

Aus der Klinik für Radiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Intraindividueller Vergleich der MRT-Kontrastmittel Gadovist und Dotarem bei histologisch  
gesicherten Brustläsionen.**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Bettina Karle

Datum der Promotion: 04.03.2022

## **Vorwort:**

Die Beteiligung im Rahmen der Publikation: Intraindividual, randomized comparison of the macrocyclic contrast agent gadobutrol and gadoterate meglumine in breast magnetic resonance imaging: Fallenberg EM, Renz DM, Karle B, Schwenke C, Ingod-Heppner B, Reles A, Engelken FJ, Huppertz A, Hamm B, Taupitz M, Eur Radiol. 2015, 25(3):837-49, erfolgte mittels Datenmanagement. Die hier dargestellten Ergebnisse basieren auf der genannten Publikation.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen.....	6
Tabellenverzeichnis.....	8
Abstract/Abstrakt.....	9
<b>1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG.....</b>	<b>12</b>
<b>2 GRUNDLAGEN.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 ÄTIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN .....</b>	<b>13</b>
<b>2.2 Anatomie und Gefäßversorgung der Mamma .....</b>	<b>14</b>
<b>2.3 Pathologische gutartige und bösartige Veränderungen der Mamma.....</b>	<b>15</b>
<b>2.3.1 Gutartige Läsionen .....</b>	<b>15</b>
2.3.1.1 Fibroadenome.....	15
<b>2.4 Precursor Läsionen .....</b>	<b>16</b>
2.4.1 Intradukatale proliferative Läsionen .....	16
2.4.2 Lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN) = Lobuläre Neoplasie (LN).....	17
2.4.3 Duktales Carcinoma in situ (DCIS) .....	18
<b>2.5 Bösartige Läsionen .....</b>	<b>19</b>
2.5.1 Invasive Mammakarzinome .....	19
2.5.1.1 Invasive Karzinom no spezial type (NST).....	19
2.5.1.2 Invasiv lobuläres Karzinom.....	20
2.5.1.3 Tubuläres Karzinom.....	21
2.5.1.4 Muzinöses Karzinom und Karzinome mit siegelringzelliger Differenzierung.....	21
2.5.1.5 Medulläres Karzinom bzw. Karzinome mit medullären Eigenschaften.....	22
<b>2.6 Pathophysiologische Grundlagen für die Einsatzbarkeit von Kontrastmitteln in der Bildgebung.....</b>	<b>22</b>

<b>3</b>	<b>DIAGNOSTISCHE VERFAHREN.....</b>	<b>24</b>
3.1	Klinische Brustuntersuchung.....	24
<b>4</b>	<b>BILDGEBENDE DIAGNOSTIK.....</b>	<b>25</b>
4.1	Mammographie.....	25
4.2	Sonographie .....	27
4.3	MRT (Magnetresonanztomographie) .....	28
4.3.1	Indikationen und Aussagekraft für die MRT .....	29
4.3.2	Untersuchungsablauf/Sequenzen .....	30
4.4	Allgemeine Befundungskriterien der dynamischen MR - Mammographie .....	31
4.4.1	Morphologie .....	31
4.4.2	KM-Verteilung.....	31
4.4.3	KM-Kinetik .....	32
4.4.3.1	Region of Interest Analyse (ROI Analyse).....	32
4.4.4	Beurteilung der aus der ROI resultieren Kurven.....	33
4.4.4.1	Kontrastmittel.....	35
<b>5</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>38</b>
5.1	Studiendesign .....	38
5.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	38
5.3	Patientinnen.....	39
5.4	MRT - Parameter.....	40
5.5	MRT Untersuchungsablauf .....	41
5.6	Kontrastmittel und Dosierung .....	41
5.7	Quantitative Analyse und histologische Aufarbeitung.....	42

5.8	Analyse der Dynamischen Daten.....	43
5.9	Statistische Analyse.....	44
6	ERGEBNISSE.....	46
7	DISKUSSION.....	53
8	Zusammenfassung.....	59
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	61
	Eidestattliche Versicherung .....	71
	Anteilerklärung.....	72
	Lebenslauf.....	73
	Danksagung.....	75

## Abkürzungsverzeichnis

ACR	American collage of Radiology
ADH	Atypische duktale Hyperplasie
AE	Adverse Event
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting and Data System
BMI	Body-Mass-Index
BRCA 1	BReast Cancer Gen 1
BRCA 2	BReast Cancer Gen 2
CC	Craniocaudal
CG	Cockroft-Gault-Formel
CIS	Carcinoma in situ
DCIS	Ductales carcinoma in situ
EIC	extensive intraduktale Komponente
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EUSOBI	European Society of Breast Imaging
FOV	Field of view
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GRE	Gradienten echo (-sequenz)
HER-2	Human epidermal growth factor receptor 2

LIN	Lobuläre intraepitheliale Neoplasie
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MOL	Mediolateral-oblique
MRT	Magnetressonanztomographie
NSF	Nephrogene systemische Fibrose
NST	Invasives karzinom, no special type
ROI	Region of Interest
TDLU	Termino-duktulo-lobuläre Einheit
TSE	Turbo spin echo (-sequenz)
UDH	Usual Duktal Hyperplasia
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WHO	World health Organisation
RE	Relative Signalintensität = Relatives Signalintensitätsenhancement
SI	Signalintensität

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: T1-Relaxivität verschiedener Kontrastmittel

Tabelle 2: Histologische Zusammenfassung der untersuchten Brustläsionen

Tabelle 3: Relatives Signalintensitätsenhancement von Gadubutrol und Gd-DOTA zum Zeitpunkt T2



## **Abstract**

### **Objectives:**

Contrast-enhanced breast MRI (CE-MRI) has been established as an accurate diagnostic tool for detecting and characterization of breast lesions. The aim of this study was directly to compare the intraindividual quantitative and qualitative enhancement parameters of two macrocyclic contrast agents, Gadobutrol (Gadovist®) and Gadoterate meglumine (Gd-DOTA, Dotarem®) of histologically proven benign and malignant breast lesions in female patients. Gadobutrol (Gadovist®) with its higher concentration (1.0 mmol) compared to Gd-DOTA (Dotarem®) with 0.5 mmol and its higher relaxivity offers an excellent potential for dynamic studies thanks to a high dynamic peak and a sharp bolus profile. The objective of this study was to reveal the non-inferiority of Gadobutrol (Gadovist®) compared to Gd-DOTA (Dotarem®) regarding the quantitative assessment of peak maximum enhancement in breast lesions compared to normal tissue.

### **Methods:**

This was a prospective, randomized, clinical, mono-center study, ethically approved. For the crossover study design, 52 women with suspected and histologically proven lesions, underwent magnetic resonance imaging (MRI), having one examination with Gadobutrol (Gadovist®) and one with Gd-DOTA (Dotarem®) on a 1,5 Tesla System, 1–7 days apart. The order of application of the contrast agents (Gadovist® first versus Dotarem® first) was randomized according to a predefined randomization list. All patients received magnetic resonance imaging with dynamic, T1-weighted and 3D gradient echo sequences. The primary endpoint was the relative SI Enhancement (RE) which was calculated as  $100 * ([SI_{post} - SI_{pre}] / SI_{pre})$ . In addition, the time to peak SI Enhancement and the postinitial contrast behavior were evaluated and compared.

### **Results:**

A total of 45 patients were enrolled in this study, with 11 benign and 34 malignant lesions. Gadobutrol (Gadovist®) has a significantly higher mean relative SI Enhancement (RE) than

Gd-DOTA (Dotarem®) ( $p < 0.0001$ ) but also showed significantly less washout (66.4%) than Gd-DOTA (Dotarem®) (75.4%) in malignant lesions ( $p = 0.048$ )

### **Conclusions:**

The higher mean relative SI Enhancement (RE) of Gadobutrol (Gadovist®) might help to increase the detection of breast lesions, particularly smaller ones. With Gd-DOTA (Dotarem®) a considerable “washout” in breast lesions was seen. This could be helpful for the detection of breast lesions and the specificity of MR-Mammography.

### **Abstrakt:**

#### **Einleitung:**

Die dynamische Magnetresonanztomographie der Mamma, nach intravenöser Kontrastmittelmittelapplikation, stellt ein etabliertes Verfahren bezüglich des Nachweises von Brustläsionen dar. Die Kontrastmittelgabe dient der Darstellung typischer morphologischer und dynamischer Charakteristika, die sowohl der Detektion als auch für die Differenzierung der Läsionen der Brust dienlich sind. Ziel dieser Studie ist der direkte Vergleich der intraindividuellen quantitativen und qualitativen Signalverstärkenden Eigenschaften der beiden makrozyklischen Kontrastmittel Gadobutrol (Gadovist®) und Gadoterate meglumine (Gd-DOTA, Dotarem®), bei histologisch nachgewiesenen benignen und malignen Läsionen der weiblichen Brust. Gadobutrol (Gadovist®) weist eine Konzentration von 1.0 mmol im Vergleich zu Gadoterate meglumine (Gd-DOTA, Dotarem®) auf, welches eine Konzentration von 0.5 mmol besitzt. Die höhere Relaxivität von Gadobutrol (Gadovist®) bietet ein hohes Potential für dynamische Studien mit sehr guter Anreicherungsdynamik in den zu untersuchenden Brustläsionen. Ziel dieser Studie war der Nachweis der Nicht- Unterlegenheit von Gadobutrol (Gadovist®) gegenüber Gadoterate meglumine (Gd-DOTA, Dotarem®) bezogen auf die Signalintensität in Brustläsionen gegenüber von Normalgewebe.

#### **Methodik:**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, klinische, Mono-Center-Studie, die ethisch geprüft ist. Für das Crossover-Studiendesign wurden 52 Frauen mit verdächtigen und histologisch nachgewiesenen Brustläsionen sowohl mit Gadobutrol (Gadovist®) als auch mit Gd-DOTA (Dotarem®) an einem MRT mit 1,5 Tesla untersucht, im Abstand von 1-7 Tagen.

Entsprechend einer vorab festgelegten Radomisationsliste wurde festgelegt welches Kontrastmittel zuerst appliziert wurde. Alle Patientinnen erhielten eine dynamische T1- gewichtete und eine 3D gradienten echo Sequenz. Der primäre Endpunkt der Studie ist das relative SI Enhancement (RE), berechnet als  $100 * ([SI_{post} - SI_{pre}] / SI_{pre})$ . Zusätzlich wurde der Zeitpunkt des Peak SI Enhancement und das postinitiale Kontrastmittelverhalten evaluiert und verglichen.

### **Ergebnisse:**

Es wurden 45 Patientinnen in dieser Studie ausgewertet, 11 mit benignen und 34 mit malignen Läsionen. Gadobutrol (Gadovist®) wies ein signifikant höheres relatives mean SI Enhancement (RE) als Gd-DOTA (Dotarem®) ( $p < 0.0001$ ) auf, zeigte jedoch ein signifikant geringes “washout” Phänomen (66.4%) als Gd-DOTA (Dotarem®) (75.4%) in malignen Läsionen ( $p = 0.048$ ).

### **Diskussion:**

Das höhere relative mean SI Enhancement (RE) von Gadobutrol (Gadovist®) kann für die Detektion von kleineren Brustläsionen genutzt werden. Gd-DOTA (Dotarem®) mit einem entsprechenden “washout” Phänomen könnte für die bessere Nachweisbarkeit von Brustläsionen hilfreich sein, ebenso wie für die Spezifität der MR-Mammographie.

## **1 Einleitung und Fragestellung**

In den westlichen Industrieländern stellt das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung der Frau dar, wobei die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland auf mehr als 71 000 Frauen pro Jahr geschätzt wird. In Deutschland erkrankt etwa jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom (1). Die regelmäßige Brustkrebsfrüherkennung mittels Mammographie (Mammographie-Screening) wird in Deutschland allen Frauen zwischen 50-69 Jahren angeboten. In dieser Altersgruppe treten 45 % der Neuerkrankungen auf. Bis zum 50. Lebensjahr erkranken 18 % der Frauen an Brustkrebs und 37 % ab dem Alter von 70 Jahren (1).

Eine frühzeitige Diagnosestellung ist für die Prognose und Therapie der Erkrankung von außerordentlicher Wichtigkeit (2).

Insbesondere die rechtzeitige Entdeckung der frühen Stadien einer Brustkrebserkrankung stellt abhängig vom Erkrankungsalter, Brustdrüsenparenchymdichte und Tumortyp eine diagnostische Herausforderung dar. Entsprechend der Vielfalt der histologischen Erscheinungsbilder, sowohl maligner als auch benigner Erkrankungen, der Brust zeigt sich diese Vielfalt auch in der klinischen Präsentation (2).

Die Mammographie zählt als einziges Verfahren zu den Brustkrebsfrüherkennungsmaßnahmen, bei dem eine Reduktion der Mortalität eindeutig nachgewiesen werden konnte (3). In dichtem bzw. unterschiedlich dichtem Brustdrüsengewebe kann jedoch die Sensitivität der Mammographie hinsichtlich der Brustkrebsdetektion insbesondere bei zunehmender Brustdrüsengewebsdichte auf unter 50 % (4), (5) abfallen.

Als weitere Bildgebungsmethode steht die dynamische Magnetresonanztomographie (MRT) nach intravenöser Kontrastmittelapplikation zur Verfügung (6). Dieses Untersuchungsverfahren zeichnet sich durch seine hohe Sensitivität von 88-100 % (7) hinsichtlich der Detektion des Mammakarzinoms aus und kann invasive Karzinome ab einer Größe von etwa 5 mm zuverlässig nachweisen (7), (8).

Bisherige Untersuchungen zur dynamischen MRT der Mamma wurden mittels des erstmals 1988 eingeführten linearen Kontrastmittels Gadopentetate dimeglumin (Magnevist®, Bayer Health Care Pharmaceuticals) durchgeführt.

In vielen unterschiedlichen Studien wurde die Signalwirkung im Rahmen der dynamischen MR-Mammographie untersucht und ist Bestandteil der MRT Untersuchung der Brust (9).

Durch die pathologische Verteilung des Kontrastmittels ergeben sich typische morphologische und dynamische Charakteristika, welche sowohl der Detektion als auch der Differenzierung von benignen und malignen Läsionen der Brust dienen.

Magnevist® zählt aufgrund seiner chemischen Struktur zu den chemisch instabileren linearen Kontrastmitteln. In freier Form bindet Gadolinium ( $Gd^{3+}$ ) an Phosphate, wodurch es zu einer Anreicherung in den unterschiedlichen Geweben kommen kann (z.B. Haut, Lunge, Leber). Lagert sich das Gadolinium in der Haut ab, kann es zu lebensgefährlichen Komplikationen wie der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) kommen (10).

Als Alternative stehen Kontrastmittel mit makrozyklischen Strukturen zur Verfügung. Das Gadolinium wird bei diesen Kontrastmitteln von einer Ringstruktur umgeben, sodass ein stabiles Bindungsverhalten entsteht und weniger Gadolinium freigesetzt wird.

Ziel dieser Untersuchung ist es, die dynamischen und signalverstärkenden Eigenschaften eines nichtionischen (Gadovist®) und eines ionischen (Dotarem®) makrozyklischen Kontrastmittels zu analysieren und die Frage zu klären, ob diese Kontrastmittel ein identisches Verhalten zu dem erprobten linearen (ionischen) Magnevist® aufweisen.

Des Weiteren soll geklärt werden, ob ein unterschiedliches Anreicherungsverhalten der beiden makrozyklischen Kontrastmittel besteht und dadurch ein wesentlicher Einfluss auf die signalverstärkenden Eigenschaften ausgeübt wird.

## **2 Grundlagen**

### **2.1 Ätiologie und Risikofaktoren**

Die Entstehungsursachen des Mammakarzinoms können als multifaktoriell angesehen werden. Soweit heute bekannt ist, spielen bei der Ausbildung des Brustkrebses sowohl genetische Dispositionen (z. B. bezogen auf die Hochrisiko Tumorsuppressorgene BRCA1 und BRCA2), hormonelle wie auch soziale Einflüsse eine Rolle. Weiterhin ist bekannt, dass familiäre Disposition (vermehrte Brustkrebsfälle in der Familie) zu einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit führt, wenn eine verwandte Person ersten Grades bereits betroffen ist. Es besteht dann eine etwa doppelte bis dreifache Wahrscheinlichkeit, ebenfalls an einem Mammakarzinom zu erkranken (11).

Bei einer bereits vorausgegangenen Karzinomerkrankung des Ovars lag das Risiko, nach einem 10-Jahres-Intervall zusätzlich an einem Mammakarzinom zu erkranken, bei Trägerinnen einer pathogenen Mutation im BRCA-1-Gen bei 12 % und bei BRCA-2-Mutationsträgerinnen bei 2 % (12).

Als weitere Risikofaktoren werden eine frühe Menarche (< 12 Jahre), eine späte Menopause (> 52 Jahre), Nullipara, eine späte erste Geburt (> 30 Jahre) sowie deutliches Übergewicht gesehen.

Liegt der Beginn der Menarche in einem Alter von  $\leq 11$  Jahren, besteht ein dreifaches relatives Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, im Verhältnis zu einem Menarche Beginn in einem Alter von  $\geq 14$  Jahren. Eine hormonelle Kontrazeption vor dem 20. Lebensjahr lässt das relative Risiko für die Entstehung einer Brustkrebskrank auf 1,25 - 3,3 steigen (13).

Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko besteht ebenfalls bei einer späten Menopause, insbesondere, wenn der Menopausenbeginn erst im Alter von  $\geq 55$  Jahren eintritt (13).

Eine bestehende Adipositas bzw. ein hoher Body-Mass-Index (BMI) im Zeitraum der Postmenopause steigert die Inzidenz, an einem Mammakarzinom zu erkranken, um den Faktor 2-3. Als Erklärung kann die verstärkte Aromatisierung von androgenen Prohormonen in Östrogene im peripheren Fettgewebe gesehen werden (14).

Es konnte gezeigt werden, dass eine Langzeitsubstitution mit Östrogen +/- Progesteron in der Postmenopause die Inzidenz für die Entstehung eines Mammakarzinoms um 60-85 % erhöhte, wobei sich insbesondere das Risiko, primär an einem duktalem Karzinom zu erkranken, um 50 % erhöhte (15).

Liegt jedoch eine familiäre Disposition vor, ist das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken unabhängig von der Dauer der Östrogensubstitution (16).

Auf Grund der Tatsache, dass das Mammakarzinom sowohl multifokal und multizentrisch als auch bilateral auftreten kann, lässt sich eine Erkrankung des gesamten laktierenden Systems vermuten.

## **2.2 Anatomie und Gefäßversorgung der Mamma**

Bei der Mamma, die auf der Fascia pectoralis des M. pectoralis major in gewissen Grenzen verschieblich ist, lassen sich zwei Hauptbestandteile unterscheiden, der Drüsenkörper oder das Parenchym sowie der Fettkörper. Der Drüsenkörper gliedert sich in 15 bis 25 einzelne tubulo-

alveoläre Drüsen. Jede tubulo-alveoläre Einzeldrüse enthält Milchgänge (Ductus lactifer[i]) sowie einen Hauptausführungsgang (Ductus lactifer colligens), der sich unter dem Warzenhof der Mamma zu einem Milchsack (Sinus lactifer) erweitert (17) und auf der Oberfläche der Mamille mündet. Im Inneren der Brust laufen die Milchgänge strahlenförmig auf die Brustwarze zu, die vom Warzenhof (Areola mammae) umgeben ist.

Die arterielle Gefäßversorgung erfolgt für den medialen Anteil der Mamma über die Rami mammarii mediales aus der 2.–4. Intercostalarterie (aus der A. thoracica interna). Der laterale und kraniale Anteil wird über die Rami mammarii laterales aus der A. thoracica lateralis (aus der Arteria axillaris), der A. thoracoacromialis und der A. thoracodorsalis versorgt. Der venöse Abfluss erfolgt unter anderem durch tiefe Venen (Vv. thoracicae internae und laterales), die mit den dazugehörigen Arterien verlaufen (18).

### **2.3 Pathologische gutartige und bösartige Veränderungen der Mamma**

Die meisten pathologischen Veränderungen der Mamma gehen aus dem Drüsenkörper hervor. Im Folgenden werden die wichtigsten Mammapathologien beschrieben.

#### **2.3.1 Gutartige Läsionen**

##### **2.3.1.1 Fibroadenome**

Fibroadenome stellen die häufigste gutartige Veränderung in der weiblichen Brust dar (19).

Sie sind Mischtumore des Lobulus und gehen mit der Proliferation epithelialer und mesenchymaler Lobusanteile einher. Im Allgemeinen sind sie glatt begrenzt. Ihre Klassifikation basiert sowohl auf ihrer histologischen Einteilung (intrakanikulär bzw. perikanikulär) als auch ihrer Größe (20) (21).

Pathogenetisch wird eine hormonelle Dysregulation vermutet, die zu den hormonell induzierten hyperplasiogenen Tumoren des lobulären Bindegewebes führt. Stimulierend auf die Entstehung von Fibroadenomen wirken Östrogen und Progesteron, aber auch Schwangerschaft und Laktation. In der Menopause wiederum können atrophische Veränderungen bestehen (22).

Histologisch weisen Riesenfibroadenome weniger lobuläre Anteile als einfache Fibroadenome auf, unterliegen jedoch nicht der malignen Transformation (23).

In nur 0,1–0,3 % der Fälle können vorwiegend in-situ-Karzinome (CIS) in Fibroadenomen nachgewiesen werden (19), wobei hierbei auch ein gering erhöhtes Auftreten von lobulären

Carcinomata in situ (LCIS = LIN) im Vergleich zu duktalem Carcinomata in situ (DCIS) beschrieben wurde (24).

Es konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit einem Fibroadenom ein leicht erhöhtes Risiko (0.002-0.0125 %) besteht, an einem Mammakarzinom zu erkranken (24), (25).

Fibroadenome können in allen Altersgruppen auftreten, zeigen jedoch eine Häufung sowohl nach der Pubertät und im 3. und 4. Lebensjahrzehnt als auch vor der Menopause. Zu beachten ist, dass nach dem 4. Lebensjahrzehnt die Inzidenz für das Auftreten eines Fibroadenoms abnimmt, gleichzeitig aber die Inzidenz für das Auftreten eines Mammakarzinoms steigt (26).

Vom Fibroadenom abgegrenzt werden muss der Phylloides-Tumor, der in der histopathologischen Untersuchung ein zellreicheres Stroma aufweist. Um ein benignes von einem malignen Wachstum abzugrenzen, werden die charakteristischen Stromamerkmale, nämlich die Zellularität, Pleomorphie, mitotische Aktivität und Verteilungsmuster beurteilt (13).

Hierbei weisen die benignen phylloiden Tumore ein ca.20 %iges Lokalrezidivrisiko nach operativer Entfernung auf, besitzen jedoch kein Metastasierungsrisiko. Die malignen Phylloides-Tumore hingegen zeigen ein bis zu 25 %iges Metastasierungsrisiko (20).

## **2.4 Precursor Läsionen**

### **2.4.1 Intraduktale proliferative Läsionen**

Allgemein handelt es sich hierbei um verschiedene intraduktale Proliferationen, die alle den gleichen Ausgangsort, nämlich die termino-dukulo-lobuläre Einheit (TDLU) aufweisen. Es besteht ein in unterschiedlichem Ausmaß auftretendes erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines invasiven Mammakarzinoms (13).

Bei der duktalem Hyperplasie ohne Atypien (Usual Duktal Hyperplasia = UDH) treten mindestens zwei Zelltypen (luminal und basal/myoepithelial und/oder metaplastische apokrine Zellen) ohne Atypien auf (13).

Das Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms kann gegenüber der gesunden Bevölkerung mit einem 1,5-2-fachen Risiko eingeordnet werden (13).

Die atypische duktalem Hyperplasie (ADH) wird als klonale, neoplastische intraduktale Epithelproliferation gesehen. Gekennzeichnet ist sie durch gleichmäßig verteilte, uniforme



atypische Zellen, welche u. a. Mikropapillen ausbilden und mit einem soliden oder kribriformen Wachstumsmuster einhergehen können. Nekrosen werden nicht gefunden. Das Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms innerhalb der nächsten 10-15 Jahre ist um das 4-5fache gegenüber der Normalbevölkerung erhöht (27).

#### 2.4.2 Lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN) = Lobuläre Neoplasie (LN)

Der Begriff lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN1-3) fasst sowohl Veränderungen im Sinne einer atypischen lobulären Hyperplasie (ALH) als auch das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) ein (28).

Die lobuläre intraepitheliale Neoplasie beinhaltet das gesamte Spektrum atypischer Epithelproliferationen, die aus den TDLE(s) (Terminale duktulo – lobuläre Einheit) abstammen und durch die Proliferation von zumeist kleinen und nicht kohäsiven Zellen charakterisiert sind (13).

Die Kategorie der LIN umfasst sowohl die klassischen als auch die pleomorphen Carcinomata in situ und wird nach morphologischen Kriterien eingeteilt (LIN 1-3).

LIN 1 beinhaltet u.a. die atypische lobuläre Hyperplasie (ALH), bei der sich eine neoplastische Proliferation des lobulären Epithels zeigt. Die Azini (lobuläre Drüsenendstücke) sind nur zum Teil mit großen runden Zellkernen (bis ca. 50 %) ausgefüllt.

LIN 2 beinhaltet das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS), bei dem die Azini durch nahezu gleichförmige gewucherte Zellen mit kleinen Kernen ausgefüllt sind (29)

LIN 3 repräsentiert u. a. eine pleomorphe lobuläre Neoplasie, der ein höheres Progressionsrisiko zugeschrieben wird als einer LIN 1 oder LIN 2 (29). Bei der LIN 3 zeigt sich eine maximale Distension der TDLE.

In einzelnen Fällen kann die Schwierigkeit bestehen, eine lobuläre intraepitheliale Neoplasie von einem soliden Low-grade-DCIS zu unterscheiden. Dies kann dann ggf. durch den immunhistochemischen Nachweis von E-Cadherin gelingen, da sich die lobuläre intraepitheliale Neoplasie E-Cadherin-negativ und das DCIS E-Cadherin-positiv darstellt (13).

Die lobuläre intraepitheliale Neoplasie zeigt als Besonderheit häufig ein sowohl multizentrisches als auch bilaterales Auftreten. Prinzipiell kann die LIN als Indikatorläsion für ein erhöhtes

Karzinomrisiko angesehen werden, und das relative Risiko im Vergleich zur gesunden Bevölkerung an einem Mammakarzinom zu erkranken ist um den Faktor 6,9–12 erhöht (13).

#### 2.4.3 Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Das duktales Carcinoma in situ wird in der aktuellen WHO- Klassifikation entsprechend seinem Ursprungsort als neoplastische, intraduktale Läsion definiert (30)

Durch die erhöhte Proliferation der Tumorzellen in den TDLU(s) mit subtil bis stark atypischen und transformierten Zellen werden nicht nur die terminalen Gangsysteme, sondern der gesamte Lobulus befallen. Es kommt zu einer Ausweitung der TDLU(s), wobei die Basalmembran nicht überschritten wird und keine Invasion ins umgebende Stroma erfolgt (30).

Eine sogenannte Pseudoinvasion, die z. B. durch eine duktales Sklerose mit Einschluss atypischer Epithelkomplexe als Mikroinvasion fehlinterpretiert werden könnte, kann durch entsprechende immunhistochemische Untersuchungen (u. a. p63- Marker zum Nachweis von Myoepithelien) (13) abgeklärt werden.

In der WHO- Klassifikation wird das DCIS als inhärent, jedoch nicht mit unbedingt obligater Tendenz zur Progression zu einem invasiven Mammakarzinom charakterisiert (30).

Allerdings besteht ein relatives Risiko mit einem Faktor 8-11, ein invasives Karzinom zu entwickeln (30). Eine Abgrenzung gegenüber der ADH bei einem kleinen Low-grade bzw. Non-high-grade DCIS stellt sich jedoch als notwendig dar (13).

Im Gegensatz zum LCIS kann das DCIS als Präkanzerose (31) betrachtet werden, da unbehandelt ca. 30-50 % der betroffenen Patientinnen ein invasives Karzinom entwickeln (31) (27).

Bei der Einteilung des DCIS werden 5 Architekturmuster unterschieden. Als histopathologisches Hauptmerkmal kann die Ausbreitung innerhalb der Brustdrüsengänge bei fehlender Stromainvasion betrachtet werden. Das DCIS vom Komedotyp (32) weist in der histologischen Untersuchung ein mehrschichtiges neoplastisches Epithel, umgeben von einer zentralen Nekrosezone (33) auf. Diese Nekrosezonen wiederum enthalten Mikroverkalkungen, die in der Bildgebung (Mammographie) richtungsweisend sind und sich charakteristischerweise als lineare, verzweigte Verkalkungen darstellen.

Des Weiteren treten der kribriforme Typ (siebartiges Proliferationsmuster mit gleichmäßig verteilten, kreisrunden Sekundärlumina), der papilläre Typ (Epithelproliferate mit fibrovaskulärem Gerüst), der solide Typ (durch atypisches Epithel ausgefüllte Gangstrukturen) sowie der mikropapilläre Typ (pseudopapilläre Zellproliferate ohne fibrovaskuläres Gerüst) auf (13), (33).

Da intratumoral verschiedene Architekturmuster vorliegen können, kommt es somit häufig zu einem Auftreten von Mischformen (13).

Sowohl der solide als auch der kribriforme Typ bleiben mit ihrem Wachstum meistens auf einen Quadranten begrenzt. Allerdings hat sich für diese beiden histologischen Subgruppen in der multivariaten Analyse des Trial 10853 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ein signifikant erhöhtes Lokalrezidivrisiko gezeigt (34).

Um die Diagnose des DCIS zu standardisieren, erfolgen das Grading und die Klassifikation sowohl am Stanz- oder Vakuumbiopsiematerial als auch am Exzidat (13). Die Bestimmung des Kernmaligntätsgrades (nukleäres Grading) orientiert sich an den Empfehlungen des Consensus Conference Committee von 1999 (35), (13).

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass sich das hochdifferenzierte invasive Karzinom am ehesten aus einem Low-grade DCIS entwickelt und das gering differenzierte Karzinom aus einem High-grade DCIS (33).

## **2.5 Bösartige Läsionen**

### **2.5.1 Invasive Mammakarzinome**

In der aktuellen WHO-Klassifikation (29) wird das invasive Mammakarzinom in verschiedene Typen unterteilt. Aufgrund der prognostischen Relevanz erfolgt gemäß der WHO-Klassifikation die Abgrenzung der „reinen“ speziellen Typen von gemischten Karzinomtypen. Als „reiner“ Typ gilt ein Karzinom dann, wenn mind. 90 % des Tumors das für ihn jeweils charakteristische Muster aufweist (36). Liegt der Anteil des Tumors, welcher kein spezialisiertes Muster aufzeigt bei >10 %, besteht ein gemischter Typ (36).

#### **2.5.1.1 Invasives Karzinom no special type (NST)**

Das invasive Karzinom, kein spezieller Typ (no special type, NST) stellt den häufigsten malignen Tumortyp dar und tritt mit einer Häufigkeit von 50-80 % (36) auf. Es besteht aus einer heterogenen

Gruppe von Tumoren, die keine speziellen Zelldifferenzierungsmerkmale aufweisen, um einem speziellen histologischen Typ zugeordnet werden zu können (36). „Um als invasives Karzinom NST klassifiziert zu werden, muss ein Tumor nach sorgfältiger Untersuchung repräsentativer Schnitte ein nicht spezialisiertes Muster in über 50 % seiner Masse zeigen“ (36).

Es entsteht im Endbereich der Milchgänge und durchbricht hier die Basalmembran.

Histopathologisch können die einzelnen Zellen ein unterschiedliches Erscheinungsbild aufweisen und während des Wachstums z. B. Drüsenschläuche nachahmen oder aber auch, ähnlich den intraduktalen Karzinomen, an den bestehenden Gangstrukturen voranwachsen. Histologisch zeigen sich zum einen ein unterschiedlich stark ausgeprägtes desmoplastisches oder sklerosiertes Stroma, zum anderen unterschiedlich geformte Kerne (30).

Oftmals findet man neben dem invasiven Karzinom NST Areale unterschiedlicher Ausdehnung von In-situ-Karzinomen, die zum Teil eine größere Ausdehnung als der invasive Anteil aufweisen können (30).

Beträgt hierbei der intraduktale Tumoranteil 25 % des gesamten Tumoranteils und breitet sich zudem weit über den Bereich des invasiven Tumoranteils hinaus aus, wird dies als extensive intraduktale Komponente (EIC) bezeichnet (37)

Hinsichtlich der Prognose, die u. a. durch die etablierten Parameter wie Nodalstatus und Grading beeinflusst wird, ist die des invasiven Typs NST im Vergleich zur Gesamtgruppe aller Mammakarzinome gleich oder etwas schlechter (36).

Eine Steroidhormonrezeptorexpression (Östrogen und Progesteron) findet sich bei ca. 70-80 %, die HER2-Überexpression bzw. -Amplifikation liegt in ca. 10-15 % der Fälle vor (36).

#### 2.5.1.2 Invasiv lobuläres Karzinom

Das invasiv lobuläre Karzinom tritt mit einer Häufigkeit von ca. 5-15 % (30), (36) auf und zeigt histologisch unter anderem eine diffuse Infiltration ins Gewebe sowie eine oftmals begleitende desmoplastische Reaktion. Gekennzeichnet ist das klassische Erscheinungsbild durch seine Kleinzelligkeit, ein zusammenhängender Zellverband besteht nicht (30). In mindestens 90 % der Fälle stellt sich bei der klassischen Form der invasiv lobulären Karzinome eine assoziierte lobuläre Neoplasie dar (36). Zudem werden neben dem klassischen invasiven lobulären Karzinom weitere morphologische Subtypen (solide, alveolär, pleomorph, tubulo-lobulär sowie Mischtypen) abgegrenzt (36).

Bei den invasiv lobulären Karzinomen stellt sich jedoch kennzeichnend sowohl ein multifokales (9-31 %) als auch bilaterales (6–47 %) Auftreten dar (36). Hinsichtlich der Prognose besteht ein Unterschied zu den invasiven NST-Karzinomen bezüglich des Progressionsrisikos in den ersten Jahren nach Diagnosestellung, das geringer ist. Im Vergleich besteht aber ein schlechteres Langzeitüberleben (10-Jahres Überlebenskurven) (36).

Auch beim invasiv lobulären Karzinom findet sich eine Steroidhormonrezeptorexpression, die HER2-Überexpression bzw. -Amplifikation ist jedoch selten (36).

#### 2.5.1.3 Tubuläres Karzinom

Das reine tubuläre Karzinom tritt mit einer Häufigkeit von ca. 2 % auf (30) und stellt sich als gut differenzierter Tumor dar, der histologisch aus Gangwucherungen in tubulärer Formation besteht. Die Tubuli werden mit einreihigem, kubischem Epithel ausgekleidet (30). Häufig sind sie von sklerosierendem Stroma umgeben und wachsen in das Mammafettgewebe ein. Die Zellkerne sind gering hyperchromatisch und weisen nur kleine unauffällige Nukleolen auf, Mitosen sind selten (36). Mikroverkalkungen können, müssen aber nicht vorhanden sein (30).

Bei einem „reinen“ tubulären Karzinom muss der Tumor zu > 90 % aus tubulären Strukturen bestehen und die o. g. weiteren strukturellen und zytologischen Kriterien aufweisen (36). Dies ist insofern bedeutsam, da das reine tubuläre Karzinom eine exzellente Prognose (36) aufweist. Bei mehr als 90 % der Betroffenen besteht eine krankheitsfreie 10-Jahres-Überlebensrate (36).

Es findet sich in der Regel eine Steroidhormonrezeptorexpression, jedoch keine HER2-Überexpression bzw. -Amplifikation (36). Die Wachstumsfraktion ist niedrig (30).

#### 2.5.1.4 Muzinöses Karzinom und Karzinome mit siegelringzelliger Differenzierung

Das (rein) muzinöse Karzinom tritt nur in ca. 2 % der Fälle auf und stellt sich histologisch in Form eines gut abgrenzbaren Knotens mit gallertartiger Schnittfläche dar. Die Tumorepithelien produzieren Schleimmengen, die im Extrazellulärraum deponiert werden und oftmals schon mit bloßem Auge erkannt werden können (30). Die in Nestern angeordneten aggregierten Tumorzellen, die unterschiedliche Formen und Größen aufweisen können, sind in sogenannten Schleimseen verteilt (30). Das muzinöse Karzinom kann sowohl in einer reinen als auch in einer Mischform vorkommen, welche dann z. B. eine invasiv duktales Komponente beinhalten kann. Im Gegensatz zur WHO Klassifikation von 2003 erfolgt die Einstufung als muzinöses Karzinom, wenn der Tumor in > 90 % die charakteristische Morphologie aufweist (27).

Das rein muzinöse Karzinom wird dann weiterhin unterteilt in eine zellarme (Typ A) sowie eine zellreiche Form mit großen Zellclustern (Typ B) (27).

Die Prognose ist insbesondere bei älteren Patientinnen sehr gut und liegt bei 80-100 % (10-Jahres-Überlebensrate) (30).

Es findet sich in der Regel eine Steroidhormonrezeptorexpression, jedoch meistens keine HER2-Überexpression bzw. -Amplifikation (36).

#### 2.5.1.5 Medulläres Karzinom bzw. Karzinome mit medullären Eigenschaften

Das medulläre Karzinom (24d) tritt mit einer Häufigkeit von weniger als 1 % auf und ist histologisch sehr zellreich und stromaarm. Es zeigt eine mäßig bis starke Kernpleomorphie mit zahlreichen Mitosen und einem synzytialen Wachstumsmuster (36). Aufgrund seiner histologischen Beschaffenheit zeigt das medulläre Karzinom eine zirkuläre scharfe Begrenzung (36). Die Diagnose eines medullären Karzinoms wird gestellt, wenn alle o. g. Kriterien erfüllt sind und erfordert die Abgrenzung gegenüber einem invasiv duktalem Karzinom (36).

Da bei den auch auftretenden atypischen medullären Karzinomen (36) nicht alle geforderten Kriterien eines typisch medullären Karzinoms erfüllt werden, sollten diese als invasive Karzinome NST spezifiziert werden. Aktuell wird jedoch empfohlen, Karzinome mit den Eigenschaften scharfe Begrenzung, synzytiales Wachstumsmuster, High-grade-Kerne und prominentes lymphoides Zellinfiltrat (36) als Karzinome mit medullären Eigenschaften zusammenzufassen (36).

Die 10-Jahres-Überlebensrate der klassischen medullären Karzinome ist günstiger als die eines niedrig differenzierten NST-Karzinoms (36) und wird u.a. „auf molekularer Ebene einem B-Zell/Plasmazell-Metagen zugeschrieben“ (36).

Medulläre Karzinome stellen sich meistens ohne Steroidhormonrezeptorexpression oder HER2-Überexpression bzw. -Amplifikation, also triple-negativ (36) dar.

## **2.6 Pathophysiologische Grundlagen für die Einsetzbarkeit von Kontrastmitteln in der Bildgebung**

Um die verschiedenen Läsionen in der Bildgebung sichtbar zu machen, kann man bei diesen Untersuchungen zusätzlich Kontrastmittel einsetzen.

Grundlage hierfür ist die Tatsache, dass bei Tumorwachstum die Angiogenese, also die Entstehung neuer Blutgefäße im Tumor, einen wichtigen Aspekt darstellt. Zu Beginn erfolgt die Versorgung des Tumors mittels Diffusion. Um ein weiteres Wachstum der invasiven Tumoren zu ermöglichen, reicht ab einer bestimmten Größe die alleinige Versorgung durch Diffusion nicht aus. Es ist eine eigene Gefäßversorgung des Tumors notwendig.

Durch die Hypoxie im Tumor wird ein Freisetzen von VEGF (vascular endothelial growth factor) bedingt, der ein Wachstum neuer Gefäße aus der Tumorumgebung zum Tumor initiiert. Zusätzlich übernehmen Tumore zumindest teilweise das Gefäßnetz des Gesamtorganismus. Davon betroffene Gefäßabschnitte werden dann sowohl qualitativ als auch quantitativ verändert.

Bei den meisten malignen Tumoren wird auf Grund der Möglichkeit der Neoangiogenese die Bildung neuer Gefäße, aber auch der weitere Ausbau schon bestehender Kapillaren anregt (38). Dadurch kommt es im Tumor sowohl zu einer Neugestaltung der Gefäßstruktur als auch der Architektur. Es besteht ein inhomogenes Gefäßnetz, wobei der Tumorrand meist besser durchblutet ist als das Zentrum. Da das Gefäßnetz aber langsamer ausgebildet wird als das Tumorwachstum voranschreitet, kommt es im Zentrum zu einem vermehrten Untergang von Tumorgewebe. Des Weiteren bestehen in malignen Tumoren Kaliberschwankungen in den Gefäßen. Dies kommt zum einen dadurch zustande, dass das Gefäßnetz durch das voranschreitende Tumorwachstum sehr stark ausgeweitet wird und zum anderen ein erhöhter Gewebsdruck zur Komprimierung der Gefäße führt. Da Gefäße in malignen Tumoren ein unregelmäßiges Aufteilungsmuster erkennen lassen, kann es zu einer Richtungsänderung der Gefäße sowie zu Gefäßabbrüchen mit der Ausbildung arterio-venöser Kurzschlüsse kommen. Dies kann sowohl zur Strömungsumkehr in den Gefäßen als auch zu einer Stase führen (39). Des Weiteren zeigen die Gefäßnetze in malignen Tumoren einen pathologischen Aufbau der Gefäßwandarchitektur mit endothelialen Gefäßlecks, wodurch es zu einem beschleunigten Übertritt des Kontrastmittels in den interstitiellen Raum kommt, aber auch die Anreicherung des Kontrastmittels im Tumorgewebe ermöglicht wird (40) (41). Dieses Kontrastmittelverhalten macht man sich in kontrastmittelverstärkenden Untersuchungen zunutze.

### **3 Diagnostische Verfahren**

Neben der klinischen Untersuchung wird die Mammadiagnostik sowohl durch bildgebende als auch durch interventionelle Verfahren ergänzt. Hierzu zählen sowohl als Standardverfahren die Mammographie, die Sonographie und die Biopsie als auch die MRT mit Kontrastmittelgabe, die vorwiegend ergänzend eingesetzt wird (42).

Die alleinige Mammographie besitzt nur eine Sensitivität zwischen 69 -75 % (43). Kombiniert man jedoch die Mammographie mit der sonographischen Untersuchung, kann eine Steigerung der Sensitivität und Spezifität auf über 90 % bei der Brustkrebsdetektion erreicht werden (44).

Die dynamische MRT nach intravenöser Kontrastmittelapplikation hat in den letzten Jahren zunehmend besonders bei dichtem Brustdrüsengewebe an Bedeutung gewonnen und zeichnet sich durch ihre hohe Sensitivität von 88-100 % bei der Detektion des Mammakarzinoms aus (7).

Durch die mittels intravenöser Kontrastmittelgabe gestützte MRT erhält man die Möglichkeit, invasive Karzinome ab einer Größe von etwa 5 mm zuverlässig nachzuweisen (7) (8).

#### **3.1 Klinische Brustuntersuchung**

Im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung wird die klinische Untersuchung der Brust als fester Bestandteil im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung eingestuft und beinhaltet sowohl die ausführliche Anamnese als auch die Inspektion und Palpation der Brust sowie Axilla (36). Wird hierbei ein auffälliger Befund erhoben, empfiehlt sich die zeitnahe Einleitung der bildgebenden Diagnostik (13). Die Brustuntersuchung bei prämenopausalen Frauen wird nach erfolgter Abbruchblutung durchgeführt (13).

Bei der Inspektion der Brust sollte u. a. neben der Begutachtung der Brusthaut (z. B. bestehende Rötungen und Schwellungen) auch der Mamillen-Areola-Komplex (z. B. Retraktionen der Mamille) in Augenschein genommen werden (13). Die Palpation sollte in überlappender Technik inklusive des Brustwarzenbereiches erfolgen, um eventuelle Absonderungen aus den Milchgängen zu erfassen (13).

Die erhobenen Befunde werden seitengetreunt und bezogen auf die Einteilung der Brust in jeweils vier Quadranten dokumentiert. Hierbei ist u. a. der Nachweis eines Knotens mit Größe, Konsistenz und Tiefenausdehnung sowie die Beschaffenheit des umgebenden Gewebes zu beschreiben (13).



## **4 Bildgebende Diagnostik**

### **4.1 Mammographie**

Die Mammographie zählt zu den am besten standardisierten Methoden und stellt weiterhin die wichtigste Bildgebung in der Mammadiagnostik dar (13).

Bei der mammographischen Untersuchung werden Standardaufnahmen in kraniokaudaler (CC) und mediolateral-obliquier (MOL) Ebene mit weichen Röntgenstrahlen (25-35 KeV) angefertigt (45). Vor Beginn der Aufnahmen erfolgt eine Komprimierung der Brust, um eine Verminderung der Strahlendosis und die Vermeidung von Bewegungsunschärfen zu erreichen. Die Darstellung des Musculus pectoralis muss erfolgen, um thoraxwandnahe Malignome nicht zu übersehen. Zusatzaufnahmen, wie z. B. eine Vergrößerungsaufnahme können bei unklaren Veränderungen (Herdbefunden) und zur weiteren Abklärung von Mikroverkalkungen durchgeführt werden (45).

Die Mammographie gibt die unterschiedlichen Absorptionsunterschiede zwischen Haut, Fettgewebe, Drüsengewebe und Verkalkungen wieder, wobei normales Brustdrüsengewebe als homogenes Verschattungsbild, ein Karzinom hingegen in der Regel als irregulär begrenzte Struktur mit Ausstrahlungen (Spiculae) in alle Richtungen in das umliegende Gewebe zur Darstellung kommt (46). Die zur Haut ausstrahlenden Spiculae können entsprechende Haut- und Retraktionsphänomene bedingen (46).

Auftretende duktale Verkalkungen können z. B. irregulär konfiguriert sein und u. a. ein Hinweis auf ein DCIS als auch ein aus einem DCIS hervorgegangenes invasives Karzinom, NST darstellen (45). Das invasive Karzinom, NST stellt sich mammographisch in der Regel neben der irregulären Konfiguration unscharf oder spikuliert begrenzt sowie iso- oder hypodens dar (46).

Liegen Mikroverkalkungen in der Umgebung eines Karzinoms vor, kann dies ein Hinweis auf eine sogenannte „extensive intraductale Komponente“ (EIC) und somit ein Zeichen für einen zusätzlichen Tumorbefall in den Milchgängen sein (46).

Beim invasiv lobulären Karzinom tritt im Vergleich zum invasiven Karzinom, NST häufiger eine Retraktion der Brustwarze als auch eine asymmetrisch verkleinerte Brust auf (47) und es kann sowohl in herdförmiger als auch diffuser Ausbreitungsform zur Darstellung kommen (46). Sowohl das DCIS als auch das invasiv-lobuläre Mammakarzinom stellen typischerweise nicht-raumfordernde Veränderungen dar und sind bei fehlenden Verkalkungen schwer bis gar nicht zu detektieren (46).

Zur Gruppe der Verkalkungen, die nicht duktafen oder lobulären Ursprungs sind, zählen z. B. Fibroadenome oder Papillome. Hierbei weisen ältere, regressiv veränderte Fibroadenome eine grobschollige, irreguläre, strahlendichte und im Randbereich scharf begrenzte Verkalkung auf. Papillome, die verkalken, zeigen hingegen ein grobes und bizarres Verkalkungsmuster (45).

Intramammäre Makroverkalkungen sind in der Regel benigne und stellen z. B. Gefäßverkalkungen oder Narbenkalk (46) dar.

Folgende Indikationen zur Durchführung einer Mammographie bestehen: klinisch auffälliger ärztlicher Untersuchungsbefund, positiver Sonographie-Befund, asymptomatische Frauen > 70 Jahre, Mammographie-Screening (Frauen im Alter von 50-69 Jahren), familiäres Brustkrebsrisiko sowie Hochrisiko-Situation (z. B. nachgewiesene Mutation in den Tumorsuppressorgenen BRCA1 oder BRCA2) (13).

Die Mammographie ist die einzige Methode der Brustkrebsfrüherkennungsmaßnahmen, bei der eine Reduktion der Mortalität eindeutig nachgewiesen werden konnte (36). In der Altersgruppe zwischen 50 und 70 Jahren kann bei mammographischem Screening die Mortalität um ca. 22 % gesenkt werden. Es ist hierbei allerdings zu beachten, dass bei Frauen in der Altersgruppe zwischen 40 und 49 Jahren nur eine Senkung der Mortalität um ca. 15 % erreicht werden konnte (36). Dieser Effekt erklärt sich aufgrund des bei jüngeren Frauen bestehenden dichteren Brustdrüsenparenchyms und einer dadurch erschwerten Beurteilbarkeit (36).

Um einen Anhalt für die diagnostische Genauigkeit der Mammographie zu geben, wird die Dichte des Brustparenchyms beschrieben. Dies erfolgt anhand der Klassifikation des American Collage of Radiology (ACR) (46).

In der 5. Edition des ACR-BI-RADS Atlas (Breast Imaging-Reporting and Data System) wurden die folgenden vier Dichtekategorien festgelegt: Dichtekategorie A: hier besteht ein nahezu vollständig lipomatöses Parenchymmuster. Bei der Dichtekategorie B treten unregelmäßig verteilte Areale mit fibroglandulärem Parenchymmuster auf und in der Dichtekategorie C zeigt sich ein inhomogenes dichtes Parenchymmuster, welches kleine Herdbefunde maskieren kann. Ein extrem dichtes Parenchymmuster hat die Dichtekategorie D (48).

Die Mammographie erreicht eine Sensitivität von bis zu 90 % für alle Tumoren (49). In fettreichem Brustdrüsenewebe liegt diese sogar bei annähernd 100 %, wobei mit zunehmender Dichte des

Brustdrüsengewebes eine Reduktion der Treffsicherheit entsteht, da kleine Karzinome ohne Mikroverkalkungen oder diffus wachsende Malignome nicht differenziert werden können (49).

Mit zunehmender Parenchymdichte, das heißt wiederum abnehmender mammographischer Transparenz, fällt die Sensitivität der Methode jedoch auf bis zu 42 % (46).

Liegt in der Dichtekategorie A die Sensitivität noch bei > 98 %, fällt diese bei einer ACR – Dichtekategorie D auf < 50 % (48) (46).

In diesen Fällen führte eine zusätzliche sonographische Untersuchung im Rahmen des Mammographie-Screenings bei Patientinnen mit den ACR-Dichtekategorien C und D zu einer Verbesserung der Rate detektierter Mammakarzinome (48).

## **4.2 Sonographie**

Die sonographische Untersuchung der Brust, bei welcher Schallimpulse je nach Gewebeart unterschiedlich reflektiert werden und so die Darstellung von intramammären Läsionen erlaubt, eignet sich als wichtige ergänzende Untersuchung bei mammographisch auffälligen Befunden zur weiteren Abklärung, sowie ergänzend wenn mammographische Herdbefunde „teilweise oder auch vollständig durch mammographisch dichte Parenchymstrukturen überlagert werden“ (13). Sie dient als zusätzliche Untersuchung bei hoher mammographischer Dichte (ACR-Dichtekategorien C und D), um die in diesem Fall begrenzte Sensitivität der Mammographie anzuheben (50). Bei Patientinnen < 40 Jahre mit symptomatischen Befunden sollte die Sonographie als Methode der ersten Wahl gelten (48).

Die Sonographie empfiehlt sich unter anderem auch, wenn im Rahmen einer gezielten interventionellen Maßnahme (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie, präoperative Lokalisation) eine genaue Lokalisation des Herdes erfolgen muss, und ebenso zur Lokalisation eines Herdes/Läsion, der mammographisch in der zweiten Ebene nicht sicher dargestellt werden kann, sowie in der Tumornachsorge (13).

Bei der Untersuchung von Patientinnen mit Verdacht auf ein DCIS erfolgt die Beurteilung von Struktur und Verlauf der Milchgänge. Hierbei kann es u. a. zu erweiterten Milchgängen und proliferativen Wandverdickungen kommen (51).

Sonographisch weisen DCIS im Vergleich zum invasiven Karzinom z. B. eine zarte Randkontur, einen fehlenden echogenen Randsaum und ein neutrales dorsales Schallverhalten auf (51).

Das Mammakarzinom stellt sich sonographisch in der Regel als echoarm, unscharf berandet, schlecht bis mäßig komprimierbar oder schlecht verschieblich dar (52). Klassischerweise zeigt sich, bei bestehender lokaler Umgebungsinfiltration, ein echodichter Randsaum. Ein zentraler Schallschatten kann bestehen. Dieser wird durch die „starke Schallabsorption im Tumor“ hervorgerufen (52).

Fibroadenome stellen sich bei der sonographischen Untersuchung homogen und echoarm dar. Sie sind in der Regel glatt berandet und weisen oftmals einen typischen echoreichen, beidseitigen dorsalen Randsaum auf (52). Die Spezifität der Untersuchung liegt hierfür bei > 80 % (53).

In Kenntnis des mammographischen Befundes kann durch die zusätzliche sonographische Untersuchung ein Anstieg der Sensitivität auf 97% erreicht werden (54).

### **4.3 MRT (Magnetresonanztomographie)**

Die Kernspintomographie ist ein nicht invasives bildgebendes Verfahren, das mit Hilfe von Magnetfeldern und Hochfrequenz-Impulsen die morphologische Darstellung einzelner interessierender Regionen (z. B. der Mamma) bzw. von Organen erlaubt. Hierfür werden die magnetischen Eigenschaften der Protonen des Wasserstoffs genutzt, der als häufigstes Element (insbesondere in Wasser und Fett) im menschlichen Körper vorkommt (55).

Während einer kernspintomographischen Untersuchung werden die Wasserstoffkerne (Protonen) des zu untersuchenden Gewebes, deren charakteristische Eigenschaft der sogenannte Spin ist (Rotation um die eigene Achse) und in alle Raumrichtungen zeigt, einem starken externen Magnetfeld ausgesetzt (55).

Die Feldstärke der zur MRT-Darstellung verwendeten Magneten liegt normalerweise zwischen 0,5 und 3 Tesla (Tesla = Maß der Feldstärke). Die Feldstärke des natürlichen Magnetfeldes der Erde liegt zwischen 0,3 und 0,7 Gaus (1 Tesla = 10.000 Gaus) (56).

Da bei der MRT-Bildgebungstechnik nicht eine direkte Bildmessung erfolgt, wird eine entsprechende Messmatrix mit gewonnenen Rohdaten gefüllt. Durch die Verwendung eines geeigneten mathematischen Verfahrens (2-dimensionale Fourier Transformation) kann dann aus den gewonnenen Daten das MRT-Bild erstellt werden. Hierbei wird für jede erzeugte Frequenz eine entsprechende Signalstärke berechnet (55). Jeder untersuchte Gewebetyp weist dabei seine individuelle Signalstärke auf, wodurch die anatomische Differenzierung im Bild möglich wird und

somit auch die Differenzierung von pathologischem und gesundem Gewebe. Hierbei eignet sich die MRT besonders zur Untersuchung von Weichteilen.

Um den Kontrast zwischen Tumoren und umgeben Gewebe noch weiter zu verbessern, können aufgrund der Angiogenese in der radiologischen Bildgebung Kontrastmittel eingesetzt werden. Bei der MR- Mammographie ist dies unverzichtbar.

Anhand des erstmals 1988 eingeführten linearen Kontrastmittels Gadopentetate dimeglumin (Magnevist®, Bayer Health Care Pharmaceuticals) wurde das Kontrastmittelverhalten im Rahmen der dynamischen MR-Mammographie in vielen unterschiedlichen Studien untersucht (57). Beurteilt wird nicht nur das Kontrastmittelverhalten in einem bestimmten zeitlichen Verlauf, sondern auch die morphologischen Charakteristika der Läsionen, wodurch sowohl die Detektion als auch die Differenzierung von benignen und malignen Läsionen der Brust erfolgen kann.

#### 4.3.1 Indikationen und Aussagekraft für die MRT

Indikationen für eine dynamische kontrastmittelgestützte MR-Mammographie bestehen im Rahmen der intensivierten Früherkennung bei Frauen mit einem genetischen Risiko (BRCA1/2-Mutationen), und als ergänzende Bildgebung wenn ein “suspekter Tastbefund ohne ausreichendes Korrelat in Mammographie und Sonographie“ (36) besteht, bei bereits erfolgter Mammographie und Sonographie suspekta Befunde diagnostiziert wurden, eine Biopsie jedoch nicht möglich ist (Befund nicht erreichbar, multiple Befunde, Befund nicht in allen Ebenen abgrenzbar) (36).

Da die in der MR-Mammographie entdeckten Läsionen nicht unbedingt durch andere diagnostische Methoden retrospektiv aufzufinden sind, sollte bei unklaren Befunden eine MRT-gestützte Vakuumbiopsie zur weiteren Abklärung erfolgen (58).

Für das präoperative Staging konnten sowohl uni- als auch multizentrische Studien zeigen, dass die kontrastmittelgestützte MR-Mammographie auch hier eine Spezifität von 70 % und mehr erreichen kann. Ebenso besteht eine erhöhte Sensitivität hinsichtlich des Nachweises von invasiven und In-situ-Herden im Vergleich zu Mammographie und/oder Sonographie (13).

Insbesondere Patientinnen mit einer BI-RADS V-Kategorie (Befunde mit dringendem Verdacht auf Bösartigkeit und der Notwendig einer histologischen Abklärung sowie einer adäquaten Therapie) oder VI-Kategorie (histologisch gesichertes Mammakarzinom vor einer geplanten definitiven Therapie), bzw. histologisch nachgewiesenem lobulären Karzinom wie auch Frauen mit

Mammakarzinom und familiärer Belastung sollten im Rahmen des präoperativen lokalen Stagings eine KM gestützte MRT erhalten (13).

Zur Detektion bei Verdacht auf Multizentrität, positivem Nodalstatus und fehlendem Primärherd, Responsebeurteilung nach neoadjuvanter Chemotherapie oder lokaler Rezidivdiagnostik sowie beim lobulären Karzinom kann in bestimmten Einzelfällen eine dynamische Kontrastmittel-MR-Mammographie durchgeführt werden, um sowohl die lokale Ausbreitungsdiagnostik als auch die daraus ggf. entstehenden Therapiemöglichkeiten zu verbessern (36).

In mehreren uni-, bi- und multizentrischen Studien konnte eine Sensitivität für die MR-Mammographie von 71–100 % für invasive Karzinome aufgezeigt werden. Die Spezifität lag zwischen 81 % und 97 % (13).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die MR-Mammographie bei der Detektion der High-grade-DCIS eine Sensitivität von bis zu 98 % erreicht (59).

#### 4.3.2 Untersuchungsablauf/Sequenzen

Bei der MRT-Untersuchung der Brust besteht ein genereller Konsensus hinsichtlich der Durchführung der Untersuchung in Bauchlage sowie der Verwendung einer bilateralen Oberflächenspule, was zum einen die Bewegungsartefakte minimiert, zum anderen eine Maximierung des Signals erzeugt. Verwendet werden üblicherweise Feldstärken von  $\geq 1,5$  Tesla.

Die normal übliche Untersuchungszeit von ca. 15 min. enthält auch die Untersuchung mit einem i. v. appliziertem Kontrastmittel, welche als Kontrastmitteldynamik über mehrere Zeitpunkte akquiriert wird. Hierbei erfolgt durch die Messung einer T1-gewichteten Sequenz nach Applikation eines in der Regel gadoliniumhaltigen Kontrastmittels, das als paramagnetische Substanz die Relaxationszeit (Gewebe-T1-Zeit) der zu untersuchenden anatomischen Struktur verkürzt und somit zu einer Signalanhebung führt. Diese Signalanhebung ist nichtlinear, jedoch proportional zur aufgenommenen Kontrastmittelmenge.

Üblicherweise werden 0,1 mmol/kg Kontrastmittel mit einer Geschwindigkeit von  $\geq 2-3$  ml/s automatisch injiziert. Im Anschluss werden 20-30 ml physiologische Kochsalzlösung als Bolus appliziert, um klare Anreicherungsprofile zu erhalten.

Damit störende Hintergrundanreicherungen des Brustparenchyms vermieden werden, sollen die Patientinnen, wenn möglich in der zweiten Zyklushälfte untersucht werden.

In den „EUSOBI „Empfehlungen (European Society of Breast Imaging) werden u. a. Indikationen, Kontraindikationen, Ablauf und technische Anforderungen an die Untersuchung sowie die Einteilung der BI-RADS Kategorien beschrieben (60).

#### **4.4 Allgemeine Befundungskriterien der dynamischen MR - Mammographie**

Um einen einheitlichen Befundungsstandard zu erhalten, erfolgt die Beurteilung von Läsionen in der dynamischen MR-Mammographie anhand des BI-RADS-Systems.

Hierbei werden die Morphologie des Befundes, die Kontrastmittelverteilung und das KM-Anreicherungsverhalten über die Zeit (Kinetik) beurteilt (61)

##### **4.4.1 Morphologie**

Morphologisch wird im MRT-BI-RADS System zwischen Foci, d. h. malignomsuspekten Läsionen mit einem Durchmesser von weniger als 5 mm, und Herdbefunden, d. h. dreidimensionalen, konvex berandeten Läsionen mit einer Größe von  $\geq 5$  mm unterschieden. Diese werden von nicht raumfordernden Kontrastmittelanreicherungen abgegrenzt, wenn die klar definierten Kriterien eines Herdbefundes nicht erfüllt sind (62).

Herdbefunde werden hinsichtlich der Form analog der Beschreibung in der Mammographie als rund, oval, lobuliert und irregulär bezeichnet. Ihre Berandung kann sich sowohl glatt, irregulär als auch spikuliert darstellen. Hier gelten ebenso wie in der Mammographie irregulär begrenzte Läsionen als malignomverdächtig und Herde mit spikulierten Berandungen als maligne (61).

##### **4.4.2 KM-Verteilung**

Das Anreicherungsmuster der Herdbefunde wird als homogen, heterogen, randständig, septiert oder zentral beschrieben. Ein heterogenes Anreicherungsmuster besteht immer dann, wenn die entsprechende Kontrastmittelanreicherung keinem der anderen genannten Anreicherungsmuster zugeordnet werden kann (63).

Die nicht-raumfordernden Kontrastmittelanreicherungen werden hinsichtlich ihrer Verteilungsmuster in fokal, linear, duktal, segmental, regional, multiregional oder diffus unterteilt, wobei typisch duktale oder segmentale Anreicherungen als malignomverdächtig gelten. Bei den

typisch duktales Anreicherungen handelt es sich in den allermeisten Fällen um In-situ-Karzinome. Allerdings kann eine eindeutige maligne Zuordnung nicht getroffen werden, da fibrozystische Veränderungen, duktales Hyperplasien und Fibrosen ebenfalls ein duktales Kontrastmittelverhalten aufweisen können (64).

Die internen Anreicherungsmuster werden als homogen, heterogen, stippenförmig, pflastersteinartig oder dendritisch bezeichnet (63).

#### 4.4.3 KM-Kinetik

Die Beurteilung des Kontrastmittelverhaltens als dynamisches Beurteilungskriterium erfolgt mittels initialem und postinitialem KM-Anreicherungsverhalten (Enhancement) in Bezug auf die Signalintensität. Das initiale Enhancement beschreibt das KM-Verhalten in den ersten 1–2 Minuten, das postinitiale KM die dann folgenden 3–5 Minuten. Bei einem schnellem initialen Signalitätsanstieg kommt es im Vergleich zu nicht-anreichernden Bereichen, zu einer mehr als 100 %igen Signalintensitätszunahme. Eine Signalitätszunahme von 50–100 % wird als mittel und ein Anstieg von < 50 % als langsam bezeichnet. Das postinitiale Kontrastmittelverhalten beschreibt den Signalabfall, wobei ein Signalabfall von > 10 % als postinitiales washout (Auswaschphänomen) bezeichnet wird. Eine Plateauphase beschreibt eine Signalveränderung von -10 % bis +10 % und ein Anstieg weist eine weitere Signalzunahme um > 10 % auf (65).

##### 4.4.3.1 Region of Interest Analyse (ROI Analyse)

Um das Signalverhalten nach erfolgter Kontrastmittelgabe zu analysieren, erfolgt eine quantitative Bildauswertung in den interessierenden Regionen (ROI = Region of Interest). Hierfür wird die entsprechende ROI, d. h. der Gewebeanteil, in dem die Signalintensität gemessen wird, ausgewählt und manuell eine Messregion festgelegt. Die ROI-Größe sollte dabei 2–5 Pixel betragen und es sollte beachtet werden, dass die Platzierung der ROI den maximal anreichernden Anteil der Läsion beinhaltet, ohne die weniger stark kontrastierten Anteile mit einzubeziehen. Wichtig ist dies bei ringförmiger Kontrastmittelaufnahme, bei der die zentralen Nekrosen als minderperfundierte Areal sonst miterfasst und in die Auswertung miteinbezogen werden.

Bei den dynamischen Sequenzen erfolgt eine Mittelung der Signalintensitäten innerhalb der festgelegten ROI für jede einzelne Sequenz. Diese wiederum werden mit den Werten der gleichen



Positionen aus den anderen dynamischen Sequenzen zu einer Zeit-Signalintensitätskurve verarbeitet.

Kommen in einer Untersuchung mehrere kontrastmittelanreichernde Läsionen zur Darstellung, sollten diese auch anhand der ROI-Methode ausgewertet werden (66).

#### 4.4.4 Beurteilung der aus der ROI resultierenden Kurven

Als dynamische Kriterien werden der initiale Signalanstieg (erste bis dritte Minute nach KM Applikation) sowie der postinitiale Signalverlauf (zweite bis achte Minute nach KM Gabe) bewertet.

Das Verhalten der Signalintensitätskurve ab der 2.–8. Minute nach Kontrastmittelapplikation, also also der postinitiale Signalverlauf wird durch drei unterschiedliche Kurventypen (Typ I – III) charakterisiert (67)

Nach Kuhl et al. (1999) liegt ein „washout Phänomen“ (Typ III) vor, wenn es in der initialen Phase zu einem schnellen Kontrastmittelanstieg und postinitial zu einem raschen Signalverlust von > 10 % kommt, was man relativ oft bei malignen Läsionen beobachten kann. Von einem „Plateau“ (Typ II) geht man bei einem ebenfalls raschen Signalanstieg in der initialen Phase, aber einer weiteren postinitialen Signalveränderung von nicht mehr als 10 % aus. Diese Kurvenform tritt sowohl bei benignen als auch malignen Veränderungen auf. Ein „Progress“ oder eine „Persistenz“ liegt bei einem stetigen Signalanstieg von mehr als 10 % vor und tritt überwiegend bei gutartigen Läsionen auf.

KM- aufnehmende Herde können sowohl einen kontinuierlichen ansteigenden (Typ Ia), zum anderen einen asymptotisch ansteigenden (Typ Ib) Signalverlauf aufweisen.

Bildet sich während des Signalverlaufs jedoch ein Plateau (Typ II) aus, kann dies als Malignom suspekt gewertet werden. Ein starkes Malignitätskriterium liegt dann vor, wenn die Signalintensität nach einem anfänglichen Anstieg rasch wieder abfällt, entsprechend einem washout-Phänomen (Typ III) (67).

Einen kontinuierlichen, postinitialen Anstieg der Signalintensität (Typ I) kann man bei der Mehrzahl der benignen Veränderungen beobachten, hierbei liegt der Signalanstieg bei > 10 %.

Bei einigen benignen Läsionen, wie zum Beispiel dem Fibroadenom, kann es zu einem starken initialen Signalintensitätsanstieg nach Kontrastmittelgabe, vergesellschaftet mit einer postinitialen Plateauphase (Typ II) oder sogar einem washout-Effekt (Typ III) kommen. Dies könnte dazu führen, dass Fibroadenome fälschlicherweise als maligne eingestuft werden (40).

Die Signalintensität bei malignen Läsionen ergibt sich, aufgrund der veränderten morphologischen Gegebenheiten, aus dem schnellen Anfluten („fast wash in“) sowie Abfallen („washout“) des Kontrastmittels. Die frühzeitige Kontrastmittelanreicherung im Randbereich kann auf eine hohe Dichte der peripheren (Mikro)-Gefäße zurückgeführt werden (65).

Es konnte gezeigt werden, dass 87 % der Läsionen mit einem „washout“ Effekt als maligne diagnostiziert wurden.

Allerdings konnte ein Typ III („washout“) mit postinitialen Signalabfall von  $> 10\%$  Signalintensität nur in ca. 50 % der malignen Läsionen gesehen werden. Eine Typ II Kurve (Plateauphase) mit einem unveränderten Signal von  $\pm 10\%$ , tritt immerhin noch bei ca. bis zu 40 % der untersuchten Patientinnen mit malignem Geschehen auf. Somit kann durch das Fehlen des „washout“ Effekts, ein malignes Geschehen, nicht unbedingt ausgeschlossen werden (67), (40).

Beachtet werden muss, dass sowohl bei der Plateauphase als auch beim „washout“-Phänomen eine maximale Kontrastmittelanreicherung meist schon innerhalb der ersten zwei Minuten auftreten kann – dieses Kontrastmittelverhalten wird bei den meisten invasiven Mammakarzinomen gesehen. Eine kontinuierliche Anreicherung des Kontrastmittels zeigt sich häufig bei benignen Veränderungen (124).

Weiterhin muss zur Beurteilung einer nicht-raumfordernder Kontrastmittelanreicherung auch immer eine Beurteilung der Symmetrie stattfinden. Als malignomverdächtig gelten hier asymmetrische Veränderungen. Malignomverdächtige Herdbefunde zeigen in der Regel eine schnellere Kontrastmittelaufnahme, einen hohen initialen Anstieg (shorter time to peak enhancement) und ein anschließendes „washout“-Phänomen. Malignomverdächtige, nicht-raumfordernde Kontrastmittelanreicherungen und benigne Veränderungen unterscheiden sich alleinig in der Signal- Enhancement-Ratio (SER) ihrer washout-Parameter (68).

In 85–90 % der Fälle zeigen Karzinome eine fokale, mäßige bis starke Kontrastmittelanreicherung, welche meist unregelmäßig begrenzt ist. Ebenso kann es jedoch auch zu einer nodulären oder glatt begrenzte Anreicherung kommen. Eine stärkere oder frühzeitigere Kontrastmittelanreicherung in

der Peripherie ist ein starkes Indiz für ein malignes Geschehen. Dieses Kontrastmittelverhalten kann auf die zellreiche Wachstumszone zurückgeführt werden (68).

In 10–15 % der Karzinome wird eine diffuse Anreicherung beobachtet, wobei das Anreicherungsverhalten in der Hälfte der Fälle dem histologisch diffusen Wachstum entsprechen könnte. In der anderen Hälfte der Fälle wird ein histologisch herdförmiger Tumor von einem diffus anreichernden Gewebe (mastopathisches Gewebe) umgeben (68).

#### 4.4.4.1 Kontrastmittel

Um die genannten Vorteile der MRT zur Darstellung der Tumoren und ihrer Vaskularität nutzen zu können, ist die Verwendung von speziellen Kontrastmitteln notwendig.

Als paramagnetische Substanzen lassen sie die umgebenden Protonen (im Wesentlichen des Wassers) schneller relaxieren. Hierdurch kommt es zu einer Verkürzung der T1-Relaxationszeit, die wiederum im T1-gewichteten Bild zu einer Signalintensitätssteigerung und somit zur Kontrastverstärkung gegenüber den nicht kontrastmittelanreichernden Geweben führt, wodurch eine Verstärkung des Bildkontrastes erzielt wird (69). Somit erreicht man zum einen eine erhöhte Sensitivität (Nachweisempfindlichkeit) für den Nachweis von Läsionen, zum anderen eine gesteigerte Spezifität durch die morphologische Beurteilung mit einer dadurch verbesserten Differenzierbarkeit der verschiedenen Läsionen (70).

Für die MRT-Untersuchung werden am häufigsten gadoliniumhaltige Kontrastmittel eingesetzt. In freier Form bindet Gadolinium ( $Gd^{3+}$ ) an Phosphate, wodurch es zur Anreicherung in den unterschiedlichsten Geweben kommen kann (z. B. Haut, Lunge, Leber), verbunden mit einer hohen Toxizität. Weiterhin wirkt freies oder gelöstes  $Gd^{3+}$  im Sinne eines Kalziumantagonisten, da es aufgrund der annähernd gleichen Ionengröße kalziumabhängige Prozesse im Körper wie z. B. die Zellatmung blockieren kann. Deshalb erfolgt für die klinische Anwendung die Bindung des toxischen Gadoliniums ( $Gd^{3+}$ ) an einen nichtionischen Chelatkomplex (71).

Die Stabilität der gadoliniumhaltigen Chelatkomplexe wird durch die thermodynamische und kinetische Stabilität erreicht. Je höher diese ist, desto stabiler ist das Bindungsverhalten und desto weniger  $Gd^{3+}$  wird freigesetzt. Hierbei weisen die linear aufgebauten gadoliniumhaltigen Kontrastmittel eine niedrigere Bindungsstärke auf als die zyklischen. Dies erklärt sich durch den zyklischen Aufbau, mit einer das  $Gd^{3+}$  umgebenden Ringstruktur, wodurch eine höhere kinetische Stabilität entsteht (72).

Da die gadoliniumhaltigen Kontrastmittel zusammen mit Wasser aus Mikrogefäßen in den interstitiellen, extrazellulären Raum austreten, ohne dabei von den Zellen aufgenommen zu werden, und es bei Tumorerkrankungen zu einer Vergrößerung des Zellinterstitiums kommen kann, wird die Akkumulation des Kontrastmittels in stark vaskularisierten Gebilden begünstigt und damit das Signal verstärkt.

Die gadoliniumhaltigen extrazellulären Kontrastmittel zeichnen sich in ihrem pharmakokinetischen Verhalten durch den „first-pass“ Effekt (rascher Anstieg des Plasmaspiegels nach i. v. Injektion) und einer bis ca. 5 min dauernden extrazellulären Verteilungsphase aus. Nach dieser Zeit hat die Verteilung des Kontrastmittels zwischen dem Gefäß- und interstitiellen Bereich einen Konzentrationsausgleich erlangt (71). Aus diesem Grund eignen sie sich gut für die Diagnostik bzw. den Malignomnachweis, da Tumore sich bezüglich Vaskularisation und Volumen des Extrazellulärraums von normalem Gewebe unterscheiden.

Die renale Ausscheidungsrate des Patienten ist für die Halbwertszeit des Kontrastmittels verantwortlich und liegt normalerweise bei 90 min (71).

Zu den paramagnetischen extrazellulären Substanzen zählen neben dem zuerst eingeführten Gadolinium-DTPA (Magnevist®) auch Gadobutrol (Gadovist®), bestehend aus einem nicht ionischen Komplex aus Gadolinium ( $Gd^{3+}$ ) und einem makrozyklischen Liganden (Butrol) (73), sowie die Gadotersäure (Gd-DOTA = Dotarem®), die ebenfalls ein Gadolinium-Ion enthält und mit Dota einen stabilen Komplex bildet.

Die unterschiedlichen paramagnetischen Eigenschaften von Gadobutrol und Gadotersäure kommen in der T1- und T2-Relaxivität zum Ausdruck, die bei Gadobutrol geringfügig höher sind als bei Gadotersäure (74), (73).

<u>Handelsname</u> Bezeichnung	<u>Struktur</u>	<u>T1 Relaxivität</u> 1,5T/3T (l/mmol/s), 37 °C, in Plasma	<u>Konzentration</u> (mol/L)
Magnevist® (Gd-DTPA)	Linear, ionisch	4,1/3,7	0,5

Gadovist® (Gadobutrol)	Makrozyklisch, nicht ionisch	5,2/5,0	1,0
Dotarem® (Gadotersäure)	Makrozyklisch, ionisch	3,6/3,5	0,5

Tabelle 1: in Anlehnung an Lohrke J, Frenzel T, Endrikat J, et al. (75)

Das erstmals 1988 klinisch eingesetzte lineare ionische Magnevist® weist aufgrund seiner Struktur eine höhere Wahrscheinlichkeit auf,  $Gd^{3+}$  in den Körper freizusetzen, als ein Kontrastmittel mit zyklischer Struktur. Im Vergleich zu den Röntgenkontrastmitteln haben die MRT-Kontrastmittel ein geringeres allergisches Potential und auch eine geringere Nephrotoxizität. Es besteht jedoch das relativ geringe Risiko der seit einigen Jahren bekannten und erstmals im Jahr 2000 beschriebenen nephrogenen systemischen Fibrose (NSF), die u. a. bei niereninsuffizienten Patienten nach wiederholter KM-Gabe auftreten kann (71) und im äußersten Fall als tödliche Bindegewebserkrankung verläuft. Bei der NSF kommt es sowohl zu einer Vermehrung und Verdickung des Bindegewebes in Haut und Muskulatur als auch zu einer Organbeteiligung u. a. von Herz und Lunge. Zudem kommt es bei linearen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln im Vergleich mit makrozyklischen Kontrastmitteln zu mehr Ablagerungen im Gehirn. Eine Schädigung des Gehirns konnte bisher jedoch noch nicht nachgewiesen werden. Da die langfristigen Risiken der Gadoliniumablagerungen bisher jedoch unbekannt sind, „empfahl die EMA (Europäische Arzneimittelagentur) das Ruhen der Zulassungen für intravenöse lineare gadoliniumhaltige Kontrastmittel in der EU mit Ausnahme der Wirkstoffe Gadoxetsäure und Gadobensäure, die weiterhin verfügbar bleiben, jedoch nur zur MRT-Bildgebung der Leber. Für die Bundesrepublik Deutschland hat das BfArM angeordnet, dass das Ruhen der Zulassungen bis zum 28.02.2018 umzusetzen ist“ (Rote Hand Brief vom 08.01.2018). Die zyklischen Kontrastmittel (z. B. Dotarem® oder Gadovist®) weisen ein geringeres Risiko auf, da die Wahrscheinlichkeit einer  $Gd^{3+}$ -Freisetzung niedriger ist (76).

## **5 Material und Methoden**

### **5.1 Studiendesign**

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine einfachblinde (Patient: bezüglich Kontrastmittel) prospektive, kontrollierte, randomisierte, intraindividuelle, Cross-over-, Single-Center-Studie. Hierbei wurden die beiden Kontrastmittel Gadobutrol (Gadovist® 0,1 mmol/kg) und Gadoterate meglumine (Dotarem® 0,1 mmol/kg) hinsichtlich der Nichtunterlegenheit von Gadobutrol bezüglich ihres Signalenhancements in Brustläsionen bei der Mamma-MRT untersucht.

Alle Patientinnen erhielten zwei MRT-Untersuchungen mit jeweils Gadobutrol oder Gadoterate meglumine, wobei die Reihenfolge des zu applizierenden Kontrastmittels anhand einer vorher festgelegten Randomisierungsliste festgelegt wurde.

Vor Durchführung dieser klinischen Studie wurde sowohl die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission (Klinische Studie Phase IIIb, EudraCT No.:2009-013432-20) als auch die des Federal Institute for Drugs and Medical Products eingeholt. Die Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Bei einem Teil der untersuchten Patientinnen erfolgte die automatische, computerbasierte Diagnosetechnik (CAD) (77).

Unterstützt wurde diese Studie mit Forschungsgeldern der Firma Bayer Healthcare.

### **5.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden Patientinnen im Alter von 18–70 Jahren, die aufgrund einer bereits durchgeführten Mammographie oder sonographischen Untersuchung der Mamma entsprechend der BI-RADS Kriterien als Klasse IV oder höher eingestuft wurden. Bei den eingeschlossenen Patientinnen war die histologische Abklärung mittels Biopsie bereits erfolgt bzw. stand noch aus.

Die Einwilligungserklärung der Patientinnen erfolgte, nachdem diese über alle Gesichtspunkte der klinischen Prüfung, sowohl bezüglich der beiden verwendeten Kontrastmittel als auch der MRT-Untersuchungen, informiert wurden.

Die Einwilligung erfolgte schriftlich und eigenhändig datiert nach durchgeführter, individualisierter Aufklärung.

Bei allen prämenopausalen Patientinnen wurde vor Beginn der Untersuchung ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

Da es im Rahmen dieser Untersuchungen, bei Patientinnen mit einer Niereninsuffizienz (GFR < 30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Stadium IV) zu einer NSF kommen kann, erfolgte bei allen Patientinnen vor der geplanten Kontrastmitteluntersuchung die Berechnung der renalen Clearance anhand der „Modification of Diet in Renal Disease“(MDRD)-Studie (78) oder Cockcroft- Gault-Formel (CG) unter Berücksichtigung des zuvor bestimmten Serumkreatinin (79).

Da bei einer eingeschränkten Nierenfunktion (GFR < 60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Stadium 3A) ebenfalls eine NSF auftreten kann, wurden diese Patientinnen ebenfalls ausgeschlossen.

Ausgeschlossen wurden ebenfalls Patientinnen mit Hinweis auf eine kontrastmittelassoziierte Reaktion in der Anamnese. Schwangere oder noch in der Stillzeit befindliche Patientinnen oder schutzbedürftige Patientinnen wurden nicht in die Studie eingeschlossen (80)

Eine innerhalb der vorangegangenen 12 Stunden durchgeführte anderweitige Kontrastmittelgestützte Untersuchung führte ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie. Lag die geplante operative Maßnahme bzw. die geplante Biopsie vor der zweiten durchzuführenden Kontrastmitteluntersuchung, wurden die Patientinnen gleichfalls aus der Studie ausgeschlossen.

### **5.3 Patientinnen**

Insgesamt wurden 52 Patientinnen (mittleres Alter 50,12 Jahre, ± 11,88 SD, Altersverteilung 30–70 Jahre) im Zeitraum von Januar 2010 bis Juli 2010 eingeschlossen. Bei diesen Patientinnen sollte aufgrund einer verdächtigen Läsion und der daraus resultierenden klinischen Indikation eine kontrastmittelgestützte MRT der Mamma durchgeführt werden. Die verdächtigen Läsionen waren in vorangegangenen Untersuchungen (Mammographie, Sonographie) als BI-RADS IV oder höher klassifiziert worden und entweder bereits bioptisch gesichert und histologisch klassifiziert oder sollten im Anschluss an die MRT-Untersuchung biopsiert werden. Die histologische Aufarbeitung konnte bei 51 der eingeschlossenen Patientinnen durchgeführt werden. Eine Patientin lehnte die geplante Biopsie ab, nachdem die kontrastmittelgestützte MRT keine Kriterien einer malignen Erkrankung zeigte. Innerhalb der nächsten beiden Jahre zeigte diese diagnostizierte Läsion bei den

Nachsorgeuntersuchungen keine morphologische Veränderung, sodass hier von einem Fibroadenom ausgegangen werden kann.

Bei den 52 in dieser Studie untersuchten Patientinnen wurde in 40 Fällen zur histologischen Sicherung eine Stanzbiopsie und in 11 Fällen eine offene Biopsie durchgeführt.

Insgesamt mussten 7 der 52 Patientinnen im weiteren Verlauf von der Studie ausgeschlossen werden. Zwei Patientinnen gaben nach der ersten durchgeführten MRT-Untersuchung an, klaustrophobische Ängste zu haben, weshalb keine weiteren kontrastmittelgestützte MRT-Untersuchung durchgeführt werden konnten. Bei weiteren fünf Patientinnen konnte die verdächtige Läsion in beiden MRT-Untersuchungen bei der verblindeten Auswertung nicht eindeutig identifiziert werden bzw. aufgrund eines zu hohen Anteils von ausgeprägten Bewegungsartefakten war die Identifikation der identischen Tumorregionen in den jeweils korrespondierenden Untersuchungen nicht möglich.

#### **5.4 MRT – Parameter**

Die kontrastmittelgestützten MRT-Untersuchungen wurden an einem 1.5T MRT der Firma Siemens AG Erlangen, Deutschland (Avanto) durchgeführt.

Vor der Untersuchung wurde den Patientinnen eine intravenöse Braunüle, im Allgemeinen im Bereich der oberflächlichen, anterioren Venen im Ellenbogenbereich gelegt. Bei beiden Untersuchungen wurde, wenn möglich, die Braunüle auf derselben Körperseite gelegt.

Mittels eines mit Kochsalzlösung (NaCl) entlüfteten Verbindungsschlauchs wurde diese intravenöse Braunüle mit einem MR-kompatiblen Kontrastmittelinjektor (Spectris MR Injektor, Medrad, Indianola PA) verbunden, wobei sich die Injektoreinheit im Scannerraum und die manuell zu betätigende Bildschirmsteuereinheit außerhalb des Scannerraums befand.

Anschließend wurden die Patientinnen in Bauchlage in einer bilateralen Brustspule (4-channel breast coil) positioniert. Eine Kompression der Brust erfolgte nicht. Bei der Positionierung wurde darauf geachtet, die Brust so tief wie möglich in der Spule zu platzieren, um eine optimale Darstellung der Brust zu erreichen.

Beide Kontrastmittel-Untersuchungen erfolgten anhand von identischen Protokollen.



Sowohl die Vorbereitung als auch die Untersuchung wurden entsprechend der Empfehlungen der European Society of Breast Imaging durchgeführt (57).

## **5.5 MRT Untersuchungsablauf**

Zur Lokalisation der Mammae in der Brustspule wurde ein Scout verwendet, an dessen axialer und sagittaler Ausrichtung die Planung der dynamischen T1-gewichteten 3D-Gradienten-Echo-Sequenzen erfolgte.

Die MRT-Parameter für beide zu untersuchenden Kontrastmittel beinhalteten zum einen eine transversale T2-gewichtete (T2) turbo spin echo (TSE) Sequenz, zum anderen eine Serie einer kontrastmittelverstärkten transversalen, dynamischen dreidimensionalen T1-gewichteten Gradienten-Echo-Sequenz (GRE) (Repetition time = TR: 7,5 ms, Echo time = TE: 4,76 ms, flip angle = Kippwinkel: 25°, field of view = FOV: 320-360 mm, 512x512 Matrix, scan percentage 100 %, in-plane resolution: 0,7 x 0,7 mm, slice thickness = Effektive Dichte: 2,0 mm, lückenlose Schichtung).

Nach erfolgter nativer T1-Sequenz wurde das Kontrastmittel appliziert und sofort im Anschluss fünf kontrastmittelverstärkte Serien mit einem Delay von 20 Sekunden (nach Beginn der Kontrastmittelapplikation, nach nativer Messung) durchgeführt. Die individuelle Dauer einer dynamischen Serie betrug 59–77 Sekunden, abhängig von der Größe der zu untersuchenden Brust. Das Field of View (FOV) wurde so gewählt, dass beide Mammae komplett im Feld abgebildet wurden, und variierte deshalb in Abhängigkeit der Brustgröße, so dass das FOV zwischen 32–35x32–35 cm lag. Im Anschluss an die dynamischen Serien wurden automatisch kalkulierte Subtraktionsbilder angefertigt, um Kontrastmittelanreicherungen besser erfassen zu können. Hierbei wurden die jeweiligen Postkontrastmittelsequenzen von den Präkontrastmittelsequenzen subtrahiert.

Es resultiert ein Bilddatensatz, der im Idealfall einzig die kontrastmittelanreichernden Areale darstellt.

## **5.6 Kontrastmittel und Dosierung**

Gadobutrol (Gadovist®, Bayer Healthcare, Deutschland) und Gd-DOTA (Dotarem®, Guerbet, Frankreich) wurden jeweils mit einer Dosierung von 0,1 mmol/kg Körpergewicht und einer

Flussrate von 2 ml/sec als Bolus injiziert. Diese Dosierung entspricht den Empfehlungen der European Society of Breast Imaging (57). Im Anschluss folgten mindestens 30 ml Kochsalzlösung, um das gleiche applizierte Gesamtvolumen in beiden Untersuchungen zu erreichen. Aufgrund der unterschiedlichen Konzentrationen der beiden Kontrastmittel und daraus resultierenden unterschiedlichen Applikationsvolumen wurde mittels Kochsalzlösung das Volumendefizit ausgeglichen.

Hierbei erhielten 26 Patientinnen Gadobutrol im Rahmen der ersten Kontrastmitteluntersuchung. Bei den anderen 26 Patientinnen wurde als erstes Kontrastmittel Gd-DOTA appliziert.

Beide kontrastmittelgestützten Untersuchungen wurden mit einem Mindestuntersuchungsabstand von 24 Stunden durchgeführt, um sicherzustellen, dass es durch Residuen der vorausgegangenen KM-Gabe zu keinerlei Einschränkungen hinsichtlich der Beurteilbarkeit der MRT-Untersuchung kommen könnte. Die zweite Untersuchung erfolgte dann nach maximal sieben Tagen, um einen dann ggf. notwendigen operativen Eingriff so schnell wie möglich durchführen zu können. Im Mittel lagen 2,3 Tage zwischen den beiden Untersuchungen.

## **5.7 Quantitative Analyse und histologische Aufarbeitung**

Die quantitative Analyse erfolgte als zeitgleiche Auswertung beider Kontrastmitteluntersuchungen und wurde sowohl bezüglich der Patientendaten und des histologischen Befundes als auch hinsichtlich der Abfolge der verabreichten Kontrastmittel verblindet durchgeführt. Die durchgeführten Signalintensitätsmessungen (SI) wurden mittels ROI-Analyse (Syngo MultiModality Workplace, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) wie folgt durchgeführt: Die Signalintensitätsmessungen erfolgten sowohl vor als auch nach Gabe des jeweiligen Kontrastmittels. Hierbei wurden mindestens 3 ROIs mit einer Größe von 5 Pixeln innerhalb der sichtbaren KM-anreichernden Läsion platziert, wobei das die Läsion umgebende“ normale Brustgewebe nicht miteingeschlossen wurde. Die mittels ROI durchgeführten Messungen wurden alle in der gleichen Schicht (individuelle Festlegung für jede Patientin) durchgeführt. Für die Auswertung wurde hierbei die Schicht gewählt, in der sich die KM-anreichernde Läsion am besten zeigte. Dieser Bereich wurde festgelegt, indem die Subtraktionsbilder mit den nicht subtrahierten Bildern verglichen und Areale mit Fettgewebe ausgeschlossen wurden. Die für die Signalintensitätsmessung notwendigen ROIs wurden dann innerhalb der zu untersuchenden Läsion in den am stärksten und

schnellsten Kontrastmittelanreichernden Bereich gelegt. Das Areal der eingezeichneten ROI betrug mindestens 3 Regionen pro Läsion und wurde individuell durch die Größe der Läsion bestimmt.

Wiesen größere Läsionen mehrere Areale mit sichtbaren Kontrastmittelanreicherungen auf, die jedoch nicht eindeutig einer repräsentativen Schicht zugeordnet werden konnten, wurden die ROIs in mehrere Schichten platziert, wodurch die Schicht mit der höchsten Signalintensität eruiert werden konnte.

Die Entscheidung bezüglich der Platzierung der ROIs wurde dem erfahrenen Befunder überlassen. Dieser hatte 10 Jahre Erfahrung in der Befundung der MR-Mammographie. Um die interindividuelle Variabilität zu minimieren (81), erfolgte ein Vergleich mit der durch das System berechneten Wash-in Map.

Kleinere Bewegungsartefakte wurden mittels manueller Anpassung der ROIs in jeder Untersuchungsserie ausgeglichen.

Die Signalintensitätsmessungen mittels ROI-Analyse erfolgte nach den o. g. Kriterien sowie mittels der „mean curve“-Applikation der o. g. Befundungsstation und wurde für alle nichtsubtrahierten dynamischen Sequenzen generiert.

Für die histologische Abklärung der suspekten Befunde erfolgte die perkutane Biopsie sonographisch, mammographisch oder MRT-gestützt, entsprechend den Empfehlungen der European Society of Breast Imaging (57). Vor Beginn der MRT-Untersuchungen waren bereits 33 Patientinnen biopsiert, 12 Patientinnen erhielten die Biopsie erst im Anschluss.

Alle Biopsate wurden entsprechend der Vorgaben der Klinik, leitliniengerecht aufgearbeitet (36).

## **5.8 Analyse der Dynamischen Daten**

Für die Bildanalyse erfolgte zum einen die Berechnung des relativen Signalintensitätsenhancements (relative SI enhancement = RE), das mittels folgender Formel festgelegt wurde:  $100 * ([SI_{post} - SI_{pre}] / SI_{pre})$ .

Mit dem Signalintensitätsenhancement (SI enhancement) wird die Signalintensität in den Kontrastmittelverstärkten Serien zu einem bestimmten Zeitpunkt T bestimmt. SI post beinhaltet das

SI-Enhancement in der ersten Untersuchung nach Applikation des Kontrastmittels und entsprechend steht SI pre für das SI-Enhancement vor KM-Applikation.

Die hierfür notwendigen Messungen wurden in beiden Untersuchungen an den T1-gewichteten kontrastmittelverstärkten Serien durchgeführt, jeweils zum Zeitpunkt T1 (1,19 Minuten nach Kontrastmittelgabe) und T2 (2,18 Minuten nach Kontrastmittelgabe). Sie stellen den primären Endpunkt der initialen Post-Kontrastmittelpphase dar. Die so erhaltenen RE-Werte wurden für beide Untersuchungen ins Verhältnis gesetzt und miteinander verglichen. Zusätzlich wurden jedoch für alle Zeitpunkte (T1–T5) die RE Werte berechnet.

Ebenfalls in beiden Untersuchungen erfolgten die Berechnung und der Vergleich der maximalen relativen Signalintensitätsanreicherung (SI peak enhancement = TPE).

Die maximale relative Signalintensitätsanreicherung (SI peak enhancement = TPE) gibt an, wie viel Zeit ein Kontrastmittel benötigt, bis es sich in einer bestimmten Gewebsregion maximal angereichert hat. Berechnet wird dies durch die Zeitpunkte T2 minus T5 des relativen Signalintensitätsenhancements RE, wobei der Zeitpunkt T5 bei 5,14 Minuten nach Kontrastmittelgabe lag.

Die Auswertung des postinitialen Kontrastmittelverhaltens wurde ebenfalls in beiden Untersuchungen durchgeführt und wie folgt berechnet: Zeitpunkte TPE minus T5.

Des Weiteren wurde eine Einteilung bezüglich des Verhaltens der Signalintensitätskurve entsprechend der Vorgaben des BI-RADS Lexikon festgelegt, wobei hierbei ebenfalls die Zeitpunkte T2 und T5 für die Evaluation herangezogen wurden.

## **5.9 Statistische Analyse**

Für den Nachweis der Nicht- Unterlegenheit von Gadobutrol (Gadovist®) gegenüber Gd-DOTA (Dotarem®) lagen für die statistische Analyse für jede Patientin für jeden Messzeitpunkt bis zu 4 vier Untersuchungsschichten vor. Im Falle des Vorliegens von mehreren ROI in einer Untersuchungsschicht, wurde das arithmetische Mittel der ROI für die Analyse verwendet.

Kontinuierlich erhobene Daten wurden mittels einem 95% Konfidenzintervall dargestellt, Kategoriale Daten in Häufigkeiten dargestellt. Die Analyse der kontinuierlichen Daten wurde mittels gemischt linearem Modelle berechnet.

Das Time-to peak-Enhancement wurde mittels Poisson-Verteilung modelliert.

Alle Analysen wurden für alle Brustläsionen und für alle benignen und malignen Subgruppen ausgeführt.

Die Analyse der dynamischen Signalintensitätskurven wurde ebenfalls mittels gemischt linearem Modell berechnet.

Für die Berechnungen wurde SAS 9.2 benutzt (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## 6 Ergebnisse

Insgesamt wurden 45 Patientinnen in die Auswertung einbezogen (mittleres Alter 49,1 Jahre, Altersverteilung 30–70 Jahre) wovon 22 Patientinnen postmenopausal und 23 prämenopausal waren. Das mittlere Gewicht lag bei 67,5 kg ( $\pm 12,6$  SD); Gewichtsverteilung: 42–94 kg).

Das mittlere Alter der Patientinnen lag bei 49,1 Jahren (30–70 Jahre), das mittlere Gewicht betrug 67,5 kg (42–94 kg). Dreiundzwanzig Patientinnen befanden sich im prämenopausalen, 22 im postmenopausalen Status

Leichte Nebenwirkungen traten bei insgesamt 12 (23,1 %) der 52 untersuchten Patientinnen auf. Hierbei klagten 6 Patientinnen über Kopfschmerzen (n=4 in der Gadobutrol Gruppe, n=2 in der Gd-DOTA Gruppe), Nausea, Schwindel und Hitzewallungen (je n=2 in der Gadobutrol Gruppe), Parästhesien (n=2 in der Gd-DOTA Gruppe) sowie Herzrasen (n=1 in der Gd-DOTA Gruppe).

Bei keiner der untersuchten Patientinnen ist ein unerwünschtes Ereignis (Adverse event= AE) aufgetreten.

Bei der histologischen Aufarbeitung wurden insgesamt 34 maligne und 11 benigne Diagnosen gestellt. Die mittlere Tumorgröße der malignen Läsionen lag bei 27,1 mm (7–58 mm,  $SD \pm 14,33$  mm).

Bei 25 der 34 malignen Läsionen lag ein invasives Karzinom, NST vor; hierbei wiesen 2 Patientinnen Grad 1, 15 Grad 2 und 8 Grad 3 auf. Ein invasiv lobuläres Karzinom bestand in 5 Fällen (Grad 1 bei einer Patientin und Grad 2 bei 4 Patientinnen). Sowohl das muzinöse als auch das papilläre Karzinom trat in jeweils einem Fall (beide Grad 2) auf. Zwei Patientinnen hatten ein duktales Carcinoma in situ (DCIS), wobei hier einmal Grad 2 und einmal Grad 3 vorgefunden wurde.

Die 11 diagnostizierten benignen Veränderungen setzten sich wie folgt zusammen: 5 Fibroadenome, 2 Fibrozystische Veränderungen/Adenose, 1 Mastitis, 1 Papillom, 1 radiäre Narbe, 1 pseudoangiomatöse Stromahyperplasie (PASH)

Tabelle 2: Histologische Zusammenfassung der untersuchten Brustläsionen

<b><u>Maligne (insgesamt):</u></b>	34 Pat.	Mittl. Tumorgr.: 27,13mm
Invasives Karzinom (NST)	25 Pat.	Grad 1-3
Invasiv lobuläres Karzinom	5 Pat.	Grad 1+2
Muzinöses Karzinom	1 Pat.	Grad 2
Papilläres Karzinom	1 Pat.	Grad 2
Duktales Carcinoma in situ (DCIS)	2 Pat.	Grad 2+3
<b><u>Benigne (insgesamt):</u></b>	11 Pat.	
Fibroadenome	5 Pat.	
Adenosis/Fibrozyt. Veränderung	2 Pat.	
Mastitis	1 Pat.	
Papillom	1 Pat.	
Radiäre Narbe	1 Pat.	
PASH	1 Pat	

### Relatives Signalintensitätsenhancement (Relativ SI enhancement, %)

Bei den ausgewerteten Läsionen zeigte sich hinsichtlich der relativen Signalintensität in der initialen Phase der Untersuchung, d. h. zum Zeitpunkt T1 (1,19 min) und T2 (2,18min) eine signifikant höhere relative Signalintensität nach der Gabe von Gadobutrol im Vergleich zu Gd DOTA, bezogen auf alle untersuchten Läsionen.

Die mittlere relative Signalintensität, gemessen zum Zeitpunkt 1,19 Minuten nach erfolgter Kontrastmittelapplikation (T1), lag bei 273,5 % (95 % CI: 237,2 %, 315,3 %) für Gadobutrol und 225,1 % (95 % CI: 195,3 %, 259,5 %) für Gd DOTA. Das Verhältnis von Gadobutrol/Gd DOTA betrug 1,22 (95 % CI: 1,11, 1,33, p-Wert: 0,0001)

Bei den meisten Läsionen zeigte sich jedoch zum Zeitpunkt T2 (2,18 Minuten nach Kontrastmittelapplikation) eine deutlich höhere mittlere relative Signalintensität. Hierbei lagen die gemessenen Werte für alle untersuchten Läsionen bei 302,7 % (95 % CI: 269,5 %, 340 %) für Gadobutrol und 249,2 % (95 % CI: 221,8 %, 299 %) für Gd-DOTA. Das Verhältnis von Gadobutrol/Gd-DOTA betrug 1,21 % (95 % CI: 1,12, 1,32, p < 0,001).

Bei den malignen Läsionen lag die mittlere relative Signalintensität zum Zeitpunkt T2 von Gadobutrol bei 322,1 % (95 % CI: 290,1 %, 357,7 %) und Gd-DOTA bei 273,9 % (95 % CI: 246,7 %, 304,2 %).

Bezogen auf die benignen Läsionen zum Zeitpunkt T2 wies Gadobutrol eine mittlere relative Signalintensität von 248,6 % (95 % CI: 174,0 %, 355,3 %) auf und Gd-DOTA 182,1 % (95 % CI: 127,4 %, 260,2 %).



Tabelle 3: Relatives Signalintensitätsenhancement von Gadobutrol und Gd-DOTA zum Zeitpunkt T2

<b>Untersuchte Läsionen (n) zum Zeitpunkt T2</b>	<b>Kontrastmittel</b>	<b>Relative Signalintensität (%)</b>	<b>95 % Konfidenzintervall (CI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alle Läsionen (n=115)</b>				
	Gadobutrol	302,7	269,5, 340,0	
	Gd-DOTA	249,2	221,8, 279,9	
	Gadobutrol/ Gd-DOTA	1,21	1,12, 1,32	<0,0001
<b>Maligne Läsionen (n=90)</b>				
	Gadobutrol	322,1	290,1, 357,7	
	Gd-DOTA	273,9	246,7, 304,2	
	Gadobutrol/ Gd-DOTA	1,18	1,07, 1,29	0,0010
<b>Benigne Läsionen (n=25)</b>				

	Gadobutrol	248,6	174,0, 355,3	
	Gd-DOTA	182,1	127,4, 260,2	
	Gadobutrol/ Gd-DOTA	1,37	1,10, 1,69	0,0090

Weiterhin erfolgte eine zusätzliche Aufteilung der untersuchten malignen Läsionen in zwei Gruppen:

- invasiv duktal (n=74)
- alle anderen malignen Läsionen (n=16)

Hier zeigte sich nach der Applikation von Gadobutrol ebenfalls ein signifikant höheres relatives Signalintensitätsevenhancement, das in der Gruppe der invasiven NST Läsionen für Gadobutrol bei 320,7 % (96 % CI: 283,6 %, 362,6 %) und für Gd-DOTA bei 274,5 % (95 % CI: 242,8 %, 310,3 %) lag. Das Verhältnis von Gadobutrol/Gd-DOTA betrug 1,19 (95 % CI: 1,05, 1,30, p-Wert: 0,0049).

Bei allen anderen malignen Läsionen lag das relative Signalintensitätsevenhancement des Gadobutrol bei 330,4 % (95 % CI: 262,1 %, 416,4 %) und für Gd-DOTA 272,6 % (216,3 %, 343,5 %).

Das Verhältnis von Gadobutrol/Gd-DOTA betrug 1,21 (95 % CI: 0,95, 1,55) bei einem p-Wert von 0,1025.

#### Relative Peak signal intensity enhancement

Hinsichtlich der maximalen relativen Signalintensität in den untersuchten Läsionen ergaben die durchgeführten Messungen keine wesentlichen Unterschiede. Sowohl nach der Gabe von Gadobutrol als auch nach der Gabe von Gd-DOTA wiesen alle ausgewerteten Läsionen das gleiche Anreicherungsverhalten auf.

Bei den malignen Läsionen (n=90) lag das Relative SI-enhancement für Gadobutrol bei 346,1 % (95 % CI: 309,3, 387,3) und für Gd-DOTA bei 299,8 % (95 % CI: 267,9, 335,5). Das Verhältnis von Gadobutrol/Gd-DOTA betrug 1,15 (95 % CI: 1,05, 1,27).

Bezüglich der benignen Läsionen (n=25) fanden sich folgende Ergebnisse: für Gadobutrol 285,9 % (95 % CI: 207,6, 393,8) und für Gd-DOTA 211,6 % (95 % CI: 153,6, 291,4). Das Verhältnis von Gadobutrol/Gd-DOTA betrug 1,35 % (95 % CI: 1,11, 1,65).

Nach Aufteilung der malignen Läsionen in invasive Karzinome (NST) und allen anderen invasiven Läsionen zeigte sich folgendes Relative SI-Enhancement: maligne invasive Karzinome (NST) (n=74) wiesen mit Gadobutrol 346,3 % (95 % CI: 303,0, 395,8) und mit Gd-DOTA 302,94 % (95 % CI: 265,1, 346,3) auf. Das Verhältnis von Gadobutrol/Gd-DOTA betrug 1,14 % (95 % CI: 1,03, 1,27).

Alle anderen invasiven (nicht NST) Läsionen (n=16) zeigten folgendes Verhalten: Gadobutrol 347,9 % (95 % CI: 280,8, 431) und Gd-DOTA 288,1 % (95 % CI: 232,5, 356,9). Das Verhältnis von Gadobutrol/Gd-DOTA betrug 1,21 % (95 % CI 0,94, 1,56)

Hierbei zeigte sich, dass sowohl die benignen als auch die invasiven nicht-duktaalen Läsionen zu einem späteren Zeitpunkt ihre maximale Signalintensität erreichen.

#### Time-to-peak SI enhancement

Bezüglich des time-to-peak relative SI enhancement konnten keine Unterschiede zwischen Gadobutrol und Gd-Dota festgestellt werden.

Bei der Auswertung aller Läsionen (n=115) ergab sich sowohl für Gadobutrol als auch für Gd-DOTA ein Medianwert von 2 (Minuten), mit einem p-Wert von 0.3329. Für die benignen Läsionen (n=25) lag der Medianwert bei 3 (Minuten) für Gadobutrol und Gd-DOTA und einem p-Wert von 0.4797. Die malignen Läsionen (n=90) wiesen für beide Kontrastmittel einen Medianwert von 2 (Minuten) und einen p-Wert von 0.4927 auf. Es erfolgte weiterhin die Unterteilung in invasive Karzinome, NST und weitere maligne Läsionen. Für die Gruppe invasive Karzinome, NST lag der Median Wert für Gadobutrol bei 1 (Minuten) und der für Gd-DOTA bei 2 (Minuten), p-Wert

0.5641. Die Gruppe der weiteren malignen Läsionen ergab für Gadobutrol und Gd-DOTA einen Medianwert von 3 (Minuten) und einen p-Wert von 0.7116.

Die benignen Läsionen und sowie die Gruppe der weiteren malignen Läsionen wiesen für beide Kontrastmittel ein späters Time-to-peak enhancement auf, als die invasiven Karzinome, NST.

### Postinitiales Kontrastmittelverhalten

Die oben beschriebenen Kurventypen „washout“, „Plateau“ und „Progression“ wurden wie erwartet sowohl in den benignen als auch in den malignen Läsionen gefunden.

Hierbei zeigte sich in der Gruppe der benignen Läsionen ein „washout“ bei 4 (16 %) Untersuchungen nach der Gabe von Gadobutrol und bei 9 (36 %) Untersuchungen nach der Gabe von Gd-DOTA. Eine Plateaukurve wurde bei 12 (48,0 %) nach Gadobutrolapplikation und bei 6 (24,0 %) nach Gd-DOTA gesehen. Den Kurventyp Progression konnte man unter Gadobutrol bei 9 (36,0 %) und 10 (40,0 %) nach Gd-DOTA finden.

In der Gruppe der malignen Läsionen wiesen 58 (64,4 %) nach Gadobutrolgabe und 68 (75,6 %) nach Gd-DOTA ein „washout“-Phänomen auf. Ein Plateau bestand bei 27 (30,0 %) nach Gadobutrol und bei 19 (21,1 %) nach Gd-DOTA. Eine Progression der Kurve fand sich in 5 (5,6 %) nach Gadobutrol und 3 (3,3%) Patientinnen nach Gd-DOTA.

Nach Unterteilung der Gruppen in invasives Karzinom (NST) sowie andere maligne Läsionen zeigte sich das folgende Anreicherungsverhalten. Bei Patientinnen mit einem invasiven Karzinom (NST) trat das „washout“-Phänomen bei 52 (70,3 %) für Gadobutrol und 59 (79,7 %) für Gd-DOTA auf. Ein Plateau bestand bei 19 (25,7%) für Gadobutrol und bei 12 (16,2 %) für Gd-DOTA. Eine progressive Kurve bestand bei 3 (4,1 %) sowohl für Gadobutrol, als auch für Gd-DOTA.

Bei den anderen malignen Läsionen wurde das „washout“-Phänomen bei 6 (37,5 %) für Gadobutrol und bei 9 (56,3 %) für Gd-DOTA nachgewiesen. Ein Plateau wurde bei 8 (50,0 %) für Gadobutrol erreicht und bei 7 (43,8 %) für Gd-DOTA. Eine Progression konnte bei 2 (12,5 %) für Gadobutrol und bei 0 (0,0 %) für Gd-DOTA gesehen werden.

## 7 Diskussion

Bei der dynamischen kontrastverstärkten MRT-Untersuchung der Brust kommt es durch die schnelle und intensive Anreicherung von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel in den verschiedenen Läsionen in den T1-Sequenzen zu einer Signalanhebung, wodurch eine hinlängliche Kontrastierung der Brustläsionen vom umgebenden Drüsengewebe erreicht wird (82). Grundlage hierfür ist ein bekanntes Begleitphänomen des Tumorwachstums, die Neo- (Tumor-)angiogenese. Hierbei wird nicht nur die Bildung von neuen Gefäßen, sondern auch der weitere Ausbau schon bestehender Kapillaren angeregt. Die entstehenden Gefäße weisen jedoch quantitative und qualitative Veränderungen auf, die durch endotheliale Gefäßlecks gekennzeichnet sind und sowohl den Übergang als auch die Anreicherung der intravenös verabreichten Kontrastmittel im Tumorgewebe ermöglichen (83). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass ein stärkerer und schnellerer initialer Signalanstieg bei malignen Tumoren durch die höhere Gefäßdichte im Tumorgewebe im Vergleich zur Umgebung entsteht (83).

Die Signalwirkung der einzelnen Kontrastmittel wird durch deren Relaxivität bestimmt: je höher die Relaxationsrate  $R1=1/T1$  (Konzentration 1 mol/l, 20 °C, bei einer bestimmten Larmfrequenz/Feldstärke), desto höher ist das durch das Kontrastmittel erzeugte Signal in T1-gewichteten Sequenzen. Bei einem höheren R-Wert könnte deshalb ggf. auch eine geringere Dosis des Kontrastmittels eine ausreichende Signalwirkung erzeugen. Der Signaleffekt wird somit von dem Produkt „Relaxivität x Kontrastmittelkonzentration“ bestimmt (71).

Bei den DCIS kann die Spannbreite der Kontrastmittelanreicherung von „nicht nachweisbar“ bis „stark“, d. h. malignomähnlich, reichen (40). Beim invasiv-lobulären Karzinom besteht u. a. die Tendenz zur diffusen Infiltration in das umgebende Parenchym, wodurch in bis zu 20 % der Fälle eine asymmetrische, diffuse Kontrastmittelanreicherung auftritt (40) und eher selten ein „washout“-Phänomen (84).

Dadurch kommt es bei der MR-Mammographie zu einer Einschränkung der Spezifität, welche in der Literatur mit einer Spannbreite zwischen 37 und 97 % beschrieben wird (85), und somit auch zu falsch positiven Befunden.

Aus diesem Grund wurden sowohl weitere pharmakokinetisch und physikalisch-chemisch unterschiedlich strukturierte lineare Kontrastmittel als auch unterschiedliche Dosierungen untersucht hinsichtlich der Fragestellung, inwieweit hierdurch ggf. eine Verbesserung der Spezifität erreicht werden kann (135, 136). Das Augenmerk der Untersuchungen lag hierbei auf der Nachweisbarkeit der einzelnen Läsionen und deren genauer Beurteilbarkeit bezüglich einer Malignität.

Die qualitativen und quantitativen Charaktereigenschaften der einzelnen Läsionen in der dynamischen kontrastmittelverstärkten MR-Mammographie wurden anhand der qualitativen Beurteilung von Anreicherungen und Signalintensitätskurvenverläufen nach Verabreichung linearer Kontrastmittel (62) festgelegt.

Intraindividuelle Studien konnten zudem belegen, dass die Wahl des verwendeten Kontrastmittels im Rahmen der dynamischen MR-Mammographie signifikante Unterschiede bezüglich der Sensitivität der zu detektierenden Läsionen aufweist. So konnte unter anderem gezeigt werden, dass bei Verwendung der beiden linearen Kontrastmittel Gadobenate Dimeglumine (Multihance®) im Vergleich zu Gadopentetate dimeglumine (Magnevist®) eine höhere Sensitivität für die Detektion der zu untersuchenden Brustläsionen aufweist (86).

Da aus onkologischer und radioonkologischer Sicht die ergänzende dynamische MR-Mammographie u. a. im Rahmen der lokoregionären Ausbreitungsdiagnostik (z. B. Verdacht auf Multizentrität), lokalen Rezidivdiagnostik oder bei Durchführung eines neoadjuvanten Therapiekonzeptes mit der Frage hinsichtlich des Ansprechens auf die systemische Therapie eine Entscheidungshilfe für das weitere therapeutische Vorgehen darstellen kann (57), ist die Auswahlmöglichkeit verschiedener gadoliniumhaltiger Kontrastmittel von klinischem Interesse.

Den Nachweis zu erbringen, pharmakokinetisch und physikalisch-chemisch unterschiedliche gadoliniumhaltige Kontrastmittel einsetzen zu können, die jedoch sowohl hinsichtlich der morphologischen als auch der dynamischen Charaktereigenschaften gleichwertige Resultate zu den

linearen Kontrastmitteln aufweisen, hat mittlerweile nicht nur in der MR-Mammographie einen gewissen Stellenwert erreicht. In einer vergleichenden Untersuchung von Gadobutrol (Gadovist®) mit Gadoterate meglumine bzw. Gadopentetate dimeglumine bezüglich der Kontrastmittelanreicherung von Hirnmetastasen wurde gezeigt, dass Gadobutrol (Gadovist®) Gadoterate meglumine bezüglich der Anreicherungsmorphologie und -dynamik überlegen ist (87). Eine Erklärung hierfür könnte die etwas höhere Relaxivität von Gadobutrol (Gadovist®) im Vergleich zu Gadoterate meglumine sein.

In einer vergleichenden Studie zweier linearer Kontrastmittel mit unterschiedlichen T1-Relaxivitäten konnte ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Befundbeurteilung für Gadobenate dimeglumine mit einer T1-Relaxivität von  $\approx 6,7 \text{ L} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  gesehen werden, mit einer erreichten Sensitivität von 98 % für Gadobenate dimeglumine versus 76 % für Gadopentetate dimeglumine und einer Genauigkeit entsprechend von 88,5 % versus 69,2 % (88).

Eine intraindividuelle Vergleichsstudie, die das makrozyklische neutrale Gadobutrol (T1-Relaxivität:  $\approx 5.3 \text{ L} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ) versus dem linearen ionischen Gadobenate dimeglumine (T1-Relaxivität:  $\approx 6.7 \text{ L} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ) im Rahmen der dynamischen MR-Mammographie vor geplanter Mammakarzinom-Operation untersuchte, kam in Bezug auf Sensitivität und Detektion der zu untersuchenden Läsionen auf gleichwertige Ergebnisse (entsprechend 82,33 % versus 81,60 %) (89).

Gadobutrol (Gadovist®) kann somit als gleichwertiges KM im Rahmen der dynamischen MR-Mammographie angesehen werden.

Da das Alter der an Brustkrebs erkrankten Patientinnen in den letzten Jahren angestiegen ist, bei älteren Menschen eine Beeinträchtigung der renale Clearance bestehen kann und die linearen/instabilen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel mit der (wenn auch sehr seltenen) nephrogenen-systemischen Fibrose (NSF) bei Patientinnen mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 30ml/min/1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche) (71) in Verbindung gebracht wurden, könnte der Einsatz von makrozyklischen Kontrastmitteln eine wünschenswerte Alternative darstellen. Hiervon könnten aber auch die jüngeren Patientinnen in der Hochrisikosituation

profitieren, da sie regelmäßige dynamische MR-Mammographien erhalten. Es ist weiterhin noch unklar, inwieweit bei bereits bestehender Schwermetallbelastung die mehrfache bzw. regelmäßige Gadoliniumapplikation zu einer toxischen Manifestation führen könnte (71).

Soweit aus der Literatur bekannt ist, wurden bisher keine klinischen Vergleichsstudien makrozyklischer gadoliniumhaltiger Kontrastmittel in dynamischer MR-Mammographie durchgeführt, die deren Wertigkeit zueinander überprüften. Eine Gegenüberstellung der daraus resultierenden quantitativen und qualitativen Auswertungen konnte somit bisher nicht erfolgen, sodass keine publizierten Daten im Hinblick auf charakteristische Anreicherungsmorphologien und -dynamiken vorliegen.

Da sich die T1-Relaxivitäten bei 37 °C (im Blut) und 1,5 T von Gadobutrol ( $\approx 5.3 \text{ L} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ) und Gadoterate meglumine ( $\approx 4.2 \text{ L} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ) nicht wesentlich von dem üblicherweise verwendeten Gadopentetat dimeglumin ( $\approx 4.3 \text{ L} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ) unterscheiden, konnte davon ausgegangen werden, dass eine ausreichende Kontrastmittelanreicherung in den untersuchten Brustläsionen und somit hinreichende Kontrasteigenschaften für die Beurteilung der erhaltenen Befunde mit den hier verwendeten makrozyklischen Kontrastmittel bestehen (90).

Nach i. v. Applikation entsprechend den Leitlinien (57) wiesen die beiden verwendeten makrozyklischen Kontrastmittel (Gadobutrol 1,0 mmol/ml und Gadoterate meglumine 0,5 mmol/ml) in unseren dynamischen Kontrastmitteluntersuchungen ein zuverlässiges Anreicherungsverhalten in den zu detektierenden Brustläsionen auf.

Verglichen mit den publizierten Daten der linearen Kontrastmittel zeigten die beiden verwendeten makrozyklischen Kontrastmittel diesbezüglich identische charakteristische Eigenschaften. Maligne Läsionen wiesen eine hochgradige und frühzeitige Kontrastmittelanreicherung auf und wurden vorwiegend durch einen „Washout“-Effekt oder „Plateau“-Kurvenlauf charakterisiert.



Die benignen Veränderungen präsentierten eine geringgradige und vorwiegend protrahierte Kontrastmittelaufnahme.

Bei der Auswertung der Kontrastmittel-Dosis-Wirkungskurven lag das durchschnittliche Signalmaximum der benignen Läsionen nach Kontrastmittelgabe bei 185,84 %, so dass die bekannten Kriterien der initialen Signalintensitätssteigerung zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen, validiert für die dynamische MR-Mammographie mit Gadopentetate dimeglumine (Magnevist®), für die Auswertung der makrozyklischen Kontrastmittel nicht angewendet werden konnte.

Normalerweise erfolgt die Bestimmung des Signalverhaltens unter Beurteilung des initialen Signalenhancements, wobei der quantitative Anstieg des Signals in Prozent gegenüber dem Ausgangswert angegeben wird, gemessen als zeitlicher Verlauf mittels einer festgelegten ROI („Region of interest“). Hierbei steht ein 0-50 %iger Signalanstieg für ein langsames Enhancement, ein Anstieg um 50-100 % für ein mittleres und ein Signalanstieg > 100 % für ein schnelles Enhancement.

Auf Grund des hohen durchschnittlichen Signalmaximums der benignen Läsionen wurde ein postinitiales Signalverhalten von > 10 % als „ansteigendes“ Verhalten,  $\pm 10$  % als „Plateau“ und < 10 % als „Washout“ festgelegt (91).

Hierbei wird ein schneller Signalanstieg verbunden mit einem „Washout“-Phänomen, ebenso wie das alleinige Auftreten des „Washout“-Effekts, in Bezug auf ein malignes Geschehen als in hohem Maße verdächtig angesehen.

Im Rahmen der Auswertung wurde nach Gabe von Gadobutrol (Gadovist®) nur bei 1/3 der benignen Läsionen ein „Washout“-Phänomen als postinitiales Signalverhalten ( $\geq 2$  min nach Kontrastmittelapplikation) festgestellt, wohingegen dies nach Applikation von Gd-DOTA (Dotarem®) bei 70 % der gutartigen Läsionen zu beobachten war.

Des Weiteren zeigte sich, dass es nach der Gabe von Gadobutrol (Gadovist®) zu einem statistisch signifikant höheren Peak-Enhancement ( $p < 0,0001$ ) in den zu untersuchenden Brustläsionen kam.

Eine Erklärung hierfür könnte zum einen die etwas höhere T1-Relaxivität ( $\approx 5.3 \text{ L} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ) des Gadobutrol (Gadovist®) darstellen, zum anderen die unterschiedlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften der beiden makrozyklischen Kontrastmittel, insbesondere hinsichtlich ihrer unterschiedlichen elektrischen Ladungen. Gadobutrol (Gadovist®) als nicht-ionisches (neutrales) und Gadoterate meglumine als ionisches Kontrastmittel dissoziieren in Lösung in unterschiedlicher Weise, wobei Gadobutrol (Gadovist®) als neutrales Molekül wohl frei diffundieren kann (92). Die besondere pathologische Situation im Tumorgewebe, u. a. mit auftretender Neo- (Tumor-)angiogenese verbunden mit den bereits beschriebenen entstehenden Gefäßlecks sowie zentralen Nekrosezonen, mag dem neutral geladenen Gadobutrol (Gadovist®) ggf. ein höheres Diffusionsvermögen ermöglichen und somit den höheren postinitialen Signalanstieg erklären.

Eine weitere Erklärung hinsichtlich des unterschiedlichen Diffusionsvermögens könnte durch die sich in der extrazellulären Matrix befindlichen Proteoglykane hervorgerufen werden. Proteoglykane sind Makromoleküle und bestehen aus einem Proteinkern, an den Ketten aus Glykosaminoglykanen (GAG) kovalent gebunden sind.

Glykosaminoglykane sind negativ geladene, lineare Heteropolysaccharide und finden sich u. a. auch im Brustdrüsengewebe (93). Durch ihre individuelle Zusammensetzung (Art der am Aufbau beteiligten und sich wiederholenden Monosaccharide, Sulfatierungsstatus) werden die Glykosaminoglykane in unterschiedliche Gruppen aufgeteilt, zu denen unter anderem auch Hyaluronan (HA) gehört (93).

Hyaluronan wiederum besteht im Gegensatz zu den anderen Glykosaminoglykanen, wie z. B. dem Heparansulfat, aus nicht-sulfatierten Glykosaminoglykanen und besitzt auch keine kovalente Bindung zu einem Proteinkern (93).

Hyaluronan befindet sich sowohl an der Zelloberfläche als auch in der extrazellulären Matrix vieler verschiedener Gewebearten (94). Es ist als Bestandteil der extrazellulären Matrix in verschiedene Funktionen involviert, wie z. B. die Hämostase des Wassers oder die Regulation des kapillären Wachstums (94), und konnte unter anderem im mikroinvasiven Gewebeanteil von histologisch untersuchten DCIS wie auch im peritumoralen und/oder intratumoralen Stroma bei invasiven Mammakarzinomen nachgewiesen werden (94).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass u. a. Tumore mit einem irregulären, sternförmigen Wachstumsmuster eine deutlich erhöhte Glykosaminoglykankonzentration (Hyaluronan) aufweisen. Läsionen mit umschriebenem Wachstumsmuster hingegen zeigten Glykosaminoglykankonzentration entsprechend dem normalen Brustdrüsengewebe (95).

Somit könnte für ionische Kontrastmittel wie Gd-DOTA (Dotarem®) die Diffusion in der Umgebung der negativ geladenen Glykosaminoglykane eingeschränkt sein.

Bezüglich der durchschnittlichen quantitativen Signalintensitätskurvenverläufe wiesen die beiden hier untersuchten makrozyklischen Kontrastmittel jedoch keinen signifikanten Unterschied auf. In einer intraindividuellen Vergleichsstudie wurde dies für Gadobutrol (Gadovist®) bestätigt (73).

Stellt man die in dieser Studie erhaltenen Ergebnisse den publizierten Daten der linearen Kontrastmittel gegenüber (67), entspricht das Verhalten der makrozyklischen Kontrastmittel sowohl bezüglich des Anreicherungsverhaltens als auch der Signalintensitätskurven dem der linearen Kontrastmittel.

Einschränkungen dieser Untersuchung bestehen darin, dass sich die Ergebnisse nicht auf andere Feldstärken und Brustspulen übertragen lassen, da die Signalintensität kontrastmittelanreicherender Läsionen eben hiervon beeinflusst wird (91).

Weiterhin könnte die unterschiedliche Molarität der verwendeten Kontrastmittel (Gd-DOTA: 0,5 mmol/L, Gadobutrol: 1,0 mmol/L) die Untersuchungsergebnisse beeinflusst haben. Bei dieser Untersuchung wurden alle Vorgaben der European Society of Breast Imaging eingehalten (57).

Außerdem kann davon ausgegangen werden, dass sich die unterschiedliche Molarität der verwendeten Kontrastmittel nach erfolgter Lungenpassage nicht als Konzentrationsunterschied im Blut widerspiegelt (91).

## **Zusammenfassung**

Zusammenfassend haben sowohl Gadobutrol (Gadovist®) als auch Gadoterate meglumine (Dotarem®) in dieser Untersuchung ein zuverlässiges Anreicherungsverhalten gezeigt, vergleichbar mit den Daten anderer unspezifischer MR-Kontrastmittel. Die ermittelten

Signalintensitätskurvenverläufe wiesen keine Unterschiede im Vergleich zu den linearen Kontrastmitteln der MR-Mammographie auf. Zur Beurteilung eines Befundes muss jedoch bei Anwendung von makrozyklischen Kontrastmitteln der Schwellenwert des initialen Signalinancement angepasst werden, da dieser über den bekannten und validierten Werten von Gadopentetate dimeglumine liegt.

Bemerkenswert ist jedoch das signifikant stärkere Anreicherungsverhalten des neutralen Gadobutrol (Gadovist®) in den einzelnen Läsionen, das auf die o.g. Anwesenheit der negativ geladenen Glykosaminoglykane im Umfeld sowohl von DCIS als auch von invasiven Tumoren zurückzuführen ist.

Aufgrund der unterschiedlichen Ladungen des Kontrastmittels und der zu untersuchenden Läsionen (sowie des sie umgebenden Gewebes) besteht im Allgemeinen wahrscheinlich keine wesentliche Einschränkung hinsichtlich der Kontrastmitteldiffusion.

Für Gadoterate meglumine Gd-DOTA (Dotarem®) als ionisches (negatives) Kontrastmittel scheint die Diffusionsmöglichkeit im Bereich der negativ geladenen Glykosaminoglykane hingegen deutlich vermindert bzw. erschwert zu sein. Dennoch konnte ein deutliches „washout“-Phänomen beobachtet werden, wobei die Kontrastmittelverteilung am ehesten auf die Vaskularisation in der initialen zurückzuführen sein könnte. Dadurch könnte eine verbesserte Nachweisbarkeit von Brustläsionen möglich sein.

Da die Wahl des verwendeten Kontrastmittels, insbesondere bezüglich der Sensitivität und Detektion von Läsionen, im Rahmen der MR-Mammographie von Bedeutung ist, könnte Gadobutrol (Gadovist®) zum Beispiel speziell zum Screening von Hochrisikopatientinnen (u. a. familiäres/genetisches Risiko) oder im Rahmen der Nachsorge eingesetzt werden.

Weiterhin könnte das höhere Peak-Enhancement des Gadobutrol (Gadovist®) zu einer verbesserten Detektierbarkeit bei sehr kleinen Brustläsionen führen.

## 8 Literaturverzeichnis

1. **Katalinic A, Eisemann N, Kraywinkel K, Noftz Maria R, Hübner J.** Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *International Journal of Cancer*. 2019, 147, 709-718
2. **Wedegärtner U, Bick U, Wörtler K, Rummeny E, Bongratz G.** Differentiation between benign and malignant findings on MR-mammography; usefulness of morphological criteria. 2001, Bd. *European Radiology*, 11(9): 1645-1650
3. **Humphrey LL, Helfand M, Chan BKS, Woolf SH.** Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Task Force. 2002, Bd. *Ann Intern Med*, 137(5part1):347-360
4. **Heywang-Köhbrunner SH, Möhrling D, Hacker A.** Bildgebende und interventionelle Mammadiagnostik. *Der Onkologe*. 2008, 14(5):478-489
5. **Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MA, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB.** Diagnostic Accuracy of Mammographie, Clinical Examination, US und MR Imaging in Preoperative Assessment of Breast Cancer. *Radiology*. 2004, 233(3):830-849
6. **Jansen SA, Shimauchi A, Zak L, Fan X, Karczmar GS, Newstead GM.** The Diverse Pathology and Kinetics of Mass, Nonmass and Focus Enhancement on MR Imaging of the Breast. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2011, 33(6):1382-1389; VC 2001
7. **Heywang-Köhbrunner, SH.** Contrast enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Invest. Radiol*. 1994, 29(1):94-104
8. **Heywang-Köhbrunner SH, Viehweg P.** Sensitivity of contrast enhanced MR imaging of the breast. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 1994, 2(4):527-538
9. **Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C.** Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *EurRadiol*. 2008, 18:1307-1318
10. **Thomson, HS.** Nephrogenic systemic fibrosis: a serious adverse reaction to gadolinium-1997-2006-2016. Part 2. *Acta Radiologica*. 2016, 57(6):643-648
11. **Chang-Claude J, Fischer C, Schmutzler R.** Genetische Epidemiologie am Beispiel Brustkrebs. *Der Onkologe*. 2006, 12:1126-1135

12. **Domchek SM, Jhaveri K, Patil S, Stopfer JE, Hudis c, Powers J, Stadler Z, Goldstein L, Kauff N, Khasraw M, Offit K, Nathanson KL, Robson A.** Risk of metachronous breast cancer after BRCA mutation -associated ovarian cancer. *Cancer*. 2013, Bd. *Cancer*, 119(7): 1344-1348
13. **Albert, US.** Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland; 1. Aktualisierung 2008. München/Wien/New York : W. Zuckerschwerdt Verlag, ISBN 978-3-88603-931-9, 2008
14. **Friedenreich, CM.** Review of anthropometric factors and breast cancer risk. *European Journal of Cancer Prevention*. 2001, Bde. 10(1):15-32
15. **Chen C, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E.** Hormone Replacement Therapy in Relation to Breast Cancer. *JAMA*. 2002, 287(6):734–741
16. **Wilmanns W, Huhn D, Wilms K.** *Internistische Onkologie*. Stuttgart : Thieme Verlag, 2000, 2. Auflage
17. **Junqueira LC, Carneiro J, Schiebler TH, Peiper U, Schneider F.** *Lehrbuch der Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen*, 2. korrigierte Ausgabe: Springer Verlag, 1986
18. **Schiebler TH, Schmidt W.** *Lehrbuch der gesamten Anatomie des Menschen*, vierte, erweiterte und völlig überarbeitete Auflage : Springer, 1987
19. **Diaz NM, Palmer JO, McDivitt RW.** Carcinoma arising within fibroadenomas of the breast. A clinicopathologic study of 105 patients. *American Journal of clinical Pathology*. 1991, 95(5): 614-622
20. **Goel NB, Knight TE, Pandey S, Riddick Young M, de Pareds S, Trivedi A.** Fibrous Lesions of the breast: Imaging - Pathologic Correlation. *Radiographics*. 2005, 25(6): 1547-1559
21. **Jayasinghe Y, Simmons PS.** Fibroadenomas in adolescence. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009, Oct;21(5):402-6
22. **Hughes LE, Mansel RE, Webster DJ.** Aberrations of normal development and involution (ANDI): a new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. *Lancet*. 1987, Dec(5); 2(8571):1316-1319

23. **Greenberg R, Skornick Y, Kaplan O.** Management of Breast Fibroadenomas. *J Gen Intern Med.* 1998, Sept 13(9): 640-645
24. **Buzanowski Konarky K, Harrison EG Jr, Payne WS.** Lobular carcinoma arising in fibroadenoma of the breast. *Cancer.* 1975, 35(2): 450-456
25. **Dupont WD, Page DL, Parl FF, Vnencak Jones CL, Plummer WD, Rados MS, Schuyler PA.** Long term risk of breast cancer in women with Fibroadenoma. *New Engl. J. Med.* 1994, Jul 7; 331(1): 10 -15
26. **Deschenes L, Jacob S, Fobia J, Christen A.** Beware of breast fibroadenomas in middle aged women. *Can J surg.* 1985, Bde. 28(4):372-374
27. **Lebeau A, Kriegsmann M, Burandt E, Sinn HP.** Invasive Mammakarzinome: Die aktuelle WHO Klassifikation. *Pathologe.* 2014, 35:7-17
28. **Bratthauer GL, Tavassoli FA.** Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. *Virchows Arch.* 2002, 440:134–138
29. **Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt S, Tan PH, van de Vijver M.** World Health Organization classification of tumours of the breast. IARC Press. 2012, 4th ed.
30. **Tavassoli FA, Devilee P.** World Health Organization Classification of Tumors (WHO):Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and female Genital Organs. IARC Press Lyon, 2003
31. **Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM.** Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med .* 2004, 350(14):1430-1441
32. **Silverstein MJ, Waisman, JR, Gamagami P, Gierson ED, Colburn WJ, Rosser RJ, Gordon PS, Lewinsky BS, Fingerhut A.** A Intraductal carcinoma of the breast (208 cases): Clinical factors influencing treatment choice. *Cancer.* 1990, 66(1):102-108
33. **Lebau, A.** Prognostic factors in ductal carcinoma in situ. *Pathologe.* 2006, 27(5):326-336
34. **Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, Di Palma S, Simony-Lafontaine J, de Mascarel I, van de Vijver MJ.** Risk factors for recurrence and metastasis after

breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* . 2001, 19(8):2263-2271

35. **Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, Ernster VL, Pressman PI.** and The Consensus Conference Committee Consensus Conference on the Classification of Ductal Carcinoma of the breast. *Cancer*. 1999, 88(4):946-954

36. **Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung,** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2020, Februar. AWMF - Registriernummer: 032-0450L

37. **Ishida T, Furuta A, Moriya T, Ohuchi N.** Pathological assesment of intraductal spread of carcinoma in relation to surgical margin. State in breast conserving surgery. *Jpn J Clin Oncol*. 2003, 33(4):161-166

38. **Senger DR, Van De Water L, Brown LF, Nagy JA, Yeo KT, Berse B, Jackman RW, Dvorak AM, Dvorak HF.** Vascular permeability factor (VPF,VEGF) in tumor biology. *Cancer Metastasis Rev*. 1993, 12(3-4):303-24

39. **Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM.** Vascular permeability factor/vasculr endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol*. 1995, 146(5):1029-39

40. **Kuhl CK. MRI of breast tumors.** *Eur Radiol*. 2000, 10(1):46-58

41. **Knopp MV, Weiss E, Sinn HP, Mattern J, Junkermann H, Radeleff J, Magener A, Brix G, Delorme S, Zuna I, van Kaik G.** Pathophysiologic Basis of Contrast Enhancement in Breast Tumors. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1999, 10(3):260-266

42. **Morrow M. Resonance Imaging in Breast Cancer: One Step Forward, Two Steps Back?** *JAMA*. 2004, 292(22):2779–2780

43. **Fobben ES, Rubin CZ, Kalisher L, Dembner AG, Seltzer MH, Santoro EJ.** Breast MR imaging with commercially available techniques: radiologic-pathologic correlation. *Radiology*. 1995, 196((1):143-152

44. **Müller-Schimpfle M, Stoll P, Stern W, Kurz S, Dammann F, Claussen CD.** Do mammography, sonography, and MR mammography have a diagnostic benefit compared with mammography and sonography? *AJR Am J Roentgenol*. 1997, 168(5):1323-9



- 45. Bauer M, Madjar H. Mammographie.** Der Radiologe. 2000, 40:1114-1123
- 46. Fischer, U. Röntgenmammographie; Herdbefunde, Verkalkungen und Architekturstörungen.** Der Radiologe. 2008, 48:785-798
- 47. Kim SH, Cha ES, Park CS, Kang BJ, Whang IY, Lee AW, Song BJ, Park J.** Imaging features of invasive lobular carcinoma: comparison with invasive ductal carcinoma. Jpn J Radiol. 2011, 29(7):475-482
- 48. Funke M. Bildgebende Diagnostik des Mammakarzinoms.** Der Radiologe. 2016, 56:921-238
- 49. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH.** Comparison of the Performance of Screening Mammography, Physical examination, and Breast US and Evaluation of Factors that influence them: An Analysis of 27.825 Patient Evaluations. Radiology. 2002, 225(1):165-75
- 50. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, Kawai M, Yamamoto S, Zheng Y-F, Shiono YN, Saito H, Kuriyama S, Tohno E, Endo T, Fukao A, Tsuji I, Yamaguchi T, Ohashi Y, Fukuda M, Ishida T.** Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. The Lancet. 2016, 387(10016):341-348
- 51. Hille H, Vetter M, Hackeloer BJ.** Die Eignung der hochfrequenten Sonographie zur Diagnostik des DCIS. Ultraschall Med. 2007, 28(3): 307-312
- 52. Delorme S. Mammakarzinom.** Radiologe. 2004, 44, 621-640
- 53. Zimmermann N, Ohlinger R.** Diagnostic value of palpation, mammography, and ultrasonography in the diagnosis of fibroadenoma: impact of breast density, patient age, ultrasonographic size, and palpability. Ultraschall Med. 2012, 33(7):E151-E157
- 54. Lorenzen J, Wedel A.K., Lisboa B.W., Löning T, Adam G.** Diagnostische Mammographie und Sonographie: Korrelation von diagnostischer BI-RADS-Einstufung mit dem histologischen und klinischen Endbefund. Rofo. 2005, 177(11):1545-1551
- 55. Siemens, Medical Solutions.** Magnete, Spins und Resonanzen. Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie. Erlangen : Siemens AG, 2003
- 56. Schild HH.** MRI made easy. 1990. Schering Diagnostika.

- 57. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: Guidelines from the European Society of Breast Imaging. EurRadiol. 2008, 18:1307-1318**
- 58. Perlet C, Heywang-Köhbrunner SH, Heinig A, Sittek H, Casselmann J, Anderson I, Taourel P.,** Magnetic resonance guided, vacuum assisted breast biopsy: results from a European multicenter study of 538 lesions. *Cancer.* 2006, 106(5): 982-90
- 59. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, Kuhn W, Schild HH.,** MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet.* 2007, August 11; 370: 485-492
- 60. Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U, Colin C, Cornford E, Evans A, Fallenberg E, Forrai G, Fuchsjäger M.H., Gilbert F.J., Helbich T.H., heywang-Köbrunner S.H., Camps-Herrero J, Kuhl C.K., Martincich L, Pediconi F, Panizza P, Pina L.J., Pijnappel R.M., Pinker-Domenig K, Skaane P, Sardanelli F.,** Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *European Radiology.* 2015, 25, 3669-3678
- 61. Tardivon AA, Athanasiou A, Thibault F, El Khoury C.,** Breast imaging and reporting data system (BIRADS): Magnetic resonance imaging. *European Journal of Radiology.* 2007, 61; 212-215.
- 62. Kuhl CK.** Current Status of Breast MR Imaging, Part I, Choice of Technique, Image, Interpretation, Diagnostic Accuracy and Transfer to Clinical Practice. *Radiology.* 2007, 244 (2):356-378
- 63. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG.,** Update of Breast MR Imaging Architectural Interpretation Model. *Radiology.* 2001, 219 (2): 484-494
- 64. Libermann L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK.,** Ductal enhancement on MR imaging of the breast. *AJR.* 2003, 181(2): 519-525
- 65. Orel SG, Schnall MD.,** MR imaging of the breast for the detection, diagnosis and staging of breast cancer. *Radiology.* 2001, 220(1):13-30
- 66. Morris EA, Lieberman L.,** Breast MRI Diagnosis and Intervention. New York, NY : Springer, 2005. ISBN 0-387-21997-8

- 67. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild HH.** Dynamic Breast MR Imaging: Are Signal Intensity Time Course Data useful for differential Diagnosis of enhancing Lesions. *Radiology*. 1999, 211(1):101-110
- 68. Jansen SA, Shimauchi A, Zak L, Fan X, Karczmar GS, Newstead GM.** The diverse pathology and kinetics of Mass, Nonmass and Focus Enhancement on MR Imaging of the Breast. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2011, 33(6): 1382-1389
- 69. Leinsinger G, Hahn K.** Indikationen zur bildgebenden Diagnostik. s.l. : Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2001. ISBN 978-3-540-67130-5
- 70. Heywang-Köbrunner SH, Hacker A, Sedlacek S.** Magnetic resonance imaging: the evolution of breast imaging. *Breast*. 2013, Aug; 22 Suppl2: 77-82
- 71. Weishaupt D, Koechli VD, Marincek B.** Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildung : 6. Auflage Springer, Berlin Heidelberg, 2009. EAN/ISBN-13: 9783540895725
- 72. Natalin RA, Prince MR, Grossmann ME, Silvers D, Landman J.** Contemporary Applications and Limitations of Magnetic Resonance Imaging Contrast Materials. *The Journal of Urology*. 2010, 183(1): 27-33
- 73. Pediconi F, Kubik-Huch R, Chilla B, Schwenke C, Kinkel K.** Intra-individual randomised comparison of gadobutrol 1.0 M versus gadobenate dimeglumine 0.5 M in patients scheduled for preoperative breast MRI. *European Radiology*. 2013, 23(1): 84-92
- 74. Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, Requardt M, Weinmann HJ.** Comparison of magnetic Properties of MRI Contrast Media Solutions at different Magnetic Field Strengths. *Investigative Radiology* . 2005, 40(11):715-724
- 75. Lohrke J, Frenzel T, Endrikat J, Caseiro Alves F, Grist TM, Law M, Lee JM, Leiner T, Li K-C, Niklaou K, Prince MR, Schild HH, Weinreb Jc, Yoshikawa K, Pietsch H.** 25 Years of Contrast-enhanced MRI: developments, current challenges and Future Perspectives. *Advances in Therapy*. 2016, 33, 1-28
- 76. Penfield GJ, Reilly RF, Nephrogenic systemic fibrosis risk:** Is there a difference between Gadolinium based Contrast Agents? . *Seminars in Dialysis*. 2008, 21(2): 129-134

- 77. Renz DM, Durmus T, Böttcher J, Taupitz M, Diekmann F, Huppertz A, Pfeil A, Maurer MH, Streitparth F, Bick U, Hamm B, Fallenberg EM.** Comparison of gadoteric acid and gadobutrol for detection as well as morphologic and dynamic characterization of lesions . Invest Radiology. 2014, 49(7):474-84
- 78. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D.** A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group . Ann Intern Med. 1999, 16;130(6):461-70
- 79. Cockcroft DW, Gault MH.** Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976, 16(1):31-41
- 80. Weltärztebund, World Medical Association, WMA.** WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. 2013. WMA-Generalversammlung, Fortaleza (Brasilien)
- 81. Mussurakis S, Buckley DL, Coady AM, Tumbull LW, Horsman A.** Observer variability in the interpretation of contrast enhanced MRI of the breast. Br J Radiol. 1996, 69 (827): 1009-1016
- 82. Heywang SH, Wolf A, Pruss E, Hilbertz T, Eiermann W, Permanetter W.** MR Imaging of the breast with Gd-DTPA: Use and limitations. Radiology . 1989, 171(1):95-103
- 83. Carbonaro LA, Pediconi F, Verardi N, Trimboli RM, Calabrese M, Sardanelli F.** Breast MRI using a High-Relaxivity Contrast Agent: An Overview. American Journal of Roentgenology . 2011, 196:942-955
- 84. Lopez JK, Bassett LW.** Invasive lobular carcinoma of the breast: spectrum of mammographic, US, and MR imaging findings. Radiographics . 2009, 29(1): 165-176
- 85. Winnekendonk G, Krug B, Warm M, Göhring UJ, Mallmann P, Lackner K.** Diagnostic value of preoperative contrast-enhanced MR imaging of the breast. Rofo. 2004, 176(5):688-93
- 86. Pediconi F, Catalano C, Occhiato R, Venditti F, Fraioli F, Napoli A, Kirchin MA, Passariello R.** Breast lesion detection and characterization at contrast-enhanced MR mammography: gadobenate dimeglumine versus gadopentate dimeglumine. Radiology. 2005, 237(1):45-56

- 87. Attenberger UI, Runge VM, Jackson CB, Baumann S, Birkemeier K, Michaelay HJ, Schoenberg SO, Reiser MF, Wintersperger BJ.** Comparative evaluation of lesion enhancement using 1M gadobutrol vs. 2 conventional gadolinium chelates, all at a dose of 0,1mmol/kg, in a rat tumor model at 3T. *Invest Radiol.* 2009, 44(5);251-256
- 88. Pediconi F, Catalano C, Padula S, Roselli A, Dominelli V, Cagioli S, Kirchin MA, Pirovano G, Passariello R.** Contrast-Enhanced MR Mammography: Improved Lesion Detection and Differentiation with Gadobenate Dimeglumine. *Am J Roentgenol.* 2008, 191 (5):1339-46
- 89. Pediconi F, Kubik-Huch R, Chilla B, Schwenke C, Kinkel K.** Intra-individual randomised comparison of gadobutrol 1.0 M versus gadobenate dimeglumine 0,5 M in patients scheduled for preoperative breast MRI. *Eur Radiol.* 2013, 23(1): 84-92
- 90. Rohrer M, Bauer H, Mintonovitch J, Requardt M, Weinmann HJ.** Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Invest radiol.* 2005, 40(11): 715-24
- 91. Fallenberg EM, Renz DM, Karle B, Schwenke C, Ingod-Heppner B, Reles A, Engelken FJ, Huppertz A, Hamm B, Taupitz M.** Intraindividual, randomized comparison of the macrocyclic contrast agents gadobutrol and gadoterate meglumine in breast magnetic resonance in breast magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2015, 25(3):837-49
- 92. Le Duc G, Corde S, Charvet AM, Elleaume H, Farion R, Le Bas JF, Esteve F.** In Vivo Measurement of Gadolinium Concentration in a rat Glioma Model by Monochromatic Quantitative Computed Tomography. Comparison between Gadopentetate Dimeglumine and Gadobutrol. *Investigative Radiology.* 2004, 39(7):385-393
- 93. Afratis N, Gialeli C, Nikitovic D, Tsegenidis T, Karousou E, Theocharis AD, Pavao MS, Tzanakakis GN, Karamnos NK.** Glykosaminoglycans – key players in cancer cell biology and treatment. *FEBS J.* 2012, 279(7):1177-97
- 94. Corte M, Gonzalez LO, Junquera S, Bongera M, Allende MT, Vizoso FJ.** Analysis of the expression of hyaluronan in intraductal and invasive carcinomas of the breast. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010, 136(5):745-50

**95. Marotta M, D'Armiento FP, Martino G, Donato G, Nazzaro A, Vecchione R, Rosati P.**  
Glycosaminoglycans in Human Breast Cancer: Morphological and Biochemical Study. Appl.  
Pathol. . 1985, 3(3):164-169

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Bettina Karle, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Intraindividuelle Vergleich der MRT- Kontrastmittel Gadovist und Dotarem bei histologisch gesicherten Brustläsionen/Gadobutrol versus Gadoterate Meglumine: An intraindividual Comparison in Breast Magnetic Resonance Imaging,

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

### **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

[Sollten bereits Teile aus Ihrer Monographie publiziert worden sein, dann müssen Sie dies im Vorwort nach dem Deckblatt erklären und diese Anteilserklärung ausfüllen.

Die Anteile an den etwaigen Publikationen sind so deutlich und detailliert zu erklären, dass es der Promotionskommission und den wissenschaftlichen Gutachtern ohne Probleme möglich ist zu erkennen, was Sie selbst dazu beigetragen haben. Wünschenswert wäre ein konkreter Bezug zur Publikation wie z. B.: „aus meiner statistischen Auswertung sind die Tabellen 1, 4, 47 und 60 entstanden.“]

Frau Bettina Karle hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Intraindividual, randomized comparison of the macrocyclic contrast agents gadobutrol and gadoterate meglumine in breast magnetic resonance imaging.

Eva m. Fallenberg, Diane M Renz, Bettina Karle, Carsten Schwenke, Barbara Ingold-Heppner, Angela Reles, Florian J Engelken, Alexander Huppertz, Bernd Hamm, Matthias Taupitz

Eur Radiol. 2015 Mar; 25(3):837-49. Doi 10.1007/s00330-014-3426-0. Epub 2014 Sep 25 Beitrag im Einzelnen (bitte detailliert ausführen): Frau Karle war beteiligt am Datenmanagement und den Durchführungen der Readings, der Literaturrecherche und der Papererstellung – und Korrektur.



## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."



## **Danksagung**

Mein Dank gilt allen, die mich auf diesem langen Weg begleitet und unterstützt haben.

Für ihre unermüdliche Unterstützung bedanke ich mich insbesondere bei meiner Betreuerin PD Dr. Eva Fallenberg.