

## **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