

VAKUUMBIOPSIE PEM

Die Positronen-Emissions-Mammographie (PEM) hat sich in der Brustkrebsdiagnostik bewährt. Seit drei Jahren kommt die PEM erfolgreich in der Röntgenpraxis Blynow, Müller und Kollegen in Ludwigshafen zum Einsatz. Es ist das erste Gerät seiner Art in Europa.



Dr. Jutta Jessen, Weinheim

Mit Hilfe der Positronen-Emissions-Mammographie (PEM) kann schnell und sicher festgestellt werden, ob ein maligner Tumor vorliegt oder nicht. Auch falsch positive Ergebnisse können nahezu ausgeschlossen werden. PEM und PEM gesteuerte Vakuumbiopsie und Ganzkörper-PET sind an einem Tag mit einer Dosis möglich. Dr. Jutta Jessen sprach mit Dr. Frank Müller, Radiologie und Nuklearmedizin Ludwigshafen über die Einsatzmöglichkeiten der neuen Technik.

M&K: *Dr. Müller, bitte erläutern Sie unseren Lesern kurz die Besonderheiten der PEM.*

Dr. Frank Müller: Die PEM hat sich, nach Auswertung von hunderten von Fällen in der Brustkrebsdiagnostik, für Verdacht, Therapie und Nachsorge, bewährt. Die Anwendung der PEM mit seiner hohen Sensivität und Spezifität führt zu mehr Transparenz, zu einer Reduzierung der Biopsie-Rate und der chirurgischen Eingriffe, einer Optimierung bei der Anwendung der Chemotherapie und Reduzierung der Behandlungskosten. Formal ist die PEM als eine Spezialanwendung der nuklearmedizinischen Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und ermöglicht nach i.v. Injektion der signalgebenden Substanz ¹⁸F-FDG (Fluorodeoxyglukose) mittels eines speziellen Scanners eine äußerst detaillierte Abbildung des Brustgewebes mit einer Auflösung von 1,6 mm, so dass frühzeitig auch kleinste Tumore erkannt werden. In diesem Stadium



Dr. Müller am PEM Gerät. Foto: Radiologiepraxis Ludwigshafen

können Operationen brusterhaltend vorgenommen werden. Mit diesem hochempfindlichen Gerät und seiner enormen Bildschärfe werden alle verdächtigen Krankheitsherde in der Brust und Achselhöhle in einem einzigen Untersuchungsangriff erfasst.

Welche diagnostischen Vorteile bietet die Methode?

Müller: Der Ablauf der Untersuchung mit der Positronen-Emissions-Mammographie erfolgt komfortabel und schonend im Sitzen, ohne Aufkommen einer Platzangstthematik. Die Brust wird auch bei der Untersuchung nicht stark gedrückt oder gequetscht, sondern nur leicht fixiert.

Durch eine klare und schnelle Diagnostik können Verdachtsmomente sofort und mit hoher Zuverlässigkeit abgeklärt werden. Narbengewebe, dichtes Brustgewebe, Brustimplantate und Zyklusabhängigkeit spielen dabei keine Rolle. Verdächtiges Gewebe kann in einem direkten Folgeschritt ohne zusätzliche Strahlenbelastung punktgenau, doppelt kontrolliert biopsiert werden. Die exakte Lokalisierung erhöht die Chance auf eine brusterhaltende Operation und eine sichere Therapieentscheidung kann getroffen werden. Die Behandlung kann früher, effizienter und zielgerichteter gestaltet werden. Außerdem kann die gesamte Diagnostik kann auf einen Tag reduziert werden. Verdachtsmomente können frühzeitig abgeklärt werden.

Zur Person

Nach der Promotion war **Dr. Frank Müller** von 1989–1992 war er als wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Humananatomie an Freien Universität zu Berlin bei Prof. Dr. Bogusch tätig. Seine Facharztausbildung zum Arzt für Radiologische Diagnostik und Nuklearmedizin absolvierte er an der Charité Campus Virchow-Klinikum der Humboldt Universität bei Prof. Dr. Dr. R. Felix. 1996 beteiligte er sich am Aufbau des ersten PET in Berlin an der Charité Campus Virchow-Klinikum der Humboldt Universität. 2001 war er am Aufbau des ambulanten Standorts für Nuklearmedizin und PET im Auguste-Viktoria-Krankenhaus in Berlin-Schöneberg beteiligt. Seit 2003 ist er als niedergelassener Arzt für Radiologische Diagnostik und Nuklearmedizin in der Röntgenpraxis Ludwigshafen. Dort installierte er 2011 die erste PEM (Positronen-Emissions-Mammographie) in Europa und führt seit 2012 Vakuumbiopsien mit PEM durch.

Die Positronen-Emissions-Mammographie verschafft wertvolle Zeit.

Welche therapeutischen Vorteile zeichnen die PEM aus?

Müller: Wir können den Krankheitsherd nicht mit schärferen, kontrastreicheren Bildern beschreiben und

darstellen. Wir können auch den Glukosestoffwechsel messen und quantifizieren. Dies ermöglicht über die Darstellung des Energiestoffwechsels eine Therapiekontrolle so früh und detailliert wie möglich zu Leibe rücken. Mittels PEM kann bereits nach zwei Wochen festgestellt werden, ob eine Strahlen- oder Chemo-Therapie wirkt oder ein Therapiewechsel vorgenommen werden muss. Den betroffenen Frauen bleiben weitgehend unnötige Nebenwirkungen erspart.

Überzeugende Untersuchungsergebnisse, der Wegfall von Diagnosemarrathons und im günstigsten Fall Operationen auf Verdacht rufen weniger Schmerz und Kummer hervor. Mit den PEM-Bildern kann ich meinen Patientinnen bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Therapieverlauf Behandlungserfolge vor Augen führen. Diese sichtbare Evidenz des begonnenen Heilungsprozesses ist aus psychologischer Sicht sehr wichtig und schafft Motivation.

Welche Daten stehen bisher zu dieser Methode zur Verfügung?

Müller: Bisherige US-Studien (u.a. Berg WA, Kalinyak JE) und die wissenschaftlichen Auswertungen unserer bisherigen Untersuchungen belegen schon jetzt, dass die methodische Zuverlässigkeit der PEM zur Feststellung eines Brustkrebstumors bei weit über 90% liegt. Die PEM hat sich somit als ergänzendes diagnostisches Verfahren erfolgreich bewährt. Sie dient der genaueren Krebsdiagnose und Therapie-Entscheidung im Vergleich zu den ansonsten verfügbaren Untersuchungsmethoden wie Mammographie, Brust-Ultraschall oder Brust Magnet-Resonanz-Tomographie, die gerade bei der Erkennung kleinster Bereiche abnormalen Gewebes im Frühstadium an ihre Grenzen stoßen.

Können Sie Ihre eigenen Untersuchungen und die erzielten Ergebnisse bitte genauer erläutern?

Müller: Die PEM-Untersuchung der Brust wurde bei 138 Frauen und einem Mann durchgeführt, mit 204 Fällen mit Verdacht auf Brustläsionen oder bekanntem Brustkrebs (BK), 90 Min. nach intravenöser Anwendung von 3,5 MBq/kg F-18-FDG pro kg Körpergewicht. Der maximal quantitative PEM- Stoffwechselwert (PEM uptake value, PUV) wurde anhand einer Zielregion der Zielläsion ermittelt und mit einer entsprechenden vergleichbaren Zielregion der kontralateralen, gesunden Brust verglichen, um das Verhältnis Zielbereich und vergleichbare Regionen (PUV-Verhältnis) zu bestimmen. Die Bilder wurden von zwei erfahrenen Spezialisten unabhängig voneinander ausgewertet und bei Karzinomverdacht mit der Histopathologie verglichen. Die Zwischengruppenanalysen in Bezug auf alle bösartigen, gutartigen und entsprechenden vergleichbaren Läsionen wurden mittels Student-t-Test für gepaarte Stichproben berechnet. Das mittlere Ziel-Verhältnis zwischen Läsion/vergleichbaren Regionen bei Patientinnen mit Brustkrebs im Vergleich zu gesunden Patientinnen wurde auf der Basis des unabhängigen Student-t-Tests berechnet. Das Signifikanzniveau wurde bei

einem p-Wert $< 0,05$ festgelegt. Zur Bestimmung von Zusammenhängen zwischen dem PUV und dem PUV-Verhältnis wurden die Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Analysen angewandt.

Das gemessene Körpergewicht der Patienten betrug $68,8 \text{ kg} \pm 13,1 \text{ kg}$, daher wurde eine durchschnittliche FDG-Dosis von $223 \text{ MBq} \pm 49,1$ verabreicht. Insgesamt waren 38 von 204 (18,6%) Läsionen bösartig. Der durchschnittliche PUV wurde auf $3,6 \pm 2,3$ bei bösartigen Läsionen und auf $1,2 \pm 0,4$ bei der kontralateralen, gesunden Brust gemessen ($p < 0,001$). Das mittlere PUV-Verhältnis bei Patientinnen mit Brustkrebs von $3,4 \pm 1,5$ war signifikant höher im Vergleich zu $1,2 \pm 0,3$ ($p < 0,001$) bei gutartigen Läsionen. Dies kann man auch in der Abb.1 ersehen. Der Bereich unter der ROC-Kurve lag bei 0,997 (0,000–1,000) für PUVmax und bei 0,986 (0,965–1,000) beim PUV-Verhältnis. Die PEM war richtig positiv bei 38 Fällen von Krebs und falsch positiv in drei Fällen (Papillom, Mastopathie bds.) unter Berücksichtigung einer PUVmax $> 1,9$, was eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 98%, einen positiven prädiktiven Wert von 93% und einen negativen prädiktiven

Wert von 100% ergab. Die besten Ergebnisse hinsichtlich der Erkennung von Brustkrebs mittels PEM wurden bei einem Mindestniveau PUVmax von $> 1,9$ in Kombination mit einem Ziel/Nichtziel-Verhältnis von $> 1,4$ beobachtet.

Welche Schlussfolgerungen ziehen Sie aus den Daten?

Müller: Der besondere Ansatz bei PEM durch die Verwendung von individuellen FDG-Dosierungen ermöglicht die Vergleichbarkeit des FDG-Stoffwechsels bei Patientinnen. Dieses führt zu einer höheren diagnostischen Genauigkeit von PEM-Untersuchungen. Die dargelegten Ergebnisse müssen allerdings noch anhand größerer Patientenkohorten bestätigt werden. Aus diesem Grund startete im Januar diesen Jahres in Deutschland eine evidenzbasierte medizinische Studie dazu.

Welche Details werden in der Studie untersucht und wann rechnen Sie mit den Ergebnissen?

Müller: Die Studie ist eine Substudie der etablierten Gepardo-Studienreihe, die erstmals die PET-CT-Diagnostik

und PEM einbezieht. Diese wird zu drei Zeitpunkten durchgeführt: Die erste PET-CT und PEM erfolgt vor der neoadjuvanten Chemotherapie, die zweite Untersuchung erhält die Patientin nach zwei Wochen zur Überprüfung des Therapieansprechens, und die dritte PET-CT und PEM wird nach Therapieabschluss durchgeführt. Primäres Ziel der Studie ist es zu prüfen, ob mittels der PET-CT und PEM eine Reduktion der Mastektomierate erreicht werden kann. Sekundäre Ziele sind u.a. die frühzeitige Detektion einer Complete Response (pCR), die Prüfung des prädiktiven Werts der PET-CT und PEM im Vergleich zur Sonografie und Palpation sowie die Bestimmung der Sensitivität und Spezifität der PET-CT und PEM in der frühzeitigen Ausbreitungsdiagnostik. Alle Beteiligten versprechen sich von der Studie eine belastbare Aussage zur Einbeziehung der PET-CT und PEM in die Betreuung gesetzlich versicherter Patienten. Mit ersten Ergebnissen dieser Studie ist voraussichtlich in einem Jahr zu rechnen.