

# **Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Mammakarzinom**

**Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)**

Auftrag: D06-01J  
Version: 1.0  
Stand: 28.09.2012

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Mammakarzinom

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

21.12.2006

**Interne Auftragsnummer:**

D06-01J

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Zu diesem Vorbericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Impressum.....</b>	<b>i</b>
<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>iv</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>x</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>xiii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>xiv</b>
<b>Kurzfassung.....</b>	<b>xvii</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Definition des Krankheitsbildes.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Ursache der Erkrankung.....</b>	<b>2</b>
<b>1.4 Verlauf der Erkrankung.....</b>	<b>2</b>
<b>1.5 Klassifikation.....</b>	<b>3</b>
<b>1.6 Diagnostische Verfahren.....</b>	<b>4</b>
<b>1.7 Derzeit übliche therapeutische Verfahren.....</b>	<b>6</b>
<b>1.8 PET und PET/CT.....</b>	<b>7</b>
<b>1.9 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET         bei Mammakarzinomen.....</b>	<b>8</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung.....</b>	<b>11</b>
<b>3 Projektbearbeitung.....</b>	<b>13</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts.....</b>	<b>13</b>
<b>3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf.....</b>	<b>14</b>
<b>4 Methoden.....</b>	<b>15</b>
<b>4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw.         PET/CT.....</b>	<b>17</b>
4.1.1 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Evidenzsynthesen.....	17
4.1.2 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien.....	17
4.1.2.1 Populationen.....	17
4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsinterventionen.....	17
4.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	18
4.1.2.4 Studientypen.....	19
4.1.2.5 Sonstige Studiencharakteristika.....	19

4.1.3	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (Nutzenstudien) .....	19
<b>4.2</b>	<b>Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT .....</b>	<b>20</b>
4.2.1	Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Evidenzsynthesen .....	21
4.2.1.1	Populationen .....	21
4.2.1.2	Prüftechnologien, Vergleichstechnologien (Komparatoren) und Referenztest .....	21
4.2.1.3	Zielgrößen .....	21
4.2.1.4	Den Evidenzsynthesen zugrunde liegende Studientypen .....	22
4.2.1.5	Sonstige Charakteristika der Evidenzsynthesen .....	22
4.2.1.6	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte) .....	23
4.2.2	Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Primärstudien (Ergänzungsrecherche) .....	23
4.2.2.1	Populationen .....	24
4.2.2.2	Prüftechnologien, Vergleichstechnologien (Komparatoren) und Referenztest .....	24
4.2.2.3	Zielgrößen .....	24
4.2.2.4	Studientypen .....	24
4.2.2.5	Sonstige Studiencharakteristika .....	24
4.2.2.6	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (Ergänzungsrecherche nach Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte) .....	24
4.2.3	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	25
<b>4.3</b>	<b>Informationsbeschaffung .....</b>	<b>25</b>
4.3.1	Bibliografische Literaturrecherche .....	25
4.3.2	Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien sowie Evidenzsynthesen .....	25
4.3.2.1	Suche in potenziell relevanten Evidenzsynthesen .....	25
4.3.2.2	Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern .....	26
4.3.2.3	Suche in vom G-BA übermittelten Unterlagen .....	26
4.3.2.4	Suche in den Datenbanken der Leitlinienanbieter .....	26
4.3.3	Selektion relevanter Studien und Evidenzsynthesen .....	26
4.3.4	Suche nach zusätzlichen Informationen zu potenziell relevanten Studien .....	27
4.3.5	Nutzung von Informationen aus der Anhörung .....	27
<b>4.4</b>	<b>Informationsbewertung .....</b>	<b>27</b>
4.4.1	Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden .....	27
4.4.2	Bewertung von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte .....	28

4.4.3	Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte .....	28
<b>4.5</b>	<b>Informationssynthese und -analyse .....</b>	<b>29</b>
4.5.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	29
4.5.1.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse von Primärstudien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens .....	30
4.5.1.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	30
4.5.1.3	Gegenüberstellung der Ergebnisse von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche) .....	31
4.5.1.4	Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche (Robustheitsprüfung).....	31
4.5.2	Meta-Analysen .....	31
4.5.2.1	Meta-Analysen für vergleichende Studien .....	31
4.5.2.2	Meta-Analysen für Diagnosestudien .....	32
4.5.2.3	Meta-Analysen für Prognosestudien.....	33
4.5.3	Sensitivitätsanalysen .....	33
4.5.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	33
<b>4.6</b>	<b>Änderungen der Methodik.....</b>	<b>34</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>35</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>35</b>
5.1.1	Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche .....	35
5.1.2	Weitere publizierte und nicht publizierte Studien sowie Evidenzsynthesen.....	37
5.1.2.1	Evidenzsynthesen .....	37
5.1.2.2	Studienregister .....	38
5.1.2.3	Datenbanken der Leitlinienanbieter.....	38
5.1.2.4	Unterlagen des G-BA .....	38
5.1.2.5	Handsuche.....	38
5.1.2.6	Zusätzliche Informationen zu potenziell relevanten Studien.....	38
5.1.2.7	Informationen aus der Anhörung.....	38
5.1.3	Resultierender Pool der Studien und Evidenzsynthesen .....	38
5.1.3.1	Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens.....	38
5.1.3.2	Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	38
5.1.3.3	Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche) .....	41
<b>5.2</b>	<b>Bewertung des patientenrelevanten Nutzens.....</b>	<b>44</b>
<b>5.3</b>	<b>Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte .....</b>	<b>44</b>
<b>5.4</b>	<b>Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte bei der Primärdiagnostik .....</b>	<b>44</b>

5.4.1	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Primär- diagnostik auf Grundlage von Evidenzsynthesen.....	44
5.4.2	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Primärdiagnostik auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche) .....	45
5.4.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien .....	45
5.4.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien .....	52
5.4.2.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf den deutschen Versorgungskontext .....	52
5.4.2.4	Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche) .....	54
<b>5.5</b>	<b>Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Primärstaging ..</b>	<b>57</b>
5.5.1	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Primärstaging auf Grundlage von Evidenzsynthesen .....	58
5.5.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Evidenzsynthesen .....	58
5.5.1.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Evidenzsynthesen .....	62
5.5.1.3	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien aus den Evidenzsynthesen .....	62
5.5.1.4	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage der Evidenzsynthesen .....	63
5.5.2	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Primärstaging auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche) .....	63
5.5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien .....	63
5.5.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der über die Ergänzungsrecherche eingeschlossenen Primärstudien.....	74
5.5.2.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf den deutschen Versorgungskontext .....	75
5.5.2.4	Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche und Evidenzsynthesen) .....	78
<b>5.6</b>	<b>Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Restaging .....</b>	<b>97</b>
5.6.1	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Restaging auf Grundlage von Evidenzsynthesen .....	98
5.6.2	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Restaging auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche).....	98
5.6.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien .....	98
5.6.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien .....	118

5.6.2.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf den deutschen Versorgungskontext .....	120
5.6.2.4	Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche) .....	123
<b>5.7</b>	<b>Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik .....</b>	<b>132</b>
5.7.1	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik auf Grundlage von Evidenzsynthesen .....	132
5.7.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Evidenzsynthesen .....	132
5.7.1.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Evidenzsynthesen .....	136
5.7.1.3	Einschätzung des Verzerrungspotenzials eingeschlossener Primärstudien aus den Evidenzsynthesen .....	136
5.7.1.4	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage der Evidenzsynthesen .....	136
5.7.2	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche) ..	137
5.7.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudie .....	137
5.7.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudie .....	139
5.7.2.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudie auf den deutschen Versorgungskontext .....	139
5.7.2.4	Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche und Evidenzsynthesen) .....	141
<b>5.8</b>	<b>Zusammenfassung der Beleglage.....</b>	<b>148</b>
<b>6</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>151</b>
<b>6.1</b>	<b>Gesamtbewertung der Evidenzlage.....</b>	<b>151</b>
6.1.1	Diagnostische und prognostische Güte der PET und PET/CT bei der Primärdiagnostik .....	151
6.1.2	Diagnostische und prognostische Güte der PET und PET/CT beim Primärstaging.....	152
6.1.3	Diagnostische und prognostische Güte der PET und PET/CT beim Restaging. ....	155
6.1.4	Diagnostische und prognostische Güte der PET und PET/CT bei der Rezidivdiagnostik .....	155
<b>6.2</b>	<b>Vergleich mit den Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bzw. PET/CT bei Mammakarzinom .....</b>	<b>157</b>
<b>6.3</b>	<b>Strahlenschutzüberlegungen.....</b>	<b>159</b>
<b>6.4</b>	<b>Allgemeine methodische Probleme.....</b>	<b>159</b>
<b>7</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>160</b>

<b>8</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien .....</b>	<b>161</b>
8.1	Eingeschlossene Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte .....	161
8.2	Eingeschlossene Studien aus den Evidenzsynthesen.....	162
8.3	Eingeschlossene Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche.....	165
<b>9</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>169</b>
<b>Anhang A – Suchstrategien .....</b>		<b>181</b>
<b>Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Evidenzsynthesen mit Ausschlussgründen.....</b>		<b>187</b>
<b>Anhang C – Liste der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen .....</b>		<b>193</b>
<b>Anhang D – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens an den G-BA übersandt wurden, für das Krankheitsbild des Mammakarzinoms .....</b>		<b>213</b>
<b>Anhang E – Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen und Primärstudien.....</b>		<b>214</b>
<b>Anhang E-1 – Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach den Kriterien von Oxman und Guyatt.....</b>		<b>214</b>
<b>Anhang E-2 – Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt.....</b>		<b>215</b>
<b>Anhang E-3 – Bewertung des Verzerrungspotenzials von Diagnosestudien auf Basis von QUADAS-Kriterien.....</b>		<b>216</b>
<b>Anhang E-4 – Bewertung des Verzerrungspotenzials von Prognosestudien .....</b>		<b>217</b>
<b>Anhang E-5 – Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse von Diagnose – und Prognosestudien.....</b>		<b>219</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Kodierung nach ICD-10-GM Version 2012 bzw. ICD-10-WHO 2011.....	1
Tabelle 2: cTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms .....	4
Tabelle 3: Bewertung der FDG-PET bei Brustkrebs durch die 3. Interdisziplinäre Konsensuskonferenz.....	9
Tabelle 4: Indikationen für den Einsatz der PET im Rahmen der Diagnostik von Mammakarzinomen.....	12
Tabelle 5: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren.....	16
Tabelle 6: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden ....	16
Tabelle 7: Einschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT.....	20
Tabelle 8: Einschlusskriterien für Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT.....	23
Tabelle 9: Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Ergänzungsrecherche).....	24
Tabelle 10: Überblick über die in die Evidenzsynthesen eingeschlossenen Primärstudien (n = 27) zur diagnostischen Güte beim Primärstaging der axillären Lymphknotenmetastasen (alphabetisch geordnet) .....	40
Tabelle 11: Überblick über die in die Evidenzsynthesen eingeschlossenen Primärstudien (n = 10) zur diagnostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik (alphabetisch geordnet).....	41
Tabelle 12: Eingeschlossene Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche).....	42
Tabelle 13: Ausgewertete Studien zur PET bzw. PET/CT bei Mammakarzinom .....	43
Tabelle 14: Eingeschlossene Studien und Technologievergleiche (Primärdiagnostik) .....	44
Tabelle 15: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien (Primärdiagnostik).....	47
Tabelle 16: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien (Primärdiagnostik) .....	48
Tabelle 17: Eingeschlossene Patientinnen der Primärstudien zur Primärdiagnostik .....	50
Tabelle 18: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte (Primärdiagnostik).....	53
Tabelle 19: Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse (Primärdiagnostik).....	53
Tabelle 20: Ergebnistabelle zur diagnostischen Güte in der Primärdiagnostik bei Mammakarzinom .....	55
Tabelle 21: Eingeschlossene Studien und Technologievergleiche (Primärstaging) .....	57
Tabelle 23: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien (Primärstaging).....	66

Tabelle 24: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien (Primärstaging) .....	68
Tabelle 25: Eingeschlossene Patientinnen der Primärstudien zum Primärstaging .....	71
Tabelle 26: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte (Primärstaging).....	76
Tabelle 27: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zur prognostischen Güte (Primärstaging).....	77
Tabelle 28: Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse (Primärstaging) .....	77
Tabelle 29: Ergebnisse der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT beim Primärstaging .....	79
Tabelle 30: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Primärstaging).....	85
Tabelle 31: Primärtumorstaging (korrektes Staging).....	87
Tabelle 32: Ergebnisse der Studie zur prognostischen Güte.....	88
Tabelle 33: Geschätzte Sensitivität und Spezifität aus der bivariaten Meta-Analyse (Lymphknotenstaging, PET versus Palpation).....	92
Tabelle 34: Ergebnisse der Studien der Ergänzungsrecherche zu Managementänderungen beim Primärstaging .....	96
Tabelle 35: Eingeschlossene Studien und Technologievergleiche (Restaging).....	97
Tabelle 36: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien zum Interimstaging.....	103
Tabelle 37: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien zum Restaging .....	105
Tabelle 38: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien (Interimstaging) .....	107
Tabelle 39: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien (Restaging).....	110
Tabelle 40: Eingeschlossene Patientinnen der Primärstudien zum Interimstaging.....	112
Tabelle 41: Eingeschlossene Patientinnen der Primärstudien zum Restaging.....	114
Tabelle 42: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte (Interimstaging, Restaging).....	121
Tabelle 43: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zur prognostischen Güte (Interimstaging, Restaging).....	122
Tabelle 44: Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse (Restaging, Interimstaging) .....	123
Tabelle 45: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Interimstaging) .....	124
Tabelle 46: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Restaging) .....	125
Tabelle 47: Ergebnisse der Studien zur prognostischen Güte (Interimstaging).....	128
Tabelle 48: Ergebnisse der Studien zur prognostischen Güte (Restaging) .....	129
Tabelle 49: Eingeschlossene Studien und Technologievergleiche (Rezidivdiagnostik).....	132
Tabelle 51: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studie zur Rezidivdiagnostik.....	138
Tabelle 52: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien (Rezidivdiagnostik) .....	138
Tabelle 53: Eingeschlossene Patientinnen der Primärstudie zur Rezidivdiagnostik.....	138

Tabelle 54: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie zur prognostischen Güte (Rezidivdiagnostik) .....	140
Tabelle 55: Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse (Rezidivdiagnostik) .....	140
Tabelle 56: Ergebnisse der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT bei der Rezidivdiagnostik bei Mammakarzinom .....	142
Tabelle 57: Ergebnisse der Studie zur prognostischen Güte (Rezidivdiagnostik) .....	144
Tabelle 58: Darstellung der Vergleiche der eingeschlossenen Primärstudien .....	149
Tabelle 59: Fazit der Evidenzsynthesen zur Primärdiagnostik bei Mammakarzinom.....	152
Tabelle 60: Fazit der Evidenzsynthesen zum Primärstaging bei Mammakarzinom .....	154
Tabelle 61: Fazit der Evidenzsynthesen zum Restaging bei Mammakarzinom.....	155
Tabelle 62: Fazit der Evidenzsynthesen zur Rezidivdiagnostik bei Mammakarzinom .....	157

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening .....	35
Abbildung 2: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität bei der Primärdiagnostik .....	56
Abbildung 3: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität für das Primärstaging der Lymphknotenmetastasen .....	89
Abbildung 4: (A) Darstellung der direkten Vergleiche der PET mit der Palpation. Die Durchmesser der Kreise sind proportional zur jeweiligen Studiengröße. (B) 95 %-Konfidenzregionen und Punktschätzer für Sensitivität und Spezifität aus der bivariaten Meta-Analyse .....	91
Abbildung 5: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität beim Interimstaging des Primärtumors .....	130
Abbildung 6: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität beim Restaging des Primärtumors.....	130
Abbildung 7: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität (Rezidivdiagnostik: Primärtumor).....	145
Abbildung 8: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität (Rezidivdiagnostik: Metastasen) .....	145

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BCBS	Blue Cross Blue Shield
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
CCT	Controlled Clinical Trial (kontrollierte klinische Studie)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Computertomographie
DAR	Differential Absorption Ratio
DELBI	Deutsches Leitlinien-Bewertungsinstrument
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DMP	Disease-Management-Programm
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESR	Europastandardrate
ET/CMF	Zytostatikakombination aus Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil
FDG	2-[ <sup>18</sup> F]Fluor-Deoxy-D-Glukose
FDG-PET	Positronenemissionstomographie, durchgeführt mit Fluor-deoxyglukose
FN	Falsch-negativ
FP	Falsch-positiv
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-I-N	Guidelines International Network
HER2	Human Epidermal Growth Receptor 2
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
ICD-10-GM	International Classification of Diseases (10. Revision, German Modification)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ICD-10-WHO	Deutsche Übersetzung der englischsprachigen ICD-10 der World Health Organization
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten für Onkologie, 3. Revision)
ITT	Intention-to-Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LOE	Level of Evidence
LRT	Likelihood-Ratio-Test
MDRC	Manpower Demonstration Research Corporation (amerikanische Forschungseinrichtung)
MIBI	Methoxy-Isobutyl-Isonitril
MOOSE	Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology: a Proposal for Reporting
MRT	Magnetresonanztomographie
NAC	Neoadjuvante Chemotherapie
NGC	National Guideline Clearinghouse (US-nationales Leitlinien-Clearingzentrum)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OP	Operation
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Integration von PET und CT in einem Untersuchungsgerät
PICO	Patient, Intervention, Comparison (Vergleichsintervention), Outcome (patientenrelevanter Endpunkt)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RN	Richtig-negativ
ROC	Receiver Operating Characteristic
RP	Richtig-positiv
SF-36	Short Form 36 (krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten)
SMM	Szintimammographie
SN	Sensitivität

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SLNB	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
SP	Spezifität
SPECT	Einzelphotonenemissions-Computertomographie
STARD	Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUV	Standardized Uptake Value
TNM	Tumorstadieneinteilung nach Tumorausdehnung (T = Tumor), Lymphknotenbefall (N = Nodi lymphatici) und Metastasierung (M = Metastase)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
US	Ultraschall
VATAP	Veteran Affairs – Technology Assessment Program
VOPT	Verification of Only Positive Testers

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 21.12.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur Positronenemissionstomographie (PET), auch als Integrationsgerät von PET und Computertomographie (PET/CT), bei 14 verschiedenen Krankheitsbildern beauftragt. Der vorliegende Vorbericht bezieht sich auf den Teilauftrag zu Mammakarzinomen.

## **Fragestellung**

Der vorliegende Bericht verfolgte 2 Ziele:

### 1) Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT

Das primäre Ziel des Berichts war die Beschreibung des patientenrelevanten Nutzens, den Ärzte und Patientinnen bei der Primärdiagnostik, beim Primärstaging, beim Restaging und bei der Rezidivdiagnostik von Mammakarzinomen von einer PET bzw. PET/CT erwarten können. Unter „Nutzen“ wurden die Veränderungen verstanden, die kausal auf den Einsatz der PET bzw. PET/CT zurückzuführen sind und für die Patientinnen fassbare Konsequenzen haben.

### 2) Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

Sollten zu wenige aussagekräftige Studien zur Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens identifiziert werden, so sollte zusätzlich eine Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT vorgenommen werden. Dabei sollte geprüft werden, inwieweit die PET bzw. PET/CT den diagnostischen Standardverfahren ohne PET überlegen ist. Das bedeutet: Verbessert sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT die Primärdiagnostik, das Primärstaging, das Restaging oder die Erkennung von Rezidiven? Ebenso sollte geprüft werden, ob sich mittels PET bzw. PET/CT zuverlässigere prognostische Aussagen im Rahmen der genannten Indikationen treffen lassen, als es mit den bisherigen diagnostischen Standardverfahren möglich ist.

## **Methoden**

Für die Nutzenbewertung sollten im Rahmen einer Evidenzsynthese (randomisierte) kontrollierte Studien – z. B. Strategie mit versus ohne PET bzw. PET/CT – mit patientenrelevanten Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität) berücksichtigt werden.

Für die Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte sollte ein „Review of Reviews“, also eine Bewertung auf der Basis publizierter Evidenzsynthesen, erstellt werden. Für den Zeitraum und die Indikationen, die die aktuellste Evidenzsynthese mit ihrer Literatursuche nicht abdeckte, sollte die relevante Primärliteratur (prospektive Kohorten- und Querschnittstudien) durch eigene Ergänzungsrecherchen zusätzlich identifiziert werden.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCTs und im Rahmen der Ergänzungsrecherche nach Studien zur diagnostischen und

prognostischen Güte in den folgenden Datenbanken durchgeführt: EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Zur Ermittlung von Evidenzsynthesen wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken recherchiert: Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 16.02.2010 (Evidenzsynthesen) bzw. 19.02.2010 (Primärstudien). Eine Aktualisierung der Recherche ist für den Zeitraum nach der Publikation des Vorberichts geplant.

Darüber hinaus wurden Evidenzsynthesen, öffentlich zugängliche Studienregister und Datenbanken von Leitlinienherstellern durchsucht sowie vom G-BA übermittelte Unterlagen und die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan zur Verfügung gestellten Publikationen gesichtet.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach der Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach den Indikationen geordnet und beschrieben. Darüber hinaus wurden die Studien, die im Rahmen der Ergänzungsrecherche eingeschlossen wurden, im Hinblick auf ihre Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext bewertet.

## **Ergebnisse**

### **Patientenrelevanter Nutzen**

Durch die systematische Recherche nach publizierter Literatur konnte für keine der im vorliegenden Bericht geprüften Indikationen eine vergleichende Studie identifiziert werden, die eine Aussage zum patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen der PET bzw. PET/CT im Krankheitsbild des Mammakarzinoms ermöglicht hätte. Auch die Suche in Studienregistern lieferte keine Hinweise auf noch laufende vergleichende Studien.

### **Diagnostische und prognostische Güte**

Die Suche nach Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte erfolgte zweischrittig. Zunächst wurde systematisch nach methodisch hochwertigen Evidenzsynthesen gesucht, die vorhandene Studien in den jeweiligen Indikationen zusammenfassten. Diese Suche wurde durch eine weitere Recherche ergänzt, um Primärstudien zu identifizieren, die nach dem Einschlusszeitraum der eingeschlossenen Evidenzsynthesen publiziert wurden, oder um Indikationen zu vervollständigen, die in den eingeschlossenen Evidenzsynthesen nicht beantwortet wurden (Ergänzungsrecherche).

6 Evidenzsynthesen, mit 36 für den vorliegenden Bericht relevanten Primärstudien und 26 zusätzliche Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche entsprachen den Einschlusskriterien des Berichts. In einigen Studien wurden Daten zu mehreren Indikationen berichtet, aufgrund der Überschneidungen basiert der Bericht daher insgesamt auf 58 Studien (Primärdiagnostik [n = 4], Primärstaging [n = 35], Restaging (inklusive Interimstaging) [n = 14], Rezidiverkennung [n = 11]).

In 36 Studien wurden alleine die diagnostische oder prognostische Güte der PET bzw. PET/CT untersucht, in 22 Studien wurde ein direkter Vergleich der PET bzw. PET/CT mit anderen Verfahren durchgeführt.

In allen eingeschlossenen Studien wurden als Referenztests die Histopathologie und / oder die Nachbeobachtung eingesetzt. Um die Fragestellung des vorliegenden Berichts beantworten zu können, wurden quantitative Analysen auf direkt vergleichende Studien beschränkt. Im Folgenden werden daher nur die Ergebnisse von eingeschlossenen Studien berichtet, die einen direkten Vergleich der PET oder PET/CT mit einer konventionellen diagnostischen Strategie berichteten. Zwischen der PET und der PET/CT direkt vergleichende Studien wurden nicht identifiziert. Keine der eingeschlossenen Prognosestudien stellte einen direkten Vergleich an.

### **Primärdiagnostik**

Für die Indikation der Primärdiagnostik des Mammakarzinoms wurden 4 Primärstudien identifiziert. In alle Studien wurden Patientinnen mit auffälligen Befunden (Mammographie, Palpation oder Ultraschall) eingeschlossen. In 2 der 4 Studien wurden direkte Vergleiche angestellt. In 1 Studie wurde die PET mit der Szintimammographie verglichen. Der Vergleich PET versus Einzelphotonenemissions-Computertomographie (SPECT) wurde ebenfalls nur in 1 Studie angestellt. Eine belastbare Aussage bezüglich der diagnostischen Güte der PET in der Indikation Primärdiagnostik im Vergleich zu derjenigen der anderen beiden Verfahren war aufgrund der geringen Anzahl von Studien und der geringen Präzision der Schätzer nicht möglich.

### **Primärstaging**

Für die Indikation Primärstaging wurden aus 3 Evidenzsynthesen 27 Primärstudien zur diagnostischen Güte und aus der Ergänzungsrecherche 7 weitere Studien zur diagnostischen Güte und 1 Studie zur prognostischen Güte eingeschlossen. In 13 dieser Studien wurden direkte Vergleiche angestellt; hierbei gaben 10 Studien einen direkten Vergleich unterschiedlicher diagnostischer Verfahren mit der PET und 3 Studien mit der PET/CT an. Die Prognosestudie stellte keinen Vergleich der PET mit einem anderen diagnostischen Verfahren an.

In 6 Studien wurde die PET mit der Palpation beim Primärstaging der Lymphknotenmetastasen verglichen. In einer bivariaten Meta-Analyse ließ sich eine statistisch signifikant unterschiedliche diagnostische Güte der PET nachweisen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse für das Primärstaging der Lymphknoten eine höhere Testgüte der PET gegenüber einer Diagnostik mit Palpation. Die Daten weisen darauf hin, dass die höhere Testgüte der PET auf eine höhere Sensitivität zurückzuführen ist.

In 4 Studien wurde die PET bzw. PET/CT mit einer Ultraschalluntersuchung verglichen. 1 Studie untersuchte zudem die Kombination PET und Ultraschall. In den Einzelvergleichen konnten sowohl Vorteile für die PET bzw. PET/CT als auch für den Ultraschall beobachtet werden. Eine Meta-Analyse war aufgrund der geringen Anzahl von vorhandenen Studien für diesen Vergleich nicht möglich. Eine belastbare Aussage zum Vergleich PET bzw. PET/CT versus Ultraschall konnte nicht getroffen werden.

Der direkte Vergleich zwischen der PET und der Szintimammographie wurde nur in 1 Studie angestellt; eine belastbare Aussage zur diagnostischen Güte der PET im Vergleich zur Szintimammographie ist daher nicht möglich. Auch für die direkten Vergleiche zwischen der PET und einer konventionellen Diagnostik, bestehend aus der Bildgebung und gegebenenfalls Knochenszintigraphie, der PET und Dual-Head-Coincidence-FDG-Aufnahmen sowie der PET und der MIBI-SPECT lagen nur Daten aus jeweils 1 Studie vor. Eine belastbare Aussage zu der diagnostischen Güte der PET im Vergleich zu den anderen Technologien konnte nicht getroffen werden. In 1 Studie wurden neben dem direkten Vergleich der PET mit der Palpation bezüglich der Lymphknotenmetastasen auch Daten zum korrekten Staging des Primärtumors dargestellt. Da nur Daten aus 1 Studie vorlagen, konnten keine belastbaren Aussagen getroffen werden.

### **Restaging**

Unter dieser Indikation wurden sowohl das Interim- als auch das Restaging betrachtet. 14 Primärstudien entsprachen den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts für die Indikation des Restagings. Die Studien betrachteten entweder das Interimstaging (während einer Therapie) oder das Restaging (nach Abschluss einer Therapie). Für das Interimstaging lagen 4 Diagnose- und 2 Prognosestudien vor. Für das Restaging lagen 7 Diagnose- und 2 Prognosestudien vor. Hierbei lieferte 1 Diagnosestudie Daten zu beiden Indikationen.

Insgesamt lagen nur in 3 Diagnosestudien Angaben zu einem direkten Vergleich vor.

Der Vergleich PET versus Palpation wurde in 2 Studien für das Restaging betrachtet. Der Vergleich lieferte keine eindeutigen Ergebnisse zugunsten einer Technologie. Aufgrund der geringen Studienanzahl und des hohen Verzerrungspotenzials der Studien konnte keine belastbare Aussage getroffen werden.

1 Studie zum Interimstaging untersuchte den Vergleich PET/CT versus Palpation bzw. CT. Zu dem Vergleich der diagnostischen Güte der PET/CT, der CT und der Palpation konnte keine belastbare Aussage getroffen werden.

### **Rezidivdiagnostik**

Für die Indikation der Rezidivdiagnostik konnten 10 Primärstudien aus 4 eingeschlossenen Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte und 1 Studie zur prognostischen Güte aus der Ergänzungsforschung identifiziert werden.

In 4 Diagnosestudien wurden direkte Vergleiche angestellt; da in 2 Studien allerdings zuwenige Patientinnen ausgewertet wurden, konnten nur die Daten zu 2 Diagnosestudien dargestellt werden. Hiervon verglich 1 Studie die PET mit der CT/MRT, eine andere Studie die PET mit der Knochenszintigraphie. Die übrigen Diagnosestudien und die Prognosestudien stellten keinen direkten Vergleich der PET mit einem anderen diagnostischen Verfahren dar.

Es konnte jeweils nur 1 Studie zu einem direkten Vergleich identifiziert werden. Aufgrund der geringen Anzahl der Studien konnte keine belastbare Aussage getroffen werden.

## **Fazit**

Der patientenrelevante Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Mammakarzinom kann aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden. Es konnten weder laufende noch abgeschlossene vergleichende Studien zum patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Mammakarzinomen identifiziert werden.

Hinsichtlich der Bewertung, der diagnostischen und prognostischen Güte, konnten aus 6 eingeschlossenen Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche insgesamt 58 Primärstudien berücksichtigt werden.

Zu den Indikationen Primärdiagnostik, Restaging und Rezidivdiagnostik wurden zu wenige Studien identifiziert, um eine verlässliche Aussage zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT im direkten Vergleich mit anderen diagnostischen Verfahren treffen zu können.

In der Indikation des Primärstaging wurden 35 Studien eingeschlossen. Davon untersuchten 6 Studien die diagnostische Güte der PET als Ersatz für die Palpation im direkten Vergleich. Die Studien bezogen sich auf die Erkennung axillärer Lymphknotenmetastasen. In der bivariaten Meta-Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der diagnostischen Güte der PET und der diagnostischen Güte der Palpation zugunsten der PET. Die Daten weisen darauf hin, dass die höhere Testgüte der PET auf eine höhere Sensitivität zurückzuführen ist. Da allerdings die Palpation zur Basisdiagnostik gehört, ist die Relevanz dieser Erkenntnis fraglich. Insbesondere im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren konnten keine weiteren Aussagen zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT getroffen werden.

Methodisch verlässliche Studien sind dringend erforderlich, um den patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der PET bzw. PET/CT bei Mammakarzinom bewerten zu können. Bislang konnten weder laufende noch abgeschlossene vergleichende Studien zum patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Mammakarzinom identifiziert werden.

**Schlagwörter:** Positronenemissionstomographie, Computertomographie, Mammakarzinom, Staging, Rezidiv, systematische Übersicht

**Keywords:** Positron-Emission Tomography, Tomography – X-Ray Computed, Breast Neoplasms, Staging, Recurrence, Systematic Review

## 1 Hintergrund

### 1.1 Definition des Krankheitsbildes

Das Mammakarzinom stellt die häufigste maligne Neubildung bei Frauen – sowohl in Deutschland als auch europaweit – dar [1,2]. Es handelt sich um solide Tumoren, deren Vorstufen sich im Brustdrüsengewebe entwickeln. Nach der International Classification of Diseases (ICD) [3] wird die Brust in verschiedene anatomische Bereiche unterteilt, die unterschiedliche Lokalisationshäufigkeiten für Mammatumoren aufweisen [4].

Tabelle 1: Kodierung nach ICD-10-GM Version 2012 bzw. ICD-10-WHO 2011 [5,6]

ICD-Kodierung	Anatomischer Bereich
C50	Bösartige Neubildungen der Brustdrüse (Mamma) Inklusive Bindegewebe der Brustdrüse, exklusive Haut der Brustdrüse
C50.0	Brustwarze und Warzenhof
C50.1	Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse
C50.2	Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse
C50.3	Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse
C50.4	Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse
C50.5	Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse
C50.6	Recessus axilliaris der Brustdrüse
C50.8	Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend
C50.9	Brustdrüse, nicht näher bezeichnet

### 1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast

Seit 1980 stieg die Zahl der inzidenten Mammakarzinome kontinuierlich an und führte zu etwa 72 000 Neuerkrankungen im Jahr 2008 (71 660 bei Frauen und 520 bei Männern). Dies entspricht etwa 32,1 % der Krebsneuerkrankungsfälle bei Frauen. Im Jahr 2008 betrug die altersstandardisierte Inzidenz (alte Europastandardrate, ESR) für Brustkrebs 123,1/100 000. Im Gegensatz dazu sank die Mortalität seit etwa 1995 und erreichte im Jahr 2008 einen Wert von 24,6/100 000 (alte ESR) [1,7-11]. Etwa 17,3 % der Krebssterbefälle bei Frauen wurden im Jahr 2008 durch Brustkrebs verursacht (bei Männern: 0,1 %) [1]. Das Mammakarzinom tritt häufiger in höherem Alter auf (mittleres Erkrankungsalter ca. 65 Jahre). Das durchschnittliche Alter der Verstorbenen lag im Jahr 2008 bei 71,0 Jahren. Von den an Brustkrebs erkrankten Frauen im Alter von unter 45 Jahren starben 4 % [12]. Aufgrund des mittleren Lebenszeitriskos erkrankt etwa jede achte Frau in ihrem Leben an einem Mammakarzinom, wobei 40 % der Betroffenen diese Diagnose vor dem 60. Lebensjahr erhalten [1,13].

Auch Männer können an einem Mammakarzinom erkranken, jedoch tritt diese Erkrankung bei ihnen wesentlich seltener auf als bei Frauen (Verhältnis 1:100) [12]. Die Überlebenszeit bei einem Mammakarzinom ist abhängig von der Tumorbilogie (Differenzierung,

Rezeptorstatus), der Tumorgröße, der Ausbreitung des Tumors und dem Vorliegen von Metastasen. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach Diagnose wird für Frauen unter Berücksichtigung aller Stadien mit ca. 86 % (83 bis 87 %) <sup>1</sup> angegeben [1].

### 1.3 Ursache der Erkrankung

Die Ätiologie des Mammakarzinoms ist unklar. Mittlerweile sind jedoch einige Risikofaktoren bzw. protektive Faktoren bekannt. Als Risikofaktoren gelten neben einem fortgeschrittenem Alter und dem weiblichen Geschlecht eine frühe Menarche, eine spät einsetzende Menopause, Kinderlosigkeit und späte Primipara (höheres Alter der Erstgebärenden). Die Hormonersatztherapie, die Frauen in bzw. nach der Menopause verabreicht wird, gilt ebenfalls als risikoerhöhend. Eine höhere Zahl von Geburten und das Stillen gelten hingegen als protektive Faktoren. Alkoholkonsum, Rauchen, Übergewicht und mangelnde Bewegung stellen beeinflussbare Risikofaktoren dar [1,2,13]. Ebenso scheint Schichtarbeit die Erkrankung an Brustkrebs zu begünstigen [14]. Des Weiteren besteht ein Zusammenhang zwischen der Erkrankungshäufigkeit und dem sozioökonomischen Status sowie der Ethnizität einer Person [15,16]. Nur ein geringer Teil der Brustkrebserkrankungen (ca. 5 bis 10 %) ist auf eine genetische Komponente (familiärer Brustkrebs) zurückzuführen. Hierzu gehören insbesondere Mutationen in den Protoonkogenen BRCA1 (Breast Cancer 1) und BRCA2, die sich durch ein gehäuftes Auftreten von Brustkrebs bei Familienangehörigen unter 50 Jahren, bei der Erkrankung von männlichen Familienmitgliedern sowie Fällen von Eierstockkrebs zeigen können [1,13].

### 1.4 Verlauf der Erkrankung

Die Frühformen eines Mammakarzinoms entwickeln sich häufig in den Milchkanälchen (Duktus) oder den Drüsenläppchen (Lobuli) des Brustgewebes. Diese sogenannten in situ-Karzinome werden durch die verstärkte Inanspruchnahme von Screeningmaßnahmen entdeckt [17] und entsprechend ihrer Genese als duktales Carcinoma in situ (DCIS) oder lobuläres Carcinoma in situ (LCIS) unterschieden. Das DCIS tritt dabei häufiger als das LCIS auf [13].

Durch Überwachsen der Gewebegrenzen kann sich aus beiden Formen jeweils ein invasives Karzinom entwickeln. Invasive Formen haben eine schlechtere Prognose als die in situ-Karzinome. Untersuchungen an 42 182 Patientinnen mit DCIS und LCIS zeigen, dass sich aus der LCIS-Form mit größerer Wahrscheinlichkeit ein invasives lobuläres Karzinom entwickelt als aus dem DCIS ein invasives duktales Karzinom (Faktor: 5,3) [18]. Unsymmetrische Veränderungen der Brust, eine Einziehung der Mamille, Hautveränderungen, Vorwölbungen oder Einziehungen der Brust, palpierbare Knoten, Gewichtsverlust und gegebenenfalls der Austritt von Flüssigkeit aus der Brustwarze (nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit) sind Symptome, die auf ein Mammakarzinom hinweisen können und diagnostisch abgeklärt werden müssen.

---

<sup>1</sup> niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer angegeben

Tumorzellen eines invasiven Tumors können sich ablösen, im weiteren Krankheitsverlauf die Lymphknoten infiltrieren und lymphogen metastasieren. Ebenso ist eine hämatogene Verbreitung bzw. Metastasierung des Tumors möglich. Entsprechend dem Verteilungsweg kann der Tumor Fernmetastasen in der Leber, der Lunge, den Knochen, dem Hirn sowie – seltener – in den Ovarien bilden. Ohne entsprechende Diagnose, Therapie und Nachsorge verläuft die Erkrankung in vielen Fällen letal. Da die Metastasen häufig erst viele Jahre nach der Erstdiagnose und Therapie auftreten, ist eine sorgfältige Nachsorge wichtig [17].

### **1.5 Klassifikation**

Derzeit erfolgt die Klassifikation des Mammakarzinoms sowohl auf Basis der Histopathologie (Typing und Grading) als auch im Rahmen einer Tumorstadieneinteilung (Staging).

Über die ICD-O-3 [3,19] erhalten die bösartigen Neubildungen einen zusätzlichen, fünfstelligen histologischen bzw. morphologischen Schlüssel (M-8000/0 bis M-9989/3). Eine vierstellige Zahlengruppe steht für die histologische Bezeichnung, während die letzte Zahl Angaben über die Malignität des Tumors macht. Benigne Tumoren erhalten die Kennziffer „0“. Die „1“ steht für Tumoren mit unklarem Verhalten, die „2“ bezeichnet In-situ-Karzinome und intraepitheliale Neoplasien und die „3“ kennzeichnet maligne Tumoren.

Zusätzlich kann in diesem System ein Grading erfolgen. Dazu werden Strukturveränderungen der Zellkerne, die Gestalt und Größe der Zellen sowie die Mitoserate in den untersuchten Zellen erhoben und ein Grading von „gut differenziert“ („G1“) bis „schlecht differenziert“ („G3“) bzw. „undifferenziert“ („G4“) vorgenommen.

Mit der TNM-Klassifikation wird eine Tumorstadieneinteilung vorgenommen. Dazu werden die anatomische Ausbreitung des Primärtumors (T), die Anwesenheit oder das Fehlen einer regionären Lymphknotenmetastase (N) sowie das Auftreten oder das Fehlen einer Fernmetastase (M) erfasst (siehe Tabelle 2) [4,19].

Eine weitere Einteilung der Mammakarzinome erfolgt auf immunohistochemischer Basis. Dazu werden die Rezeptoren auf der Tumoroberfläche identifiziert (z. B. Östrogen- und Progesteronrezeptoren oder HER2/neu-Rezeptoren). Je nach Rezeptorstatus kann eine endokrine Therapie oder eine Immuntherapie angeschlossen werden.

Tabelle 2: cTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [19,20]

<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Keine Evidenz für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ. Eine Unterteilung erfolgt in DCIS, LCIS oder Paget-Krankheit der Mamille ohne nachweisbaren Tumor.
T1	Tumordurchmesser 2 cm oder kleiner. In Abhängigkeit von der Tumorgröße erfolgt eine weitere Untergliederung in T1mic, T1a, T1b und T1c.
T2	Tumordurchmesser größer als 2 cm bis 5 cm
T3	Tumordurchmesser größer als 5 cm
T4	Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder Haut. In Abhängigkeit von bestimmten Symptomen erfolgt eine weitere Untergliederung in T4a, T4b, T4c und T4d.
<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen Axillalymphknoten
N2	Metastasen in fixierten ipsilateralen Axillalymphknoten oder in klinisch apparenten Mammaria-interna-Lymphknoten ohne klinisch nachweisbare Metastasen in Axillalymphknoten. Eine weitere Untergliederung in N2a und N2b ist möglich.
N3	Metastasen in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten ohne oder mit Einbeziehung axillärer Lymphknoten oder in klinisch apparenten ipsilateralen Mammaria-interna-Lymphknoten in Anwesenheit klinisch nachgewiesener Lymphknotenmetastasen oder Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Einbeziehung axillärer oder von Mammaria-interna-Lymphknoten. In Abhängigkeit von der Lage der Metastasen erfolgt eine Untergliederung in N3a, N3b und N3c.
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
DCIS = duktales Carcinoma in situ, LCIS = lobuläres Carcinoma in situ	

## 1.6 Diagnostische Verfahren

Für die Diagnose von Mammakarzinomen steht eine Vielzahl von nicht invasiven und invasiven Verfahren zur Verfügung, die häufig in Kombination eingesetzt werden. Sie dienen dem Zweck, die Diagnose, von Primärtumoren sowie die Diagnostik von Metastasen und Rezidiven zu präzisieren.

In der aktualisierten interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms werden folgende Basisuntersuchungen bei Patientinnen mit auffälligen bzw. suspekten Befunden der Mamma empfohlen [21]:

- Klinische Untersuchung von Brust und regionären Lymphabflussgebieten (Inspektion, Palpation)
- Mammographie
- Ultraschall beider Mammae und der Axillae

Bei einem auffälligen Befund soll die Diagnostik durch weitere bildgebende Verfahren und gegebenenfalls eine histologische Untersuchung vervollständigt werden.

Für den Ausschluss eines Lymphknotenbefalls wird die Wächterlymphknotenbiopsie bei kleinen Tumoren und klinisch unauffälligem axillärem Befund als ausreichend betrachtet. Durch das Injizieren eines Radiopharmakons (Technetium-99m-Nanokoll) in das unmittelbar neben dem Tumor liegende Gewebe bzw. in das Gebiet der vom Tumor abführenden Lymphwege periareolär wird der erste Lymphknoten, in den das regionale Tumorgebiet drainiert (Wächterlymphknoten, Sentinel Lymph Node) radioaktiv markiert [22]. Dieser wird histopathologisch untersucht. Bei dem Nachweis von Makrometastasen erfolgt eine komplettierende Axilladissektion.

Die Knochenszintigraphie (mit SPECT oder SPECT/CT) ist zur Suche nach Knochenmetastasen bei klinischem Verdacht bei nodal positiven Patientinnen indiziert.

Die MRT soll in der regulären Standarddiagnostik nicht routinemäßig eingesetzt werden [21].

Die Klassifikation der Befundung erfolgt über das Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) des American College of Radiology [23]. Die gefundenen Läsionen haben im Mittel einen Durchmesser zwischen 9 und 12 mm. Sowohl bei benignen Veränderungen als auch im Falle eines Mammakarzinoms können Verkalkungen im Brustgewebe auftreten. Eine Darstellung dieser Kalzifikationen ist nur über eine Mammographie möglich. Bei Vorliegen einer Mammakarzinom-assoziierten Verkalkung wird präoperativ eine Herdmarkierung des verkalkten Gewebes, z. B. über eine Drahtmarkierung, vorgenommen, um gegebenenfalls eine gezielte Exzision zu ermöglichen [21].

Die Mammographie weist jedoch einige Einschränkungen auf. Aufgrund der Strahlenbelastung wird die Mammographie bei jüngeren Frauen nur im Verdachtsfall eingesetzt. Befürworter betonen allerdings, dass die heutigen Mammographiegeräte im Niedrigdosisbereich arbeiten, sodass für Frauen ab dem 40. Lebensjahr aufgrund der Exposition durch Röntgenstrahlung kein erhöhtes Risiko für Brusttumoren festzustellen ist [23]. Zudem wirken sich die Dichte des Brustgewebes und das eventuelle Vorliegen eines Implantates auf die Bildgebung aus. Während die Mammographie bei der Untersuchung von Frauen mit einem fettreichen Brustgewebe eine Sensitivität von 98 % aufweist, sinkt sie auf etwa 55 % bei Patientinnen mit dichtem Brustgewebe. Etwa 10 % der Brustkrebsformen lassen sich in der Mammographie nicht nachweisen.

Auf Basis der abgebildeten Gewebsveränderungen lässt sich nicht unbedingt eine Aussage zur Dignität der Tumoren machen. In der Primärdiagnostik wird die Ultraschalluntersuchung oder eine Mammasonographie ergänzend zur Mammographie eingesetzt, um unklare Befunde aus der klinischen oder mammographischen Diagnostik abzuklären [21].

Im Rahmen der Mammasonographie ist eine Unterscheidung zwischen zystischen und soliden Gewebestrukturen möglich. Bei Frauen mit dichtem Brustgewebe wird die Sensitivität der

Mammographie über dieses Untersuchungsverfahren erhöht. Zudem kann der Anschluss eines Tumors an das Blut- bzw. Lymphsystem mittels der Dopplersonographie dargestellt werden.

Nur über eine Biopsie lassen sich präoperativ Aussagen über die Histomorphologie (Typing) und den Differenzierungsgrad (Grading) des Gewebes treffen. Zusätzlich werden anhand der Gewebeproben die Tumormarker, der Hormonrezeptorstatus (Östrogen, Progesteron) und der HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)/neu-Status erhoben. Diese Informationen sind für die Therapieplanung (Chemotherapie, endokrine Therapie, Immuntherapie) und für die weitere Prognose von besonderer Bedeutung. Als Goldstandard für die histopathologische Diagnostik gilt derzeit die Stanzbiopsie, da im Gegensatz zur Feinnadelbiopsie die entnommenen Gewebeproben eine immunohistochemische und histologische Untersuchung ermöglichen [21,23].

Eine Suche nach Lebermetastasen im Rahmen des weiteren Stagings erfolgt mittels Sonographie. Mit Röntgenübersichtsaufnahmen des Thorax wird die Lunge auf Metastasen untersucht und mit der Knochenszintigraphie die Knochen. In Ergänzung zur Knochenszintigraphie kann die MRT zur exakten Lokalisation, Größenbestimmung und zum Nachweis einer Umgebungsinfiltration genutzt werden. Suspekte Befunde können zusätzlich über die CT und MRT abgeklärt werden [21,23].

Die PET, PET/CT und die SPECT werden bisher nicht in der regulären Standarddiagnostik bei der Indikation Brustkrebs eingesetzt. Allerdings wird in der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Einsatz einer intensivierten apparativen und labortechnischen Diagnostik (hierunter wird auch die PET aufgezählt) bei der Metastasendiagnostik erwähnt. Diese intensivierte apparative Diagnostik gehört laut der Leitlinie nicht zur Standard-nachsorge und ist nur bei klinischen Auffälligkeiten indiziert [21].

### **1.7 Derzeit übliche therapeutische Verfahren**

Eine ausführliche Darstellung der derzeit üblichen Therapie findet sich in der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [21]. Im Folgenden werden die verschiedenen Therapieoptionen kurz dargestellt.

Obligat ist die chirurgische Exzision des kanzerösen Gewebes. Dies kann in Form einer brusterhaltenden Therapie (BET) (z. B. Segmentresektion) oder einer Mastektomie durchgeführt werden. Entscheidend hierfür sind die Größe des Tumors und das Größenverhältnis zwischen Tumor und Brust, da bei einer BET der Tumor mit einem Saum aus gesundem Gewebe entfernbar sein muss (Sicherheitsabstand).

Die Entfernung axillärer Lymphknoten ist abhängig vom Tumorstadium indiziert. Im Anschluss an eine Mastektomie kann eine Rekonstruktion der Brust erfolgen. Im Falle von großen, primär inoperablen Tumoren wird eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt, an die sich, bei einem Ansprechen der Therapie, eine Operation anschließen kann. Im Anschluss an eine brusterhaltende Operation wird eine Radiotherapie in Form einer Bestrahlung der betroffenen Brustseite durchgeführt. Bei invasiven Karzinomen und bei Vorliegen von

Lymphknotenmetastasen wird der Strahlentherapie eine Chemotherapie (adjuvant) vorangestellt. Während der Chemotherapie erhalten die Patientinnen Kombinationen verschiedener Zytostatika (z. B. Anthrazykline, Taxane).

Patientinnen, deren Tumorwachstum positiv durch Östrogen oder Progesteron beeinflusst wird, erhalten eine endokrine Therapie (Antihormontherapie z. B. mit Aromatasehemmern wie Tamoxifen). Trägerinnen mit HER2/neu-positiven Tumoren werden mit monoklonalen Antikörpern (z. B. Trastuzumab) behandelt [21,23].

Die Therapie des Mammakarzinoms umfasst aber nicht nur medizinische Verfahren im engeren Sinne. Ebenfalls erfolgen eine psychosoziale Betreuung durch Psychoonkologen und Bewegungstherapien bei Physiotherapeuten [21,23].

### **1.8 PET und PET/CT**

Die PET und die PET/CT sind nicht invasive diagnostische Verfahren, die freigesetzte Photonen registrieren und mit denen sich regionale Stoffwechselfvorgänge lokalisieren und quantifizieren lassen. Dazu werden radioaktive Substanzen (sogenannte Tracer) über eine Vene appliziert. Durch den Zerfall des an den Tracer gekoppelten Radionuklids werden Positronen freigesetzt. Diese kollidieren mit Elektronen im Körper. Mittels ringförmig um die Patientinnen angeordneter Photonendetektoren werden die dabei freigesetzten Photonen erfasst. Aus der räumlichen Verteilung der registrierten Photonen wird auf die räumliche Verteilung der radioaktiven Substanz (des sogenannten Tracers) im Körperinneren geschlossen.

In der Anfangszeit der PET wurden sogenannte Nichtvollringsysteme hergestellt. Die Empfindlichkeit der später entwickelten Vollring-PET-Systeme war derjenigen der ursprünglichen so weit überlegen, dass vermehrt diese neueren Systeme eine breite Anwendung fanden. Die ersten Vollring-PET-Systeme hatten nur einen Detektorring; bei modernen Systemen werden heute mehrere Ringe nebeneinander angeordnet, wodurch die Empfindlichkeit des Gesamtsystems noch weiter gesteigert wurde.

Im Gegensatz zu den radiologischen Verfahren, bei denen Informationen über die anatomische Struktur zur Lokalisation von Läsionen verarbeitet werden (morphologische Bildgebung), verwendet die PET die Messung der Funktionalität (z. B. Metabolismus von Glukose) des Gewebes für die Darstellung (sogenannte metabolische Bildgebung). Das Gewebe differenziert sich über seine biochemischen und physiologischen Prozesse, deren Unterschiede dann zur räumlichen Auflösung und Sichtbarmachung dienen, weswegen bei der PET weniger die Ortsauflösung als die funktionelle Differenzierung (funktionelle Bildgebung) zählt.

Die Tracer können mit unterschiedlichen Nukliden (C-11, N-13, O-15, F-18, Ga-68) gekoppelt werden. Es finden möglichst charakteristische Substanzen Verwendung, die bei den verschiedenen Stoffwechselfvorgängen die entscheidende Rolle spielen. Je nach Indikation variiert die Auswahl des Tracers. Das derzeit am häufigsten eingesetzte Radiopharmakon für die PET ist die Fluorodeoxyglukose ( $[^{18}\text{F}]$ -FDG / FDG).

Zur Befundung wird unter anderem die Stoffwechselaktivität eines bestimmten Areals mit der des umliegenden „normalen“ Gewebes verglichen. Aufgrund von Unterschieden in der physiologischen Aufnahme des Tracers in verschiedenen Körperregionen kann die Zuordnung einer bestimmten Region als potenziell pathologischer sogenannter „erhöhter Uptake“ schwierig sein und erfordert erhebliche Expertise des Untersuchers. Um bei der Interpretation eine gewisse Standardisierung zu erreichen, kann der Metabolismus als Standardized Uptake Value (SUV) wiedergegeben werden. Allerdings ist ein erhöhter Umsatz nicht malignom-spezifisch, vielmehr können sich auch andere Prozesse mit erhöhtem Stoffwechsel dahinter verbergen (z. B. Entzündungen).

Die Aktivitätsanreicherungen bei der PET lassen sich anatomisch jedoch nicht immer präzise lokalisieren, da in PET-Bildern ausschließlich Stoffwechselprozesse abgebildet werden; hinzu kommt die im Vergleich zur CT geringere Ortsauflösung von etwa 2 bis 6 mm. Technische Weiterentwicklungen stellen Kombinationen aus PET und CT oder MRT in einem Untersuchungsgerät (PET/CT bzw. PET/MRT) dar. Die Informationen aus der CT erlauben eine genauere anatomische Bestimmung durch zusätzliche Darstellung der (nicht markierten) Umgebung. Bei einer Kombination der beiden Verfahren (PET/CT) wird der Patient in einem Untersuchungsgang durch die beiden Detektorringssysteme der CT und PET gefahren. Die entstehenden Bilder werden im Computer fusioniert. Üblicherweise wird die CT-Information in Graustufen abgebildet und von der PET-Information farbig überlagert. Mit dieser Methode wird die hohe Auflösung der CT oder MRT (Ortsauflösung  $< 1$  mm) mit den hochsensitiven Stoffwechsellinformationen der PET verknüpft. Die kombinierten PET/CT-Geräte sind seit dem Jahr 2001 auf dem Markt und verdrängen seitdem reine PET-Scanner bei den Neuanschaffungen in deutschen Krankenhäusern [24]. PET/MRT-Geräte sind erst an einigen wenigen Zentren in Deutschland verfügbar.

Mittels moderner Software lässt sich eine Überlagerung (sogenannte Soft-Fusion bzw. Koregistrierung) von MRT-/CT-Bildern und PET-Daten auch aus separaten Untersuchungsschritten berechnen. Dies geschieht mithilfe gemeinsamer Referenzpunkte wie etwa Knochenstrukturen oder anhand externer Positionsdaten.

### **1.9 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Mammakarzinomen**

Von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN), der Deutschen Röntgengesellschaft e. V. (DRG) und den Vertretern onkologischer Fachgesellschaften wurde im Rahmen der 3. Interdisziplinären Konsensuskonferenz „Onko-PET III“ im Jahr 2000 der klinische Nutzen der PET mit FDG bei verschiedenen Indikationen untersucht und bewertet [25]. Insgesamt 33 Veröffentlichungen aus den Jahren 1993 bis 2000 dienten als Basis für die Beurteilung der FDG-PET bei Brustkrebs (verschiedene klinische Stadien). Der Nutzen der FDG-PET für das Staging von axillären Lymphknoten wurde als wahrscheinlich eingestuft (siehe Tabelle 3) [25].

Tabelle 3: Bewertung der FDG-PET bei Brustkrebs durch die 3. Interdisziplinäre Konsensuskonferenz [25]

	<b>Bewertung der FDG-PET</b>
Differenzialdiagnose zur Dignität der Tumoren	In Einzelfällen hilfreich
N-Staging	Klinischer Nutzen ist wahrscheinlich
M-Staging	In Einzelfällen hilfreich
Diagnose von Rezidiven	Aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar
Monitoring der Chemotherapie	Aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar
Prognose	Aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar
FDG = 2-[ <sup>18</sup> F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, PET = Positronenemissionstomographie	

Die Deutsche Krebsgesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe haben im Jahr 2012 eine Aktualisierung ihrer interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms herausgegeben (im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und Deutschen Krebshilfe e. V.) [21]. In dieser Leitlinie wird die PET nur bei der Nachsorge, insbesondere bei der Metastasendiagnostik, erwähnt, ohne dass im Detail darauf eingegangen würde. Der betreffende Satz (S. 79) lautet: „Eine intensivierete apparative und labortechnische Diagnostik mit Röntgen-Thorax, Knochenszintigraphie, CT, PET oder MRT sowie Blutbildbestimmung, Serum-Biochemie oder Tumormarkerbestimmung gehören zur Metastasendiagnostik, nicht zur Standard-Nachsorge und sind nur bei klinischen Auffälligkeiten indiziert.“ [21] Eine identische Aussage macht die Leitlinie des NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) aus dem Jahr 2009 zum fortgeschrittenen Mammakarzinom. Die Leitlinie der NZGG (New Zealand Guideline Group) aus dem Jahr 2009 beschreibt die Datenlage zur Diagnostik von Knochenmetastasen als uneindeutig und gibt keine eindeutige Empfehlung für den Einsatz der PET in dieser Situation [26].

Im Abschlussbericht des IQWiG zum Thema „Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs“ [27] wurden evidenzbasierte Leitlinien aus dem Publikationszeitraum 2002 bis 2007 zusammengetragen. Insgesamt konnten in diesen Bericht 23 Leitlinien für eine DELBI-Bewertung (Deutsches Leitlinien-Bewertungs-Instrument) eingeschlossen werden. Auf Basis dieser Bewertung wurde eine Empfehlung ausgesprochen. Das bildgebende Verfahren PET wird für die Primärdiagnostik bei der Indikation Mammakarzinom „mit einem hohen Evidenz- und Empfehlungsgrad nicht empfohlen [27, S. 73]“. Die Leitlinie des NICE für frühe und lokal begrenzte Mammakarzinome aus dem Jahr 2009 bestätigt diese Einschätzung; auch hier wird keine Empfehlung für den Einsatz der PET gegeben [28].

Im Jahr 2008 wurden die Empfehlungen eines multidisziplinären Expertenpanels für den Einsatz der PET in der Onkologie herausgegeben [29]. Das Panel, bestehend aus Onkologen,

Nuklearmedizinern und Radiologen, nahm auf Basis von Meta-Analysen und systematischen Übersichten eine Bewertung für den Einsatz der PET u. a. bei Brustkrebspatientinnen vor. Bezüglich der Erstdiagnose und des Stagings bei Brustkrebs wurden keine Empfehlungen zum Einsatz der PET-Technologie ausgesprochen, da dieser kein oder nur ein ungewisser Nutzen attestiert wurde. Für Brustkrebspatientinnen mit Verdacht auf Metastasen oder Rezidiven empfiehlt das Panel jedoch den routinemäßigen Einsatz der PET, um Metastasen und Rezidive zu detektieren [29].

## **2 Ziele der Untersuchung**

Die vorliegende Untersuchung sollte als Erstes prüfen, welcher patientenrelevante Nutzen oder Schaden mit der bildgebenden Diagnostik mittels PET bzw. PET/CT im Vergleich oder in Ergänzung zur konventionellen Diagnostik beim Krankheitsbild des Mammakarzinoms verbunden ist.

Falls dies aufgrund der vorliegenden Datenlage nicht möglich sein sollte, weil keine oder zu wenige aussagekräftige Studien vorliegen, sollte weiterhin untersucht werden, ob sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT die diagnostische bzw. prognostische Güte der Diagnosestrategie verbessert.

Unter konventioneller diagnostischer Strategie wurde im vorliegenden Bericht die CT oder die Histologie verstanden. Es sollten aber darüber hinaus alle weiteren in den gefundenen Studien angestellten diagnostischen Vergleiche dargestellt werden.

Alle Fragestellungen sollten auch im Rahmen der deutschen Strahlenschutzgesetzgebung erörtert werden.

Folgende Technologievergleiche sollten betrachtet werden:

- Diagnostische Strategie mit PET versus diagnostische Strategie ohne PET (einzelne Verfahren, ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik
- Diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie ohne PET/CT (einzelne Verfahren, ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik
- Diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie mit PET

Es erfolgte keine Eingrenzung der Fragestellungen auf bestimmte Tracer.

### **Allgemeine Voraussetzungen für Studien zur Nutzenbewertung („Nutzenstudien“)**

Unter „patientenrelevanter Nutzen und Schaden“ wurden Veränderungen verstanden, die für die Patientinnen fassbare Konsequenzen haben, wie z. B. die Auswirkung auf die Mortalität, Morbidität (darunter auch das Auftreten erneuter Rezidive) und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Mit dem Begriff „Nutzen“ werden kausal begründete positive Effekte, mit dem Begriff „Schaden“ kausal begründete negative Effekte einer medizinischen Intervention auf patientenrelevante Endpunkte (siehe Abschnitt 4.1.2.3) bezeichnet. Der Begriff „Nutzenbewertung“ bezeichnet den gesamten Prozess der Evaluation medizinischer Interventionen hinsichtlich ihrer kausal begründeten positiven und negativen Effekte im Vergleich mit einer klar definierten anderen Intervention, einem Placebo oder keiner Intervention [30].

### **Allgemeine Voraussetzungen für Studien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte**

Im Fall, dass ausreichend Evidenz für den patientenrelevanten Nutzen und Schaden vorgelegen hätte, wäre eine Nutzenbewertung alleine anhand der Beantwortung dieser

Fragestellung möglich gewesen. In diesem Fall wäre die Nutzenbewertung abgeschlossen gewesen. Wenn jedoch keine ausreichende Evidenz für die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens vorläge, sollte eine Bewertung der diagnostischen und der prognostischen Güte der PET bzw. der PET/CT erfolgen.

Unter „diagnostische Güte“ wird eine korrekte Zuordnung der Patientinnen zum jeweiligen Gesundheitszustand verstanden, unter „prognostische Güte“ eine korrekte Vorhersage der patientenrelevanten Zielgrößen.

### **Indikationen für den Einsatz der PET bzw. PET/CT laut Konkretisierungen des G-BA**

In Tabelle 4 sind die laut der Konkretisierung des G-BA festgelegten Indikationen für den Einsatz der PET und PET/CT dargestellt. Im Rahmen des vorliegenden Berichts sollte der patientenrelevante Nutzen, sowie, falls dies nicht möglich war, auch die diagnostische und prognostische Güte für diese Indikationen untersucht werden. In der Indikation Restaging wird das Behandlungsansprechen der Patientinnen untersucht. Hierzu zählen 2 Unterindikationen, nämlich das Interimstaging (während einer Therapie) und das Restaging (nach einer Therapie).

Tabelle 4: Indikationen für den Einsatz der PET im Rahmen der Diagnostik von Mammakarzinomen

Erkrankung	Indikation			
	Primärdiagnostik	Primärstaging	Restaging <sup>a</sup>	Rezidivdiagnostik <sup>b</sup>
Mammakarzinom	X	X	X	X
a: Das Restaging beinhaltet auch die PET zum Interimstaging. b: Die Rezidivdiagnostik beinhaltet auch das Rezidivstaging.				

### 3 Projektbearbeitung

#### 3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 21.12.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur Positronen-emissionstomographie (PET), auch als Integrationsgerät von PET und Computertomographie (PET/CT), bei 14 verschiedenen Krankheitsbildern beauftragt.

Die endgültigen Konkretisierungsunterlagen wurden dem Institut mit dem Schreiben des G-BA vom 19.06.2008 übersandt.

Der dem vorliegenden Vorbericht zugrunde liegende Berichtsplan bezog sich auf den Teilauftrag zu 7 onkologischen Krankheitsbildern (23 Indikationen beim Adenokarzinom des Pankreas, malignen Melanom, Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und bei Knochen- und Weichteiltumoren) [31].

Zur Erstellung des (für die o. g. 7 Krankheitsbilder gemeinsamen) Berichtsplans wurden am 04.09.2009 Patientenvertreter konsultiert. Für das Krankheitsbild des Mammakarzinoms konnten jedoch keine Patientenvertreter/-innen für die Konsultation im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte gewonnen werden.

Der vorläufige (gemeinsame) Berichtsplan in der Version 1.0 vom 16.02.2010 wurde am 24.02.2010 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 07.04.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden am 11.05.2010 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Der endgültige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 05.07.2010 wurde am 12.07.2010 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Der vorliegende Vorbericht wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und/oder Ergänzungen des Berichts führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

### **3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf**

In Tabelle 9 (Darstellung der Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT) wurde der Einschlussgrund E7c „Publikationszeitraum oder Indikation ist durch die Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nicht abgedeckt“ hinzugefügt.

Die Einschlusskriterien für vergleichende Studien zur Bewertung des Nutzens und des potenziellen Schadens wurden vereinfacht (vgl. Abschnitt 4.1.2.3).

Abschnitt 4.2.3 „Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen“ wurde ergänzt.

Abschnitt 4.1.2.3 zu den patientenrelevanten Endpunkten wurde bezüglich der Managementänderungen spezifiziert.

Abschnitt 4.5.2 zu den Meta-Analysen wurde aktualisiert bezüglich der Prognosestudien, der bivariaten Modellierung und des statistischen Tests auf Unterschiede in der diagnostischen Güte.

#### 4 Methoden

In der Vergangenheit verband man mit dem Denken über die Bewertung von diagnostischen Tests primär die Beschreibung der technischen Merkmale des Tests und die Evaluation seiner diagnostischen Güte, d. h. seiner Fähigkeit, kranke von gesunden Personen zu unterscheiden [32]. Damit verband man die Erwartung, dass sich eine bessere diagnostische Güte automatisch in einer besseren Patientenversorgung umsetzen würde. Seitdem hat sich das Denken über den Stellenwert diagnostischer Tests im therapeutischen Management weiterentwickelt, wobei neben der verbesserten diagnostischen Güte die Konsequenzen, die aus dem diagnostischen Test für den Arzt, die Patientinnen<sup>2</sup> und die Gesellschaft resultieren, in das Zentrum der Betrachtung rücken [33,34]. Fryback und Thornbury haben dazu in ihrer Publikation „The efficacy of diagnostic imaging“ von 1991 [33] 6 Stufen identifiziert, die von den technischen Auswirkungen („technical efficacy“) als unterste Stufe über die diagnostische Güte („diagnostic accuracy efficacy“) als 2. Stufe bis hin zu den therapeutischen Effekten („therapeutic efficacy“) als 4. Stufe und den patientenrelevanten Auswirkungen („patient outcome efficacy“) als 5. Stufe reichen. Als oberste Stufe betrachten sie schließlich die gesellschaftlichen Konsequenzen („societal efficacy“) der diagnostischen Technologie (siehe auch Tabelle 5).

Diese erweiterte Betrachtungsweise findet zunehmend ihren Niederschlag in der klinischen Forschung, wo vermehrt die Auswirkungen eines neuen Tests auf die Entscheidungsfindung des Arztes, auf eine verbesserte Behandlung für die Patientinnen und auf die Konsequenzen für die Gesellschaft empirisch untersucht werden. Die Mehrzahl der westlichen Gesundheitssysteme zieht Überlegungen zu den Konsequenzen und dem Nutzen und Schaden diagnostischer Tests für Arzt, Patient und Gesellschaft in Betracht, wenn sie über den Wert eines diagnostischen Verfahrens nachdenkt. Auch der G-BA hat sich in seiner Verfahrensordnung bei der Bewertung diagnostischer Tests (2. Kapitel, § 11 Abs. 2) dieser Sichtweise angeschlossen [35]. In Tabelle 5 sind verschiedene Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren einander gegenübergestellt. Neben der Einteilung von Fryback und Thornbury und der Evidenzklassifizierung des G-BA (s. Tabelle 6) wurde auch das Phasenschema nach Köbberling et al. [34] mit aufgenommen.

---

<sup>2</sup> Aufgrund der geringen Prävalanz der Erkrankung bei Männern wird im vorliegenden Bericht bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die weibliche Form verwendet. Studien (sowohl zum Nutzen als auch zur diagnostischen und prognostischen Güte) mit männlichen Patienten würden allerdings auch eingeschlossen werden.

Tabelle 5: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren

	Köbberling et al. [34]	Fryback & Thornbury [33]	Evidenzklassifizierung G-BA [35]
Patientenrelevante Zielgrößen	Phase 4: Wirksamkeit	6. Stufe: Auswirkung auf Systemebene	Evidenzstufe I
		5. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte	
Surrogatzielgröße (Managementänderung)		4. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das therapeutische Denken des Behandelnden	Evidenzstufe II
		3. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das (differenzial)diagnostische Denken („Nachtstwahrscheinlichkeit“)	
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR), prädiktive Werte	Phase 3: Diagnostische Güte bei nicht bekanntem Krankheitsstatus	2. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf Diskriminationsfähigkeit	Evidenzstufe III
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR)	Phase 2: Diagnostische Güte bei bekanntem Krankheitsstatus		
Analytische Sensitivität, Spezifität, Reproduzierbarkeit	Phase 1: Technische Voruntersuchungen	1. Stufe: Technische Auswirkungen	Evidenzstufe IV
G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss			

Tabelle 6: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden

Evidenzklasse nach G-BA [35]	Kriterien
<b>I a</b>	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b
<b>I b</b>	
<b>I c</b>	
<b>II a</b>	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit der Evidenzstufe II b
<b>II b</b>	
<b>III</b>	Andere Studien, aus denen sich die diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse) berechnen lassen
<b>IV</b>	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. Ä.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen
G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss	

#### **4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT**

Um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der bildgebenden diagnostischen Technologien PET bzw. PET/CT für die Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom zu bewerten, genügt es nicht festzustellen, inwieweit die PET bzw. die PET/CT den gängigen diagnostischen Methoden hinsichtlich einer korrekten Identifizierung des Tumors oder des Rezidivs (bzw. seiner Ausbreitung im Körper) überlegen ist. Vielmehr geht es bei einer erweiterten Bewertung darum, festzustellen, inwieweit sich eine präzisere Diagnosestellung auf die Behandlung und das weitere Management der Patientinnen auswirkt und inwieweit, in letzter Konsequenz, das veränderte Management patientenrelevante Endpunkte wie z. B. Mortalität, Morbidität oder die Lebensqualität beeinflusst.

Diese Fragen lassen sich beispielsweise durch Studien untersuchen, in denen die Patientinnen je nach PET-Befund randomisiert entweder der bisherigen, von der PET unabhängigen Standardtherapie oder einer aufgrund des PET-Befundes adaptierten Therapie zugeteilt werden (sogenannte „Managementstudien“). Aber auch andere Studiendesigns kommen infrage [36]. Wie sich die Behandlungsoptionen (z. B. aggressiveres oder weniger aggressives Vorgehen, Chemo- und / oder Strahlentherapie) verändern und welche Auswirkungen die unterschiedlichen Strategien schließlich auf patientenrelevante Endpunkte haben, lässt sich am besten durch Studien mit ausreichender Nachbeobachtungszeit beantworten (siehe auch Abschnitt 4.1.2.3).

##### **4.1.1 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Evidenzsynthesen**

Im Folgenden werden die Begriffe „Sekundärliteratur“, „systematische Übersichten“ und „HTA-Berichte“ unter dem Begriff „Evidenzsynthese“ zusammengefasst.

Vorrecherchen hatten ergeben, dass vermutlich keine qualitativ ausreichende Evidenzsynthese zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bei Mammakarzinom vorliegt. Daher sollte der patientenrelevante Nutzen im vorliegenden Bericht nicht auf Basis von Evidenzsynthesen, sondern anhand von Primärstudien untersucht werden.

##### **4.1.2 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien**

###### **4.1.2.1 Populationen**

Studien zu Patientinnen mit vermutetem oder nachgewiesenem primärem oder rezidiviertem Mammakarzinom wurden eingeschlossen.

###### **4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsinterventionen**

Als Prüfintervention galt eine diagnostische Strategie mit Anwendung einer Vollring-PET bzw. einer Vollring-PET/CT (Indextest I). Als Vergleichsintervention (Indextest II) wurde eine diagnostische Strategie ohne Anwendung der PET bzw. der PET/CT betrachtet. Ein weiterer Vergleich beinhaltete eine diagnostische Strategie mit Anwendung der Vollring-

PET/CT als Prüflintervention und eine diagnostische Strategie mit Anwendung einer Vollring-PET (ohne CT) als Indextest II. Folgende Vergleiche sollten betrachtet werden:

- Diagnostische Strategie mit PET versus diagnostische Strategie ohne PET (einzelne Verfahren, ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik
- Diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie ohne PET/CT (einzelne Verfahren, ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik
- Diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie mit PET

Verschiedene (randomisierte) Vergleiche nach einer vorherigen Diagnostik mit der PET bzw. PET/CT (z. B. Randomisierung der diskordanten Ergebnisse der PET und CT) waren ebenfalls möglich [36].

#### **4.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Als Zielgrößen wurden die nachfolgend angeführten Endpunkte verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Interventionsziele ermöglichten:

- Mortalität
- Krankheitsfreies Überleben (oder ein vergleichbarer Endpunkt)
- Morbidität, z. B. Rezidive, unerwünschte Ereignisse durch aggressivere / weniger aggressive Behandlung (behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse)
- Funktionalität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine Änderung im Patientenmanagement alleine (ohne Verknüpfung zu den oben genannten Zielgrößen) stellte keine patientenrelevante Zielgröße im Sinne dieses Berichts dar und wurde daher nur ergänzend betrachtet. In Ausnahmefällen kann eine Managementänderung alleine Patientenrelevanz entfalten, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

- Sie wirkt sich unmittelbar auf patientenrelevante Endpunkte aus. Beispiele für solche Managementänderungen können die Vermeidung von unwirksamen chirurgischen Eingriffen und die Vermeidung von unnötiger invasiver Diagnostik sein.
- Mit der Managementänderung dürfen bezüglich der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte keine inakzeptablen Verschlechterungen einhergehen.

Für den Einschluss in den Bericht wurde daher gefordert, dass Änderungen im Management gleichzeitig mit den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität und Lebensqualität erfasst werden.

Patientenberichtete Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validierten Messinstrumenten (zum Beispiel SF-36) erfasst worden sind.

#### **4.1.2.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens und Schadens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Es wurden deshalb primär RCTs betrachtet.

Im Fall, dass die auf randomisierten kontrollierten Studien basierende Datenlage nicht hinreichend sein sollte, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der PET bzw. PET/CT mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können (z. B. kleine Fallzahl, wenige Ereignisse [geringe Präzision], hohes Verzerrungspotenzial), sollten gegebenenfalls auch verfügbare prospektive, jedoch nicht randomisierte Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen herangezogen werden (sogenannte Controlled Clinical Trials: CCTs), sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Solche Studien können zwar die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber gegebenenfalls bestärken.

Sollten sich auch in der zweiten Kategorie (CCTs) keine ausreichenden Daten finden, so sollten gegebenenfalls auch verfügbare prospektive Studien ohne Zuteilung zu den Diagnosegruppen durch die Untersuchungsleiter (sogenannte Beobachtungsstudien) mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen herangezogen werden, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Auch diese Studien können die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber gegebenenfalls bestärken.

Dieses Vorgehen schien für die zugrunde liegende Fragestellung gerechtfertigt, da sich erst sehr langsam der Paradigmenwechsel in der Bewertung diagnostischer Verfahren hin zu vergleichenden Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vollzieht. Zudem erlauben möglicherweise nicht randomisierte kontrollierte Interventionsstudien – wie oben skizziert – Hinweise auf die Ausgestaltung zukünftiger, aussagekräftigerer Studien.

#### **4.1.2.5 Sonstige Studiencharakteristika**

Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

#### **4.1.3 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (Nutzenstudien)**

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die nachfolgende Einschlusskriterien vollständig erfüllten.

Tabelle 7: Einschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1a	Patientinnen mit vermutetem oder nachgewiesenem, primären oder rezidiviertem Mammakarzinom, wie unter 4.1.2.1 beschrieben
E2a	Vergleich von 2 diagnostischen Strategien PET versus Strategie ohne PET PET/CT versus Strategie ohne PET/CT PET/CT versus PET (siehe auch Abschnitt 4.1.2.2)
E3a	Patientenrelevante Endpunkte wie z. B. Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (siehe auch Abschnitt 4.1.2.3)
E4a	Randomisierte kontrollierte Studien (Bei nicht hinreichend auf randomisierten kontrollierten Studien basierender Datenlage sollten gegebenenfalls prospektive nicht randomisierte kontrollierte Studien [mit und ohne experimentelle Gruppenzuteilung], wie in Abschnitt 4.1.2.4 beschrieben, eingeschlossen werden.)
E5a	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
E6a	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [37] oder des TREND-Statements [38] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

## 4.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

In den orientierenden Vorrecherchen fanden sich Evidenzsynthesen, die Teilaspekte der Indikationen zur diagnostischen Güte der PET oder PET/CT beim Krankheitsbild des Mammakarzinoms untersuchten. Mit dem Ziel einer möglichst raschen Ergebniserhebung und Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz auf höchster Evidenzstufe sollte die Bewertung der diagnostischen Güte der PET und PET/CT primär auf der Grundlage von Evidenzsynthesen erfolgen, sofern sichergestellt war, dass sie bestimmte Mindestanforderungen erfüllten. Sollte sich keine geeignete Evidenzsynthese zu einer Indikation finden, so sollten die diagnostische und die prognostische Güte anhand von Primärstudien beurteilt werden. Für den Zeitraum oder die Indikationen, die nicht durch die Evidenzsynthesen abgedeckt wurden, wurde relevante Primärliteratur recherchiert und im Bericht berücksichtigt (Ergänzungsrecherche).

Nachfolgend werden zunächst die Kriterien für einen Einschluss von Evidenzsynthesen in die geplante Bewertung aufgeführt (Abschnitt 4.2.1). Anschließend erfolgt die Darstellung für einzuschließende Primärstudien (Ergänzungsrecherche; Abschnitt 4.2.2).

## **4.2.1 Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Evidenzsynthesen**

### **4.2.1.1 Populationen**

Die Evidenzsynthesen mussten Angaben zu Patientinnen mit vermutetem oder nachgewiesenem primärem oder rezidiviertem Mammakarzinom enthalten.

### **4.2.1.2 Prüftechnologien, Vergleichstechnologien (Komparatoren) und Referenztest**

Die den Evidenzsynthesen zugrunde liegenden Primärstudien mussten die Angaben zur diagnostischen Güte anhand folgender Vergleiche ermittelt haben:

Prüftechnologie (Indextest I) war die Vollring-PET bzw. -PET/CT. Als Vergleichstechnologie (Indextest II) diente jegliche diagnostische Strategie ohne PET bzw. PET/CT (konventionelle Diagnostik). Außerdem wurde der Vergleich PET versus PET/CT zugelassen (siehe Abschnitt 4.1.2.2).

Indextest I und gegebenenfalls Indextest II musste zu einem Referenztest (der besten zur Verfügung stehenden Strategie) in Beziehung gebracht worden sein, der für eine adäquate Interpretation der Ergebnisse unabhängig vom Index- und Vergleichstest erhoben worden war, da es anderenfalls zu Verzerrungen der Güte- und / oder Variabilitätsschätzer kommen konnte (sogenanntes Verifikationsbias oder Inkorporationsbias) [39-43].

Als Referenztest galt bei der Bewertung der diagnostischen Güte der histopathologische Befund gegebenenfalls in Kombination mit dem individuellen Krankheitsverlauf und bei der Bewertung der prognostischen Güte der tatsächlich beobachtete individuelle Krankheitsverlauf im Rahmen der Nachbeobachtung. Obwohl in vielen Fällen der Bewertung der diagnostischen Güte lediglich der individuelle Krankheitsverlauf als Referenzstandard vorliegt, muss konstatiert werden, dass dieser häufig mit systematischen Verzerrungen einhergeht (Disease Progression Bias, Differential Verification Bias). In vielen Fällen ist beispielsweise schwer zu beurteilen, was ein adäquater Zeitraum zwischen dem Index- und Referenztest ist.

### **4.2.1.3 Zielgrößen**

Es wurden Evidenzsynthesen eingeschlossen, deren Ergebnisse auf Primärstudien beruhten, die relevante Angaben zu folgenden Zielgrößen enthielten:

- Beschreibung der diagnostischen Güte mittels Sensitivität / Spezifität (gegebenenfalls ROC-Kurven [Receiver Operating Characteristic]) oder positiven / negativen Likelihood-Quotienten, daraus abgeleitet gegebenenfalls prädiktive Aussagen mittels z. B. positiven / negativen prädiktiven Werts. Dabei mussten die patientenbezogenen Vierfeldertafel-Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte der Primärstudien ableitbar sein.
- Prognostische Aussagen (Wahrscheinlichkeit) hinsichtlich zukünftiger klinischer Ereignisse (z. B. Überleben, Rezidiv) anhand geeigneter statistischer Maßzahlen (z. B. aus Kaplan-Meier-Schätzungen). Es sollten dazu adäquate Maßnahmen zur Berücksichtigung von Störgrößen durchgeführt worden sein.

#### 4.2.1.4 Den Evidenzsynthesen zugrunde liegende Studientypen

Berücksichtigt wurden Ergebnisse von Evidenzsynthesen, die auf Daten beruhten, die anhand folgender Primärstudientypen erhoben worden waren:

- **Diagnostische Güte**  
Querschnittstudien, gegebenenfalls mit klinischer Nachbeobachtung, durchgeführt in der Anwendungssituation (gemäß Phase 3 nach Köbberling et al. [34])
- **Prognostische Güte**  
Prospektive Kohortenstudien: Um die prognostische Güte der PET bzw. PET/CT möglichst unverzerrt bestimmen zu können, sollte eine Gruppe von Patientinnen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt rekrutiert und mit der PET bzw. PET/CT untersucht wurden, im zeitlichen Verlauf untersucht worden sein (Longitudinalstudie). Dabei waren zum einen ein konsekutiver Einschluss der Patientinnen und die Dokumentation aller fehlenden Werte notwendig. Zum anderen sollte die betreffende untersuchte Kohorte vollständig (unabhängig vom PET- bzw. PET/CT-Ergebnis und von der Behandlung) nachbeobachtet worden sein. Historische oder indirekte Vergleiche oder der Vergleich positiver und negativer Ergebnisse aus unterschiedlichen Patientenkollektiven liefern keine verlässlichen Daten. Im Idealfall sollte die weitere Behandlung dieser Patientinnen ohne das Wissen um die Ergebnisse der PET erfolgt worden sein (Verblindung).

Für die Interpretation des Überlebens war ein Follow-up von mindestens 6 Monaten entscheidend. Evidenzsynthesen, die sowohl prospektive als auch retrospektive Studien enthielten, wurden nur dann berücksichtigt, wenn eine separate Auswertung der in ihnen enthaltenen prospektiv geplanten Studien möglich war.

- **Diskordanzstudien und VOPT-Design**  
Im Fall, dass die Datenlage aus Studien, welche die diagnostischen Vorgehensweisen mit dem Referenztest direkt verglichen, unzureichend war, konnten Evidenzsynthesen der o. g. Studientypen herangezogen werden, die lediglich die diskordanten Befunde zwischen den alternativen diagnostischen Vorgehensweisen untersuchten. Diskordanzstudien mussten so konzipiert worden sein, dass alle diskordanten Befunde analog zu den Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte mit dem gleichen, validen Referenztest untersucht worden waren (s. Abschnitt 4.2.1.2). Eine Abwandlung der Diskordanzstudien stellt das VOPT-Design (Verification of Only Positive Testers) dar, in welchem alle Ergebnisse, die in mindestens einem der beiden Indextests positiv sind, mit dem Referenztest untersucht werden [44].

#### 4.2.1.5 Sonstige Charakteristika der Evidenzsynthesen

Neben den genannten Charakteristika mussten die Evidenzsynthesen folgende Kriterien erfüllen:

- Es musste sich um Evidenzsynthesen handeln, die auf systematische, reproduzierbare und transparente Weise Ergebnisse von Primärstudien zusammenfassend dargestellt und

bewertet hatten. Daher mussten die Publikationen auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt mindestens 5 von 7 möglichen Punkten erreichen [45-47].

- Die jeweilige Forschungsfrage musste als sogenannte PICO-Frage formuliert sein, die die Population, den Indextest I, gegebenenfalls den Indextest II, den Referenztest und die Endpunkte explizit benannte, oder die PICO-Fragestellung musste sich der Publikation eindeutig entnehmen lassen.
- Ein möglicherweise in den Primärstudien zu konstatierendes Verifikations- bzw. Inkorporationsbias (vgl. Abschnitt 4.2.1.2) sollte adressiert worden sein.
- Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung, die Kerninformationen über die Population und die Ergebnisse einer jeden Studie sollten transparent und vergleichbar abgebildet worden sein und die Daten sollten eindeutig mit den zugehörigen Studien verknüpft werden können.

#### 4.2.1.6 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte)

Es wurden alle Evidenzsynthesen einbezogen, die nachfolgende Einschlusskriterien (siehe Tabelle 8) vollständig erfüllten.

Tabelle 8: Einschlusskriterien für Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1b	Patientinnen wie in Abschnitt 4.2.1.1 beschrieben
E2b	Prüftechnologie: Vollring-PET bzw. -PET/CT, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben
E3b	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.2.1.3 beschrieben
E4b	Evidenzsynthesen aus prospektiv geplanten Querschnitt- oder Kohortenstudien wie in den Abschnitten 4.2.1.4 und 4.2.1.5 beschrieben
E5b	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E6b	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
CT = Computertomographie, PET = Positronenemissionstomographie a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des PRISMA-Statements [48] oder des MOOSE-Statements [49] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

#### 4.2.2 Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Primärstudien (Ergänzungsrecherche)

Im Rahmen einer Ergänzungsrecherche wurde in Ergänzung zu den Evidenzsynthesen Primärliteratur identifiziert und anhand folgender Kriterien eingeschlossen:

#### 4.2.2.1 Populationen

Studien zu Patientinnen wie in 4.2.1.1 beschrieben.

#### 4.2.2.2 Prüftechnologien, Vergleichstechnologien (Komparatoren) und Referenztest

Prüftechnologie war die Vollring-PET bzw. -PET/CT. Vergleichstechnologie, Referenztest und Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben.

#### 4.2.2.3 Zielgrößen

Für die Zielgrößen der Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche galten dieselben Einschlusskriterien wie für die Zielgrößen der Primärstudien in den Evidenzsynthesen (vgl. Abschnitt 4.2.1.3).

#### 4.2.2.4 Studientypen

Für die Primärstudien der Ergänzungsrecherche galten dieselben Einschlusskriterien wie für die in den Evidenzsynthesen enthaltenen Primärstudien (vgl. Abschnitt 4.2.1.4).

#### 4.2.2.5 Sonstige Studiencharakteristika

Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

#### 4.2.2.6 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (Ergänzungsrecherche nach Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte)

Es wurden alle Studien einbezogen, die nachfolgende Einschlusskriterien vollständig erfüllten.

Tabelle 9: Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Ergänzungsrecherche)

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1c	Patientinnen wie in Abschnitt 4.2.1.1 beschrieben
E2c	Prüftechnologie: Vollring-PET bzw. -PET/CT, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben
E3c	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.2.1.3 beschrieben
E4c	Querschnitt- oder prospektive Kohortenstudien wie in Abschnitt 4.2.1.4 beschrieben
E5c	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E6c	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
E7c	Publikationszeitraum oder Indikation ist durch die Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nicht abgedeckt
CT = Computertomographie, PET = Positronenemissionstomographie a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des STARD-Statements [50] oder STROBE-Statements [51] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

#### **4.2.3 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen**

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen dieses Kriterium erfüllt war. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt war, wurden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

Ebenfalls eingeschlossen wurden Studien, die bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen den Indextest I und gegebenenfalls den Indextest II angewendet haben.

### **4.3 Informationsbeschaffung**

#### **4.3.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Publikationen wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten Evidenzsynthesen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Die Suche nach relevanten Evidenzsynthesen erfolgte für die Projekte D06-01E–K gemeinsam.

Für den Fall, dass relevante HTA-Berichte gefunden werden sollten, welche die Einschlusskriterien für Evidenzsynthesen erfüllten, war geplant, die jeweiligen HTA-Organisationen zu eventuellen Aktualisierungen zu befragen.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche nach Evidenzsynthesen erfolgte am 16.02.2010, die Suche nach Primärstudien wurde am 19.02.2010 durchgeführt.

#### **4.3.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien sowie Evidenzsynthesen**

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, wurden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse wurden anschließend auf zusätzliche relevante Evidenzsynthesen, Studien und Studienunterlagen untersucht (s. Abschnitt 4.3.3, Selektion relevanter Studien und Evidenzsynthesen).

##### **4.3.2.1 Suche in potenziell relevanten Evidenzsynthesen**

Potenziell relevante Evidenzsynthesen wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

#### **4.3.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern**

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- U. S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- UK Clinical Research Network Study Portfolio [online]. URL: <http://public.ukcrn.org.uk/search>

Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 01.07.2010 statt.

#### **4.3.2.3 Suche in vom G-BA übermittelten Unterlagen**

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens, das zu Beginn der Auftragsbearbeitung vom G-BA durchgeführt wurde, wurden 290 Publikationen benannt. Alle diese Publikationen wurden im Volltext beschafft und separat auf ihre Relevanz für die jeweiligen Berichtsfragestellungen überprüft.

#### **4.3.2.4 Suche in den Datenbanken der Leitlinienanbieter**

Um Evidenzsynthesen zu identifizieren, die im Rahmen einer Leitlinienerstellung angefertigt wurden und die möglicherweise nicht über die oben beschriebene Recherchestrategie identifizierbar waren, wurde eine Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Guidelines International Network (G-I-N)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)

Die letzte Suche nach Leitlinien fand am 03.10.2010 statt.

#### **4.3.3 Selektion relevanter Studien und Evidenzsynthesen**

Die Selektion relevanter Primärstudien und Evidenzsynthesen erfolgte durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Dazu wurde das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen.

Die Fragestellung zum Nutzen sollte, wie in Abschnitt 4.1 beschrieben, auf Basis der Primärliteratur bearbeitet werden.

Die Fragestellung zur diagnostischen und prognostischen Güte wurde primär auf Basis von Evidenzsynthesen beantwortet. Zunächst wurde daher gezielt nach Evidenzsynthesen gesucht und die gefundenen Arbeiten mit dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt bewertet (vgl. Abschnitt 4.2.1.5). Anschließend wurde für den Zeitraum und für die verschiedenen Indikationen, die durch den Recherchezeitraum der Evidenzsynthesen nicht abgedeckt waren,

eine zusätzliche Recherche nach Primärliteratur durchgeführt (Ergänzungsrecherche; vgl. Abschnitt 4.2.2). Sollten für eine Indikation nicht ausreichend belastbare Daten aus Evidenzsynthesen vorliegen, so sollte die Indikation ausschließlich auf Basis der Primärliteratur beantwortet werden.

#### **4.3.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu potenziell relevanten Studien**

Es war geplant, Anfragen an die Autoren der Publikationen zu stellen, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung bzw. den Ein- oder Ausschluss erwarten ließen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren.

#### **4.3.5 Nutzung von Informationen aus der Anhörung**

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans erfolgte eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen konnte. Relevante Informationen aus dieser Anhörung konnten in die Nutzenbewertung einfließen.

### **4.4 Informationsbewertung**

Die Dokumentation und Bewertung der Studiencharakteristika und -ergebnisse der relevanten Publikationen erfolgte anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen und Evidenztabellen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern, gegebenenfalls unter Hinzuziehung einer dritten Person, aufgelöst.

#### **4.4.1 Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden**

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hing stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten, mit validierten Messinstrumenten erhobene Ergebnisse sollten hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision, überprüft werden.

#### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sollte für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollten insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet werden:

##### **A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- Zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten kontrollierten Studien*)

- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten kontrollierten Studien*)
- Verblindung der Patientinnen sowie des Untersuchers
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

**B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial sollte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts sollte zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Bei einer Einstufung als „hoch“ sollte das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch als „hoch“ bewertet werden. Ansonsten sollten die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ sollte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung führen. Die Klassifizierung sollte vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse dienen und die Sicherheit der Aussage bestimmen.

**4.4.2 Bewertung von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte**

Es wurde eine Übersicht über die in den Evidenzsynthesen jeweils eingeschlossenen Studien mit den wesentlichen Studiencharakteristika in tabellarischer Form erstellt. Die Ergebnisse der zugrunde liegenden Primärstudien wurden dabei in die Technologien Indextest I, gegebenenfalls Indextest II und Referenztest und in die Studientypen aufgeteilt.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Evidenzsynthese erfolgte anhand der Kriterien von Oxman und Guyatt [46,47]. Diese Kriterien wurden um die Angabe von Interessenkonflikten ergänzt (vgl. Anhänge E-1 und E-2). Die Bewertung erfolgte immer für die gesamte Evidenzsynthese und ist daher für mehrere Indikationen einer Synthese immer gleich.

**4.4.3 Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte**

Die Studien wurden zunächst nach Indikationen, Technologievergleiche und Studientypen aufgeteilt und separat dargestellt. Die Angaben zu den Studienpopulationen, verglichenen

Technologien, methodischen Aspekten und Ergebnissen einzelner Studien wurden tabellarisch dargestellt.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Primärstudien zur diagnostischen Güte wurde mithilfe eines adaptierten QUADAS-Instruments durchgeführt [42]. Dieses wurde um ein Item zur Interdependenz von Index- und Referenztest sowie um ein generelles Item zur ergebnisgesteuerten Berichterstattung ergänzt (vgl. Anhang E-3). Außerdem wurde ein Fragenblock zur Übertragbarkeit hinzugefügt (vgl. Anhang E-5).

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials von Prognosestudien war zusätzlich zum QUADAS-Instrument die adäquate Berücksichtigung von möglichen Confoundern als ein weiteres Qualitätskriterium vorgesehen [52]. Im Zuge der Berichtsbearbeitung erwies sich dieses Instrument für die Bewertung von Prognosestudien jedoch nicht als geeignet. Auf Grundlage der Arbeiten von Hayden et al. [52] und Altman et al. [53] wurde daher ein neues Instrument entwickelt (vgl. Anhänge E-4 und E-5) [54].

Das Verzerrungspotenzial der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

#### **4.5 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich, wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge (Meta-Analyse, Sensitivitäts- und Subgruppenanalyse) eingesetzt. Darüber hinaus erfolgte eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen. Die Ergebnisse der Evidenzsynthesen wurden entsprechend den Darstellungen in den Publikationen berichtet. Auch hier erfolgte eine Darstellung der Ergebnisse jeder darin enthaltenen Primärstudie. Zusammenfassende Ergebnisse der Evidenzsynthesen sollten ebenfalls berichtet werden.

##### **4.5.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben. Weiterhin erfolgte eine Abschätzung der Heterogenität der Ergebnisse innerhalb der jeweiligen Indikation.

In bestimmten Fällen sollten einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung oder Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte einbezogen werden. Dies sollte insbesondere zutreffen, wenn Daten zu vieler Patientinnen nicht in der Auswertung berücksichtigt waren. Ergebnisse sollten i. d. R. nicht einfließen, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen basierten, d. h., wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Ausfallraten größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [55]. Die Festlegung der Grenze auf 30 % kann daher als

vergleichsweise liberal angesehen werden. Die Ergebnisse sollten auch dann nicht in die Nutzenbewertung oder Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte einbezogen werden, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

Ausnahmen von dieser Regel sollten z. B. dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden, obwohl dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [56].

#### **4.5.1.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse von Primärstudien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens**

Im Bericht sollten die Studien anhand des Designs (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten / zugeteilten Patientinnen, Zuteilungsmechanismus, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben werden. Darüber hinaus sollten die in der jeweiligen Studie verglichenen diagnostischen Strategien (z. B. eingesetzte Technologien, eventuelle Effekte der Vorselektion der Patientinnen etc.) dargestellt werden. Die Studienpopulationen sollten weiterhin durch demografische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der betrachteten Krankheitsentitäten und durch prognostische Angaben beschrieben werden. Zusätzlich sollte die Zahl der Studienabbrecher dargestellt werden.

Die Ergebnisse der jeweiligen Behandlungsgruppen zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten sollten im Bericht vergleichend beschrieben werden. Dazu sollten zunächst die in den Studien berichteten jeweiligen Endpunkte den im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Zielgrößen (siehe Abschnitt 4.1.2.3) zugeordnet werden. Endpunkte aus Studien, die keiner vordefinierten Zielgröße gemäß Abschnitt 4.1.2.3 zugeordnet werden konnten, sollten als nicht patientenrelevant angesehen werden und daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

#### **4.5.1.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte**

Bei der Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte wurden zunächst die zu der Fragestellung vorhandenen Ergebnisse der Evidenzsynthesen abgebildet. Die Ergebnisse aus den zugrunde liegenden Primärstudien wurden dabei – soweit notwendig und möglich – zunächst nach den Indikationen und Ordnungskriterien Indextest I, Indextest II und Referenztest klassifiziert und qualitativ zusammengefasst. Zudem erfolgte eine Abschätzung der Heterogenität der Ergebnisse innerhalb dieser Klassen. Beim Vorliegen inkonsistenter Ergebnisse zu einer \_Indikation wurden mögliche Erklärungen für die beobachtete Heterogenität (z. B. Unterschiede bei der Berücksichtigung eines möglichen Verifikations- oder Inkorporationsbias) beschrieben [57]. Sollten die eingeschlossenen systematischen Übersichten Ergebnisse zu Managementänderungen berichten, sollten diese ebenfalls extrahiert und tabellarisch zusammengefasst werden.

Sollten durch eine Ergänzungsrecherche für den Zeitraum nach dem Abschluss des Recherchezeitraums der eingeschlossenen Evidenzsynthesen noch weitere relevante Primärstudien identifiziert werden, so sollten diese separat und analog zu den (Primär-)Studien zur

Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens präsentiert werden (siehe Abschnitt 4.5.1.3).

#### **4.5.1.3 Gegenüberstellung der Ergebnisse von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)**

Im Bericht wurden die Studien anhand der zugrunde liegenden Methodik (Studiendesign, Studiendauer, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Endpunkte) beschrieben. Die Studienpopulationen wurden weiterhin durch demografische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der betrachteten Krankheitsentitäten und durch prognostische Angaben beschrieben. Zusätzlich sollte die Zahl der Studienabbrecher dargestellt werden.

Bei der Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte wurden die zu der Fragestellung vorhandenen Ergebnisse der Primärstudien abgebildet. Die Ergebnisse wurden dabei – soweit notwendig und möglich – zunächst nach den Indikationen und Ordnungskriterien Indextest I, Indextest II und Referenztest klassifiziert und qualitativ zusammengefasst. Bei prognostischen Primärstudien wurden – soweit untersucht – multifaktorielle Analysen und der Einfluss von möglichen Confoundern auf die prognostische Güte präsentiert. Sollten die eingeschlossenen Primärstudien Ergebnisse zu Managementänderungen berichten, sollten diese ebenfalls extrahiert und tabellarisch zusammengefasst werden.

#### **4.5.1.4 Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche (Robustheitsprüfung)**

Fanden sich sowohl relevante Evidenzsynthesen als auch relevante Primärstudien in der Ergänzungsrecherche, so sollte geprüft werden, ob die (quantitativ zusammengefassten) Ergebnisse der aktuelleren Primärstudien die Ergebnisse der Evidenzsynthesen infrage stellen (Robustheitsprüfung). Nur wenn dies zu erwarten war, wurden zusammenfassende Analysen über alle Studien – sowohl für jene, die in den Evidenzsynthesen vorhanden waren, als auch für jene aus der Ergänzungsrecherche – in Erwägung gezogen.

Im vorliegenden Bericht konnten die aggregierten Ergebnisse der Evidenzsynthesen nicht verwendet werden, da ein großer Teil der darin eingeschlossenen Primärstudien nicht den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprach (z. B. läsionsbasierte Angaben, retrospektive Studie etc.). Deshalb wurden die Ergebnisse der geeigneten Studien extrahiert und mit den Ergebnissen der Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche aggregiert.

### **4.5.2 Meta-Analysen**

#### **4.5.2.1 Meta-Analysen für vergleichende Studien**

Sofern die Primärstudien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung vergleichender Studien sollten primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben waren, verwendet werden.

Die Meta-Analysen erfolgten in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [58]. In begründeten Ausnahmefällen sollten Modelle mit festen Effekten (engl.: fixed-effects model) eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, sollten diese nach Möglichkeit anhand der vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt werden. Bei Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden sollte für kontinuierliche Variablen die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollten Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio und beim Vergleich von Überlebenszeiten anhand des Hazard Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen konnten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollten mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend sollte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität erfolgen [59]. In den Fällen, in denen die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam war ( $p > 0,2$  für Heterogenitätstest), sollte der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollten die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem sollte untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.5.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.5.4).

#### **4.5.2.2 Meta-Analysen für Diagnosestudien**

Die Effektschätzer und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [60] aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Außerdem wurde, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt waren, für die Testgütekriterien eine Meta-Analyse anhand der Sensitivität und Spezifität in einer bivariaten Meta-Analyse durchgeführt [61]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgte über ein generalisiertes, lineares, gemischtes Modell [62,63]. Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann gegebenenfalls keinen Schätzer liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert oder zu unrealistischen Schätzern führt, d. h. zu Schätzern mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzintervallen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass (1) zu wenige Studien vorliegen oder (2) einzelne Studien extreme Werte aufweisen. In diesen Fällen wurden die Ergebnisse der bivariaten Meta-Analysen nicht dargestellt. Wenn zu wenig vergleichende Studien für eine bestimmte Technologie vorlagen, konnten Technologien, z. B. die PET und PET/CT, in den bivariaten Meta-Analysen zusammengelegt werden, falls die Analyse eine sinnvolle Interpretation zuließ.

Zusätzlich wurden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität grafisch zweidimensional dargestellt. Studien, in denen Technologien direkt verglichen wurden, wurden gekennzeichnet. Des Weiteren wurden die aus der bivariaten Meta-Analyse gewonnenen Schätzer für die Erwartungswerte als gepoolte Paare der Sensitivität und der Spezifität mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzregionen dargestellt [64].

Auf einen Unterschied in der diagnostischen Güte zwischen 2 Technologien wurde mit dem Likelihood-Ratio-Test (LRT) getestet. Die Differenzierung zwischen einer „höheren diagnostischen Güte“ und einer „vermutlich höheren diagnostischen Güte“ wurde anhand der grafischen Darstellungen vorgenommen.

Das Vorliegen von Heterogenität wurde anhand von Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen untersucht.

#### **4.5.2.3 Meta-Analysen für Prognosestudien**

Die Meta-Analysen von Prognosestudien werden entsprechen dem Vorgehen bei der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens erstellt.

#### **4.5.3 Sensitivitätsanalysen**

Zur Einschätzung der Robustheit der gepoolten Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ sollte hierfür verwendet werden. Dies sollte sowohl Primärstudien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden als auch jene zur diagnostischen und prognostischen Güte betreffen. Beim Einschluss von mehreren Evidenzsynthesen sollten, wenn möglich, Sensitivitätsanalysen anhand der Beurteilung mit dem Index von Oxman und Guyatt [46,47] durchgeführt werden (Stufe 5 versus 6 versus 7; alle < 5 wurden ausgeschlossen). Weitere methodische Faktoren konnten aus den im Rahmen der Informationsbewertung aufgefallenen Merkmalen abgeleitet werden, z. B. die Festlegung von Cut-off-Werten und Erhebungszeitpunkten oder die Wahl des Effektmaßes.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen oder Schaden attestiert wird.

Weitere methodische Faktoren zur Überprüfung in der Sensitivitätsanalyse konnten aus den im Rahmen der Informationsbewertung aufgefallenen Merkmalen abgeleitet werden. Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt hinsichtlich der in den eingeschlossenen Studien zum Einsatz gekommenen Technologien. Des Weiteren wurden 95 %-Prädiktionsregionen bestimmt, um Ausreißer zu identifizieren.

#### **4.5.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.5.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung.

In die Untersuchung von Effektmodifikatoren sollten die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalteten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen werden. Außerdem sollten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter
- Tumorentitäten
- Zeitpunkt der PET-Diagnostik nach Abschluss der Primärtherapie

Im Falle, dass in den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren vorlagen, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei einer Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren sollte gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Beispielsweise hätte gegebenenfalls der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen eingeschränkt werden können.

#### **4.6 Änderungen der Methodik**

##### **Änderungen der Methodik im Vergleich zum Berichtsplan**

Die Einschlusskriterien für vergleichende Studien zur Bewertung des Nutzens und des potenziellen Schadens wurden vereinfacht (vgl. Abschnitt 4.1.2.3). Da ohnehin nur wenige Studien dieses Designs zu erwarten waren, sollten alle patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt werden. Lediglich Studien, die alleine die Managementänderungen (ohne gleichzeitige Dokumentation der patientenrelevanten Endpunkte) berichteten, sollten nicht eingeschlossen werden. Da sich für diesen Bericht ohnehin keine vergleichende Studie fand, hat diese Änderung keine Auswirkung auf die Berichtsmethodik und damit auf das Fazit.

Nach Erstellung des Berichtsplans wurde in Anlehnung an andere Berichte des Instituts der Abschnitt 4.2.3 „Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen“ ergänzt und prospektiv für alle weiteren PET-Berichte festgelegt. Die Grenze zur Erfüllung der Einschlusskriterien von 80 % ist willkürlich festgelegt, erscheint jedoch vergleichsweise liberal, da bei einer noch größeren Durchmischung der Populationen bzw. Interventionen eine externe Übertragbarkeit der Ergebnisse nicht mehr gewährleistet wäre.

In Abschnitt 4.5.2 wurde das Vorgehen der bivariaten Meta-Analyse präzisiert, das für die Testgütekriterien anhand der Sensitivität und Spezifität durchgeführt wurde.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

#### 5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Primärstudien und Evidenzsynthesen in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Ein- / Ausschlusskriterien. In dieser Abbildung ist sowohl die Recherche nach Evidenzsynthesen als auch jene nach Primärliteratur dargestellt.

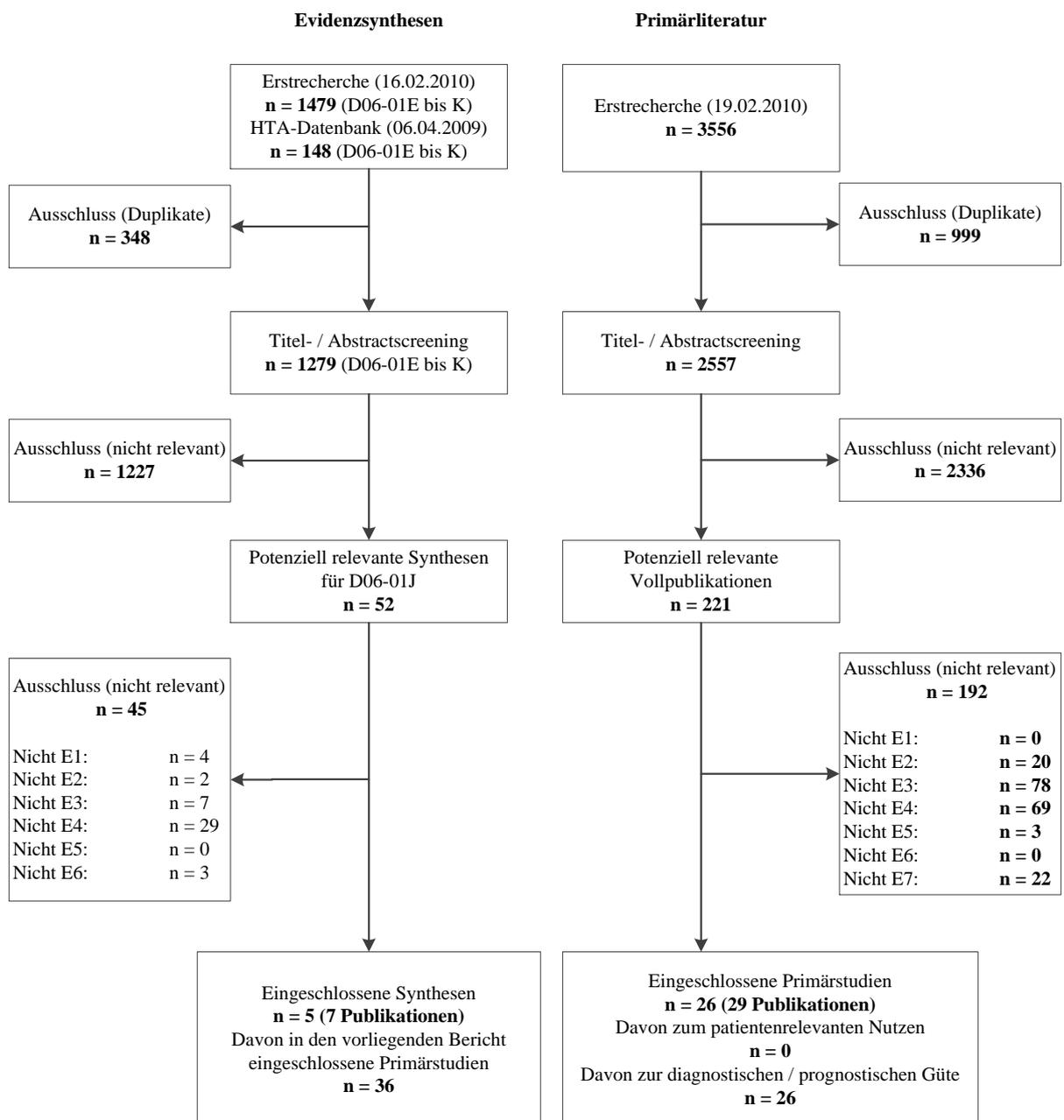


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening

Die bibliografische Literaturrecherche umfasste 2 Bereiche: zum einen die Suche nach Primärstudien, wobei hier sowohl nach Studien zum patientenrelevanten Nutzen als auch nach Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte gesucht wurde, zum anderen die Suche nach Evidenzsynthesen. Die Ergebnisse dieser beiden Bereiche werden in den folgenden Abschnitten beschrieben und zusammen in Abbildung 1 dargestellt.

### **Suche nach Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens**

In der Primärrecherche wurden insgesamt 3556 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss von 999 Dubletten ergab sich eine Gesamtzahl von 2557 zu screenenden Treffern.

2336 Treffer wurden von beiden Reviewern nach der Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 221 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 192 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang C.

Zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT konnte keine vergleichende Primärstudie identifiziert werden.

### **Suche nach Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte**

Durch die Suche nach Evidenzsynthesen wurden für die Projekte D06-01E–K insgesamt 1479 Treffer identifiziert. Eine indikationsunabhängige Suche nach der PET in der Health Technology Assessment Database (Technology Assessments) identifizierte weitere 148 Treffer. Nach Ausschluss von 348 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 1279 zu screenenden Treffern. 1227 Treffer wurden von beiden Reviewern nach der Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit für das Krankheitsbild Mammakarzinom 52 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 45 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

Die verbliebenen 7 Publikationen zu 5 Evidenzsynthesen erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Vorbericht definierten Einschlusskriterien. Anfragen an die Agenturen der eingeschlossenen HTA-Berichte ergaben keine Hinweise auf Aktualisierungen.

### **Ergänzungsrecherche zur diagnostischen und prognostischen Güte**

Bei der Indikation Primärstaging wurden 3 Evidenzsynthesen (BCBS 2003, Cooper 2011 und MDRC 1996/1998) eingeschlossen (siehe Tabelle 10), die sich allerdings auf das axilläre Lymphknotenstaging beschränkten. Im vorliegenden Bericht gab es diese Einschränkung bezüglich des Primärstagings nicht. Um mögliche Primärstudien zu identifizieren, die sich mit anderen Aspekten des Primärstagings befassten (z. B. Fernmetastasen), wurde auf eine

zeitliche Einschränkung bezüglich des Publikationsdatums für die Ergänzungsrecherche verzichtet. Alle Vollpublikationen, die im Rahmen der Ergänzungsrecherche als potenziell relevant bezeichnet, aber durch die Evidenzsynthesen bereits im Bericht dargestellt wurden, wurden mit der Begründung, dass das Einschlusskriterium E7c (siehe Tabelle 9) verletzt war, ausgeschlossen.

Für die Indikation Rezidivdiagnostik wurden 4 Evidenzsynthesen (BCBS 2003, Lema 2004, MDRC 1996/1998 und Pan 2010) eingeschlossen. In der aktuellsten Evidenzsynthese (Pan 2010) wurde die Literatursuche im August 2008 durchgeführt. Im Rahmen der Ergänzungsrecherche wurden daher nur Arbeiten eingeschlossen, die mit einer Überlappung von 6 Monaten, also ab März 2008, publiziert wurden. Mit der Überlappung von 6 Monaten wurde sichergestellt, dass auch Studien im vorliegenden Bericht berücksichtigt werden, die zwar zwischen März 2008 und August 2008 publiziert wurden, jedoch nicht in den Literaturdatenbanken gelistet waren, als die Autoren der Evidenzsynthesen ihre Recherche durchführten. Alle Vollpublikationen, die sich mit der diagnostischen Güte der Rezidivdiagnostik beschäftigten, aber vor März 2008 in den Literaturdatenbanken gelistet waren, wurden mit der Begründung, dass das Einschlusskriterium E7c („Publikationszeitraum oder Indikation ist durch die Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nicht abgedeckt“) verletzt war, ausgeschlossen. Als Ausnahme wurden Prognosestudien betrachtet, da die eingeschlossenen Evidenzsynthesen diesen Bereich nicht abgedeckt hatten.

Da für die Indikationen Primärdiagnostik und Restaging die Bewertung auf Basis der Primärliteratur erfolgen sollte, wurde die Ergänzungsrecherche zur diagnostischen und prognostischen Güte für diese Indikationen zusammen mit der Suche nach Studien zur Nutzenbewertung für die Indikationen Primärdiagnostik, Primärstaging, Restaging und Rezidivdiagnostik durchgeführt.

Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben 221 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 192 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit der Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang C.

Zur Fragestellung der diagnostischen und prognostischen Güte wurden im Rahmen der Ergänzungsrecherche 29 Publikationen zu 26 Primärstudien identifiziert.

## **5.1.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien sowie Evidenzsynthesen**

### **5.1.2.1 Evidenzsynthesen**

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und der Handsuche wurden 13 Evidenzsynthesen identifiziert, die mit den Kriterien von Oxman und Guyatt bewertet wurden. Hiervon wurden 6 in den vorliegenden Bericht eingeschlossen, 7 Evidenzsynthesen erreichten zu wenige Punkte, um eingeschlossen werden zu können. Alle 13 Evidenzsynthesen wurden allerdings bezüglich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien geprüft. Deren Sichtung ergab keine weiteren relevanten Publikationen bzw. Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

### **5.1.2.2 Studienregister**

Die Suche in den Studienregistern ergab keine Hinweise auf laufende oder abgeschlossene vergleichende Studien, die für die Fragestellung des vorliegenden Berichts relevant wären.

### **5.1.2.3 Datenbanken der Leitlinienanbieter**

Eine Recherche in den Datenbanken unterschiedlicher Leitlinienanbieter (AWMF, G-I-N und NGC) ergab keine Leitlinie, die auf Basis einer Evidenzsynthese erstellt wurde bzw. deren Methodik und Ergebnisse entsprechend den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts dokumentiert wurden.

### **5.1.2.4 Unterlagen des G-BA**

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens, das zu Beginn der Themenberatung vom G-BA durchgeführt wurde, wurden 290 Publikationen benannt. Alle diese Publikationen wurden im Volltext beschafft und separat auf ihre Relevanz für die jeweiligen Berichtsfragestellungen überprüft. Von diesen befasst sich jedoch nur 1 Publikation mit dem Krankheitsbild des Mammakarzinoms. Diese Studie war bereits im Rahmen der bibliografischen Recherchen identifiziert und anhand ihres Volltextes ausgeschlossen worden ([65], vgl. auch Anhang D).

### **5.1.2.5 Handsuche**

Über eine Handsuche wurden 2 Evidenzsynthesen [66,67] identifiziert. Nach Bewertung mit den Kriterien nach Oxman und Guyatt konnte aber nur eine Evidenzsynthese (Cooper 2011 [66]) in den Bericht eingeschlossen werden. Diese Evidenzsynthese lieferte für die Indikation Primärstaging zusätzlich 9 Primärstudien (siehe Tabelle 10)

### **5.1.2.6 Zusätzliche Informationen zu potenziell relevanten Studien**

Eine Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien war nicht erforderlich, da sicher nicht zu erwarten war, dass solche Informationen einen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

### **5.1.2.7 Informationen aus der Anhörung**

Aus der Anhörung zum Berichtsplan ergaben sich keine Hinweise auf zusätzliche relevante Studien.

## **5.1.3 Resultierender Pool der Studien und Evidenzsynthesen**

### **5.1.3.1 Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens**

Die systematische Literaturrecherche ergab keine prospektive vergleichende Studie für die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT im Krankheitsbild des Mammakarzinoms, wie sie in den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts gefordert wird.

### **5.1.3.2 Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte**

Eingeschlossen wurden insgesamt 6 Evidenzsynthesen (8 Publikationen). Von der Evidenzsynthese der Organisation Blue Cross Blue Shield (BCBS) wurden 2 Versionen

identifiziert, eine aus dem Jahr 2001 [68], die andere – eine Aktualisierung – aus dem Jahr 2003 [69]. Die Version von 2001 befasste sich mit allen 4 für den vorliegenden Bericht relevanten Indikationen, zusätzlich wurden die Daten zur Indikation Primärdiagnostik auch als Zeitschriftenartikel veröffentlicht (Samson 2002 [70]). In der aktualisierten Version aus dem Jahr 2003 wurde die Indikation Primärdiagnostik als einzige nicht mehr überarbeitet. Die Version aus dem Jahr 2003 ersetzt die 2001 Version in den Indikationen Primärstaging, Restaging und Rezidivdiagnostik. Von der Evidenzsynthese der Organisation MDRC wurden ebenfalls 2 Versionen identifiziert, eine aus dem Jahr 1996 [71], die andere – ebenfalls eine Aktualisierung – aus dem Jahr 1998 [72]. Diese beiden Versionen werden unter dem Titel „MDRC 1996/1998“ gemeinsam für die Indikationen betrachtet.

Für die Indikation Primärdiagnostik lagen die Evidenzsynthesen des BCBS 2001 und der MDRC 1996/1998 vor, die beide lediglich 5 Punkte in der Bewertung mit den Oxman und Guyatt-Kriterien erhielten. Aus der Evidenzsynthese der MDRC konnten nur 2 relevante Studien eingeschlossen werden; diese waren auch in die Evidenzsynthese des BCBS 2001 eingeschlossen worden. Insgesamt lieferten beide Evidenzsynthesen lediglich Daten zu 4 relevanten Studien. Daher wurde die Bearbeitung dieser Studien auf Basis der Primärstudien durchgeführt.

Eine ähnliche Situation ergab sich für die Indikation Restaging: Hier lagen nur die beiden Versionen des BCBS vor. Auch hier wurde die Bearbeitung auf Basis von Primärstudien durchgeführt.

Für die Indikationen Primärstaging und Rezidivdiagnostik wurde eine ausreichende Anzahl relevanter und hochwertiger Evidenzsynthesen identifiziert, sodass hier eine Bewertung auf Basis dieser Synthesen erfolgen konnte.

Ein Studienspiegel der eingeschlossenen Evidenzsynthesen für die Indikation Primärstaging ist in Tabelle 10 und für die Indikation Rezidivdiagnostik in Tabelle 11 dargestellt. Aufgrund der unterschiedlichen Recherchezeiträume und teilweise unterschiedlichen Quellen für die Recherchen ergeben sich nur teilweise Überlappungen bezüglich einzelner Studien in den eingeschlossenen Evidenzsynthesen.

Tabelle 10: Überblick über die in die Evidenzsynthesen eingeschlossenen Primärstudien (n = 27) zur diagnostischen Güte beim Primärstaging der axillären Lymphknotenmetastasen (alphabetisch geordnet)

Publikation	Ref.	BCBS 2003	Cooper 2011	MDRC 1996/1998
Avril 1996	[73]	X	X	(X) <sup>a</sup>
Barranger 2003	[74]		X	
Crowe 1994	[75]	X		
Fehr 2004	[76]		X	
Fuster 2008	[77]		X	
Gil-Rendo 2006	[78]		X	
Greco 2001	[79]	X	X	(X) <sup>a</sup>
Guller 2002	[80]	X	X	
Kelemen 2002	[81]	X		
Kim 2009	[82]		X	
Lin 2002	[83]	X		
Lovrics 2004	[84]		X	
Nakamoto 2002	[85]		X	
Ohta 2000	[86]	X		
Palmedo 1997	[87]	X		
Rieber 2002	[88]	X	X	
Scheidhauer 1996	[89]	X		X
Schirrmeister 2001	[90]	X		
Smith 1998	[91]	X	X	
Tse 1992	[92]	X		
Ueda 2008	[93]		X	
Utech 1996	[94]	X	X	X
Van der Hoeven 2002	[95]	X	X	
Veronesi 2007	[96]		X	
Yang 2001	[97]	X		
Yutani 1999	[98]	X		
Yutani 2000	[99]	X		
Ref. = Referenz				
a: In der Evidenzsynthese werden die Angaben nur läsionsbasiert dargestellt.				

Tabelle 11: Überblick über die in die Evidenzsynthesen eingeschlossenen Primärstudien (n = 10) zur diagnostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik (alphabetisch geordnet)

Publikation	Ref.	BCBS 2003	MDRC 1996/1998	Lema 2004	Pan 2010
Bender 1997	[100]	X	(X) <sup>a</sup>	X	
Dehdashti 1995	[101]				X
Goerres 2003	[102]			X	X
Haug 2007	[103]				X
Kim 2001	[104]			X	(X) <sup>b</sup>
Lin 2002	[83]	X			
Lonneux 2000	[105]	X		(X) <sup>a</sup>	
Pecking 2001	[106]			X	
Schirrmeister 1999	[107]	X			
Suarez 2002	[108]			X	X

Ref. = Referenz  
a: Diese Studie wurde in dieser Evidenzsynthese als retrospektiv bezeichnet, bei der Überprüfung der Primärstudie konnte diese Einschätzung nicht bestätigt werden.  
b: In der Evidenzsynthese werden die Angaben nur läsionsbasiert widergegeben.

### 5.1.3.3 Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)

Zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT fanden sich im Rahmen der Ergänzungsrecherche 26 Primärstudien. 4 dieser Studien konnten der Indikation der Primärdiagnostik, 8 dem Primärstaging und 14 Studien der Indikation des Restagings zugeordnet werden. Für die Indikation der Rezidivdiagnostik fand sich in der Ergänzungsrecherche zusätzlich noch 1 Studie zur prognostischen Güte. 1 Studie lieferte sowohl Daten zum Primärstaging als auch zum Restaging und wurde hier nur einmal gezählt.

Tabelle 12: Eingeschlossene Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)

Studie	Volltextpublikationen	Ref.
<b>Primärdiagnostik</b>		
Palmedo 1997	Palmedo H et al. Eur J Nucl Med 1997; 24(9): 1138-1145.	[87]
Scheidhauer 1996	Scheidhauer K et al. Eur J Nucl Med 1996; 23(6): 618-623.	[89]
Tse 1992	Tse NY et al. Ann Surg 1992; 216(1): 27-34.	[92]
Yutani 2000	Yutani K et al. J Comput Assist Tomogr 2000; 24(2): 274-280.	[99]
<b>Primärstaging</b>		
Cermik 2008	Cermik TF et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35(3): 475-483.	[109]
Danforth 2002	Danforth DN Jr et al. Breast Cancer Res Treat 2002; 75(2): 135-146.	[110]
Garami 2009	Garami Z et al. Magyar Sebeszet 2009; 62(3): 107-112.	[111]
Inoue 2004	Inoue T et al. J Cancer Res Clin Oncol 2004; 130(5): 273-278.	[112]
Port 2006	Port ER et al. Ann Surg Oncol 2006; 13(5): 677-684.	[113]
Straver 2010	Straver ME et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37(6): 1069-1076.	[114]
Yong 2009	Yong HK et al. J Breast Cancer 2009; 12(3): 163-169.	[115]
Zhao 2007	Zhao TT et al. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2007; 29(3): 206-209.	[116]
<b>Restaging</b>		
Berriolo-Riedinger 2007	Berriolo-Riedinger A et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34(12): 1915-1924.	[117]
Burcombe 2002	Burcombe RJ et al. Eur J Cancer 2002; 38(3): 375-379.	[118]
Choi 2009	Choi JH et al. J Surg Oncol 2009; 102(5): 392-397.	[119]
Danforth 2002 <sup>a</sup>	Danforth DN Jr et al. Breast Cancer Res Treat 2002; 75(2): 135-146.	[110]
Dose-Schwarz 2010	Schwarz-Dose J et al. J Clin Oncol 2009; 27(4): 535-541. Dose-Schwarz J et al. Br J Cancer 2010; 102(1): 35-41.	[120, 121]
Duch 2009	Duch J et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36(10): 1551-1557.	[122]
Dunnwald 2008	Dunnwald LK et al. J Clin Oncol 2008; 26(27): 4449-4457. Mankoff DA et al. J Nucl Med 2002; 43(4): 500-509. Mankoff DA et al. J Nucl Med 2003; 44(11): 1806-1814.	[123- 125]
Emmering 2008	Emmering J et al. Ann Oncol 2008; 19(9): 1573-1577.	[126]
Inokuchi 2009	Inokuchi M et al. Gan To Kagaku Ryoho 2009; 36(13): 2526-2531.	[127]
Jung 2010	Jung SY et al. Ann Surg Oncol 2010; 17(1): 247-253.	[128]
Kim 2004	Kim SJ et al. Ann Oncol 2004; 15(9): 1352-1357.	[129]
Kumar 2009	Kumar A et al. Eur Radiol 2009; 19(6): 1347-1357.	[130]
Prati 2009	Prati R et al. Cancer 2009; 115(6): 1194-1202.	[131]
Rousseau 2006	Rousseau C et al. J Clin Oncol 2006; 24(34): 5366-5372.	[132]
<b>Rezidivdiagnostik</b>		
Oshida 1998	Oshida M et al. Cancer 1998; 82(11): 2227-2234.	[133]
Ref. = Referenz		
a: Diese Studie lieferte auch Daten zum Primärstaging.		

Tabelle 13: Ausgewertete Studien zur PET bzw. PET/CT bei Mammakarzinom

Indikation	Nutzen- studien	Diagnostische und prognostische Güte		
		Evidenzsynthesen (Anzahl Studien relevant)	Ergänzungsrecherche	
			Diagnostestudien	Prognosestudien
Primärdiagnostik	-		4	-
Primärstaging	-	3 (27)	7	1
Restaging (Interimstaging)	-	-	10	4
Rezidivdiagnostik (Rezidivstaging)	-	4 (10)	-	1
<b>Gesamt</b>	<b>0</b>	<b>6 (36)<sup>a</sup></b>	<b>20<sup>b</sup></b>	<b>6</b>
a: 1 Studie berichtete sowohl Daten zum Primärstaging als auch zur Rezidivdiagnostik.				
b: 1 Studie berichtete sowohl Daten zum Primärstaging als auch zum Restaging.				

## 5.2 Bewertung des patientenrelevanten Nutzens

Es konnte für keine Indikation des vorliegenden Berichts eine vergleichende Studie identifiziert werden, die eine Aussage zum patientenrelevanten Nutzen der PET oder PET/CT in der Indikation Primärdiagnostik, Primärstaging, Restaging oder Rezidivdiagnostik ermöglicht hätte. Auch die Suche in Studienregistern lieferte keine Hinweise auf aktuell laufende vergleichende Studien.

## 5.3 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte

Da aufgrund der vorliegenden Datenlage keine Bewertung des patientenrelevanten Nutzens möglich war, sollte untersucht werden, ob sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT die diagnostische bzw. prognostische Güte der Diagnosestrategie verbessert.

Um diese Fragestellung beantworten zu können, wurden quantitative Analysen auf direkt vergleichende Studien beschränkt die am gleichen Patientenkollektiv sowohl eine Diagnostik mit der PET bzw. PET/CT als auch eine Diagnostik ohne PET anwendeten und mit dem gleichen geeigneten Referenztest verglichen.

Ergebnisse von Studien, die lediglich die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT ohne direkten Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren untersuchten, wurden ergänzend dargestellt.

## 5.4 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Primärdiagnostik

Es konnten 4 Primärstudien für die Indikation Primärdiagnostik eingeschlossen werden. In Tabelle 14 wird dargestellt, ob die Studien die PET oder PET/CT und mögliche Technologievergleiche untersuchten.

Tabelle 14: Eingeschlossene Studien und Technologievergleiche (Primärdiagnostik)

Technologien	FDG-PET	<sup>99m</sup> Tc-MIBI-SPECT	<sup>99m</sup> Tc-MIBI-SMM
<b>Studien</b>			
<b>Primärstudien</b>			
Palmedo 1997	X		X
Scheidhauer 1996	X		
Tse 1992	X		
Yutani 2000	X	X	
FDG = 2-[ <sup>18</sup> F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, MIBI = Methoxy-Isobutyl-Isonitrit, PET = Positronenemissionstomographie, SMM = Szintimammographie, SPECT = Einzelphotonenemissions-Computertomographie, <sup>99m</sup> Tc = Technetium-99m			

### 5.4.1 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Primärdiagnostik auf Grundlage von Evidenzsynthesen

Es fanden sich 2 Evidenzsynthesen (BCBS 2001 und MDRC 1996/1998 [68,71,72]) zur diagnostischen Güte bei der Primärdiagnostik, die den Einschlusskriterien des vorliegenden

Berichts entsprachen. Die entsprechenden Evidenzsynthesen erhielten in der Bewertung nach Oxman und Guyatt [46] jeweils eine Punktzahl von 5 und hatten somit leichte Mängel (siehe Anhang E-2). Da die Angaben zu den einzelnen Studien in den beiden Evidenzsynthesen teilweise inkonsistent waren und es sich insgesamt nur um 4 einzuschließende Primärstudien handelte, wurde in dieser Situation entschieden, die Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte bei der Primärdiagnostik ausschließlich auf Basis von Primärstudien durchzuführen. Im folgenden Abschnitt werden daher nicht die zusammenfassenden Ergebnisse der Studien anhand der Angaben aus den Evidenzsynthesen beschrieben. Anstelle der Darstellung der Methodik der Evidenzsynthesen wird eine ausführliche Beschreibung der einzelnen Primärstudien durchgeführt.

#### **5.4.2 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Primärdiagnostik auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche)**

Es wurden 4 Studien identifiziert, die Angaben zur diagnostischen Güte der PET bei der Primärdiagnostik lieferten. Es wurde keine Studie identifiziert, die die diagnostische Güte der integrierten PET/CT oder die prognostische Güte der PET bzw. PET/CT untersuchte.

##### **5.4.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien**

In der Studie Palmedo 1997 wurden 20 Patientinnen mit Verdacht auf ein Mammakarzinom, basierend auf den Ergebnissen einer Palpation und Mammographie, eingeschlossen. Im Zeitraum von 1 Woche wurden an allen Studienteilnehmerinnen eine Szintimammographie (SMM), eine PET-Untersuchung und die Operation durchgeführt. Als Referenztest diente dabei die postoperative Histopathologie. Für den vorliegenden Bericht wurden Daten zur Primärdiagnostik extrahiert. Die Daten zum Staging der axillären Lymphknoten (Primärstaging) wurden durch die Evidenzsynthesen abgedeckt (siehe Abschnitt 5.5.1).

Die Studie Scheidhauer 1996 beschrieb Daten zu 30 Patientinnen, die aufgrund von positiven Befunden aus klinischen und / oder radiologischen Untersuchungen (Mammographie oder Ultraschall) einen chirurgischen Eingriff an der Brust erhielten. Ziel der Arbeit war es, die diagnostische Güte der FDG-PET bei der Erkennung des Primärtumors und regionaler Metastasen zu evaluieren. Für den vorliegenden Bericht wurden Daten zur Primärdiagnostik extrahiert, die Daten zum Staging der axillären Lymphknotenmetastasen (Primärstaging) wurden durch die Evidenzsynthesen abgedeckt und dort dargestellt (siehe Abschnitt 5.5.1). Als Referenzstandard für die Detektion des Primärtumors und der Lymphknotenmetastasen diente hierbei die postoperative Histopathologie. Für die Detektion von Fernmetastasen wurden Ergebnisse vorangegangener Standard-Bildgebungsverfahren (Röntgenuntersuchung, Knochenszintigraphie oder CT) als Referenztest eingesetzt. Dieses Vorgehen erfüllt nicht die Einschlusskriterien für den Referenzstandard des vorliegenden Berichtes. Aus diesem Grund wurden die Daten für Fernmetastasen nicht dargestellt.

In der Studie Tse 1992 wurde für 14 Patientinnen mit einer auffälligen Mammographie oder positiver Palpation die diagnostische Güte der FDG-PET bei den Indikationen Primärdiagnostik und Primärstaging untersucht. Als Referenzstandard dienten hierbei die pathologischen Befunde aus einer Exzisionsbiopsie oder chirurgischen Resektion. Für den

vorliegenden Bericht wurden Daten zur Güte der FDG-PET bei der Erkennung des Primärtumors extrahiert. Daten zum Staging der axillären Lymphknotenmetastasen wurden durch die Evidenzsynthesen abgedeckt und dort dargestellt (siehe Abschnitt 5.5.1).

In die Studie Yutani 2000 wurden 40 Patientinnen mit verdächtigen Befunden aus der klinischen Untersuchung (Mammographie oder Ultraschall) eingeschlossen. Ziel der Arbeit war der Vergleich der FDG-PET mit der MIBI-SPECT bei der Diagnose von primären Brusttumoren und axillären Lymphknotenmetastasen. Als Referenztest wurden in allen Fällen histopathologische Befunde herangezogen, die aus der Exzisionsbiopsie und / oder Mastektomie stammten. Alle Patientinnen mit bestätigtem Karzinom erhielten des Weiteren eine axilläre Lymphknotendissektion. Die Daten zum Staging der axillären Lymphknotenmetastasen wurden im Rahmen der eingeschlossenen Evidenzsynthesen zur Indikation des Primärstaging (Abschnitt 5.5.1) dargestellt.

Tabelle 15: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien (Primärdiagnostik)

Studie	Studiendesign / Rekrutierungszeitraum / Land	Studienziel <sup>a</sup>	Zielkriterium	Evidenz- stufe <sup>b</sup>	Verzer- rungs- potenzial
Palmedo 1997	Diagnostische Kohortenstudie k. A. Deutschland	Vergleich der diagnostischen Güte der FDG-PET und Tc-MIBI-SMM bei der Detektion von Brustkrebs	Diagnostische Güte der FDG-PET und der Tc-MIBI-SMM bei der Erkennung des Primärtumors	I Ib	Niedrig
Scheidhauer 1996	Diagnostische Kohortenstudie k. A. Deutschland	Studienziele waren (i) die Evaluation der klinischen Bedeutung der PET, basierend auf qualitativen Kriterien, (ii) die Bereitstellung der Ergebnisse der bildgebenden Verfahren und (iii) die Minimierung der Scanzeit und der Unbehaglichkeiten der Patientinnen	Diagnostische Güte der FDG-PET bei der Erkennung des Primärtumors und regionaler Metastasen	I Ib	Niedrig
Tse 1992	Diagnostische Kohortenstudie k. A. USA	Untersuchung des Potenzials der FDG-PET bei der Erkennung von primären Brusttumoren und der Vorhersage von Ergebnissen aus Brustbiopsien und axillärer Dissektion in Patientinnen mit anormalen Mammogrammen oder positiver Palpation Vergleich zu pathologischen Befunden	Diagnostische Güte der FDG-PET bei der Erkennung des Primärtumors bei Brustkrebspatientinnen	I Ib	Niedrig
Yutani 2000	Diagnostische Kohortenstudie k. A. Japan	Vergleich der FDG-PET mit der MIBI-SPECT bei der Diagnose von primären Brusttumoren und axillären Lymphknotenmetastasen bei Patientinnen mit Verdacht auf Brustkrebs	Diagnostische Güte der FDG-PET und der MIBI-SPECT bei der Erkennung des Primärtumors und axillärer Metastasen	I Ib	Niedrig
FDG = 2-[ <sup>18</sup> F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss, k. A.: keine Angaben, MIBI = Methoxy-Isobutyl-Isonitrid, PET = Positronenemissionstomographie, SMM = Szintimammographie, SPECT = Einzelphotonenemissions-Computertomographie, <sup>99m</sup> Tc = Technetium-99m a: wie von den Studienautoren berichtet b: entspricht der Evidenzstufe des G-BA					

Tabelle 16: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien (Primärdiagnostik)

Studie	Indextest(s)	Referenztest
Palmedo 1997	<p>Indextest I: PET (Siemens; ECAT exact scanner CTI 921 mit einem 23-Ring-Detektor-System), 45 bis 60 Min. nach i. v.-Injektion von 370 MBq <math>^{18}\text{F}</math>-FDG, 2 bis 3 Bettpositionen (à 10 Min.). Scanbereich unterhalb des Halses bis unterhalb der Leber, gefilterte Rückprojektion und Fehlerkorrektur. Vor dem Emissionsscan Transmissionsscan (10 Min./Bettposition)</p> <p>Indextest II: <math>^{99\text{m}}\text{Tc}</math>-MIBI-SMM: planar und single photon emission tomography (SPET) mit two-head camera (Picker prism 2000), 5 bis 10 Min. nach i. v.-Injektion von 740 MBq <math>^{99\text{m}}\text{Tc}</math>-MIBI. A) Planare Aufnahmen mit 256 x 256 Matrix, 10 Min. Aufnahmedauer, B) SPET mit 128 x 128 Matrix, 180° Rotation, 6° Step-and-shoot-Technik, 30 s/frame</p> <p>Der Indextest II wurde zeitlich vor dem Indextest I durchgeführt. Die Patientinnen waren seit dem Vorabend der Untersuchungen nüchtern.</p> <p>Die visuelle Bewertung der PET- und SMM-Aufnahmen wurde von 2 erfahrenen Nuklearmedizinern unabhängig voneinander und verblindet vorgenommen. Keine Angaben zur Verblindung gegenüber dem Referenztest</p>	Histopathologie
Scheidhauer 1996	<p>PET (Siemens CTI, Knoxville, Tenn., USA; ECAT EXACT); 40–60 min nach i. v.-Injektion von FDG (300–370 MBq [<math>^{18}\text{F}</math>]-FDG) nach mindestens 12 Std. nüchtern; Rekonstruktion anhand von 6 Bettpositionen (5 min per Bettposition) und gefilterter Rückprojektion (Hanning-Filter, 0,8 Cut-off-Häufigkeit); Scan von Hals bis Hüfte (30 cm)</p> <p>Qualitative Bewertung der PET-Scans durch 2 erfahrene und verblindete Ärzte. Keine Angaben zur Konsensfindung</p>	Histopathologie des Primärtumors und der axillären Lymphknoten (ALND) innerhalb von 1 bis 5 Tagen nach der PET-Untersuchung. Bei Fernmetastasen erfolgte ein Vergleich mit Standard-Bildgebungsverfahren (Röntgenuntersuchung, Knochenszintigraphie, CT). Keine ALND bei 5 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Tumoren, da sie eine neoadjuvante Chemotherapie bekamen.
Tse 1992	<p>PET (Siemens CTI, Knoxville, Tenn., USA; 931/08–12 PET-System); 40 min nach i. v.-Injektion von 370 MBq (10 mCi) steriler FDG; Ganzkörperscan; Dauer: 64 Min. Gefilterte Rückprojektion</p> <p>Die visuelle Bewertung der PET-Aufnahmen wurde gegenüber der pathologischen Befundung aus Biopsie oder OP verblindet durchgeführt. Keine Angaben zur Anzahl der Untersucher oder zur Konsensfindung</p>	Histopathologische Befunde aus Exzisionsbiopsie oder chirurgischer Resektion

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien (Primärdiagnostik) (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
Yutani 2000	<p>Indextest I: PET (Shimadzu Co., Kyoto, Japan; Headtome V, SET-2000W); 60 min nach i. v.-Injektion von 370 MBq [<sup>18</sup>F]-FDG nach mindestens 4 Std. nüchtern; planarer Scan (20 x 51,2 cm); Dauer: 20 Min. Gefilterte Rückprojektion (Butterworth-Filter, 0,083 Cut-off-Häufigkeit, cycle/mm; order 2)</p> <p>Indextest II: SPECT (Toshiba Medical Co., Tokyo, Japan; GCA-9300 A/HG); Dreikopf-Gammakamera; Auflösung 18 mm FWHM; axilläres Sichtfeld 21 cm. MIBI-SPECT: i. v.-Injektion von 740 MBq MIBI (Daiichi Radioisotope Laboratory, Tokyo, Japan); Aufnahme der Emissionsdaten nach 5 min über 20 min; SPECT-Aufnahmen in 30 Schritten bei 120°-Drehung und 64 x 64 Matrix. Gefilterte Rückprojektion (Butterworth-Filter, 0,28 cycle/pixel; order 8)</p> <p>Die Aufnahmen (PET und MIBI-SPECT) wurden innerhalb von 3 Tagen durchgeführt und im Anschluss visuell von 2 unabhängigen Untersuchern, unwissend gegenüber den Mammographie-, Ultraschall- und pathologischen Befunden, begutachtet. Bei Unstimmigkeiten wurde ein dritter Untersucher zur Konsensfindung hinzugezogen. Keine genauen Angaben in der Publikation, ob die Beurteiler die jeweiligen Ergebnisse der PET bzw. SPECT kannten</p>	Histopathologische Befunde aus Exzisionsbiopsie und / oder Mastektomie (innerhalb von 5 Tagen nach den Indextests). Alle Patientinnen mit Brustkrebs wurden des Weiteren einer ALND unterzogen.
<p>ALND = axilläre Lymphknotendissektion, CT = Computer-Tomographie, FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, i. v = intravenös, MBq = Megabecquerel, mCi = Millicurie, MIBI = Methoxy-Isobutyl-Isonitril, OP = Operation, PET = Positronenemissionstomographie, SMM = Szintimammographie, SPECT = Einzelphotonenemissions-Computertomographie, <sup>99m</sup>Tc = Technetium-99m</p>		

Tabelle 17: Eingeschlossene Patientinnen der Primärstudien zur Primärdiagnostik

Studie	Eingeschlossene Pat.	Geschlecht (Anzahl weiblich)	Alter (Mittelwert) [Spannweite] in Jahren	Diagnose	Vorbehandlung
Palmedo 1997	20	20	58,4 [28–84]	Patientinnen mit Verdacht auf Brustkrebs. Verdächtige Läsionen wurden bei der Palpation oder durch die Mammographie entdeckt. Histopathologische Untersuchung: Brustkrebs in 14 Patientinnen (12 primär, 2 rezidivierend), davon bei 13 Pat. invasive duktale Tumoren (T1–T4), 1 invasives lobuläres Rezidiv 6 Patientinnen hatten gutartige Tumoren. Bei 5 Patientinnen lagen axilläre Lymphknotenmetastasen vor.	Keine Angaben
Scheidhauer 1996	30	30	57 [35–79]	Patientinnen mit Verdacht auf Primärtumor aufgrund klinischer und / oder radiologischer Untersuchungen (Mammographie oder Ultraschall) Histopathologische Untersuchung: Gutartige Tumoren in 7 Patientinnen, Malignome in 23 Patientinnen (18 duktale Karzinome, 4 lobuläre Karzinome und 1 Paget-Karzinom) Stadien des Primärtumors reichten von pT1 bis pT4 bzw. pN0 bis pN2 Fernmetastasen in 8 Patientinnen bei Diagnose (Knochen, Lunge, Haut und Nebenniere)	5 Patientinnen bekamen eine neoadjuvante Chemotherapie (vor der PET-Aufnahme).
Tse 1992	14	14	Keine Angaben <sup>a</sup>	Patientinnen, für die eine chirurgische Resektion angesetzt war Histopathologische Befunde: 10 Patientinnen hatten infiltrierende duktale Karzinome, bei 7 davon waren ebenfalls die axillären Lymphknoten betroffen. 4 Patientinnen hatten gutartige Tumoren. Keine weiteren Angaben zur Stadienverteilung	1 Patientin erhielt vor der PET-Untersuchung mehrere Zyklen Chemotherapie.

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Eingeschlossene Patientinnen der Primärstudien zur Primärdiagnostik (Fortsetzung)

<b>Studie</b>	<b>Einge- schlossene Patienten</b>	<b>Geschlecht (Anzahl weiblich)</b>	<b>Alter (Mittelwert) [Spannweite] in Jahren</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Vorbehandlung</b>
Yutani 2000	40	40	51 [25–86]	Patientinnen mit verdächtigen Befunden aus der ärztlichen Untersuchung, Mammographie oder Ultraschall Histopathologische Befunde: Maligne Tumoren in 38 Patientinnen Benigne Tumoren in 2 Patientinnen (Fibroadenom und fibrozystische Mastopathie) Durchschnittliche Tumorgöße (ohne Berücksichtigung eines Paget- Karzinoms): 21 mm (Spannweite: 4–45 mm) 16 der 38 Patientinnen hatten axilläre Lymphknotenmetastasen.	Keine Angaben.
a: lediglich anhand des Einschlusskriteriums „18–70 Jahre“ abschätzbar					

#### **5.4.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien**

Alle 4 eingeschlossenen Studien wurden mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet.

In der Studie Palmedo 1997 diente bei allen Patientinnen die histopathologische Bestätigung als Referenztest. Es fanden sich keine Angaben in der Publikation, ob die Interpretation der Testergebnisse (Index- und Referenztest) verblindet erfolgte. Diese Problematik führte nicht zu einer Abstufung des Verzerrungspotenzials.

In der Studie Scheidhauer 1996 wurde ebenfalls bei allen Patientinnen eine histopathologische Untersuchung als Referenztest für die Verifizierung der Primärtumoren eingesetzt. Die Interpretation der Testergebnisse erfolgte von 2 Untersuchern unabhängig voneinander und gegenüber dem jeweilig anderen Test verblindet.

In der Studie Tse 1992 fehlten Informationen bezüglich der Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen sowie der Anzahl und Qualifikation der Untersucher.

#### **5.4.2.3 Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf den deutschen Versorgungskontext**

In 3 Studien (Scheidhauer 1996, Tse 1992 und Yutani 2000) fehlten für maximal 2 Kriterien ausreichende Informationen, um die Übertragbarkeit einzuschätzen. Die fehlenden Informationen bezüglich der Untersucherqualifikation (F6) und der Übertragbarkeit des Entscheidungsprozesses bei der Testinterpretation (F3) können aber nicht als konkrete Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit gewertet werden. Eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde daher als wahrscheinlich eingeschätzt.

Tabelle 18: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte (Primärdiagnostik)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Palmedo 1997	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	Niedrig
Scheidhauer 1996	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Niedrig
Tse 1992	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Niedrig
Yutani 2000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Niedrig

+ = nicht verzerrt, - = verzerrt, ? = es fehlen Informationen, um das Verzerrungspotenzial einzuschätzen

**F1:** Beschreibung des Referenztests, **F2:** Zeitspanne zwischen dem Index- und Referenztest, **F3:** Interdependenz der Tests, **F4:** partielle Verifikation, **F5:** differenzielle Verifikation, **F6:** Incorporation Bias, **F7:** Verblindung bei Interpretation der Testergebnisse, **F8:** Intention-to-Diagnose-/Intention-to-Screen-Analyse, **F9:** ergebnisunabhängige Berichterstattung, **F10:** sonstige Aspekte

Tabelle 19: Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse (Primärdiagnostik)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Palmedo 1997	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Scheidhauer 1996	-	-	?	-	-	?	Übertragbarkeit wird angenommen
Tse 1992	-	-	-	-	-	?	Übertragbarkeit wird angenommen
Yutani 2000	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen

+ = konkrete Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit liegen vor, - = keine Anhaltspunkte für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden), ? = unklar

**F1:** Repräsentativität Patientenspektrum, **F2:** Übertragbarkeit Index- und Referenztest, **F3:** übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation, **F4:** übertragbare Hintergrundinformation, **F5:** technologische Entwicklung, **F6:** Untersucherqualifikation

#### **5.4.2.4 Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)**

Die 4 eingeschlossenen Studien untersuchten die diagnostische Güte der PET. Alle 4 Studien gaben als Referenztest das Ergebnis der Histopathologie nach der Operation oder die Biopsie an. 2 Studien (Scheidhauer 1996 und Tse 1992) untersuchten die PET ohne Vergleichsintervention, die übrigen 2 Studien (Palmedo 1997 und Yutani 2000) verglichen die PET mit der Szintimammographie oder der SPECT. Die Daten der Studie Palmedo 1997 wurden für 2 Szenarien dargestellt, denn 2 von 18 Patientinnen hatten jeweils 2 Läsionen. Bei der ersten Patientin lagen 2 invasiv-duktales Karzinome vor, hier waren die PET und die SPECT jeweils einmal richtig-positiv (RP) und einmal falsch-negativ (FN). Bei der zweiten Patientin lagen 2 Fibroadenome vor, hier waren beide Indextests einmal falsch-positiv (FP) und einmal richtig-negativ (RN). Beim Best-Case-Szenario werden die RP- und RN-Ergebnisse gewertet, beim Worst-Case-Szenario die FN- und FP-Ergebnisse (siehe Tabelle 20).

In Abbildung 2 sind die Forest Plots für die identifizierten Primärstudien inklusive der entsprechenden Vergleichstechnologien dargestellt. Eine Meta-Analyse war aufgrund der geringen Anzahl von Studien nicht möglich.

Tabelle 20: Ergebnistabelle zur diagnostischen Güte in der Primärdiagnostik bei Mammakarzinom

Studie	Indikation	Indextest	Trennwert Indextest	Referenztest	Anzahl Pat.	RP	FN	FP	RN	Sensitivität % (95 %-KI)	Spezifität % (95 %-KI)
Palmedo 1997		Best-Case-Auswertung <sup>a</sup>			20 <sup>b</sup>						
	PD	PET	qualitativ	H	18	12	0	0	6	100 [73,5; 100,0]	100 [54,1; 100,0]
	PD	SMM (Primärtumor)	qualitativ	H	18	12	0	0	6	100 [73,5; 100,0]	100 [54,1; 100,0]
		Worst-Case-Auswertung <sup>a</sup>			20 <sup>b</sup>						
	PD	PET	qualitativ	H	18	11	1	1	5	91,7 [61,6; 99,8]	83,3 [35,9; 99,6]
	PD	SMM	qualitativ	H	18	11	1	1	5	91,7 [61,6; 99,8]	83,3 [35,9; 99,6]
Scheidhauer 1996	PD	PET	qualitativ	H	30	21	2	1	6	91,3 [72,0; 98,9]	85,7 [42,1; 99,6]
Tse 1992	PD	PET	qualitativ	H	14	8	2	0	4	80 [44,4; 97,5]	100 [39,8; 100]
Yutani 2000	PD	PET	T/N Ratio	H	38	30	8	0	2	78,9 [62,7; 90,4]	100,0 [15,8; 100,0]
	PD	MIBI-SPECT	T/N Ratio	H	38	29	9	2	0	76,3 [59,8; 88,6]	0,0 [0,0; 84,2]
<p>FN = falsch-negativ, FP = falsch-positiv, H = Histopathologie, KI = Konfidenzintervall, MIBI = Methoxy-Isobutyl-Isonitril, Pat. = Patientin(nen), PD = Primärdiagnostik, PET = Positronenemissionstomographie, RN = richtig-negativ, RP = richtig-positiv, SPECT = Einzelphotonenemissions-Computertomographie, SMM = Szintimammographie, T/N Ratio = Tumor to Normal Tissue Ratio</p> <p><i>Kursiv: selbst berechnet</i></p> <p>a: 2 von 18 Patientinnen hatten jeweils 2 Läsionen. Bei der 1. Patientin lagen 2 invasive duktale Karzinome vor, hier waren die PET und die SPECT jeweils einmal RP und einmal FN. Bei der 2. Pat. lagen 2 Fibroadenome vor, hier waren beide Indextests einmal FP und einmal RN. Beim Best-Case-Szenario werden die RP- und RN-Ergebnisse gewertet, beim Worst-Case-Szenario die FN- und FP-Ergebnisse.</p> <p>b: 2 Patientinnen mit lokalen Rezidiven wurden für die Indikation Primärdiagnostik nicht berücksichtigt.</p>											

## Primärdiagnostik

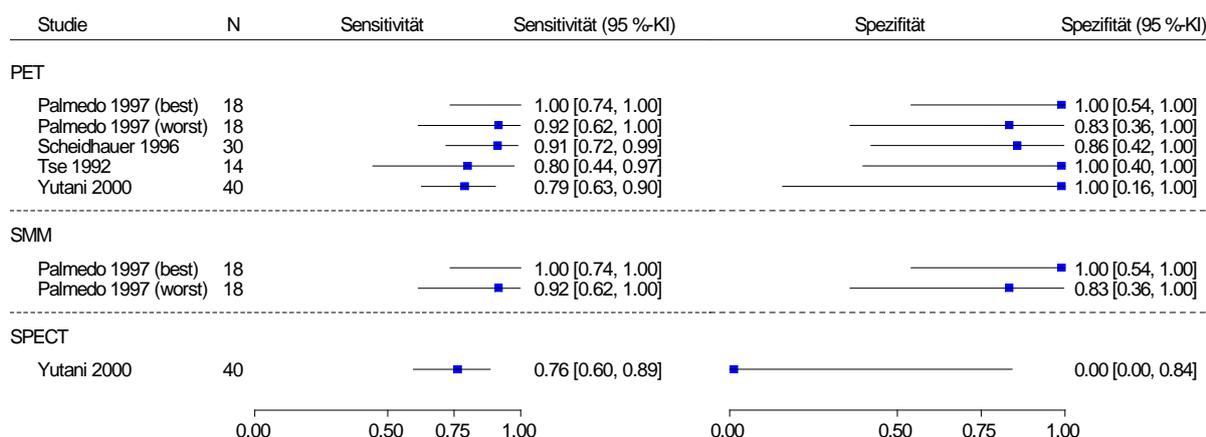


Abbildung 2: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität bei der Primärdiagnostik

### Direkte Vergleiche zwischen PET bzw. PET/CT und anderen bildgebenden Verfahren

Die Studie Palmedo 1997 verglich die PET mit der Diagnostik mittels Szintimammographie. Im Best-Case-Szenario erzielte sowohl die PET als auch die Szintimammographie dabei eine Sensitivität und Spezifität [95 %-KI] von jeweils 100 % [73,5; 100,0] und [54,1; 100,0].

Im Worst-Case-Szenario waren die Ergebnisse der beiden Technologien erneut identisch und lieferten als Punktschätzer eine Sensitivität [95 %-KI] von 91,7 % [61,6; 99,8] und eine Spezifität von 83,3 % [35,9; 99,6]. Die Konfidenzintervalle waren sehr weit (siehe Tabelle 20).

In der Studie Yutani 2000 wurde die PET mit der SPECT verglichen. In dieser Studie wurde für die PET eine Sensitivität [95 %-KI] von 78,9 % [62,7; 90,4] und für die SPECT von 76,3 % [59,8; 88,6] erzielt. Die Konfidenzintervalle waren weit. Für die Spezifität [95 %-KI] erreichte die PET einen Wert von 100 % [15,8; 100,0], die SPECT von 0 % [0,0; 84,2].

Da zu jedem direkten Vergleich nur je 1 Studie vorlag, konnten keine belastbaren Aussagen abgeleitet werden.

### Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Alle Studien machten Angaben zum Staging der Lymphknotenmetastasen bei denjenigen Patientinnen, bei denen ein Mammakarzinom festgestellt wurde. Die Angaben hierzu werden in Abschnitt 5.5.1 dargestellt.

Weitere Subgruppenmerkmale wurden in den eingeschlossenen Studien nicht untersucht.

### Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

### Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management

Keine der 4 Studien berichtete Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management.

### 5.5 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Primärstaging

Es konnten 27 Primärstudien aus den Evidenzsynthesen und 8 zusätzliche Studien aus der Ergänzungsrecherche für die Indikation Primärstaging eingeschlossen werden. In Tabelle 21 wird dargestellt, ob die Studien die PET oder PET/CT und mögliche Technologievergleiche untersuchten.

Tabelle 21: Eingeschlossene Studien und Technologievergleiche (Primärstaging)

Technologien Studien	FDG- PET	FDG- PET/CT	Pal- pation	US	Konv. U.	PET + US	SMM	Coinc. FDG	MIBI- SPECT
<b>Evidenzsynthesen: BCBS 2003 und Cooper 2011, MDRC 1996/1998</b>									
Avril 1996	X		X						
Barranger 2003	X								
Crowe 1994	X		X						
Fehr 2004	X								
Fuster 2008		X							
Gil-Rendo 2006	X								
Greco 2001	X								
Guller 2002	X								
Kelemen 2002	X								
Kim 2009		X							
Lin 2002	X								
Lovrics 2004	X								
Nakamoto 2002	X								
Ohta 2000	X		X	X		X			
Palmedo 1997	X						X		
Rieber 2002	X								
Scheidhauer 1996	X								
Schirrmeister 2001 <sup>a</sup>	X		X		X <sup>b</sup>				
Smith 1998	X		X						
Tse 1992	X		X						
Ueda 2008		X		X					
Utech 1996	X								
Van der Hoeven 2002	X								
Veronesi 2007		X							
Yang 2001	X								
Yutani 1999	X							X	
Yutani 2000	X								X

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Übersicht über die eingeschlossenen Studien und Technologievergleiche (Fortsetzung)

Technologien Studien	FDG- PET	FDG- PET/CT	Pal- pation	US	Konv. U.	PET + US	SMM	Coinc. FDG	MIBI- SPECT
<b>Primärstudien</b>									
Cermik 2008	X								
Danforth 2002	X								
Garami 2009		X		X					
Inoue 2004	X								
Port 2006	X				X <sup>c</sup>				
Straver 2010		X							
Yong 2009		X		X					
Zhao 2007		X							

Coinc. = coincident, CT = Computer-Tomographie, FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, Konv. U. = konventionelle Untersuchung, MIBI = Methoxy-Isobutyl-Isonitril, PET = Positronenemissionstomographie, SPECT = Einzelphotonenemissions-Computertomographie, SMM = Szintimammographie, US = Ultraschall

a: Diese Studie enthält zusätzlich zu den Angaben zum Lymphknotenstaging auch Angaben zum Primärtumorstaging; diese Daten wurden im Ergebnisteil der Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche dargestellt, die Studie wird aber nicht zusätzlich zu dem Studienpool der Ergänzungsrecherche hinzugefügt.

b: Der Vergleich mit der konventionellen Untersuchung wurde nur für das Primärtumorstaging gemacht, nicht für das Staging der Lymphknotenmetastasen.

c: CT und gegebenenfalls Knochenszintigraphie

### 5.5.1 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Primärstaging auf Grundlage von Evidenzsynthesen

Für die Evaluation der diagnostischen und prognostischen Güte beim Primärstaging wurden 3 Evidenzsynthesen (BCBS 2003, Cooper 2011 und MDRC 1996/1998) mit 27 Primärstudien eingeschlossen.

#### 5.5.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Evidenzsynthesen

Die Evidenzsynthese BCBS 2003 fasste den Stand der Forschung zur PET bei Mammakarzinom für 3 Indikationen (Primärstaging der Achsellymphknoten, Rezidivdiagnostik und Restaging) zusammen. Der Bericht in der Version von 2003 beinhaltete eine Zusammenfassung der Version aus dem Jahr 2001 [68] sowie eine Ergänzung neuerer Studien. Er beschränkte sich dabei auf die diagnostische und prognostische Güte der PET. Der Suchzeitraum umfasste die Zeit von Januar 1966 bis Oktober 2003. Eingeschlossene Studien mussten 10 oder mehr Patientinnen umfassen und die Ergebnisse für das Mammakarzinom eindeutig darstellen, gemischte Kollektive mit anderen onkologischen Erkrankungen wurden ausgeschlossen. Als Indextest wurde die PET mit dem Tracer FDG betrachtet. Als Referenztest galt die Wächterlymphknoten-Biopsie oder die axilläre Lymphknotendisektion. Spezielle Studiendesigns waren nicht als Einschlusskriterium festgelegt worden. Es wurden nur englischsprachige Texte eingeschlossen. Studien, die nur als Abstracts publiziert vorlagen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Evidenzsynthese Cooper 2011 befasste sich mit der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT oder MRT beim Staging der Achsellymphknoten bei Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom in einem frühen Stadium. Die Suche fand im April 2009 statt und umfasste verschiedene elektronische Datenbanken, Studienregister und Kongressbände. Bezüglich des Referenztests wurden keine Kriterien vorab festgelegt (vgl. Tabelle 22).

Die Evidenzsynthese MDRC 1996/1998 betrachtete neben anderen onkologischen Indikationen auch die diagnostische Güte der PET bei Mammakarzinom. Hierbei wurden die Indikationen Primärdiagnostik, Staging der Achsellymphknoten und Rezidivdiagnostik evaluiert. Die Suche fand im Dezember 1998 statt und umfasste verschiedene Datenbanken und eine Handsuche. Bezüglich des Referenztests wurden ebenfalls keine Kriterien vorab festgelegt.

Aufgrund der etwas weiter definierten Einschlusskriterien der Evidenzsynthesen (z. B. retrospektive Studien oder Studien mit läsionsbasierten Angaben) waren einige der eingeschlossenen Primärstudien für die vorliegende Indikation nicht relevant. Die für die Indikation Primärstaging der axillären Lymphknoten relevanten Primärstudien wurden daher separat extrahiert und gemeinsam mit den Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche ausgewertet.

Tabelle 22: Indikation und Methodik der systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Primärstaging)

<b>Systematische Übersicht / Indikation</b>	<b>Literaturrecherche</b>	<b>Ein- / Ausschlusskriterien, Studienselektion</b>	<b>Studienbewertung</b>	<b>Informations-synthese</b>
<b>BCBS 2003</b> PET bei Mammakarzinom (Staging der Achsellymphknoten-metastasen, Rezidivdiagnostik, Restaging)	<u>Quellen:</u> MEDLINE, CANCELIT, Current Contents Jan 1966 – Okt 2003 <u>Suchstrategie:</u> selbst entwickelte Suchstrategie	<u>Einschlusskriterien:</u> Vollpublikation aus Fachzeitschriften (peer-reviewed), mind. 10 Patientinnen, PET, Ergebnisse für Mammakarzinom extrahierbar, Ergebnisse zur diagnostischen Güte, adäquater Referenzstandard <u>Ausschlusskriterien:</u> Doppelpublikationen, Publikationen, die sich auf identische Patientinnen beziehen, Abstracts, Publikationen in Sprachen außer Englisch <u>Selektion:</u> k. A.	Set von Qualitätskriterien: quantitative oder qualitative Interpretation des PET Ergebnisses, Verifikationsbias, konsekutiver Patienteneinschluss, Referenzstandard unabhängig vom Indextest, Analyse aller Patientinnen, Verblindung	Qualitativ
<b>Cooper 2011</b> FDG-PET bei frühem Mammakarzinom (Staging der Achsellymphknoten-metastasen)	<u>Quellen:</u> MEDLINE, EMBASE CINAHL, Cochrane Library, Science Citation Index, BIOSIS, verschiedene Studienregister und Conference Proceedings <u>Suche im April 2009</u> <u>Suchstrategie:</u> selbst entwickelte Suchstrategie, keine Spracheinschränkungen, keine Filter für spezielle Studiendesigns	<u>Einschlusskriterien:</u> Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte (inkl. Angaben zur Vierfeldertafel), zum Staging der Achsellymphknotenmetastasen, Angaben zur PET bzw. PET/CT oder MRT, Einsatz eines Referenzstandards <u>Ausschlusskriterien:</u> PET-Studien: < 20 Patientinnen, keine Einschränkung für MRT-Studien, Studien mit > 20 % der Studienpopulation nicht in einem frühen Stadium, nicht kürzlich diagnostiziert oder DCIS, Tierstudien, präklinische oder biologische Studien, narrative Reviews, Editorials, nicht englischsprachige Publikationen, Fall-Kontroll-Studien <u>Selektion:</u> Alle Screeningschritte wurden von 2 Personen unabhängig voneinander durchgeführt.	Anhand der QUADAS-Kriterien (Item 2: „Beschreibung Selektionskriterien“, Item 5: „Verifikationsbias“ und Item 7: „Referenzstandard unabhängig vom Indextest“ wurden nicht berücksichtigt)	Meta-Analysen wurden mit einem bivariaten Modell mit zufälligen Effekten mit dem Programm STATA durchgeführt

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Indikation und Methodik der systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Primärstaging) (Fortsetzung)

<b>Systematische Übersicht / Indikation</b>	<b>Literaturrecherche</b>	<b>Ein- / Ausschlusskriterien, Studienselektion</b>	<b>Studienbewertung</b>	<b>Informationssynthese</b>
<i>MDRC 1996/1998</i> FDG-PET bei Karzinomen mit Abschnitt zur PET bei Mammakarzinom	<u>Quellen:</u> MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE, Current Contents und BIOSIS sowie Handsuche in Referenzlisten der identifizierten Artikel <u>Suchstrategie:</u> Stichwörter genannt <u>Zeitraum:</u> bis Dez. 1998	<u>Einschlusskriterien:</u> Artikel über Primärstudien (nur die aktuellste Publikation zur PET bei Mammakarzinom aus englischsprachigen Zeitschriften mit Peer Review. Mindestens 12 Patientinnen <u>Selektion:</u> Keine Angaben zur Selektion durch 2 Reviewer	Bewertung methodische Qualität und entsprechende Einteilung in 4 Grade Im Falle mangelnder Qualität wurde die Studie als unzureichend für die Unterstützung der klinischen Entscheidung eingestuft.	Die Informationssynthese erfolgte wegen mangelnder Studienqualität und hoher Studienheterogenität ausschließlich qualitativ.
CT = Computer-Tomographie, DCIS = duktales Carcinoma in situ, FDG = 2-[ <sup>18</sup> F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, k. A. = keine Angaben, MRT = Magnetresonanztomographie, PET = Positronenemissionstomographie, SPECT = Einzelphotonenemissions-Computertomographie, SMM = Szintimammographie, US = Ultraschall				

### **5.5.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Evidenzsynthesen**

Die Qualitätsbewertung der Evidenzsynthesen BCBS 2003, Cooper 2011 und MDRC 1996/1998 erfolgte anhand des Qualitätsindex von Oxman und Guyatt (siehe Anhang E-1 und Anhang E-2).

Die Evidenzsynthese BCBS 2003 erreichte 5 von 7 Punkten auf dem Qualitätsindex, weil nicht eindeutig aus der Publikation hervorgeht, dass die Selektion relevanter Studien von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt wurde. Dies weist auf ein potenzielles Selektionsbias hin.

Die Evidenzsynthese Cooper 2011 erreichte 7 von 7 Punkten auf dem Qualitätsindex, alle Qualitätskriterien wurden positiv bewertet.

Die Evidenzsynthese MDRC 1996/1998 erreichte 5 von 7 Punkten auf dem Qualitätsindex, weil keine Angaben zur Selektion relevanter Studien anhand von 2 unabhängigen Reviewern vorhanden waren.

In allen Berichten fanden sich keine Angaben zu den Interessenkonflikten der Autoren.

### **5.5.1.3 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien aus den Evidenzsynthesen**

Die Evidenzsynthese BCBS 2003 verwendete ein Set von Qualitätskriterien, u. a. die Art der Interpretation des PET-Ergebnisses, das Verifikationsbias und die verblindete Auswertung der Testergebnisse (vgl. Tabelle 22). Eine ausführlichere Bewertung wurde in der Evidenzsynthese Cooper 2011 vorgenommen: Hier wurde das QUADAS-Instrument zur Qualitätsbewertung herangezogen. Allerdings wurden 3 der 14 Items (Items 2: „Beschreibung Selektionskriterien“, Item 5: „Verifikationsbias“ und Item 7: „Referenzstandard unabhängig vom Indextest“) nicht berücksichtigt. Beide Evidenzsynthesen berichteten keine zusammenfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials der einzelnen Primärstudien.

In beiden Evidenzsynthesen wurde deutlich, dass die Qualitätskriterien der eingeschlossenen Studien aufgrund fehlender Informationen nicht abschließend eingeschätzt werden konnten. Über beide Evidenzsynthesen hinweg betrachtet konnte die verblindete Auswertung des Referenztests in 23 der eingeschlossenen 27 Studien nicht beurteilt werden. Definitive Aussagen waren nur über 4 Studien (Kelemen 2002, Lovrics 2004, Van der Hoeven 2002 und Veronesi 2007) möglich, in denen eine Verblindung des Referenztests durchgeführt wurde. In der Evidenzsynthese Cooper 2011 wurde bewertet, ob zudem uninterpretierbare Ergebnisse in den Studien berichtet wurden; hier konnte für 9 von 16 Studien keine Einschätzung vorgenommen werden. In der Evidenzsynthese BCBS 2003 fehlten in den Primärstudien ausreichende Informationen für die Bewertung des Verifikationsbias (15 von 18 Studien).

In beiden Evidenzsynthesen wurde für die meisten Primärstudien die verblindete Bewertung des Indextests festgestellt (22 von 27 Studien). Die Evidenzsynthese Cooper 2011 bewertete zudem, ob relevante klinische Informationen bei der Bewertung vorlagen oder ob

Studienabbrecher erklärt wurden. Bezüglich des Vorhandenseins relevanter klinischer Informationen wurden die meisten Studien negativ bewertet (13 von 16 Studien), wohingegen bei 13 von 16 Studien adäquate Angaben zu Studienabbrechern gemacht wurden.

Die Evidenzsynthese MDRC 1996/1998 teilte die methodische Qualität der Studien in 4 Grade ein. Angaben zu der Verblindung und dem verwendeten Referenzstandard wurden zusätzlich dargestellt. Die Beurteilung zweier Studien aus dieser Evidenzsynthese (Scheidhauer 1996 und Utech 1996) deckt sich mit den Einschätzungen der anderen Berichte.

#### **5.5.1.4 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage der Evidenzsynthesen**

Nicht alle Studien, die in die Evidenzsynthesen BCBS 2003, Cooper 2011 und MDRC 1996/1998 eingeschlossen wurden, waren für die Indikation des vorliegenden Berichts relevant. Daher wurden nicht die synthetisierten Ergebnisse der jeweiligen Berichte, sondern die Ergebnisse der für den vorliegenden Bericht relevanten Primärstudien übernommen. Diese wurden gemeinsam mit den Ergebnissen der Ergänzungsrecherche dargestellt (siehe Abschnitt 5.5.2.4).

#### **5.5.2 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Primärstaging auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche)**

In der Ergänzungsrecherche wurden 8 weitere Primärstudien identifiziert, 7 zur diagnostischen Güte und 1 Studie zur prognostischen Güte beim primären Staging. Von den 7 Studien zur diagnostischen Güte lieferten 3 Studien (Cermik 2008, Danforth 2002 und Port 2006) Daten für die PET und 4 Studien für die PET/CT (Garami 2009, Straver 2010, Yong 2009 und Zhao 2007). Die Studie Inoue 2004 untersuchte die prognostische Güte PET.

##### **5.5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien**

Von den 7 eingeschlossenen Diagnosestudien berichteten 5 Daten zum N-Staging, 1 Studie (Cermik 2008) Daten zum korrekten Staging des Primärtumors und 1 Studie (Port 2006) Daten zum M-Staging.

In die Studie Cermik 2008 wurden 271 Patientinnen mit bestätigtem Brustkrebs eingeschlossen. 240 Patientinnen wurden schließlich als geeignet eingestuft und untersucht. Ziel der Studie war die Bestimmung der Effektivität der FDG-PET beim Staging des Primärtumors und von Lymphknoten- und Fernmetastasen bei Patientinnen mit neu aufgetretenem Brustkrebs. Ferner sollten die Auswirkungen des von der FDG-PET festgestellten Stagings in Bezug auf die Behandlungsplanung und das Management der Erkrankung untersucht werden. Insgesamt wurden 162 Patientinnen beim Staging des Primärtumors und 79 Patientinnen bei den Analysen zum Staging der axillären Lymphknoten berücksichtigt. Die Angaben zum Lymphknotenstaging lagen nur läsionsbasiert vor und wurden daher nicht dargestellt. Als Referenztest diente die histopathologische Untersuchung. Alle Patientinnen erhielten eine partielle oder totale Mastektomie der Brust mit dem Primärtumor sowie eine Wächterlymphknotenbiopsie und gegebenenfalls eine Dissektion axillärer und angrenzender Lymphknoten.

In die Studie Danforth 2002 wurden 46 konsekutive Patientinnen mit histologisch bestätigtem Brustkrebs der Stadien I, II, III<sub>A</sub> und <sub>B</sub> oder IV als Erstdiagnose (n = 41) oder einem Rezidiv (n = 5) eingeschlossen. Ziel der Arbeit waren die Evaluierung der diagnostischen Güte der FDG-PET bei der Bildgebung von primären Brusttumoren sowie die Fähigkeit der PET, Tumoren nach der Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie zu entdecken. Im vorliegenden Bericht werden in diesem Abschnitt die Daten zum Staging der axillären Lymphknotenmetastasen dargestellt, die Angaben zum Therapieansprechen finden sich in Abschnitt 5.5. Als Referenz dienten dabei histopathologische Befunde.

Die Studie Garami 2009 schloss 50 Patientinnen mit bestätigtem Brustkrebs ein. Ziel der Studie war die Evaluation der diagnostischen Güte der PET/CT im Vergleich zur konventionellen Diagnostik. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob die Ergebnisse der PET/CT Untersuchung einen auf Basis der konventionellen Diagnostik festgelegten Therapieplan verändern würden. Nur 42 Patientinnen wurden in der Analyse berücksichtigt, da 5 eine neoadjuvante Chemotherapie und 3 eine palliative Therapie aufgrund von Fernmetastasen erhielten. Als Referenztest diente bei den analysierten 42 Patientinnen das histopathologische Ergebnis nach der OP (Resektion der Brust und der axillären Lymphknoten).

In die Studie Inoue 2004 wurden 81 Patientinnen mit operablem Brustkrebs eingeschlossen mit dem Ziel, über die PET-Untersuchung präoperativ präzisere Prognosen als mit dem konventionellen Staging vorzunehmen. Für den vorliegenden Bericht wurden Daten zur prognostischen Güte der PET Untersuchung bezüglich des krankheitsfreien Überlebens extrahiert. Eine OP in Form einer brusterhaltenden Therapie oder Mastektomie wurde 1 bis 10 Tage nach der PET Untersuchung durchgeführt. Ein Follow-up mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 61 Monaten (Spannweite 48 bis 81 Monate) schloss sich an. Bis auf 3 Patientinnen erhielten alle eine adjuvante Therapie. 39 Patientinnen bekamen eine endokrine Therapie (Tamoxifen für 2 Jahre), 6 Patientinnen erhielten eine Chemotherapie (z. B. 6 Zyklen CMF (Kombination aus Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil)) und 24 Patientinnen bekamen eine systemische Behandlung mit Chemo- und hormoneller Therapie.

Die Studie Port 2006 beschrieb Daten zu 96 Hochrisiko-Brustkrebspatientinnen mit einem Primärtumor größer als 5 cm (T3) und/oder klinisch positiven axillären Lymphknoten (N1/2). Für 16 Patientinnen lagen unzureichende Angaben zum Indextest oder Referenztest vor, daher wurden nur 80 Patientinnen ausgewertet. Für den vorliegenden Bericht wurden die Daten der FDG-PET im Vergleich zur konventionellen Diagnostik (CT und Knochenszintigraphie) extrahiert. Als Referenztest diente in 61 Fällen die Histopathologie und in den übrigen 19 Fällen, die aufgrund von neu aufgetretenen Rezidiven oder Fernmetastasen keine OP erhielten, die klinische Nachbeobachtung mit weiteren diagnostischen Tests (bildgebende Verfahren). Der Zeitraum der Nachbeobachtung blieb unklar. Es wurden Angaben zu Managementänderungen gemacht.

In die Studie Straver 2010 wurden 38 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom (> 3 cm Tumordurchmesser oder mindestens ein positiver axillärer Lymphknoten) eingeschlossen.

Ziel der Arbeit war die Beurteilung der diagnostischen Güte der FDG-PET/CT beim Staging von Lymphknotenmetastasen vor Beginn einer neoadjuvanten Chemotherapie. Als Referenztest dienten die histopathologischen Ergebnisse der Feinnadelbiopsie oder der Wächterlymphknotenbiopsie.

In die Studie Yong 2009 wurden 171 Patienten (davon 170 weiblich und 1 männlich), die aufgrund eines Mammakarzinoms operiert werden sollten, eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit intraepitheliale Karzinom oder einer präoperativen Chemotherapie. Ziel der Studie war die Bestimmung der diagnostischen Güte von Sonographie- und FDG-PET/CT-Untersuchungen im axillären Lymphknotenstaging bei Brustkrebspatienten. Als Referenztest dienten dabei die histologischen Befunde aus der Wächterlymphknotenbiopsie bei 107 und aus der axillären Lymphknotendisektion bei 64 Patienten. Eine klinische Nachbeobachtung wurde nicht berichtet.

In die Studie Zhao 2007 wurden 27 Patientinnen mit vermutetem Mammakarzinom ohne vorangegangene therapeutische Behandlung des Tumors eingeschlossen. Die Angaben zur Primärdiagnostik und zum Staging des Primärtumors lagen für die PET/CT und die Molybdän-Röntgenuntersuchung nur läsionsbasiert vor, daher wurden nur Daten zum Lymphknotenstaging extrahiert. Diese Angaben lagen allerdings nur für die PET/CT vor, die Röntgenuntersuchung wurde für das Lymphknotenstaging nicht eingesetzt.

Tabelle 23: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien (Primärstaging)

Studie	Studiendesign / Rekrutierungszeitraum / Land	Studienziel	Zielkriterium	Evidenz- stufe <sup>a</sup>	Verzerrungs- potenzial
Cermik 2008	Prospektive Kohortenstudie k. A. USA	Ziel war die Bestimmung der Effektivität der FDG-PET bei der Diagnose des Primärtumors und von Lymphknoten- und Fernmetastasen in Patientinnen mit neu aufgetretenem Brustkrebs. Ferner sollten die Auswirkungen des von der FDG-PET festgestellten Stagings in Bezug auf die Behandlungsplanung und das Management der Erkrankung untersucht werden.	Diagnostische Güte der FDG-PET beim Staging des Primärtumors	I Ib	Hoch
Danforth 2002	Prospektive Kohortenstudie k. A. USA	Evaluierung der Sensitivität und Spezifität der FDG-PET bei der Bildgebung von primären Brusttumoren, damit zusammenhängenden fortgeschrittenen Hautveränderungen, axillären Lymphknotenmetastasen und der kontralateralen Brust sowie der Leistungsfähigkeit der PET, nach einer NAC an diesen Stellen Tumoren zu entdecken.	Diagnostische Güte der FDG-PET beim Staging der axillären Lymphknoten	I Ib	Hoch
Garami 2009	Prospektive Kohortenstudie Feb 2008 – Feb 2009 Ungarn	Ermittlung der diagnostischen Güte der PET/CT bei der Bestimmung des präoperativen axillären Lymphknotenstatus und Erfassung, inwieweit die PET/CT einen festgelegten Therapieplan basierend auf konventioneller Diagnostik verändern würde	Diagnostische Güte der PET/CT und der konventionellen Diagnostik beim Staging der axillären Lymphknoten	I Ib	Niedrig
Inoue 2004	Prospektive Kohortenstudie Sep 1995 – Jun 1998 Japan	Ziel der Studie war die präoperative Evaluation der Prognose von Brustkrebspatientinnen mittels FDG-PET im Vergleich zu konventionellen Stagingmethoden	Prognostische Güte der PET (krankheitsfreies Überleben)	I Ib	Hoch
Port 2006	Prospektive klinische Studie Okt 2001 – Mär 2004 USA	Bestimmung des Nutzens der FDG-PET im Vergleich zur konventionellen Bildgebung bei der Bewertung des Krankheitsausmaßes und des Einflusses auf die operative Behandlung bei operablen Hochrisiko-Brustkrebspatientinnen.	Diagnostische Güte der FDG-PET/CT bei der Erkennung von Fernmetastasen im Vergleich zur konventionellen Diagnostik (CT, Knochenszintigraphie)	I Ib	Hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien (Primärstaging) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign / Rekrutierungszeitraum / Land	Studienziel	Zielkriterium	Evidenz- stufe <sup>a</sup>	Verzerrungs- potenzial
Straver 2010	Diagnostische Kohortenstudie Seit Sep 2007 Niederlande	Ziel der Studie war die Beurteilung der diagnostischen Güte der FDG-PET/CT bei der Visualisierung von Lymphknoten Metastasen vor Beginn einer neoadjuvanten Chemotherapie.	Diagnostische Güte der FDG-PET bei der Erkennung von axillären Metastasen bei Brustkrebspatientinnen im Vergleich zu konventionellen Diagnosemethoden	I Ib	Hoch
Yong 2009	Diagnostische Kohortenstudie Jan 2007 – Aug 2008 Südkorea	Bestimmung der diagnostischen Güte von Sonographie- und <sup>18</sup> F-FDG-PET/CT-Untersuchungen beim axillären Staging von Brustkrebspatienten	Diagnostische Güte der FDG-PET/CT und der Sonographie beim axillären Staging von Brustkrebspatienten	I Ib	Hoch
Zhao 2007	Diagnostische Kohortenstudie Aug 2005 – Aug 2006 China	Evaluation der Leistungsfähigkeit der FDG-PET/CT bei der klinischen Feststellung von primären Brusttumoren und dem Staging von regionalen Lymphknoten	Diagnostische Güte der FDG-PET/CT bei der Erkennung axillärer Metastasen bei Brustkrebspatientinnen	I Ib	Niedrig
CT = Computertomographie, FDG = 2-[ <sup>18</sup> F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, k. A. = keine Angaben, MRT = Magnetresonanztomographie, NAC = neoadjuvante Chemotherapie, PET = Positronenemissionstomographie a: entspricht der Evidenzstufe des G-BA					

Tabelle 24: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien (Primärstaging)

Studie	Indextest(s)	Referenztest
Cermik 2008	PET (Philips Medical System, Philadelphia, PA, USA; Allegro); 45–110 Min. nach i. v.-Injektion von 5,2 MBq/kg Körpergewicht nach mind. 4 Std. nüchtern und Serum- glukose < 140 mg/dl; Scan von Hals bis Leiste; Transmissionsscans mit Cs-137 zur Absorptionskorrektur Die PET-Bilder wurden anschließend visuell von einem gegenüber den anderen Befunden verblindeten und erfahrenen Nuklearmediziner begutachtet. Eine semiquantitative Analyseverfahren wurde bei der Bewertung eingesetzt ( $SUV_{max}$ ).	Postoperative histopathologische Befunde
Danforth 2002	PET (GE Medical Systems Advance); > 60 Min. nach i. v.-Injektion von 185 MBq (5 mCi) $^{18}F$ FDG; Ganzkörperscan (4–6 Bettpositionen à 10 Min.); gefilterte Rückprojektion; Absorptionskorrektur mit Ge-68-Transmission Alle Patientinnen erhielten eine PET-Untersuchung vor und nach der Chemotherapie. Die PET-Scans wurden von 2 unabhängigen, erfahrenen Nuklearmedizinern, die gegenüber den anderen Befunden der Patientinnen verblindet waren, begutachtet. Keine Angaben zur Konsensfindung	Histopathologische Untersuchung (resultierend aus einer partiellen oder totalen Mastektomie, modifiziert-radikalen Mastektomie und gegebenenfalls axillären Lymphknotendisektion)
Garami 2009	Niedrigdosis-PET/CT 1 Stunde nach i. v.-Injektion von 5,5 MBq/kg FDG. Davor nüchterner Zustand für mindestens 6 Std. Resultierende Bilder wurden qualitativ und semiquantitativ beurteilt (Grenzwert für positives Ergebnis 1,2 $SUV_{max}$ ) Auswertung der Bilder durch 2 erfahrene Nuklearmediziner und Radiologen. Es finden sich keine Angaben zur Konsensfindung. Den Experten lagen die Ergebnisse vorangegangener Tests vor.	Pathologischer Befund nach OP (Resektion der Brust und axillärer Lymphknoten)
Inoue 2004	FDG-PET mit Shimadzu HeadtomeV (SET-2000, Shimadzu, Kyoto, Japan). Patientinnen waren mindestens 4 Stunden nüchtern. 60 Minuten nach i. v.-Injektion von 300 bis 510 MBq FDG Emissionsscans (20 Minuten). Mit und ohne Schwächungskorrektur, gefilterte Rückprojektion (Butterworth-Ramp-Filter, cut-off frequency von 0,083 Zyklen/mm, order 2) Die PET-Aufnahmen wurden von 2 erfahrenen Radiologen ohne Kenntnis der klinischen Patientendaten ausgewertet. Die ROI sowie der $SUV_{max}$ wurden zur semiquantitativen Bewertung herangezogen. Keine Angaben zur Konsensfindung	Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag für das krankheitsfreie Überleben bei 61 Monaten (Spannweite: 48 bis 81 Monate). Keine Angaben zur prospektiven Festlegung einer Mindestdauer des Follow-ups sowie zur Definition eines Rezidivs

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien (Primärstaging) (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
Port 2006	<p>Indextest I: PET (GE Medical Systems Advance); 45 bis 60 Min. nach i. v.-Injektion von 555 MBq (15 mCi) [<sup>18</sup>F]-FDG; Scan von Schädelbasis bis Hüfte (4 Min. per Bettposition); keine Angaben zur Rekonstruktion; Transmissionsergebnisse zur Absorptionskorrektur</p> <p>Ab 2002: PET/CT (Siemens CTI, Knoxville, Tenn.; Biograph und GE Medical Systems; Discovery LS); CT-Koregistrierung zur Schwächungskorrektur</p> <p>Indextest II: Konventionelles Staging bestehend aus CT (GE Medical Systems, Waukesha, WI, USA; General Electric QX/i Scanner; ≤ 7,5 mm Schnitte; Bewertung durch einen Radiologen ohne Kenntnis der PET- und Szintigraphiebefunde) und Knochenszintigraphie (2 Std. nach i. v.-Injektion von 925 MBq [25 mCi] <sup>99m</sup>Tc- Methylendisphosphonat; Ganzkörperaufnahmen mit Zwei-Kopf-Gammakamera; ADAC laboratories, Milpitas, CA, USA)</p> <p>Bewertung der PET-Aufnahmen und der Ergebnisse der anderen Indextests von unabhängigen, verblindeten Nuklearmedizinern auf Basis einer 5-Punkte-Skala (4 und 5 wurden dabei als positives Ergebnis gewertet). Keine Angaben zur Konsensfindung</p>	<p>Biopsie und Follow-up-Untersuchungen von mindestens 6 Monaten (Der Lymphknotenstatus konnte nur bei 61 Patientinnen pathologisch nachgewiesen werden. Bei 19 Patientinnen wurden keine Lymphknoten entfernt [mögliche Gründe: aufgetretene Rezidive oder Patientinnen mit Fernmetastasen, die letztendlich nicht operiert wurden]).</p>
Straver 2010	<p>PET/CT (Philips, Eindhoven, Netherlands; Gemini TF); 50–70 Min. nach i. v.-Injektion von 180–240 MBq FDG nach 6 Std. nüchtern und nach oraler Aufnahme von 10 mg Valium 10 Min. vor der FDG-Verabreichung sowie Blutzuckerwerte &lt; 10 mmol/L; Scan von Schädelbasis bis Leiste (1,5 Min. per Bettposition); CT-Koregistrierung zur Schwächungskorrektur</p> <p>Auswertung der PET/CT-Aufnahmen durch 3 erfahrene Untersucher im Konsens.</p>	<p>Biopsie der axillären Lymphknoten; Patientinnen mit negativen Lymphknoten (d. h. negativen Ultraschall- und FNA-Befunden) erhielten zusätzlich eine SLNB</p>
Yong 2009	<p>Indextest I: PET/CT (GE Medical Systems Discovery LS, Milwaukee, USA); 50 min nach i. v.-Injektion von 8,14 MBq/kg (0,22 mCi/kg) <sup>18</sup>F-FDG nach mindestens 6 Std. nüchtern; Scan von Schädelbasis bis Mitte Oberschenkel; CT-Koregistrierung zur Schwächungskorrektur; Rekonstruktion durch OSEM-Algorithmus („ordered subset expectation maximization algorithm), iterativ; i. v.-Injektion von harntreibendem Mittel, um den Harnabfluss von FDG vor der Röntgenuntersuchung zu erleichtern</p> <p>Bewertung der PET/CT-Aufnahmen durch einen Nuklearmediziner. Keine Angaben zur Anzahl oder Verblindung der Untersucher oder zur Konsensfindung</p> <p>Indextest II: Sonographie (14 MHz Hochfrequenzsonde; Philips Medical Systems, Bothell, USA). Durchführung und Dekodierung von einem Facharzt aus der Radiologie</p>	<p>Histologische Ergebnisse (SLNB bei 107 Patienten; ALND bei 64 Patienten)</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien (Primärstaging) (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
Zhao 2007	<p>Indextest I: PET/CT (GE Medical Systems Discovery LS4, Milwaukee, USA), 60 Min. nach i. v.-Injektion von 5,93 MBq/kg <math>^{18}\text{F}</math>-FDG nach mindestens 6 Std. nüchtern und Blutzuckerwerte unter <math>&lt; 7</math> mmol/L; Scan vom Brustbereich; CT-Koregistrierung zur Schwächungskorrektur; CT mit 4 Spiralen und 4,25 mm Scheibendicke; iterative Rekonstruktion</p> <p>Die Auswertung der Bilder erfolgte durch 3 hoch qualifizierte, gegenüber den anderen Befunden verblindete Ärzte aus der Nuklearmedizin. Es wurde qualitativ und semiquantitativ bewertet (Grenzwert für ein positives Ergebnis: <math>\text{SUV} \geq 2,8</math>)</p> <p>Indextest II: Molybdän-Röntgenuntersuchung beider Brüste (keine weiteren Angaben)</p> <p>Die Bewertung der Röntgenaufnahmen erfolgte nach dem BI-RADS-System mit den Schweregraden 1–3 als negativ und 4 und 5 als positiv.</p>	Histologischer Befund nach Operation (ALND)
<p>ALND = axilläre Lymphknotendisektion, BI-RADS = Breast Imaging Reporting and Data System, Cs-137 = Caesium-137, radioaktives Isotop, CT = Computertomographie, FDG = 2-[<math>^{18}\text{F}</math>]Fluor-Deoxy-D-Glukose, FNA = Fine Needle Aspiration, i. v. = intravenös, MBq = Megabecquerel, mCi = Millicurie, MHz = Megahertz, OP = Operation, mmol/L = Millimol pro Liter, OSEM = ordered subset expectation maximization algorithm, PET = Positronenemissionstomographie, ROI = Region of Interest, SLNB = Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, SUV = Standardized Uptake Value, <math>^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-</math> = Per technetium-Ion</p>		

Tabelle 25: Eingeschlossene Patientinnen der Primärstudien zum Primärstaging

Studie	Einge- schlossene Pat.	Geschlecht (Anzahl weiblich)	Alter (Mittelwert) [Spannweite] in Jahren	Diagnose	Vorbehandlung
Cermik 2008	271 (240/211/ 162) <sup>a</sup>	k. A.	(Median: 51) [24–80]	Patientinnen mit bestätigtem Brustkrebs (Biopsie), für die Mammographie-, Ultraschall-, MRT- und FDG-PET-Befunde vorlagen Histopathologische Untersuchung: Primärtumor: 137 invasive Karzinome, 25 In-situ-Karzinome Axilläre Lymphknoten: makroskopischer Befall in 61 Fällen, Mikrometastasen in 18 Fällen	Keine
Danforth 2002	46	46	49,3 (Median: 50) [25–69]	Pat. mit histologisch bestätigtem Brustkrebs der Stadien I, II, III <sub>A</sub> und B oder IV (Erstdiagnose [n = 41] oder Rezidiv [n = 5]) Histopathologische Untersuchung (Stadienverteilung): 2 Fälle Stadium I, 16 Fälle Stadium II, 16 Fälle Stadium III, 12 Fälle Stadium IV Tumorgröße (Primärtumor): ≤ 2,0 cm in 8 Fällen; 2,1–5,0 cm in 11 Fällen; 5,1–15,0 cm in 16 Fällen; Exzisionsbiopsie in 11 Fällen 41 Pat. mit infiltrierendem duktalem Karzinom, 2 Pat. mit infiltrierendem lobulären Karzinom, 1 Pat. mit duktalem In-situ-Karzinom und 2 Pat. mit anderer Tumorphistologie (Gallertkarzinom, tubuläres Karzinom)	10 Pat. mit NAC, folgende Regimes wurden dabei angewendet: Fluorouracil, Leucovorin, Doxorubicin und Cyclophosphamid (4 Fälle); Doxorubicin, Cyclophosphamid und Paclitaxel (4 Fälle); Paclitaxel und Cyclophosphamid (1 Fall); Methotrexat, Leucovorin, Fluorouracil, Paclitaxel und Doxorubicin (1 Fall)
Garami 2009	50 (42) <sup>b</sup>	k. A.	k. A.; k. A.	2 Pat. mit Tumor < 2 cm; 31 Pat. mit Tumor 1–2 cm; 15 Pat. mit Tumor > 2 cm	Keine
Inoue 2004	81 <sup>c</sup>	81	53 [32–78]	Patientinnen mit operablem Brustkrebs, davon 33 mit T1, 37 mit T2 und 11 mit T3 78 invasive duktale und 3 invasive lobuläre Karzinome; 35 Patientinnen mit positivem und 46 mit negativem Lymphknotenstatus Ausschluss von Patientinnen mit Fernmetastasen und einem Blutzuckerwert > 150 mg/dl	Keine Angaben zur Vorbehandlung der Patientinnen

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Eingeschlossene Patientinnen der Primärstudien zum Primärstaging (Fortsetzung)

Studie	Eingeschlossene Pat.	Geschlecht (Anzahl weiblich)	Alter (Mittelwert) [Spannweite] in Jahren	Diagnose	Vorbehandlung
Port 2006	96 (80) <sup>d</sup>	80	51 [26–80]	Hochrisiko-Brustkrebspatientinnen mit einem Primärtumor größer als 5 cm (T3) und / oder klinisch positiven axillären Lymphknoten (N1/2) Weitere Kriterien: OP-Kandidat auf Basis von klinischen Befunden, Bereitschaft, die Behandlung in der Klinik durchzuführen Klinisches Stadium bei Vorstellung: 40 Fälle IIB, 21 Fälle IIIA, 7 Fälle okkulten Primärtumor, 12 Fälle lokoregionales Rezidiv Histopathologische Untersuchung: 63 duktale, 6 lobuläre und 11 andere / unbekannte Karzinome Durchschnittliche Tumorgöße: 2,0 cm (Spannweite 0–5,7 cm) Lymphknotenstatus <sup>e</sup> (n = 61): 10 negativ, 51 positiv	Keine
Straver 2010	38 (34) <sup>f</sup>	38	49 [30–68]	Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom (> 3 cm Tumordurchmesser oder mindestens ein positiver axillärer Lymphknoten) Stadienverteilung: cT0 (n = 1); cT1 (n = 2); cT2 (n = 23); cT3 (n = 10); cT4 (n = 2); cN0 (n = 9); cN1 (n = 27); cN2b (n = 1); cN3 (n = 1) 31 duktale Karzinome, 3 lobuläre Karzinome, 1 gemischtes Karzinom und 3 nicht näher bezeichnete Karzinome	Keine
Yong 2009	171	170	51,01 [27–85]	Patienten, die wegen eines Mammakarzinoms im Uniklinikum operiert wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit intraepitheliale Karzinom oder vorangegangener NAC. Pathologische Befunde: Stadienverteilung: T1 in 104 Fällen, T2 in 65 Fällen, T3 in 2 Fällen Postoperative histologische Untersuchung: positive axilläre Metastasen in 52 Fällen, davon 2 Mikrometastasen	Keine

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Eingeschlossene Patientinnen der Primärstudien zum Primärstaging (Fortsetzung)

Studie	Einge- schlossene Pat.	Geschlecht (Anzahl weiblich)	Alter (Mittelwert) [Spannweite] in Jahren	Diagnose	Vorbehandlung
Zhao 2007	27 (23) <sup>g</sup>	27	56,4 (Median: 57) [32–79]	Patientinnen mit klinisch vermuteter Brustkrebsdiagnose mit ausgeschlossener Schwangerschaft und keiner vorangegangenen Therapie Histopathologische Untersuchung: Malignome in 24 Patientinnen (25 von 32 Läsionen, davon 20 infiltrierende duktales Karzinome, 2 infiltrierende kleine lobuläre Karzinome, 1 Gallertkarzinom, 1 duktales Papilloma in situ und 1 duktales Carcinoma in situ) Stadienverteilung: N0 in 14 Fällen, N1 in 3 Fällen, N2 in 4 Fällen und N3 in 2 Fällen Durchschnittlicher Durchmesser: 0,6 bis 6 cm (Mittelwert: 2,9 cm)	Keine
<p>ALND = axilläre Lymphknotendisektion, FDG = 2-<sup>[18F]</sup>Fluor-Deoxy-D-Glukose, FNA = Fine Needle Aspiration, k. A.= keine Angaben, MRT =                      Magnetresonanztomographie, n = Anzahl der Patientinnen, NAC = neoadjuvante Chemotherapie, OP = Operation, Pat. = Patientin(nen), PET =                      Positronenemissionstomographie, SLNB = Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, SUV = Standardized Uptake Value</p> <p>a: 240 von 271 Patientinnen wurden als geeignet im Sinne der Einschlusskriterien betrachtet. 211 Patientinnen erhielten eine ALND und wurden in die Analysen                      zum axillären Lymphknotenbefall eingeschlossen. Bei der Bewertung des Primärtumors wurden 78 Patientinnen mit Exzisionsbiopsie vor der PET ausgeschlossen.                      Es verblieben 162 Patientinnen, deren Erkrankung anhand einer Stanzbiopsie gesichert wurde.</p> <p>b: Von 50 Patientinnen haben sich 2 nicht mehr gemeldet. 42 der 50 Patientinnen erhielten eine selektive Operation. Weitere 5 erhielten eine neoadjuvante                      Chemotherapie und 3 aufgrund von Fernmetastasen eine palliative Therapie. Diese Patientinnen wurden aus den weiteren Analysen ausgeschlossen.</p> <p>c: 40 Patientinnen waren in der Gruppe mit hohem SUV<sub>max</sub> und 41 Patientinnen waren in der Gruppe mit niedrigem SUV<sub>max</sub>.</p> <p>d: Von 96 Patientinnen, die bei der Vorstellung als geeignet eingestuft wurden, haben 16 Patientinnen die Studienvoraussetzungen nicht erfüllt. (Mögliche Gründe                      für den Ausschluss: (i) Es konnten nicht alle Tests durchgeführt werden, (ii) alle Tests wurden durchgeführt, jedoch wurde anderswo operiert und keine                      pathologischen Befunde lagen vor, (iii) die Patientin hat sich für eine neoadjuvante Chemotherapie entschlossen.)</p> <p>e: Bei 19 Patientinnen wurden keine Lymphknoten entfernt und somit auch keine Histopathologie bestimmt. Diese Patientinnen hatten im Vorfeld eine ALND oder                      wiesen ein Rezidiv oder distante Metastasen auf.</p> <p>f: Von 38 eingeschlossenen Patientinnen konnten nur 34 in den Analysen berücksichtigt werden. 1 Patientin hatte höchstwahrscheinlich einen falsch-negativen                      Wächterlymphknoten und wurde zusammen mit 3 weiteren Patientinnen mit negativer FNA-Zytologie und keiner durchgeführten SLNB ausgeschlossen.</p> <p>g: Von 27 Patientinnen erhielten 23 eine ALND und wurden in die Analysen zur diagnostischen Güte der FDG-PET/CT im Primärstaging eingeschlossen. Angaben                      zur Primärdiagnostik liegen in dieser Studie nur läsionsbasiert vor und wurden deshalb nicht extrahiert.</p>					

### **5.5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der über die Ergänzungsrecherche eingeschlossenen Primärstudien**

Von den 7 eingeschlossenen Diagnosestudien wurden 2 als mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft (Garami 2009 und Zhao 2007). Das Verzerrungspotenzial der übrigen 5 Diagnosestudien und der Prognosestudie (Inoue 2004) wurde als hoch bewertet.

In der Studie Cermik 2008 blieb unklar, anhand welcher Kriterien die Zuordnung zur Stanz- oder Exzisionsbiopsie bei der Diagnose geschah. Alle Patientinnen mit Exzisionsbiopsie wurden aufgrund von befürchteten falsch-positiven FDG-PET-Ergebnissen bei den Analysen zum Staging des Primärtumors ausgeschlossen. Nähere Angaben zu dieser Patientengruppe fehlen. Hier hätte untersucht werden müssen, inwiefern der Einschluss dieser Gruppe die Ergebnisse und Aussagen der Studie beeinflusst hätte. Fälle, in denen der Tumor durch die Biopsie fast vollständig entfernt wurde, wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. Die Studie wurde als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet.

In der Studie Danforth 2002 fehlten Werte (z. B. durch „Wegbiopsieren“ des Tumors vor der Durchführung der PET), die das Studienergebnis maßgeblich verzerrt haben könnten. Die Angaben zum Referenztest waren teilweise unklar, da keine detaillierten Informationen zu der histopathologischen Abklärung vorlagen. Die Studie hatte ein hohes Verzerrungspotenzial.

Bei der Studie Inoue 2004 blieben Details zur Verblindung bei der Bewertung der PET-Befunde und zur Definition eines Rezidivs (Endpunkt) unklar. Ebenfalls ist die Nachbeobachtungszeit unklar. Ob die Ergebnisse unabhängig von den PET-Befunden erhoben wurden, ist nicht nachvollziehbar. Bis auf 3 Patientinnen erhielten alle eine adjuvante Therapie; die Therapiezuweisung wurde allerdings nicht näher beschrieben. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lag vor, da der Trennwert der prognostischen Variablen anhand des medianen Wertes festgelegt wurde. Aufgrund dieser Unklarheiten und der ergebnisgesteuerten Berichterstattung wurde ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt.

In der Studie Port 2006 wurden die Entscheidungen, die zu einem chirurgischen Eingriff führten, auf Basis der Ergebnisse aller eingesetzten Tests getroffen und die Tests somit nicht unabhängig voneinander durchgeführt. In der Studie wurde mit verschiedenen technischen Geräten (PET und PET/CT) gearbeitet, die im Laufe der Studie wechselten. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde daher als hoch eingestuft.

Die Studie Straver 2010 wurde als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet, da Informationen zur Bewertung der Verblindung und der ergebnisunabhängigen Berichterstattung nicht ausreichend vorhanden waren und ein möglicher Verzerrungsaspekt bei der Intention-to-Screen-Analyse vorlag. Lediglich der Pathologe war bei der Bewertung verblindet; es fehlten entsprechende Angaben zum Vorgehen bei der nuklearmedizinischen Bewertung.

In der Studie Yong 2009 wurde in 41 von 64 Fällen eine axilläre Lymphknotendisektion durchgeführt, die nicht auf positiven Befunden aus der Wächterlymphknotenbiopsie basierte,

sondern aufgrund der Befunde aus der FDG-PET/CT- oder der Sonographie-Untersuchung (Indextests) durchgeführt wurde. Somit wurden die Tests nicht unabhängig voneinander durchgeführt und eine differenzielle Verifikation ist wahrscheinlich. Darüber hinaus blieb unklar, inwiefern der Indextest Teil des Referenztests war. Des Weiteren liefert die Studie keine Angaben zur Verblindung der Untersucher und zum zeitlichen Abstand zwischen der Durchführung des Index- und Referenztests. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnte nicht ausgeschlossen werden, da keine Trennwerte für die SUV-Bewertung a priori festgelegt wurden. Daher wurde die Studie mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet.

### **5.5.2.3 Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf den deutschen Versorgungskontext**

Für alle 8 Studien wurde von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen, auch wenn in einigen Studien ausreichende Informationen für die Einschätzung einzelner Items fehlten.

Bei Cermik 2008 konnte die Repräsentativität des Patientenspektrums nicht vollständig beurteilt werden, da die Auswertung nicht auf allen Patientinnen basierte. In der Studie blieb unklar, wie die Zuteilung zur Stanz- oder Exzisionsbiopsie durchgeführt wurde. Patientinnen, die eine Exzisionsbiopsie erhalten hatten, wurden nicht weiter betrachtet. Weitere Informationen zu diesen Patientinnen wurden in der Studie nicht dargestellt. In der Studie Garami 2009 wurde der Entscheidungsalgorithmus nicht detailliert dargestellt. In der Studie Zhao 2007 lagen keine detaillierten Informationen zum Indextest vor, allerdings war die Übertragbarkeit dennoch nicht infrage zu stellen, da es sich auf jeden Fall um eine Vollring-PET/CT handelte.

Tabelle 26: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte (Primärstaging)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Cermik 2008	+	+	+	+	+	+	+	?	-	+	Hoch
Danforth 2002	?	+	+	+	+	+	+	?	+	+	Hoch
Garami 2009	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Niedrig
Port 2006	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	Hoch
Straver 2010	+	+	+	+	+	+	?	-	?	+	Hoch
Yong 2009	+	?	+	+	-	?	?	+	+	-	Hoch
Zhao 2007	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Niedrig

+ = Nicht verzerrt, - = verzerrt, ? = es fehlen Informationen, um das Verzerrungspotenzial einzuschätzen

**F1:** Beschreibung des Referenztests, **F2:** Zeitspanne zwischen dem Index- und Referenztest, **F3:** Interdependenz der Tests, **F4:** partielle Verifikation, **F5:** differenzielle Verifikation, **F6:** Incorporation Bias, **F7:** Verblindung bei Interpretation der Testergebnisse, **F8:** Intention-to-Diagnose-/Intention-to-Screen-Analyse, **F9:** ergebnisunabhängige Berichterstattung, **F10:** sonstige Aspekte

Tabelle 27: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zur prognostischen Güte (Primärstaging)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	Verzerrungs- potenzial der Ergebnisse
Inoue 2004	+	+	+	?	+	+	+	+	+	?	?	+	+	+	-	-	+	Hoch
+ = nicht verzerrt, - = verzerrt, ? = es fehlen Informationen, um das Verzerrungspotenzial einzuschätzen <b>F1:</b> Beschreibung Selektionskriterien, <b>F2:</b> Beschreibung der Krankheitsphase der Patientinnen, <b>F3:</b> Repräsentativität Studienpopulation, <b>F4:</b> Nachbeobachtungszeit adäquat, <b>F5:</b> Patientenfluss nachvollziehbar, <b>F6:</b> Rate der Teilnehmer an Nachbeobachtung adäquat, <b>F7:</b> Definition prognostischer Faktoren, <b>F8:</b> Messung prognostischer Faktoren adäquat, <b>F9:</b> prognostische Faktoren für ausreichenden Teil der Patientinnen vorhanden, <b>F10:</b> Teilnehmer bezgl. prognostischer Information verblindet, <b>F11:</b> Definition Endpunkte, <b>F12:</b> Messung Endpunkte adäquat, <b>F13:</b> Festlegung Endpunkte verblindet bezüglich prognostischer Faktoren, <b>F14:</b> Berücksichtigung von Störgrößen, <b>F15:</b> Behandlungen während Nachbeobachtungszeit standardisiert oder randomisiert, <b>F16:</b> ergebnisunabhängige Berichterstattung, <b>F17:</b> sonstige Aspekte																		

Tabelle 28: Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse (Primärstaging)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Cermik 2008	?	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Danforth 2002	-	?	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Garami 2009	-	-	?	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Inoue 2004	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Port 2006	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Straver 2010	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Yong 2009	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Zhao 2007	-	?	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
+ = konkrete Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit liegen vor - = keine Anhaltspunkte für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden) ? = unklar <b>F1:</b> Repräsentativität Patientenspektrum, <b>F2:</b> Übertragbarkeit Index- und Referenztest, <b>F3:</b> übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation, <b>F4:</b> übertragbare Hintergrundinformation, <b>F5:</b> technologische Entwicklung, <b>F6:</b> Untersucherqualifikation							

#### **5.5.2.4 Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche und Evidenzsynthesen)**

Von den eingeschlossenen Evidenzsynthesen entsprachen 27 Primärstudien den Einschlusskriterien des Berichts für die Indikation Primärstaging. Zusätzlich wurden im Rahmen der Ergänzungsrecherche 8 weitere Primärstudien identifiziert. Die Ergebnisse aller eingeschlossenen Studien werden hier nacheinander dargestellt. Die Daten der Vierfeldertafeln wurden nicht dargestellt, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen basierten, d. h., wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % war.

Insgesamt wurden 34 Studien mit Angaben zur diagnostischen Güte identifiziert, 1 Studie (Inoue 2004) beurteilte die prognostische Güte der PET. Von den 7 eingeschlossenen Diagnosestudien aus der Ergänzungsrecherche berichteten 5 Studien Daten zum N-Staging, 1 Studie (Cermik 2008) Daten zum korrekten Staging des Primärtumors und 1 Studie (Port 2006) Daten zum M-Staging. Die Primärstudien aus den Evidenzsynthesen berichteten alle Daten zum N-Staging (bedingt durch die Einschlusskriterien der Evidenzsynthesen).

Von den 34 diagnostischen Studien untersuchten 8 die diagnostische Güte der PET/CT (Fuster 2008, Garami 2009, Kim 2009, Straver 2010, Ueda 2008, Veronesi 2007, Yong 2009 und Zhao 2007), die übrigen 26 Studien untersuchten die PET. Von diesen 26 Studien berichteten 24 Studien die Sensitivität und Spezifität der PET, 2 Studien machten Angaben zum korrekten Staging der PET.

In Abbildung 3 sind die Forest Plots für die identifizierten Primärstudien nach den unterschiedlichen Technologien getrennt dargestellt.

Tabelle 29: Ergebnisse der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT beim Primärstaging

Primärstudie	Indikation	Population (Pat. je Stadium)	Index-test	Referenz-test	Eingeschl. Pat. (ausgewertete Pat.)	RP	FP	FN	RN	Sensitivität (%) [95 %-KI]	Spezifität (%) [95 %-KI]
Avril 1996 <sup>a</sup>	PS-N	T1 = 35 %; T2+ = 65 %	PET	H	51	19	1	5	26	79,2 [57,8; 92,9]	96,3 [81,0; 99,9]
			Palpation			14	4	10	23	58,3 [36,6; 77,9]	85,2 [66,3; 95,8]
		pT1	PET	18	2	0	4	12	33 [4; 78]	100 [74; 100]	
		> pT1	PET	23	17	0	1	5	94 [73; 100]	100 [48; 100]	
Barranger 2003	PS-N	T0 = 28 %; T1 = 56 %; T2 = 16 %	PET	ALND und SLNB	32	3	0	12	17	20 [4; 48]	100 [80; 100]
Crowe 1994	PS-N	cN0 = 75 %; cN+ = 25 %	PET	H	20	9	0	1	10	90,0 [55,5; 99,7]	100,0 [69,2; 100,0]
			Palpation			4	1	6	9	40,0 [12,2; 73,8]	90,0 [55,5; 99,7]
		cN0	PET	15	5	0	1	9	83,3 [35,9; 99,6]	100,0 [66,4; 100,0]	
		cN+	PET	5	4	0	0	1	100,0 [39,8; 100,0]	100 [2,5; 100,0]	
Fehr 2004	PS-N	T1 = 58 %; T2 = 38 %; T3 = 4 %	PET	ALND und SLNB	24	2	1	8	13	20 [3; 56]	93 [66; 100]
			T1			PET	14	1	0	3	10
		T2	PET	9	1	1	4	3	20 [1; 72]	75 [19; 99]	
		T3	PET	1	0	0	1	0	0 [0; 97]	–	
Fuster 2008	PS-N	T1 = 0 %; T2 = 21 %; T3 = 68 %; T4 = 11 % <sup>b</sup>	PET/CT	ALND	60 (52)	14	0	6	32	70 [46; 88]	100 [89; 100]
						T2	12	7	0	5	0
		T3	8	7	0	1	0	87,5 [47,3; 99,7]	–		

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT beim Primärstaging (Fortsetzung)

Primärstudie	Indikation	Population (Pat. je Stadium)	Index-test	Referenz-test	Eingeschl. Pat. (ausgewertete Pat.)	RP	FP	FN	RN	Sensitivität (%) [95 %-KI]	Spezifität (%) [95 %-KI]
Gil-Rendo 2006 <sup>c</sup>	PS-N	DCIS = 4 %; T1 = 49 % <sup>d</sup>	PET	ALND <sup>e</sup> und / oder SLNB	275	120	2	22	131	85 [77; 90]	98 [95; 100]
		pN1			89	72	0	17	0	80,9 [71,2; 88,5]	–
		pN2			38	35	0	3	0	92,1 [78,6; 98,3]	–
		pN3			15	13	0	2	0	86,7 [59,5; 98,3]	–
		T1			49	36	0	13	0	73,5 [58,9; 85,1]	–
		T2			93	84	0	9	0	90,3 [82,4; 95,5]	–
Greco 2001 <sup>f</sup>	PS-N	T1 = 59 %; T2 = 41 %	PET	H	167	68	13	4	82	94,4 [86,4; 98,5]	86,3 [77,7; 92,5]
		cN0			129	39	11	3	76	92,9 [80,5; 98,5]	87,4 [78,5; 93,5]
		cN+			38	29	2	1	6	96,7 [82,8; 99,9]	75,0 [34,9; 96,8]
		T1			98	20	10	3	65	87 [66; 97]	87 [77; 93]
		T2			69	48	3	1	17	98 [89; 100]	85 [62; 97]
Guller 2002	PS-N	T1 = 61 %; T2 = 39 %	PET	SLNB, H	31	6	1	8	16	42,9 [17,7; 71,1]	94,1 [71,3; 99,9]
		T1	PET		19	2	1	5	11	28,6 [3,7; 71,0]	91,7 [61,5; 99,8]
		T2	PET		12	4	0	3	5	57,1 [18,4; 90,1]	100,0 [47,8; 100,0]
Kelemen 2002	PS-N	n. g.	PET	SLNB, H	15	1	0	4	10	20,0 [0,5; 71,6]	100,0 [69,2; 100,0]
Kim 2009	PS-N	T1/T2 = 100 %	PET/CT	ALND und / oder SLNB	137	27	0	8	102	77 [60; 90]	100 [96; 100]
Lin 2002 <sup>g</sup>	PS-N	n. g.	PET	H, B, N	36	4	1	0	31	100,0 [39,8; 100,0]	96,9 [83,8; 99,9]
Lovrics 2004 <sup>h</sup>	PS-N	T1 = 81 %; T2 = 18 %; T3 = 1 %	PET	ALND und / oder SLNB	115 (90)	9	2	16	63	36 [18; 57]	97 [89; 100]

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT beim Primärstaging (Fortsetzung)

Primärstudie	Indikation	Population (Pat. je Stadium)	Index-test	Referenz-test	Eingeschl. Pat. (ausgewertete Pat.)	RP	FP	FN	RN	Sensitivität (%) [95 %-KI]	Spezifität (%) [95 %-KI]
Nakamoto 2002	PS-N	T1 = 67 %; T2 = 37 %; T3 = 7 %	PET	ALND	30	6	1	7	16	46 [19; 75]	94 [71; 100]
		T1			20	2	0	5	13	28,6 [3,7; 71,0]	100,0 [75,3; 100,0]
		T2			11	3	1	3	4	50,0 [13,9; 68,4]	80,0 [72,7; 99,9]
Ohta 2000	PS-N	cN0 = 70 %; cN+ = 30 %	PET	H	33	14	0	6	13	70,0 [45,7; 88,1]	100,0 [75,3; 100,0]
			PET + US			15	0	5	13	75,0 [50,9; 91,3]	100,0 [75,3; 100,0]
			Palpation			11	0	9	13	55,0 [31,5; 76,9]	100,0 [75,3; 100,0]
			US			13	0	7	13	65,0 [40,8; 84,6]	100,0 [75,3; 100,0]
			cN0	PET		23	4	0	6	13	40,0 [12,2; 73,8]
cN+	PET		10	10	0	0	0	100,0 [92,0; 100,0]	–		
Palmedo 1997	PS-N	T1 <sup>i</sup> = 43 %; T2 = 43 %; T3 = 14 %	PET	H	20	5	0	1	14	83,3 [35,9; 99,6]	100,0 [78,2; 100,0]
			SMM			4	0	2	14	66,7 [22,3; 95,7]	100,0 [76,8; 100,0]
Rieber 2002	PS-N	T1 <sup>j</sup> = 27 %; T2 = 49 %; T3 = 10 %; T4 = 14 %	PET	H	40	16	1	4	19	80,0 [56,3; 94,3]	95,0 [75,1; 99,9]
Scheidhauer 1996	PS-N	n. g.	PET	H	18	9	1	0	8	100,0 [66,4; 100,0]	88,9 [51,8; 99,7]
Schirrmeyer 2001	PS-N	n. g.	PET	H	113	27	6	7	73	79,4 [62,1; 91,3]	92,4 [84,2; 97,2]
			Palpation			115	14	3	20	78	41,2 [24,6; 59,3]

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT beim Primärstaging (Fortsetzung)

Primärstudie	Indikation	Population (Pat. je Stadium)	Index-test	Referenz-test	Eingeschl. Pat. (ausgewertete Pat.)	RP	FP	FN	RN	Sensitivität (%) [95 %-KI]	Spezifität (%) [95 %-KI]			
Smith 1998 <sup>k</sup>	PS-N	T1 = 20 %; T2 = 42 %; T3 = 18 %; T4 = 20 %	PET	ALND (5), H (45)	50	19	1	2	28	90,5 [69,6; 98,8]	96,6 [82,2; 99,9]			
			Palpation			12	3	9	26	57,1 [34,0; 78,2]	89,7 [72,6; 97,8]			
					cN0		PET	36	9	1	1	25	90,0 [55,5; 99,7]	96,2 [80,4; 99,9]
					cN+			14	10	0	1	3	90,9 [58,7; 99,8]	100,0 [29,2; 100,0]
					T1			8	1	0	0	7	100 [3; 100]	100 [59; 100]
					T2			21	7	1	2	11	78 [40; 97]	92 [62; 100]
					T3			9	5	0	0	4	100 [48; 100]	100 [40; 100]
					T4			10	6	0	0	4	100 [54; 100]	100 [40; 100]
Tse 1992	PS-N	n. g.	PET	H	10	4	0	3	3	57,1 [18,4; 90,1]	100,0 [29,2; 100,0]			
			Palpation			3	0	4	3	42,9 [9,9; 81,6]	100,0 [20,2; 100,0]			
Ueda 2008	PS-N	Tis = 5 %; T1 = 50 %; T2 = 37 %; T3 = 8 %	PET/CT	ALND und / oder SLNB	183	34	6	25	118	58 [44; 70]	95 [90; 98]			
			US		183 <sup>l</sup>	32	1	27	123	54,2 [40,8; 67,3]	99,2 [95,6; 100,0]			
Utech 1996	PS-N	T1 = 67 %; T2 = 29 %; T3 = 4 %	PET	44 % ALND; 56 % H	124	44	20	0	60	100 [92; 100]	75 [64; 84]			
					T1	65	12	13	0	40	100 [74; 100]	75 [62; 86]		
					> T1	59	32	7	0	20	100 [89; 100]	74 [54; 89]		
Van der Hoeven 2002 <sup>m</sup>	PS-N	T0 = 6 %; T1 = 53 %, T2 = 26 %; T3 = 6 %; T4 = 4 %; unbekannt = 6 %	PET	ALND und / oder SLNB	70	8	1	24	37	25 [11; 43]	97 [86; 100]			

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT beim Primärstaging (Fortsetzung)

Primärstudie	Indikation	Population (Pat. je Stadium)	Index-test	Referenz-test	Eingeschl. Pat. (ausgewertete Pat.)	RP	FP	FN	RN	Sensitivität (%) [95 %-KI]	Spezifität (%) [95 %-KI]
Veronesi 2007	PS-N	T1 = 58 %; T2 = 37 %; T3 = 6 % <sup>n</sup>	PET/CT	ALND <sup>o</sup> und / oder SLNB	236	38	5	65	128	37 [28; 47]	96 [91; 99]
		T1	PET/CT		136	16	3	30	87	35 [21; 50]	97 [91; 99]
		T2	PET/CT		86	13	6	30	37	30 [17; 46]	86 [72; 95]
		T3	PET/CT		14	5	0	5	4	50 [19; 81]	100 [40; 100]
Yang 2001	PS-N	T1 = 31 %; T2 = 38 %; T3 = 31 %	PET	SLNB, H	18	3	0	3	12	50,0 [11,8; 88,2]	100,0 [73,5; 100,0]
Yutani 1999	PS-N	n. g.	PET	H	26	8	0	2	16	80,0 [44,4; 97,5]	100,0 [79,4; 100,0]
			Coinc. FDG				4	0	6	16	40,0 [12,2; 73,8]
Yutani 2000	PS-N	T1 <sup>p</sup> = 50 %; T2 = 50 %	PET	H	38	8	0	8	22	50,0 [24,7; 75,3]	100,0 [84,6; 100,0]
			MIBI-SPECT				6	0	10	22	37,5 [15,2; 64,6]

ALND = axilläre Lymphknotenbiopsie, B = Biopsie, Coinc. = coincident, CT = Computertomographie, DCIS = duktales Carcinoma in situ, eingeschl. = eingeschlossene, FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, FN = falsch-negativ, FP = falsch-positiv, H = Histopathologie, KI = Konfidenzintervall, MIBI = Methoxy-Isobutyl-Isonitril, N = Nachbeobachtung, n. g. = nicht genannt, Pat. = Patientin(nen), PET = Positronenemissionstomographie, PS-N = Primärstaging der Lymphknotenmetastasen, RN = richtig-negativ, RP = richtig-positiv, Sens. = Sensitivität, SLNB: Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, SMM = Szintimammographie, SPECT = Einzelphotonenemissions-Computertomographie, Spez. = Spezifität, US = Ultraschall

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT beim Primärstaging (Fortsetzung)

- a: Daten zu Avril von Cooper 2011 nicht nachvollziehbar, daher Angaben aus dem BCBS-Review übernommen und anhand der Originalpublikation überprüft
- b: Alle Primärtumoren waren > 3 cm.
- c: identisch mit Zornoza 2004
- d: Stage I–II = 100 %
- e: Die ersten 150 Pat. erhielten alle eine ALND und die übrigen 125 Pat., wenn die PET / SLNB positiv war.
- f: identisch mit Crippa 1998, Bombardieri 1998
- g: Hier handelt es sich um ein Mischkollektiv aus Primärstaging und Rezidivstaging, genaue Angaben zu den einzelnen Indikationen können der Evidenzsynthese nicht entnommen werden. In der Primärstudie werden allerdings Vierfeldertafeln für die einzelnen Indikationen angegeben, die Angaben aus der Evidenzsynthese beziehen sich tatsächlich auf die Angaben speziell für das Lymphknotenstaging.
- h: identisch mit Lovrics 2002
- i: T1b = 14 %; T1c = 29 %
- j: T1 beinhaltet auch folgende Kategorien: T (in situ) = 1 Pat., T (microinvasion) = 1 Pat., T1b = 5 Pat., T1c = 3 Pat.
- k: Angaben aus Cooper nicht nachvollziehbar, nach Überprüfung der Primärstudie Angaben aus BCBS-Review übernommen
- l: Angaben aus Primärstudie extrahiert
- m: Angaben von BCBS 2003 übernommen, in der Primärstudie werden 3 verschiedene Szenarien dargestellt (je nachdem, wann ein Befund als PET-positiv gewertet wurde). Entscheidung für „moderates“ Szenario
- n: N0 = 56 %; N1 = 32 %; N2 = 8 %; N3 = 4 %
- o: wenn PET oder SLNB positiv
- p: T1a = 3 %; T1b = 18 %; T1c = 29 %

Tabelle 30: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Primärstaging)

Studie	Indikation	Indextest	Trennwert	Referenztest	Anzahl Pat.	RP	FN	FP	RN	Sensitivität % (95 %-KI)	Spezifität % (95 %-KI)
Danforth 2002	PS-N	FDG-PET	qual.	H, ALND	28 <sup>a</sup>	13	6	3	6	68,4 [43,4; 87,4]	66,7 [29,9; 92,5]
	PS-N Stage I und II	FDG-PET	qual.	H, ALND	14 <sup>a</sup>	3	4	3	4	42,9 [9,9; 81,6]	57,1 [18,4; 90,1]
	PS-N Stage III und IV	FDG-PET	qual.	H, ALND	14	10	2	0	2	83,3 [51,6; 97,9]	100 [15,8; 100]
Garami 2009	PS-N	FDG-PET/CT	qual. und semi-quant. (SUV <sub>max</sub> > 1,2)	H	42 <sup>b</sup>	16	4	0	22	80 [56,3; 94,3]	100 [84,6; 100]
		US	k. A.		42	6	14	4	18	30 [11,9; 54,3]	81,8 [59,7; 94,8]
Port 2006	PS-M	FDG-PET	qual.	B, N <sup>c</sup>	78 <sup>d</sup>	8	2	4	64	80,0 [44,4; 97,5]	94,1 [85,6; 98,4]
		Konv. Untersuchung <sup>e</sup>	qual.			8	2	14	54	80,0 [44,4; 97,5]	79,4 [67,9; 83,3]
Straver 2010	PS-N	FDG-PET/CT	SUV <sub>max</sub> ≥ 2,5 oder TBR ≥ 5	H, SLNB	34	29	1	0	4	96,7 [82,8; 99,9]	100 [39,8; 100]
Yong 2009	PS-N	FDG-PET/CT	qual. und semi-quant. (kein SUV-Wert definiert)	SLNB und / oder ALND	171	36	16	9	110	69,2 [54,9; 81,3]	92,4 [86,1; 96,5]
		US	k. A.			38	14	18	101	73,1 [59,0; 84,4]	84,9 [77,2; 90,8]
Zhao 2007	PS-N	FDG-PET/CT	SUV <sub>max</sub> ≥ 2,8	ALND	23 <sup>f</sup>	6	4	2	11	60,0 [26,2; 87,8]	84,6 [54,6; 98,1]

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Primärstaging) (Fortsetzung)

ALND = axilläre Lymphknotendisektion, B = Biopsie, CT = Computertomographie, FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, FN = falsch-negativ, FP = falsch-positiv, H = Histopathologie, k. A. = keine Angaben, KI = Konfidenzintervall, konv. = konventionelle, N = Nachbeobachtung, Pat. = Patientin(nen), PET = Positronen-emissionstomographie, PS-M = Primärtumorstaging der Fernmetastasen, PS-N = Primärtumorstaging der Lymphknotenmetastasen, Qual. = qualitativ, RN = richtig-negative, RP = richtig-positiv, semiquant. = semiquantitativ, SLNB = Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, SUV = Standardized Uptake Value, TBR = Tumor to background ratio, US = Ultraschall

*Kursiv = selbst berechnet*

a: Eine Patientin konnte nicht bei der PET-Evaluation berücksichtigt werden, da an ihr vor der Untersuchung eine Lymphknotenbiopsie durchgeführt wurde.

b: Angaben beziehen sich auf operable Patientinnen, die die Einschlusskriterien für diesen Bericht erfüllen (Patientinnen mit neoadjuvanter oder palliativer Therapie wurden ausgeschlossen)

c: Der Lymphknotenstatus konnte nur bei 61 Patientinnen pathologisch nachgewiesen werden. Bei 19 Patientinnen wurden keine Lymphknoten entfernt (mögliche Gründe: aufgetretene Rezidive oder Patientinnen mit Fernmetastasen, die letztendlich nicht operiert wurden; hier erfolgte eine Nachbeobachtung).

d: Angaben beziehen sich auf die 80 Pat., die analysiert wurden. Ursprünglich wurden 96 Pat. in die Studie eingeschlossen, bei 16 lagen nicht alle Daten vor. Von den 80 analysierten Pat. waren für 2 Patientinnen alle Einschlusskriterien erfüllt.

e: konventionelle Bildgebung (CT und gegebenenfalls Knochenscan)

f: Die Studie umfasst insgesamt 27 Patientinnenn und behandelt auch die Primärdiagnostik. Jedoch werden hier nur läsionsbasierte Angaben berichtet. Patientenbasierte Angaben zum Primärstaging liegen für 23 Patientinnen mit nachgewiesenem Primärtumor vor.

Tabelle 31: Primärtumorstaging (korrektes Staging)

Studie	Indikation	Pat. n	Indextest	Trennwert	Referenztest	Lokalisation	Korrektes Staging in % [95 %-KI] Anzahl Ereignisse/n	Overstaged in % [95 %-KI] (Anzahl Ereignisse/n)	Understaged in % [95 %-KI] (Anzahl Ereignisse/n)	FN in % [95 %-KI] (Anzahl Ereignisse/n)
Cermik 2008	PS-T	137	PET	Qual. und semiquant. anhand SUV (Trennwert nicht vorab definiert)	H	T1 micro-invasion & T1a	53,3 [26,6; 78,7] (8/15)	n. g.	n. g.	–
						T1b	62,5 [40,6; 81,2] (15/24)	n. g.	n. g.	–
						T1c	80,0 [65,4; 90,4] (36/45)	n. g.	n. g.	–
						T2 & T3	92,5 [81,8; 97,9] (49/53)	n. g.	n. g.	–
Schirrmeyer 2001 <sup>a</sup>	PS-T	89	PET	Konv. Diagnostik		Unifokal / multifokal	79,8 [69,9; 87,6] (71/89 gesamt) (15 multifokal, 56 unifokal)	3,4 [0,7; 9,5] (3/89)	10,1 [4,7; 18,3] (9/89)	6,7 [2,5; 14,1] (6/89)
						Unifokal / multifokal	75,3 [65,0; 83,8] (67/89 gesamt) (8 multifokal, 59 unifokal)	4,5 [1,2; 11,1] (4/89)	19,1 [11,5; 28,8] (17/89)	1,1 [0,0; 6,1] (1/89)

H = Histopathologie, KI = Konfidenzintervall, Konv. = konventionelle, n = Anzahl der Patientinnen, Pat. = Patientinnen, PET = Positronenemissionstomographie, PS-T = Primärtumorstaging Primärtumor, qual. = qualitativ, semiquant. = semiquantitativ, SUV = Standardized Uptake Value  
 Eigene Berechnungen, exakte 95 %-KIs nach Clopper-Pearson [134]  
 a: Die Studie Schirrmeyer wurde als Primärstudie aus der Evidenzsynthese identifiziert und für die Daten zum N-Staging herangezogen. Diese Studie lieferte auch Ergebnisse zum Staging des Primärtumors und wurde aus diesem Grund hier zusätzlich dargestellt.

Tabelle 32: Ergebnisse der Studie zur prognostischen Güte

Studie	Anzahl Pat	Prognostisches Merkmal	Trennwert	Prävalenz der prognostischen Variable	Statistischer Test	Zielgröße	Effektgröße	95 %-KI p-Wert
Inoue 2004	81	SUV präoperativ	SUV <sub>max</sub> > 4	SUV <sub>max</sub> hoch n = 40	Multivariate Analyse (Cox Proportional Hazards) mit klinisch prognostischen Faktoren <sup>a</sup>	Krankheitsfreies Überleben	HR <sup>b</sup> = 4,1	<i>[0,9; 19,3]</i> p = 0,074
				SUV <sub>max</sub> niedrig n = 41				
		SUV präoperativ & Lymphknotenstatus in der PET präoperativ	SUV <sub>max</sub> > 4 PET-N (+) (positiver Lymphknotenstatus in der PET)	SUV <sub>max</sub> hoch & PET-N(+)	Multivariate Analyse (Cox Proportional Hazards)	Krankheitsfreies Überleben	HR <sup>b</sup> = 14,5	<i>[2,9; 71,3]</i> p = 0,001
<p>HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patientinnen, p = p-Wert, PET = Positronenemissionstomographie, RR = relatives Risiko, SUV = Standardized Uptake Value</p> <p><i>Kursiv = selbst berechnet; asymptotische 95 %-KIs</i></p> <p>a: klinische prognostische Faktoren: T- bzw. N-Status</p> <p>b: in Publikation als RR dargestellt</p> <p>c: klinisch-pathologische Faktoren: T- bzw. N-Status, histologisches Grading, Östrogenrezeptorstatus</p>								

Primärstaging  
 Lymphknotenmetastasen

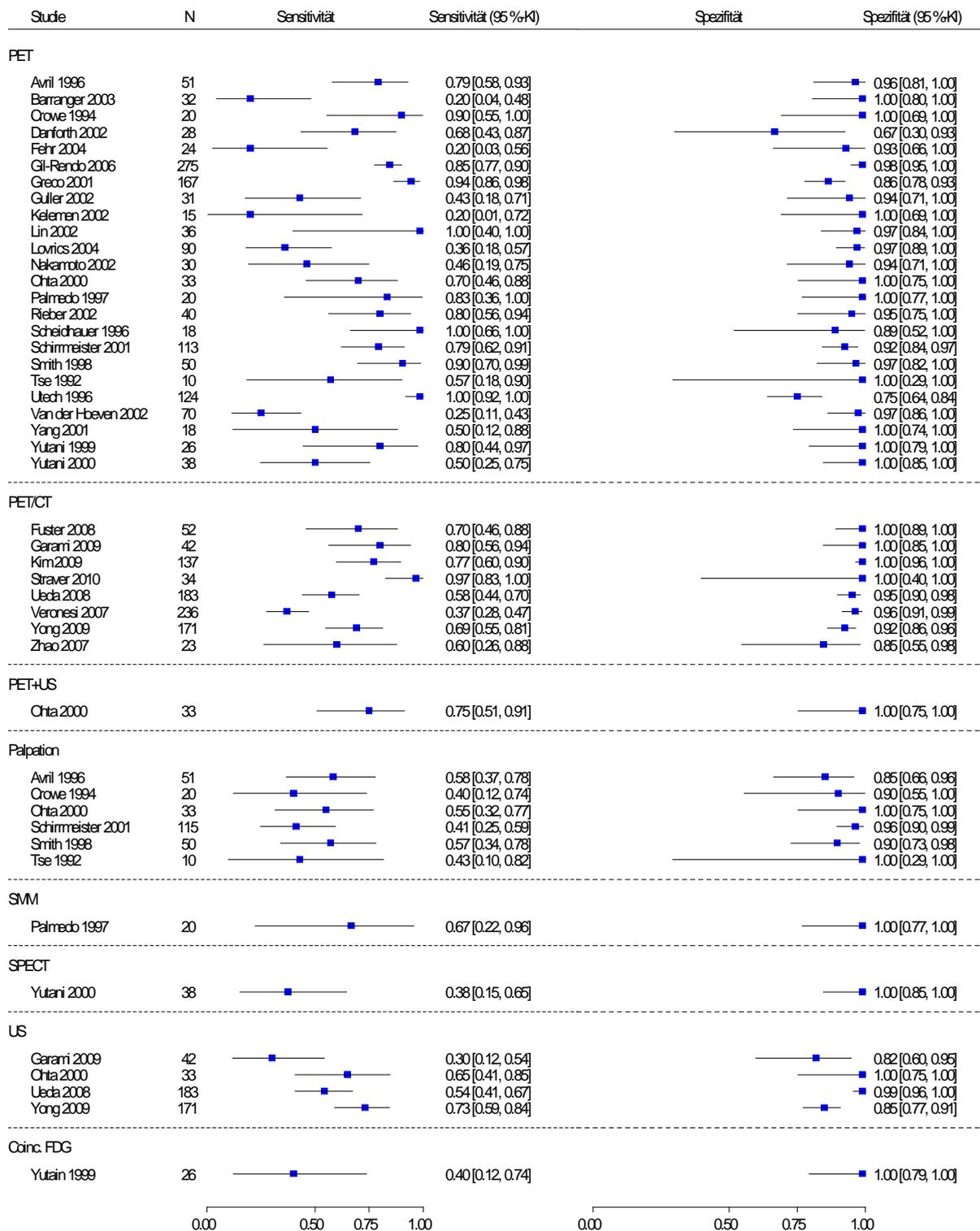


Abbildung 3: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität für das Primärstaging der Lymphknotenmetastasen

Die Punktschätzer für die Sensitivitäten der 24 eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte der PET bewegten sich in einem sehr weiten Intervall, nämlich zwischen 20 % (entsprechende Spezifitäten = 93 % bzw. 100 %) und 100 % (entsprechende Spezifitäten = 75 %, 89 % bzw. 97 %). Die Spezifitäten bewegten sich in einem weniger weiten Intervall; hier wurden Werte zwischen 67 % (entsprechende Sensitivität = 68 %) und 100 % (die entsprechenden Sensitivitäten bewegten sich zwischen 20 % und 90 %) erreicht. Die Präzision der Schätzungen war vor allem für die Sensitivitäten tendenziell gering (mit Ausnahme einiger Studien, die größere Patientenkollektive eingeschlossen hatten). Die Präzision der Spezifitätenschätzungen war tendenziell höher.

Die Sensitivitäten der 8 Studien, die Daten zur diagnostischen Güte der PET/CT lieferten, bewegten sich in einem Intervall zwischen 37 % (entsprechende Spezifität = 96 %) und 97 % (entsprechende Spezifität = 100 %). Die Spezifitäten bewegten sich in einem Intervall zwischen 85 % (entsprechende Sensitivität = 60 %) und 100 % (die entsprechenden Sensitivitäten bewegten sich zwischen 70 % und 97 %). Die Präzision der Schätzungen der Spezifität war tendenziell hoch, die der Schätzungen der Sensitivität tendenziell niedriger.

In Tabelle 32 werden die Ergebnisse der multivariaten Analyse der eingeschlossenen Prognosestudie Inoue 2004 dargestellt. Diese Studie untersuchte das krankheitsfreie Überleben anhand des prognostischen Merkmals SUV und einer Kombination des SUV und des Lymphknotenstatus in der PET. Die multivariate Analyse wurde mit verschiedenen prognostischen Faktoren berechnet, allerdings zeigte sich nur für die prognostischen Merkmale SUV und Lymphknotenstatus in der PET ein signifikantes Ergebnis.

### **Direkte Vergleiche zwischen PET bzw. PET/CT und anderen bildgebenden Verfahren**

Zum direkten Vergleich PET versus PET/CT fanden sich keine Studien, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprochen hätten.

### **Direkte Vergleiche mit der PET**

Insgesamt gab es 10 Studien, die einen direkten Vergleich der PET mit einem anderen diagnostischen Verfahren untersuchten. Allerdings beschränkten sich 6 Studien auf den Vergleich der PET mit der Palpation. Eine bivariate Meta-Analyse war daher nur für diese 6 Studien möglich. Die restlichen 4 Studien wurden nur deskriptiv dargestellt.

Abbildung 4 zeigt die direkten Vergleiche zwischen der PET und der Palpation. Insgesamt 6 Studien lieferten Daten für diesen direkten Vergleich. In 3 Vergleichen erwies sich die PET als sensitiver und spezifischer als die Palpation. In 2 Vergleichen war die PET sensitiver bei gleicher Spezifität. In einem direkten Vergleich war die PET sensitiver, aber geringfügig weniger spezifisch als die Palpation.

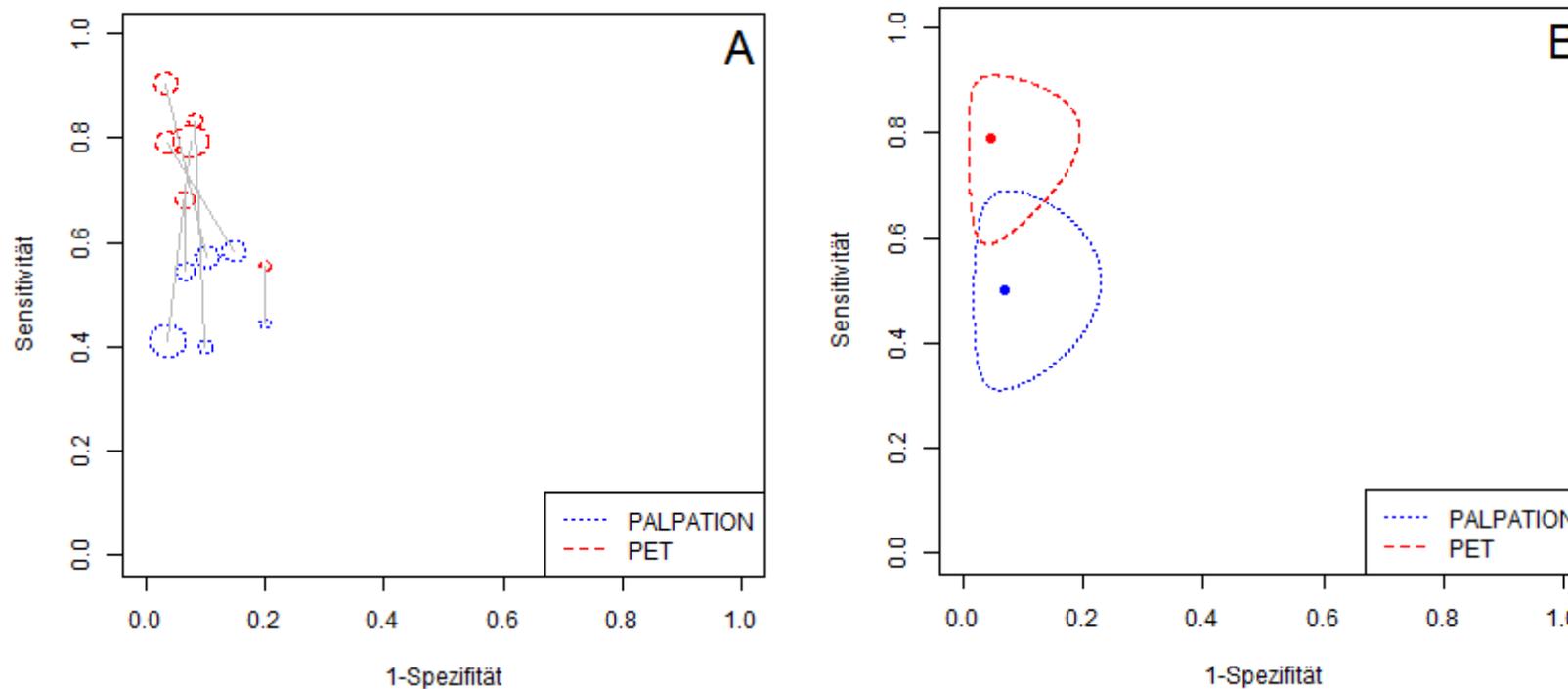


Abbildung 4: (A) Darstellung der direkten Vergleiche der PET mit der Palpation. Die Durchmesser der Kreise sind proportional zur jeweiligen Studiengröße. (B) 95 %-Konfidenzregionen und Punktschätzer für Sensitivität und Spezifität aus der bivariaten Meta-Analyse

Der LRT (Likelihood-Ratio-Test) für den Unterschied in den Konfidenzregionen ergab einen p-Wert von weniger als 0,001.

Tabelle 33: Geschätzte Sensitivität und Spezifität aus der bivariaten Meta-Analyse (Lymphknotenstaging, PET versus Palpation)

Test	Parameter	Schätzer	95 %-KI
PET	Sensitivität	0,79	0,69 – 0,87
	Spezifität	0,95	0,90 – 0,98
Palpation	Sensitivität	0,50	0,39 – 0,61
	Spezifität	0,93	0,86 – 0,97

KI = Konfidenzintervall, PET = Positronenemissionstomographie

In der bivariaten Meta-Analyse lieferte die PET eine gepoolte Sensitivität [95 %-KI] von 79 % [69; 87]. Die gepoolte Spezifität [95 %-KI] lag bei 95 % [90; 98]. Die gepoolte Sensitivität [95 %-KI] der Palpation lag bei 50 % [39; 61], die gepoolte Spezifität [95 %-KI] bei 93 % [86; 97]. Der LRT ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der diagnostischen Güte der PET und derjenigen der Palpation. Insgesamt zeigen die Ergebnisse für das Primärstaging der Lymphknoten eine höhere Testgüte der PET gegenüber einer Diagnostik mit Palpation auf. Die Daten weisen darauf hin, dass die höhere Testgüte der PET auf eine höhere Sensitivität zurückzuführen ist. Diese Ergebnisse beruhen auf Primärstudien, die aus Evidenzsynthesen stammen.

Eine der direkt vergleichenden Studien (Ohta 2000) verglich die diagnostische Güte der PET mit der einer Palpation, einer Ultraschalluntersuchung und der Kombination aus PET und Ultraschall. Die Ergebnisse des Vergleichs PET versus Palpation sind im vorherigen Absatz beschrieben, die Ergebnisse der anderen Vergleiche werden hier dargestellt. Im direkten Vergleich zeigte sich bei allen diagnostischen Verfahren eine identische Spezifität [95 %-KI] von 100 % [75,3; 100,0]. Während sich die entsprechenden Sensitivitäten [95 %-KI] unterschieden sich: Die alleinige Ultraschalluntersuchung hatte eine Sensitivität von 65 % [40,8; 84,6], die PET von 70 % [45,7; 88,1] und die Kombination beider Verfahren von 75 % [50,9; 91,3]. Da nur Daten aus einer Studie vorlagen, konnte keine belastbare Aussage getroffen werden.

Der direkte Vergleich zwischen der PET und der Szintimammographie (SMM) wurde in einer Studie (Palmedo 1997) dargestellt. Hier zeigte sich eine Sensitivität [95 %-KI] der PET von 83 % [35,9; 99,6] und der SMM von 67 % [22,3; 95,7] bei identischer Spezifität [95 %-KI] (100 % [PET: 78,2; 100,0; SMM: 76,8; 100,0]). Eine belastbare Aussage konnte nicht abgeleitet werden.

Der Vergleich zwischen der PET und einer konventionellen Diagnostik, bestehend aus einer morphologischen Bildgebung und gegebenenfalls Knochenszintigraphie, wurde in einer Studie (Port 2006) durchgeführt. Beide Indextests erreichten eine identische Sensitivität

[95 %-KI] von 80,0 % [44,4; 97,5]. Die Spezifität [95 %-KI] der PET lag mit 94,1 % [85,6; 98,4] höher als die der morphologischen Bildgebung mit 79,4 % [67,9; 83,3].

Der direkte Vergleich zwischen der PET und Dual-Head-Coincidence-FDG-Aufnahmen wurde in der Studie Yutani 1999 durchgeführt. Hier zeigte sich bei einer identischen Spezifität [95 %-KI] von 100 % [79,4; 100,0] eine höhere Sensitivität [95 %-KI] der PET mit 80 % [44,4; 97,5] gegenüber derjenigen der Vergleichstechnologie von 40 % [12,2; 73,8]. Erneut lagen nur Daten aus einer Studie vor, eine belastbare Aussage konnte nicht getroffen werden.

Der Vergleich PET versus MIBI-SPECT wurde in der Studie Yutani 2000 untersucht. Hier zeigte sich wiederum bei identischer Spezifität [95 %-KI] (100 % [84,6; 100,0]) eine Sensitivität [95 %-KI] der PET von 50 % [24,7; 75,3] gegenüber derjenigen der MIBI-SPECT von 37,5 % [15,2; 64,6]. Es lagen Daten aus nur einer Studie vor, eine belastbare Aussage konnte nicht getroffen werden.

In der Studie Schirrmeister 2001 wurden neben dem direkten Vergleich der PET mit der Palpation bezüglich der Lymphknotenmetastasen auch Daten zum korrekten Staging des Primärtumors dargestellt (siehe Tabelle 31). Hier zeigte sich, dass die PET tendenziell weniger Patientinnen einem zu niedrigen Stadium zuordnete („understaged“) als die konventionelle Diagnostik (10,1 % versus 19,1 %). Der Anteil korrekt eingestufte Patientinnen lag bei der PET bei 79,8 %, bei der konventionellen Diagnostik bei 75,3 %. Auch hier überlappten sich die Konfidenzintervalle fast vollständig. Anhand der Angaben aus lediglich einer Studie konnte keine belastbare Aussage getroffen werden.

### **Direkte Vergleiche mit der PET/CT**

Der direkte Vergleich zwischen der PET/CT und dem Ultraschall wurde in 3 Studien angestellt (Garami 2009, Ueda 2008 und Yong 2009). In der Studie Garami 2009 zeigte sich neben einer höheren Spezifität auch eine deutlich höhere Sensitivität [95 %-KI] der PET/CT von 80 % [56,3; 94,3] (entsprechende Spezifität = 100 % [84,6; 100]) im Vergleich zu einer Sensitivität [95 %-KI] des Ultraschalls von 30 % [11,9; 54,3] (entsprechende Spezifität = 81,8 % [59,7; 94,8]). Das Verzerrungspotenzial dieser Studie wurde als niedrig eingestuft. In der Studie Yong 2009 zeigte sich eine ähnliche Sensitivität [95 %-KI] des Ultraschalls von 73,1 % [59,0; 84,4] (entsprechende Spezifität = 84,9 % [77,2; 90,8]) im Vergleich zu der Sensitivität [95 %-KI] der PET/CT von 69,2 % [54,9; 81,3] (entsprechende Spezifität = 92,4 % [86,1; 96,5]). Allerdings waren die Konfidenzintervalle erneut sehr weit. Die Studie Yong 2009 hatte zudem ein hohes Verzerrungspotenzial. Die Studie Ueda 2008 zeigte eine ähnliche Sensitivität [95 %-KI] der PET/CT mit 58 % [44; 70] und eine Spezifität von 95 % [90; 98] im Vergleich zum Ultraschall mit 54,2 % [40,8; 67,3] (entsprechende Spezifität = 99,2 % [95,6; 100]).

Eine bivariate Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die 3 Studien zusammen mit der Studie Ohta 2000 (Vergleich PET versus US) zu wenig sind, um stabile Schätzer zu berechnen. Univariate Meta-Analysen getrennt für die Sensitivität und Spezifität wurden nicht

gerechnet, da die Sensitivität beim US eine zu große Heterogenität zeigte (Test auf Heterogenität nach [58] ergab  $p = 0,007$ ).

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Für den direkten Vergleich der PET mit der Palpation lagen keine separaten Subgruppenanalysen vor. Allerdings lieferten einige der eingeschlossenen Studien Subgruppenanalysen für die diagnostische Güte der PET für unterschiedliche Subgruppen bezüglich des Tumorstadiums.

### **Subgruppenanalysen bezüglich des T-Stadiums (Primärtumor)**

In 9 Studien wurden Angaben zur diagnostischen Güte bei unterschiedlichen T-Stadien gemacht. Die Einteilung der Subgruppen unterschied sich je nach vorhandenem Patientenkollektiv und Ausführlichkeit der Auswertung. So wurden in einigen Studien für alle Stadien, die die eingeschlossenen Patientinnen präsentierten, Subgruppen gebildet (z. B. jeweils für T1, T2, T3 und T4). Andere Studien benutzten eine gröbere Einteilung (z. B. T1 versus  $> T1$ ). Insgesamt zeigten sich ein tendenziell höherer Schätzer für die Sensitivität der PET bzw. PET/CT und ein tendenziell höherer oder annähernd identischer Schätzer der Spezifität bei höheren Primärtumorstadien. Aufgrund der häufig geringen Anzahl von Patientinnen in den einzelnen Subgruppen war die Präzision der Schätzer allerdings gering. Eindeutige Aussagen zu deutlichen subgruppenspezifischen Unterschieden waren daher nicht möglich.

### **Subgruppenanalysen bezüglich des N-Stadiums (Lymphknotenstatus)**

5 Studien stellten Subgruppenanalysen bezüglich des Lymphknotenstatus dar. 4 Studien berichteten die Ergebnisse für den Status cN0 versus den Status cN+. Nur 1 Studie zeigte Ergebnisse für einen histologisch bestätigten Lymphknotenstatus (pN1 versus pN2 versus pN3). In 3 von 4 Studien zeigte sich eine tendenziell höhere Sensitivität der PET bei Patientinnen mit einem cN+-Lymphknotenstatus gegenüber Patientinnen mit dem Status cN0. Die Werte der Spezifität zeigten hingegen keine eindeutige Tendenz. Auch hier konnte keine generelle Aussage zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT für die verschiedenen Subgruppen abgeleitet werden, da die geringe Anzahl der Patientinnen pro Gruppe und die geringe Präzision der Schätzer dies nicht zuließen.

### **Sensitivitätsanalysen**

Alle Studien, die Daten zum direkten Vergleich der PET mit der Palpation lieferten, wurden von den Evidenzsynthesen eingeschlossen. Die Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Evidenzsynthesen lieferte keine Gesamtbewertung der Qualität der diagnostischen Studien. Eine Sensitivitätsanalyse bezüglich des Verzerrungspotenzials wurde daher nicht durchgeführt. Es wurden Sensitivitätsanalysen für die bivariate Meta-Analyse nach dem „Leave-one-out“-Prinzip durchgeführt. Zusammenfassend konnten aus dieser Sensitivitätsanalyse keine relevanten Unterschiede zu der Hauptanalyse abgeleitet werden. Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen anhand der 95 %-Prädiktionsregionen wurden keine Ausreißer identifiziert (Ergebnisse nicht dargestellt).

### **Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management**

In keiner der 3 eingeschlossenen Evidenzsynthesen wurden Ergebnisse zu Managementänderungen berichtet.

In Tabelle 34 sind die Ergebnisse zu den Managementänderungen aus 2 Primärstudien zum Primärstaging dargestellt, die im Zuge der Ergänzungsrecherche identifiziert wurden.

In der Studie Port 2006 wurde über eine Änderung im klinischen Management aufgrund von PET-Befunden bei 4 Patientinnen (5 %) berichtet. In 3 Fällen mit supraklavikulären Lymphknotenmetastasen wurde eine Chemotherapie eingeleitet und in 1 Fall wurde mittels der PET kontralateraler Brustkrebs diagnostiziert, der zu einer sofortigen radikalen Mastektomie führte.

In der Studie Garami 2009 wurde aufgrund eines PET-Befunds in 18 % der Fälle eine Managementänderung festgelegt. So wurden bei 3 Patientinnen in der PET/CT Fernmetastasen entdeckt, worauf auf eine palliative Therapie umgestellt wurde. Weiter wurde in 4 Fällen aufgrund der Ergebnisse der PET/CT eine neoadjuvante Chemotherapie eingeleitet. In 2 Fällen wurden Auffälligkeiten in der konventionellen Diagnostik durch die PET/CT in Form von benignen Enddarpolypen identifiziert.

Keine der beiden Studien gab Auskunft darüber, ob sich die Managementänderungen, die aufgrund der PET- oder PET/CT-Diagnostik vorgenommen wurden, auch in einer Veränderung patientenrelevanter Endpunkte niederschlugen.

Tabelle 34: Ergebnisse der Studien der Ergänzungsrecherche zu Managementänderungen beim Primärstaging

Studie	Indikation	Indextest	Gesamtzahl der Patientinnen mit Management-änderungen	Patientinnen mit Managementänderung pro Indextest: n (%)	Angaben zur Managementänderung
Garami 2009	Primärstaging / axilläre Lymphknoten	FDG- PET/CT <sup>a</sup>	9 (18 %)	k. A.	PET/CT identifizierte in 3 Fällen Fernmetastasen, worauf auf eine palliative Therapie umgestellt wurde In 4 Fällen bei negativem Ultraschall Mikrometastasen in der PET/CT: Umstellung auf neoadjuvante Chemotherapie In 2/3 der Fälle wurden Auffälligkeiten in der konventionellen Diagnostik durch die PET/CT in Form von benignen Enddarmpolypen identifiziert.
Port 2006	Primärstaging / Fernmetastasen	FDG-PET	4 (5 %)	k. A.	PET machte weitere Läsionen bei 4 Patientinnen sichtbar, die das Management beeinflussten In 3 Fällen mit supraklavikulären Lymphknotenmetastasen wurde eine Chemotherapie eingeleitet. In 1 Fall wurde mittels der PET kontralateraler Brustkrebs diagnostiziert, der zu einer sofortigen radikalen Mastektomie führte.
CT = Computertomographie, FDG = 2-[ <sup>18</sup> F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, k. A. = keine Angabe, n = Anzahl der Patientinnen, PET = Positronenemissionstomographie a: Hier handelt es sich um eine separate Bewertung der PET- und CT-Aufnahmen und nicht um die Auswertung der Bilder eines integrierten Gerätes.					

## 5.6 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Restaging

Es konnten insgesamt 14 Primärstudien für die Indikation Restaging eingeschlossen werden. In Tabelle 35 wird dargestellt, ob die Studien die PET oder PET/CT und mögliche Technologievergleiche untersuchten.

Tabelle 35: Eingeschlossene Studien und Technologievergleiche (Restaging)

Technologien Studien	FDG- PET	FDG- PET/CT	Ultraschall	MRT	Palpation (klinische Untersuchung)	Mammo- graphie	CT
<b>Primärstudien zum Interimstaging</b>							
Berriolo-Riedinger 2007	X						
Duch 2009		X					
Dunnwald 2008	X						
<i>Inokuchi 2009*</i>		X					
Kumar 2009		X			X		X <sup>a</sup>
Rousseau 2006		X	[X]		[X]	[X]	
<b>Primärstudien zum Restaging</b>							
Burcombe 2002	X						
Choi 2009		X	(X)	(X)			
Danforth 2002	X						
Dose-Schwarz 2010	X		(X)	(X)	X	(X)	
Emmering 2008	X						
<i>Inokuchi 2009*</i>		X					
Jung 2010	X						
Kim 2004 <sup>b</sup>	X						
Prati 2009	X				X		
<p>(X) = Daten zu Indextest vorhanden, da aber weniger als 70 % der Studienpopulation ausgewertet wurden, werden die Ergebnisse nicht dargestellt  [X] = Vierfeldertafel für diese Vergleiche nicht rekonstruierbar, daher nicht dargestellt  * = Diese Studie enthält Daten zum Interimstaging und zum Restaging.  CT = Computertomographie, FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, MRT = Magnetresonanztomographie, PET = Positronenemissionstomographie  a: Für den CT-Vergleich wurde die CT-Komponente der PET/CT verwendet (um zusätzliche Strahlenbelastung zu vermeiden).  b: Angaben zur diagnostischen Güte dargestellt, prognostische Aussage nur univariat berichtet, daher nicht im Bericht dargestellt</p>							

### **5.6.1 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Restaging auf Grundlage von Evidenzsynthesen**

Es fand sich nur eine Evidenzsynthese (BCBS 2003, Update zu BCBS 2001) zur diagnostischen Güte beim Restaging, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprach. Aufgrund der in Abschnitt 5.4.1 beschriebenen Gründe wurde die Bewertung dieser Indikation auf Basis von Primärstudien durchgeführt.

### **5.6.2 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Restaging auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche)**

Es wurden 14 Studien identifiziert, wovon 10 Angaben zur diagnostischen Güte und 4 zur prognostischen Güte machten.

#### **5.6.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien**

Die Studien untersuchten die diagnostische oder prognostische Güte der PET oder PET/CT entweder im Rahmen eines Restagings (nach einer abgeschlossenen Therapie) oder eines Interimstagings (während einer laufenden Therapie). Die Studienergebnisse wurden jeweils diesen 2 Unterindikationen zugeordnet und separat dargestellt. Insgesamt lieferten 4 Diagnosestudien (Duch 2009, Inokuchi 2009, Kumar 2009 und Rousseau 2006) und 2 Prognosestudien (Berriolo-Riedinger 2007, Dunnwald 2008) Daten zum Interimstaging. Zum Restaging lagen Daten von 7 Diagnosestudien vor, wobei die Studie Inokuchi 2009 hier erneut einfluss, da sie zu beiden Unterindikationen Ergebnisse beschrieben hatte. Weiter lagen Daten aus 2 Prognosestudien für das Restaging vor (Emmering 2008 und Jung 2010).

In den 14 Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte wurden insgesamt 672 Patientinnen untersucht. In 11 Studien wurden vor allem Patientinnen mit ausgedehntem, lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom eingeschlossen. 2 Studien (Danforth 2002, Jung 2010) rekrutierten Patientinnen aller Schweregrade und in 1 Studie (Inokuchi 2009) sind keine Angaben zur spezifischen Diagnose angegeben.

#### ***Studien zum Interimstaging***

In der Prognosestudie Berriolo-Riedinger 2007 wurden 57 Patientinnen mit neu diagnostiziertem Brustkrebs (ausgedehnt oder lokal fortgeschritten, nicht inflammatorisch, nicht metastasiert) in die Studie aufgenommen. Nach der Baseline-PET wurden 10 Patientinnen aufgrund von Fernmetastasen ausgeschlossen. Für den vorliegenden Bericht wurden Daten zur prognostischen Güte (Odds Ratio aus multivariater logistischer Regression) für das Therapieansprechen bei neoadjuvanter Chemotherapie extrahiert. Hierbei wurde die PET-Aufnahme nach dem ersten Zyklus der neoadjuvanten Chemotherapie durchgeführt (Interimstaging). Als Zielgröße diente dabei die postoperative Histopathologie mit Bestimmung des vollständigen bzw. nicht vollständigen pathologischen Ansprechens.

In der Studie Duch 2009 wurden die Daten von 50 Patientinnen mit primärem Brustkrebs (neu diagnostiziert, nicht inflammatorisch, Ausdehnung > 3 cm), die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten sollten, dargestellt. Die Daten zur diagnostischen Güte der FDG-PET/CT für das Interimstaging bei neoadjuvanter Chemotherapie wurden extrahiert. Hierbei

wurde die PET/CT-Aufnahme vor und nach dem zweiten Zyklus der neoadjuvanten Chemotherapie durchgeführt. Als Referenztest diente dabei die postoperative Histologie.

Die Prognosestudie Dunnwald 2008 schloss 53 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs ein. Für den vorliegenden Bericht wurden Angaben zur prognostischen Güte der PET in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben extrahiert. In der multivariaten Cox-Proportional-Hazard-Analyse wurde für den Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus, die Tumorgöße, die Histopathologie (duktal / lobulär), das pathologische Ansprechen und den Achsellymphknotenstatus adjustiert. Als Indextest wurden FDG-PET-Untersuchungen vor und während einer neoadjuvanten Chemotherapie durchgeführt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag für das krankheitsfreie Überleben bei 3,6 Jahren (Spannweite 0,1 bis 9,7 Jahre) und für das Gesamtüberleben bei 4,4 Jahren (Spannweite 0,5 bis 10,4 Jahre). Fehlende Informationen wurden aus den Arbeiten von Mankoff et al. (2002 und 2003) ergänzt.<sup>3</sup>

In der Studie Inokuchi 2009 wurden insgesamt 114 Brustkrebspatientinnen rekrutiert. Bei 20 dieser Patientinnen wurde das Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie untersucht. Für den vorliegenden Bericht wurden Daten zur diagnostischen Güte für das Therapieansprechen der PET/CT bei einer neoadjuvanten Chemotherapie extrahiert. In der Studie wurden nur läsionsbasierte Angaben zum Primärstaging gemacht, diese wurden daher nicht dargestellt. Insgesamt war nicht nachvollziehbar, warum lediglich 20 Patientinnen eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, zudem fehlten Angaben zu den Baselinewerten der Patientinnen. Als Indextest wurden PET/CT-Aufnahmen zu 3 verschiedenen Zeitpunkten erstellt (Baseline, nach dem vierten Zyklus und nach dem Abschluss der Chemotherapie); Referenztest war die Histopathologie.

In die Studie Kumar 2009 wurden 23 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs eingeschlossen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten. Für den vorliegenden Bericht wurden Daten zur diagnostischen Güte zur Bestimmung des Therapieansprechens nach dem zweiten Zyklus der neoadjuvanten Chemotherapie (Interimstaging) extrahiert. Als Indextest dienten die PET/CT (Indextest I), die CT-Untersuchung (Indextest II) und die klinische Untersuchung (Indextest III). Als Referenztest diente die Histopathologie.

In die Studie Rousseau 2006 wurden 64 Patientinnen mit Brustkrebs im Stadium II oder III eingeschlossen. Für den vorliegenden Bericht wurden die Daten zur diagnostischen Güte für das Therapieansprechen der PET/CT nach dem ersten und zweiten Zyklus der neoadjuvanten Chemotherapie extrahiert (Interimstaging). Die Angaben der Vierfeldertafel zum Therapieansprechen nach dem dritten Zyklus und nach Abschluss der Therapie konnten nicht

---

<sup>3</sup> Die Patientinnen wurden sukzessive für die Prätherapieanalyse im Zeitraum November 1995 bis Dezember 2005 rekrutiert. Aus der Studie von Mankoff et al. (2002) stammen 25 Patientinnen. Diese und 10 zusätzlich rekrutierte Patientinnen wurden in der Studie von Mankoff et al. (2003) weiter untersucht. Für die vorliegende Publikation von Dunnwald et al. (2008) wurden zusätzlich zu dieser Studienpopulation (n = 35) weitere 18 Patientinnen eingeschlossen, sodass das resultierende Studienkollektiv 53 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs umfasste.

vollständig rekonstruiert werden und wurden deshalb nicht dargestellt. Die diagnostische Güte der Mammographie und diejenige der Palpation konnten ebenfalls nicht dargestellt werden, da die Vierfeldertafeln nicht rekonstruierbar waren. Als Referenztest diente die postoperative Histopathologie, die innerhalb von 4 Wochen nach dem letzten Zyklus Chemotherapie durchgeführt wurde.

### ***Studien zum Restaging***

Die Studie Burcombe 2002 schloss 10 Patientinnen mit neu diagnostiziertem, biopsiebestätigtem Brustkrebs (nicht inflammatorisch, Tumorstadium T2 oder größer oder lokal fortgeschritten) ein. Alle Patientinnen erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie. Für den vorliegenden Bericht wurden Daten zur diagnostischen Güte der PET nach Beendigung der neoadjuvanten Chemotherapie (Restaging) extrahiert. Als Referenztest diente dabei die postoperative histopathologische Untersuchung des Primärtumors.

In die Studie Choi 2009 wurden 41 Patientinnen mit invasivem Brustkrebs und einer Tumorgroße von mehr als 4 cm oder mit Verdacht auf Lymphknotenmetastasen eingeschlossen. Die Studie hatte das Ziel, das Therapieansprechen von Brustkrebspatientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, mit der PET/CT zu untersuchen und einen direkten Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren vorzunehmen (Sonographie und Magnetresonanztomographie). Für den vorliegenden Bericht wurden Daten zur diagnostischen Güte der PET/CT für das Restaging extrahiert. Die Daten der MRT und des Ultraschalls konnten aufgrund des Anteils fehlender Werte nicht dargestellt werden. Für nur 51 % der Patientinnen lagen Angaben zu der Ultraschalluntersuchung vor. Obwohl zur MRT Angaben für 70 % der Patientinnen ableitbar waren, war der Unterschied zu den Werten der PET/CT größer als 15 %; daher wurden diese Daten nicht weiter berücksichtigt (siehe auch Abschnitt 4.5.1). Als Referenztest diente die histopathologische Untersuchung des Primärtumors.

Die Studie Danforth 2002 lieferte Daten zu 46 Patientinnen mit histologisch bestätigtem Brustkrebs der Stadien I, II, III<sub>A</sub> und <sub>B</sub> oder IV als Erstdiagnose (n = 41) oder Rezidiv (n = 5). Für den vorliegenden Bericht wurden die Daten zum Restaging extrahiert; die Angaben zur Primärtumordiagnostik wurden nicht berücksichtigt, da diese Auswertung auf einem bereits bekanntem Krankheitsstatus basierte und somit die Einschlusskriterien für diese Indikation nicht erfüllte. Die Angaben zum Staging der axillären Lymphknotenmetastasen werden in Abschnitt 5.5 dargestellt. Für die Indikation des Restagings liegen Daten für 10 Patientinnen vor, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten. Als Referenz dienten dabei histopathologische Befunde.

In der Studie Dose-Schwarz 2010 wurden aus einer multizentrischen Studie (ET/CMF Trial) mit 173 Patientinnen mit neu diagnostiziertem ausgedehntem ( $\geq 3$  cm) oder lokal fortgeschrittenem Brustkrebs 104 Patientinnen für die hier beschriebene PET-Studie rekrutiert. In der multizentrischen Studie waren die Patientinnen einer Standard-Chemotherapie oder einer sequenziellen Hochdosis-Chemotherapie randomisiert zugeordnet worden. In die PET-Studie wurden letztendlich 99 Patientinnen mit mindestens einem

präoperativ durchgeführten bildgebenden Verfahren (Mammographie, Sonographie, MRT oder FDG-PET) eingeschlossen. Für den vorliegenden Bericht wurden Daten für die diagnostische Güte der PET für das Restaging nach der neoadjuvanten Chemotherapie von Brustkrebspatientinnen extrahiert und mit der diagnostischen Güte der präoperativen Palpation verglichen. Die Angaben zu den übrigen Vergleichstechnologien (Mammographie, Sonographie und MRT) wurden nicht dargestellt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte (es wurden jeweils nur 45 %, 44 % und 56 % der Patientinnen ausgewertet).

In die Prognosestudie Emmering 2008 wurden 53 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs eingeschlossen, allerdings konnten die Daten zu 13 Patientinnen nicht verwendet werden (Ausschlussgründe: Fernmetastasen, kein präoperativer Scan verfügbar, Ablehnung einer Operation). Für den vorliegenden Bericht wurden Angaben zur prognostischen Güte der PET in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben extrahiert. In der multivariaten Cox-Proportional-Hazard-Analyse adjustierten die Autoren für die Faktoren Alter, Ausmaß der Erkrankung bei Erstdiagnose, FDG-Aufnahme bei Erstdiagnose, histologische Tumorklassifizierung und Anzahl präoperativer Chemotherapiezyklen. Die PET-Untersuchung wurde vor und nach der neoadjuvanten Chemotherapie durchgeführt. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag für die gesamte Gruppe bei 60 Monaten (Spannweite 15 bis 94 Monate), für die Patientinnen ohne einen erneuten Befund bei 64 Monaten (Spannweite 29 bis 94 Monate).

Die Studie Inokuchi 2009 wurde bereits im Abschnitt „Studien zum Interimstaging“ beschrieben. In den weiteren Tabellen wurde diese Studie allerdings immer ausführlich sowohl für das Interimstaging als auch für das Restaging dargestellt, damit die jeweiligen Indikationen vollständig dargestellt werden konnten.

In der Prognosestudie Jung 2010 wurde bei einer Subgruppe von 66 Patientinnen, die im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie (209 Pat.) rekrutiert wurden, eine PET-Untersuchung durchgeführt. Alle Patientinnen erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie und wurden anschließend operiert. Für den vorliegenden Bericht wurden Angaben zur prognostischen Güte der PET in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs extrahiert. Für die prognostische Güte bezüglich des Therapieansprechens nach neoadjuvanter Chemotherapie, gemessen anhand des pathologischen Ansprechens, konnten keine Daten extrahiert werden. Für das krankheitsfreie Überleben betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 61,5 Monate (Spannweite 13,5 bis 71,8 Monate).

Die Studie Kim 2004 berichtete Daten zu 50 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs (neu diagnostiziert und nicht inflammatorisch, Stage II / III). Alle Patientinnen erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie. Für den vorliegenden Bericht wurden Daten zur diagnostischen Güte der FDG-PET beim Therapieansprechen nach neoadjuvanter Chemotherapie (Restaging) extrahiert. Als Referenztest diente die Histopathologie.

In die Studie Prati 2009 wurden 48 Patientinnen mit bestätigtem primärem Adenokarzinom in der Brust (entweder > 2 cm oder mit Haut- oder Brustwandbefall [T2, T3 und T4])

eingeschlossen. Für den vorliegenden Bericht wurden Daten zum Restaging der Lymphknotenmetastasen für die PET und die Palpation extrahiert. Alle Patientinnen erhielten 4 Zyklen neoadjuvante Chemotherapie. Von den 48 ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen hatte 1 Patientin weder einen T3- noch einen T4-Tumor und wurde deshalb ausgeschlossen. Eine weitere Patientin verweigerte aufgrund eines kompletten klinischen Ansprechens die OP und eine dritte Patientin verweigerte die angeordnete Chemotherapie nicht und erhielt deshalb eine andere Chemotherapie vor der OP. 3 weitere Patientinnen waren nicht zu einer zweiten PET-Untersuchung nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie bereit. Eine weitere Patientin mit „nicht verwertbaren“ Befunden wurde ausgeschlossen. Somit gingen nur 41 Patientinnen in die Auswertung der PET-Ergebnisse ein. Als Referenztest dienten die histologischen Befunde der Operation.

Tabelle 36: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien zum Interimstaging

Studie	Studiendesign / Rekrutierungszeitraum / Land	Studienziel <sup>a</sup>	Zielkriterium	Evidenzstufe <sup>b</sup>	Verzerrungspotenzial
Berriolo-Riedinger 2007	Kohortenstudie k. A. Frankreich	Studienziele waren a) die Evaluation des Vorhersagewertes einer SUV-Änderung nach dem ersten Zyklus NAC in Hinblick auf eine vollständige pathologische Remission (pCR) des Brustkrebses, b) ein Vergleich des Vorhersagewertes mit klinischen und biologischen prognostischen Parametern und c) die Korrelation zwischen der FDG-Aufnahme und den klinischen Parametern zu Beginn der Studie.	Prognostische Güte der FDG-PET für das Therapieansprechen bei NAC	I Ib	Hoch
Duch 2009	Kohortenstudie k. A. Spanien	Evaluation des Einsatzes der FDG-PET/CT bei der Untersuchung des (Chemo-)Therapieansprechens bei Patientinnen mit ausgedehntem primären Brustkrebs	Diagnostische Güte der PET/CT für das Therapieansprechen bei NAC	I Ib	Hoch
Dunnwald 2008	Kohortenstudie Nov 1995 – Dez 2005 USA	Die Studie hatte zum Ziel, zu untersuchen, ob PET-Messungen des Tumormetabolismus und der Blutversorgung mit dem krankheitsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs assoziiert sind.	Prognostische Güte der PET (krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben)	I Ib	Hoch
Inokuchi 2009	Kohortenstudie Mär 2007 – Mär 2009 Japan	Die Studienziele waren 1) die Bewertung des diagnostischen Nutzens der PET/CT im Rahmen des Primärstagings (Primärtumor, Lymphknotenmetastasen, distante Metastasen) und 2) die Vorhersage des Therapieansprechens mit der PET/CT bei NAC.	Diagnostische Güte für die Vorhersage des Therapieansprechens mit der PET/CT bei NAC	I Ib	Hoch
Kumar 2009	Kohortenstudie k. A. Indien	Evaluation der Bedeutung der FDG-PET/CT zur Bewertung des frühen Therapieansprechens auf Chemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs	Diagnostische Güte zur Bestimmung des Therapieansprechens mit der PET/CT nach dem 2. Zyklus NAC	I Ib	Niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien zum Interimstaging (Fortsetzung)

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign / Rekrutierungszeitraum / Land</b>	<b>Studienziel<sup>a</sup></b>	<b>Zielkriterium</b>	<b>Evidenz- stufe<sup>b</sup></b>	<b>Verzer- rungs- potenzial</b>
Rousseau 2006	Kohortenstudie k. A. Frankreich	Die Studie zielte auf eine Bewertung serieller FDG-PET/CT-Untersuchungen zur frühen Vorhersage des Therapieansprechens bei Brustkrebspatientinnen mit dem Stadium II / III, die mit neoadjuvanter Chemotherapie behandelt wurden.	Diagnostische Güte zur Bestimmung des Therapieansprechens mit der PET/CT vor der NAC, nach dem 1. 2., 3. Zyklus und nach der Chemotherapie im Vergleich zur Mammographie und zur Palpation	I Ib	Hoch
<p>CT = Computertomographie, FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, k. A. = keine Angaben, MRT = Magnetresonanztomographie, NAC = neoadjuvante Chemotherapie, PET = Positronenemissionstomographie, SUV = Standardized Uptake Value</p> <p>a: wie von den Studienautoren berichtet b: entspricht der Evidenzstufe des G-BA</p>					

Tabelle 37: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien zum Restaging

Studie	Studiendesign / Rekrutierungszeitraum / Land	Studienziel <sup>a</sup>	Zielkriterium	Evidenz- stufe <sup>b</sup>	Verzer- rungs- potenzial
Burcombe 2002	Diagnostische Kohortenstudie k. A. Großbritannien	Untersuchung der Vorhersagekraft der präoperativem FDG-PET nach NAC bei Brustkrebspatientinnen, die eine gute klinische Response auf die Chemotherapie aufwiesen	Diagnostische Güte der FDG-PET zur Erkennung des Primärtumors nach neoadjuvanter Chemotherapie	Iib	Niedrig
Choi 2009	Kohortenstudie Dez 2004 – Mär 2008 Korea	Die Studie hatte zum Ziel, a) das Therapieansprechen bei Brustkrebspatientinnen, die NAC erhielten, mit der PET/CT zu untersuchen und b) einen Vergleich der PET/CT, Sonographie und Magnetresonanztomographie vorzunehmen	Diagnostische Güte der PET/CT für das Therapieansprechen bei NAC	Iib	Hoch
Danforth 2002	Klinische Studie k. A. USA	Evaluierung der Sensitivität und Spezifität der FDG- PET bei der Bildgebung von primären Brusttumoren, damit zusammenhängenden fortgeschrittenen Hautveränderungen, axillären Lymphknotenmetastasen und der kontralateralen Brust sowie der Leistungsfähigkeit der PET, nach einer NAC an diesen Stellen Tumoren zu entdecken.	Diagnostische Güte der FDG-PET für das Therapieansprechen bei NAC	Iib	Hoch
Dose- Schwarz 2010	Kohortenstudie <sup>c</sup> k. A. Deutschland	Die Studie hatte zum Ziel, a) das Therapieansprechen auf eine primäre Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen mit der FDG-PET über die Bestimmung des Resttumors zu evaluieren und b) diese Ergebnisse mit konventionellen Diagnoseverfahren zu vergleichen.	Diagnostische Güte der FDG-PET für das Therapieansprechen bei NAC im Vergleich zur Palpation	Iib	Hoch
Inokuchi 2009	Kohortenstudie Mär 2007 – Mär 2009 Japan	Die Studienziele waren 1) die Bewertung des diagnostischen Nutzens der PET/CT im Rahmen des Primärstagings (Primärtumor, Lymphknotenmetastasen, distante Metastasen) und 2) die Vorhersage des Therapieansprechens mit der PET/CT bei NAC.	Diagnostische Güte zur Vorhersage des Therapieansprechens mit der PET/CT bei NAC	Iib	Hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien zum Restaging (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign / Rekrutierungszeitraum / Land	Studienziel	Zielkriterium	Evidenz- stufe	Verzer- rungs- potenzial
Emmering 2008	Kohortenstudie Aug 1997 – Jul 2003 Niederlande	Die Studie untersuchte, ob die residuelle FDG-Aufnahme nach NAC ergänzende oder zusätzliche prognostische Informationen im Vergleich zur histologischen Klassifizierung der Biopsate liefert.	Prognostische Güte der PET (krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben)	I Ib	Hoch
Jung 2010	Kohortenstudie Aug 2002 – Apr 2005 <sup>d</sup> Korea	Die Studie hatte zum Ziel, a) einen Trennwert für die SUV-Reduktionsrate zur Prognose des Therapieansprechens zu bestimmen und b) die Bedeutung von PET Untersuchungen für die Prognose zu evaluieren.	Prognostische Güte der PET (krankheitsfreies Überleben)	I Ib	Hoch
Kim 2004	Kohortenstudie k. A. Korea	Die Studie hatte zum Ziel die Vorhersagekraft der FDG-PET für die pathologische Remission auf das Ansprechen von Brustkrebspatientinnen nach NAC zu evaluieren.	Diagnostische Güte zur Bestimmung des Therapieansprechens mit der FDG-PET nach NAC	I Ib	Niedrig
Prati 2009	Prospektive klinische Studie k. A. USA	Prospektive Evaluation der diagnostischen Güte aller eingesetzten diagnostischen Instrumente (ärztliche Tast- untersuchung, Mammographie, MRT und PET) beim klinischen Staging von primärem Brustkrebs und axillären Lymphknoten in Patientinnen, die eine NAC erhalten.	Diagnostische Güte der PET zur Bestimmung des Therapieansprechens im Vergleich zu Ergebnissen aus der Palpation	I Ib	Hoch
<p>CT = Computertomographie, FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, k. A. = keine Angaben, MRT = Magnetresonanztomographie, NAC = neoadjuvante Chemotherapie, PET = Positronenemissionstomographie, SUV = Standardized Uptake Value</p> <p>a: wie von den Studienautoren berichtet  b: entspricht der Evidenzstufe des G-BA  c: Diese Arbeit ist Teil einer multizentrischen prospektiven Studie.  d: Angaben zum Untersuchungszeitraum aus Lee et al. (2008) [135]</p>					

Tabelle 38: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien (Interimstaging)

Studie	Indextest(s)	Referenztest
Berriolo-Riedinger 2007	<p>FDG-PET mit C-PET Plus (Philips, Medical Systems, Eindhoven, Niederlande); 60 Minuten nach i. v.-Injektion von 2 MBq/kg Körpergewicht Emissionsscan und anschließend Transmissionsscan mit <sup>137</sup>Cs-Quelle; 118 ± 11 Minuten nach Injektion Thoraxscan (2 Bettpositionen in Bauchlage à 8 Min. plus 2 Min. Transmissionsscan, 25 cm/Bettposition; Rekonstruktion iterativ mit RAMLA (Raw Action Maximum Likelihood Algorithm Method); Korrektur des mittleren bzw. maximalen SUV nach Gesamtkörpergewicht oder Körperoberfläche und Blutzuckerwert</p> <p>Die Patientinnen waren für mindestens 6 Stunden vor der Injektion nüchtern und der Blutzuckerwert wurde bestimmt. Der Indextest wurde vor der Stanzbiopsie und dem 1. Zyklus der NAC sowie vor dem 2. Zyklus der NAC durchgeführt.</p> <p>Eine Verblindung der Untersucher sowie deren Anzahl und Qualifikation sind nicht angegeben. Die Intra-Observer-Reproduzierbarkeit wurde bestimmt.</p>	Postoperative Histopathologie des Primärtumors
Duch 2009	<p>PET/CT Biograph (Siemens) mit ECAT Exact HR+ PET und CT Scanner (Somatom, Emotion). 60 Minuten nach i. v.-Injektion von 370 MBq FDG Ganzkörperscan in Rückenlage, 5 Min./Bettposition, 3-D- Modus, CT-Koregistrierung zur Schwächungskorrektur, keine Angaben zur Rekonstruktion</p> <p>Die Patientinnen waren vor der Injektion mindestens 4 Stunden nüchtern. Der Blutzuckerwert musste bei der Applikation des Tracers unter 140 mg/dl liegen.</p> <p>PET/CT-Untersuchungen wurden vor Beginn sowie nach dem zweiten Zyklus (bzw. 1–5 Tage vor Beginn des dritten Zyklus) der NAC durchgeführt. Die PET/CT-Untersuchungen wurden von 2 verblindeten Nuklearmedizinern ausgewertet. Keine Angaben zur Konsensfindung</p>	Postoperative Histopathologie <sup>a</sup>
Dunnwald 2008	<p>PET-Untersuchung mit Advance Tomograph (GE Medical Systems, Waukesha, Wisconsin, USA) im 2-D-Modus. Bestimmung des Blutzuckerwertes vor Verabreichung des Tracers, keine Angaben, ob Patientinnen nüchtern waren; Aufnahmen in Rückenlage</p> <p>FDG-PET-Aufnahmen nach i. v.-Infusion (7–10 ml über 2 Min.) von 218–396 MBq FDG dynamisch über 60 Min., Inputfunktion aus der ROI des linken Ventrikels. Korrektur der dynamischen Aufnahmen für zufällige Koinzidenzen, Streukoinzidenzen und Attenuation mit Hanning-Filter.</p> <p>Die Baseline-PET wurde im Mittel 5 Tage (Spannweite 0 bis 21 Tage) vor der ersten Zytostatikagabe durchgeführt. Die zweite PET-Untersuchung – in der Mitte der Chemotherapie – erfolgte im Mittel 9 Wochen (Spannweite 6 bis 20 Wochen) nach der ersten Zytostatikagabe. Die Untersucher waren nicht verblindet. Die PET-Messungen wurden nicht für die Therapiewahl genutzt.</p>	Die mediane Nachbeobachtungszeit lag für das krankheitsfreie Überleben bei 3,6 Jahren (Spannweite 0,1 bis 9,7 Jahre) und für das Gesamtüberleben bei 4,4 Jahren (Spannweite 0,5 bis 10,4 Jahre). Keine Angaben zur prospektiven Festlegung einer Mindestdauer des Follow-ups sowie zur Definition eines Rezidivs

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien (Interimstaging) (Fortsetzung)

Studie	Indextest(s)	Referenztest
Inokuchi 2009	<sup>18</sup> F-DG-PET/CT mit dem Gerätetyp Discovery ST Elite, General Electric (Yokogawa Medical Systems Co., Ltd., Japan), nach i. v.-Injektion von 185 MBq FDG-Aufnahme im 3-D-Modus (frühe Phase) und, soweit erforderlich, nochmals eine Aufnahme nach 2 Stunden (spätere Aufnahmen)  Technische Details, Angaben zur Scanregion und Informationen zur Qualifikation der Untersucher fehlen. Die PET-Untersuchungen wurden vor der NAC, nach 4 Zyklen und nach 8 Zyklen Chemotherapie durchgeführt. Die SUV <sub>max</sub> -Werte des Primärtumors wurden bestimmt.	Postoperative Histopathologie
Kumar 2009	Indextest I: FDG-PET/CT mit Biograph-2 (Siemens/CTI), Aufnahmen 60 Min. nach i. v.-Injektion von 370 MBq FDG, CT-Koregistrierung zur Schwächungskorrektur, 3-D-PET mit 5 bis 6 Bettposition à 3 bis 5 Min., Rekonstruktion iterativ nach OSEM (2 Iterationen, 8 Subsets). Die Scanaufnahmen wurden unabhängig von 2 Untersuchern mit 3-jähriger Erfahrung im Bereich der PET-Beurteilungen bewertet. Bei diskordanten Ergebnissen wurde ein Konsens erzielt. Die Patientinnen waren vor der Tracerinjektion mindestens 4 Stunden nüchtern.  Indextest II: CT = Um die Strahlenbelastung minimal zu halten, wurden die CT-Untersuchungen nicht separat durchgeführt, sondern im Rahmen der PET/CT-Untersuchung. Dazu wurde der CT-Anteil der PET/CT-Untersuchungen jeweils separat aufgewertet. Die CT-Befunde wurden wahrscheinlich von denselben Untersuchern bewertet wie die PET/CT-Befunde. Dies ist aber nicht explizit in der Studie angegeben.  Indextest III: klinische Untersuchung = Die klinische Untersuchung bestand aus einer Palpation, wobei die Größe des Primärtumors mithilfe eines Messschiebers eruiert wurde. Keine Angaben zur Untersucherqualifikation  Alle 3 Indextests wurden innerhalb eines Tages vor der neoadjuvanten Chemotherapie bzw. nach 2 Zyklen Chemotherapie durchgeführt.	Postoperative Histopathologie

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien (Interimstaging) (Fortsetzung)

Studie	Indextest(s)	Referenztest
Rousseau 2006	<p>FDG-PET/CT mit Discovery LS (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA), Aufnahmen 60 Min. nach i. v. Injektion von 310 bis 450 MBq FDG (5 bis 7 MBq/kg), Aufnahmen in Rückenlage, Baseline-PET als Ganzkörperaufnahme vom Hals bis zu den proximalen Oberschenkeln, 2-D-Aufnahme thorakale Region 2 Bettpositionen à 5 Min., CT-Koregistrierung zur Schwächungskorrektur, iterativ mit OSEM-Algorithmus</p> <p>Die PET-Aufnahmen wurden von 2 Nuklearmedizinern bewertet. Sie waren bezüglich der klinischen und pathologischen Befunde und des Lymphknotenstatus verblindet. Intraclass-Korrelationskoeffizient 0,86</p> <p>Die Patientinnen waren mindestens 4 Stunden vor der Tracerinjektion nüchtern und hatten vor der Injektion einen Blutzuckerwert von unter 7,2 mmol/l.</p> <p>Es wurden serielle PET/CT-Untersuchungen vor der Chemotherapie und nach dem 1., 2. und 3. Zyklus sowie nach Abschluss der Chemotherapie durchgeführt.</p>	Postoperative Histopathologie <sup>b</sup>
<p>Cs = Caesium, CT = Computer-Tomographie, FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, i. v. = intravenös, MBq = Megabecquerel, mmol = Millimol, NAC = neoadjuvante Chemotherapie, OSEM = ordered-subsets expectation maximization algorithm, PET = Positronenemissionstomographie, ROI = Region of Interest, SUV = Standardized Uptake Value</p> <p>a: Bewertung der Pathologie nach Miller and Payne [Ogston et al. (2003) Breast 12:320–327]</p> <p>b: TumorRemission gemäß der Sataloff-Skala</p>		

Tabelle 39: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien (Restaging)

Studie	Indextest(s)	Referenztest
Burcombe 2002	PET (Siemens Medical, ECAT EXACT 47 Scanner (Knoxville, TN, USA); 60 Min. nach i. v.-Injektion von 250 MBq FDG (Range 213–258 MBq) nach mindestens 4 Std. nüchtern, gefilterte Rückprojektion (Hanning-Filter, 0,45 Cut-off-Häufigkeit); Scans von Brust und Axilla. Scanzeit 30 Min./Bettposition Die visuelle Bewertung der PET-Ergebnisse erfolgte durch einen erfahrenen Nuklearmediziner, der bezüglich der klinischen Ergebnisse verblindet war.	Histopathologische Untersuchung der Resektate
Choi 2009	Keine technischen Angaben zur PET/CT, keine Bilder und keine Angaben zur Vorbereitung der Patientinnen verfügbar. Der Indextest wurde jeweils vor und nach der NAC durchgeführt. 2 gegenüber den klinischen und pathologischen Befunden der Patientinnen verblindete Ärzte nahmen die Bewertung der PET-Scans vor.	Postoperative Histopathologie des Primärtumors
Danforth 2002	PET (GE Medical Systems Advance); > 60 Min. nach i. v.-Injektion von 185 MBq (5 mCi) F-18-FDG; Ganzkörperscan (4–6 Bettpositionen à 10 Min.); gefilterte Rückprojektion; Absorptionskorrektur mit Ge-68-Transmission. Alle Patientinnen erhielten eine PET-Untersuchung vor und nach der NAC. Die PET-Scans wurden von 2 unabhängigen, erfahrenen Nuklearmedizinern, die gegenüber den anderen Befunden der Patientinnen verblindet waren, begutachtet. Keine Angaben zur Konsensfindung	Histopathologische Untersuchung (resultierend aus einer partiellen oder totalen Mastektomie, modifiziert-radikalen Mastektomie oder axillären Lymphknotendissektion)
Dose-Schwarz 2010	Indextest I: FDG-PET-Ganzkörperscan mit ECAT Exact 47 (UKE <sup>a</sup> ), ECAT Exact HR+ (LMU <sup>b</sup> ) oder ECAT951R/31 (TUM <sup>c</sup> ) (Siemens, Knoxville, Tennessee, USA); 45 bis 60 Min. nach i. v. Injektion von 280–420 MBq (~10 mCi) FDG; Emissionsscans (2D) in Bauchlage (ohne Brustdeformation), 1 Bettposition, anschließend Transmissionsscan mit Germanium-68-Quelle, keine Angaben zur Rekonstruktion <sup>d</sup> . Die FDG-PET-Aufnahmen wurden bei 89 Patientinnen präoperativ 16,4 ± 4 Tage nach dem letzten Zyklus der Chemotherapie durchgeführt. Die Patientinnen waren vor der Injektion mindestens 6 Stunden nüchtern. Der mittlere Blutzuckerwert lag bei 101,7 ± 13,6 mg per 100 ml. Indextest II: Palpation durch den gynäkologischen Onkologen vor der Operation Die Untersucher waren bei der PET-Untersuchung verblindet. Keine Angaben zur Qualifikation und Anzahl der Untersucher oder zur Konsensfindung. Im Rahmen der Palpation erfolgte die Zuordnung zu positiven und negativen Befunden in Übereinstimmung mit der anatomischen Bildgebung.	Postoperative Histopathologie des Resttumors
Inokuchi 2009	<sup>18</sup> FDG-PET/CT mit dem Gerätetyp Discovery ST Elite, General Electric (Yokogawa Medical Systems Co., Ltd., Japan), nach i. v.-Injektion von 185 MBq FDG-Aufnahme im 3-D-Modus (frühe Phase) und, soweit erforderlich, nochmals eine Aufnahme nach 2 Stunden (spätere Aufnahmen) Technische Details, Angaben zur Scanregion und Informationen zur Qualifikation der Untersucher fehlen. Die PET-Untersuchungen wurden vor der NAC, nach 4 Zyklen und nach 8 Zyklen Chemotherapie durchgeführt. Die SUV <sub>max</sub> -Werte des Primärtumors wurden bestimmt.	Postoperative Histopathologie

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien (Restaging) (Fortsetzung)

Studie	Indextest(s)	Referenztest
Emmering 2008	FDG-PET mit ECAT Exact HR+ (Siemens/CTI, Knoxville, Tennessee, USA) im Mittel 75 Min. (Spannweite 60 bis 90 Min.) nach i. v. Injektion von 370 MBq FDG. Transmissionsscan nach Emissionsscan, je zweimal 10-Minuten-Scans des Brustkorbs, Rekonstruktion iterativ nach OSEM (2 Iterationen, 16 Subsets), danach Smoothing mit Gaussian-Filter. Die Pat. waren für mindestens 6 Std. vor der Injektion nüchtern. Aufgrund technischer oder logistischer Probleme wurden 4 von 40 vorgesehenen Transmissionsscans nicht durchgeführt. Die Baseline-PET wurde vor der NAC bei 39 von 40 Pat. durchgeführt. Eine zweite PET-Untersuchung erfolgte im Mittel 16 Tage (Spannweite 1 bis 41 Tage) vor der Operation. 2 unabhängige erfahrene und verblindete Untersucher beurteilten die PET-Scans (Intraclass-Korrelations-Koeffizient 0,88). Qualitative Unterteilung in PET-positive und PET-negative Scans. Keine Berechnung von SUVs	Die mediane Nachbeobachtungszeit lag für die gesamte Gruppe bei 60 Monaten, für die Patientinnen ohne einen erneuten Befund bei 64 Monaten (Spannweite 29 bis 94 Monate). Keine Angaben zur prospektiven Festlegung einer Mindestdauer des Follow-ups sowie zur Definition eines Rezidivs
Jung 2010	FDG-PET mit Advance Scanner (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA), Aufnahmen etwa 60 Min. nach i. v.-Injektion von 370–555 MBq FDG, Ganzkörper-Emissionsscan vom proximalen Femur bis zum Hals mit 5 Min./Bettposition, anschließend Transmissionsscan. Keine Angaben zur Rekonstruktion. Die PET-Aufnahmen wurden von einem Nuklearmediziner bewertet. In der Studie finden sich keine Angaben zur Verblindung. Die Pat. waren für mindestens 8 Stunden vor der Injektion nüchtern. Die PET-Untersuchungen wurden vor der NAC und nach 4 Zyklen Chemotherapie präoperativ durchgeführt.	Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 61,5 Monate (Spannweite 13,5 bis 71,8 Monate). Keine Angaben zur prospektiven Festlegung einer Mindestdauer des Follow-ups sowie zur Definition eines Rezidivs
Kim 2004	FDG-PET mit Advance Scanner (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA), Aufnahmen etwa 60 Min. nach i. v.-Injektion von 370–555 MBq FDG, Ganzkörper-Emissionsscan vom proximalen Femur bis zum Hals mit 5 Min./Bettposition, anschließend Transmissionsscan. Rekonstruktion iterativ mit OSEM. Die PET-Aufnahmen wurden von 2 Nuklearmedizinern bewertet. Sie waren bezüglich der klinischen und pathologischen Befunde verblindet. Die Pat. waren für mind. 8 Stunden vor der Injektion nüchtern. Vor der Tracerinjektion wurde der Blutzucker bestimmt (mittlerer Blutzuckerwert: 102,8 ± 16 mg/dl). Die 1. PET-Untersuchung wurde vor der NAC und der Stanzbiopsie durchgeführt. Die zweite PET-Untersuchung erfolgte im Anschluss an die NAC.	Postoperative Histopathologie
Prati 2009	Indextest I: PET, vor und nach der NAC, keine weiteren Angaben Indextest II: Palpation von Brust und Axilla, vor und nach der NAC, keine weiteren Angaben	Postoperative Histopathologie
CT = Computer-Tomographie, FDG = 2-[ <sup>18</sup> F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, i. v. = intravenös, MBq = Megabecquerel, mCi = Millicurie, NAC = neoadjuvante Chemotherapie, OSEM = ordered-subsets expectation maximization algorithm, Pat. = Patientinnen, PET = Positronenemissionstomographie, SUV = Standardized Uptake Value a: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf b: Ludwig-Maximilians-Universität München c: Technische Universität München d: Geräte der Firma Siemens verwenden normalerweise einen iterativen Algorithmus, den OSEM (ordered-subsets expectation maximization algorithm).		

Tabelle 40: Eingeschlossene Patientinnen der Primärstudien zum Interimstaging

Studie	Eingeschlossene Pat.	Geschlecht (Anzahl weiblich)	Alter (Mittelwert) [Spannweite] in Jahren	Diagnose	Behandlung
Berriolo-Riedinger 2007	57 (47) <sup>a</sup>	57	48	Pat. mit neu diagnostiziertem Brustkrebs (nicht inflammatorisch, metastasierend, ausgedehnt oder lokal fortgeschritten) 46 Pat. mit duktalem und 1 Pat. mit lobulären Karzinom; 29 Pat. mit Lymphknotenbeteiligung und 18 ohne Lymphknotenbeteiligung Tumorgrading: 3 Pat. Grade I, 27 Pat. Grade II, 17 Pat. Grade III 10 Pat. mit Fernmetastasen wurden nach der Baseline-PET-Untersuchung ausgeschlossen.	Zwischen der 1. PET (Baseline) und der 2. PET-Untersuchung NAC (1 Zyklus zwischen den PET-Untersuchungen) 7 Pat. erhielten CEX (4 Zyklen), 10 Pat. erhielten Docetaxel und Epirubicin (6 Zyklen), 14 Pat. erhielten FEC (4 Zyklen), 16 Pat. mit HER-2-Überexpression erhielten Docetaxel, Carboplatin und Trastuzumab (6 Zyklen)
Duch 2009	50	50	57 [32–82]	Pat. mit primärem Brustkrebs (neu diagnostiziert, nicht inflammatorisch, Ausdehnung > 3 cm) 50 Pat., davon 45 mit duktalem und 5 mit lobulärem Karzinom 38 Pat. Stage IIb, 9 Pat. Stage IIIA, 1 Pat. Stage IIIB, 2 Pat. Stage IIIC	PET/CT-Untersuchung vor der NAC und nach dem 2. Zyklus NAC (1–5 Tage vor dem 3. Zyklus) NAC mit EC (4 Zyklen); bei positiven Lymphknoten zusätzlich Paclitaxel
Dunnwald 2008	53	53	47 [32–76]	Pat. mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs Ausschluss von Schwangeren und Pat., die nicht operiert werden sollten oder nicht für die PET-Untersuchungen zur Verfügung standen 53 Pat., davon 49 mit duktalem und 4 mit lobulärem Karzinom; 34 Pat. mit tastbaren axillären Lymphknoten Vor Chemotherapie: T-Stage: 2 Pat. T1, 11 Pat. T2, 29 Pat. T3, 11 Pat. T4, Lymphknotenbeteiligung: 11 Pat. N0, 31 Pat. N1, 10 Pat. N2, 1 Pat. N3	PET-Untersuchung vor und während der NAC Mittlere Dauer der NAC 17 Wochen (Spannweite 8 bis 28 Wochen) Verschiedene Chemotherapieregimes <sup>b</sup> mit unterschiedlichen Zeitabständen zwischen den Zytostatikagaben wurden umgesetzt.

(Fortsetzung)

Tabelle 40: Eingeschlossene Patientinnen der Primärstudien zum Interimstaging (Fortsetzung)

Studie	Eingeschlossene Pat.	Geschlecht (Anzahl weiblich)	Alter (Mittelwert) [Spannweite] in Jahren	Diagnose	Behandlung
Inokuchi 2009	20	20	k. A.	Subgruppe von 20 Pat., die NAC erhielten, aus einem Kollektiv von 114 Fällen mit Brustkrebs, bei denen präoperativ eine PET durchgeführt wurde Keine Angaben zum Staging für diese 20 Pat. Angaben stehen für das gesamte Studienkollektiv nur läsionsbasiert zur Verfügung.	4 bis 8 Zyklen NAC, keine weiteren Angaben
Kumar 2009	23	23	45 [25–60]	Pat. mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs 23 Pat., davon 22 mit duktalem und 1 mit lobulärem Karzinom; keine Pat. wies distante Metastasen auf 18 Pat. Grade 2, 5 Pat. Grade 3 5 Pat. Stage IIb, 5 Pat. Stage IIIa, 13 Pat. IIIb	Zwischen der 1. PET (Baseline) und der 2. PET-Untersuchung 2 Zyklen NAC (insgesamt erhielten alle 6 Zyklen AC und Fluorouracil in einem Abstand von 3 Wochen)
Rousseau 2006	64	64	49 [33–75]	Pat. mit Stage II / III Brustkrebs 64 Pat., davon 59 mit invasiven duktalem und 5 Pat. mit invasiven lobulärem Karzinomen 26 Pat. Stadium IIa, 19 Pat. Stadium IIb, 11 Pat. Stadium IIIa, 4 Pat. Stadium IIIb, 3 Pat. Stadium IIIc	Behandlungsdauer im Mittel 100 Tage (Spannweite 78 bis 127 Tage) 30 Pat. erhielten FEC (6 Zyklen), 11 Pat. erhielten Docetaxel (3 Zyklen) und Docetaxel und Epirubicin (3 Zyklen) 3 Pat. erhielten CEX (4 Zyklen) und 12 Pat. erhielten FEC (3 Zyklen) und Docetaxel (3 Zyklen) <sup>c</sup>
<p>AC = Adriamycin und Cyclophosphamid, CEX = Epirubicin, Capecitabin und Cyclophosphamid, CT = Computertomographie, EC = Epirubicin und Cyclophosphamid, FEC = Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid, k. A. = keine Angaben, NAC = neoadjuvante Chemotherapie, Pat. = Patientin(nen), PET = Positronenemissionstomographie</p> <p>a: Von diesen 57 Patientinnen wurden 10 Brustkrebspatientinnen nach der Baseline-PET ausgeschlossen, da sie Fernmetastasen aufwiesen.</p> <p>b: 40 Patientinnen erhielten wöchentlich Doxorubicin mit täglicher Cyclophosphamidgabe; 2 Patientinnen erhielten wöchentlich Doxorubicin mit täglicher Cyclophosphamid- und Fluorouracilgabe; 2 Patientinnen erhielten wöchentlich Doxorubicin; 3 Patientinnen erhielten wöchentlich Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil; 4 Patientinnen erhielten nicht wöchentlich Doxorubicin und Cyclophosphamid; 1 Patientin erhielt Paclitaxel und Trastuzumab und 1 Patientin Docetaxel und Vinorelbin.</p> <p>c: Bei 8 Patientinnen unklar, welche Chemotherapie sie erhielten, aber wahrscheinlich in Zahlendreher Tabelle 1 der Publikation: Anstelle von 30 Patientinnen bei Therapie 1 sollten hier 38 Patientinnen aufgeführt sein.</p>					

Tabelle 41: Eingeschlossene Patientinnen der Primärstudien zum Restaging

Studie	Eingeschlossene Pat.	Geschlecht (Anzahl weiblich)	Alter (Mittelwert) [Spannweite] in Jahren	Diagnose	Behandlung
Burcombe 2002	10	10	46 [36–58 ]	Patientinnen mit nicht inflammatorischem Brustkrebs (T2 oder größer), der durch Biopsie bestätigt wurde, oder lokal fortgeschrittener primärer Brustkrebs 5 Pat. T2N0, 1 Pat. T2N1, 3 Pat. T3N0, 1 Pat. T3N1	9 Pat. erhielten 6 Zyklen FEC im Abstand von 3 Wochen und 1 Pat. erhielt 4 Zyklen AC.
Choi 2009	41	41	45 [24–63]	Pat. mit invasivem Brustkrebs und einer Tumorgroße > 4 cm oder Verdacht auf Lymphknotenmetastasen (Level II oder III) Ausschluss von Pat. mit Fernmetastasen, da bei ihnen keine Histopathologie / Operation durchgeführt wurde 41 Pat. mit invasivem Brustkrebs (36 invasive duktale Karzinome, 2 lobuläre Karzinome, je 1 invasives mikropapilläres, 1 muzinöses und 1 undifferenziertes Karzinom) <u>Vor NAC:</u> 14 Pat. Stage II, 27 Pat. Stage III; T-Stage: 17 Pat. T2, 16 Pat. T3, 8 Pat. T4; Lymphknotenbeteiligung: 5 Pat. N0, 28 Pat. N1, 2 Pat. N2, 6 Pat. N3 <u>Nach NAC:</u> T-Stage: 8 Pat. T0, 2 Pat. Tis, 12 Pat. T1, 11 Pat. T2, 5 Pat. T3, 3 Pat. T4; Lymphknotenbeteiligung: 18 Pat. N0, 5 Pat. N1, 10 Pat. N2, 8 Pat. N3	Zwischen Baseline-PET und zweitem PET/CT NAC (3 bis 8 Zyklen in 3-wöchigem Intervall). Zwischen 2. PET/CT und Referenztest keine Behandlung 31 Pat. erhielten AC (4 Zyklen), 4 Pat. erhielten AT (3 Zyklen), 3 Pat. erhielten AC und T (jeweils 4 Zyklen), 3 Pat. erhielten PGH (6 Zyklen).
Danforth 2002	46	46	49,3 (Median: 50) [25–69]	Pat. mit histologisch bestätigtem Brustkrebs der Stadien I, II, III <sub>A</sub> und <sub>B</sub> oder IV (Erstdiagnose [n = 41] oder Rezidiv [n = 5]) Histopathologische Untersuchung (Stadienverteilung): 2 Fälle Stadium I, 16 Fälle Stadium II, 16 Fälle Stadium III, 12 Fälle Stadium IV Tumorgroße (Primärtumor): ≤ 2,0 cm in 8 Fällen; 2,1–5,0 cm in 11 Fällen; 5,1–15,0 cm in 16 Fällen; Exzisionsbiopsie in 11 Fällen 41 Pat. mit infiltrierendem duktalem Karzinom, 2 Pat. mit infiltrierendem lobulärem Karzinom, 1 Pat. mit duktalem In-situ-Karzinom und 2 Pat. mit anderer Tumorphistologie (Gallertkarzinom, tubuläres Karzinom)	10 Pat. mit NAC, folgende Regimes wurden angewendet: Fluorouracil, Leucovorin, Doxorubicin und Cyclophosphamid (4 Fälle); Doxorubicin, Cyclophosphamid und Paclitaxel (4 Fälle); Paclitaxel und Cyclophosphamid (1 Fall); Methotrexat, Leucovorin, Fluorouracil, Paclitaxel und Doxorubicin (1 Fall)

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Eingeschlossene Patientinnen der Primärstudien zum Restaging (Fortsetzung)

Studie	Einge- schlossene Pat.	Geschlecht (Anzahl weiblich)	Alter (Mittelwert) [Spannweite] in Jahren	Diagnose	Behandlung
Dose- Schwarz 2010	104	99 <sup>a</sup>	50 [30–66] <sup>a</sup>	<p>Pat. mit neu diagnostiziertem ausgedehnten (≥ 3 cm) oder lokal fortgeschrittenen Brustkrebs (Teilnehmerinnen des ET/CMF Trial)</p> <p>99 Pat. mit invasivem Brustkrebs: 87 invasive duktale Karzinome, 11 lobuläre Karzinome und ein medulläres Karzinom</p> <p><u>Vor Chemotherapie:</u> T-Stage: 39 Pat. T2, 42 Pat. T3, 15 Pat. T4, 3 Pat. Tx; Lymphknotenbeteiligung: 22 Pat. N0, 56 Pat. N1, 11 Pat. N2, 10 Pat. Nx</p> <p><u>Nach Chemotherapie:</u> 17 Pat. mit minimaler Resterkrankung, 82 Pat. mit Gesamtresterkrankung (Gross Residual Disease)</p>	<p>89 Pat. erhielten präoperativ eine FDG-PET nach dem letzten Zyklus NAC. Die Pat. waren 2 verschiedenen Chemotherapiebehandlungen randomisiert zugeordnet: Standarddosis-Regime (Epirubicin und Paclitaxel, 4 Zyklen, 3-wöchig) und sequenzielle Hochdosis-Chemotherapie (Epirubicin, 3 Zyklen, Paclitaxel, 3 Zyklen, 2-wöchig, in Kombination mit G-CSF)</p>
Emmering 2008	40	40	48 [29–63]	<p>Pat. mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs</p> <p>40 Pat., davon 30 mit duktalem und 5 mit lobulärem Karzinom, 5 Pat. mit Adenokarzinom; 30 Pat. mit Beteiligung axillärer Lymphknoten</p> <p><u>Vor NAC:</u> 6 Pat. Stage IIb, 17 Pat. Stage IIIA, 12 Pat. Stage IIIB, 5 Pat. Stage IIIC</p>	<p>1. PET-Untersuchung vor der NAC und 2. PET präoperativ</p> <p>31 Pat. erhielten neoadjuvant hoch dosiert 6 Zyklen Doxorubicin / Cyclophosphamid mit G-CSF oder GM-CSF.</p> <p>8 Pat. erhielten neoadjuvant und adjuvant jeweils 3 Zyklen hoch dosiertes Doxorubicin / Cyclophosphamid mit G-CSF oder GM-CSF.</p> <p>1 Pat. erhielt neoadjuvant 6 Zyklen FEC.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Eingeschlossene Patientinnen der Primärstudien zum Restaging (Fortsetzung)

Studie	Eingeschlossene Pat.	Geschlecht (Anzahl weiblich)	Alter (Mittelwert) [Spannweite] in Jahren	Diagnose	Behandlung
Inokuchi 2009	20	20	k. A.	Subgruppe von 20 Pat., die NAC erhielten, aus einem Kollektiv von 114 Fällen mit Brustkrebs, bei denen präoperativ eine PET durchgeführt wurde Keine Angaben zum Staging für diese 20 Pat. Angaben stehen für das gesamte Studienkollektiv nur läsionsbasiert zur Verfügung.	4 bis 8 Zyklen NAC, keine weiteren Angaben
Jung 2010	66	66	44 [21–64]	Pat. älter als 18 Jahre, Lymphknotenbeteiligung, keine vorangegangene Operation, keine vorangegangene Hormon-, Chemo- oder Radiotherapie <u>Vor NAC:</u> 37 Pat. Stadium II, 29 Pat. Stadium III T-Stadium: 45 Pat. T1/2, 21 Pat. T3/4, Lymphknotenbeteiligung: 39 Pat. N1, 27 Pat. N2/3	1. PET-Untersuchung vor der NAC und 2. PET nach 4 Zyklen NAC präoperativ 2 verschiedene Chemotherapie-arme: 31 Pat. Doxorubicin und Cyclophosphamid, 35 Pat. Docetaxel und Capecitabin jeweils 4 Zyklen neoadjuvant. Nach der Operation bekamen die Pat. adjuvant jeweils 4 Zyklen der NAC des anderen Therapiearmes (Cross-over-Design). Nach Beendigung der NAC erhielten alle Pat. eine Radiotherapie und in Abhängigkeit vom Hormonstatus Tamoxifen oder Aromataseinhibitoren.
Kim 2004	50	50	47 [27–68]	Pat. mit großem oder lokal fortgeschrittenem Brustkrebs (neu diagnostiziert, nicht inflammatorisch), die eine NAC erhalten sollten 50 Pat., davon 47 mit duktalem Karzinom, 2 mit muzinösem Karzinom und 1 mit medullärem Karzinom 30 Pat. Stadium II, 20 Pat. Stadium III	Zwischen der 1. PET (Baseline) und der 2. PET-Untersuchung NAC: 20 Pat. erhielten AC, 4 Pat. erhielten AT, 3 Pat. erhielten ACT, 1 Pat. erhielt Paclitaxel, 21 Pat. erhielten Docetaxel und Capecitabin, 1 Pat. erhielt Paclitaxel und Carboplatin

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Eingeschlossene Patientinnen der Primärstudien zum Restaging (Fortsetzung)

Studie	Eingeschlossene Pat.	Geschlecht (Anzahl weiblich)	Alter (Mittelwert) [Spannweite] in Jahren	Diagnose	Behandlung
Prati 2009	48 (45) <sup>b</sup>	48	(Median: 50) [29–68] <sup>c</sup>	Pat. mit bestätigten primären Adenokarzinomen in der Brust (entweder > 2 cm oder mit Haut- oder Brustwandbefall [T2, T3 und T5]) Stadienverteilung: T3 in 31 Fällen, T4a–c in 4 Fällen, T4d in 10 Fällen	Alle Pat. erhielten präoperativ 4 Zyklen Docetaxel und Carboplatin (mit oder ohne Trastuzumab). Darauf folgte der chirurgische Eingriff. Neoadjuvante Trastuzumab-Therapie wurde zufällig Pat. mit HER-2/ <i>neu</i> -positiven Tumoren (durch Fluoreszenz- <i>in-situ</i> -Hybridisierung) zugeteilt. Alle HER-2/ <i>neu</i> -positiven Pat. erhielten postoperativ für die Dauer von 12 Monaten Trastuzumab. Nach der Behandlung erfolgte die Durchführung des Referenztests.
<p>AC = Adriamycin und Cyclophosphamid, ACT = Adriamycin, Cyclophosphamid und Docetaxel, AT = Adriamycin und Docetaxel, CT = Computertomographie, ET/CMF = Zytostatikakombination aus Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil, FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, FEC = Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid, G-CSF = Granulozytenkolonie stimulierender Faktor, GM-CSF = Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor, k. A. = keine Angaben, n = Anzahl der Patientinnen, NAC = neoadjuvante Chemotherapie, Pat. = Patientin(nen), PET = Positronenemissionstomographie, PGH = Paclitaxel, Gemcitabin und Trastuzumab, T = Docetaxel</p> <p>a: Angaben beziehen sich auf 99 Patientinnen, die mit mindestens einem bildgebenden Verfahren untersucht wurden</p> <p>b: Von 48 eingeschlossenen Patientinnen hatte 1 Patientin weder einen T3- noch einen T4-Tumor und wurde deshalb ausgeschlossen. Eine weitere Patientin verweigerte aufgrund einer kompletten klinischen Remission die OP und eine dritte Patientin vertrug die angeordnete Chemotherapie nicht und erhielt deshalb eine zweite Chemotherapie vor der OP. Es verblieben 45 Patientinnen für die Analyse.</p> <p>c: Angaben beziehen sich auf die 45 ausgewerteten Patientinnen</p>					

### **5.6.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien**

Von den 14 eingeschlossenen Primärstudien wurden 4 Studien als mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet. Hierzu zählen 3 Diagnosestudien (Burcombe 2002, Kim 2004 und Kumar 2009) sowie 1 Studie zur prognostischen Güte (Emmering 2008). Die übrigen 10 Primärstudien wurden als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet.

Bei der Studie Berriolo-Riedinger 2007 lagen die Angaben zur Verblindung der Teilnehmer sowie die Angaben zur verblindeten Festlegung der Endpunkte bezüglich der prognostischen Faktoren nicht vor. Ob die Nachbeobachtung adäquat war, konnte nicht eingeschätzt werden. Die Trennwerte der PET wurden über eine ROC-Analyse für die mittlere bzw. maximale Änderung des SUV (mit Korrektur nach Gesamtkörpergewicht oder Körperoberfläche und Blutzuckerwert) bestimmt. Die Berichterstattung wurde deshalb als ergebnisabhängig eingestuft. Daraus resultiert ein hohes Verzerrungspotenzial für die Studie zur prognostischen Güte.

Bei der Studie Choi 2009 fanden sich keine technischen Angaben zur PET/CT oder zur Vorbereitung der Patientinnen. Eine Angabe zur Zeitspanne zwischen dem Index- und Referenztest fehlte. Eine Verblindung der Untersucher (2 Ärzte) wurde angegeben, allerdings räumten die Autoren ein, dass die Untersucher bei der Interpretation der PET/CT-Aufnahmen nicht über die gleiche Erfahrung verfügten wie bei der Interpretation der MRT-Aufnahmen. Die Autoren erwähnten, dass einige Patientinnen mit Fernmetastasen, die im Ganzkörperscan (PET/CT) entdeckt wurden, aus der Studie ausgeschlossen wurden. Bei diesen Patientinnen wurde nach Abschluss der Chemotherapie keine Operation durchgeführt und folglich lagen keine histopathologischen Befunde vor. Unklar ist, um wie viele Patientinnen es sich handelte und wie groß die Gesamtzahl der Patientinnen bei der Rekrutierung war. Aufgrund der aufgeführten Unklarheiten und der fehlenden Angaben lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Bei der Studie Danforth 2002 fehlen Werte (z. B. durch „Wegbiopsieren“ des Tumors vor Durchführung der PET), die das Studienergebnis maßgeblich verzerrt haben könnten. Die Studie hatte ein hohes Verzerrungspotenzial.

In der Studie Dose-Schwarz 2010 fehlten Angaben, um die Intention-to-Diagnose-Analyse beurteilen zu können. Weiter konnte eine ergebnisabhängige Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden, da die Cut-off-Werte der PET nicht sicher a priori festgelegt wurden. Hier lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Bei der Studie Duch 2009 wurde der Zeitabstand zwischen dem Index- und Referenztest nicht angegeben. Der Indextest wurde verblindet durchgeführt, für die Durchführung von Referenztest und die Interpretation der Testergebnisse gab es keine Angaben zur Verblindung. Die Berichterstattung ist ergebnisgesteuert, da der Trennwert in Kenntnis der Daten definiert wurde (ROC-Analyse). Eine Änderung des SUV von mehr als 40 % diente als Trennwert, um einen hohen negativ-prädiktiven Wert zu erreichen. Aufgrund der Unklarheiten und der ergebnisgesteuerten Berichterstattung lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Die Studie Dunnwald 2008 hatte ein hohes Verzerrungspotenzial, neben fehlenden Angaben zur Verblindung der Untersucher und Patientinnen war die Indikationsstellung zu einer Therapie nicht eindeutig beschrieben. Ob diese unabhängig von der prognostischen Information erfolgte, konnte nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Es lag eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor, denn der Trennwert der PET wurde anhand des medianen Wertes festgelegt; Informationen zu dem tatsächlichen Wert fehlen in der Publikation.

In der Studie Emmering 2008 wurden keine Angaben zu einer Mindestdauer der Nachbeobachtung gemacht. Weiter wurden aufgrund der Informationen aus den PET-Untersuchungen 4 Patientinnen mit Fernmetastasen aus der Studie ausgeschlossen, weitere 8 Patientinnen erhielten keine Baseline-PET-Untersuchung und wurden ebenfalls ausgeschlossen. Somit lagen die prognostischen Daten nur für 75 % der Patientinnen vor. Eine Verblindung der Patientinnen wurde nicht beschrieben. Insgesamt hatte diese Studie daher ein hohes Verzerrungspotenzial.

In der Studie Inokuchi 2009 fanden sich nur wenige Angaben zu den Patientinnen, zur Durchführung der PET/CT, zur Qualifikation der Untersucher und zur Verblindung. Die Festlegung der Cut-off-Werte erfolgte nicht a priori. Insgesamt hatte die Studie ein hohes Verzerrungspotenzial.

In der Studie Jung 2010 fanden sich keine Angaben zur Verblindung der Untersucher. Weiter fehlten Angaben zur Mindestdauer der Nachbeobachtung sowie zur Definition eines Rezidivs. Der Cut-off-Wert wurde nicht a priori festgelegt, eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt hatte diese Studie ein hohes Verzerrungspotenzial.

Bei der Studie Prati 2009 wurde die genaue Zeitspanne zwischen dem Index- und Referenztest nicht berichtet. Ebenso fehlten jegliche Angaben zur Durchführung des und zur verwendeten Technik beim Indextest sowie zur A-priori-Festlegung eines Cut-off-Wertes. Außerdem war die Anzahl der Studienabbrecher innerhalb der Studie nicht nachvollziehbar, was eine Bewertung erschwerte. Die Studie wies deshalb ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Bei der Studie Rousseau 2006 wurde der zeitliche Abstand zwischen dem Index- und Referenztest nicht deutlich. Die Auswirkung der verschiedenen eingesetzten Chemotherapien mit 4 oder 6 Zyklen auf das Verzerrungspotenzial kann nicht abgeschätzt werden. Fehlende Werte oder Unklarheiten lassen keine Beurteilung bezüglich der ergebnisunabhängigen Berichterstattung und der Intention-to-Diagnose zu. Die Studie wies ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

### **5.6.2.3 Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf den deutschen Versorgungskontext**

In 13 der 14 Studien gab es keine Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit, die Übertragbarkeit der Ergebnisse wurde daher angenommen. In 1 Studie (Dunnwald 2008) lagen Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit vor.

In der Studie Choi 2009 fehlten Angaben zum Patientenspektrum und zur PET/CT (siehe Tabelle 39), es lagen aber keine eindeutigen Hinweise auf eine Nichtübertragbarkeit vor; daher wird auch in diesem Fall die Übertragbarkeit angenommen. Eine ähnliche Situation ergab sich bei den Studien Inokuchi 2009 und Prati 2009; auch hier lagen zu wenige Informationen vor, um die Übertragbarkeit einschätzen zu können, ebenfalls wurde dennoch die Übertragbarkeit angenommen. In der Studie Rousseau 2006 bekamen die Patientinnen im Laufe der Studie 5 PET-Untersuchungen mit den entsprechenden Dosen an Tracern.

Die Ergebnisse der Studie Dunnwald 2008 konnten nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. In der Publikation wurden keine Angaben zum Cut-off-Wert der PET angegeben, eine Übertragbarkeit der Ergebnisse wäre somit nicht möglich.

Tabelle 42: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte (Interimstaging, Restaging)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
<b>Studien zum Interimstaging</b>											
Duch 2009	+	?	+	+	+	+	?	+	-	+	Hoch
Inokuchi 2009*	+	+	+	+	+	+	?	+	-	-	Hoch
Kumar 2009	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	Niedrig
Rousseau 2006	+	?	+	+	+	+	+	?	?	?	Hoch
<b>Studien zum Restaging</b>											
Burcombe 2002	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Niedrig
Choi 2009	+	?	+	+	+	+	+	+	?	+	Hoch
Danforth 2002	?	+	+	+	+	+	+	?	+	+	Hoch
Dose-Schwarz 2010	+	+	+	+	+	+	+	?	-	+	Hoch
Kim 2004	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Niedrig
Prati 2009	+	?	+	+	+	+	?	?	+	-	Hoch
+ = nicht verzerrt, - = verzerrt, ? = es fehlen Informationen, um das Verzerrungspotenzial einzuschätzen											
* = Die Studie Inokuchi enthält Daten zum Interimstaging und zum Restaging.											
<b>F1:</b> Beschreibung des Referenztests, <b>F2:</b> Zeitspanne zwischen dem Index- und Referenztest, <b>F3:</b> Interdependenz der Tests, <b>F4:</b> partielle Verifikation, <b>F5:</b> differenzielle Verifikation, <b>F6:</b> Incorporation Bias, <b>F7:</b> Verblindung bei Interpretation der Testergebnisse, <b>F8:</b> Intention-to-Diagnose-/Intention-to-Screen-Analyse, <b>F9:</b> ergebnisunabhängige Berichterstattung, <b>F10:</b> sonstige Aspekte											

Tabelle 43: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zur prognostischen Güte (Interimstaging, Restaging)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	Verzerrungs- potenzial der Ergebnisse
<b>Studien zum Interimstaging</b>																		
Berriolo- Riedinger 2007	+	+	+	?	+	+	+	+	+	?	+	+	?	+	?	-	+	Hoch
Dunnwald 2008	+	+	+	?	?	?	+	+	+	?	?	+	?	+	?	-	+	Hoch
<b>Studien zum Restaging</b>																		
Emmering 2008	+	+	+	?	+	+	+	+	-	?	+	+	+	+	+	+	+	Hoch
Jung 2010	-	+	+	?	+	+	+	+	+	?	?	+	?	+	+	-	+	Hoch
+ = Nicht verzerrt, - = verzerrt, ? = es fehlen Informationen, um das Verzerrungspotenzial einzuschätzen <b>F1:</b> Beschreibung Selektionskriterien, <b>F2:</b> Beschreibung der Krankheitsphase der Patientinnen, <b>F3:</b> Repräsentativität Studienpopulation, <b>F4:</b> Nachbeobachtungszeit adäquat, <b>F5:</b> Patientenfluss nachvollziehbar, <b>F6:</b> Rate der Teilnehmer an Nachbeobachtung adäquat, <b>F7:</b> Definition prognostischer Faktoren, <b>F8:</b> Messung prognostischer Faktoren adäquat, <b>F9:</b> prognostische Faktoren für ausreichenden Teil der Patientinnen vorhanden, <b>F10:</b> Teilnehmer bezgl. prognostischer Information verblindet, <b>F11:</b> Definition Endpunkte, <b>F12:</b> Messung Endpunkte adäquat, <b>F13:</b> Festlegung Endpunkte verblindet bezüglich prognostischer Faktoren, <b>F14:</b> Berücksichtigung von Störgrößen, <b>F15:</b> Behandlungen während Nachbeobachtungszeit standardisiert oder randomisiert, <b>F16:</b> ergebnisunabhängige Berichterstattung, <b>F17:</b> sonstige Aspekte																		

Tabelle 44: Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse (Restaging, Interimstaging)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
<b>Studien zum Interimstaging</b>							
Berriolo-Riedinger 2007	-	-	-	-	-	?	Übertragbarkeit wird angenommen
Duch 2009	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Dunnwald 2008	-	-	+	-	-	?	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
Inokuchi 2009	?	-	-	-	?	?	Übertragbarkeit wird angenommen
Kumar 2009	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Rousseau 2006	-	?	-	?	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
<b>Studien zum Restaging</b>							
Burcombe 2002	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Choi 2009	?	-	-	-	?	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Danforth 2002	-	?	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Dose-Schwarz 2010	?	-	-	-	-	?	Übertragbarkeit wird angenommen
Emmering 2008	-	-	-	-	-	?	Übertragbarkeit wird angenommen
Jung 2010	?	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Kim 2004	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Prati 2009	-	?	-	?	?	?	Übertragbarkeit wird angenommen
+ = Konkrete Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit liegen vor. - = keine Anhaltspunkte für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden) ? = unklar <b>F1:</b> Repräsentativität Patientenspektrum, <b>F2:</b> Übertragbarkeit Index- und Referenztest, <b>F3:</b> übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation, <b>F4:</b> übertragbare Hintergrundinformation, <b>F5:</b> technologische Entwicklung, <b>F6:</b> Untersucherqualifikation							

#### 5.6.2.4 Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)

Die eingeschlossenen Studien machten Angaben zum Interimstaging und Restaging, die Ergebnisse wurden je nach Unterindikation separat dargestellt.

Zum Interimstaging lagen Angaben aus 4 Diagnose- und 2 Prognosestudien vor. Die Diagnosestudien betrachteten die PET/CT, die Prognosestudien ausschließlich die alleinige PET. Zum Restaging lagen Angaben aus 7 Diagnose- und 2 Prognosestudien vor. Von den 7 Diagnosestudien betrachteten 5 die alleinige PET und 2 Studien die PET/CT; die Prognosestudien betrachteten die PET.

In Abbildung 5 und Abbildung 6 sind die Forest Plots der eingeschlossenen Diagnosestudien nach den unterschiedlichen Technologien getrennt dargestellt. Insgesamt machten nur 3 Studien verwertbare Angaben zu einem direkten Vergleich, von der Durchführung einer bivariaten Meta-Analyse wurde daher abgesehen.

Tabelle 45: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Interimstaging)

Studie	Indikation	Indextest	Trennwert	Referenztest	Anzahl Pat.	RP <sup>a</sup>	FN	FP	RN	Sensitivität % (95 %-KI)	Spezifität % (95 %-KI)
Duch 2009	I-T	PET/CT	$\Delta\text{SUV}_{\text{max}} \geq 40\%$	H	50	31	9	2	8	77,5 [61,5; 89,1]	80,0 [44,4; 97,5]
Inokuchi 2009	I-T	PET/CT	$\Delta\text{SUV}^{\text{b}} > 91,9\%$	H	19	4	1	3	11	80,0 [28,4; 99,5]	78,6 [49,2; 95,3]
Kumar 2009	I-T	PET/CT	$\Delta\text{SUV}_{\text{max}} \geq 50\%$	H	23	14	1	2	6	93,3 [68,1; 99,8]	75,0 [34,9; 96,8]
	I-T	CT	Reduktion	H	23	7	8	2	6	46,7 [21,3; 73,4]	75,0 [34,9; 96,8]
	I-T	Palpation	Tumorgröße um 50 %	H	23	4	11	3	5	26,7 [7,8; 55,1]	62,5 [24,5; 91,5]
Rousseau 2008	I-T	PET/CT nach 1. Zyklus	$\Delta\text{SUV} \geq 40\%$	H	61	20	13 <sup>c</sup>	1	27	60,6 [42,1; 77,1]	96,4 [81,7; 99,9]
	I-T	PET/CT nach 2. Zyklus		H	62	31	4	4	23	88,6 [73,3; 96,8]	85,2 [66,3; 95,8]

CT = Computertomographie, FN = falsch-negativ, FP = falsch-positiv, H = Histopathologie, I-T = Interimstaging des Primärtumors, KI = Konfidenzintervall, Pat. = Patientinnen, PET = Positronenemissionstomographie, RN = richtig-negativ, RP = richtig-positiv, RR = relatives Risiko, SUV = Standardized Uptake Value

a: Als positive Befunde galten sowohl für den (die) Indextest(s) als auch für den Referenzstandard die Patientinnen, die ein Therapieansprechen zu verzeichnen hatten. Negative Befunde waren demnach die Patientinnen, bei denen noch Resttumor identifiziert wurde.

b:  $\Delta\text{SUV} (\%) = 100 \times (\text{SUV}_{\text{max}} \text{ Baseline} - \text{SUV}_{\text{max}} \text{ nach 4 Zyklen Chemotherapie}) / \text{SUV}_{\text{max}} \text{ Baseline}$

c: Die Zahl der FNs ist im Vergleich zu den Angaben in der Publikation auf 13 korrigiert worden, damit die von den Autoren angegebene Sensitivität errechnet werden konnte.

Tabelle 46: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Restaging)

Studie	Indikation	Indextest	Trennwert	Referenztest	Anzahl Pat.	RP <sup>a</sup>	FN	FP	RN	Sensitivität % (95 %-KI)	Spezifität % (95 %-KI)
Burcombe 2002	R-T	PET	Qual.	H	10	1	0	9	0	–	–
Choi 2009	R-T	PET/CT	pSUV-Abnahme > 50 %	PR	41	6	1	21	13	85,7 [42,1; 99,6]	38,2 [22,2; 56,4]
	R-T	MRT <sup>b</sup>			29	–	–	–	–	–	–
	R-T	US <sup>b</sup>			21	–	–	–	–	–	–
Danforth 2002	R-T	PET	PET pCR / PET Non-pCR	H	10	0	0	3	7	–	–
	R-N	PET <sup>c</sup>			7	–	–	–	–	–	–
	R-M	PET			10	6	0	1	3	100,0 [54,1; 100,0]	75,0 [19,4; 99,4]
Dose-Schwarz 2010	R-T	PET	SUV = 2,0	H	89	24	49	2	14	32,9 [22,3; 44,9]	87,5 [61,7; 98,4]
			SUV = 1,5	H	89	42	31	6	10	57,5 [45,4; 69,0]	62,5 [35,4; 84,8]
		Palpation	n. g.	H	99	75	7	8	9	91,5 [83,2; 96,5]	52,9 [27,8; 77,0]
		Mammographie <sup>b</sup>			47	–	–	–	–	–	–
		Sonographie <sup>b</sup>			58	–	–	–	–	–	–
	MRT <sup>b</sup>			46	–	–	–	–	–	–	
Inokuchi 2009	R-T	PET/CT	SUV <sub>max</sub> = 0 nach NAC <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>	20	4	1	5	10	80,0 [28,4; 99,5]	66,7 [38,4; 88,2]
Kim 2004	R-T	PET	SUV <sub>p</sub> RR = -79 %	H	50	23	4	4	19	85,2 [66,3; 95,8]	82,6 [61,2; 95,0]
			SUV <sub>p</sub> RR = -88 %		50	27	0	10	13	100 [87,2; 100,0]	56,5 [34,5; 76,8]
Prati 2009	R-N	FDG-PET	n. g.	H	41	4	21	2	14	16,0 [4,5; 36,1]	87,5 [61,7; 98,4]
	R-N	Palpation			45	3	24	1	17	11,1 [2,4; 29,2]	94,4 [72,7; 99,9]

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Restaging) (Fortsetzung)

CR = vollständige pathologische Remission, CT = Computertomographie, FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, FN = falsch-negativ, FP = falsch-positiv, H = Histopathologie, KI = Konfidenzintervall, MRT = Magnetresonanztomographie, NAC = neoadjuvante Chemotherapie, n. g. = nicht genannt, Non-pCR = keine vollständige pathologische Remission, Pat. = Patientin(nen), PET = Positronenemissionstomographie, PR = partielle Remission, qual. = qualitativ, R-T = Restaging des Primärtumors, R-N = Restaging der Lymphknotenmetastasen, R-M = Restaging der Fernmetastasen, RN = richtig-negativ, RP = richtig-positiv, RR = relatives Risiko, SUV = Standardized Uptake Value, US = Ultraschall

a: Als positive Befunde galten sowohl für den (die) Indextest(s) als auch für den Referenzstandard die Patientinnen, die ein Therapieansprechen zu verzeichnen hatten. Negative Befunde waren demnach die Patientinnen, bei denen noch ein Resttumor identifiziert wurde.

b: Werte nicht dargestellt, da Anzahl fehlender Werte zu groß

c: Daten für axilläre Lymphknotenmetastasen werden nicht dargestellt, da nur Angaben von 7 Patientinnen vorliegen

d: Ein  $SUV_{max} = 0$  nach Abschluss der Chemotherapie wurde von den Autoren als klinische vollständige Remission bewertet. PET pCR entspricht den Patientinnen mit einer klinisch vollständigen Remission und PET Non-pCR entspricht den Patientinnen, die klinisch keine vollständige Remission zeigten.

e: Histopathologie einer Patientin mit Non-pCR konnte nicht bestätigt werden

In Tabelle 47 und Tabelle 48 wurden die Ergebnisse der multivariaten Analyse der eingeschlossenen Prognosestudien dargestellt.

Von den 2 Prognosestudien, die zur Indikation des Interimstagings eingeschlossen wurden, betrachtete 1 Studie das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben. Die andere Studie hatte ausschließlich das Ziel, das Therapieansprechen, gemessen anhand des kompletten pathologischen Ansprechens, zu untersuchen. Die Prognosestudien, die dem Restaging zugeordnet wurden, hatten beide das Ziel, das krankheitsfreie Überleben zu untersuchen. 1 Studie betrachtete zusätzlich auch noch das Gesamtüberleben.

In allen 4 Studien wurde eine Vielzahl von prognostischen Merkmalen untersucht, wobei in der Tabelle 47 und der Tabelle 48 nur die PET-relevanten Merkmale dargestellt werden. Von allen prognostischen Merkmalen der 4 eingeschlossenen Studien blieben in 3 Studien PET-relevante Merkmale nach multiplen Testen statistisch signifikant. Dies betraf zum einen die Prognose des Therapieansprechens, zum anderen die Prognose des Gesamtüberlebens beim Interimstaging der PET und das krankheitsfreie Überleben beim Restaging der PET.

Tabelle 47: Ergebnisse der Studien zur prognostischen Güte (Interimstaging)

Studie	Pat. n	Prognostisches Merkmal	Trennwert	Prävalenz der prognostischen Variablen	Statistischer Test	Zielgröße	Effektgröße	95 %-KI; p	
Berriolo-Riedinger 2007	n = 47 <sup>a</sup>	Relative Abnahme des SUV <sub>max</sub>	-60 %	k. A.	Multivariate Analyse mit Backward-Variablen-Selektion <sup>b</sup>	Therapieansprechen, gemessen anhand der pCR	OR = 62	6,5–595 p < 0,001	
		Relative Abnahme des SUV <sub>maxBSA-G</sub>	-60 %				OR = 62	6,5–595 p < 0,001	
		Relative Abnahme des SUV <sub>avg</sub>	-40 %				OR = 36	5,7–229 p < 0,001	
		Relative Abnahme des SUV <sub>avg BSA-G</sub>	-50 %				OR = 50	7,2–343 p < 0,001	
Dunnwald 2008	n = 53	SUV <sup>c</sup> zur Mitte der Chemo	n. g.	50 % (Median war Cut-off)	Multivariate Cox-Proportional-Hazard-Analyse <sup>d</sup>	Krankheitsfreies Überleben <sup>e</sup>	HR = 1,19	0,46–3,05; p = 0,72	
		SUV <sup>g</sup> -Änderung zwischen der 1. und 2. PET-Untersuchung	Gesamtüberleben <sup>f</sup>				HR = 2,90	0,80–10,55; p = 0,07	
							Krankheitsfreies Überleben <sup>e</sup>	HR = 1,20	0,82–1,76; p = 0,34
								Gesamtüberleben <sup>f</sup>	HR = 1,25

HR = Hazard Ratio, k. A. = keine Angaben, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patientinnen, OR = Odds Ratio, p = p-Wert, Pat. = Patientin(nen), pCR = vollständige pathologische Remission, PET = Positronenemissionstomographie, SUV = Standardized Uptake Value, SUV<sub>avg</sub> = mittlerer SUV, SUV<sub>avg BSA-G</sub> = mittlerer SUV mit Korrektur der Körperoberfläche und des Blutzuckerwertes, SUV<sub>max</sub> = maximaler SUV, SUV<sub>maxBSA-G</sub> = maximaler SUV mit Korrektur der Körperoberfläche und des Blutzuckerwertes

*Kursiv = selbst berechnet (bei berichteten p-Werten wurde, falls angebracht, der Wert als < 0,001 dargestellt)*

a: Von 57 Brustkrebspatientinnen wurden 10 aufgrund von Fernmetastasen nach der Baseline-PET ausgeschlossen.

b: Variablen aus der univariaten Analyse mit einem Signifikanzniveau von ≤ 0,15 wurden in das Modell aufgenommen.

c: SUV im Modell zur Basis 2 logarithmiert

d: adjustiert für Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus, Tumorgröße, Histopathologie, pathologische Remission, Achsellymphknotenstatus

e: Die mittlere Nachbeobachtungszeit für das krankheitsfreie Überleben lag bei 3,6 Jahren (Spannweite 0,1 bis 9,7 Jahre).

f: Die mittlere Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben betrug 4,4 Jahre (Spannweite 0,5 bis 10,4 Jahre). In diesem Zeitraum verstarben 10 Patientinnen.

g: SUV-Änderung: 1 Einheit entspricht einer Änderung von 10 %

Tabelle 48: Ergebnisse der Studien zur prognostischen Güte (Restaging)

Studie	Pat. n	Prognostisches Merkmal	Trennwert	Prävalenz der prognostischen Variablen	Statistischer Test	Zielgröße	Effektgröße	95 %-KI; p
Emmering 2008	n = 40	Präoperative PET (2. PET)	Mindestens moderat	PET+ = 16 PET- = 24	Multivariates Cox- Regressions-Modell <sup>a</sup>	Krankheitsfreies Überleben	HR = 3,51	1,04–11,82; p = 0,04
		Präoperative PET (2. PET)	erhöhte Anreicherung im Bereich des Primärtumors (= PET-positiv versus PET-negativ)			Gesamtüberleben	HR = 1,90	0,43–8,42; p = 0,40
Jung 2010	n = 66	SUV-RR <sup>b</sup> des Primärtumors	RR < 84,8 %	< 84,8 % = 42; ≥ 84,8 % = 24	Multivariates Cox- Regressions-Modell <sup>c</sup>	Krankheitsfreies Überleben	HR = 4,29	0,50–36,73; p = 0,18

HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patientinnen, NAC = neoadjuvante Chemotherapie, OR = Odds Ratio, p = p-Wert, Pat. = Patientin(nen), pCR = vollständige pathologische Remission, PET = Positronenemissionstomographie, SUV = Standardized Uptake Value

*Kursiv = selbst berechnet (bei berichteten p-Werten wurde, falls angebracht, der Wert als < 0,001 dargestellt)*

a: adjustiert für Alter, Ausmaß der Krankheit bei Erstdiagnose, <sup>18</sup>FDG-Aufnahme bei Erstdiagnose, histologische Tumorklassifizierung, Anzahl präoperativer Chemotherapiezyklen

b: RR = Reduction Rate = (SUV vor NAC – SUV nach NAC) / SUV vor NAC x 100 (%)

c: Als weitere Variablen wurden in der multivariaten Analyse das klinische Stadium (T3/4), der HER-2-Status und die Lymphknoten-pCR untersucht und die entsprechenden Hazard Ratios angegeben. Unklar ist, ob bei der Berechnung des HR für die SUVp-RR für diese Faktoren adjustiert wurde. Nur der HER-2-Status ist ein unabhängiger signifikanter prognostischer Faktor.

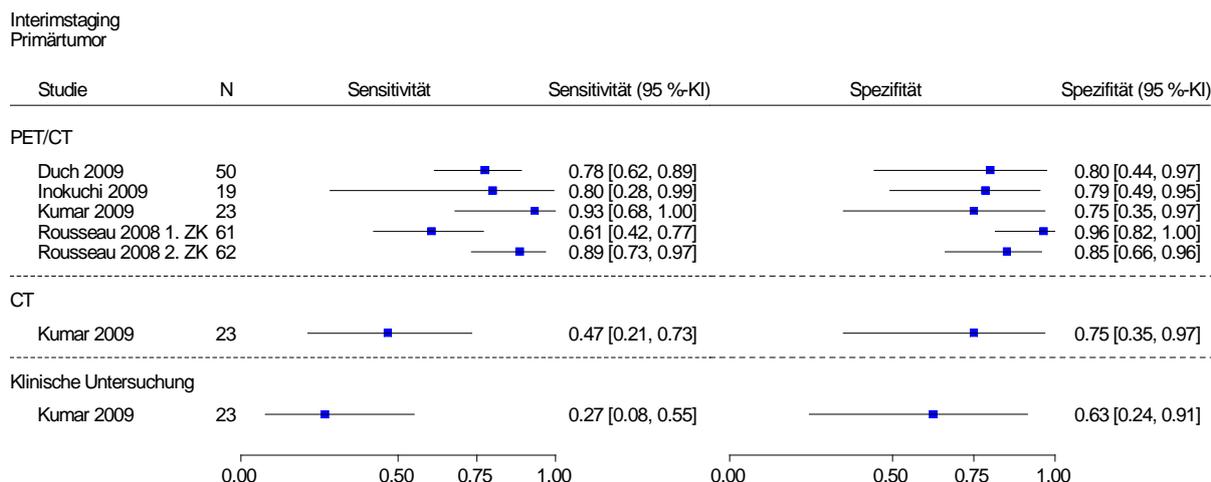


Abbildung 5: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität beim Interimstaging des Primärtumors

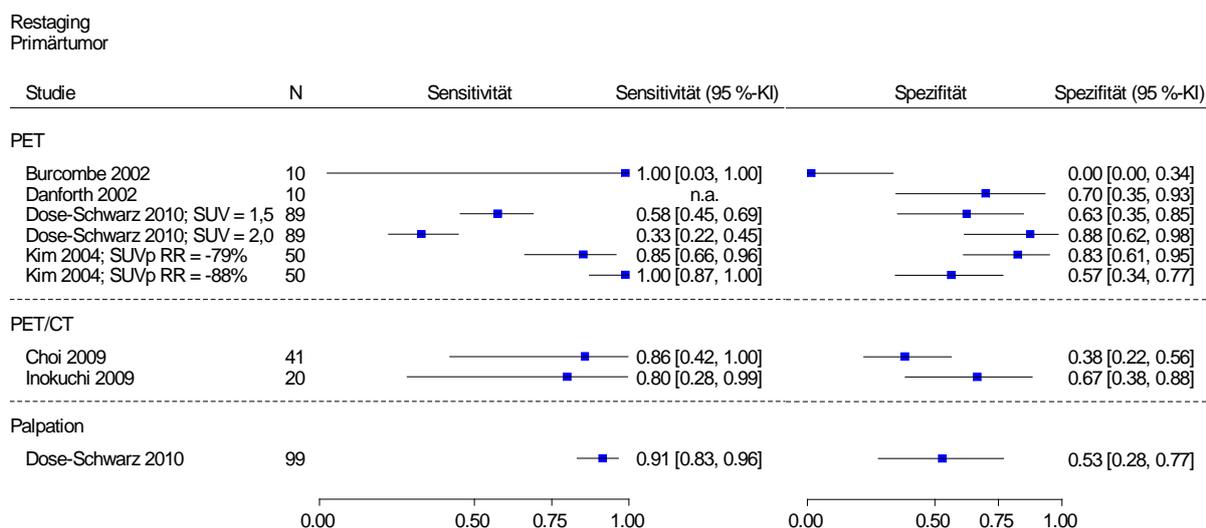


Abbildung 6: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität beim Restaging des Primärtumors<sup>4</sup>

### Direkte Vergleiche zwischen PET bzw. PET/CT und anderen bildgebenden Verfahren

Insgesamt lagen in 3 eingeschlossenen Diagnosestudien extrahierbare Angaben zu direkten Vergleichen vor. In den Studien Dose-Schwarz 2010 und Prati 2009 wurde die PET mit der Palpation verglichen. In der Studie Kumar 2009 erfolgte der Vergleich der PET/CT mit der Palpation und mit der CT (wobei für diesen Vergleich die CT-Komponente der PET/CT-Untersuchung verwendet wurde, um weitere Strahlenbelastung zu vermeiden).

<sup>4</sup> Daten zu Prati 2009 nicht dargestellt, da diese Studie nur Angaben zum Lymphknotenstaging machte.

### ***Studie zum Interimstaging***

In der Studie Kumar 2009 lag die Sensitivität [95 %-KI] der PET/CT mit 93,3 % [68,1; 99,8] (entsprechende Spezifität = 75,0 % [34,9; 96,8]) höher als die der Palpation mit 26,7 % [7,8; 55,1] (entsprechende Spezifität = 62,5 % [24,5; 91,5]). Die Sensitivität [95 %-KI] der CT lag mit 46,7 % [21,3; 73,4] (entsprechende Spezifität = 75,0 % [34,9; 96,8]) zwar unter der Sensitivität der PET/CT, allerdings waren die Konfidenzintervalle für alle 3 Untersuchungsmethoden sehr weit. Beim Vergleich der PET/CT, der CT und der Palpation wurden ähnliche Spezifitäten mit weiten Konfidenzintervallen beobachtet. Da nur Angaben aus einer Studie vorlagen, konnte keine belastbare Aussage getroffen werden.

### ***Studien zum Restaging***

Die Studie Dose-Schwarz 2010 berichtete die diagnostische Güte der PET für 2 verschiedene Cut-offs. Davon abhängig variierte die diagnostische Güte (siehe Tabelle 46). Die Sensitivität [95 %-KI] der Palpation lag mit 91,5 % [83,2; 96,5] (entsprechende Spezifität = 52,9 % [27,8; 77,0]) über der Sensitivität der PET (32,9 % [22,3; 44,9] bzw. 57,5 % [45,4; 69,0]). Die Spezifität [95 %-KI] der Palpation lag bei 52,9 % [27,8; 77,0] und die der PET bei 62,5 % [35,4; 84,8] bzw. 87,5 % [61,7; 98,4]; hier waren die Konfidenzintervalle weit. Die Studie hatte ein hohes Verzerrungspotenzial.

In der Studie Prati 2009 lagen die Sensitivitäten [95 %-KI] der PET mit 16,0 % [4,5; 36,1] und der Palpation mit 11,1 % [2,4; 29,2] sehr niedrig. Bei den Spezifitäten [95 %-KI] erzielte die Palpation einen Punktschätzer von 94,4 % [72,7; 99,9] und die PET von 87,5 % [61,7; 98,4], allerdings waren die Konfidenzintervalle weit. Die Studie hatte ein hohes Verzerrungspotenzial.

Da nur eine Studie mit einem hohen Verzerrungspotenzial vorlag, konnte keine belastbare Aussage getroffen werden.

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Es erfolgte keine separate Auswertung bezüglich einzelner Effektmodifikatoren.

### **Sensitivitätsanalysen**

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen berechnet.

### **Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management**

Keine der eingeschlossenen Studien machte Angaben zu Managementänderungen.

### 5.7 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik

Es konnten 10 Primärstudien aus den Evidenzsynthesen für die Indikation Rezidivdiagnostik eingeschlossen werden. In Tabelle 49 wird dargestellt, ob die Studien die PET oder PET/CT und mögliche Technologievergleiche untersuchten.

Tabelle 49: Eingeschlossene Studien und Technologievergleiche (Rezidivdiagnostik)

Studien	Technologien	FDG-PET	FDG-PET/CT	CT / MRT	MRT	CT	Knochen-szintigraphie
<b>Evidenzsynthesen: BCBS 2003, Lema 2004, MDRC 1996/1998 und Pan 2010</b>							
Bender 1997		X		X			
Dehdashti 1995		(X)					
Goerres 2003		(X)			(X)		
Haug 2007		(X)				(X)	
Kim 2001		X					
Lin 2002		X					
Lonneux 2000		X					
Pecking 2001		X					
Schirrmeister 1999		X					X
Suarez 2002		X					
<b>Primärstudie</b>							
Oshida 1998		X					
CT = Computertomographie, FDG = 2-[ <sup>18</sup> F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, MRT = Magnetresonanztomographie, PET = Positronenemissionstomographie (X) = Daten zu Indextest vorhanden, da aber weniger als 70 % der Studienpopulation ausgewertet wurden, werden die Ergebnisse nicht dargestellt							

#### 5.7.1 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik auf Grundlage von Evidenzsynthesen

Für die Evaluation der diagnostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik wurden 4 Evidenzsynthesen (BCBS 2003, Lema 2004 und Pan 2010) eingeschlossen, aus welchen 10 Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichtes genügten.

##### 5.7.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Evidenzsynthesen

Die Evidenzsynthese BCBS 2003 wurde bereits in Abschnitt 5.5.1.1 beschrieben. Hier werden daher die Charakteristika nur noch tabellarisch dargestellt (siehe Tabelle 50).

Die Evidenzsynthese Lema 2004 verfolgte die Zielsetzung, die diagnostische Güte der PET bei Brustkrebs sowie bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen zu ermitteln. Diese sollte mit der Güte anderer diagnostischer Verfahren verglichen werden. Außerdem sollte die diagnostische Güte der PET in der Subgruppe der Patientinnen mit Verdacht auf ein Rezidiv

untersucht werden. Neben englischsprachigen (MEDLINE, EMBASE, NHS, CRD, Cochrane) wurden insbesondere spanischsprachige Datenbanken (IME, Lilac<sup>5</sup>, IBECS) und diverse Studienregister (Clinicaltrials.gov, NCI, Cochrane Central Register of Controlled Trials [Central]) durchsucht. Gesucht wurde in einem Zeitraum bis Juni 2003. Eingeschlossene Studien mussten in englischer, spanischer oder französischer Sprache verfasst sein und über mehr als 10 Teilnehmerinnen verfügen. Die Qualitätsbewertung eingeschlossener Studien erfolgte nach der Methode der AHRQ, die ihrerseits auf dem QUADAS-Instrument basiert. In dieser Arbeit erfolgte keine quantitative Informationssynthese.

Die Evidenzsynthese MDRC 1996/1998 wurde ebenfalls bereits in Abschnitt 5.5.1.1 näher beschrieben. Hier werden die Charakteristika ebenfalls nur tabellarisch dargestellt.

Die Evidenzsynthese Pan 2010 hatte zum Ziel, die diagnostische Güte verschiedener diagnostischer Verfahren (US, CT, MRT, SMM und FDG-PET) für die Rezidivdiagnostik bei Mammakarzinom zu untersuchen. Neben englischsprachigen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, Cochrane, CANCELIT) wurde auch eine chinesische Datenbank durchsucht (China National Knowledge Infrastructure Database). Gesucht wurde für den Zeitraum 1995 bis 2008 mit einer selbst entwickelten Suchstrategie. Eingeschlossene Studien mussten in englischer oder chinesischer Sprache verfasst worden sein und mindestens 10 Patientinnen eingeschlossen haben. Als Referenzstandard wurden eine Histopathologie und / oder eine engmaschige Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten akzeptiert. Die Qualitätsbewertung eingeschlossener Studien erfolgte anhand des QUADAS-Instruments. Die Informationssynthese sah eine Summary-ROC-Kurve vor.

Aufgrund der etwas weiter definierten Einschlusskriterien der Evidenzsynthesen (z. B. retrospektive Studien oder Studien mit läsionsbasierten Angaben) waren einige der eingeschlossenen Primärstudien für die vorliegende Indikation nicht relevant. Die relevanten Primärstudien für die Indikation Rezidivdiagnostik wurden daher separat extrahiert und gemeinsam mit der Primärstudie aus der Ergänzungsrecherche ausgewertet.

---

<sup>5</sup> Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Literature in the Health Sciences in Latin America and the Caribbean)

Tabelle 50: Indikation und Methodik der systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Rezidivdiagnostik)

<b>Systematische Übersicht / Indikation</b>	<b>Literaturrecherche</b>	<b>Ein- / Ausschlusskriterien, Studienselektion</b>	<b>Studienbewertung</b>	<b>Informationssynthese</b>
<b>BCBS 2003</b> PET bei Mammakarzinom ( <i>Staging der Achsellymphknotenmetastasen, Rezidivdiagnostik, Restaging</i> )	<u>Quellen:</u> MEDLINE, CANCELIT, Current Contents Jan 1966 – Okt 2003 <u>Suchstrategie:</u> selbst entwickelte Suchstrategie	<u>Einschlusskriterien:</u> Vollpublikation aus Fachzeitschriften (peer-reviewed), mind. 10 Patientinnen, PET, Ergebnisse für Mammakarzinom extrahierbar, Ergebnisse zur diagnostischen Güte, adäquater Referenzstandard <u>Ausschlusskriterien:</u> Doppelpublikationen, Publikationen, die sich auf identische Pat. beziehen, Abstracts, Publikationen in Sprachen außer Englisch <u>Selektion:</u> k. A.	Set von Qualitätskriterien Kriterien: quantitative oder qualitative Interpretation des PET-Ergebnisses, Verifikationsbias, konsekutiver Patienteneinschluss, Referenzstandard unabhängig vom Indextest, Analyse aller Pat., Verblindung	Narrativ
<b>Lema 2004</b> PET bei rezidivierendem Mammakarzinom	<u>Quellen:</u> MEDLINE, EMBASE, CANCELIT, Ibecs, Ime, Lilacs, Cochrane Library, CRD-Datenbank Suche bis Jun 2003; Update im Dez 2003 <u>Suchstrategie:</u> selbst entwickelte Suchstrategie	<u>Einschlusskriterien:</u> Originalstudie, Sprache: Englisch, Spanisch oder Französisch, mind. 10 Pat., Verwendung von FDG, Indikation „Rezidiv“, definiert als: erneutes Auftreten der Erkrankung nach Behandlung des Primärtumors <u>Ausschlusskriterien:</u> keine Vollpublikation, z. B. narrative Reviews, Briefe, Editorials, Kommentare etc. <u>Selektion:</u> k. A.	Set von Qualitätskriterien (nach der Methode des VATAP) Nur verbale Zusammenfassung der einzelnen Limitationen; keine zusammenfassende Qualitätsbewertung	Keine quantitative Informationssynthese durchgeführt
<b>MDRC 1996/1998</b> FDG-PET bei Karzinomen mit Abschnitt zur PET bei Mammakarzinom	<u>Quellen:</u> MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE, Current Contents und BIOSIS sowie Handsuche in Referenzlisten der identifizierten Artikel <u>Suchstrategie:</u> Stichwörter genannt <u>Zeitraum:</u> bis Dez 1998	<u>Einschlusskriterien:</u> Artikel über Primärstudien (nur die aktuellste Publikation zur PET beim Mammakarzinom aus englischsprachigen Zeitschriften mit Peer Review, mindestens 12 Pat.) <u>Selektion:</u> Keine Angaben zur Selektion durch 2 Reviewer	Bewertung methodische Qualität und entsprechende Einteilung in 4 Grade Im Falle mangelnder Qualität wurde die Studie als unzureichend für die Unterstützung der klinischen Entscheidung eingestuft.	Die Informationssynthese erfolgte wegen mangelnder Studienqualität und hoher Studienheterogenität ausschließlich qualitativ.

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Indikation und Methodik der systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Rezidivdiagnostik) (Fortsetzung)

Systematische Übersicht / Indikation	Literaturrecherche	Ein- / Ausschlusskriterien, Studienselektion	Studienbewertung	Informationssynthese
<i>Pan 2010</i>	<p><u>Quellen:</u> MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, CANCELIT, China National Knowledge Infrastructure Database Jan 1995 – Aug 2008</p> <p><u>Suchstrategie:</u> selbst entwickelte Suchstrategie</p>	<p><u>Einschlusskriterien:</u> Vollpublikationen in Englisch oder Chinesisch, Artikel veröffentlichte retrospektive oder prospektive Studie, Indextests: US, CT, MRT, SMM oder PET (alleine oder in Kombination, aber nicht als Sequenz), Indikation: rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom, Referenzstandard war eine Histopathologie und / oder engmaschige Nach-beobachtung von mind. 6 Monaten (klinisch und Bildgebung), Angaben zu richtig-positiven und falsch-negativen Ergebnissen vorhanden, mind. 10 Pat.; falls mehrere Publikationen vorlagen, wurde diejenige mit den meisten Details oder die aktuellste Publikation eingeschlossen</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> CT-Studien ohne Kontrastmittel, Studien, die sequenzielle Testkombinationen verwendeten (z. B. PET bei Pat., die durch ein unnormales US- oder CT-Ergebnis selektiert wurden)</p> <p><u>Selektion:</u> 2 Reviewer unabhängig voneinander</p>	Anhand der QUADAS-Kriterien	Summary-ROC-Kurve
<p>CT = Computertomographie, DCIS = duktales Carcinoma in situ, FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, k. A. = keine Angaben, mind. = mindestens, MRT = Magnetresonanztomographie, Pat. = Patientinnen, PET = Positronenemissionstomographie, QUADAS = Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies, ROC = Receiver Operating Characteristic, SMM = Szintimammographie, SPECT = Einzelphotonenemissions-Computertomographie, US = Ultraschall, VATAP = Veteran Affairs – Technology Assessment Program</p>				

### **5.7.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Evidenzsynthesen**

Die Qualitätsbewertung der Evidenzsynthesen erfolgte anhand des Qualitätsindex von Oxman und Guyatt (siehe Anhang E-1). Alle für die Indikation der Rezidiverkennung im Volltext gesichteten und eingeschlossenen Evidenzsynthesen erreichten 5 oder mehr Punkte auf dem Qualitätsindex (vgl. Anhang E-2). Aus der Evidenzsynthese BCBS 2003 ging nicht eindeutig hervor, ob die Selektion relevanter Studien von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt wurde. Ein Selektionsbias konnte somit nicht ausgeschlossen werden. Die Evidenzsynthese Pan 2010 verwendete zur Qualitätsbeurteilung der Studien die QUADAS-Kriterien, allerdings erfolgte keine Darstellung der Qualitätsbewertung innerhalb der Publikation. Daher konnte das Item 6 der Qualitätsbewertung von Oxman und Guyatt nur mit „unklar“ bewertet werden. Die Evidenzsynthese MDRC 1996/1998 erreichte 5 von 7 Punkten, da keine Angaben zur Selektion relevanter Studien anhand von 2 unabhängigen Reviewern vorhanden waren.

In allen Berichten fanden sich keine Angaben zu den Interessenkonflikten der Autoren.

### **5.7.1.3 Einschätzung des Verzerrungspotenzials eingeschlossener Primärstudien aus den Evidenzsynthesen**

Eine Zusammenfassung der Bewertungen wird durch die Verwendung unterschiedlicher Bewertungsinstrumente in den 4 eingeschlossenen Evidenzsynthesen erschwert.

Die Evidenzsynthese BCBS 2003 verwendete ein Set von Qualitätskriterien, u. a. die Art der Interpretation des PET-Ergebnisses, das Verifikationsbias und die verblindete Auswertung der Testergebnisse. Die Evidenzsynthese Pan 2010 verwendete die QUADAS-Kriterien für die Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien. Die Evidenzsynthese Lema 2004 verwendete die Qualitätskriterien des VATAP, eine abschließende Gesamteinschätzung erfolgte nicht. Die Evidenzsynthese MDRC 1996/1998 teilte die methodische Qualität der Studien in 4 Grade ein. Angaben zur Verblindung und zum verwendeten Referenzstandard wurden zusätzlich dargestellt.

In 7 von 10 Studien lagen Probleme bezüglich der Verblindung vor. In 8 Studien lagen entweder unklare Angaben zur Einschätzung des Verifikationsbias oder ein erhebliches Verifikationsbias vor. In 7 Studien waren die Angaben zur Selektion der Patientinnen unklar.

### **5.7.1.4 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage der Evidenzsynthesen**

Da sich die Einschlusskriterien der 4 Evidenzsynthesen teilweise deutlich von jenen des vorliegenden Berichts unterschieden, konnten nicht alle in die Evidenzsynthesen eingeschlossenen Primärstudien übernommen werden. Insbesondere Studien, die keine Auswertungen auf Basis von Patientinnen berichteten, oder retrospektive Studien wurden aus diesen Analysen ausgeschlossen. Dies hatte zur Konsequenz, dass die quantitativen Zusammenfassungen der Evidenzsynthesen nicht übernommen werden konnten. Daher wurden die Ergebnisse der relevanten Primärstudien aus den Evidenzsynthesen einzeln

extrahiert und zusammen mit denen der Studien aus der Ergänzungsrecherche dargestellt (siehe Abschnitt 5.7.2.4).

### **5.7.2 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche)**

Im Rahmen der Ergänzungsrecherche wurde der Zeitraum ab März 2008 zusätzlich nach relevanten Primärstudien durchsucht. Hierbei fand sich allerdings keine relevante Diagnosestudie, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichtes entsprach.

Da die eingeschlossenen Evidenzsynthesen keine Prognosestudien berücksichtigt hatten, galt die Einschränkung des Suchzeitraums der Ergänzungsrecherche nicht für die Prognosestudien. Dadurch konnte eine Prognosestudie aus dem Jahr 1998 (Oshida 1998) identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprach.

#### **5.7.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudie**

In der Studie Oshida 1998 wurden 70 Brustkrebspatientinnen, davon 58 Patientinnen mit einer Mastektomie und 12 mit einer brusterhaltenden Therapie im Zeitraum zwischen 1991 und 1995 eingeschlossen. Diese Studie untersuchte die prognostische Güte der FDG-PET. Die Bestimmung der FDG-Aufnahme erfolgte in dieser Studie über das differenzielle Absorptionsverhältnis (Differential Absorption Ratio = DAR). Das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben wurden für Patientinnen mit geringer FDG-Aufnahme und hoher FDG-Aufnahme untersucht. Da aber nur für das rezidivfreie Überleben Ergebnisse einer multivariaten Analyse vorlagen, konnten keine Ergebnisse zum Gesamtüberleben dargestellt werden. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 41 Monate. Bei der multivariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss der FDG-Aufnahme, der Anzahl der positiven Lymphknoten und des histologischen Grades.

Tabelle 51: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studie zur Rezidivdiagnostik

Studie	Studiendesign / Rekrutierungszeitraum / Land	Studienziel <sup>a</sup>	Zielkriterium	Evidenzstufe <sup>b</sup>	Verzerrungspotenzial
Oshida 1998	Prospektive Studie 1991 – 1995 Japan	Quantitative Evaluation der glykolytischen Aktivität bei Brustkrebspatientinnen mit der FDG-PET sowie Beurteilung der Prognose	Prognostische Güte der FDG-PET (krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben)	IIb	Hoch
FDG = 2-[ <sup>18</sup> F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, PET = Positronenemissionstomographie a: Wie von den Studienautoren berichtet b: entspricht der Evidenzstufe des G-BA					

Tabelle 52: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien (Rezidivdiagnostik)

Studie	Indextest	Referenztest
Oshida 1998	Shimazu (Kyoto, Japan) SET130W (Headtome III) PET-Scanner. Patientinnen waren mindestens 4 Stunden nüchtern, Transmissionsscan (15 Min; k. A. zur Quelle), 60 Min. nach i. v.-Injektion von 148 MBq F-18-FDG Emissionsscan; 9 Bettpositionen überlappend à 5 Min, 1 Bettposition = 3 x 1,65 cm, somit < 45 cm Volumen, k. A. zur Rekonstruktion Patientinnen wurden in Rückenlage gescannt Keine Angaben zur Verblindung der Untersucher bzw. der Patientinnen. Keine Angaben zur Konsensfindung oder Qualifikation der Untersucher Anhand der ROI wurde das DAR als Index für die FDG-Aufnahme für jede Patientin berechnet.	Durchschnittliche Nachbeobachtungszeit 41 Monate. Keine Angaben zur Mindestdauer des Follow-ups, sowie zur Definition eines Rezidivs.
DAR = Differential Absorption Ratio, FDG = 2-[ <sup>18</sup> F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, i. v.= intravenös, MBq = Megabecquerel, PET = Positronenemissionstomographie, ROI = Region of Interest		

Tabelle 53: Eingeschlossene Patientinnen der Primärstudie zur Rezidivdiagnostik

Studie	Eingeschlossene Pat.	Geschlecht (Anzahl weiblich)	Alter (Mittelwert) [Spannweite] in Jahren	Diagnose	Behandlung
Oshida 1998	70	70	52 [33–83]	68 invasive duktales Karzinome, 1 invasives lobuläres Karzinom, 1 muzinöses Karzinom	58 Pat. erhielten eine Mastektomie und 12 Pat. eine BET
BET = brusterhaltende Therapie, Pat. = Patientin(nen)					

### **5.7.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudie**

In der Studie Oshida 1998 blieben die genauen Einschluss- bzw. Selektionskriterien für die Teilnahme der Patientinnen unklar. Es fehlen Angaben zur Mindestdauer des Follow-ups sowie zur Vollständigkeit der Nachbeobachtung der eingeschlossenen Patientinnen. Angaben zur Behandlung der Patientinnen nach dem chirurgischen Eingriff wurden nicht dargestellt. Der Cut-off-Wert für die Einteilung der PET-Ergebnisse wurde nicht a priori definiert, sondern empirisch evaluiert. Der Cut-off-Wert entspricht demjenigen DAR, bei dem der Unterschied zwischen den Gruppen die kleinsten p-Werte zeigte; hier lag eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Weiter fehlten auch Angaben zur Verblindung der Untersucher oder der Patientinnen oder zu möglichen Vorbehandlungen. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde demnach als hoch eingeschätzt.

### **5.7.2.3 Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudie auf den deutschen Versorgungskontext**

Für die Studie Oshida 1998 wurden keine Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit festgestellt. Zwar konnte die Repräsentativität des Patientenspektrums aufgrund unzureichender Informationen nicht vollständig beurteilt werden, die generelle Übertragbarkeit wurde allerdings angenommen.

Tabelle 54: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie zur prognostischen Güte (Rezidivdiagnostik)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	Verzerrungs- potenzial der Ergebnisse
Oshida 1998	-	+	+	?	?	?	+	+	+	?	+	+	?	+	?	-	+	Hoch
+ = nicht verzerrt, – verzerrt, ? = es fehlen Informationen, um das Verzerrungspotenzial einzuschätzen <b>F1:</b> Beschreibung Selektionskriterien, <b>F2:</b> Beschreibung der Krankheitsphase der Patientinnen, <b>F3:</b> Repräsentativität Studienpopulation, <b>F4:</b> Nachbeobachtungszeit adäquat, <b>F5:</b> Patientenfluss nachvollziehbar, <b>F6:</b> Rate der Teilnehmer an Nachbeobachtung adäquat, <b>F7:</b> Definition prognostischer Faktoren, <b>F8:</b> Messung prognostischer Faktoren adäquat, <b>F9:</b> prognostische Faktoren für ausreichenden Teil der Patientinnen vorhanden, <b>F10:</b> Teilnehmer bezgl. prognostischer Information verblindet, <b>F11:</b> Definition Endpunkte, <b>F12:</b> Messung Endpunkte adäquat, <b>F13:</b> Festlegung Endpunkte verblindet bezüglich prognostischer Faktoren, <b>F14:</b> Berücksichtigung von Störgrößen, <b>F15:</b> Behandlungen während Nachbeobachtungszeit standardisiert oder randomisiert, <b>F16:</b> ergebnisunabhängige Berichterstattung, <b>F17:</b> sonstige Aspekte																		

Tabelle 55: Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse (Rezidivdiagnostik)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Oshida 1998	-	-	-	-	-	?	Übertragbarkeit wird angenommen
+ = Konkrete Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit liegen vor. - = keine Anhaltspunkte für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden) ? = unklar <b>F1:</b> Repräsentativität Patientenspektrum, <b>F2:</b> Übertragbarkeit Index- und Referenztest, <b>F3:</b> übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation, <b>F4:</b> übertragbare Hintergrundinformation, <b>F5:</b> technologische Entwicklung, <b>F6:</b> Untersucherqualifikation							

#### **5.7.2.4 Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche und Evidenzsynthesen)**

Aus den eingeschlossenen Evidenzsynthesen entsprachen 10 Primärstudien zur diagnostischen Güte den Einschlusskriterien des Berichts für die Indikation Rezidivdiagnostik. Zusätzlich wurde im Rahmen der Ergänzungsrecherche eine weitere Prognosestudie identifiziert. Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien werden hier nacheinander dargestellt. Die Daten der Vierfeldertafeln werden nicht dargestellt, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen basierten, d. h., wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % war.

Alle 10 diagnostischen Studien untersuchten die alleinige PET, ebenso untersuchte die Prognosestudie die PET. Angaben zur PET/CT lagen aus keiner Studie vor.

In Abbildung 7 (Rezidivdiagnostik Primärtumor) und Abbildung 8 (Rezidivdiagnostik Metastasen) sind die Forest Plots für die Primärstudien nach den unterschiedlichen Technologien getrennt dargestellt. Es lagen nicht ausreichende Daten zu direkten Vergleichen vor, die eine bivariate Meta-Analyse ermöglicht hätten.

Tabelle 56: Ergebnisse der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT bei der Rezidivdiagnostik bei Mammakarzinom

Primärstudie	Indikation	Population (Pat. je Stadium)	Indextest	Referenztest	Anzahl Pat. (analysiert)	RP	FP	FN	RN	Sensitivität (%) [95 %-KI]	Spezifität (%) [95 %-KI]
Bender 1997	RD-T	Verdacht auf Rezidiv oder Metastase	FDG-PET	H (74 Pat.)	75	16	2	4	53	80,0 [56,3; 94,3]	96,4 [87,5; 99,6]
			CT/MRT	FU (4 Pat.)	63	14	1	1	47	93,3 [68,1; 99,8]	97,9 [88,9; 99,9]
	RD-N		FDG-PET		75	28	4	1	42	96,6 [82,3; 99,9]	91,3 [79,2; 97,6]
			CT/MRT		63	17	2	6	38	73,9 [51,6; 89,8]	95,0 [83,1; 99,4]
	RD-M_Knochen		FDG-PET		75	15	1	0	59	100,0 [78,2; 100,0]	98,3 [91,1; 100,0]
			CT/MRT		63	6	1	7	49	46,2 [19,2; 74,9]	98,0 [89,4; 99,9]
	RD-M_Lunge		FDG-PET		75	5	2	1	67	83,3 [35,9; 99,6]	97,1 [89,9; 99,6]
			CT/MRT		63	5	2	1	55	83,3 [35,9; 99,6]	96,5 [87,9; 99,6]
	RD-M_Leber		FDG-PET		75	2	2	0	71	100,0 [15,8; 100,0]	97,3 [90,5; 99,7]
			CT/MRT		23 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-
Dehdashti 1995		Verdacht auf Rezidiv	FDG-PET	n. g.	53 (21) <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-
Goerres 2003	RD-lok	Verdacht auf lokales Rezidiv	FDG-PET	H; FU <sup>b</sup>	49 (32) <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-
			MRT			-	-	-	-	-	-
Haug 2007	RD	Erhöhter Tumormarker <sup>c</sup>	FDG-PET	n. g.	118 (34) <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-
			CT			-	-	-	-	-	-
Kim 2001		Verdacht auf Rezidiv	FDG-PET	B <sup>d</sup>	27	16	2	1	8	94,1 [71,3; 99,9]	80,0 [44,4; 97,5]

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Ergebnisse der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT bei der Rezidivdiagnostik bei Mammakarzinom (Fortsetzung)

Primärstudie	Indikation	Population (Pat. je Stadium)	Indextest	Referenztest	Anzahl Pat. (analysiert)	RP	FP	FN	RN	Sensitivität (%) [95 %-KI]	Spezifität (%) [95 %-KI]
Lin 2002	RD <sup>e</sup>	Verdacht auf Rezidiv	PET	H, B, FU	36	4	1	0	31	100,0 [39,8; 100,0]	96,9 [83,8; 99,9]
Lonneux 2000		Verdacht auf Rezidiv	PET	Bildgebung, B, FU	39	31	3	2	3	93,9 [79,8; 99,3]	50,0 [11,8; 88,2]
Pecking 2001		Verdacht auf Rezidiv	FDG-PET (Thorax und Abdomen, inkl. Becken)	B oder Aspiration mit Zytologie; FU <sup>f</sup>	119 <sup>g</sup>	102	4	7	6	93,6 [87,2; 97,4]	60,0 [26,2; 87,8]
Schirrmeyer 1999		Verdacht auf Knochenmetastasen	FDG-PET	Bildgebung, FU	34	18	1	0	15	100,0 [81,5; 100,0]	93,8 [69,8; 99,8]
						15	5	3	11	83,3 [58,6; 96,4]	68,8 [41,3; 89,0]
Suarez 2002		Verdacht auf Rezidiv	FDG-PET (Ganzkörper)	B; Bildgebung, FU	45 <sup>h</sup> (38)	24	3	2	9	92,3 [74,9; 99,1]	75,0 [42,8; 94,5]
<p>B = Biopsie, CT = Computertomographie, FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, FN = falsch-negativ, FP = falsch-positiv, FU = Nachbeobachtung, H = Histopathologie, KI = Konfidenzintervall, MRT = Magnetresonanztomographie, Pat. = Patientin(nen), PET = Positronenemissionstomographie, RD = Rezidivdiagnostik, RD-lok = Rezidivdiagnostik lokal, RD-T = Rezidivdiagnostik lokales Rezidiv, RD-N = Rezidivdiagnostik Lymphknotenmetastasen, RD-M_Knochen = Rezidivdiagnostik Knochenmetastasen, RD-M_Lunge = Rezidivdiagnostik Lungenmetastasen, RD-M_Leber = Rezidivdiagnostik Lebermetastasen, RN = richtig-negativ, RP = richtig-positiv, Sens. = Sensitivität, Spez. = Spezifität</p> <p><i>Kursiv = selbst berechnet</i></p>											

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Ergebnisse der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT bei der Rezidivdiagnostik bei Mammakarzinom (Fortsetzung)

<p>a: Daten werden nicht dargestellt, da weniger als 70 % der Patientinnen ausgewertet wurden.</p> <p>b: bei unklarer PET ohne histologische Bestätigung erst Szintigraphie, dann Mammographie, Sonographie und / oder CT</p> <p>c: Information aus der Primärstudie</p> <p>d: Für Fernmetastasen galt: Biopsie oder <math>\geq 2</math> positive Ergebnisse in anderen Tests.</p> <p>e: Obwohl die Studie in der systematischen Übersicht BCBS 2003 unter „Staging“ aufgeführt wurde, berichtet diese Studie Daten zur Rezidivdiagnostik. Daher wird diese Studie unter dieser Indikation aufgeführt.</p> <p>f: bei negativen PET-Befunden erfolgte nach 2 Monaten eine erneute Evaluation (klinisch, radiologisch), positive Befunde abgeklärt mit Biopsie, negative dann weiteres Follow-up (insgesamt 12 Monate)</p> <p>g: Ergebnisse für das Gesamtkollektiv nach 12 Monaten</p> <p>h: Angabe in Tabelle 8 (Studiencharakteristika) = 45 Patientinnen, Ergebnisse (Tabelle 10) wurden nur für 38 Patientinnen berichtet</p>
--

Tabelle 57: Ergebnisse der Studie zur prognostischen Güte (Rezidivdiagnostik)

Studie	Pat. n	Prognostisches Merkmal	Trennwert	Prävalenz der prognostischen Variablen	Statistischer Test	Zielgröße	Effektgröße	95 %-KI; p
Oshida 1998	n = 70	PET positiv (DAR $\geq 3,0$ )	DAR niedrig (< 3,0) versus DAR hoch ( $\geq 3,0$ )	DAR niedrig n = 49 DAR hoch n = 21	Multivariates Cox- Regressions-Modell <sup>a</sup>	Rezidivfreies Überleben	n. g. (1 Rezidiv in der Gruppe DAR niedrig versus 8 Rezidive in der Gruppe DAR hoch)	k.A.; p = 0,0377
<p>DAR = Differential Absorption Ratio, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patientinnen, n. g. = nicht genannt, p = p-Wert, Pat.= Patientin(nen), PET = Positronenemissionstomographie</p> <p>a: weitere Variablen im Modell: Anzahl positiver Lymphknoten, Histologiegrad, Menopausestatus, Tumorgröße, Hormonrezeptorstatus (ER, PR), c-erb-2, DNA-Ploidie-Muster</p>								

Rezidivdiagnostik  
 Primärtumor

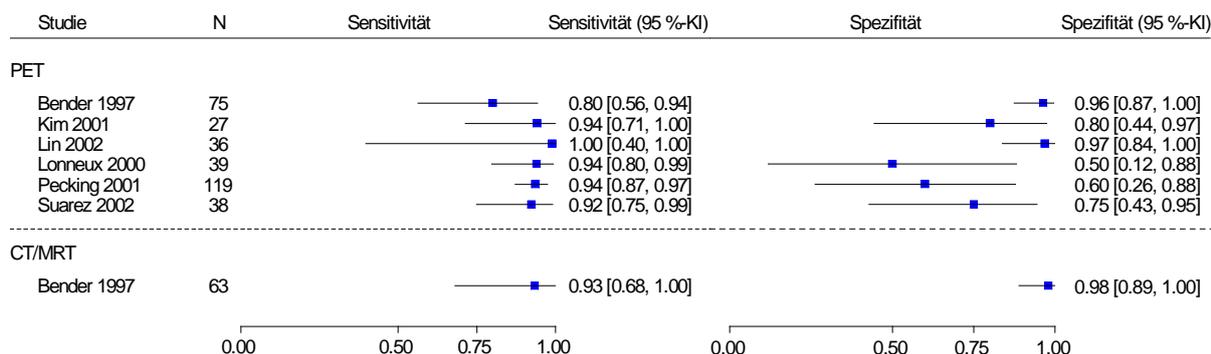


Abbildung 7: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität (Rezidivdiagnostik: Primärtumor)

Rezidivdiagnostik  
 Metastasen

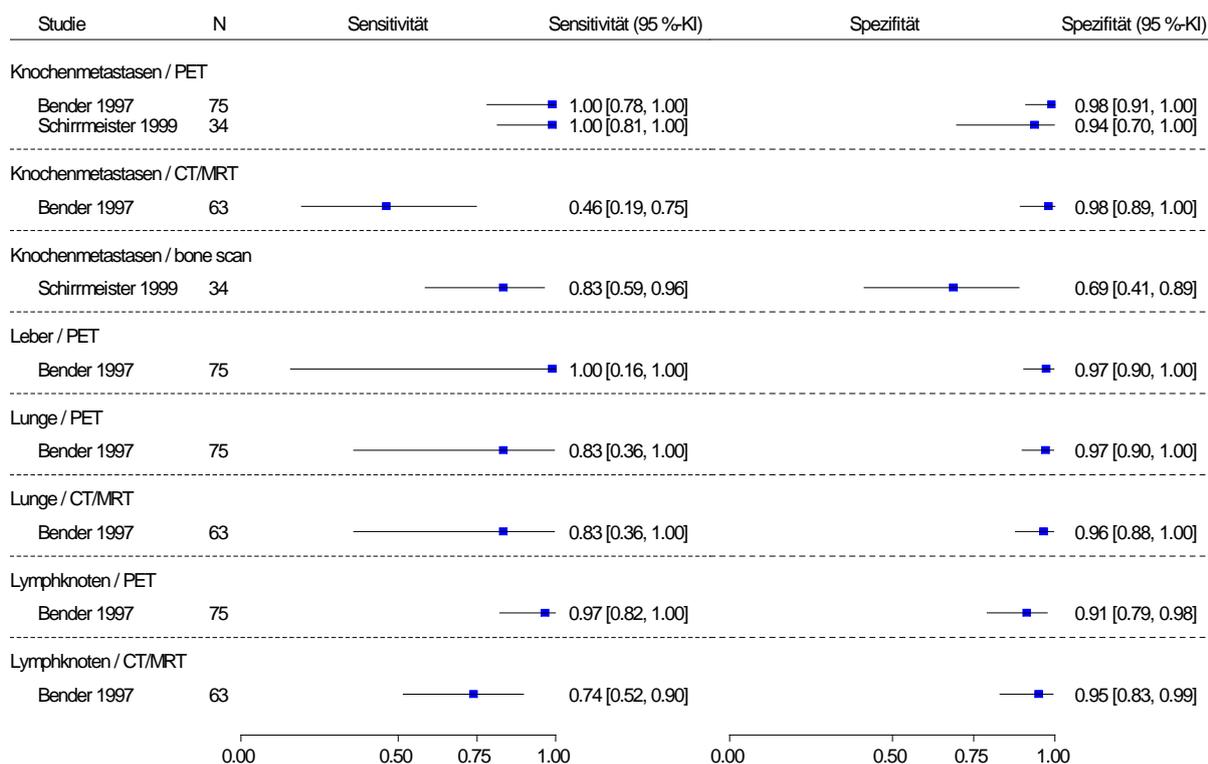


Abbildung 8: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität (Rezidivdiagnostik: Metastasen)

In Tabelle 57 wurden die Ergebnisse der multivariaten Analyse der eingeschlossenen Prognosestudie dargestellt. Die Studie Oshida 1998 zeigt eine signifikante prognostische

Güte des Merkmals PET ( $\text{DAR} \geq 3,0$ ) für das rezidivfreie Überleben, ein Effektschätzer wurde allerdings nicht angegeben.

### **Direkte Vergleiche zwischen PET und anderen bildgebenden Verfahren**

4 Diagnosestudien lieferten Angaben zu einem direkten Vergleich der PET mit anderen bildgebenden Verfahren. Die Studie Bender 1997 verglich die PET mit der CT und / oder MRT, die Studie Goerres 2003 mit der MRT, die Studie Haug 2007 mit der CT und die Studie Schirrmeyer 1999 mit der Knochenszintigraphie.

Die Studie Bender 1997 berichtete die Ergebnisse für die Rezidivdiagnostik des Primärtumors sowie der Lymphknoten- und Fernmetastasen (unterteilt in Knochen-, Lungen- und Lebermetastasen). Unterschiede bezüglich der Sensitivitäten zeigten sich vor allem bei den Primärtumoren sowie den Lymphknoten- und Knochenmetastasen. Aufgrund fehlender Werte konnten im vorliegenden Vorbericht keine Daten für den direkten Vergleich der PET mit der CT und / oder MRT dargestellt werden. Bei den Primärtumoren lag die Sensitivität [95 %-KI] der PET bei 80,0 % [56,3; 94,3] und die der CT und / oder MRT bei 93,3 % [68,1; 99,8]. Die Spezifitäten der PET und der CT und / oder MRT waren ähnlich mit 96,4 % [87,5; 99,6] bzw. 97,9 % [88,9; 99,9]. Bei den Lymphknotenmetastasen war der Punktschätzer der Sensitivität [95 %-KI] der PET mit 96,6 % [82,3; 99,9] höher als der Punktschätzer der CT/MRT mit 73,9 % [51,6; 89,8] und der Punktschätzer für die Spezifität [95 %-KI] der PET mit 91,3 % [79,2; 97,6] ähnlich dem der CT und / oder MRT mit 95,0 % [83,1; 99,4]. Bei den Knochenmetastasen erreichte die Sensitivität [95 %-KI] der PET 100,0 % [78,2; 100,0] und die der CT und / oder MRT 46,2 % [19,2; 74,9]. Die Spezifitäten unterschieden sich wiederum nur geringfügig (98,3 % [91,1; 100,0] bzw. 98,0 % [89,4; 99,9]). Da nur eine Studie zu diesem direkten Vergleich vorlag, konnte keine belastbare Aussage getroffen werden.

In der Studie Schirrmeyer 1999 wurde die PET mit einer Knochenszintigraphie verglichen. Die Sensitivität [95 %-KI] der PET war hier 100 % [81,5; 100,0] und die der Knochenszintigraphie 83,3 % [58,6; 96,4]. Die Spezifität [95 %-KI] der PET erreichte 93,8 % [69,8; 99,8] und die der Knochenszintigraphie 68,8 % [41,3; 89,0]. Da nur Daten aus einer Studie vorlagen, konnte keine belastbare Aussage getroffen werden.

In der Studie Goerres 2003 wurden für weniger als 70 % der eingeschlossenen Patientinnen Angaben zur diagnostischen Güte der PET bzw. MRT gemacht, eine Darstellung und Beurteilung der Ergebnisse erfolgte daher nicht.

Dies traf ebenfalls auf die Studie Haug 2007 zu; auch hier waren die Angaben für die PET bzw. CT für eine unzureichende Anzahl Patientinnen dargestellt und wurden in dem vorliegenden Bericht nicht dargestellt.

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Es fanden sich keine Subgruppenanalysen in den Studien. Auch sind die eingeschlossenen Studien zu heterogen, um aus ihren Ergebnissen indirekt Aussagen zu unterschiedlichen Subgruppen oder anderen Effektmodifikatoren ableiten zu können.

### **Sensitivitätsanalysen**

Aufgrund der nicht durchführbaren Meta-Analyse war eine Sensitivitätsanalyse basierend auf dem Verzerrungspotenzial nicht realisierbar.

### **Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management**

Keine der eingeschlossenen Studien berichtete Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management.

## **5.8 Zusammenfassung der Beleglage**

### **Patientenrelevanter Nutzen**

Durch die systematische Recherche nach publizierter Literatur konnte für keine der im vorliegenden Bericht geprüften Indikationen eine vergleichende Studie identifiziert werden, die eine Aussage zum patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen der PET bzw. PET/CT im Krankheitsbild des Mammakarzinoms ermöglicht hätte. Auch die Suche in Studienregistern lieferte keine Hinweise auf noch laufende vergleichende Studien.

### **Diagnostische und prognostische Güte**

Die Suche nach Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte erfolgte zweischrittig. Zunächst wurde systematisch nach methodisch hochwertigen Evidenzsynthesen gesucht, die vorhandene Studien in den jeweiligen Indikationen zusammenfassten. Diese Suche wurde durch eine weitere Recherche ergänzt, um Primärstudien zu identifizieren, die nach dem Einschlusszeitraum der eingeschlossenen Evidenzsynthesen publiziert wurden, oder um Indikationen zu vervollständigen, die in den eingeschlossenen Evidenzsynthesen nicht beantwortet wurden (Ergänzungsrecherche).

6 Evidenzsynthesen, mit 36 für den vorliegenden Bericht relevanten Primärstudien und 26 zusätzliche Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche entsprachen den Einschlusskriterien des Berichts. In einigen Studien wurden Daten zu mehreren Indikationen berichtet, aufgrund der Überschneidungen basiert der Bericht daher insgesamt auf 58 Studien (Primärdiagnostik [n = 4], Primärstaging [n = 35], Restaging (inklusive Interimstaging) [n = 14], Rezidiverkennung [n = 11]).

In 36 Studien wurden alleine die diagnostische oder prognostische Güte der PET bzw. PET/CT untersucht, in 22 Studien wurde ein direkter Vergleich der PET bzw. PET/CT mit anderen Verfahren durchgeführt (siehe Tabelle 58).

In allen eingeschlossenen Studien wurden als Referenztests die Histopathologie und / oder die Nachbeobachtung eingesetzt. Um die Fragestellung des vorliegenden Berichts beantworten zu können, wurden quantitative Analysen auf direkt vergleichende Studien beschränkt. Im Folgenden werden daher nur die Ergebnisse von eingeschlossenen Studien berichtet, die einen direkten Vergleich der PET oder PET/CT mit einer konventionellen diagnostischen Strategie berichteten. Zwischen der PET und der PET/CT direkt vergleichende Studien wurden nicht identifiziert. Keine der eingeschlossenen Prognosestudien stellte einen direkten Vergleich an.

Tabelle 58: Darstellung der Vergleiche der eingeschlossenen Primärstudien

	<b>Primärdiagnostik</b>	<b>Primärstaging</b>	<b>Restaging</b>	<b>Rezidivdiagnostik</b>	<b>Summe</b>
PET bzw. PET/CT (ohne Vergleich)	2	22	9	7	36 <sup>a</sup>
PET bzw. PET/CT versus Vergleich	2	13	5	4	22 <sup>b</sup>
Zugrunde liegende Primärstudien	4	35	14	11	58 <sup>c</sup>
CT = Computertomographie, PET = Positronenemissionstomographie a: 4 Studien berichteten Ergebnisse zu 2 Indikationen, daher tatsächlich 36 individuelle Studien statt 40. b: 2 Studien berichteten Ergebnisse zu 2 Indikationen, daher tatsächlich 22 individuelle Studien statt 24. c: 6 Studien berichteten Ergebnisse zu 2 Indikationen, daher handelt es sich tatsächlich um 58 individuelle Studien statt 64.					

### Primärdiagnostik

Für die Indikation der Primärdiagnostik des Mammakarzinoms wurden 4 Primärstudien identifiziert. In alle Studien wurden Patientinnen mit auffälligen Befunden (Mammographie, Palpation oder Ultraschall) eingeschlossen. In 2 der 4 Studien wurden direkte Vergleiche angestellt. In 1 Studie wurde die PET mit der Szintimammographie verglichen. Der Vergleich PET versus Einzelphotonenemissions-Computertomographie (SPECT) wurde ebenfalls nur in 1 Studie angestellt. Eine belastbare Aussage bezüglich der diagnostischen Güte der PET in der Indikation Primärdiagnostik im Vergleich zu derjenigen der anderen beiden Verfahren war aufgrund der geringen Anzahl von Studien und der geringen Präzision der Schätzer nicht möglich.

### Primärstaging

Für die Indikation Primärstaging wurden aus 3 Evidenzsynthesen 27 Primärstudien zur diagnostischen Güte und aus der Ergänzungsrecherche 7 weitere Studien zur diagnostischen Güte und 1 Studie zur prognostischen Güte eingeschlossen. In 13 dieser Studien wurden direkte Vergleiche angestellt; hierbei gaben 10 Studien einen direkten Vergleich unterschiedlicher diagnostischer Verfahren mit der PET und 3 Studien mit der PET/CT an. Die Prognosestudie stellte keinen Vergleich der PET mit einem anderen diagnostischen Verfahren an.

In 6 Studien wurde die PET mit der Palpation beim Primärstaging der Lymphknotenmetastasen verglichen. In einer bivariaten Meta-Analyse ließ sich eine statistisch signifikant unterschiedliche diagnostische Güte der PET nachweisen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse für das Primärstaging der Lymphknoten eine höhere Testgüte der PET gegenüber einer Diagnostik mit Palpation. Die Daten weisen darauf hin, dass die höhere Testgüte der PET auf eine höhere Sensitivität zurückzuführen ist.

In 4 Studien wurde die PET bzw. PET/CT mit einer Ultraschalluntersuchung verglichen. 1 Studie untersuchte zudem die Kombination PET und Ultraschall. In den Einzelvergleichen konnten sowohl Vorteile für die PET bzw. PET/CT als auch für den Ultraschall beobachtet werden. Eine Meta-Analyse war aufgrund der geringen Anzahl von vorhandenen Studien für

diesen Vergleich nicht möglich. Eine belastbare Aussage zum Vergleich PET bzw. PET/CT versus Ultraschall konnte nicht getroffen werden.

Der direkte Vergleich zwischen der PET und der Szintimammographie wurde nur in 1 Studie angestellt; eine belastbare Aussage zur diagnostischen Güte der PET im Vergleich zur Szintimammographie ist daher nicht möglich. Auch für die direkten Vergleiche zwischen der PET und einer konventionellen Diagnostik, bestehend aus der Bildgebung und gegebenenfalls Knochenszintigraphie, der PET und Dual-Head-Coincidence-FDG-Aufnahmen sowie der PET und der MIBI-SPECT lagen nur Daten aus jeweils 1 Studie vor. Eine belastbare Aussage zu der diagnostischen Güte der PET im Vergleich zu den anderen Technologien konnte nicht getroffen werden. In 1 Studie wurden neben dem direkten Vergleich der PET mit der Palpation bezüglich der Lymphknotenmetastasen auch Daten zum korrekten Staging des Primärtumors dargestellt. Da nur Daten aus 1 Studie vorlagen, konnten keine belastbaren Aussagen getroffen werden.

### **Restaging**

Unter dieser Indikation wurden sowohl das Interim- als auch das Restaging betrachtet. 14 Primärstudien entsprachen den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts für die Indikation des Restagings. Die Studien betrachteten entweder das Interimstaging (während einer Therapie) oder das Restaging (nach Abschluss einer Therapie). Für das Interimstaging lagen 4 Diagnose- und 2 Prognosestudien vor. Für das Restaging lagen 7 Diagnose- und 2 Prognosestudien vor. Hierbei lieferte 1 Diagnosestudie Daten zu beiden Indikationen.

Insgesamt lagen nur in 3 Diagnosestudien Angaben zu einem direkten Vergleich vor. Der Vergleich PET versus Palpation wurde in 2 Studien für das Restaging betrachtet. Der Vergleich lieferte keine eindeutigen Ergebnisse zugunsten einer Technologie. Aufgrund der geringen Studienanzahl und des hohen Verzerrungspotenzials der Studien konnte keine belastbare Aussage getroffen werden.

1 Studie zum Interimstaging untersuchte den Vergleich PET/CT versus Palpation bzw. CT. Zu dem Vergleich der diagnostischen Güte der PET/CT, der CT und der Palpation konnte keine belastbare Aussage getroffen werden.

### **Rezidivdiagnostik**

Für die Indikation der Rezidivdiagnostik konnten 10 Primärstudien aus 4 eingeschlossenen Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte und 1 Studie zur prognostischen Güte aus der Ergänzungsrecherche identifiziert werden.

In 4 Diagnosestudien wurden direkte Vergleiche angestellt; da in 2 Studien allerdings zuwenige Patientinnen ausgewertet wurden, konnten nur die Daten zu 2 Diagnosestudien dargestellt werden. Hiervon verglich 1 Studie die PET mit der CT/MRT, eine andere Studie die PET mit der Knochenszintigraphie. Die übrigen Diagnosestudien und die Prognosestudien stellten keinen direkten Vergleich der PET mit einem anderen diagnostischen Verfahren dar.

Es konnte jeweils nur 1 Studie zu einem direkten Vergleich identifiziert werden. Aufgrund der geringen Anzahl der Studien konnte keine belastbare Aussage getroffen werden.

## 6 Diskussion

### 6.1 Gesamtbewertung der Evidenzlage

Der vorliegende Bericht soll die Evidenzlage zur PET bzw. PET/CT bei der Primärdiagnostik, dem Primärstaging, dem Restaging sowie der Rezidivdiagnostik von Mammakarzinomen anhand publizierter Literatur darstellen.

Es fand sich keine vergleichende Studie, aus der eine Aussage zum patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen der PET oder PET/CT bei der Diagnostik von Mammakarzinomen abgeleitet werden konnte. Auch die Suche in Studienregistern lieferte keine Hinweise auf aktuell laufende vergleichende Studien. Aufgrund der hohen Inzidenz sind derartige Studien erforderlich..

Mit dem Ziel einer effizienten Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz sollte die Fragestellung, zu der Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT primär auf der Grundlage von Evidenzsynthesen erfolgen, sofern sichergestellt war, dass sie bestimmte Mindestanforderungen erfüllten. Im vorliegenden Bericht wurden die Indikationen des Primärstagings und der Rezidivdiagnostik bei Mammakarzinom primär auf Basis der Evidenzsynthesen bearbeitet. Für die Indikationen der Primärdiagnostik und des Restagings wurden nur Primärstudien herangezogen.

Um die Ergebnisse des vorliegenden Berichts einzuordnen, wurden diese mit den Ergebnissen relevanter Evidenzsynthesen verglichen. Die Selektion beschränkte sich nicht auf die in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Evidenzsynthesen, sondern beinhaltete alle Evidenzsynthesen, die mit dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt bewertet wurden.

#### 6.1.1 Diagnostische und prognostische Güte der PET und PET/CT bei der Primärdiagnostik

Für die Indikation Primärdiagnostik wurden 4 Primärstudien in den vorliegenden Bericht eingeschlossen. Diese Studien lieferten unzureichende Informationen, um die Rolle der PET in der Primärdiagnostik einordnen zu können, insbesondere im Vergleich zu anderen Verfahren. Nur 2 dieser 4 Studien untersuchten einen direkten Vergleich (Szintimammographie und MIBI-SPECT); allerdings konnten aufgrund der wenigen Daten keine Vorteile für eines der Verfahren konstatiert werden.

In Tabelle 59 sind die Schlussfolgerungen der Evidenzsynthesen dargestellt, die mit dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt bewertet wurden. Die Autoren beschrieben ähnliche Probleme bezüglich der mangelhaften Studienlage bei der Primärdiagnostik. Obwohl die fehlende Evidenz in den Jahren 1996 und 1998 bei der Erstellung der Evidenzsynthese der MDRC für die Beantwortung der Fragestellung zum heutigen Zeitpunkt nicht mehr aktuell erscheint, ist doch bemerkenswert, dass auch in den Jahren 2001 und 2009, in denen die Evidenzsynthesen des BCBS und von Escalona veröffentlicht wurden, keine ausreichende Evidenz vorlag. Keine der Evidenzsynthesen machte eindeutige Aussagen zur diagnostischen Güte der PET.

Tabelle 59: Fazit der Evidenzsynthesen zur Primärdiagnostik bei Mammakarzinom

Evidenzsynthese	Fazit zur Indikation Primärdiagnostik bei Mammakarzinom <sup>a</sup>
<b>Eingeschlossene Evidenzsynthesen<sup>b</sup></b>	
BCBS 2001	Verlässliche Daten zur diagnostischen Güte der PET bei der Differenzialdiagnostik von Patientinnen mit unklaren Befunden in der Mammographie und kleinen, nicht tastbaren Läsionen fehlen. Bei Studien, in denen Patientinnen mit einer höheren Prävalenz von Karzinomen untersucht werden, ist das Risiko einer falsch-negativen Diagnose zu hoch im Verhältnis zu dem Nutzen durch eine vermiedene Biopsie einer gutartigen Läsion. Ein falsch-negatives PET-Ergebnis kann eine versäumte oder verspätete Brustkrebsdiagnose und damit eine Verzögerung der Behandlung verursachen.
MDRC 1996/1998	Fazit 1996: Die MDRC fand heraus, dass sich die Forschung bezüglich des klinischen Nutzens der PET bei verschiedenen onkologischen Indikationen in einem explorativen Stadium befindet. Methodische Schwächen in der publizierten Literatur mindern die Validität der vorhandenen Evidenz für die diagnostische Güte der PET erheblich. Der Beitrag der PET zu der Verbesserung von Endpunkten wurde noch nicht systematisch untersucht.  Fazit 1998: Die Bewertung der aktuellen Evidenz bestätigt die Schlussfolgerung der Bewertung von 1996.
<b>Nicht in den Bericht eingeschlossene Evidenzsynthesen</b>	
Escalona 2009	Die FDG-PET erscheint nicht ausreichend genau zu sein, um als alleinige Diagnostik die Anwesenheit eines Primärtumors ausschließen zu können.
FDG = 2-[18F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, PET = Positronenemissionstomographie a: Schlussfolgerung gemäß Formulierung der Autoren b: Die Evidenzsynthesen waren nach der Bewertung mit den Oxman und Guyatt-Kriterien einzuschließen; da aber insgesamt nur 4 Primärstudien relevant waren, wurde diese Indikation nur auf Basis der Primärstudien bearbeitet.	

Die 4 Studien, die zu dieser Indikation in den Bericht eingeschlossen wurden, wurden im Zeitraum 1992 bis 2000 publiziert. Das Fehlen weiterer Publikationen nach dem Jahr 2000 kann darauf hindeuten, dass sich die klinische Anwendung der PET und PET/CT in dieser Indikation nicht durchsetzen konnte.

### 6.1.2 Diagnostische und prognostische Güte der PET und PET/CT beim Primärstaging

Die große Anzahl klinischer Studien zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT in der Indikation des Primärstaging von Mammakarzinomen weist darauf hin, dass der Einsatz der PET bzw. PET/CT in dieser Indikation eine relevante klinische Fragestellung war. 35 der insgesamt (über alle Indikationen hinweg) 58 Studien, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden, befassten sich mit dieser Indikation. Insbesondere das Primärstaging von Lymphknotenmetastasen wurde in 32 von 35 eingeschlossenen Studien untersucht.

27 der 35 für diese Indikation relevanten Studien wurden aus 3 eingeschlossenen Evidenzsynthesen extrahiert. Die Ergänzungsrecherche lieferte zusätzlich 7 Diagnosestudien und 1 Prognosestudie.

Trotz der hohen Anzahl von Studien wurde nur in 13 Studien ein direkter Vergleich der PET bzw. PET/CT mit einem anderen Verfahren untersucht. Hierbei wurde in 6 Studien die PET mit der Palpation beim Primärstaging der Lymphknotenmetastasen verglichen. In der

bivariaten Meta-Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der diagnostischen Güte der PET und der diagnostischen Güte der Palpation. Die deskriptive Betrachtung der direkten Vergleiche sowie der Lage der 95 %-Konfidenzregionen der gepoolten Schätzer deutete darauf hin, dass die Sensitivität der PET im Vergleich zu jener der Palpation höher ist. In der Gesamtbewertung erscheint jedoch der Vergleich zwischen der PET bzw. PET/CT und der Palpation von Brust und Axilla wenig relevant, da die Palpation nur ein Teil der Basisdiagnostik ist. Wesentlicher wären Vergleiche zwischen der PET bzw. PET/CT und der morphologischen Bildgebung (Sonographie, CT, MRT, Szintigraphie) [136].

Die Schlussfolgerungen der nach den Oxman und Guyatt-Kriterien bewerteten Evidenzsynthesen (siehe Tabelle 60) zu dieser Indikation heben dementsprechend diesen Vorteil der PET gegenüber der Palpation nicht hervor. Die Evidenzsynthese MDRC 1996/1998 beschrieb eine unzureichende Evidenz bis zum Jahr 1998. Seitdem wurden zwar weitere Studien zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT publiziert, allerdings reicht auch die aktuelle Datenlage nicht aus, um eine definitive Einschätzung des Nutzens der PET bzw. PET/CT beim Primärstaging von Lymphknoten bei Mammakarzinom zu liefern. Die Autoren geben vielmehr an, dass die PET bzw. PET/CT eine bioptische Untersuchung der axillären Lymphknoten (bzw. Wächterlymphknoten bei Cooper 2011) nicht ersetzen könne (BCBS 2003, Cooper 2011, Escalona 2009 und Peare 2010). Einzig die Evidenzsynthese Sloka 2007 hat eine etwas positivere Schlussfolgerung, da die Autoren ein gewisses Potenzial der PET für das Primärstaging sehen; allerdings bemängeln diese die hohe Variabilität der in den Studien gefundenen Sensitivitäten und Spezifitäten.

Bei der Bewertung der PET bzw. PET/CT beim axillären Lymphknotenstaging ist zu berücksichtigen, dass in den letzten Jahren die klinische Bedeutung der SLNB (Wächterlymphknoten-Biopsie) weiter zugenommen hat, wenn es darum geht, bei frühen Tumorstadien die Indikation zur Axilladissektion zu stellen [137]. So konnte 2011 auch gezeigt werden, dass auf die axilläre Lymphonodektomie verzichtet werden kann, sofern im Wächterlymphknoten lediglich Mikrometastasen nachweisbar sind und es keinen sonstigen Anhalt für einen Befall der axillären Lymphknoten gibt [138]. Ob die PET bzw. PET/CT in einen diagnostischen Algorithmus zum präoperativen Lymphknotenstaging optimal integriert werden kann, scheint daher eine offene Frage zu sein.

Tabelle 60: Fazit der Evidenzsynthesen zum Primärstaging bei Mammakarzinom

Evidenzsynthese	Fazit zur Indikation des Primärstagings der Lymphknotenmetastasen bei Mammakarzinom <sup>a</sup>
<b>Eingeschlossene Evidenzsynthesen</b>	
BCBS 2003	Bei Patientinnen mit nicht tastbaren Lymphknoten gibt es keinen Hinweis darauf, dass die PET die Anwesenheit von Lymphknotenmetastasen zuverlässiger ausschließen kann als die axilläre Lymphknotendisektion (ALND).
Cooper 2011	Die Studien in diesem Review zeigen eine signifikant höhere Sensitivität der MRT im Vergleich zur PET, die mit USPIO-verstärkte MRT zeigt dabei die höchste Sensitivität. Da es allerdings keine direkten Vergleiche der PET mit der MRT gab, sollten die gefundenen Schätzer mit Vorsicht interpretiert werden. Die Sensitivität der PET ist bei kleineren Metastasen geringer. Die Spezifitäten der PET und MRT sind ähnlich. Die Sensitivitäten und Spezifitäten der PET und der MRT variierten stark zwischen den Studien; dies könnte Unterschiede bezüglich der bildgebenden Verfahren und derer Interpretation widerspiegeln. Daher sollten auch diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, vor allem die der MRT. Die PET und MRT haben eine niedrigere Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu derzeitigen chirurgischen Diagnostikmethoden wie der Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB) und dem „4 node sampling“, zeigen aber weniger Nebenwirkungen.
MDRC 1996/1998	Fazit 1996: Die MDRC fand heraus, dass sich die Forschung bezüglich des klinischen Nutzens der PET bei verschiedenen onkologischen Indikationen in einem explorativen Stadium befindet. Methodische Schwächen in der publizierten Literatur mindern die Validität der vorhandenen Evidenz für die diagnostische Güte der PET erheblich. Der Beitrag der PET zu der Verbesserung von Endpunkten wurde noch nicht systematisch untersucht.  Fazit 1998: Die Bewertung der aktuellen Evidenz bestätigt die Schlussfolgerung der Bewertung von 1996.
<b>Nicht in den Bericht eingeschlossene Evidenzsynthesen</b>	
Sloka 2007	Die Autoren schlussfolgern, dass die PET vielversprechend für das axilläre Staging bei Mammakarzinom sein könnte, unter der Voraussetzung, dass die Variabilität der Sensitivitäten und Spezifitäten in Studien untersucht wird.
Escalona 2009	Die FDG-PET erscheint beim Lymphknotenstaging nicht genau genug zu sein, um okkulte axilläre Metastasen oder Mikrometastasen (Sensitivität 20 bzw. 50 %) zu detektieren; die Sentinellymphknotenbiopsie ist für eine Bestätigung notwendig. Aufgrund der großen Anzahl falsch-positiver Ergebnisse der PET kann diese die axilläre Lymphknotendisektion beim Lymphknotenstaging des Mammakarzinoms nicht ersetzen.
Peare 2010	Die Leistungsfähigkeit der Methode (PET) ist momentan zu gering, um die Bewertung des axillären Lymphknotenstatus anhand einer Biopsie und histologischen Befundung zu ersetzen. Die Sensitivität und die Spezifität der PET sind hoch und könnten unter spezifischen Umständen eine Rolle spielen.
FDG = 2-[18F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, MRT = Magnetresonanztomographie, PET = Positronenemissionstomographie, USPIO = Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxid a: Schlussfolgerung gemäß Formulierung der Autoren	

### 6.1.3 Diagnostische und prognostische Güte der PET und PET/CT beim Restaging

Für die Indikation Restaging konnten insgesamt 14 Studien eingeschlossen werden. Von diesen betrachteten 6 Studien das Interimstaging und 9 Studien das Restaging (1 Diagnosestudie lieferte für beide Unterindikationen Ergebnisse). Direkte Vergleiche mit weiteren Technologien innerhalb der Studien wurden nur in 3 Studien berichtet (2 Studien zum Restaging, 1 Studie zum Interimstaging). Weder für das Interimstaging noch für das Restaging lagen verlässliche Daten vor, die die Überlegenheit der PET bzw. PET/CT gegenüber anderen diagnostischen Verfahren zeigten. Diese Einschätzung teilen auch die Autoren der Evidenzsynthesen BCBS 2003 und Escalona 2009 (siehe Tabelle 61). Aus den Evidenzsynthesen konnte auf Basis der vorliegenden Evidenz ebenfalls keine belastbare Aussage zu einer Überlegenheit der PET beim Restaging abgeleitet werden.

Tabelle 61: Fazit der Evidenzsynthesen zum Restaging bei Mammakarzinom

Evidenzsynthese	Fazit zur Indikation des Restagings bei Mammakarzinom <sup>a</sup>
<b>Eingeschlossene Evidenzsynthese</b>	
BCBS 2003	Da adäquate Evidenz für die Bewertung der diagnostischen Güte fehlt, kann der Nutzen der PET für die Beurteilung des Therapieansprechens nicht festgelegt werden.
<b>Nicht in den Bericht eingeschlossene Evidenzsynthese</b>	
Escalona 2009	Bezüglich der Bewertung des Therapieansprechens bei einer Chemotherapie scheint es keine uniformen Kriterien für die Etablierung eines SUV der PET zu geben, mit dem sich Responder und Nonresponder unterscheiden ließen. Ein vollständiges biochemisches Ansprechen, das durch die FDG-PET identifiziert wurde, sollte nicht als Abwesenheit der Erkrankung verstanden werden, da die Methode residuelle mikroskopische Elemente nicht detektieren kann.
FDG = 2-[18F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, PET = Positronenemissionstomographie, SUV = Standardized Uptake Value	
a: Schlussfolgerung gemäß Formulierung der Autoren	

Kritisch anzumerken ist die Tatsache, dass die eingeschlossenen Studien keine einheitliche Verfahrensweise in Bezug auf den Zeitpunkt und die Auswertung der PET beinhalteten. So erfolgte in einigen Studien die PET nach dem ersten Zyklus der neoadjuvanten Chemotherapie, während andere Studien die PET erst nach dem zweiten, dritten oder vierten Zyklus durchführten. Da auch die Grenzwerte für die Beurteilung des Tumoransprechens variierten (z. B.  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} \geq 40\%$  oder  $50\%$ ), ist anzunehmen, dass die optimale Durchführung und Anwendung der PET und PET/CT in dieser Indikation noch nicht gänzlich feststehen.

### 6.1.4 Diagnostische und prognostische Güte der PET und PET/CT bei der Rezidivdiagnostik

Für die Indikation der Rezidivdiagnostik konnten 10 Primärstudien aus 4 eingeschlossenen Evidenzsynthesen [69,72,139,140] und eine weitere Primärstudie aus der Ergänzungsrecherche identifiziert werden. Lediglich in 2 Studien wurde ein direkter Vergleich durchgeführt; robuste Aussagen zur diagnostischen Güte der PET im Vergleich zur CT und / oder MRT oder zur Knochenszintigraphie lassen sich nicht treffen.

Die Evidenzsynthesen BCBS 2003, Lema 2004, MDRC 1996/1998 und Pan 2010 (siehe Tabelle 62) liefern ebenfalls keine eindeutige Aussage zum Nutzen der PET bzw. PET/CT. Die Forderung nach qualitativ hochwertigen Studien wurde auch in diesen Evidenzsynthesen gestellt.

Die Evidenzsynthesen Pennant 2010, Isasi 2005 und Escalona 2009, die aufgrund der niedrigen Qualitätseinstufung nach dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt nicht eingeschlossen werden konnten, deuten eher auf eine bessere diagnostische Güte der PET, aber insbesondere als Add-on, im Vergleich zu einem Standardvorgehen in der Metastasendiagnostik hin. Daher wird dort vorgeschlagen, die PET – oder besser noch die PET/CT – als Ergänzung zur, nicht als Ersatz für die bisherige, konventionelle Diagnostik klinisch zum Einsatz zu bringen. Diese Schlussfolgerungen basierten allerdings größtenteils auf Studien, die für den vorliegenden Bericht nicht relevant waren, so wurden z. B. viele retrospektive Studien oder solche mit läsionsbasierten Angaben eingeschlossen. Beispielfhaft kann die Evidenzsynthese Pennant 2010 aufgeführt werden: Hier wurden insgesamt 28 Studien eingeschlossen, von denen 14 retrospektiv waren. Für 4 Studien lagen nur läsionsbasierte Angaben vor und 3 Studien konnten aufgrund anderer Ausschlusskriterien nicht berücksichtigt werden. Lediglich die verbleibenden 7 Studien wurden in den vorliegenden Bericht eingeschlossen. Das Fazit dieser Evidenzsynthesen würde daher wahrscheinlich, auf der Basis der verbleibenden Studien, ebenfalls eher vorsichtig formuliert werden. Ähnliche Situationen ergeben sich für die Evidenzsynthesen Isasi 2005 und Escalona 2009.

Insgesamt fällt auf, dass sowohl in den Evidenzsynthesen als auch den Primärstudien die PET bzw. PET/CT unterschiedlich in bereits vorhandene diagnostische Algorithmen integriert wurde. So betrachten die Studien Patientinnen, bei denen sich ein Rezidivverdacht aus ganz unterschiedlichen Untersuchungsmodalitäten ergeben hat (Anamnese / Symptome, laborchemische Parameter, bildgebende Verfahren etc.), und führen die PET bzw. PET/CT teilweise vor, teilweise nach und teilweise parallel zur konventionellen Bildgebung durch. Im Einzelfall mag sich diese Heterogenität durch die unterschiedlichen Lokalisationen erklären, an denen ein Rezidiv vermutet wird. Vermutlich existiert aber auch in diesem Bereich noch kein klinischer Konsens über die ideale Integration der PET bzw. PET/CT in den gesamten diagnostischen Ablauf.

Tabelle 62: Fazit der Evidenzsynthesen zur Rezidivdiagnostik bei Mammakarzinom

Evidenzsynthese	Fazit zur Indikation der Rezidivdiagnostik bei Mammakarzinom <sup>a</sup>
<b>Eingeschlossene Evidenzsynthesen</b>	
BCBS 2003	Da adäquate Evidenz für die Einschätzung der diagnostischen Güte fehlt, kann keine Aussage zum Nutzen der PET bei der Detektion von lokoregionalen Rezidiven oder Fernmetastasen und -rezidiven gemacht werden.
Lema 2004	Die Autoren schlussfolgern, dass aufgrund der Limitationen im Studiendesign und in der Berichtsqualität der Studien zur Rezidivdiagnostik beim Ovarial- und Mammakarzinom diese Technik (PET) noch validiert werden muss. Sie empfehlen die sorgfältige Ausführung eines standardisierten Protokolls und adäquat geplanter Studien, um die Wirksamkeit zu beurteilen und den tatsächlichen Impact auf Gesundheitsoutcomes und die Mortalität der Patientinnen durch die Einführung der PET zu untersuchen.
MDRC 1996/1998	Die Evidenz für den Einsatz der PET zur Detektion von Rezidiven und Metastasen und für die Primärdiagnostik befindet sich in einem frühen Stadium. Die PET wurde üblicherweise zusammen mit anderen Verfahren eingesetzt, der marginale Nutzen der PET in der diagnostischen Abklärung der Patientinnen muss daher noch festgestellt werden. Die Autoren betonen – und das TA(Technical Assessment)-Programm stimmt zu –, dass weitere Studien notwendig sind, um den klinischen Impact der PET beim Management von rezidivierendem Brustkrebs zu bestimmen.
Pan 2010	Die MRT scheint eine sinnvollere Ergänzung zu den aktuellen diagnostischen Verfahren bei der Nachsorge zu sein, um Patientinnen mit Verdacht auf rezidivierenden und / oder metastasierenden Brustkrebs zu beurteilen. Falls das MRT einen unklaren Befund oder eine benigne Läsion zeigt oder nicht durchführbar ist, könnte eine FDG-PET zusätzlich durchgeführt werden.
<b>Nicht in den Bericht eingeschlossene Evidenzsynthesen</b>	
Pennant 2010	Die vorhandene Evidenz weist darauf hin, dass bei der Detektion von Rezidiven die PET, zusätzlich zu den konventionellen bildgebenden Verfahren, eine verbesserte diagnostische Güte im Vergleich zum Standardvorgehen aufweist. Allerdings besteht weiterhin Unsicherheit in Bezug auf den Nutzen der PET als Ersatz für die bereits bestehenden bildgebenden Verfahren. Zusätzlich zeigte sich ein deutlicher Vorteil der PET/CT gegenüber der alleinigen CT oder PET.
Isasi 2005	Diese Meta-Analyse zeigte für die FDG-PET eine hohe diagnostische Güte für die Detektion von Rezidiven bei Mammakarzinom. Die Ergebnisse der Meta-Analyse deuten an, dass die FDG-PET ein wertvolles Instrument ist, um Rezidive und Metastasen bei Mammakarzinom zu detektieren, und Kliniker sollten die FDG-PET beim Follow-up der Patientinnen mit Mammakarzinom einsetzen.
Escalona 2009	Für die Detektion von Knochenmetastasen sollte die FDG-PET um andere Tests wie die Knochenszintigraphie oder die SPECT ergänzt werden.
CT = Computertomographie, FDG = 2-[18F]Fluor-Deoxy-D-Glukose, MRT = Magnetresonanztomographie, PET = Positronenemissionstomographie, SPECT = Einzelphotonenemissions-Computertomographie a: Schlussfolgerung gemäß Formulierung der Autoren	

## 6.2 Vergleich mit den Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bzw. PET/CT bei Mammakarzinom

Leitlinien für die Indikation Mammakarzinom sind, wohl auch aufgrund der hohen Inzidenz und Prävalenz der Brustkrebserkrankungen, zahlreich vorhanden. Daher wird in diesem Abschnitt nur eine Auswahl aktueller und für den deutschen Kontext bedeutender Leitlinien

diskutiert; allerdings befinden sich hierunter auch 2 Leitlinienbewertungen, die eine Zusammenfassung vieler relevanter Leitlinien beinhalten.

Die Leitlinienbewertung des IQWiG für das DMP Brustkrebs aus dem Jahr 2008 schloss 23 Leitlinien ein [27]. Nur in wenigen fanden sich Empfehlungen zum Einsatz oder Nichteinsatz der PET in den verschiedenen diagnostischen Indikationen. Für die Primärdiagnostik wurde die PET von der französischen Leitlinie der FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) „mit einem hohen Evidenz- und Empfehlungsgrad nicht empfohlen“ [27]. Für die Rezidivdiagnostik wurde die PET von der gleichen französischen Leitlinie als mögliches diagnostisches Verfahren beschrieben bei einem Verdacht auf ein lokales Rezidiv, speziell für die Fernmetastasendetektion allerdings nur noch als Option [27]. Für das Therapieansprechen wird die PET von einer anderen Leitlinie (Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie [AGO]) explizit nicht empfohlen [27].

Der Evidenzbericht des ÄZQ (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin) aus dem Jahr 2011 [141] wurde unterstützend für die Aktualisierung der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [21] erstellt. Hierbei wurde ebenfalls eine systematische Synopse bislang veröffentlichter Leitlinien angefertigt. Insgesamt 29 Leitlinien wurden in den Evidenzbericht eingeschlossen. Der Einsatz der PET bei der Metastasendiagnostik in der Rezidivdiagnostik wird in der Leitlinie des NICE [142] als ergänzende Möglichkeit empfohlen, falls die Diagnostik mit anderen bildgebenden Verfahren einen Verdacht auf Metastasen zeigt, dieser aber nicht bestätigt werden konnte. Die gleiche Leitlinie empfiehlt allerdings auch, dass eine regelhafte Nachsorge nicht mithilfe der PET durchgeführt werden soll. Diese Aussage wird auch von der neuseeländischen Leitlinie der NZGG (New Zealand Guideline Group) 2009 gestützt, die den Nutzen der PET in der Abklärung fraglicher Knochenmetastasen als nicht eindeutig belegt sieht [26]. Zu den anderen Indikationen (z. B. zum Primärstaging) werden im ÄZQ-Bericht keinerlei Aussagen getroffen.

Die 2012 aktualisierte interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms empfiehlt mit hohem Empfehlungsgrad, die PET nicht für die Standardnachsorge, sondern nur für den Einsatz in der Metastasendiagnostik (Rezidivdiagnostik) bei klinischen Auffälligkeiten. Des Weiteren hebt die Leitlinie hervor, dass die Studienlage nicht nur für die PET, sondern auch für andere diagnostische Verfahren wie z. B. die SPECT/CT unzureichend sei und prospektive Studien dringend erforderlich seien, um Empfehlungen aussprechen zu können [21].

Die Leitlinie des NICE zu frühen und lokal fortgeschrittenen Mammakarzinomen beschreibt in einer gesundheitsökonomischen Modellierung, dass es keinen Anhaltspunkt dafür gebe, dass das Auffinden von Lymphknotenmetastasen durch bildgebende Verfahren (hier werden neben der PET auch noch die CT, MRT und der Ultraschall genannt) als Grundlage für eine Therapieentscheidung dienen könne, da zu viele falsch-negative und falsch-positive Ergebnisse erzielt würden [28].

Im Rahmen der 3. Interdisziplinären Konsensuskonferenz Onko-PET III im Jahr 2000 wurde der klinische Nutzen der PET mit FDG bei verschiedenen Indikationen untersucht und bewertet [25]. Hier wurde der Nutzen der PET für das axilläre Lymphknotenstaging als wahrscheinlich eingestuft.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass zur zentralen Fragestellung des vorliegenden Berichts, nämlich zum patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT, aber auch zur diagnostischen und prognostischen Güte im Vergleich zu konventionellen bildgebenden Verfahren keine Aussagen gemacht werden können. Es fehlen aktuell qualitativ hochwertige und ausreichend große Studien.

### **6.3 Strahlenschutzüberlegungen**

Ein wichtiger Aspekt der PET-Diagnostik ist die Reduktion der Strahlenbelastung im Vergleich zu konventionellen bildgebenden Verfahren. Eine Reduktion der Strahlendosis wird jedoch nur dann erzielt, wenn die PET bzw. PET/CT andere diagnostische Verfahren ersetzt, deren Strahlenbelastung höher ist. In den meisten hier identifizierten Studien wird die PET bzw. PET/CT jedoch als zusätzliche Diagnostik („Add-on“) eingesetzt. Die Strahlenbelastung der Diagnostik kann in diesen Fällen daher insgesamt nur zunehmen.

Eine Reduktion der Strahlenbelastung ist darüber hinaus nur in den Fällen für die Patientinnen relevant, in denen sie nicht mit Verschlechterungen anderer patientenrelevanter Endpunkte einhergeht. Die Effekte der Diagnostik auf patientenrelevante Endpunkte sind nur in vergleichenden Studien messbar.

Im Rahmen der Recherche des vorliegenden Berichts fand sich keine Studie, die den patientenrelevanten Nutzen unterschiedlicher diagnostischer Alternativen gegen ihren strahlenbedingten Schaden abwägt. Hier besteht noch Forschungsbedarf. Solange derartige Studien nicht vorliegen, kann aus der alleinigen Aussage, dass die PET oder die (Low-Dose-)PET/CT mit weniger Strahlenbelastung verbunden ist als beispielsweise die CT, nicht unmittelbar auf einen größeren Nutzen dieser Technologie für die Patientinnen geschlossen werden.

### **6.4 Allgemeine methodische Probleme**

Die häufig geringe Berichtsqualität der vorhandenen Studien erwies sich als generelles Problem im Rahmen der Bearbeitung der Fragestellung des vorliegenden Berichts. Des Weiteren konnte vielen Arbeiten nicht entnommen werden, welche Grenzwerte für die Zuordnung der PET-Ergebnisse verwendet wurden, inwieweit die Index- und Referenztests untereinander verblindet befundet wurden oder zu welchen Zeitpunkten im Therapieverlauf die PET bzw. die PET/CT oder aber andere Indextests und die Referenzdiagnostik durchgeführt wurden. Insbesondere bei schnell wachsenden Tumoren können durch inadäquate Abstände zwischen der Erstbehandlung, dem Indextest I / Indextest II und dem Referenztest erhebliche Verzerrungen hervorgerufen werden (Disease Progression Bias) [43]. Insgesamt wäre daher eine präzisere Beschreibung des Studiendesigns für das Verständnis, aber auch für die weitere quantitative Zusammenfassung zukünftiger Studien sehr hilfreich.

## 7 Fazit

Der patientenrelevante Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Mammakarzinom kann aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden. Es konnten weder laufende noch abgeschlossene vergleichende Studien zum patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Mammakarzinomen identifiziert werden.

Hinsichtlich der Bewertung, der diagnostischen und prognostischen Güte, konnten aus 6 eingeschlossenen Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche insgesamt 58 Primärstudien berücksichtigt werden.

Zu den Indikationen Primärdiagnostik, Restaging und Rezidivdiagnostik wurden zu wenige Studien identifiziert, um eine verlässliche Aussage zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT im direkten Vergleich mit anderen diagnostischen Verfahren treffen zu können.

In der Indikation des Primärstaging wurden 35 Studien eingeschlossen. Davon untersuchten 6 Studien die diagnostische Güte der PET als Ersatz für die Palpation im direkten Vergleich. Die Studien bezogen sich auf die Erkennung axillärer Lymphknotenmetastasen. In der bivariaten Meta-Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der diagnostischen Güte der PET und der diagnostischen Güte der Palpation zugunsten der PET. Die Daten weisen darauf hin, dass die höhere Testgüte der PET auf eine höhere Sensitivität zurückzuführen ist. Da allerdings die Palpation zur Basisdiagnostik gehört, ist die Relevanz dieser Erkenntnis fraglich. Insbesondere im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren konnten keine weiteren Aussagen zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT getroffen werden.

Methodisch verlässliche Studien sind dringend erforderlich, um den patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der PET bzw. PET/CT bei Mammakarzinom bewerten zu können. Bislang konnten weder laufende noch abgeschlossene vergleichende Studien zum patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Mammakarzinom identifiziert werden.

## 8 Liste der eingeschlossenen Studien

### 8.1 Eingeschlossene Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte

#### BCBS 2001

Blue Cross Blue Shield Association. FDG positron emission tomography for evaluating breast cancer [online]. 05.2001 [Zugriff: 01.10.2010]. URL: <http://www.cms.gov/coverage/download/8b1-g1.pdf>.

Samson DJ, Flamm CR, Pisano ED, Aronson N. Should FDG PET be used to decide whether a patient with an abnormal mammogram or breast finding at physical examination should undergo biopsy? Acad Radiol 2002; 9(7): 773-783.

#### BCBS 2003

Blue Cross Blue Shield Association. FDG positron emission tomography for evaluating breast cancer. Chicago: BCBS; 2003.

#### Cooper 2011

Cooper KL, Meng Y, Harnan S, Ward SE, Fitzgerald P, Papaioannou D et al. Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for the assessment of axillary lymph node metastases in early breast cancer: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2011; 15(4): iii-iv, 1-134.

#### MDRC 1996/1998

Adams E, Flynn K. Positron emission tomography: descriptive analysis of experience with PET in VA; a systematic review update of FDG-PET as a diagnostic test in cancer and Alzheimer's disease [online]. 12.1998 [Zugriff: 14.10.2011]. (MDRC Technology Assessment Program Reports; Band 10). URL: <http://www.research.va.gov/resources/pubs/docs/pet.pdf>.

Flynn K, Adams E. Positron emission tomography: technology assessment program report [online]. 10.1996 [Zugriff: 20.10.2010]. URL: <http://www4.va.gov/VATAP/docs/PositronEmissionTomography1996tporm.pdf>.

#### Lema 2004

Galician Agency for Health Technology Assessment. Diagnostic accuracy and clinical usefulness of Positron Emission Tomography (PET) in breast and ovarian cancer recurrence [Spanisch] [online]. 2004 [Zugriff: 04.10.2010]. URL: [http://www.sergas.es/gal/Servicios/docs/AvaliacionTecnoloxias/PET-INF2004\\_01.pdf](http://www.sergas.es/gal/Servicios/docs/AvaliacionTecnoloxias/PET-INF2004_01.pdf).

#### Pan 2010

Pan L, Han Y, Sun X, Liu J, Gang H. FDG-PET and other imaging modalities for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases: a meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2010; 136(7): 1007-1022.

## 8.2 Eingeschlossene Studien aus den Evidenzsynthesen

Avril N, Dose J, Janicke F, Ziegler S, Romer W, Weber W et al. Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(17): 1204-1209.

Barranger E, Grahek D, Antoine M, Montravers F, Talbot JN, Uzan S. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(6): 622-627.

Bender H, Kirst J, Palmedo H, Schomburg A, Wagner U, Ruhlmann J et al. Value of 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma. *Anticancer Res* 1997; 17(3B): 1687-1692.

Crowe JP Jr, Adler LP, Shenk RR, Sunshine J. Positron emission tomography and breast masses: comparison with clinical, mammographic, and pathological findings. *Ann Surg Oncol* 1994; 1(2): 132-140.

Dehdashti F, Mortimer JE, Siegel BA, Griffeth LK, Bonasera TJ, Fusselman MJ et al. Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: comparison with FDG-PET and in vitro receptor assays. *J Nucl Med* 1995; 36(10): 1766-1774.

Fehr MK, Hornung R, Varga Z, Burger D, Hess T, Haller U et al. Axillary staging using positron emission tomography in breast cancer patients qualifying for sentinel lymph node biopsy. *Breast J* 2004; 10(2): 89-93.

Fuster D, Duch J, Paredes P, Velasco M, Munoz M, Santamaria G et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol* 2008; 26(29): 4746-4751.

Gil-Rendo A, Zornoza G, Garcia-Velloso MJ, Regueira FM, Beorlegui C, Cervera M. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with sentinel lymph node biopsy for evaluation of axillary involvement in breast cancer. *Br J Surg* 2006; 93(6): 707-712.

Goerres GW, Michel SCA, Fehr MK, Kaim AH, Steinert HC, Seifert B et al. Follow-up of women with breast cancer: comparison between MRI and FDG PET. *Eur Radiol* 2003; 13(7): 1635-1644.

Greco M, Crippa F, Agresti R, Seregni E, Gerali A, Giovanazzi R et al. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(8): 630-635.

Guller U, Nitzsche EU, Schirp U, Viehl CT, Torhorst J, Moch H et al. Selective axillary surgery in breast cancer patients based on positron emission tomography with <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose: not yet! *Breast Cancer Res Treat* 2002; 71(2): 171-173.

Haug AR, Schmidt GP, Klingenstein A, Heinemann V, Stieber P, Priebe M et al. F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of breast cancer with elevated levels of tumor markers. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31(4): 629-634.

Kelemen PR, Lowe V, Phillips N. Positron emission tomography and sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002; 3(1): 73-77.

Kim J, Lee J, Chang E, Kim S, Suh K, Sul J et al. Selective sentinel node plus additional non-sentinel node biopsy based on an FDG-PET/CT scan in early breast cancer patients: single institutional experience. *World J Surg* 2009; 33(5): 943-949.

Kim TS, Moon WK, Lee DS, Chung JK, Lee MC, Youn YK et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of recurrent or metastatic breast cancer. *World J Surg* 2001; 25(7): 829-834.

Lin WY, Tsai SC, Cheng KY, Yen RF, Kao CH. Fluorine-18 FDG-PET in detecting local recurrence and distant metastases in breast cancer: Taiwanese experiences. *Cancer Invest* 2002; 20(5-6): 725-729.

Lonneux M, Borbath II, Berliere M, Kirkove C, Pauwels S. The place of whole-body PET FDG for the diagnosis of distant recurrence of breast cancer. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(2): 45-49.

Lovrics PJ, Chen V, Coates G, Cornacchi SD, Goldsmith CH, Law C et al. A prospective evaluation of positron emission tomography scanning, sentinel lymph node biopsy, and standard axillary dissection for axillary staging in patients with early stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(9): 846-853.

Nakamoto Y, Chang AE, Zasadny KR, Wahl RL. Comparison of attenuation-corrected and non-corrected FDG-PET images for axillary nodal staging in newly diagnosed breast cancer. *Mol Imaging Biol* 2002; 4(2): 161-169.

Ohta M, Tokuda Y, Saitoh Y, Suzuki Y, Okumura A, Kubota M et al. Comparative efficacy of positron emission tomography and ultrasonography in preoperative evaluation of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Breast Cancer* 2000; 7(1): 99-103.

Palmedo H, Bender H, Grunwald F, Mallmann P, Zamora P, Krebs D et al. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography in the detection of breast tumours. *Eur J Nucl Med* 1997; 24(9): 1138-1145.

Pecking AP, Mechelany-Corone C, Bertrand-Kermorgant F, Alberini JL, Floiras JL, Goupil A et al. Detection of occult disease in breast cancer using fluorodeoxyglucose camera-based positron emission tomography. *Clin Breast Cancer* 2001; 2(3): 229-234.

Rieber A, Schirrmeyer H, Gabelmann A, Nuessle K, Reske S, Kreienberg R et al. Pre-operative staging of invasive breast cancer with MR mammography and/or PET: boon or bunk? *Br J Radiol* 2002; 75(898): 789-798.

- Scheidhauer K, Scharl A, Pietrzyk U, Wagner R, Gohring UJ, Schomacker K et al. Qualitative [<sup>18</sup>F]FDG positron emission tomography in primary breast cancer: clinical relevance and practicability. *Eur J Nucl Med* 1996; 23(6): 618-623.
- Schirrmeister H, Guhlmann A, Kotzerke J, Santjohanser C, Kuhn T, Kreienberg R et al. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2381-2389.
- Schirrmeister H, Kuhn T, Guhlmann A, Santjohanser C, Horster T, Nussle K et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(3): 351-358.
- Smith IC, Ogston KN, Whitford P, Smith FW, Sharp P, Norton M et al. Staging of the axilla in breast cancer: accurate in vivo assessment using positron emission tomography with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Ann Surg* 1998; 228(2): 220-227.
- Suarez M, Perez-Castejon MJ, Jimenez A, Domper M, Ruiz G, Montz R et al. Early diagnosis of recurrent breast cancer with FDG-PET in patients with progressive elevation of serum tumor markers. *Q J Nucl Med* 2002; 46(2): 113-121.
- Tse NY, Hoh CK, Hawkins RA, Zinner MJ, Dahlbom M, Choi Y et al. The application of positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose to the evaluation of breast disease. *Ann Surg* 1992; 216(1): 27-34.
- Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Omata J, Fukatsu K, Kondo N et al. Utility of <sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 165.
- Utech CI, Young CS, Winter PF. Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry. *Eur J Nucl Med* 1996; 23(12): 1588-1593.
- Van der Hoeven JJM, Hoekstra OS, Comans EFI, Pijpers R, Boom RPA, Van Geldere D et al. Determinants of diagnostic performance of [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for axillary staging in breast cancer. *Ann Surg* 2002; 236(5): 619-624.
- Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE, Fernandez JR, Rotmensz N, Viale G et al. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Ann Oncol* 2007; 18(3): 473-478.
- Yang JH, Nam SJ, Lee TS, Lee HK, Jung SH, Kim BT. Comparison of intraoperative frozen section analysis of sentinel node with preoperative positron emission tomography in the diagnosis of axillary lymph node status in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31(1): 1-6.
- Yutani K, Shiba E, Kusuoka H, Tatsumi M, Uehara T, Taguchi T et al. Comparison of FDG-PET with MIBI-SPECT in the detection of breast cancer and axillary lymph node metastasis. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24(2): 274-280.

Yutani K, Tatsumi M, Uehara T, Nishimura T. Effect of patients' being prone during FDG PET for the diagnosis of breast cancer. *Am J Roentgenol* 1999; 173(5): 1337-1339.

### **8.3 Eingeschlossene Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche**

#### **Berriolo-Riedinger 2007**

Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger JM, Toubeau M, Coudert B, Arnould L et al. [<sup>18</sup>F]FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(12): 1915-1924.

#### **Burcombe 2002**

Burcombe RJ, Makris A, Pittam M, Lowe J, Emmott J, Wong WL. Evaluation of good clinical response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer using [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Cancer* 2002; 38(3): 375-379.

#### **Cermik 2008**

Cermik TF, Mavi A, Basu S, Alavi A. Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(3): 475-483.

#### **Choi 2009**

Choi JH, Lim HI, Lee SK, Kim WW, Kim SM, Cho E et al. The role of PET CT to evaluate the response to neoadjuvant chemotherapy in advanced breast cancer: comparison with ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J Surg Oncol* 2009; 102(5): 392-397.

#### **Danforth 2002**

Danforth DN Jr, Aloj L, Carrasquillo JA, Bacharach SL, Chow C, Zujewski J et al. The role of <sup>18</sup>F-FDG-PET in the local/regional evaluation of women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75(2): 135-146.

#### **Dose-Schwarz 2010**

Dose-Schwarz J, Tiling R, Avril-Sassen S, Mahner S, Lebeau A, Weber C et al. Assessment of residual tumour by FDG-PET: conventional imaging and clinical examination following primary chemotherapy of large and locally advanced breast cancer. *Br J Cancer* 2010; 102(1): 35-41.

Schwarz-Dose J, Untch M, Tiling R, Sassen S, Mahner S, Kahlert S et al. Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 2009; 27(4): 535-541.

#### **Duch 2009**

Duch J, Fuster D, Munoz M, Fernandez PL, Paredes P, Fontanillas M et al. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(10): 1551-1557.

### **Dunnwald 2008**

Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Livingston RB, Linden HM, Specht JM et al. Tumor metabolism and blood flow changes by positron emission tomography: relation to survival in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(27): 4449-4457.

Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Charlop A, Lawton TJ et al. Blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer: relationship to response to therapy. *J Nucl Med* 2002; 43(4): 500-509.

Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Schubert EK, Tseng J et al. Changes in blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Nucl Med* 2003; 44(11): 1806-1814.

### **Emmering 2008**

Emmering J, Krak NC, Van der Hoeven JJM, Spreeuwenberg MD, Twisk JWR, Meijer S et al. Preoperative [<sup>18</sup>F] FDG-PET after chemotherapy in locally advanced breast cancer: prognostic value as compared with histopathology. *Ann Oncol* 2008; 19(9): 1573-1577.

### **Garami 2009**

Garami Z, Hascsi Z, Garai I, Tanyi M, Lukacs G, Damjanovich L. The role of preoperative investigation with 18-FDG-PET/CT in primary operable breast cancer [Ungarisch]. *Magyar Sebeszet* 2009; 62(3): 107-112.

### **Inokuchi 2009**

Inokuchi M, Furukawa H, Kayahara M, Ohta T, Kawashima H, Taki J et al. The role of / 18FDG PET/CT for the initial staging and therapy in primary breast cancer [Japanisch]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2009; 36(13): 2526-2531.

### **Inoue 2004**

Inoue T, Yutani K, Taguchi T, Tamaki Y, Shiba E, Noguchi S. Preoperative evaluation of prognosis in breast cancer patients by [<sup>18</sup>F]2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130(5): 273-278.

### **Jungs 2010**

Jung SY, Kim SK, Nam BH, Min SY, Lee SJ, Park C et al. Prognostic impact of [<sup>18</sup>F] FDG-PET in operable breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(1): 247-253.

### **Kim 2004**

Kim SJ, Kim SK, Lee ES, Ro J, Kang Sh. Predictive value of [<sup>18</sup>F]FDG PET for pathological response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2004; 15(9): 1352-1357.

**Kumar 2009**

Kumar A, Kumar R, Seenu V, Gupta SD, Chawla M, Malhotra A et al. The role of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in evaluation of early response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Eur Radiol* 2009; 19(6): 1347-1357.

**Oshida 1998**

Oshida M, Uno K, Suzuki M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H et al. Predicting the prognoses of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro[<sup>18</sup>F]-D-glucose. *Cancer* 1998; 82(11): 2227-2234.

**Palmedo 1997**

Palmedo H, Bender H, Grunwald F, Mallmann P, Zamora P, Krebs D et al. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography in the detection of breast tumours. *Eur J Nucl Med* 1997; 24(9): 1138-1145.

**Port 2006**

Port ER, Yeung H, Gonen M, Liberman L, Caravelli J, Borgen P et al. <sup>18</sup>F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scanning affects surgical management in selected patients with high-risk, operable breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(5): 677-684.

**Prati 2009**

Prati R, Minami CA, Gornbein JA, Debruhl N, Chung D, Chang HR. Accuracy of clinical evaluation of locally advanced breast cancer in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2009; 115(6): 1194-1202.

**Rousseau 2006**

Rousseau C, Devillers A, Sagan C, Ferrer L, Bridji B, Campion L et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2006; 24(34): 5366-5372.

**Scheidhauer 1996**

Scheidhauer K, Scharl A, Pietrzyk U, Wagner R, Gohring UJ, Schomacker K et al. Qualitative [<sup>18</sup>F]FDG positron emission tomography in primary breast cancer: clinical relevance and practicability. *Eur J Nucl Med* 1996; 23(6): 618-623.

**Straver 2010**

Straver ME, Aukema TS, Olmos RA, Rutgers EJ, Gilhuijs KG, Schot ME et al. Feasibility of FDG PET/CT to monitor the response of axillary lymph node metastases to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(6): 1069-1076.

**Tse 1992**

Tse NY, Hoh CK, Hawkins RA, Zinner MJ, Dahlbom M, Choi Y et al. The application of positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose to the evaluation of breast disease. *Ann Surg* 1992; 216(1): 27-34.

**Yong 2009**

Yong HK, Jin SL, Chul JL, Je RK, Eil SC. Preoperative axillary staging using <sup>18</sup>F-FDG PET/CT and ultrasonography in breast cancer patients [Koreanisch]. *J Breast Cancer* 2009; 12(3): 163-169.

**Yutani 2000**

Yutani K, Shiba E, Kusuoka H, Tatsumi M, Uehara T, Taguchi T et al. Comparison of FDG-PET with MIBI-SPECT in the detection of breast cancer and axillary lymph node metastasis. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24(2): 274-280.

**Zhao 2007**

Zhao TT, Li JG, Li YM. Performance of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the detection of primary breast cancer and staging of the regional lymph nodes [Chinesisch]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2007; 29(3): 206-209.

## 9 Literatur

1. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Baras N, Barnes B et al. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: Robert Koch-Institut; 2012. URL: [http://www.gekid.de/Doc/krebs\\_in\\_deutschland\\_2012.pdf](http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2012.pdf).
2. Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Breast cancer in Europe [online]. 12.2002 [Zugriff: 05.10.2009]. (ENCR cancer fact sheets; Band 2). URL: <http://www.encl.com.fr/breast-factsheets.pdf>.
3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-O-3: internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie; 3. Revision [online]. 13.10.2009 [Zugriff: 09.12.2009]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icdo3/index.htm>.
4. Pschyrembel: klinisches Wörterbuch. Berlin: De Gruyter; 2007.
5. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM: Version 2012; systematisches Verzeichnis; internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; German modification [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 23.07.2012]. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icd-10-gm/version2012/systematik/x1gbp2012.zip>.
6. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Bösartige Neubildungen der Brustdrüse [Mamma] [online]. In: ICD-10-WHO Version 2011. 25.11.2010 [Zugriff: 23.07.2012]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamtl2011/block-c50-c50.htm>.
7. Statistische Bundesamt. Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner (Arbeitsunfähigkeitsfälle, Arbeitsunfähigkeitstage, Tage je Fall); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Geschlecht, ICD-10 [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2010 [Zugriff: 08.10.2010]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
8. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliches Alter der Gestorbenen in Lebensjahren (ab 1998); Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Geschlecht, Nationalität, ICD-10 [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2010 [Zugriff: 08.01.2010]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
9. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle je 100.000 Einwohner, mit und ohne Altersstandardisierung, (ab 1998); Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Geschlecht, ICD-10, Art der Standardisierung [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2010 [Zugriff: 08.01.2010]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
10. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle (ab 1998); Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Familienstand, ICD-10 [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2010 [Zugriff: 08.01.2010]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.

11. Statistisches Bundesamt. Vorzeitige Sterblichkeit (Anzahl, je 100.000 Einwohner, verlorene Lebensjahre, mit/ohne Altersstandardisierung, Tod unter 65/70 Jahren, ab 1998); Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Geschlecht, ICD-10, Art der Standardisierung [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2010 [Zugriff: 08.01.2010]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
12. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2010. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt. URL: [https://www.destatis.de/DE/UeberUns/UnsereAufgaben/Jahresberichte/Jahresbericht2010.pdf;jsessionid=F6F806E671005831877070DA22BBCD54.cae2?\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/UeberUns/UnsereAufgaben/Jahresberichte/Jahresbericht2010.pdf;jsessionid=F6F806E671005831877070DA22BBCD54.cae2?_blob=publicationFile).
13. Giersiepen K, Heitmann C, Jahnsen K, Lange C. Brustkrebs. Berlin: Robert Koch-Institut. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 25). URL: [http://www.rki.de/cln\\_171/nn\\_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/brustkrebs.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/brustkrebs.pdf](http://www.rki.de/cln_171/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/brustkrebs.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/brustkrebs.pdf).
14. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(20): 1563-1568.
15. Robert SA, Strombom I, Trentham-Dietz A, Hampton JM, McElroy JA, Newcomb PA et al. Socioeconomic risk factors for breast cancer: distinguishing individual- and community-level effects. *Epidemiology* 2004; 15(4): 442-450.
16. Vainshtein J. Disparities in breast cancer incidence across racial/ethnic strata and socioeconomic status: a systematic review. *J Natl Med Assoc* 2008; 100(7): 833-839.
17. Perleth M, Gerhardus A, Velasco-Garrido M. Positronen-Emissions-Tomographie: systematische Übersichten zur Wirksamkeit bei ausgewählten Indikationen. St. Augustin: Asgard-Verlag; 2003. (DIMDI health technology assessment; Band 24). URL: [http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta060\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta060_bericht_de.pdf).
18. Li CI, Malone KE, Saltzman BS, Daling JR. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988-2001. *Cancer* 2006; 106(10): 2104-2112.
19. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003. (WHO classification of tumours; Band 4).
20. International Union against Cancer. TNM classification of malignant tumours: 7th edition; outline of changes between 6th and 7th editions [online]. URL: [http://www.uicc.org/sites/clonesource.agenceinovae.com/files/private/TNM\\_Classification\\_of\\_Malignant\\_Tumours\\_Website\\_15%20MAy2011.pdf](http://www.uicc.org/sites/clonesource.agenceinovae.com/files/private/TNM_Classification_of_Malignant_Tumours_Website_15%20MAy2011.pdf).
21. Kreienberg R, Albert U, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 3.0 [online]. 2012 [Zugriff: 20.08.2012]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_1\\_S3\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_1_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf).

22. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis. *Acad Radiol* 2009; 16(5): 551-563.
23. Silva OE, Zurrida S. *Brustkrebs: Diagnostik und Therapie*. München: Urban & Fischer; 2007.
24. Kotzerke J, Oehme L, Lindner O, Hellwig D. *Positronenemissionstomographie 2008 in Deutschland: Ergebnisse der Erhebung und Standortbestimmung*. *Nuklearmedizin* 2010; 49(2): 58-64.
25. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use: results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(11): 1707-1723.
26. New Zealand Guidelines Group. *Management of early breast cancer: evidence-based best practice guideline*. Wellington: NZGG; 2009. URL: <http://www.midlandcancernetwork.org.nz/file/fileid/17639>.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Systematische Leitlinienrecherche und –bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs: Abschlussbericht; Auftrag V06-05 [online]*. 29.09.2008 [Zugriff: 09.12.2009]. (IQWiG-Berichte; Band 37). URL: [http://www.iqwig.de/download/V06-05\\_AB\\_Leitlinienrecherche\\_und\\_bewertung\\_fuer\\_das\\_DMP\\_Brustkrebs.pdf](http://www.iqwig.de/download/V06-05_AB_Leitlinienrecherche_und_bewertung_fuer_das_DMP_Brustkrebs.pdf).
28. National Collaborating Centre for Cancer. *Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment; full guideline*. Cardiff: NCCC; 2009. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG80FullGuideline.pdf>.
29. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH et al. Recommendations on the use of <sup>18</sup>F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008; 49(3): 480-508.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]*. 23.09.2011 [Zugriff: 12.09.2012]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf).
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Adenokarzinom des Pankreas, malignem Melanom, Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und Knochen-und Weichteiltumoren: Berichtsplan; Auftrag D06-01E-K [online]*. 05.07.2010 [Zugriff: 04.01.2011]. URL: [https://www.iqwig.de/download/D06-01\\_E-K\\_Berichtsplan\\_PET\\_bei\\_onkologischen\\_Indikationen\\_.pdf](https://www.iqwig.de/download/D06-01_E-K_Berichtsplan_PET_bei_onkologischen_Indikationen_.pdf).
32. How to read clinical journals; II: to learn about a diagnostic test. *Can Med Assoc J* 1981; 124(6): 703-710.
33. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991; 11(2): 88-94.

34. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 21.06.2012 [Zugriff: 27.09.2012]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-634/VerfO\\_2012-06-21.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-634/VerfO_2012-06-21.pdf).
36. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.
37. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
38. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
39. Cheran SK, Herndon JE, Patz EF. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 44(3): 317-325.
40. Kirby AM, George MN. The role of FDG PET in the management of lymphoma: practical guidelines. *Nucl Med Commun* 2007; 28(5): 355-357.
41. Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. *Health Technol Assess* 2004; 8(25): 1-234.
42. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3: 25.
43. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Glas AS, Bossuyt PM, Kleijnen J. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140(3): 189-202.
44. Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. *Biostatistics* 2001; 2(3): 249-260.
45. Jadad AR, Murray WE. *Randomized controlled trials: questions, answers and musings*. Malden: Blackwell; 2007.
46. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
47. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA et al. Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(1): 91-98.
48. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151(4): 264-269, W64.

49. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA* 2000; 283(15): 2008-2012.
50. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44.
51. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
52. Hayden JA, Cote P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med* 2006; 144(6): 427-437.
53. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ* 2001; 323(7306): 224-228.
54. Wolff R, Westwood M, Scheibler F, Schröer-Günther M, Janßen I, Kleijnen J. Assessment of risk of bias in prognostic studies. In: Dellavalle R, Royle N, Noonan E (Ed). 2010 Joint Colloquium of the Cochrane and the Campbell Collaborations; 18.-22.10.2010; Keystone, USA. Chichester: Wiley; 2010. S. 23.
55. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
56. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
57. Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *CMAJ* 1997; 156(10): 1411-1416.
58. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
59. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
60. Leemis LM, Trivedi KS. A comparison of approximate interval estimators for the Bernoulli parameter. *Am Stat* 1996; 50(1): 63-68.
61. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990.
62. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332.
63. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-64.
64. Hotelling H. The generalization of student's ratio. *Ann Math Statist* 1931; 2(3): 360-378.

65. Van der Hiel B, Pauwels EK, Stokkel MP. Positron emission tomography with 2-<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology; part IIIa: therapy response monitoring in breast cancer, lymphoma and gliomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127(5): 269-277.
66. Cooper KL, Meng Y, Harnan S, Ward SE, Fitzgerald P, Papaioannou D et al. Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for the assessment of axillary lymph node metastases in early breast cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011; 15(4): iii-iv, 1-134.
67. Pennant M, Takwoingi Y, Pennant L, Davenport C, Fry-Smith A, Eisinga A et al. A systematic review of positron emission tomography (PET) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for the diagnosis of breast cancer recurrence. *Health Technol Assess* 2010; 14(50): 1-103.
68. Blue Cross Blue Shield Association. FDG positron emission tomography for evaluating breast cancer [online]. 05.2001 [Zugriff: 01.10.2010]. URL: <http://www.cms.gov/coverage/download/8b1-g1.pdf>.
69. Blue Cross Blue Shield Association. FDG positron emission tomography for evaluating breast cancer. Chicago: BCBS; 2003.
70. Samson DJ, Flamm CR, Pisano ED, Aronson N. Should FDG PET be used to decide whether a patient with an abnormal mammogram or breast finding at physical examination should undergo biopsy? *Acad Radiol* 2002; 9(7): 773-783.
71. Flynn K, Adams E. Positron emission tomography: technology assessment program report [online]. 10.1996 [Zugriff: 20.10.2010]. URL: <http://www4.va.gov/VATAP/docs/PositronEmissionTomography1996tporm.pdf>.
72. Adams E, Flynn K. Positron emission tomography: descriptive analysis of experience with PET in VA; a systematic review update of FDG-PET as a diagnostic test in cancer and Alzheimer's disease [online]. 12.1998 [Zugriff: 14.10.2011]. (MDRC Technology Assessment Program Reports; Band 10). URL: <http://www.research.va.gov/resources/pubs/docs/pet.pdf>.
73. Avril N, Dose J, Janicke F, Ziegler S, Romer W, Weber W et al. Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(17): 1204-1209.
74. Barranger E, Grahek D, Antoine M, Montravers F, Talbot JN, Uzan S. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(6): 622-627.
75. Crowe JP Jr, Adler LP, Shenk RR, Sunshine J. Positron emission tomography and breast masses: comparison with clinical, mammographic, and pathological findings. *Ann Surg Oncol* 1994; 1(2): 132-140.
76. Fehr MK, Hornung R, Varga Z, Burger D, Hess T, Haller U et al. Axillary staging using positron emission tomography in breast cancer patients qualifying for sentinel lymph node biopsy. *Breast J* 2004; 10(2): 89-93.

77. Fuster D, Duch J, Paredes P, Velasco M, Munoz M, Santamaria G et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol* 2008; 26(29): 4746-4751.
78. Gil-Rendo A, Zornoza G, Garcia-Velloso MJ, Regueira FM, Beorlegui C, Cervera M. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with sentinel lymph node biopsy for evaluation of axillary involvement in breast cancer. *Br J Surg* 2006; 93(6): 707-712.
79. Greco M, Crippa F, Agresti R, Seregini E, Gerali A, Giovanazzi R et al. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(8): 630-635.
80. Guller U, Nitzsche EU, Schirp U, Viehl CT, Torhorst J, Moch H et al. Selective axillary surgery in breast cancer patients based on positron emission tomography with <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose: not yet! *Breast Cancer Res Treat* 2002; 71(2): 171-173.
81. Kelemen PR, Lowe V, Phillips N. Positron emission tomography and sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002; 3(1): 73-77.
82. Kim J, Lee J, Chang E, Kim S, Suh K, Sul J et al. Selective sentinel node plus additional non-sentinel node biopsy based on an FDG-PET/CT scan in early breast cancer patients: single institutional experience. *World J Surg* 2009; 33(5): 943-949.
83. Lin WY, Tsai SC, Cheng KY, Yen RF, Kao CH. Fluorine-18 FDG-PET in detecting local recurrence and distant metastases in breast cancer: Taiwanese experiences. *Cancer Invest* 2002; 20(5-6): 725-729.
84. Lovrics PJ, Chen V, Coates G, Cornacchi SD, Goldsmith CH, Law C et al. A prospective evaluation of positron emission tomography scanning, sentinel lymph node biopsy, and standard axillary dissection for axillary staging in patients with early stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(9): 846-853.
85. Nakamoto Y, Chang AE, Zasadny KR, Wahl RL. Comparison of attenuation-corrected and non-corrected FDG-PET images for axillary nodal staging in newly diagnosed breast cancer. *Mol Imaging Biol* 2002; 4(2): 161-169.
86. Ohta M, Tokuda Y, Saitoh Y, Suzuki Y, Okumura A, Kubota M et al. Comparative efficacy of positron emission tomography and ultrasonography in preoperative evaluation of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Breast Cancer* 2000; 7(1): 99-103.
87. Palmedo H, Bender H, Grunwald F, Mallmann P, Zamora P, Krebs D et al. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography in the detection of breast tumours. *Eur J Nucl Med* 1997; 24(9): 1138-1145.
88. Rieber A, Schirrmeister H, Gabelmann A, Nuessle K, Reske S, Kreienberg R et al. Pre-operative staging of invasive breast cancer with MR mammography and/or PET: boon or bunk? *Br J Radiol* 2002; 75(898): 789-798.

89. Scheidhauer K, Scharl A, Pietrzyk U, Wagner R, Gohring UJ, Schomacker K et al. Qualitative [<sup>18</sup>F]FDG positron emission tomography in primary breast cancer: clinical relevance and practicability. *Eur J Nucl Med* 1996; 23(6): 618-623.
90. Schirrmeister H, Kuhn T, Guhlmann A, Santjohanser C, Horster T, Nussle K et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(3): 351-358.
91. Smith IC, Ogston KN, Whitford P, Smith FW, Sharp P, Norton M et al. Staging of the axilla in breast cancer: accurate in vivo assessment using positron emission tomography with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Ann Surg* 1998; 228(2): 220-227.
92. Tse NY, Hoh CK, Hawkins RA, Zinner MJ, Dahlbom M, Choi Y et al. The application of positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose to the evaluation of breast disease. *Ann Surg* 1992; 216(1): 27-34.
93. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Omata J, Fukatsu K, Kondo N et al. Utility of <sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 165.
94. Utech CI, Young CS, Winter PF. Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry. *Eur J Nucl Med* 1996; 23(12): 1588-1593.
95. Van der Hoeven JJM, Hoekstra OS, Comans EFI, Pijpers R, Boom RPA, Van Geldere D et al. Determinants of diagnostic performance of [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for axillary staging in breast cancer. *Ann Surg* 2002; 236(5): 619-624.
96. Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE, Fernandez JR, Rotmensz N, Viale G et al. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Ann Oncol* 2007; 18(3): 473-478.
97. Yang JH, Nam SJ, Lee TS, Lee HK, Jung SH, Kim BT. Comparison of intraoperative frozen section analysis of sentinel node with preoperative positron emission tomography in the diagnosis of axillary lymph node status in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31(1): 1-6.
98. Yutani K, Tatsumi M, Uehara T, Nishimura T. Effect of patients' being prone during FDG PET for the diagnosis of breast cancer. *Am J Roentgenol* 1999; 173(5): 1337-1339.
99. Yutani K, Shiba E, Kusuoka H, Tatsumi M, Uehara T, Taguchi T et al. Comparison of FDG-PET with MIBI-SPECT in the detection of breast cancer and axillary lymph node metastasis. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24(2): 274-280.
100. Bender H, Kirst J, Palmedo H, Schomburg A, Wagner U, Ruhlmann J et al. Value of 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma. *Anticancer Res* 1997; 17(3B): 1687-1692.

101. Dehdashti F, Mortimer JE, Siegel BA, Griffeth LK, Bonasera TJ, Fusselman MJ et al. Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: comparison with FDG-PET and in vitro receptor assays. *J Nucl Med* 1995; 36(10): 1766-1774.
102. Goerres GW, Michel SCA, Fehr MK, Kaim AH, Steinert HC, Seifert B et al. Follow-up of women with breast cancer: comparison between MRI and FDG PET. *Eur Radiol* 2003; 13(7): 1635-1644.
103. Haug AR, Schmidt GP, Klingenstein A, Heinemann V, Stieber P, Priebe M et al. F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of breast cancer with elevated levels of tumor markers. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31(4): 629-634.
104. Kim TS, Moon WK, Lee DS, Chung JK, Lee MC, Youn YK et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of recurrent or metastatic breast cancer. *World J Surg* 2001; 25(7): 829-834.
105. Lonneux M, Borbath II, Berliere M, Kirkove C, Pauwels S. The place of whole-body PET FDG for the diagnosis of distant recurrence of breast cancer. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(2): 45-49.
106. Pecking AP, Mechelany-Corone C, Bertrand-Kermorgant F, Alberini JL, Floiras JL, Goupil A et al. Detection of occult disease in breast cancer using fluorodeoxyglucose camera-based positron emission tomography. *Clin Breast Cancer* 2001; 2(3): 229-234.
107. Schirrmeister H, Guhlmann A, Kotzerke J, Santjohanser C, Kuhn T, Kreienberg R et al. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2381-2389.
108. Suarez M, Perez-Castejon MJ, Jimenez A, Domper M, Ruiz G, Montz R et al. Early diagnosis of recurrent breast cancer with FDG-PET in patients with progressive elevation of serum tumor markers. *Q J Nucl Med* 2002; 46(2): 113-121.
109. Cermik TF, Mavi A, Basu S, Alavi A. Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(3): 475-483.
110. Danforth DN Jr, Aloj L, Carrasquillo JA, Bacharach SL, Chow C, Zujewski J et al. The role of <sup>18</sup>F-FDG-PET in the local/regional evaluation of women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75(2): 135-146.
111. Garami Z, Hascsi Z, Garai I, Tanyi M, Lukacs G, Damjanovich L. The role of preoperative investigation with 18-FDG-PET/CT in primary operable breast cancer [Ungarisch]. *Magyar Sebeszet* 2009; 62(3): 107-112.
112. Inoue T, Yutani K, Taguchi T, Tamaki Y, Shiba E, Noguchi S. Preoperative evaluation of prognosis in breast cancer patients by [<sup>18</sup>F]2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130(5): 273-278.

113. Port ER, Yeung H, Gonen M, Liberman L, Caravelli J, Borgen P et al.  $^{18}\text{F}$ -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scanning affects surgical management in selected patients with high-risk, operable breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(5): 677-684.
114. Straver ME, Aukema TS, Olmos RA, Rutgers EJ, Gilhuijs KG, Schot ME et al. Feasibility of FDG PET/CT to monitor the response of axillary lymph node metastases to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(6): 1069-1076.
115. Yong HK, Jin SL, Chul JL, Je RK, Eil SC. Preoperative axillary staging using  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT and ultrasonography in breast cancer patients [Koreanisch]. *J Breast Cancer* 2009; 12(3): 163-169.
116. Zhao TT, Li JG, Li YM. Performance of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the detection of primary breast cancer and staging of the regional lymph nodes [Chinesisch]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2007; 29(3): 206-209.
117. Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger JM, Toubreau M, Coudert B, Arnould L et al. [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(12): 1915-1924.
118. Burcombe RJ, Makris A, Pittam M, Lowe J, Emmott J, Wong WL. Evaluation of good clinical response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer using [ $^{18}\text{F}$ ]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Cancer* 2002; 38(3): 375-379.
119. Choi JH, Lim HI, Lee SK, Kim WW, Kim SM, Cho E et al. The role of PET CT to evaluate the response to neoadjuvant chemotherapy in advanced breast cancer: comparison with ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J Surg Oncol* 2009; 102(5): 392-397.
120. Dose-Schwarz J, Tiling R, Avril-Sassen S, Mahner S, Lebeau A, Weber C et al. Assessment of residual tumour by FDG-PET: conventional imaging and clinical examination following primary chemotherapy of large and locally advanced breast cancer. *Br J Cancer* 2010; 102(1): 35-41.
121. Schwarz-Dose J, Untch M, Tiling R, Sassen S, Mahner S, Kahlert S et al. Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 2009; 27(4): 535-541.
122. Duch J, Fuster D, Munoz M, Fernandez PL, Paredes P, Fontanillas M et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(10): 1551-1557.
123. Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Livingston RB, Linden HM, Specht JM et al. Tumor metabolism and blood flow changes by positron emission tomography: relation to survival in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(27): 4449-4457.

124. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Charlop A, Lawton TJ et al. Blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer: relationship to response to therapy. *J Nucl Med* 2002; 43(4): 500-509.
125. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Schubert EK, Tseng J et al. Changes in blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Nucl Med* 2003; 44(11): 1806-1814.
126. Emmering J, Krak NC, Van der Hoeven JJM, Spreeuwenberg MD, Twisk JWR, Meijer S et al. Preoperative [<sup>18</sup>F] FDG-PET after chemotherapy in locally advanced breast cancer: prognostic value as compared with histopathology. *Ann Oncol* 2008; 19(9): 1573-1577.
127. Inokuchi M, Furukawa H, Kayahara M, Ohta T, Kawashima H, Taki J et al. The role of / 18FDG PET/CT for the initial staging and therapy in primary breast cancer [Japanisch]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2009; 36(13): 2526-2531.
128. Jung SY, Kim SK, Nam BH, Min SY, Lee SJ, Park C et al. Prognostic impact of [<sup>18</sup>F] FDG-PET in operable breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(1): 247-253.
129. Kim SJ, Kim SK, Lee ES, Ro J, Kang Sh. Predictive value of [<sup>18</sup>F]FDG PET for pathological response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2004; 15(9): 1352-1357.
130. Kumar A, Kumar R, Seenu V, Gupta SD, Chawla M, Malhotra A et al. The role of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in evaluation of early response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Eur Radiol* 2009; 19(6): 1347-1357.
131. Prati R, Minami CA, Gornbein JA, Debruhl N, Chung D, Chang HR. Accuracy of clinical evaluation of locally advanced breast cancer in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2009; 115(6): 1194-1202.
132. Rousseau C, Devillers A, Sagan C, Ferrer L, Bridji B, Campion L et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2006; 24(34): 5366-5372.
133. Oshida M, Uno K, Suzuki M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H et al. Predicting the prognoses of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro[18F]-D-glucose. *Cancer* 1998; 82(11): 2227-2234.
134. Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika* 1934; 26(4): 404-413.
135. Lee KS, Ro J, Nam BH, Lee ES, Kwon Y, Kwon HS et al. A randomized phase-III trial of docetaxel/capecitabine versus doxorubicin/cyclophosphamide as primary chemotherapy for patients with stage II/III breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109(3): 481-489.
136. Crivello ML, Ruth K, Sigurdson ER, Egleston BL, Evers K, Wong YN et al. Advanced imaging modalities in early stage breast cancer: preoperative use in the United States Medicare population. *Ann Surg Oncol* 09.08.2012 [Epub ahead of print].

137. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10): 927-933.
138. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305(6): 569-575.
139. Galician Agency for Health Technology Assessment. Diagnostic accuracy and clinical usefulness of Positron Emission Tomography (PET) in breast and ovarian cancer recurrence [Spanisch] [online]. 2004 [Zugriff: 04.10.2010]. URL: [http://www.sergas.es/gal/Servicios/docs/AvaliacionTecnoloXias/PET-INF2004\\_01.pdf](http://www.sergas.es/gal/Servicios/docs/AvaliacionTecnoloXias/PET-INF2004_01.pdf).
140. Pan L, Han Y, Sun X, Liu J, Gang H. FDG-PET and other imaging modalities for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136(7): 1007-1022.
141. Langer T, Nothacker M, Rütters D, Weinbrenner S. Synopse evidenzbasierter Leitlinien-Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Version 1.0; Evidenzbericht [online]. 03.2011 [Zugriff: 21.08.2012]. URL: [http://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/032\\_D\\_Krebsgesellschaft/032-045OL\\_e2\\_S3\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/032_D_Krebsgesellschaft/032-045OL_e2_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf).
142. National Collaborating Centre for Cancer. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment; full guideline. Cardiff: NCCC; 2009. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11778/43414/43414.pdf>.
143. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

## Anhang A – Suchstrategien

### Primärliteratur

#### 1. EMBASE

##### Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1980 to 2010 February 18

#	Searches
1	exp breast cancer/
2	exp breast tumor/
3	((breast* or mamma*) adj6 (cancer* or mass* or lesion* or tumor* or tumour* or carcinom* or neoplas* or malignan*)).ab,ti.
4	(phylloides adj6 (cancer* or mass* or lesion* or tumor* or tumour* or carcinom* or neoplas* or malignan*)).ab,ti.
5	or/1-4
6	positron emission tomography/
7	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
8	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
9	or/6-8
10	and/5,9

#### 2. MEDLINE

##### Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update

#	Searches
1	exp Breast Neoplasms/
2	((breast* or mamma*) adj6 (cancer* or mass* or lesion* or tumor* or tumour* or carcinom* or neoplas* or malignan*)).ab,ti.
3	(phylloides adj6 (cancer* or mass* or lesion* or tumor* or tumour* or carcinom* or neoplas* or malignan*)).ab,ti.
4	or/1-3
5	Positron-Emission Tomography/

6	Fluorodeoxyglucose F18/du
7	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
8	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
9	or/5-8
10	and/4,9
11	animals/ not (animals/ and humans/)
12	10 not 11

### 3. PubMed

#### Suchoberfläche: NLM

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process

Search	Most Recent Queries
#1	Search (breast*[TIAB] OR mamma* [TIAB]) AND (cancer*[TIAB] OR mass*[TIAB] OR lesion*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB])
#2	Search phyllodes [TIAB] AND (cancer*[TIAB] OR mass*[TIAB] OR lesion*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB])
#3	Search #1 OR #2
#4	Search pet[TIAB] OR petscan*[TIAB] OR positron[TIAB]
#5	Search (pet*[TIAB] OR tracer*) and (deoxy*[TIAB] OR de oxy*[TIAB] OR fluor*[TIAB] OR fdg*[TIAB] OR amino*[TIAB])
#6	Search #4 OR #5
#7	Search in process[sb] OR publisher[sb]
#8	Search #3 AND #6 AND #7

#### 4. The Cochrane Library

##### Suchoberfläche: Ovid

- EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 1st Quarter 2010

#	Searches
1	exp Breast Neoplasms/
2	((breast* or mamma*) adj6 (cancer* or mass* or lesion* or tumor* or tumour* or carcinom* or neoplas* or malignan*)).ab,ti.
3	(phyllodes adj6 (cancer* or mass* or lesion* or tumor* or tumour* or carcinom* or neoplas* or malignan*)).ab,ti.
4	or/1-3
5	Positron-Emission Tomography/
6	Fluorodeoxyglucose F18/du
7	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
8	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
9	or/5-8
10	and/4,9

## Evidenzsynthesen

### 1. Embase

#### **Suchoberfläche: Ovid**

- EMBASE 1980 to 2010 February 12

Es wurde folgender Filter übernommen:

Systematic Review: Wong [143] - High specificity strategy

#	Searches
1	positron emission tomography/
2	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
3	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
4	or/1-3
5	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
6	4 and 5

### 2. Medline

#### **Suchoberfläche: Ovid**

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations
- Ovid MEDLINE(R) Daily
- Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present

Es wurde folgender Filter übernommen:

Systematic Review: Wong [143] - High specificity strategy

#	Searches
1	Positron-Emission Tomography/
2	Fluorodeoxyglucose F18/du
3	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
4	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
5	or/1-4
6	cochrane database of systematic reviews.jn.
7	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
8	meta analysis.pt.
9	or/6-8

10	and/5,9
11	animals/ not (animals/ and humans/)
12	10 not 11

### 3. Pubmed

#### Suchoberfläche: NLM

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process

Search	Most Recent Queries
#1	Search Pet[TIAB] or petscan*[TIAB] or positron[TIAB]
#2	Search ((pet*[TIAB] or tracer*[TIAB]) and (deoxy*[TIAB] or de oxy*[TIAB] or fluor*[TIAB] or fdg*[TIAB] or amino*[TIAB]))
#3	Search Search[TIAB] or MEDLINE[TIAB] or systematic review[TIAB]
#4	Search (#1 OR #2) AND #3
#5	Search in process[sb] OR publisher[sb]
#6	Search #4 AND #5

### 4. The Cochrane Library

#### Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

- Database of Abstracts of Reviews of Effects
- Health Technology Assessment Database

	Search
# 1	MeSH Positron-Emission Tomography EXPLODE 1 2 3 4 5
# 2	MeSH Fluorodeoxyglucose F18 QUALIFIERS DU EXPLODE 1
# 3	( pet OR petscan* OR positron )
# 4	(( pet* OR tracer* ) AND ( deoxy* OR oxy* OR fluor* OR fdg* OR amino* ))
# 5	#1 OR #2 OR #3 OR #4

**Suchoberfläche: Wiley**

- Cochrane Database of Systematic Reviews

ID	Search
#1	MeSH descriptor Positron-Emission Tomography, this term only
#2	MeSH descriptor Fluorodeoxyglucose F18 explode all trees with qualifier: du
#3	(pet or petscan* or positron):ab,ti
#4	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)):ab,ti
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)

- Health Technology Assessment Database

ID	Search
#13	MeSH descriptor Fluorodeoxyglucose F18 explode all trees with qualifier: DU
#14	MeSH descriptor Tomography, Emission-Computed explode all trees
#15	MeSH descriptor Positron-Emission Tomography explode all trees
#16	(pet or petscan or (positron and emission) or (Positron and tomography)):ti,ab
#17	pet* and (deoxy* or fluor* or 18fluor* or fdg* or 18fdg* or fludeoxy*):ti,ab
#18	(#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)
#19	(#18)

## Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Evidenzsynthesen mit Ausschlussgründen

1. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. PET in non-neurological clinical oncology: IPE-97/11 [Spanisch]. Madrid: AETS; 1997. (Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias). URL: [http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones\\_agencia/11PEToncologia.pdf](http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/11PEToncologia.pdf). – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
2. Andalusian Agency for Health Technology Assessment. Utility of positron emission tomography (PET) to assess the reaction of neoadjuvant therapy in breast, oesophagus, and lungs cancer (project) [online]. In: Health Technology Assessment (HTA) Database. [Zugriff: 22.04.2009]. URL: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32006001137>. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
3. Bourguet P. Standards, options and recommendations 2002 for the use of positron emission tomography with [18F]-FDG (PET-FDG in cancerology (integral connection) [Französisch]. Bull Cancer (Paris) 2003; 90(Spec No): S5-S17. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
4. Bradbury I, Bonell E, Boynton J, Cummins E, Facey K, Iqbal K et al. Positron emission tomography (PET) imaging in cancer management. Glasgow: Health Technology Board for Scotland; 2002. (Health Technology Assessment Reports; Band 2). URL: <http://www.healthcareimprovementscotland.org/his/idoc.ashx?docid=6c5b129c-a6e9-43a8-b731-c59229d89cad&version=-1>. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
5. Bradbury I, Bonell E, Boynton J, Cummins E, Facey K, Iqbal K et al. Positron emission tomography (PET) imaging in cancer management. Glasgow: Health Technology Board for Scotland; 2002. URL: [http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/pet\\_full\\_report.doc](http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/pet_full_report.doc). – **Ausschlussgrund: E1** (Patientinnen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
6. Bruening W, Lauenders J, Pinkney N, Kostinsky H, Schoelles K, Turkelson C. Effectiveness of noninvasive diagnostic tests for breast abnormalities: AHRQ Publication No. 06-EHC005-EF [online]. 02.2006 [Zugriff: 14.10.2011]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Band 2). URL: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/BrCADx%20Final%20Report.pdf>. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
7. Byrne AM, Hill ADK, Skehan SJ, McDermott EW, O'Higgins NJ. Positron emission tomography in the staging and management of breast cancer. Br J Surg 2004; 91(11): 1398-1409. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
8. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Evans V, Godwin J et al. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365(9472): 1687-1717. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und/oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

9. Cuerva Carvajal A, Villegas Portero R. Positron Emission Tomography combined with Magnetic Resonance (PET/RM). Sevilla: Andalusian Agency for Health Technology Assessment; 2006. URL: [http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/164/2006\\_AETSA\\_F6\\_PETRM.pdf](http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/164/2006_AETSA_F6_PETRM.pdf). – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und/oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
10. Department of Science and Technology: Brazilian Health Technology Assessment General Coordination. 18-FDG positron emission tomography in oncology: HTA reports by international HTA agencies [Portugiesisch] [online]. 08.2004 [Zugriff: 04.10.2010]. URL: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relat%201%20PET%20-%20Sintese%20das%20Agencias%20Internacionais%20de%20ATS.pdf>. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
11. ECRI. Positron imaging for diagnosis and staging of breast cancer. Plymouth Meeting: Ecri; 2003. – **Ausschlussgrund: E6** (Keine Vollpublikation verfügbar)
12. Escalona S, Blasco JA, Reza MM, Andradas E, Gomez N. A systematic review of FDG-PET in breast cancer. *Med Oncol* 2009; 27(1): 114-129. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
13. Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. *Health Technol Assess* 2007; 11(44): iii-iv, xi-267. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
14. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008; 49(3): 480-508. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
15. Frings M, Antoch G, Knorn P, Freudenberg L, Bier U, Timmann D et al. Strategies in detection of the primary tumour in anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol* 2005; 252(2): 197-201. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
16. Grahek D, Barranger E, Darai E, Uzan S, Talbot JN. Role of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the initial detection, staging, search for recurrences and restaging of gynaecological and breast cancers [Französisch]. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33(6): 371-381. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
17. Groheux D, Hindie E, Espie M, Toubert M-E, Misset J-L, Giacchetti S et al. Interests and perspectives of PET-CT for breast cancer: review of the literature [Französisch]. *Bull Cancer (Paris)* 2007; 94(7): 658-668. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
18. Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(14): 2942-2953. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)

19. Haute Autorité de Santé. Combined positron emission tomography/computed tomography [Französisch] [online]. 06.2005 [Zugriff: 14.10.2011]. URL: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TEP\\_TDM\\_synth.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TEP_TDM_synth.pdf). – **Ausschlussgrund: E1** (Patientinnen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
20. Heywang-Kobrunner SH. Nonmammographic breast imaging techniques. *Curr Opin Radiol* 1992; 4(5): 146-154. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
21. Hoh CK, Schiepers C, Seltzer MA, Gambhir SS, Silverman DH, Czernin J et al. PET in oncology: will it replace the other modalities? *Semin Nucl Med* 1997; 27(2): 94-106. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
22. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of PET (positron emission tomography): a systematic review; ICES investigative report [online]. 05.2001. URL: [http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file\\_collection/Health\\_Technology\\_Assessment-PET\\_May-2001.pdf](http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/Health_Technology_Assessment-PET_May-2001.pdf). – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
23. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography in oncology: a systematic review; ICES investigative report; quarterly update september 2003 [online]. 09.2003 [Zugriff: 21.08.2012]. URL: <http://www.ices.on.ca/file/ACF17B.pdf>. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
24. Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90(2): 105-112. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
25. Lassen U. Positron emissions tomography (PET) with 18-F-fluorodeoxyglucose (FDG): a literature review of evidence for clinical use in the fields of oncology, cardiology and neurology [Dänisch] [online]. In: Hta. 06.2001 [Zugriff: 14.10.2011]. URL: <http://www.cemtv.dk/publikationer/docs/PET/katalog.pdf>. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
26. Medical Services Advisory Committee. PET for myocardial viability, breast cancer and cervical cancer (project record) [online]. In: CRD HTA Database. 23.12.2008 [Zugriff: 01.10.2010]. URL: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32008100344>. – **Ausschlussgrund: E6** (Keine Vollpublikation verfügbar)
27. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography [part 2(i)]: assessment report; MSAC reference 10. Canberra: MSAC; 2001. URL: [http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/\\$File/Ref%2010%20part%202i%20-%20PET%20Report.pdf](http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/Ref%2010%20part%202i%20-%20PET%20Report.pdf). – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

28. Medicare Services Advisory Committee. Positron emission tomography: MSAC assessment report. Canberra: MSAC; 2000. URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/\\$File/Ref%2002%20-%20Positron%20emission%20tomography%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/Ref%2002%20-%20Positron%20emission%20tomography%20Report.pdf). – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
29. Morland B. Positron emission tomography (PET): diagnostic and clinical use [Norwegisch]. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2003. (SMM-rapport; Band 6/2003). URL: [ftp://ftp.nokc.no/SMM/SMM-Rapport\\_03-06\\_Positronemisjonstomografi%20\(PET\)\\_%96\\_diagnostisk%20og%20klinisk%20nytteverdi.pdf](ftp://ftp.nokc.no/SMM/SMM-Rapport_03-06_Positronemisjonstomografi%20(PET)_%96_diagnostisk%20og%20klinisk%20nytteverdi.pdf). – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
30. Musto A, Rampin L, Nanni C, Marzola MC, Fanti S, Rubello D. Present and future of PET and PET/CT in gynaecologic malignancies. Eur J Radiol 28.01.2010 [Epub ahead of print]. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
31. Peare R, Staff RT, Heys SD. The use of FDG-PET in assessing axillary lymph node status in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. Breast Cancer Res Treat 2010; 123(1): 281-290. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
32. Perez Lozano J, Briones Perez de la Blanca E. Positron emission tomography: research synthesis on effectiveness in specific indications; systematic review [Spanisch] [online]. 02.2000 [Zugriff: 01.10.2010]. URL: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA\\_P\\_2000\\_PET.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_P_2000_PET.pdf). – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
33. Perleth M, Gerhardus A, Velasco-Garrido M. Positronen-Emissions-Tomographie: systematische Übersichten zur Wirksamkeit bei ausgewählten Indikationen. St. Augustin: Asgard-Verlag; 2003. (DIMDI health technology assessment; Band 24). URL: [http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta060\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta060_bericht_de.pdf). – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
34. Pichon Riviere A, Augustovski F, Cernadas C, Ferrante D, Ragueiro A, Garcia Marti S. Positron emission tomography (PET): diagnostic usefulness and indications [Spanisch]. Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy; 2003. – **Ausschlussgrund: E6** (Keine Vollpublikation verfügbar)
35. Rebollo Aguirre AC, Villegas Portero R, Ramos Font C. Utility of Positron Emission Tomography (PET) to assess the reaction of neoadjuvant therapy in breast, oesophagus, and lungs cancer [Spanisch]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2009. URL: [http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/186/AETSA\\_2006-15.pdf](http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/186/AETSA_2006-15.pdf). – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
36. Reske SN, Bares R, Bull U, Guhlmann A, Moser E, Wannemacher MF. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. Nuklearmedizin 1996; 35(2): 42-52. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)

37. Rodriguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Alcazar Alcazar R. Use of FDG-PET in clinical situations not addressed in the monitorized use of this technology: IPE-06/49 [Spanisch]. Madrid: Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias; 2006. URL: [http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones\\_agencia/AETS\\_49.pdf](http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/AETS_49.pdf). – **Ausschlussgrund: E1** (Patientinnen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
38. Rodriguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Gomez Martinez MV, Carreras Delgado JL, Martin Moreno JM. Positron emission tomography (PET) with 18FDG on clinical oncology: IPE-01/30 [Spanisch]. Madrid: Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias; 2001. URL: [http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones\\_agencia/30PETOnco.pdf](http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/30PETOnco.pdf). – **Ausschlussgrund: E1** (Patientinnen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
39. Rodriguez Garrido M, Conde Olasagasti J, Garcia Comas L, Alcaide JF. PET in non-neurological clinical oncology: IPE-97/11 [Spanisch]. Madrid: Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias; 1997. URL: [http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones\\_agencia/11PEToncologia.pdf](http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/11PEToncologia.pdf). – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
40. Shie P, Cardarelli R, Brandon D, Erdman W, Abdulrahim N. Meta-analysis: comparison of F-18 Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in patients with breast cancer. Clin Nucl Med 2008; 33(2): 97-101. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
41. Sloka JS, Hollett PD, Mathews M. A quantitative review of the use of FDG-PET in the axillary staging of breast cancer. Med Sci Monit 2007; 13(3): RA37-RA46. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
42. Smith JA, Andreopoulou E. An overview of the status of imaging screening technology for breast cancer. Ann Oncol 2004; 15(Suppl 1): i18-i26. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
43. Talbot JN, Grahek D, Kerrou K, Younsi N, De Beco V, Colombet-Lamau C et al. <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxyglucose PET in imaging of gynecologic cancers [Französisch]. Gynecol Obstet Fertil 2001; 29(11): 775-798. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
44. Unidad de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias Agencia Lain Entralgo. Efficacy, safety and indications of hybrid PET-CT system [Spanisch] [online]. 10.2004 [Zugriff: 04.10.2010]. URL: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobtable=MungoBlobs&blobcol=urldata&blobkey=id&blobheadervalue1=filename%3DPET-TAC.pdf&blobwhere=1158607783819&blobheadername1=Content-Disposition&ssbinary=true&blobheader=application%2Fpdf>. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

45. Zhang J, Wang PJ, Yuan XD, Tian JM, Dong NX, Xu WG. Diagnosis accuracy of mammography, magnetic resonance image, and radionuclide imaging for breast cancer: a meta-analysis [Chinesisch]. Academic Journal of Second Military Medical University 2007; 28(10): 1098-1103. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)

**Anhang C – Liste der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen**

1. PET scan detects recurrent breast cancer. Health News 2002; 8(5): 9. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
2. FDG positron emission tomography for evaluating breast cancer. TEC Bull (Online) 2003; 20(3): 1-7. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
3. Erratum: "Therapeutic impact of FDG-PET in the pre- and postoperative staging of patients with clinically intermediate or high-risk breast cancer" (Ann Oncol 2007; 18(8): 1329-1334). Ann Oncol 2007; 18(10): 1756. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
4. Abe K, Sasaki M, Kuwabara Y, Koga H, Baba S, Hayashi K et al. Comparison of <sup>18</sup>F-FDG-PET with <sup>99m</sup>Tc-HMDP scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with breast cancer. Ann Nucl Med 2005; 19(7): 573-579. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
5. Adler L, Freimanis R, Lesko N, Geisinger K, Levine E, Perrier N et al. Problem solving with FDG positron emission mammography. Clin Positron Imaging 2000; 3(4): 149. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
6. Adler LP, Crowe JP, Al-Kaisi NK, Sunshine JL. Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with [F-18] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET. Radiology 1993; 187(3): 743-750. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
7. Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC, Al-Kasi NL, Shenk RR. Axillary lymph node metastases: screening with [F-18]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET. Radiology 1997; 203(2): 323-327. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
8. Alberini J-L, Lerebours F, Wartski M, Fourme E, Le Stanc E, Gontier E et al. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) imaging in the staging and prognosis of inflammatory breast cancer. Cancer 2009; 115(21): 5038-5047. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und / oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
9. Ambrosini V, Nanni C, Farsad M, Castellucci P, Fanti S. FDG PET for evaluating response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. Internal Medicine Clinical and Laboratory 2006; 13-14(1-3): 8-10. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
10. Aukema TS, Rutgers EJ, Vogel WV, Teertstra HJ, Oldenburg HS, Vrancken Peeters MT et al. The role of FDG PET/CT in patients with locoregional breast cancer recurrence: a comparison to conventional imaging techniques. Eur J Surg Oncol 2009; 36(4): 387-392. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

11. Aukema TS, Straver ME, Valdes Olmos RA, Vogel WV. A different role for FDG PET/CT in axillary lymph node staging in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(11): 1896-1897. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
12. Avril N, Bense S, Ziegler SI, Dose J, Weber W, Laubenbacher C et al. Breast imaging with fluorine-18-FDG PET: quantitative image analysis. *J Nucl Med* 1997; 38(8): 1186-1191. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
13. Avril N, Dose J, Janicke F, Bense S, Ziegler S, Laubenbacher C et al. Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 1996; 14(6): 1848-1857. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
14. Avril N, Dose J, Janicke F, Ziegler S, Romer W, Weber W et al. Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(17): 1204-1209. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
15. Avril N, Dose J, Ziegler S, Janicke F, Schwaiger M. Diagnostik des Mammakarzinoms und der lokoregionären Lymphknoten mit der Positronenemissionstomographie. *Radiologe* 1997; 37(9): 741-748. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
16. Avril N, Mather SJ, Roylance R. FDG-PET and PET/CT in breast cancer staging. *Breast Care (Basel)* 2007; 2(6): 372-377. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
17. Avril N, Rose CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol* 2000; 18(20): 3495-3502. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
18. Barranger E, Grahek D, Antoine M, Montravers F, Talbot JN, Uzan S. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(6): 622-627. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
19. Basu S, Chen W, Tchou J, Mavi A, Cermik T, Czerniecki B et al. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization. *Cancer* 2008; 112(5): 995-1000. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

20. Basu S, Mavi A, Cermik T, Houseni M, Alavi A. Implications of standardized uptake value measurements of the primary lesions in proven cases of breast carcinoma with different degree of disease burden at diagnosis: does 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose-positron emission tomography predict tumor biology? *Mol Imaging Biol* 2008; 10(1): 62-66. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
21. Bender H, Kirst J, Palmedo H, Schomburg A, Wagner U, Ruhlmann J et al. Value of 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma. *Anticancer Res* 1997; 17(3B): 1687-1692. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
22. Ben-Haim S, Radan L, Bar-Shalom R, Guralnik L, Israel O. FDG-PET/CT in suspected recurrence of breast cancer. *Am J Hematol Oncol* 2007; 6(5): 279-283. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
23. Berg WA, Weinberg IN, Narayanan D, Lobrano ME, Ross E, Amodei L et al. High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography with compression ("positron emission mammography") is highly accurate in depicting primary breast cancer. *Breast J* 2006; 12(4): 309-323. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und / oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
24. Bland KI. Re: axillary staging using positron emission tomography in breast cancer patients qualifying for sentinel lymph node biopsy. *Breast J* 2004; 10(2): 83-84. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
25. Brix G, Henze M, Knopp MV, Lucht R, Doll J, Junkermann H et al. Comparison of pharmacokinetic MRI and [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose PET in the diagnosis of breast cancer: initial experience. *Eur Radiol* 2001; 11(10): 2058-2070. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
26. Bruce DM, Evans NT, Heys SD, Needham G, BenYounes H, Mikecz P et al. Positron emission tomography: 2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-D-glucose uptake in locally advanced breast cancers. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21(3): 280-283. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
27. Buchmann I, Riedmuller K, Hoffner S, Mack U, Aulmann S, Haberkorn U. Comparison of <sup>99m</sup>technetium-pertechnetate and <sup>123</sup>iodide SPECT with FDG-PET in patients suspicious for breast cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2007; 22(6): 779-789. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und / oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
28. Cachin F, Prince HM, Hogg A, Ware RE, Hicks RJ. Powerful prognostic stratification by [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3026-3031. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
29. Can N, Kapucu LO, Uner A, Unlu M. The role of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in follow up of advanced stage breast cancer [Türkisch]. *International Journal of Hematology and Oncology* 2008; 18(1): 9-15. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

30. Cardillo A, De Cicco C, Paganelli G, Ghisini R, Peruzzotti G, Balduzzi A et al. Role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging of patients with breast cancer candidated to surgery. *Ann Oncol* 2007; 18(2): 394-395. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
31. Chae BJ, Bae JS, Kang BJ, Kim SH, Jung SS, Song BJ. Positron emission tomography-computed tomography in the detection of axillary lymph node metastasis in patients with early stage breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39(5): 284-289. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
32. Chen X, Moore MO, Lehman CD, Mankoff DA, Lawton TJ, Peacock S et al. Combined use of MRI and PET to monitor response and assess residual disease for locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Acad Radiol* 2004; 11(10): 1115-1124. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
33. Chung A, Liou D, Karlan S, Waxman A, Fujimoto K, Hagiike M et al. Preoperative FDG-PET for axillary metastases in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2006; 141(8): 783-788. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
34. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by <sup>18</sup>F-FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol* 1998; 16(10): 3375-3379. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
35. Couturier O, Jerusalem G, N'Guyen J-M, Hustinx R. Sequential positron emission tomography using [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose for monitoring response to chemotherapy in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(21): 6437-6443. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
36. Crippa F, Agresti R, Donne VD, Pascali C, Bogni A, Chiesa C et al. The contribution of positron emission tomography (PET) with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) in the preoperative detection of axillary metastases of breast cancer: the experience of the National Cancer Institute of Milan. *Tumori* 1997; 83(2): 542-543. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
37. Crippa F, Agresti R, Seregni E, Greco M, Pascali C, Bogni A et al. Prospective evaluation of fluorine-18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 39(1): 4-8. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
38. Crippa F, Seregni E, Agresti R, Chiesa C, Pascali C, Bogni A et al. Association between [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose uptake and postoperative histopathology, hormone receptor status, thymidine labelling index and p53 in primary breast cancer: a preliminary observation. *Eur J Nucl Med* 1998; 25(10): 1429-1434. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

39. Crowe JP Jr, Adler LP, Shenk RR, Sunshine J. Positron emission tomography and breast masses: comparison with clinical, mammographic, and pathological findings. *Ann Surg Oncol* 1994; 1(2): 132-140. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
40. De Giorgi U, Valero V, Rohren E, Mego M, Doyle GV, Miller MC et al. Circulating tumor cells and bone metastases as detected by FDG-PET/CT in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21(1): 33-39. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
41. Dietl B, Marienhagen J. Der Einfluss der <sup>18</sup>F-FDG-Ganzkörper-PET auf das therapeutische Management onkologischer Patienten aus strahlentherapeutischer Sicht. *Nuklearmedizin* 2005; 44(1): 8-14. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
42. Dirisamer A, Halpern BS, Flory D, Wolf F, Beheshti M, Mayerhoefer ME et al. Integrated contrast-enhanced diagnostic whole-body PET/CT as a first-line restaging modality in patients with suspected metastatic recurrence of breast cancer. *Eur J Radiol* 2010; 73(2): 294-299. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
43. Doot RK, Dunnwald LK, Schubert EK, Muzi M, Peterson LM, Kinahan PE et al. Dynamic and static approaches to quantifying <sup>18</sup>F-FDG uptake for measuring cancer response to therapy, including the effect of granulocyte CSF. *J Nucl Med* 2007; 48(6): 920-925. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
44. Dormeier A, Bahre M, Lauer I, Germer U, Meller B, Geipel A et al. Die Positronen-Emissions-Tomographie in der Diagnostik von Mammatumoren. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2000; 60(1): 59-62. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und / oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
45. Dose J, Avril N, Ziegler S, Bense S, Romer W, Weber W et al. Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit F-18 Fluorodeoxyglukose (FDG) in der Diagnostik von Mammatumoren. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1997; 57(6): 315. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
46. Dose Schwarz J, Bader M, Jenicke L, Hemminger G, Janicke F, Avril N. Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential <sup>18</sup>F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005; 46(7): 1144-1150. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
47. Fehr MK, Hornung R, Varga Z, Burger D, Hess T, Haller U et al. Axillary staging using positron emission tomography in breast cancer patients qualifying for sentinel lymph node biopsy. *Breast J* 2004; 10(2): 89-93. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
48. Ford EC, Lavelly WC, Frassica DA, Myers LT, Asrari F, Wahl RL et al. Comparison of FDG-PET/CT and CT for delineation of lumpectomy cavity for partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(2): 595-602. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

49. Franc BL, Hawkins RA. Positron emission tomography, positron emission tomography-computed tomography, and molecular imaging of the breast cancer patient. *Semin Roentgenol* 2007; 42(4): 265-279. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
50. Fueger BJ, Weber WA, Quon A, Crawford TL, Allen-Auerbach MS, Halpern BS et al. Performance of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography and integrated PET/CT in restaged breast cancer patients. *Mol Imaging Biol* 2005; 7(5): 369-376. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und / oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
51. Fuster D, Duch J, Paredes P, Velasco M, Munoz M, Santamaria G et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol* 2008; 26(29): 4746-4751. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
52. Gennari A, Donati S, Salvadori B, Giorgetti A, Salvadori PA, Sorace O et al. Role of 2-[<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in the early assessment of response to chemotherapy in metastatic breast cancer patients. *Clin Breast Cancer* 2000; 1(2): 156-161. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
53. Gil-Rendo A, Martinez-Regueira F, Zornoza G, Garcia-Velloso MJ, Beorlegui C, Rodriguez-Spiteri N. Association between [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose uptake and prognostic parameters in breast cancer. *Br J Surg* 2009; 96(2): 166-170. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
54. Gil-Rendo A, Zornoza G, Garcia-Velloso MJ, Regueira FM, Beorlegui C, Cervera M. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with sentinel lymph node biopsy for evaluation of axillary involvement in breast cancer. *Br J Surg* 2006; 93(6): 707-712. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
55. Goerres GW, Michel SCA, Fehr MK, Kaim AH, Steinert HC, Seifert B et al. Follow-up of women with breast cancer: comparison between MRI and FDG PET. *Eur Radiol* 2003; 13(7): 1635-1644. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
56. Greco M, Crippa F, Agresti R, Seregini E, Gerali A, Giovanazzi R et al. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(8): 630-635. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
57. Groheux D, Moretti JL, Baillet G, Espie M, Giacchetti S, Hindie E et al. Effect of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging in patients with clinical stage II and III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(3): 695-704. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

58. Guillemard S, Eberle Pouzeratte MC, Lamy PJ, Romieu G, Rossi M, Artus JC. <sup>18</sup>F-DG PET/CT and CA 15-3 in the early diagnosis of recurrent breast cancer [Französisch]. *Medecine Nucleaire* 2006; 30(4): 209-216. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
59. Guller U, Nitzsche EU, Schirp U, Viehl CT, Torhorst J, Moch H et al. Selective axillary surgery in breast cancer patients based on positron emission tomography with <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose: not yet! *Breast Cancer Res Treat* 2002; 71(2): 171-173. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
60. Haug A, Tiling R, Sommer HL. FDG-PET and FDG-PET/CT in breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 2008; 170: 125-140. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
61. Haug AR, Schmidt GP, Klingenstein A, Heinemann V, Stieber P, Priebe M et al. F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of breast cancer with elevated levels of tumor markers. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31(4): 629-634. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
62. Heinisch M, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Kumnig G, Gomez I et al. Comparison of FDG-PET and dynamic contrast-enhanced MRI in the evaluation of suggestive breast lesions. *Breast* 2003; 12(1): 17-22. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und / oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
63. Heusner TA, Freudenberg LS, Kuehl H, Hauth EAM, Veit-Haibach P, Forsting M et al. Whole-body PET/CT-mammography for staging breast cancer: initial results. *Br J Radiol* 2008; 81(969): 743-748. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
64. Heusner TA, Kuemmel S, Hahn S, Koeninger A, Otterbach F, Hamami ME et al. Diagnostic value of full-dose FDG PET/CT for axillary lymph node staging in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(10): 1543-1550. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
65. Heusner TA, Kuemmel S, Umutlu L, Koeninger A, Freudenberg LS, Hauth EAM et al. Breast cancer staging in a single session: whole-body PET/CT mammography. *J Nucl Med* 2008; 49(8): 1215-1222. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
66. Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA, Dahlbom M, Tse NY, Hoffman EJ et al. Cancer detection with whole-body PET using 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17(4): 582-589. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
67. Holle LH, Trampert L, Lung-Kurt S, Villena-Heinsen CE, Puschel W, Schmidt S et al. Investigations of breast tumors with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and SPECT. *J Nucl Med* 1996; 37(4): 615-622. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

68. Imbriaco M, Caprio MG, Limite G, Pace L, De Falco T, Capuano E et al. Dual-time-point <sup>18</sup>F-FDG PET/CT versus dynamic breast MRI of suspicious breast lesions. *Am J Roentgenol* 2008; 191(5): 1323-1330. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
69. Ivancevic VV, Wolter A, Winzer K, Aldinger H, Muller JM, Munz DL. Intraindividual comparison of F-18-Fluorodeoxyglucose and Tc-99m-Tetrofosmin in planar scintimammography and SPECT. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(1): 17-29. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
70. Jager JJ, Keymeulen K, Beets-Tan RG, Hupperets P, Van Kroonenburgh M, Houben R et al. FDG-PET-CT for staging of high-risk breast cancer patients reduces the number of further examinations: a pilot study. *Acta Oncol* 2010; 49(2): 185-191. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
71. Jansson T, Westlin JE, Ahlstrom H, Lilja A, Langstrom B, Bergh J. Positron emission tomography studies in patients with locally advanced and/or metastatic breast cancer: a method for early therapy evaluation? *J Clin Oncol* 1995; 13(6): 1470-1477. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
72. Kaida H, Ishibashi M, Fuji T, Kurata S, Uchida M, Baba K et al. Improved breast cancer detection of prone breast fluorodeoxyglucose-PET in 118 patients. *Nucl Med Commun* 2008; 29(10): 885-893. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
73. Kamel EM, Wyss MT, Fehr MK, Von Schulthess GK, Goerres GW. [<sup>18</sup>F]-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence of breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129(3): 147-153. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
74. Kelemen PR, Lowe V, Phillips N. Positron emission tomography and sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002; 3(1): 73-77. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
75. Kim J, Lee J, Chang E, Kim S, Suh K, Sul J et al. Selective sentinel node plus additional non-sentinel node biopsy based on an FDG-PET/CT scan in early breast cancer patients: single institutional experience. *World J Surg* 2009; 33(5): 943-949. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
76. Kim TS, Moon WK, Lee DS, Chung JK, Lee MC, Youn YK et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of recurrent or metastatic breast cancer. *World J Surg* 2001; 25(7): 829-834. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
77. Klaeser B, Wiederkehr O, Koeberle D, Mueller A, Bubeck B, Thuerlimann B. Therapeutic impact of 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the pre- and postoperative staging of patients with clinically intermediate or high-risk breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(8): 1329-1334. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

78. Koga S, Nakano S, Honma Y, Ogasawara N. FDG-PET (positron emission tomography) in the detection of primary breast cancer and lymph node involvement [Japanisch]. *Nihon Rinsho* 2007; 65(Suppl 6): 379-384. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
79. Kubota K, Matsuzawa T, Amemiya A, Kondo M, Fujiwara T, Watanuki S et al. Imaging of breast cancer with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13(6): 1097-1098. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
80. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M, Alavi A. Standardized uptake values of normal breast tissue with 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography: variations with age, breast density, and menopausal status. *Mol Imaging Biol* 2006; 8(6): 355-362. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
81. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M, Alavi A. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 98(3): 267-274. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
82. Kumar R, Zhuang H, Schnall M, Conant E, Damia S, Weinstein S et al. FDG PET positive lymph nodes are highly predictive of metastasis in breast cancer. *Nucl Med Commun* 2006; 27(3): 231-236. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
83. Kurata A, Murata Y, Kubota K, Osanai T, Shibuya H. Multiple <sup>18</sup>F-FDG, PET-CT for postoperative monitoring of breast cancer patients. *Acta Radiol* 2009; 50(9): 979-983. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
84. Lakhani P, Maidment ADA, Weinstein SP, Kung JW, Alavi A. Correlation between quantified breast densities from digital mammography and <sup>18</sup>F-FDG PET uptake. *Breast J* 2009; 15(4): 339-347. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
85. Landheer MLEA, Steffens MG, Klinkenbijl JHG, Westenberg AH, Oyen WJG. Value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in women with breast cancer. *Br J Surg* 2005; 92(11): 1363-1367. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und / oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
86. Li D, Chen JH, Wang J, Ling R, Yao Q, Wang L. Value of fused <sup>18</sup>F-FDG PET/CT images in predicting efficacy of neoadjuvant chemotherapy on breast cancer [Chinesisch]. *Ai Zheng* 2007; 26(8): 900-904. – **Ausschlussgrund: E5** (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)
87. Li D, Yao Q, Li L, Wang L, Chen J. Correlation between hybrid <sup>18</sup>F-FDG PET/CT and apoptosis induced by neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Biol Ther* 2007; 6(9): 1442-1448. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

88. Lin WY, Tsai SC, Cheng KY, Yen RF, Kao CH. Fluorine-18 FDG-PET in detecting local recurrence and distant metastases in breast cancer: Taiwanese experiences. *Cancer Invest* 2002; 20(5-6): 725-729. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
89. Linden HM, Stekhova SA, Link JM, Gralow JR, Livingston RB, Ellis GK et al. Quantitative fluoroestradiol positron emission tomography imaging predicts response to endocrine treatment in breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2793-2799. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
90. Lindholm P, Lapela M, Nagren K, Lehikoinen P, Minn H, Jyrkkio S. Preliminary study of carbon-11 methionine PET in the evaluation of early response to therapy in advanced breast cancer. *Nucl Med Commun* 2009; 30(1): 30-36. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
91. Lonneux M, Borbath II, Berliere M, Kirkove C, Pauwels S. The place of whole-body PET FDG for the diagnosis of distant recurrence of breast cancer. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(2): 45-49. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und / oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
92. Lovrics PJ, Chen V, Coates G, Cornacchi SD, Goldsmith CH, Law C et al. A prospective evaluation of positron emission tomography scanning, sentinel lymph node biopsy, and standard axillary dissection for axillary staging in patients with early stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(9): 846-853. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
93. Lovrics PJ, Chen V, Coates G, Cornacchi SD, Goldsmith CH, Law C et al. A prospective evaluation of positron emission tomography scanning, sentinel lymph node biopsy, and standard axillary dissection for axillary staging in patients with early stage breast cancer. *Women's Oncology Review* 2004; 4(4): 307-308. – **Ausschlussgrund: E5** (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)
94. Mahner S, Schirrmacher S, Brenner W, Jenicke L, Habermann CR, Avril N et al. Comparison between positron emission tomography using 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose, conventional imaging and computed tomography for staging of breast cancer. *Ann Oncol* 2008; 19(7): 1249-1254. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
95. Mariani G, Gennari A, Giorgetti A, Donati S, Puccini G, Nista N et al. Early assessment by PET with FDG of response to first-line chemotherapy of metastatic breast cancer. *Clin Positron Imaging* 1999; 2(6): 342. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
96. Marshall C, Mustafa S, Wheatley DC, Eremin JE, El-Sheemy M, Jibril JA et al. A comparison of <sup>18</sup>F-FDG gamma camera PET, mammography and ultrasonography in demonstrating primary disease in locally advanced breast cancer. *Nucl Med Commun* 2004; 25(7): 721-725. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und / oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

97. Mavi A, Cermik TF, Urhan M, Puskulcu H, Basu S, Yu JQ et al. The effects of estrogen, progesterone, and C-erbB-2 receptor states on  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake of primary breast cancer lesions. *J Nucl Med* 2007; 48(8): 1266-1272. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
98. Mavi A, Urhan M, Yu JQ, Zhuang H, Houseni M, Cermik TF et al. Dual time point  $^{18}\text{F}$ -FDG PET imaging detects breast cancer with high sensitivity and correlates well with histologic subtypes. *J Nucl Med* 2006; 47(9): 1440-1446. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
99. McDermott GM, Welch A, Staff RT, Gilbert FJ, Schweiger L, Semple SIK et al. Monitoring primary breast cancer throughout chemotherapy using FDG-PET. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102(1): 75-84. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
100. Minn H, Soini I. [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucose scintigraphy in diagnosis and follow up of treatment in advanced breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1989; 15(2): 61-66. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und / oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
101. Momiyama N, Ishikawa T, Ichikawa Y, Shimada H, Katayama A, Ozawa Y. Early prediction of response to primary chemotherapy by sequential FDG -PET in patients with advanced breast cancer [Japanisch]. *Nihon Rinsho* 2007; 65(Suppl 6): 385-388. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
102. Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, Glaspy JA, Phelps ME, Hoh CK. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39(3): 431-435. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
103. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Katzenellenbogen JA, Fracasso P, Welch MJ. Positron emission tomography with 2- [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoro-2-deoxy-D-glucose and 16 $\alpha$ - [ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-17 $\beta$ -estradiol in breast cancer: correlation with estrogen receptor status and response to systemic therapy. *Clin Cancer Res* 1996; 2(6): 933-939. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
104. Mouradi B, Lavelly WC, Lizotte P. Staging and restaging of breast cancer using FDG-PET and PET/CT. *Semin Breast Dis* 2006; 9(4): 131-135. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
105. Moy L, Ponzio F, Noz ME, Maguire GQ Jr, Murphy-Walcott AD, Deans AE et al. Improving specificity of breast MRI using prone PET and fused MRI and PET 3D volume datasets. *J Nucl Med* 2007; 48(4): 528-537. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

106. Murthy K, Aznar M, Thompson CJ, Loutfi A, Lisbona R, Gagnon JH. Results of preliminary clinical trials of the positron emission mammography system PEM-I: a dedicated breast imaging system producing glucose metabolic images using FDG. *J Nucl Med* 2000; 41(11): 1851-1858. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und / oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
107. Mustafa S, Marshall C, Griffiths PA, Chuthapisith S, Wheatley DC, Eremin JM et al. <sup>18</sup>F-FDG dual-headed gamma camera PET in detection of axillary nodal disease in patients with large or locally advanced breast cancer: possible alternative staging of axilla. *Oncol Rep* 2007; 18(6): 1545-1549. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und / oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
108. Nakai T, Okuyama C, Kubota T, Yamada K, Ushijima Y, Taniike K et al. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(11): 1253-1258. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und / oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
109. Nakamoto Y, Chang AE, Zasadny KR, Wahl RL. Comparison of attenuation-corrected and non-corrected FDG-PET images for axillary nodal staging in newly diagnosed breast cancer. *Mol Imaging Biol* 2002; 4(2): 161-169. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
110. Nakamura S, Kenjo H, Nishio T, Kazama T, Do O, Suzuki K. 3D-MR mammography-guided breast conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy: clinical results and future perspectives with reference to FDG-PET. *Breast Cancer* 2001; 8(4): 351-354. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
111. Nieweg OE, Kim EE, Wong WH, Broussard WF, Singletary SE, Hortobagyi GN et al. Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. *Cancer* 1993; 71(12): 3920-3925. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
112. Nieweg OE, Wong WH, Singletary SE, Hortobagyi GN, Kim EE. Positron emission tomography of glucose metabolism in breast cancer. Potential for tumor detection, staging, and evaluation of chemotherapy. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 698: 423-428. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
113. Nitzsche EU, Hoh CK, Dalbohm NM, Glaspy JA, Phelps ME, Moser EA et al. Ganzkörper-Positronen-Emissions-Tomographie beim Mammakarzinom. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1993; 158(4): 293-298. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
114. Noh DY, Yun IJ, Kim JS, Kang HS, Lee DS, Chung JK et al. Diagnostic value of positron emission tomography for detecting breast cancer. *World J Surg* 1998; 22(3): 223-227. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

115. Ohta M, Tokuda Y, Saitoh Y, Suzuki Y, Okumura A, Kubota M et al. Comparative efficacy of positron emission tomography and ultrasonography in preoperative evaluation of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Breast Cancer* 2000; 7(1): 99-103. –

**Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

116. Ohta M, Tokuda Y, Suzuki Y, Kubota M, Makuuchi H, Tajima T et al. Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: comparison with <sup>99m</sup>Tc-MDP bone scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2001; 22(8): 875-879. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und / oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

117. Ollila D. Molecular marker profiling of axillary lymph nodes in predicting response in patients with locally advanced or metastatic breast cancer who are undergoing chemotherapy followed by surgery [online]. In: National Cancer Institute Clinical Trials (PDQ). 18.03.2010 [Zugriff: 07.04.2010]. URL:

<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=654069&version=healthprofessional>.

– **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

118. Palmedo H, Grohe C, Ko Y, Tasci S. PET and PET/CT with F-18 fluoride in bone metastases. *Recent Results Cancer Res* 2008; 170: 213-224. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

119. Pecking AP, Corone-Mechelany C, Alberini JL, Gutman F, Sarandi F, Bertrand-Kermorgant F et al. Positrons Emission Tomography (PET) using <sup>18</sup>F-FDG and occult diseases in cancerology: the experiment of the Rene Huguenin Center [Französisch]. *Immuno-Analyse et Biologie Specialisee* 2004; 19(5 Special Issue): 269-273. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und / oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

120. Pecking AP, Mechelany-Corone C, Bertrand-Kermorgant F, Alberini JL, Floiras JL, Goupil A et al. Detection of occult disease in breast cancer using fluorodeoxyglucose camera-based positron emission tomography. *Clin Breast Cancer* 2001; 2(3): 229-234. –

**Ausschlussgrund: E2** (Index- und / oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

121. Peterson LM, Mankoff DA, Lawton T, Yagle K, Schubert EK, Stekhova S et al. Quantitative imaging of estrogen receptor expression in breast cancer with PET and <sup>18</sup>F-fluoroestradiol. *J Nucl Med* 2008; 49(3): 367-374. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

122. Pio BS, Park CK, Pietras R, Hsueh WA, Satyamurthy N, Pegram MD et al. Usefulness of 3'-[F-18]fluoro-3'-deoxythymidine with positron emission tomography in predicting breast cancer response to therapy. *Mol Imaging Biol* 2006; 8(1): 36-42. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

123. Piperkova E, Raphael B, Altinyay ME, Castellon I, Libes R, Sandella N et al. Impact of PET/CT in comparison with same day contrast enhanced CT in breast cancer management. *Clin Nucl Med* 2007; 32(6): 429-434. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

124. Plowman PN. Positron emission tomography scanning and early breast cancer. Clin Oncol 2000; 12(2): 136. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
125. Pons F, Duch J, Fuster D. Breast cancer therapy: the role of PET-CT in decision making. Q J Nucl Med Mol Imaging 2009; 53(2): 210-223. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
126. Rain JD. PET and breast cancer: positron emission tomography in breast cancer [Französisch]. Reproduction Humaine et Hormones 2006; 19(1-2): 18-24. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
127. Reiman T. Positron emission tomography and breast disease [Französisch]. Sein 1997; 7(3): 178-180. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
128. Rieber A, Schirrmeyer H, Gabelmann A, Nuessle K, Reske S, Kreienberg R et al. Pre-operative staging of invasive breast cancer with MR mammography and/or PET: boon or bunk? Br J Radiol 2002; 75(898): 789-798. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
129. Romer W, Avril N, Schwaiger M. Einsatzmöglichkeiten der Positronen-Emissions-Tomographie beim Mammakarzinom. Acta Med Austriaca 1997; 24(2): 60-62. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
130. Ronge R. Mammakarzinom: Staging und Therapieentscheidungen nach PET. Geburtshilfe Frauenheilkd 2008; 68(4): 344-346. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
131. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. Radiographics 2007; 27(Suppl 1): S215-S229. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
132. Rosen EL, Turkington TG, Soo MS, Baker JA, Coleman RE. Detection of primary breast carcinoma with a dedicated, large-field-of-view FDG PET mammography device: initial experience. Radiology 2005; 234(2): 527-534. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und / oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
133. Ruibal A, Maldonado A, Sanchez Salmon A, Gonzalez-Alenda J, Barandela J. <sup>18</sup>FDG-PET in patients with in situ breast carcinomas: a cause of false negative results [Spanisch]. Med Clin (Barc) 2008; 130(9): 332-333. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
134. Saad A, Kanate A, Sehbai A, Marano G, Hobbs G, Abraham J. Correlation among [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, cancer antigen 27.29, and circulating tumor cell testing in metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2008; 8(4): 357-361. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

135. Scheidhauer K, Walter C, Seemann MD. FDG PET and other imaging modalities in the primary diagnosis of suspicious breast lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(Suppl 1): S70-S79. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
136. Schelling M, Avril N, Nahrig J, Kuhn W, Romer W, Sattler D et al. Positron emission tomography using [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(8): 1689-1695. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
137. Schilling K, Conti P, Adler L, Tafra L. The role of positron emission mammography in breast cancer imaging and management. *Appl Radiol* 2008; 37(4): 26-36. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
138. Schirrmeister H. Detection of bone metastases in breast cancer by positron emission tomography. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(4): 669-676. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
139. Schirrmeister H, Guhlmann A, Kotzerke J, Santjohanser C, Kuhn T, Kreienberg R et al. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2381-2389. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
140. Schirrmeister H, Kuhn T, Guhlmann A, Santjohanser C, Horster T, Nussle K et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(3): 351-358. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
141. Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Haug A, Heinemann V, Bauerfeind I, Reiser MF et al. Comprehensive imaging of tumor recurrence in breast cancer patients using whole-body MRI at 1.5 and 3 T compared to FDG-PET-CT. *Eur J Radiol* 2008; 65(1): 47-58. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
142. Semple SIK, Staff RT, Heys SD, Redpath TW, Welch AE, Ahearn TS et al. Baseline MRI delivery characteristics predict change in invasive ductal breast carcinoma PET metabolism as a result of primary chemotherapy administration. *Ann Oncol* 2006; 17(9): 1393-1398. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
143. Senior K. PET scanning can influence management of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2(10): 590. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
144. Siggelkow W, Zimny M, Faridi A, Petzold K, Buell U, Rath W. The value of positron emission tomography in the follow-up for breast cancer. *Anticancer Res* 2003; 23(2C): 1859-1867. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
145. Smith IC, Heys SD, Welch AE, Sharp P, Eremin O. PET imaging of breast. *Imaging* 1997; 9(4): 227-237. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

146. Smith IC, Ogston KN, Whitford P, Smith FW, Sharp P, Norton M et al. Staging of the axilla in breast cancer: accurate in vivo assessment using positron emission tomography with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Ann Surg* 1998; 228(2): 220-227. –

**Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

147. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Chilcott F et al. Positron emission tomography using [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(8): 1676-1688. –

**Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

148. Smith IE, Banerjee S. The follow-up of women at high risk for breast cancer relapse. *Breast* 2009; 18(Suppl 3): S74-S77. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

149. Smyczek-Gargya B, Fersis N, Dittmann H, Vogel U, Reischl G, Machulla HJ et al. PET with [<sup>18</sup>F]fluorothymidine for imaging of primary breast cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(5): 720-724. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

150. Stadnik TW, Everaert H, Makkat S, Sacre R, Lamote J, Bourgain C. Breast imaging: preoperative breast cancer staging; comparison of USPIO-enhanced MR imaging and <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDC) positron emission tomography (PET) imaging for axillary lymph node staging; initial findings. *Eur Radiol* 2006; 16(10): 2153-2160. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

151. Stafford SE, Gralow JR, Schubert EK, Rinn KJ, Dunnwald LK, Livingston RB et al. Use of serial FDG PET to measure the response of bone-dominant breast cancer to therapy. *Acad Radiol* 2002; 9(8): 913-921. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

152. Suarez M, Perez-Castejon MJ, Jimenez A, Domper M, Ruiz G, Montz R et al. Early diagnosis of recurrent breast cancer with FDG-PET in patients with progressive elevation of serum tumor markers. *Q J Nucl Med* 2002; 46(2): 113-121. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

153. Suga K, Kawakami Y, Hiyama A, Matsunaga N. Differentiation of FDG-avid loco-regional recurrent and compromised benign lesions after surgery for breast cancer with dual-time point F-18-fluorodeoxy-glucose PET/CT scan. *Ann Nucl Med* 2009; 23(4): 399-407. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

154. Sun XC, Liu QW, Zhao SH, Zu DG, Zhang RY, Li X. Comparative analysis of multi-slice spiral CT and positron emission tomography-CT in evaluation of axillary lymph nodes in breast cancer patients. [Chinese]. *Zhonghua Fang She Xue Za Zhi* 2008; 42(1): 68-72. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

155. Tafra L, Cheng Z, Uddo J, Lobrano MB, Stein W, Berg WA et al. Pilot clinical trial of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron-emission mammography in the surgical management of breast cancer. *Am J Surg* 2005; 190(4): 628-632. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und / oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
156. Tamaki T, Naito A, Nishio M, Kawahara K. FDG-PET for evaluation of recurrent lymph node metastases in patients with surgically resected breast cancer: adding spot images to whole body images. *Breast Cancer* 2004; 11(1): 60-64. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
157. Thompson CJ, Murthy K, Aznar M, Lisbona R, Loutfi A. Preliminary clinical evaluation of an instrument for "Positron Emission Mammography" in the detection of breast cancer. *Clin Positron Imaging* 1998; 1(4): 265. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und / oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
158. Tiutin L, Fadeev N, Ryzhkova D, Kostenikov N, Arzumanov A, Savello V et al. Clinical experience with positron emission tomography with 2-fluorine,  $^{18}\text{F}$ -2-deoxy-d-glucose used for the diagnosis of malignant breast neoplasms [Russisch]. *Vestn Rentgenol Radiol* 2001; (6): 14-18. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
159. Trampal C, Maldonado A, Sancho Cuesta F, Morales S, Senor de Uria C, Panades G et al. Role of the positron emission tomography (PET) in suspected tumor recurrence when there is increased serum tumor markers [Spanisch]. *Rev Esp Med Nucl* 2000; 19(4): 279-287. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
160. Tran A, Pio BS, Khatibi B, Czernin J, Phelps ME, Silverman DHS.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET for staging breast cancer in patients with inner-quadrant versus outer-quadrant tumors: comparison with long-term clinical outcome. *J Nucl Med* 2005; 46(9): 1455-1459. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
161. Tseng J, Dunnwald LK, Schubert EK, Link JM, Minoshima S, Muzi M et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG kinetics in locally advanced breast cancer: correlation with tumor blood flow and changes in response to neoadjuvant chemotherapy. *J Nucl Med* 2004; 45(11): 1829-1837. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
162. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Omata J, Fukatsu K, Kondo N et al. Utility of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose emission tomography/computed tomography fusion imaging ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 165. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
163. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Shigekawa T, Fukatsu K, Kondo N et al. Clinicopathological and prognostic relevance of uptake level using  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT) in primary breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38(4): 250-258. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und / oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

164. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Comparison of FDG PET and MRI for evaluating the tumor extent of breast cancer and the impact of FDG PET on the systemic staging and prognosis of patients who are candidates for breast-conserving therapy. *Breast Cancer* 2009; 16(2): 97-104. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
165. Uematsu T, Yuen S, Yukisawa S, Aramaki T, Morimoto N, Endo M et al. Comparison of FDG PET and SPECT for detection of bone metastases in breast cancer. *Am J Roentgenol* 2005; 184(4): 1266-1273. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
166. Utech CI, Young CS, Winter PF. Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry. *Eur J Nucl Med* 1996; 23(12): 1588-1593. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
167. Van der Hiel B, Pauwels EK, Stokkel MP. Positron emission tomography with 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology; part IIIa: therapy response monitoring in breast cancer, lymphoma and gliomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127(5): 269-277. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
168. Van der Hoeven JJM, Hoekstra OS, Comans EFI, Pijpers R, Boom RPA, Van Geldere D et al. Determinants of diagnostic performance of [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for axillary staging in breast cancer. *Ann Surg* 2002; 236(5): 619-624. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
169. Van der Hoeven JJM, Krak NC, Hoekstra OS, Comans EFI, Boom RPA, Van Geldere D et al. <sup>18</sup>F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(7): 1253-1259. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
170. Van Oost FJ, Van der Hoeven JJM, Hoekstra OS, Voogd AC, Coebergh JWW, Van de Poll-Franse LV. Staging in patients with locoregionally recurrent breast cancer: current practice and prospects for positron emission tomography. *Eur J Cancer* 2004; 40(10): 1545-1553. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
171. Veit-Haibach P, Antoch G, Beyer T, Stergar H, Schleucher R, Hauth EAM et al. FDG-PET/CT in restaging of patients with recurrent breast cancer: possible impact on staging and therapy. *Br J Radiol* 2007; 80(955): 508-515. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
172. Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE, Fernandez JR, Rotmensz N, Viale G et al. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Ann Oncol* 2007; 18(3): 473-478. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

173. Vranjesevic D, Filmont JE, Meta J, Silverman DH, Phelps ME, Rao J et al. Whole-body  $^{18}\text{F}$ -FDG PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. *J Nucl Med* 2002; 43(3): 325-329. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
174. Wahl R, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG, Van Zee K, Mendez JE. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging of breast cancer with PET study group. *Women's Oncology Review* 2004; 4(2): 161-162. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
175. Wahl RL, Cody R, Hutchins G, Mudgett E. Positron-emission tomographic scanning of primary and metastatic breast carcinoma with the radiolabeled glucose analogue 2-deoxy-2- $^{18}\text{F}$ fluoro-D-glucose. *N Engl J Med* 1991; 324(3): 200. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
176. Wahl RL, Cody RL, Hutchins GD, Mudgett EE. Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1991; 179(3): 765-770. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
177. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22(2): 277-285. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
178. Wahl RL, Zasadny K, Helvie M, Hutchins GD, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J Clin Oncol* 1993; 11(11): 2101-2111. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
179. Walter C, Scheidhauer K, Scharl A, Goering UJ, Theissen P, Kugel H et al. Clinical and diagnostic value of preoperative MR mammography and FDG-PET in suspicious breast lesions. *Eur Radiol* 2003; 13(7): 1651-1656. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
180. Wen GH, Feng YL, Deng HF, Yu FZ, Liu DJ, Yuan JW et al. Standard uptake value of  $^{18}\text{F}$ -fluorine-2-deoxyglucose is correlated with the expression of estrogen receptor in duct carcinoma of breast [Chinesisch]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2008; 39(3): 448-450. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
181. Williams HT, Smith S. FDG PET and SPECT of bone metastases in breast cancer. *Am J Roentgenol* 2005; 185(6): 1651-1652. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
182. Wu D, Gambhir SS. Positron emission tomography in diagnosis and management of invasive breast cancer: current status and future perspectives. *Clin Breast Cancer* 2003; 4(Suppl 1): S55-S63. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

183. Yang JH, Nam SJ, Lee TS, Lee HK, Jung SH, Kim BT. Comparison of intraoperative frozen section analysis of sentinel node with preoperative positron emission tomography in the diagnosis of axillary lymph node status in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31(1): 1-6. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
184. Yang S, Liang J, Lin F, Kao C, Lin C, Lee C. Comparing whole body 18f-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphonate bone scan to detect bone metastases in patients with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128(6): 325-328. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
185. Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H, Carkaci S, Gonzalez-Angulo AM, Dawood S et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109(3): 417-426. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
186. Yap CS, Seltzer MA, Schiepers C, Gambhir SS, Rao J, Phelps ME et al. Impact of whole-body <sup>18</sup>F-FDG PET on staging and managing patients with breast cancer: the referring physician's perspective. *J Nucl Med* 2001; 42(9): 1334-1337. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
187. Yutani K, Nishimura T. Positron emission tomography for diagnosis of breast cancers [Japanisch]. *Nihon Rinsho* 2000; 58(Suppl): 76-79. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
188. Yutani K, Tatsumi M, Uehara T, Nishimura T. Effect of patients' being prone during FDG PET for the diagnosis of breast cancer. *Am J Roentgenol* 1999; 173(5): 1337-1339. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
189. Zornoza G, Garcia-Velloso MJ, Sola J, Regueira FM, Pina L, Beorlegui C. <sup>18</sup>F-FDG PET complemented with sentinel lymph node biopsy in the detection of axillary involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30(1): 15-19. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
190. Zytoon AA. Clinical relevance of the Standardized Uptake Value (Suv) in staging breast cancer with FDG-PET/CT. *Dokkyo Journal of Medical Sciences* 2007; 34(3): 193-204. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
191. Zytoon AA, Murakami K, El-Kholy MR, El-Shorbagy E. Dual time point FDG-PET/CT imaging: potential tool for diagnosis of breast cancer. *Clin Radiol* 2008; 63(11): 1213-1227. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
192. Zytoon AA, Murakami K, El-Kholy MR, El-Shorbagy E, Ebied O. Breast cancer with low FDG uptake: characterization by means of dual-time point FDG-PET/CT. *Eur J Radiol* 2009; 70(3): 530-538. – **Ausschlussgrund: E5** (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)

**Anhang D – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens an den G-BA übersandt wurden, für das Krankheitsbild des Mammakarzinoms**

1. Van der Hiel B, Pauwels EK, Stokkel MP. Positron emission tomography with 2-<sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. part IIIa: therapy response monitoring in breast cancer, lymphoma and gliomas. J Cancer Res Clin Oncol 2001; 127(5): 269-277 – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

**Anhang E – Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen und Primärstudien**

**Anhang E-1 – Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach den Kriterien von Oxman und Guyatt [46,47]**

Item	Frage	ja	teilweise	nein	unklar
1	Wurde die Suchmethodik berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
2	Wurde eine umfassende Literatursuche durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	--	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Wurden die Einschlusskriterien für die Primärstudien benannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
4	Wurde Selektionsbias vermieden?	<input type="checkbox"/>	--	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Wurden die Kriterien, die zur Erfassung der Validität eingeschlossener Studien herangezogen wurden, berichtet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
6	Wurde die Validität der eingeschlossenen Studien angemessen bewertet?	<input type="checkbox"/>	--	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Wurden die Methoden, die zum Pooling verwendet wurden, berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
8	Wurden die Ergebnisse der Studien, auf denen die Schlussfolgerung beruht, angemessen gepoolt (in Bezug auf die primäre Fragestellung des Reviews)?	<input type="checkbox"/>	--	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Wurden die Schlussfolgerungen der Autoren für die Primärfrage durch die Daten und / oder die Analyse unterstützt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
Gesamtbewertung (1 – 7)		1 – 4 (keine adäquate Evidenzsynthese) 5 – 7 (adäquate Evidenzsynthese)			

**Anhang E-2 – Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt [46,47]**

Meta-Analysen	OG1	OG2	OG3	OG4	OG5	OG6	OG7	OG8	OG9	Gesamtpunkte
<b>Eingeschlossen</b>										
MDRC 1996/1998a	+	+	+	?	+	+	+/-	+	+	5
Blue Cross 2001 / Samson 2002	+	+	+	?	+	+	+/-	+	+/-	5
Blue Cross 2003	+	+	+	?	+	+	+	+	+	5
Lema 2004 (avalia-t)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6
Pan 2010	+	+	+	+	+	?	+	+	+	5
Cooper 2011	+	+	+	+	+	+	+	+	+	7
<b>Ausgeschlossen</b>										
Isasi 2005	+	?	+/-	?	+/-	-	+	?	+/-	4
Sloka 2007	+	+	+	?	+	+	-	+	+/-	4
Zhang 2007	+	+	+	+	-	-	+	?	+/-	3
Shie 2008	+	+	+	?	-	-	+/-	+	+	4
Escalona 2009 (UETS 2007)	+	+	+	?	+/-	-	-	-	-	3
Peare 2010	+	-	+	-	+/-	?	+	+	+	3
Pennant 2010	+	+/-	+	-	+	+	+	+	+	4
<p><b>OG1 bis OG9:</b> Qualitätskriterien nach Oxman und Guyatt; + = Kriterium trifft zu, - = Kriterium trifft nicht zu, +/- = Kriterium trifft teilweise zu, ? = unklar</p> <p>a: Die Publikationen Flynn 1996 und Adams 1998 wurden von der HTA-Organisation MDRC erstellt und gelten zusammen als eine Evidenzsynthese (MDRC 1996/1998).</p>										

In den eingeschlossenen Evidenzsynthesen fanden sich keine Angaben zu den Interessenkonflikten der Autoren.

**Anhang E-3 – Bewertung des Verzerrungspotenzials von Diagnosestudien auf Basis von QUADAS-Kriterien**

Item	Frage	QUADAS-Item	ja	nein	unklar
1	Referenztest akzeptabel?	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Adäquate Zeitspanne zwischen Referenz- und Indextest?	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Interdependenz der Tests adäquat berücksichtigt?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Partielle Verifikation vermieden?	5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Differenzielle Verifikation vermieden?	6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Incorporation Bias?	7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Verblindung bei Interpretation der Testergebnisse?	10 und 11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Intention-To-Diagnose (ITD)-Analyse adäquat?	13 und 14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Ergebnisunabhängige Berichterstattung?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
<b>Gesamtbewertung des Verzerrungspotenzials</b>			hoch <input type="checkbox"/>	niedrig <input type="checkbox"/>	

**Anhang E-4 – Bewertung des Verzerrungspotenzials von Prognosestudien**

Item	Frage	ja	nein	unklar
	<b>Studienpopulation</b>			
1a	Waren die Selektionskriterien für die Patientinnen klar beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
1b	Befanden sich die Patientinnen in einer vergleichbaren Phase der Erkrankung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Ist die Studienpopulation repräsentativ für die Zielpopulation?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Nachbeobachtung / Patientenfluss</b>			
3a	War die Nachbeobachtungszeit adäquat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3b	Wurde der Patientenfluss lückenlos und nachvollziehbar beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	War die Rate der Teilnehmer an den Nachbeobachtungen adäquat? <sup>a</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Messung prognostischer Faktoren</b>			
5	Waren die prognostischen Faktoren klar definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Wurden die prognostischen Faktoren adäquat gemessen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Standen die prognostischen Faktoren für einen ausreichend großen Teil der Patientinnen zur Verfügung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Waren die Teilnehmer bezüglich der prognostischen Information verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Messung der Endpunkte</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Waren die Endpunkte klar definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Wurden die Endpunkte adäquat gemessen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
11	Wurden die Endpunkte verblindet bezüglich prognostischer Faktoren festgelegt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(Fortsetzung)

**Anhang E-4 (Fortsetzung) – Bewertung des Verzerrungspotenzials von Prognosestudien**

Item	Frage	ja	nein	unklar
	<b>Statistische Analyse / Umgang mit Störgrößen (Confounder)</b>			
12	Wurden alle wichtigen Störgrößen adäquat berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
13	Wurden alle Behandlungen, die während der Nachbeobachtungszeit durchgeführt wurden, standardisiert oder randomisiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Sonstige Aspekte</b>			
14	Ergebnisunabhängige Berichterstattung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
15	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Gesamtbewertung des Verzerrungspotenzials</b>		hoch <input type="checkbox"/>	niedrig <input type="checkbox"/>	
a: Eine Follow up-Rate $\geq 80$ % wird als adäquat betrachtet.				

**Anhang E-5 – Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse von Diagnose – und Prognosestudien**

Item	Frage	QUADAS-Item	ja	nein	unklar
1	Repräsentativität des Patientenspektrums?	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
2	Übertragbarkeit Index- und Referenztest?	8 und 9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
4	Übertragbare Hintergrundinformationen?	12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
5	Stand der Technik übertragbar?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
6	Qualifikation der Untersucher übertragbar?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
7	Qualität der Geräte übertragbar?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
<b>Gesamtbewertung der Übertragbarkeit</b>		Die Übertragbarkeit wird als gegeben angesehen			<input type="checkbox"/>
		Es gibt Anhaltspunkte für eine eingeschränkte Übertragbarkeit			<input type="checkbox"/>