

Health Technology Assessment

Schriftenreihe des Deutschen Instituts für
Medizinische Dokumentation und Information
im Auftrag des Bundesministeriums für
Gesundheit und Soziale Sicherung

Reihenherausgeber:

Friedrich Wilhelm Schwartz

Ansgar Gerhardus

Johannes Köbberling

Heiner Raspe

J.-Matthias Graf von der Schulenburg

Band 24

Positronen-Emissions-Tomographie

Systematische Übersichten zur Wirksamkeit bei
ausgewählten Indikationen

Verfasser:

PD Dr. med. Matthias Perleth, MPH^{1,2}
Dr. med. Ansgar Gerhardus, M.A.²
Marcial Velasco-Garrido^{2,3}

¹ AOK-Bundesverband
Dependance Berlin

² Medizinische Hochschule Hannover
Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin und
Gesundheitssystemforschung

³ Technische Universität Berlin
Institut für Gesundheitswissenschaften
Fachgebiet Management im Gesundheitswesen



Asgard-Verlag · Sankt Augustin

In der Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung werden Forschungsergebnisse, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt der jeweiligen Autorin bzw. dem jeweiligen Autor.

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Alle Rechte vorbehalten.

© 2003 by Asgard-Verlag Dr. Werner Hippe GmbH,

Einsteinstraße 10 · 53757 Sankt Augustin

Telefon (0 22 41) 31 64-0

Telefax (0 22 41) 31 64 36

Internet: www.asgard.de

E-Mail: Info@asgard.de

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmung und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronische Systeme.

Titel-Nummer 270024

ISBN 3-537-27024-0

Druck: ICS Kommunikations-Service GmbH, Bergisch Gladbach

Gedruckt auf säurefreiem, alterungsbeständigem und chlorfreiem Papier.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VII
English Abstract	XIX
English Executive Summary.....	XI
A Abstract.....	1
B Executive Summary	3
C Hauptdokument	7
C.1 Policy Question.....	7
C.2 Einführung und Hintergrund.....	8
C.2.1 Beschreibung der Zielkonditionen	9
C.2.1.1 Onkologie	11
C.2.1.1.1 Stadieneinteilung (Staging von Tumoren)	13
C.2.1.1.2 Bronchialkarzinom.....	19
C.2.1.1.3 Kolorektales Karzinom	20
C.2.1.1.4 Mamma-Karzinom.....	21
C.2.1.1.5 Malignes Melanom	23
C.2.1.1.6 Prostatakarzinom	24
C.2.1.2 Neurologie/Psychiatrie – Epilepsien	26
C.2.2 Beschreibung der Technologie.....	28
C.2.2.1 Physikalische Grundlagen.....	29
C.2.2.2 Radiochemische und radiopharmazeutische Aspekte.....	32
C.2.2.3 Strahlenschutzaspekte.....	35
C.2.2.4 Qualitätssicherung	36
C.2.3 Diffusion und Nutzung der PET-Technologie.....	36
C.3 Forschungsfragen	38
C.4 Methodik.....	39
C.4.1 Informationsquellen und Recherchen	39
C.4.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	39
C.4.3 Bewertung der Qualität diagnostischer Studien	40
C.4.4 Bewertung der prognostischen Studien	41
C.5 Ergebnisse der Literaturrecherche	42
C.6 Darstellung der Ergebnisse und Diskussion.....	43
C.6.1 PET in der Diagnostik des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms...43	

C.6.1.1	Darstellung der Ergebnisse	43
C.6.1.1.1	Ergebnisse der HTA-Berichte.....	43
C.6.1.1.2	Ergebnisse der Metaanalysen.....	46
C.6.1.1.3	Ergebnisse der Primärstudien.....	49
C.6.1.2	Diskussion der methodischen Qualität der Literatur.....	68
C.6.1.2.1	Methodische Qualität der HTA-Berichte und Metaanalysen.....	68
C.6.1.2.2	Methodische Qualität der Primärstudien	69
C.6.1.3	Inhaltliche Diskussion und Bewertung.....	69
C.6.1.3.1	Staging.....	69
C.6.1.3.2	Prognostische Aussagekraft der PET	70
C.6.1.3.3	Diagnostische Aussagekraft der PET bei der Rezidivdiagnostik nach Primärtherapie.....	71
C.6.1.3.4	Dignitätsbeurteilung von Lungenrundherden.....	72
C.6.2	PET in der Diagnostik des kolorektalen Karzinoms.....	73
C.6.2.1	Darstellung der Ergebnisse	73
C.6.2.1.1	Ergebnisse der HTA-Berichte.....	73
C.6.2.1.2	Ergebnis der Metaanalyse.....	74
C.6.2.1.3	Ergebnisse der Primärstudien	76
C.6.2.2	Diskussion der methodischen Qualität der Literatur.....	86
C.6.2.2.1	Methodische Qualität der HTA-Berichte und Metaanalysen.....	86
C.6.2.2.2	Methodische Qualität der Primärstudien	86
C.6.2.3	Inhaltliche Diskussion und Bewertung.....	87
C.6.2.3.1	Initiales Staging.....	87
C.6.2.3.2	Rezidivdiagnostik	87
C.6.2.3.3	Detektion von intra- und extrahepatischen Metastasen.....	87
C.6.3	PET in der Diagnostik des Mamma-Karzinoms	88
C.6.3.1	Darstellung der Ergebnisse	88
C.6.3.1.1	Ergebnisse der HTA-Berichte.....	88
C.6.3.1.2	Ergebnisse der Primärstudien	91
C.6.3.2	Inhaltliche Diskussion und Bewertung.....	107
C.6.3.2.1	Dignität von Tumoren in der Brust.....	107
C.6.3.2.2	Entdeckung von axillären Lymphknotenmetastasen	108
C.6.3.2.3	Entdeckung von Fernmetastasen.....	109
C.6.3.2.4	Suche nach Rezidiven.....	109
C.6.3.2.5	Nutzen der PET für die Therapieplanung	110
C.6.3.2.6	Bestimmung der Hormonrezeptoreigenschaften	110
C.6.4	PET in der Diagnostik des malignen Melanoms	110
C.6.4.1	Darstellung der Ergebnisse	111
C.6.4.1.1	Ergebnisse der Metaanalysen.....	111
C.6.4.1.2	Ergebnisse der Primärstudien	114
C.6.4.2	Diskussion der methodischen Qualität der Primärstudien.....	126
C.6.4.3	Inhaltliche Diskussion und Bewertung.....	126
C.6.5	PET in der Diagnostik des Prostatakarzinoms	128
C.6.5.1	Ergebnisse der Primärstudien	128
C.6.5.2	Inhaltliche Diskussion und Bewertung.....	128
C.6.6	PET in der Epilepsie-Diagnostik	133

C.6.6.1	Darstellung der Ergebnisse	134
C.6.6.1.1	Ergebnisse der HTA-Berichte	134
C.6.6.1.2	Auswertung zusätzlich identifizierter Primärstudien zur Epilepsie	136
C.6.6.2	Diskussion der methodischen Qualität der Primärstudien	148
C.6.6.3	Inhaltliche Diskussion und Bewertung	148
C.6.7	Zusammenfassende Diskussion	150
C.6.7.1	Methodik	150
C.6.7.2	Inhaltliche Diskussion	153
C.7	Schlussfolgerungen	157
C.8	Literatur	160
C.8.1	Allgemeine Literatur	160
C.8.2	Eingeschlossene Literatur	163
C.8.3	Ausgeschlossene Literatur	172
D	ANHANG	185

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Gegenwärtig in der Literatur diskutierte Indikationen für PET	10
Tabelle 2:	Sterbefälle ausgewählter Malignome Deutschland 1997	12
Tabelle 3:	Stadieneinteilungen der diskutierten Tumorarten	14
Tabelle 4:	Häufigkeit von Epilepsien pro 100.000 Personen in entwickelten Ländern	26
Tabelle 5:	Einfluss von technischen Faktoren und Störeffekten auf die Bildqualität	32
Tabelle 6:	Halbwertszeit und Dosisleistungskonstante einiger Radionuklide	35
Tabelle 7:	Wichtige Begriffe und Maßeinheiten der Radioaktivität	36
Tabelle 8:	Aufteilung der eingeschlossenen Dokumente nach Publikationstyp	42
Tabelle 9:	Übersicht über zusätzlich identifizierte Primärstudien PET beim Bronchialkarzinom	56
Tabelle 10:	Prozentuale Verteilung der Stadien und Untersuchungs- zeiträume bei Prognosestudien nach primärer Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchial-CA	71
Tabelle 11:	Ergebnisse der Studie von Trampal (1999)	78
Tabelle 12:	PET beim kolorektalen Karzinom: Charakteristika und Ergebnisse der Studien	80
Tabelle 13:	Übersicht über Primärstudien PET beim Mammakarzinom	96
Tabelle 14:	Diagnostische Wertigkeit bei Tumoren in der Brust	107
Tabelle 15:	Diagnostische Wertigkeit von axillären Lymphknotenmetastasen beim primären Mammakarzinom	108
Tabelle 16:	Diagnostische Wertigkeit von Fernmetastasen beim primären Mammakarzinom	109
Tabelle 17:	Diagnostische Wertigkeit bei Rezidiven nach primärem Mammakarzinom	109
Tabelle 18:	Übersicht über zusätzlich identifizierte Primärstudien PET beim Melanom	117

Tabelle 19:	PET beim Prostatakarzinom: Charakteristika und Ergebnisse der Studien, nach Qualität sortiert	130
Tabelle 20:	Übersicht über zusätzlich identifizierte Primärstudien PET in der Epilepsie.....	138
Tabelle 21:	Bewertungsschema der interdisziplinären Konsensuskonferenz Neuro-PET	148
Tabelle 22:	Hierarchisches Modell der Evaluierung diagnostischer Tests	151
Tabelle 23:	Gegenüberstellung von Kostenübernahmeregelungen bzw. Empfehlungen in verschiedenen Gesundheitssystemen im Vergleich zu den Empfehlungen dieses HTA-Berichts.....	155
Tabelle 24:	Empfehlungen (Ia/Ib) für den Einsatz von PET durch die Onko-PET III-Konsensuskonferenz.....	156

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Krebstodesfälle in Deutschland 1998.....	11
Abbildung 2:	Mortalitätstrends für einige Krebserkrankungen, Männer und Frauen.....	12
Abbildung 3:	Schemazeichnung eines Zyklotrons.....	34
Abbildung 4:	Chemische Formel von 2-[¹⁸ F]Fluor-deoxy-D-glukose (FDG).....	34

Abkürzungsverzeichnis

¹¹ C-AMT	[¹¹ C]Methyl-L-Tryptophan
¹¹ C-FMZ	¹¹ C-Flumazenil
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AHCPR	U.S. Agency for Health Care Policy and Research
AHQR	siehe AHCPR ; aktuelle Bezeichnung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	akrolentiginöses Melanom
BGO	Wismutgermanganat
BRCA	Breast Cancer
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CA	Karzinom
CA 19-9	Carbohydrat-Antigen 19/9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CI	Confidence Intervall
CT	Computer Tomographie
CYFRA	Cytokeratin
DAR	Differential Absorption Ration
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOR	Diagnostische Odds Ratio
ECRI	Emergency Care Research Institute
ED	extensive diseased
EEG	Elektroenzephalogramm
ER	Östradiolrezeptorstatus
FBP	Filtered Back Projection
FDG	2-[¹⁸ F]Fluor-deoxy-D-glukose
FES	[¹⁸ F]fluoro-17β-estradiol
FLE	Frontallappenepilepsie
FPR	false-positive rate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherungen
GMP	Good Manufacturing Practice
HTA	Health Technology Assessment
HWZ	Halbwertszeit
ICES	Institut for Clinical Research
ICD-9	International Classification of Disease, 9. Revision
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
LD	limited diseased
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo-Maligna-melanom
LogOR	Logarithmus des Odds Ratio
LSO	Lutetiumoxyorthosilikat
Mab	Monoclonal-Antibody
MEG	Magnetresonanzenzephalographie

MRS	Magnetresonanz-Spektroskopie
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
MSAC	Medicare Services Advisory Committee
NM	noduläres Melanom
NSCL	non-small cell lung (Nicht-kleinzelliges Lungen(karzinom))
NBZ	Nachbeobachtungszeit
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NIH	Northern Inyo Hospital (Epilepsiezentrum in den USA)
NPV	Negative Predictive Value
Ns	Nanosekunde
OR	Odds Ratio
OSEM	Ordered Subset Expectation Maximization
Pat.	Patienten / Patientinnen
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPV	Positive Predictive Value
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RCT	Randomised Controlled Trial
ROC	Receiver Operating Characteristic
Sens.	Sensitivität
SNB	Sentinel-Lymphknotenbiopsie
SPECT	Single-Photon Emissions-Computertomographie
Spez.	Spezifität
SROC	Summary Receiver Operator Characteristics Curve
SSM	superfiziell spreitendes Melanom
STARD	Standards for Reporting Diagnostic Accuracy
SUV	Standardised uptake values
TIA	Transitorisch-ischämische Attacke
TLE	Temporallappenepilepsie
TPA	Tissue Polypeptid Antigen
TSC	tuberous sclerosis complex / Tuberöse Sklerose
TPR	true-positive rate
Tu.	Tumor
V.a.	Verdacht auf

English Abstract

Background and aim of the study: Positron emission tomography (PET) is a diagnostic technology in nuclear-medicine that can be potentially useful in the diagnosis and management of a broad range of conditions from the following medical specialties: cardiology, neurology, psychiatry and oncology. In this report we assessed the value of PET in the diagnosis and management of the following conditions:

- Oncology: non-small-cell bronchogenic lung carcinoma, colorectal cancer, breast cancer, melanoma and prostate cancer
- Neurology: therapy-resistant epilepsy

Methods: A systematic literature search was conducted covering all relevant medical and HTA-databases. The bibliographic search covered the period from 1990 to 2000 and was updated in December 2001. Documents included were classified into: HTA-reports, systematic reviews, meta-analyses and primary research articles. To be included in this report, primary research articles should fulfil following criteria:

- Prospective design, comparison between at least two alternatives.
- Construction of contingency table with data extracted from the publication should be possible.
- Reference standar used for all patients.
- Reporting of image-gain and -reconstruction correction methods.
- Use of full-ring-scanner.

Results and Conclusions: A total of 24 secondary research documents and 83 primary research articles were included. The amount and the quality of evidence for the evaluated conditions was sparse. Only few of the research questions could be answered relying on sound scientific evidence. Main constraints were: lack of generalisability due to very limited number of participants, high risk of systematic bias due to design issues and limited reporting quality.

Most of the papers evaluated diagnostic accuracy and only a few of them assessed the value of PET in the clinical management (health outcomes). Results for the different conditions and indications can be summarised as follows:

- Non-small-cell bronchogenic lung carcinoma: All included studies had evaluated the value of PET in either the diagnosis of non-small-cell bronchogenic lung carcinoma or in the assessment of pulmonary nodes and focal mass lesions. We included 4 HTA-reports, 3 meta-analyses and 23 primary research papers which included a total of 1,495 patients. The following indications were evaluated in the literature:
 - Staging: PET seems to be useful in the preoperative assessment of regional lymph node involvement (N-staging) in patients with non-small-cell lung carcinoma (overall sensitivity 93,9% and overall specificity 77,8% for focal lung mass up to 4 cm diameter). The information obtained in addition to CT can be used to decide about the operability of the mass. The combination of both procedures (CT and PET) results in higher accuracy as compared to PET alone. PET is not useful for the assessment of tumour size (T-staging). Assessment of the presence of metastases (M-staging) was evaluated in only few studies which found PET to be more accurate than other imaging techniques, with exception of FDG-PET in the identification of brain metastases. Evidence was however sparse and does not allow definite conclusions.

- Relapse assessment: PET seems to be more sensitive and specific than CT. However evidence was sparse again and recommendations on the use of PET in the follow-up of patients after potentially curative resection of the tumour should be made with caution.
- Prognosis assessment: The limited validity of research concerning this topic does not allow any conclusions regarding the role of PET for prognosis assessment.
- Assessment of focal masses in the lung: PET is accurate in the assessment of the malignancy of focal lesions in the lung of >1cm. This was shown in studies which used biopsy and clinical follow-up as reference standards for positive and negative findings respectively.
- Colorectal cancer: The following indications were evaluated in the literature:
 - Preoperative Staging: No conclusions can be drawn from the available evidence.
 - Relapse assessment: PET showed to be more accurate than other imaging techniques in relapse-diagnosis (identification of metastasis). This finding was concordant across all studies, however their quality was limited. We recommend further evaluation within randomised controlled trials of the value of PET for the clinical management of patients with colorectal cancer.
 - Detection of intra- and extra-hepatic metastases: Liver metastases are difficult to detect with PET, probably due to masking effects. The value of PET in the detection of extra-hepatic metastases should be further evaluated within randomised controlled trials, as preliminary findings indicate that PET could change clinical management in 20-40% of patients.
- Breast cancer: The use of PET as a routine diagnostic test for the assessment of breast nodes, lymph node involvement, distant metastasis, relapse, or the characterisation of hormone-receptors can not be recommended.
- Melanoma: PET is being used for staging (detection of metastases). Sensitivity and specificity of PET in the detection of lesions >1cm are high (with the exception of metastases localised in the lung).
- Prostate cancer: Basing on the available evidence the use of PET can not be recommended.
- Epilepsy: The use of FDG-PET can be recommended for the localisation of epileptic foci in patients with therapy-resistant temporal lobe epilepsy, when preoperative assessment with invasive diagnostic techniques is rejected by the patient. A decision based on PET-findings should only be taken when MRI does not show contradictory findings (especially concerning the side of the focus).

English Executive Summary

Background: Positron emission tomography (PET) is a diagnostic technology in nuclear-medicine that can be potentially useful in the diagnosis and management of a broad range of conditions from the following medical specialities: cardiology, neurology, psychiatry and oncology. Technical developments in the past years have led to a broadening of potential indications for the use of PET. In Germany, about 20,000 patients are examined yearly in approximately 70 centres. Presumably a considerable proportion of them is examined for indications which to date have not been adequately evaluated.

With the present report we aimed at assessing the value of PET in the diagnosis and management of the following conditions:

- Oncology: non-small-cell broncogenic lung carcinoma, colorectal cancer, breast cancer, melanoma and prostate cancer
- Neurology: therapy-resistant epilepsy

Research questions:

- How is the quality and validity of the studies evaluating PET?
- For which indications do we have evidence that the use of PET will have a benefit as a substitute for or in addition to other diagnostic techniques?
- For which areas is further evaluation needed?

Methods: All relevant biomedical databases were searched using a highly sensitive search strategy. The bibliographic search covered the period from 1990 to 2000 and was updated in December 2001. A total of 10,784 potentially relevant documents were identified and checked for relevance. 812 (7,5% of the initially identified) papers were ordered and analysed in detail. Documents included were classified into: HTA-reports, systematic reviews, meta-analyses and primary research articles. To be included in our report, primary research articles should fulfil the following criteria:

- Prospective design, with comparison between at least two alternatives.
- Construction of contingency table with data extracted from the publication should be possible.
- The reference standard was used for all patients.
- Reporting of image-gain and -reconstruction correction methods.
- Use of full-ring-scanner.

The quality of the studies was appraised following the evaluation framework from Flynn & Adams (1996). Results of quality appraisal are reported besides findings of the studies in summary evidence tables. A total of 24 secondary research documents and 83 primary research articles were included in the present report. Heterogeneity did not allow for meta-analyses in any of the indications evaluated.

Results and Discussion: Results for the different conditions and indications can be summarised as follows:

- Non-small-cell broncogenic lung carcinoma: All included studies had evaluated the value of PET in either the diagnosis of non-small-cell broncogenic lung carcinoma or in the assessment of pulmonary nodes and focal mass lesions. We included 4 HTA-reports, 3 meta-analyses and 23 primary research papers which included a total of 1,495 patients. The following indications were evaluated in the literature:

- Staging: PET seems to be useful in the preoperative assessment of regional lymph node involvement (N-staging) in patients with non-small-cell lung carcinoma (overall sensitivity 93,9% and overall specificity 77,8% for focal lung mass up to 4 cm diameter). The information obtained in addition to CT can be used to decide about the operability of the mass. The combination of both procedures (CT and PET) results in higher accuracy as compared to PET alone. PET is not useful for the assessment of tumour size (T-staging). Assessment of the presence of metastases (M-staging) was evaluated in only few studies which found PET to be more accurate than other imaging techniques, with exception of FDG-PET in the identification of brain metastases. Evidence was however sparse and does not allow definite conclusions.
- Relapse assessment: PET seems to be more sensitive and specific as CT. However evidence was sparse again and recommendations on the use of PET in the follow-up of patients after potentially curative resection of the tumour should be made with caution.
- Prognosis assessment: The limited validity of research concerning this topic does not allow any conclusions regarding the role of PET for prognosis assessment.
- Assessment of focal masses in the lung: PET is accurate in the assessment of the malignancy of focal lesions in the lung of >1cm. This was shown in studies which used biopsy and clinical follow-up as reference standards for positive and negative findings respectively.
- Colorectal cancer: The following indications were evaluated in the literature:
 - Preoperative Staging: No conclusions can be drawn from available evidence
 - Relapse assessment: PET showed to be more accurate than other imaging techniques in relapse-diagnosis (identification of metastasis). This finding was concordant across all studies, however their quality was limited. We recommend further evaluation within randomised controlled trials of the value of PET for the clinical management of patients with colorectal cancer.
 - Detection of intra- and extra-hepatic metastasis: Liver metastasis are difficult to detect with PET, probably due to masking effects. The value of PET in the detection of extra-hepatic metastasis should be further evaluated within randomised controlled trials, as preliminary findings indicate that PET could change clinical management in 20-40% of patients.
- Breast cancer: The following indications were evaluated in the literature:
 - Assessment of breast tumours: PET shows a sensitivity of only 80% in the detection of malignant lesions after mammography. The use of PET can thus not be recommended as an alternative to biopsy.
 - Assessment of lymph-node involvement: The generalised use of PET cannot be recommended for this indication. In adequately designed trials (including statistical power calculations) it might be possible to identify subgroups in which PET could play a role in the evaluation of lymph-node involvement.
 - Detection of distant metastases: Studies identified were of poor quality so that there is currently no basis for recommending the use of PET for this indication.
 - Relapse assessment: Currently there is a lack of studies so that at present no recommendation can be given for this indication.
 - Characterisation of hormone-receptors: Research concerning the role of PET in the identification and characterisation of hormone-receptors is still in the experimental phase. No conclusions can be drawn yet.

- Value of PET in the clinical management: No conclusions concerning this aspect can be drawn from the literature analysed.
- Melanoma: PET is being used for staging (detection of metastasis). Sensitivity and specificity of PET in the detection of lesions >1cm are high (with the exception of metastases localised in the lung). The advantage of PET is the possibility of whole-body scans, since the localisation of melanoma metastasis is not predictable at all. However, at present evidence is not sufficiently convincing to recommend the routine use of PET in melanoma staging.
- Prostate cancer: Basing on available evidence the use of PET can not be recommended.
- Epilepsy: The use of FDG-PET can be recommended for the localisation of epileptic foci in patients with therapy-resistant temporal lobe epilepsy, when preoperative assessment with invasive diagnostic techniques is rejected by the patient. A decision based on PET-findings should only be taken when MRI does not show contradictory findings (especially concerning the side of the focus).

Recommendations for further research:

Methodological: A standard for reporting research concerning PET should be consented, similar to CONSORT-statement. Prospective, randomised controlled trials are needed to evaluate the actual value of PET in clinical management. The following standards should be kept in studies of PET: ex-ante hypothesis formulation, power-calculations, blinded assessment of PET findings, multicentric design (more patients can be recruited in shorter periods).

Clinical: *Breast-cancer*: PET could play a role in the detection of distant metastases. This topic should be assessed in well designed-studies with verification of findings during follow-up. Studies concerning relapse assessment should evaluate PET as an alternative and in addition to other diagnostic techniques. This could be done comparing results from a group of observers blinded for the findings of the other techniques (alternative) with a group of observers which have access to such findings (use in addition). The aim of these investigations should be the evaluation of changes in clinical management and the impact of PET on health outcomes. *Epilepsy*: The value of PET on surgery planning for temporal-lobe therapy-resistant epilepsy should be evaluated.

Conclusions: Overall quality and validity of available evidence can be described as sparse. The main constraints were: lack of generalisability due to very limited number of participants, high risk of systematic bias due to design issues and limited reporting quality.

Most of the papers evaluated diagnostic accuracy and only a few of them assessed the value of PET in the clinical management (health outcomes).

Basing on the gaps we identified, we formulated some recommendations for further research. Their implementation could help to clarify open questions relying on valid evidence.

A Abstract

Hintergrund und Forschungsfragen: Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist eine nuklearmedizinische diagnostische Technologie mit zahlreichen potenziellen Anwendungen in Kardiologie, Neurologie/Psychiatrie und Onkologie. In dem vorliegenden Bericht wurde die Studienlage, der klinische Nutzen und der weitere Evaluationsbedarf der PET für die folgenden Indikationen untersucht: Onkologie: Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, kolorektales Karzinom, Mamma-Karzinom, malignes Melanom, Prostatakarzinom. Neurologie: therapierefraktäre Epilepsie.

Methodik: Relevante biomedizinische Datenbanken wurden mit einer sensitiven Suchstrategie nach Metaanalysen, HTA-Berichten, systematischen Übersichtsarbeiten und Primärstudien für den Zeitraum von 1990 bis Frühjahr 2000 durchsucht und Ende 2001 aktualisiert. Primärstudien mussten folgende Kriterien erfüllen:

- prospektive Studie, die einen Vergleich beinhalten musste
- Konstruktion einer Vierfeldertafel aus den Angaben möglich
- Verwendung eines Referenztests / Goldstandards bei allen Patienten
- Angabe der Korrekturmethode bei der Bildakquisition und -rekonstruktion
- Verwendung von Vollringscannern

Ergebnisse und Schlussfolgerungen: Insgesamt konnten für die ausgewählten Indikationen 24 Sekundäranalysen und 83 Primärstudien eingeschlossen werden. Die Studienlage ist für die untersuchten Indikationen als schlecht einzuschätzen, nur für wenige Einzelfragen konnten Empfehlungen auf einer guten Evidenzbasis abgegeben werden. Hauptprobleme waren: unzureichendes Design, kleine Patientenzahl, verschiedene systematische Verzerrungen (Bias) und mangelhafte Berichtsqualität. Fast alle Studien bezogen sich auf die diagnostische Genauigkeit, und nur wenige auf die Evaluierung des diagnostischen oder therapeutischen Nutzens der PET. Im folgenden werden die Ergebnisse und Empfehlungen für die untersuchten Indikationen getrennt aufgeführt.

- Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Alle identifizierten und eingeschlossenen Studien untersuchten die diagnostische Wertigkeit der PET beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom bzw. die Dignitätsbeurteilung von unklaren Lungenrundherden. 4 Einzelfragstellungen wurden untersucht:
 - Staging: PET kann zum präoperativen Management von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchial-CA eingesetzt werden, um zusätzliche Informationen zum N-Staging nach CT und damit zur Operabilität der Patienten zu erhalten (Sensitivität und Spezifität für Lungenrundherde bis 4 cm Durchmesser 93,9% und 77,8%). Bei einigen Studien wurde eine kombinierte Beurteilung von PET und CT durchgeführt, die diagnostische Genauigkeit wurde dadurch gegenüber der isolierten PET-Befundung erhöht. Die PET ist prinzipiell nicht für das T-Staging geeignet. Für das M-Staging lagen nur wenige Studien vor; diese zeigten eine Überlegenheit gegenüber anderen bildgebenden Verfahren mit Ausnahme der FDG-PET bei Gehirnmetastasen. Eine abschließende Beurteilung ist aufgrund der unzureichenden Evidenz nicht möglich.
 - Rezidivdiagnostik: Hinsichtlich Sensitivität und Spezifität erscheint die PET der CT überlegen. Aufgrund unzureichender Evidenz kann derzeit aber nur mit Vorbehalt davon ausgegangen werden, dass PET in der Rezidivdiagnostik bei

Patienten nach potentiell kurativer Therapie gegenüber dem CT einen zusätzlichen Nutzen bringt.

- Prognostische Aussagekraft: Eine sichere Aussage ist wegen der methodischen Limitationen der vorhandenen Studien derzeit nicht möglich.
- Lungenrundherde: Insgesamt erweist sich PET als ausreichend genau für die Dignitätsbeurteilung von Lungenrundherden über 1 cm Größe mit nachfolgender confirmatorischer Biopsie nach positivem PET-Befund und Beobachtung nach negativem PET-Befund bei Patienten mit niedrigem Risiko.
- Kolorektales Karzinom: Dieser Indikation lagen 3 Detailfragen zugrunde:
 - präoperative Diagnostik, Primärstaging: Für diese Indikation ist keine ausreichende Evidenz vorhanden, um eine positive oder negative Empfehlung auszusprechen.
 - Rezidivdiagnostik: Die Studien zeigen übereinstimmend eine Tendenz zur Überlegenheit der PET in der Rezidivdiagnostik gegenüber konventioneller Bildgebung in Bezug auf die Detektion von Metastasen. Obwohl die Qualität der Studien als unzureichend eingestuft werden muss, sollte die PET für die Anwendung in dieser Indikation zumindest im Rahmen klinischer Studien empfohlen werden, um das Potenzial der Verbesserung des Patientenmanagements zu erschließen.
 - Detektion von intra- und extrahepatischen Metastasen: Die PET ist zur Detektion von Lebermetastasen aufgrund von Maskierungseffekten offenbar wenig geeignet. Für die Detektion von extrahepatischen Metastasen sollte die PET im Rahmen klinischer Studien evaluiert werden, da die vorliegenden Studien zeigen konnten, dass sich bei 20-40% der Patienten dadurch das therapeutische Vorgehen ändert.
- Mamma-Karzinom: Bei der Diagnostik des Mamma-Karzinoms kann für die Bewertung der Dignität von Brusttumoren, der Detektion von axillären Lymphknotenmetastasen, von Fernmetastasen und von Rezidiven sowie für die Bestimmung von Hormonrezeptoreigenschaften auf Grundlage der bisherigen Studienlage keine Empfehlung für den Einsatz der PET in der Routineversorgung ausgesprochen werden.
- Malignes Melanom: Bei dem Einsatz der PET beim malignen Melanom steht die Metastasensuche zum Primärstaging im Vordergrund. PET zeigte eine gute Sensitivität und Spezifität bei Metastasen über 1 cm Größe außerhalb der Lunge. Die vorhandenen Studien sind jedoch methodisch nicht ausreichend, um eine positive Empfehlung für einen Einsatz in der Routineversorgung abgeben zu können.
- Prostatakarzinom: Aufgrund der bisherigen Studienlage kann der Einsatz der PET in der Prostatakarzinomdiagnostik derzeit nicht empfohlen werden.
- Epilepsiediagnostik: Insgesamt lässt sich derzeit eine Empfehlung für den Einsatz von FDG-PET in der Epilepsiediagnostik nur für die Lokalisation von Anfallsherden bei therapieresistenter TLE aussprechen, allerdings auf der Basis unsicherer Evidenz. Diese Empfehlung muss auf den Fall eingeschränkt werden, dass a) eine invasive präoperative Diagnostik nicht präferiert wird; b) kein im Befund widersprüchliches MRT vorliegt (insbesondere relevant für die Lateralisierung).

B Executive Summary

Einleitung: Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist eine nuklearmedizinische diagnostische Technologie mit zahlreichen potenziellen Anwendungen in Kardiologie, Neurologie/Psychiatrie und Onkologie. Die technische Weiterentwicklung der PET hat in den letzten Jahren zur zunehmenden klinischen Nutzung geführt. Die damit verbundene Ausweitung des Indikationsspektrums bedingt die Frage nach der diagnostischen Wertigkeit der PET. Derzeit werden pro Jahr in Deutschland rund 20.000 Patienten in rund 70 Standorten mittels PET untersucht; ein hoher Anteil davon vermutlich in Indikationsbereichen, für die bisher noch keine Sicherheit über den diagnostischen Nutzen besteht. Dieser HTA-Bericht enthält für einige ausgewählte Indikationen systematische Literaturübersichten.

Die folgenden Indikationen wurden in diesem Bericht bearbeitet: Onkologie: Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, kolorektales Karzinom, Mamma-Karzinom, malignes Melanom, Prostatakarzinom. Neurologie: therapierefraktäre Epilepsie.

Forschungsfragen: Im Kontext dieses Berichts wurden die folgenden Fragestellungen formuliert:

- Wie ist die Studienlage in den untersuchten Indikationen hinsichtlich Qualität und Design einzuschätzen?
- Für welche der untersuchten Indikationen ist ein zusätzlicher klinischer Nutzen der PET als additive oder substitutive diagnostische Maßnahme gesichert und kann empfohlen werden?
- Welche Empfehlungen können für die weitere Evaluation der PET abgeleitet werden?

Methodik: Relevante biomedizinische Datenbanken wurden mit einer sensitiven Suchstrategie nach Metaanalysen, HTA-Berichten, systematischen Übersichtsarbeiten und Primärstudien durchsucht (Suchstrategie im Anhang). Die Recherche wurde im Frühjahr 2000 durchgeführt und Ende 2001 aktualisiert. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre ab 1990 begrenzt. Insgesamt wurden 10.784 Dokumente identifiziert und auf Relevanz überprüft. 812 Artikel (7,5%) wurden bestellt. Eingeschlossen wurden HTA-Berichte, Metaanalysen, systematische Reviews und Primärstudien. Letztere mussten folgende Kriterien erfüllen:

- prospektive Studie, die einen Vergleich beinhalten musste
- Konstruktion einer Vierfeldertafel aus den Angaben möglich
- Verwendung eines Referenztests / Goldstandards bei allen Patienten
- Angabe der Korrekturmethode bei der Bildakquisition und -rekonstruktion
- Verwendung von Vollringscannern

Die Bewertung der Qualität wurde anhand des Schemas von Flynn & Adams (1996) vorgenommen. Die Qualitätsbewertung ist in den Datenextraktionstabellen enthalten. Insgesamt konnten in den ausgewählten Indikationen 24 Sekundäranalysen und 83 Primärstudien eingeschlossen werden. Aufgrund der zu großen Heterogenität der Studien wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

Ergebnisse und Diskussion: Im folgenden werden die Ergebnisse und Empfehlungen für die untersuchten Indikationen getrennt aufgeführt.

- Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Alle identifizierten und eingeschlossenen Studien untersuchten die diagnostische Wertigkeit der PET beim nicht-

kleinzelligen Bronchiolkarzinom bzw. die Dignitätsbeurteilung von unklaren Lungenrundherden. In die Auswertung kamen 4 HTA-Berichte, 3 Metaanalysen und 23 Primärstudien mit insgesamt 1.495 Patienten. 4 Einzelfragestellungen wurden untersucht: diagnostische Aussagekraft der PET beim N-Staging beim nicht-kleinzelligen Bronchial-CA und bei der Rezidivdiagnostik nach Primärtherapie, prognostische Aussagekraft im Hinblick auf Überlebenszeit und PET bei der Dignitätsbeurteilung von Lungenrundherden. Für alle Fragestellungen wird die (invasive) Abklärung positiver PET-Befunde empfohlen und ein klinisches Follow-up bei negativem PET.

- Staging: Insgesamt kann gefolgert werden, dass PET zum präoperativen Management von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchial-CA eingesetzt werden kann, um zusätzliche Informationen zum N-Staging nach CT und damit zur Operabilität der Patienten zu erhalten (Sensitivität und Spezifität für Lungenrundherde bis 4 cm Durchmesser 93,9% und 77,8%). Bei einigen Studien wurde eine kombinierte Beurteilung von PET und CT durchgeführt. Die diagnostische Genauigkeit wurde dadurch gegenüber der isolierten PET-Befundung erhöht. Die PET ist prinzipiell nicht für das T-Staging geeignet. Für das M-Staging lagen nur wenige Studien vor; diese zeigten eine Überlegenheit gegenüber anderen bildgebenden Verfahren mit Ausnahme der FDG-PET bei Gehirnmetastasen. Eine abschließende Beurteilung ist aufgrund der unzureichenden Evidenz nicht möglich.
- Rezidivdiagnostik: Hinsichtlich Sensitivität und Spezifität erscheint die PET der CT überlegen. Aufgrund unzureichender Evidenz kann derzeit aber nur mit Vorbehalt davon ausgegangen werden, dass PET in der Rezidivdiagnostik bei Patienten nach potentiell kurativer Therapie gegenüber dem CT einen zusätzlichen Nutzen bringt.
- Prognostische Aussagekraft: Eine sichere Aussage ist wegen der methodischen Limitationen der vorhandenen Studien derzeit nicht möglich.
- Lungenrundherde: Insgesamt erweist sich PET als ausreichend genau für die Dignitätsbeurteilung von Lungenrundherden über 1 cm Größe mit nachfolgender konfirmatorischer Biopsie nach positivem PET-Befund und Beobachtung nach negativem PET-Befund bei Patienten mit niedrigem Risiko.
- Kolorektales Karzinom: Dieser Indikation lagen 3 Detailfragen zugrunde: präoperative Diagnostik, Primärstaging; Rezidivdiagnostik und Detektion von intra- und extrahepatischen Metastasen.
 - präoperative Diagnostik, Primärstaging: Für diese Indikation ist keine ausreichende Evidenz vorhanden, um eine positive oder negative Empfehlung auszusprechen.
 - Rezidivdiagnostik: Die Studien zeigen übereinstimmend eine Tendenz zur Überlegenheit der PET in der Rezidivdiagnostik gegenüber konventioneller Bildgebung in Bezug auf die Detektion von Metastasen. Obwohl die Qualität der Studien als unzureichend eingestuft werden muss, sollte die PET für die Anwendung in dieser Indikation zumindest im Rahmen klinischer Studien empfohlen werden, um das Potenzial der Verbesserung des Patientenmanagements zu erschließen.
 - Detektion von intra- und extrahepatischen Metastasen: Die PET ist zur Detektion von Lebermetastasen aufgrund von Maskierungseffekten offenbar wenig geeignet. Für die Detektion von extrahepatischen Metastasen sollte die PET im Rahmen klinischer Studien evaluiert werden, da die vorliegenden Studien

zeigen konnten, dass sich bei 20-40% der Patienten dadurch das therapeutische Vorgehen ändert.

- **Mamma-Karzinom:** Die Wertigkeit der PET wurde für die folgenden Teilindikationen untersucht: Dignität von Brusttumoren, Entdeckung axillärer Lymphknotenmetastasen, Entdeckung von Fernmetastasen, Entdeckung von Rezidiven, Erkennung von Hormonrezeptoreigenschaften, Nutzen für die Therapieplanung.
 - **Bewertung der Dignität von Brusttumoren:** Die aus den Studien hervorgehende Sensitivität von etwa 80% erscheint als zu niedrig um den Verzicht auf eine Biopsie bei negativem PET-Befund zu rechtfertigen. Insofern ist die Prüfung der Dignität von Tumoren in der Mamma keine angemessene Indikation für die Untersuchung mit PET.
 - **Detektion axillärer Lymphknotenmetastasen:** Auch bei dieser Indikation kann aufgrund der aktuellen Datenlage eine Untersuchung mit PET in der regulären Versorgung nicht empfohlen werden. Eventuell ließen sich durch methodisch sorgfältige, möglichst multizentrische Studien mit vorheriger Power-Kalkulation spezifische Gruppen von Patientinnen identifizieren, die von einer solchen Untersuchung tatsächlich klinisch profitieren würden.
 - **Detektion von Fernmetastasen:** Aufgrund nur methodisch mangelhafter vorliegender Studien kann für diese Teilindikation derzeit keine Empfehlung abgegeben werden.
 - **Detektion von Rezidiven:** Aufgrund der bisherigen Studienlage kann keine Empfehlung zur Durchführung einer PET-Untersuchung zur Rezidivsuche beim Mammakarzinom abgegeben werden.
 - **Erkennung von Hormonrezeptoreigenschaften:** Die Bestimmung der Hormonrezeptoreigenschaften muss zum jetzigen Zeitpunkt als experimentell eingestuft werden.
 - **Nutzen für die Therapieplanung:** Für keine der beschriebenen Indikationen können aufgrund der vorliegenden Studien Schlussfolgerungen hinsichtlich eines Nutzens für die Therapieplanung gezogen werden.
- **Malignes Melanom:** Bei dem Einsatz der PET beim malignen Melanom steht die Metastasensuche zum Primärstaging im Vordergrund. PET zeigte eine gute Sensitivität und Spezifität bei Metastasen über 1 cm Größe außerhalb der Lunge. Ein wichtiger Vorteil der PET ist die Möglichkeit der Ganzkörperuntersuchung, da die Lokalisierung der Metastasen beim malignen Melanom unvorhersehbar ist. Die vorhandenen Studien sind jedoch methodisch nicht ausreichend, um eine positive Empfehlung für einen Einsatz in der Routineversorgung abgeben zu können.
- **Prostatakarzinom:** Aufgrund der bisherigen Studienlage kann der Einsatz der PET in der Prostatakarzinomdiagnostik derzeit nicht empfohlen werden.
- **Epilepsiediagnostik:** Insgesamt lässt sich derzeit eine Empfehlung für den Einsatz von FDG-PET in der Epilepsiediagnostik nur für die Lokalisation von Anfallsherden bei therapieresistenter TLE aussprechen, allerdings auf der Basis unsicherer Evidenz. Diese Empfehlung muss auf den Fall eingeschränkt werden, dass a) eine invasive präoperative Diagnostik nicht präferiert wird; b) kein im Befund widersprüchliches MRT vorliegt (insbesondere relevant für die Lateralisierung).

Forschungsempfehlungen:

- a) Methodisch: Etablierung eines Berichtsstandards für PET-Studien in Anlehnung an das CONSORT-Statement. Verstärkte Durchführung prospektiver randomisierter kontrollierter Studien zur Evaluierung diagnostischer-therapeutischer Strategien. Regelmäßige Powerkalkulation und *ex ante* formulierte Forschungshypothe-

sen. Verblindete und in zufälliger Befunderreihenfolge vorgenommene Bildauswertung. Verstärkte Durchführung multizentrischer Studien um die Patientenzahl zu erhöhen bzw. den Rekrutierungszeitraum zu reduzieren.

- b) Inhaltlich: Mammakarzinom: Um die potenziell wichtige Indikation der Suche nach Fernmetastasen zu untersuchen, sollten Studien durchgeführt werden, die positive und negative Befunde im Verlauf verifizieren. Studien zur Rezidivsuche sollten die Fragestellung PET als additive oder substitutive Maßnahme berücksichtigen. Dies könnte folgendermaßen geschehen: PET-Aufnahmen werden einer Gruppe von Auswertern ohne Kenntnisse der Vorbefunde vorgelegt (Substitution) und einer weiteren Gruppe mit Kenntnis der Vorbefunde (Addition). Es sollten Änderungen im Patientenmanagement verfolgt werden. Epilepsie: Es sollten gezielt Studien zur Fragestellung Verbesserung der Operationsplanung bei therapierefraktärer Temporallappenepilepsie durchgeführt werden.

Schlussfolgerungen: Die Studienlage ist für die untersuchten Indikationen als schlecht einzuschätzen, nur für wenige Einzelfragen konnten Empfehlungen auf einer guten Evidenzbasis abgegeben werden. Hauptprobleme waren unzureichendes Design, kleine Patientenzahl, verschiedene systematische Verzerrungen (Bias) und mangelhafte Berichtsqualität. Fast alle Studien bezogen sich auf die diagnostische Genauigkeit, und nur wenige auf die Evaluierung des diagnostischen oder therapeutischen Nutzens der PET.

Eine Reihe von methodischen und inhaltlichen Forschungsempfehlungen konnte aus der Kenntnis der vorliegenden Studien abgeleitet werden. Die Umsetzung dieser Empfehlungen sollte es ermöglichen, einen valideren Überblick über den Nutzen der PET zu erhalten.

C Hauptdokument

C.1 Policy Question

Obwohl die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) seit rund dreißig Jahren als diagnostische Technologie eingesetzt wird, hat sie sich in der medizinischen Routineversorgung erst allmählich verbreitet. Dies hängt damit zusammen, dass die PET lange Jahre vor allem zu Forschungszwecken im Bereich des Zentralnervensystems und der Kardiologie eingesetzt wurde. In den letzten Jahren wurden diese Erkenntnisse zunehmend auch für klinische Zwecke genutzt und die Bandbreite der Indikationen kontinuierlich erweitert. Dazu hat auch die Weiterentwicklung der Technologie (Tracer, Bildrekonstruktion, Auflösung) beigetragen. Mittlerweile spielen onkologische Indikationen die quantitativ wichtigste Rolle in der klinischen Routine.

Im Gegensatz zur Ausweitung der Indikationsstellung und der damit verbundenen klinischen Praxis ist die Evaluation der klinisch-diagnostischen Wertigkeit bzw. der Kosten-Effektivität nicht in entsprechendem Maße erfolgt.

Die PET ist eine technisch aufwändige und teure Untersuchungsmethode und es gilt eine Balance zwischen angemessenem Einsatz und den limitiert zur Verfügung stehenden Ressourcen im Gesundheitswesen zu finden. Dies wirft die Frage nach der Kostenübernahme in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf. Die zunehmende Verbreitung von PET-Einrichtungen auch im ambulanten Sektor hat bereits zu Beratungen im Bundesausschuss Ärzte / Krankenkassen geführt. Der Bundesausschuss Ärzte / Krankenkassen hat in seiner Sitzung vom 26.2.2002 die Kostenübernahme von PET für 5 Indikationen abgelehnt, weil für diese Indikationen keine ausreichende Evidenz zum klinischen Nutzen verfügbar ist (Quelle: www.kbv.de/hta). Weitere Beratungen stehen aus, prinzipiell wäre die Thematik auch für eine sektorübergreifende Beschlussfassung im neu etablierten Koordinierungsausschuss geeignet. Derartige Beratungsgremien stellen eine wichtige Zielgruppe dieses HTA-Berichts dar.

Im Rahmen eines zeitlich und personell limitierten Projekts ist es jedoch nicht möglich, einen erschöpfenden Überblick über alle relevanten Anwendungsgebiete der PET zu geben. Dennoch war es den Autoren wichtig, einen Schwerpunkt auf die Diskussion der methodischen Qualität der klinischen Forschungsergebnisse zu legen, um mögliche Prioritäten für die zukünftige Evaluation im Sinne von Primärstudien der PET ableiten zu können.

Im folgenden werden einige Krankheitsbilder für onkologische Indikationen und die Epilepsie aus dem Bereich der Neurologie (in der Tabelle 1 mit * gekennzeichnet) in ihren wesentlichen Charakteristika dargestellt.

C.2 Einführung und Hintergrund

Positronen-Emissions-Tomographie wird definiert als eine „analytische bildgebende Technologie, die positronemittierende Radioisotope oder mit positronenemittierenden Radioisotopen markierte Substrate bzw. –Liganden verwendet, um biochemische Prozesse biologischer Abläufe beim Menschen in vivo darzustellen“ (nach Reske & Kotzerke 2001). Diese Definition macht deutlich, dass es sich bei der PET um eine komplexe Technologie handelt. Technische Weiterentwicklungen finden gleichzeitig bei der Bildaquisition, der Entwicklung neuer Tracer und der Bildrekonstruktion statt. Alle diese Entwicklungen müssen bei der Bewertung des klinischen Nutzens berücksichtigt werden, da die Bildqualität und damit auch die technisch-diagnostische Aussagekraft von diesen Entwicklungen beeinflusst werden können.

Die Evaluation der klinischen Anwendung der PET ist, verglichen mit dem Einsatz als Forschungsverfahren, relativ jung. Die geringe Anzahl der bis vor wenigen Jahren zur Verfügung stehenden Geräte, die zudem gleichzeitig Forschung und klinischer Routine dienen, machte die Durchführung von Studien mit ausreichend großen Patientenzahlen schwierig. Außerdem wurde und wird die PET auch zum Teil für seltene Indikationen eingesetzt. Dies alles führte dazu, dass aussagekräftige klinische Studien relativ selten waren und sich zudem auf eine Fülle von möglichen Indikationsgebieten verteilen.

Die Bewertung der klinischen Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) richtet sich in den verschiedenen Indikationsgebieten nach verschiedenen Kriterien. Während beispielsweise in der Neurologie (z.B. Diagnostik des M. Alzheimer) die Sicherung bzw. der Ausschluss einer Diagnose im Vordergrund steht und sich die PET hierbei anderen Verfahren als überlegen erweisen muss, werden in anderen Bereichen z.T. ganz andere Fragestellungen relevant. In der Kardiologie sollen vor allem prognostische Fragestellungen im Zusammenhang mit der Vitalitätsdiagnostik des Myokards (z.B. zur Frage der Operabilität bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz) beantwortet werden. Die Fragestellungen in der Onkologie sind teilweise prognostischer, teilweise diagnostischer Natur. Bei prognostischen Fragestellungen ist es wesentlich, dass durch die PET eine für die Patienten nützliche Modifikation des Managements der Erkrankung erreicht werden kann. Diagnostische Untersuchungen müssen ihre Überlegenheit gegenüber etablierten Verfahren nachweisen. Im letzteren Fall wird ein etabliertes Verfahren als diagnostischer Goldstandard identifiziert.

Das Potenzial der PET-Technologie ist letztlich darin zu sehen, durch die zuverlässige Darstellung von Stoffwechselprozessen frühzeitig abnormale Prozesse, z.B. Tumoren, darstellen zu können, und zwar bevor sie in konventionellen bildgebenden Verfahren zu erkennen sind und diese dadurch zu ergänzen oder zu ersetzen. Aufgrund des hohen Aufwands der PET und der damit verbundenen Kosten handelt es sich dabei oft nicht um eine klassische substitutive Technologie, sondern um eine Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten.

C.2.1 Beschreibung der Zielkonditionen

Die gegenwärtig für PET diskutierten Indikationsgebiete sind der Onkologie, Kardiologie und Neurologie zuzuordnen. Eine detaillierte Beschreibung sämtlicher in Frage kommender Indikationen würde aber den Rahmen dieser Darstellung sprengen. Aus diesem Grund sollen einige Krankheitsbilder für onkologische Indikationen und die Epilepsie in ihren wesentlichen Charakteristika zusammenfassend dargestellt werden.

Die Angaben zur Epidemiologie wurden, wenn nicht anders angegeben, dem "Gesundheitsbericht Deutschland" (www.gbe-bund.de) und der Fachserie 12, Reihe 4, "Todesursachen in Deutschland" des Statistischen Bundesamtes entnommen. Zusammenfassende Ausführungen zum jeweiligen Krankheitsbild wurden dem Merck-Manual Online (www.merck.com/pubs/mmanual/) sowie einem deutschsprachigen Standardwerk der Inneren Medizin (Classen et al. 1997) entnommen. Aktuelle Trends der Krebsepidemiologie können auch unter der Webadresse www.rki.de/KREBS abgerufen werden, wo die bisher verfügbaren Krebsregisterdaten zusammengestellt werden.

Die wichtigsten der gegenwärtig in der Literatur untersuchten bzw. diskutierten Indikationen für PET sind in der Tabelle 1 aufgelistet (ECRI 1998 a).

Tabelle 1: Gegenwärtig in der Literatur diskutierte Indikationen für PET

Onkologie	<ul style="list-style-type: none"> - Blasenkarzinom - Bronchialkarzinom, inklusive Abklärung von Lungenrundherden* - hepatozelluläres Karzinom, Cholangiokarzinom - Hodentumor - kolorektales Karzinom* - Kopf- und Halstumore - Lymphome / Morbus Hodgkin - Magenkarzinom - Mammakarzinom* - Melanom* - Mesotheliom - Myelom - neuroendokrine Tumore - neuroepitheliale Tumore - Nierenzellkarzinom / Nebennierenrinden-Tumore (Phäochromozytome) - Ösophaguskarzinom - Ovarialkarzinom - Pankreaskarzinom - Prostatakarzinom* - Sarkome - Schilddrüsenkarzinom - Thymome - Tumore unbekannter Herkunft - Unterscheidung Narbe / Rezidiv nach Strahlentherapie bei verschiedenen Tumorarten - Grading von primären Hirntumoren - Monitoring von Rezidiven von Hirntumoren - Screening auf Krebserkrankungen mittels PET
Kardiologie	<ul style="list-style-type: none"> - Nachweis von vitalen Myokardarealen vor Revaskularisation - Diagnose der KHK wenn andere Nachweismethoden unklare Befunde liefern
Neurologie / Psychiatrie	<ul style="list-style-type: none"> - prächirurgischer Nachweis von epileptogenen Arealen* - Diagnose von Demenz-Erkrankungen (insbesondere M. Alzheimer) - Diagnose von M. Parkinson - Differenzierung von HIV und Malignomen - Präinterventionelle Untersuchung von Schlaganfallpatienten - Depressionen

C.2.1.1 Onkologie

Von den im Jahr 1997 860.389 in Deutschland Verstorbenen litten rund ein Viertel (210.053) an einer bösartigen Neubildung. Die altersstandardisierte Sterbeziffer für Krebserkrankungen betrug 1997 239,3 pro 100.000 und lag damit in einer ähnlichen Größenordnung wie die Mortalität an ischämischen Herzkrankheiten einschließlich Herzinfarkt (ICD-9 410–414: 195,4).

Die häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland sind Lungenkrebs bei Männern und Mamma-Karzinom bei Frauen (Abbildung 1). Mortalitätstrends bei einigen Krebsarten, die für PET relevant sind, sind in Abbildung 2 dargestellt.

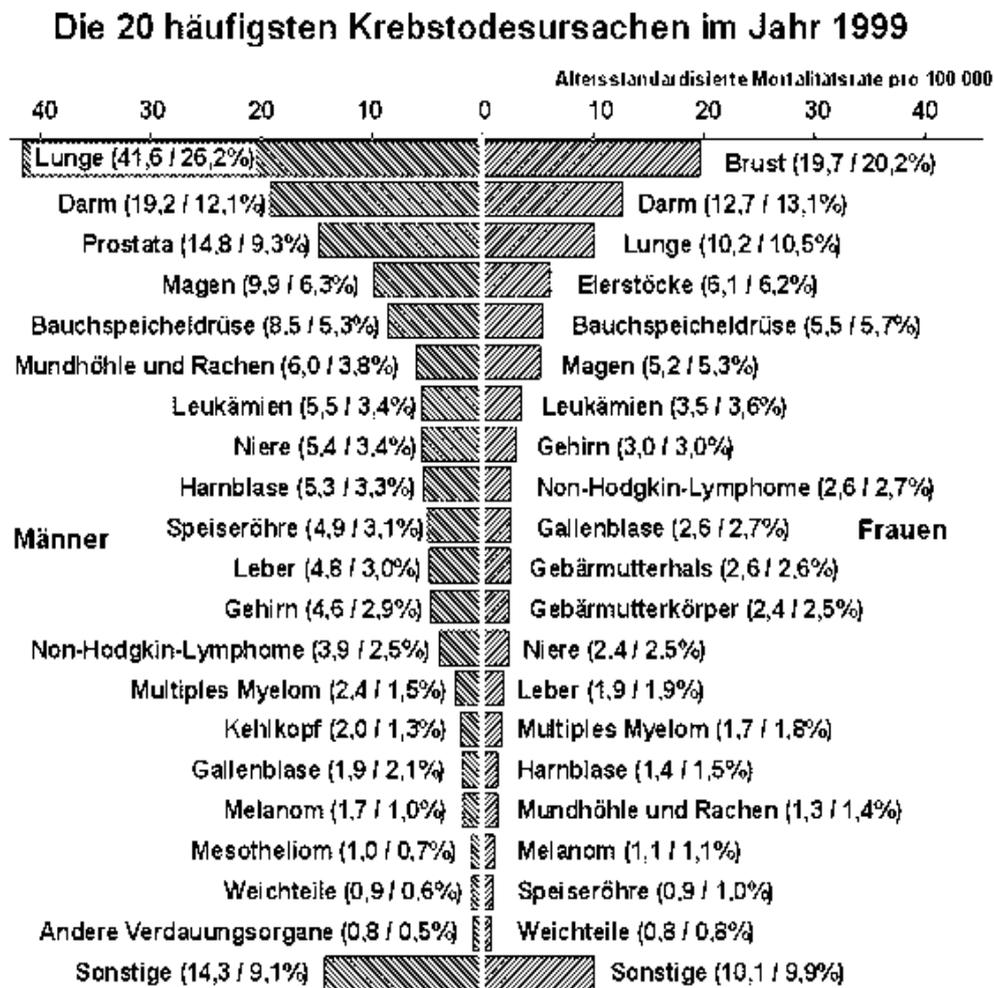


Abbildung 1: Krebstodesfälle in Deutschland 1998 (Quelle: www.dkfz-heidelberg.de)

In Tabelle 2 sind die Sterbefälle für die diskutierten Malignome für das Jahr 1997 aufgelistet.

Tabelle 2: Sterbefälle ausgewählter Malignome: Deutschland 1997

Todesursache	ICD-9 Code	Gestorbene absolut	Gestorbene pro 100.000 Einwohner, altersstandardisiert*	
			Männer	Frauen
		<i>insgesamt</i>		
Alle Malignome	140 – 208	210.053	251,2	150,4
Bronchialkarzinom	162	37.240	65,6	14,3
Hirntumore	191	4.957	6,1	4,2
Kolorektale Karzinome	153	20.780	21,28	15,29
Rektum-Karzinome	154	8.988	10,77	5,9
Lymphome / Morbus Hodgkin	200 – 208	15.497	18,2	11,3
Mammakarzinom	174	18.486	-	41,7
Melanom	172	2.081	2,5	1,6
Pankreaskarzinom	157	11.317	12,3	8,2
Prostatakarzinom**	185	11.868	38,5	-
Schilddrüsenkarzinome	193	954	0,7	0,9

* altersstandardisierte Mortalitätsrate aus www.rki.de/KREBS

** Daten von 1995

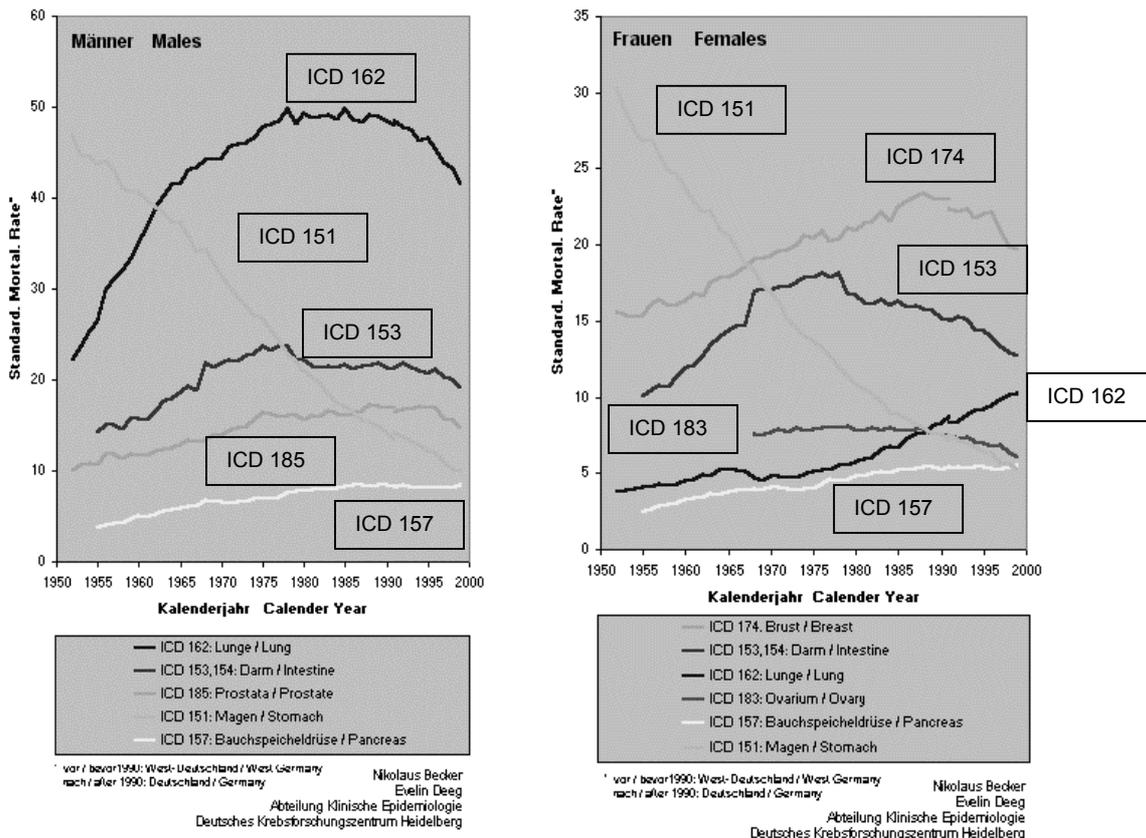


Abbildung 2: Mortalitätstrends für einige Krebserkrankungen, Männer und Frauen (Quelle: www.dkfz-heidelberg.de)

C.2.1.1.1 Stadieneinteilung (Staging von Tumoren)

Die Stadieneinteilung eines Tumors (Staging) beschreibt die Ausbreitung einer Erkrankung im Organismus. International verbreitet ist das TNM-System. T steht für die Größe des Primärtumors (T0 = kein Anhalt für Primärtumor, T1 bis T4 unterschiedlich je nach Tumorart), N steht für Lymphknotenbefall (N0 = keine LK-Befall, N1 = Befall regionaler LKs, N2 = Befall weiterer LKs) und M für Metastasenstatus (M0 = kein Nachweis von Fernmetastasen, M1 = Fernmetastasen nachgewiesen). Wird der TNM-Status postoperativ erhoben (z.B. beim Bronchialkarzinom), dann wird der Buchstabe p vorangestellt (pTNM).

Darüber hinaus wird der histologisch nachweisbare Differenzierungsgrad eines Tumors (Grading) bestimmt (G1 = gut differenziert bis G4 = anaplastisch).

In der folgenden Übersicht in Tabelle 3 sind die üblichen Stadieneinteilungen der diskutierten Tumorentitäten zusammengestellt.

Tabelle 3: Stadieneinteilungen der diskutierten Tumorarten

Tumor	Grading	Staging
Bronchialkarzinom, kleinzellig, ca. 25%	Zellen, die nicht mehr als doppelt so groß sind wie Lymphozyten	<p>"limited disease" (LD): Primärtumor ohne Thoraxwandinfiltration, auf einen Lungenflügel begrenzt, ± ipsilateraler hilärer LK-Befall, ± ipsilat. supraklavikulärer LK-Befall, ± ipsi- und kontralat. mediastinaler LK-Befall, ± Atelektase, ± Rekurrens- u./o. Phrenikusparese, ± Winkelerguss ohne Nachweis maligner Zellen</p> <p>"extensive disease" I (ED I): wie bei LD, u./o. kontralat. supraklavikulärer LK-Befall, u./o. Venacava-superior-Syndrom, u./o. Einbruch des Tumors in große mediastinale Gefäße, u./o. Lymphangios carcinomatosa, u./o. Pleuritis carcinomatosa, u./o. maligner Pleuraerguss, u./o. Thoraxwandinfiltration</p> <p>"extensive disease" II (ED II): Metastasen in der kontralateralen Lunge u./o. alle sonstigen hämatogenen Metastasen (z.B. Leber, Skelett, Gehirn)</p> <p>LD, Anteil ca. 30%</p> <p>ED I und II, 60 – 70%</p>
Bronchialkarzinom, nicht-kleinzellig, ca. 75%	Plattenepithelkarzinom Adenokarzinom großzelliges Karzinom	<p>Stadium IA (T1, N0, M0)</p> <p>Stadium IB (T2, N0, M0)</p> <p>Stadium IIA (T1, N1, M0)</p> <p>Stadium IIB (T2, N1, M0) und (T3, N0, M0)</p> <p>Stadium IIIA (T3, N1, M0), (T1-3, N2, M0)</p> <p>Stadium IIIB (T1-4, N1-3, M0)</p> <p>Stadium III (T1-4, N1-3, M1)</p> <p>Stadium I und II: ca. 25 – 40% nach (Mountain 1997)</p>

Tumor	Grading	Staging
Kolorektale Karzinome	Adenokarzinome (tubuläre, papilläre und papillo-tubuläre Subtypen), ca. 90 % Muzinöses Adenokarzinom Siegelringzellkarzinom	<p>Einteilung nach TNM:</p> <p>TX: keine Beurteilung möglich T0: kein Anhalt für Primärtumor Tis: Carcinoma in situ T1: Tumor infiltriert Submukosa T2: Tumor infiltriert Muscularis propria T3: Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe T4: Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen² und/oder perforiert das viszerale Peritoneum</p> <p>N1: Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten N2: Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten</p> <p>Einteilung nach Dukes: A = T1-T2, N0, M0 B = T3-T4, N0, M0 C = jedes T, N1, M0 D = jedes T, jedes N, M1</p>

Tumor	Grading	Staging
Mammakarzinom (nach AJCC)	<p>Histopathologie</p> <p>Karzinom, nicht spezifiziert</p> <p>Duktal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intraduktal (in situ) - Invasiv mit vorwiegend intraduktalem Anteil - invasiv, nicht spezifiziert - Komedo - Entzündlich - Medullär mit lymphozytärem Infiltrat - Muzinös (Kolloid) - Pappillär - Szirrhös - Tubulär 	<p>Carcinoma in situ (intraduktal, lobulär oder M. paget ohne Tumor)</p> <p>T1 Tumor 2cm oder kleiner</p> <p>T2 Tumor ist 2 –5 cm</p> <p>T3 Tumor ist größer als 5 cm</p> <p>T4 Tumor jeder Größe mit Weitenwachsen an die Brustwand, Ödem, Ulzeration, Satellitenmetastasen, entzündlichem Karzinom</p> <p>N1 Metastase in beweglichem ipsilateralem Lymphknoten</p> <p>N2 Metastase in ipsilateralem Lymphknoten, fixiert.</p> <p>N3 Metastase in Lymphknoten entlang der ipsilateralem A. mamma interna.</p> <p>M1 Fernmetastasen (einschließl. Metastasen in den ipsilateralen supraclaviculären Lymphknoten.</p>
	- Andere	Stadium 0 Tis N0 M0
	- Lobulär	Stadium I T1 N0 M0
	- In situ	Stadium IIA T0 N1 M0
	- Invasiv mit vorwiegend in situ Anteil	T1 N1 M0
	- Invasiv	T2 N0 M0
	- Mamille	T2 N1 M0
	- Morbus Paget	T3 N0 M0
	- Morbus Paget mit intraduktalem Karzinom	D0 N2 M0
	- Morbus Paget mit invasivem Karzinom	T1 N2 M0
	- Andere	T2 N2 M0
	- Undifferenziertes Karzinom	T3 N1 M0
		T3 N2 M0
		T4 Jedes N M0
		Jedes T N3 M0
		Jedes T Jedes N M1

Tumor	Grading	Staging
<p>Melanom (nach AJCC)</p>	<p>Histologische Klassifizierung (spielt für das Staging keine Rolle)</p> <p>Primär noduläres malignes Melanom</p> <p>Superfiziell spreitendes Melanom</p> <p>Lentigo maligna Melanom</p> <p>Akrolentiginöses maligne Melanom</p>	<p>Abkürzungen: Primary Tumor: pT Melanoma in situ: pTis</p> <p>pTis: Tumor ist auf die Epidermis begrenzt, entspricht Clark's Level I</p> <p>pT1: Tumor hat eine Größe von 0,75 mm oder weniger und wächst in das Korium ein (Clark's Level II)</p> <p>pT2: Tumor hat eine Größe zwischen 0,75 – 1,5 mm und wächst in das Korium ein (Clark's Level III)</p> <p>pT3: Tumor hat eine Größe zwischen 1,5 – 4 mm und / oder wächst in das retikuläre Gewebe ein (Clark's Level IV)</p> <p>pT4: Tumor hat eine Größe von mehr als 4 mm und / oder wächst in das subkutane Gewebe und / oder hat eine Satelliten-Metastase in max. 2 cm Entfernung von dem Primärtumor. (Clark's Level V)</p> <p>N1: Metastase mit einer Größe von 3 cm oder weniger in einem Lymphknoten</p> <p>N2: Metastase mit einer Größe von 3 cm oder mehr und / oder "in-transit Metastase" (entspricht einer Metastase, die mehr als 2cm vom Primärtumor entfernt ist aber nicht jenseits des nächstgelegenen Lymphdrainagegebietes liegt.)</p> <p>M1: Fernmetastase</p>
		<p>Stadium 0 pTis M0</p> <p>Stadium I pT1 M0</p> <p>pT2 M0</p> <p>Stadium II pT3 M0</p> <p>Stadium III pT4 M0</p> <p>Jedes pT N1 M0</p> <p>Jedes pT Jedes N M1</p>

Tumor	Grading	Staging
Prostatakarzinom (Quelle: Altwein & Rübben (1993))	Gleason Score: 2-10 [dominierende Gewebeform (1-5)+ 2. Form (1+5)] G0-GIII	TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden T0 Kein Anhalt für Primärtumor T1 klinisch nicht erkennbarer Tumor, weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar T1a zufälliger histologischer Befund (<5% des resezierten Gewebes) T1b zufälliger histologischer Befund (>5% des resezierten Gewebes) T1c durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhten PSA) T2 Tumor begrenzt auf Prostata T2a Tumor befällt =Hälfte eines Lappens T2b Tumor befällt >Hälfte eines Lappens T2c Tumor in beiden Lappen T3 Tumor breitet sich durch die Prostatakapsel in extrakapsuläres Gewebe aus T3a Einseitige extrakapsuläre Ausbreitung T3b Beidseitige extrakapsuläre Ausbreitung T3c Tumor infiltriert Samenblasen T4 Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen T4a Tumor infiltriert Blasenhal, Sphinkter externus und/oder Rektum T4b Tumor infiltriert Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert NX Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen N1 Metastase in solitärem Lymphknoten, =2cm in größter Ausdehnung N2 Metastase(n) in solitärem Lymphknoten, >2cm aber <5cm in größter Ausdehnung N3 Metastase(n) in Lymphknoten, keine >5cm in größter Ausdehnung MX Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden M0 Keine Fernmetastasen M1 Fernmetastasen M1a Nichtregionäre(r) Lymphknoten M1b Knochen M1c Andere Lokalisationen Whitemore System A (T1, N0, M0) A1 Klein und gut differenziert A2 Diffus B (T2, N0, M0) B1 einfacher Knoten, befällt nur einen Lappen B2 mehr als ein Lappen C (T3-4, N0, M0) Infiltration in benachbartes Gewebe D (T1-4, N1-3, M1) D1 Regionale LK-Metastasen D2 Fernmetastasen

Im folgenden werden die wichtigsten Charakteristika derjenigen Krebserkrankungen kurz dargestellt, die im Rahmen dieses HTA-Reports behandelt werden.

C.2.1.1.2 Bronchialkarzinom

Epidemiologie

Beim Bronchialkarzinom handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Krankheiten der Bronchien / der Lungen mit unterschiedlicher Histologie. Gängig ist die Unterteilung in kleinzellige und nicht-kleinzellige Lungenkarzinome. Letztere stellen rund 75% der Lungenkrebserkrankungen.

Lungenkrebs ist bei Männern in Deutschland die häufigste Krebsart, bei Frauen nach Brust- und Darmkrebs die dritthäufigste. 1997 starben mehr als 37.000 Personen in Deutschland an Lungenkrebs (ICD-9 162), die Neuerkrankungsrate wurde für das Jahr 1994 auf etwa 38.000 geschätzt. Rund 80% der Erkrankten sind Männer, wobei der Anteil der Frauen allerdings kontinuierlich steigt. Die Überlebensrate ist sehr niedrig, was vor allem der Aggressivität des kleinzelligen Bronchialkarzinoms und der geringen Früherkennungsrate zuzuschreiben ist. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei nur 7%. Neben dem Rauchen kann auch die (meist beruflich bedingte) Exposition für Asbest, Nickel, Arsen- und Chromverbindungen u.a. Stoffe die Entstehung von Lungenkrebs fördern. Bei rund 80% der Fälle ist jedoch Rauchen der ursächliche Faktor.

Krankheitsbild und Verlauf

Zur Symptomatik des Bronchialkarzinoms gehören Reizhusten, blutiger Auswurf, Atelektasen, Pneumonie, paraneoplastische Symptome (z.B. Anämie, Cushing-Syndrom, Thrombozytose) und durch eventuelle Metastasen verursachte Schädigungen (z.B. Heiserkeit, Skelettschmerzen, neurologische Symptome). Die Prognose ist meist schlecht, weil die meisten Karzinome erst entdeckt werden, wenn sie bereits nicht mehr vollständig resezierbar oder metastasiert sind. Es wird geschätzt, dass höchstens 30% aller Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit kurativer Zielsetzung operiert werden können. Bei verdächtigen Lungenrundherden hängt die Wahrscheinlichkeit, ob es sich um einen malignen Herd handelt, u.a. von der Größe und Wachstumsdynamik des Herdes, dem Alter des Patienten, Nikotinkonsum und früheres Malignom ab.

Diagnostik und Therapie

Die Diagnostik schließt Röntgenaufnahmen des Thorax, Bronchoskopie, Sputumuntersuchung, Computertomographie, Sonographie und Skelettszintigraphie ein. Durch die Bronchoskopie kann eine Biopsie erfolgen, um die Diagnose zu sichern und um den histologischen Tumortyp zu bestimmen. Bei Prozessen in der Thoraxwand erfolgt eine transthorakale Biopsie. Mediastinale Lymphknoten können mittels einer Mediastinoskopie untersucht werden. Eine besondere Bedeutung haben periphere Rundherde in der Lunge, die meist nur mittels Biopsie als maligne oder benigne klassifiziert werden können.

Die Therapie richtet sich nach Tumorphistologie und -stadium. Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom wird in der Regel eine Chemotherapie als primäre Maßnahme

durchgeführt, da von einer frühzeitigen Metastasierung ausgegangen werden muss. Anschließend kann eine Bestrahlung des Primärtumors vorgenommen werden. Auch bei gutem Ansprechen des Tumors muss bei den meisten Patienten mit einem Rezidiv gerechnet werden, das dann nicht mehr kurativ zu therapieren ist.

Beim nicht-kleinzelligen Karzinom kann mit kurativer Zielsetzung eine chirurgische Entfernung vorgenommen werden. Ergänzend kann eine Strahlentherapie vorgenommen werden. Eine primäre Chemotherapie wird dann durchgeführt, wenn bereits eine hämatogene Metastasierung stattgefunden hat. In Kombination mit einer präoperativen Strahlentherapie kann ein vorher nicht resektabler Tumor durch Verkleinerung resektabel werden („down staging“).

C.2.1.1.3 Kolorektales Karzinom

(Quelle: Gesundheitsbericht Deutschland, www.gbe-bund.de)

Epidemiologie

1997 verstarben in Deutschland an kolorektalem Karzinom (ICD-9 153 und 154) 29.768 Personen. 70% betreffen das Sigmoid und das Rektum. Die Mortalität am kolorektalen Karzinom ist deutlich niedriger als die Inzidenz. Bei Männern steigt die Sterblichkeit an Kolonkarzinom noch leicht an, bei Frauen fällt sie leicht. Die Sterblichkeit an Rektumkrebs geht seit etwa zwanzig Jahren zurück. Der Altersgipfel liegt bei 60 bis 75 Jahren.

Prädisponierende Faktoren sind u.a. Colitis ulcerosa, granulomatöse Colitis und familiäre Polyposis. Diskutiert werden außerdem Ernährungsfaktoren, wie etwa ballaststoffarme Ernährung.

Krankheitsbild und Verlauf

Karzinome des Kolons und Rektums entstehen auf ähnliche Weise und werden deshalb oft unter dem Begriff "kolorektale Karzinome" zusammengefaßt. Als Rektumkarzinome gelten Tumore, deren unterer Rand weniger als 16 cm vom Analkanal entfernt ist. Das kolorektale Karzinom entwickelt sich nach dem derzeitigen Kenntnisstand aus gutartigen Neubildungen der Schleimhaut; dies setzt eine Reihe genetischer Veränderungen voraus. Rund 80-90% dieser Tumore sind sog. Adenokarzinome, daneben kommen Siegelringzell- und Plattenepithelkarzinome vor, kleinzellige und undifferenzierte Karzinome sind hingegen selten.

Die Symptome kolorektaler Karzinome sind abhängig von der Lage und vom biologischen Verhalten des Tumors. Kolorektale Karzinome führen hauptsächlich durch räumliche Verdrängung u.a. zu Veränderungen der Stuhlgewohnheiten (Durchfall oder Verstopfung), Blutungen, unterschiedlich ausgeprägten Obstruktionszeichen, Stuhldrang und evtl. Gewichtsverlust.

Diagnostik und Therapie

Die Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms erfolgt nach Dukes je nach Eindringtiefe in die Darmwand und regionaler lymphogener Metastasierung (siehe Tabelle 3). Die meisten Kolonkarzinome sind im unteren Teil des Dickdarms angesiedelt, die meisten Rektumkarzinome im oberen Teil des Mastdarms. Allerdings stimmen die Angaben hierzu in der Literatur nicht überein. In den USA sinkt die Zahl

der Patienten, die im Stadium IV diagnostiziert werden; ein Effekt, der vor allem auf Screeningprogramme zurückgeführt wird. 1985 wurden 35% aller Fälle an kolorektalem Karzinom im Stadium IV entdeckt, 1995 waren es nur noch 17% (Abdel-Nabl et al. 1998).

Die meisten kolorektalen Karzinome werden erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt, da die Tumoren in der Regel langsam wachsen und erst spät symptomatisch werden. In der Regel können kolorektale Karzinome nur durch regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen im Frühstadium entdeckt werden. Tumoren im Rektum können durch Austasten entdeckt werden. Die Verdachtsdiagnose wird in erster Linie durch eine Endoskopie, vereinzelt auch durch eine Röntgenkontrastuntersuchung des Kolons geklärt. Die Tumorausdehnung wird mit Ultraschall, CT und Röntgen bestimmt. Bestimmte Tumormarker, insbesondere Carcinoembryonales Antigen (CEA), TPA, CAFRA 21-1 und CA 19-9 können zur Rezidivdiagnostik beitragen, wenn die Werte präoperativ stark erhöht sind und ein begründeter Verdacht auf ein Rezidiv besteht. Kolorektale Karzinome wachsen durch die Darmwand und infiltrieren das umgebende Gewebe und Metastasieren in Lymphknoten und hämatogen, u.a. in die Leber.

Die primäre Therapie der Wahl ist die chirurgische Resektion des Tumors, wobei das Operationsverfahren und der Zugang von der Tumorlokalisation abhängen. Patienten im Stadium A können mit kurativer Zielsetzung operiert werden. Die 5-Jahres-Überlebensraten für Patienten im Stadium A liegt bei 90%, im Stadium B bei 80% und bei LK-Metastasen (Stadium C) bei 30%. Bei weniger als 4 befallenen LKs wird eine kombinierte Radio- und Chemotherapie (mit 5-Fluouracil) in Kombination mit umfangreicher chirurgischer Resektion angewandt. Lebermetastasen können getrennt reseziert oder mittels lokaler Chemotherapie behandelt werden. Eine Standardtherapie von Rezidiven lässt sich nicht angeben.

C.2.1.1.4 Mamma-Karzinom

Epidemiologie

Das Mamma-Karzinom ist die häufigste Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland, der Anteil an der Gesamtkrebsmortalität liegt bei etwa 20%, das Lebenszeitrisko beträgt 1:9, d.h. rund 11% aller Frauen bekommen im Verlauf ihres Lebens ein Mamma-Karzinom. Zwischen 1950 und Ende der 80er Jahre stieg die Sterblichkeit kontinuierlich an, seit dieser Zeit stagnieren die Zahlen auf hohem Niveau. Daten aus dem Krebsregister Saarland lassen auf eine Inzidenz von 75 – 90 pro 100.000 Einwohner schließen. Die alter-standardisierte Mortalität betrug 1997 in Deutschland 41,7 pro 100.000. Das Mamma-Karzinom tritt sehr selten auch bei Männern auf, die Therapie entspricht dann der bei Frauen mit einem Mamma-Karzinom. Die Anzahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird auf etwa 43.000 pro Jahr geschätzt. Die altersdifferenzierte Betrachtung zeigt einen leicht abnehmenden Trend bei den unter 50jährigen, stabile Zahlen bei den 50- bis 70jährigen und eine leichte Zunahme bei den über 70jährigen (Becker & Wahrendorf 1998).

Bei Männern ist das Mamma-Karzinom eine seltene Erkrankung, die Inzidenz ist um den Faktor 100 kleiner als bei Frauen.

Zu den Risikofaktoren gehören eine frühe Menarche, eine späte Menopause, Kinderlosigkeit, erste Schwangerschaft nach dem 30. Lebensjahr, genetische Faktoren

(“Brustkrebsfamilien”, BRCA 1- und 2-Mutantenträgerinnen), postmenopausale Hormonsubstitution, erhöhter Alkoholkonsum und ionisierende Strahlung. Abgesehen von den genetischen Faktoren wird das Risiko durch die anderen Faktoren lediglich um das 1,2- bis 2-fache erhöht (Becker & Wahrendorf 1998). Das Risiko an Brustkrebs zu erkranken, steigt mit dem Lebensalter kontinuierlich an.

Krankheitsbild und Verlauf

Beim Mamma-Karzinom unterscheidet man verschiedene histologische Formen, am häufigsten sind die duktale (d.h. von den Milchgängen ausgehende Tumoren) und die lobuläre (von den Drüsenläppchen ausgehende) Formen. Aufgrund von Screeningmaßnahmen werden zunehmend Frühstadien entdeckt, die sogenannten in situ-Karzinome. Das duktale Carcinoma in situ (DCIS) findet man vor allem bei Frauen unter 50 Jahren; bei den 30 – 39jährigen beträgt der Anteil über 90%. Diese Form ist meist tastbar und auf einen Quadranten begrenzt. Das DCIS wird häufig, wenn es unentdeckt bleibt, invasiv. Im Gegensatz dazu ist das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) nicht palpabel und wird meist zufällig entdeckt. Mit einer Latenzzeit von bis zu 40 Jahren kann sich das LCIS zu einem invasiven Karzinom entwickeln. Die Prognose invasiver Formen ist schlechter als die der in situ-Karzinome.

Das Mamma-Karzinom kann lokal in Form von kutanen „Satellitenknoten oder –geschwüren“ streuen. Lokale Lymphödeme stellen sich als Peau d’orange dar. Unbehandelt können Malignome der Brust in praktisch jedes Organ metastasieren, insbesondere in Lungen, Leber, Knochen, Lymphknoten oder die Haut. Die Metastasen treten häufig erst viele Jahre nach der Erstdiagnose und der Therapie auf, daher ist eine sorgfältige Nachuntersuchung von großer Bedeutung.

Die durchschnittliche 5-Jahres Überlebensrate liegt bei zwischen 60 und 70%, der Zeitpunkt der Diagnose und der damit verbundene Stand der Metastasierung ist entscheidend für die Prognose.

Diagnostik und Therapie

Etwa 80% der Tumoren werden von den Patientinnen selbst als abgegrenzte Knoten getastet. Seltener werden fortgeschrittene oder inflammatorische Formen mit schlechterer Prognose entdeckt. Bei suspekten Knoten wird eine Biopsie durchgeführt und sowohl eine Histologie wie auch die Bestimmung des Rezeptorstatus vorgenommen. Wurde ein Malignom entdeckt, muss auch eine Metastasensuche einschließlich Lymphknotenbefall stattfinden.

Die Strategie des Screenings beruht auf einer Kombination aus Selbstuntersuchung durch die Frauen und einer regelmäßigen körperlichen Untersuchung durch den Arzt/die Ärztin, ab dem 40. Lebensjahr ergänzt durch zunächst zweijährliche, ab dem 50. Lebensjahr dann jährliche Mammographien. In Abhängigkeit vom Alter der Patientin, den Risikofaktoren und dem Befund werden dann weitere diagnostische Schritte vorgenommen, die in der Regel eine sonographische Untersuchung und bei weiterbestehendem Verdacht eine Biopsie, ggf. auch ein MRT, miteinschließen. Wenn die Diagnose eines Malignoms bestätigt ist, wird in Abhängigkeit von der Größe und der Beschaffenheit des gefundenen Primärtumors ein weitergehendes Staging durchgeführt, das mindestens eine gründliche körperliche Untersuchung (mögliche Metastasen in Lymphknoten, Leber, Haut), eine Sonographie des Abdomens, ein Thorax-Röntgen, eine Knochenszintigraphie, Leberfunktionsuntersuchungen sowie ein Blutbild beinhaltet (Baltzer et al. 1999).

Die Therapie richtet sich nach dem Ausbreitungsstadium, Art und Rezeptorstatus des Tumors. Die wichtigsten prognostischen Faktoren sind Tumorgöße und Lymphknotenstatus. Bereits bei Diagnosestellung metastasierter Karzinome weisen eine schlechte Prognose auf. Ist kein Lymphknoten befallen, beträgt die 10-Jahresüberlebensrate über 80%. Zur chirurgischen Therapie wird das Malignom zunächst chirurgisch entfernt, wobei die frühere radikale Operation nach Halstedt, bei welcher der M. pectoralis major entfernt wurde, inzwischen weitgehend verlassen worden ist. Die Operation kann durch eine lokale Strahlentherapie ergänzt werden, die insbesondere dann eingesetzt wird, wenn nicht die ganze Brust entfernt worden ist. Da 55% der malignen Tumore sich im oberen äußeren Quadranten der Brust befinden, kommt es besonders häufig zu einer Metastasierung der axillären Lymphknoten. Diese werden anhand ihrer Lokalisation in Level I (lateral des M. pectoralis minor), Level II (zwischen dem medialen und lateralen Rand des M. pectoralis minor und interpectoralis) und Level III (medial des medialen Randes des M. pectoralis minor) unterschieden. Bei einem Carcinoma lobulare in situ und beim Carcinoma ductale in situ kann auf eine Axilladisektion verzichtet werden, beim Stadium pT1a dagegen in der Regel nicht. Bisher eingesetzte diagnostische Verfahren, insbesondere die Sonographie, sind nicht sensitiv genug, um eine Metastasierung sicher ausschließen zu können. Bei der chirurgischen Exploration sollten zumindest Lymphknoten aus Level I und II histopathologisch untersucht werden (Baltzer et al. 1999).

Zur Einteilung in Risikogruppen werden insbesondere die Zahl der axillären Lymphknoten, die Tumorgöße, der Hormonrezeptorstatus, das histopathologische Grading und das Alter der Patientin herangezogen. Bei nodalnegativen Patientinnen kann ggf. auf eine systemische Therapie verzichtet werden, bei höherem Risiko oder Lymphknotenbefall wird eine adjuvante Therapie in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus mit Zytostatika oder mit Hormonrezeptorantagonisten durchgeführt. Liegen bereits Fernmetastasen vor, wird eine Chemotherapie mit palliativer Zielsetzung durchgeführt (Köchli et al. 1998).

C.2.1.1.5 Malignes Melanom

Epidemiologie

In Deutschland erkranken pro Jahr 6.900 Menschen an einem malignen Melanom der Haut, darunter 3.800 Frauen und 3.100 Männer. Etwa 1% aller Krebstodesfälle werden durch das maligne Melanom verursacht. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 56 Jahren. In der Altersgruppe über 65 Jahre nahm die Sterblichkeit in den letzten Jahren kontinuierlich zu, während sie in den jüngeren Altersgruppen trotz steigender Inzidenzen etwa konstant blieb. Dies wird darauf zurückgeführt, daß Melanome zunehmend in einem früheren Stadium erkannt und behandelt werden. Als Risikofaktoren gelten eine familiäre Disposition, ein heller Hauttyp, eine große Zahl von Nävi und exzessive Exposition gegenüber UV-Licht.

Krankheitsbild und Verlauf

Maligne Melanome treten überwiegend auf der Haut auf, kommen aber auch an den Netzhäuten des Auges, an Schleimhäuten und im ZNS vor. Klinisch und histologisch lassen sich 4 Haupttypen unterscheiden: Superfiziell spreitendes Melanom (SSM) noduläres Melanom (NM), akrolentiginöses Melanom (ALM) und Lentigo-maligna-

Melanom (LMM) (Deutsche Krebsgesellschaft und Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2000). Je nach Typus können Melanome zunächst oberflächlich oder invasiv wachsen. Hinweise auf das Entstehen eines malignen Melanoms können Veränderungen in der Farbe, Größe, Struktur oder in einer erhöhten Verletzlichkeit eines Nävus sein. Metastasen können lokal oder per Lymph- oder Blutbahnen als Fernmetastasen auftreten. Hat das Melanom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits metastasiert, ist die Prognose sehr ungünstig, die 5-Jahres Überlebensrate liegt unter 10%. Umgekehrt ist die Prognose bei einer sehr frühen Erkennung günstig und die 5-Jahres-Überlebensrate kann je nach Tumortyp zwischen 70% und 100% betragen.

Diagnostik und Therapie

Bei klinischem Verdacht auf ein malignes Melanom wird eine Exzisionsbiopsie entnommen. Bei positivem Befund gehört eine Laboruntersuchung (BSG, Blutbild, LDH, alkalische Phosphatase, und Leberenzyme), eine Lymphknoten-sonographie, eine Röntgen-Thoraxaufnahme (2 Ebenen) und die Sonographie des Abdomens einschließlich Becken und Retroperitoneum zur Routinediagnostik. Bei größeren Melanomen (über 1.5 mm Tumordicke) wird zusätzlich ein Schädel-CT und eine Skelettszintigraphie empfohlen (Deutsche Krebsgesellschaft und Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2000).

Zur Therapie des malignen Melanoms wird in der Regel eine weiträumige Exzision durchgeführt. Bei regionären Lymphknotenmetastasen erfolgt die radikale Lymphadenektomie, bei bereits eingetretener Metastasierung kann auch chemotherapeutisch behandelt, die Prognose ist dann jedoch sehr ungünstig.

Radiotherapeutische Verfahren kommen bei inoperablen Primärtumoren, sowie zu palliativen Zwecken zum Einsatz. Immuntherapeutische Verfahren befinden sich noch im Experimentierstadium, ebenso wie eine Impfung mit Melanom-Antigenen.

C.2.1.1.6 Prostatakarzinom

Die Prostata, auch Vorsteherdrüse genannt, ist eine männliche Drüse. Sie sitzt unter der Harnblase vor dem Mastdarm und umgibt die Harnröhre.

Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (ICD-9 185) ist die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern. 1995 verstarben in Deutschland 11.868 Männer am Prostatakarzinom, was einer Mortalitätsrate von 38,5/100.000 Einwohner entsprach. Für 1997 wurde die Neuerkrankungsrate auf fast 28.000 Fälle geschätzt. Die meisten Fälle treten ab dem 50. Lebensjahr auf, das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose beträgt 72,3 Jahre. In den letzten Jahren zeigt sich eine steigende Tendenz der Neuerkrankungsrate, was sowohl auf die Verlängerung der Lebenserwartung als auch auf die Verbesserung der Frühdiagnostik zurückzuführen ist. In Autopsieserien hat sich gezeigt, dass bei 30% der über 70jährigen, an anderen Ursachen verstorbenen Männern, ein nicht diagnostiziertes, zumeist mikroskopisches Prostatakarzinom vorliegt.

Als ätiologische Faktoren werden genetische, hormonelle (Androgene, Östrogene) und Umwelt- und Ernährungsfaktoren (Fettverzehr, Mineralien) diskutiert. Das Sexualverhalten spielt möglicherweise auch eine Rolle.

Krankheitsbild und Verlauf

(Die folgenden Angaben sind aus (Dearnaley 1994; Auclerc et al. 2000; Huland 1997), entnommen.)

Das Prostatakarzinom hat in der Regel einen langsamen Verlauf. Bei lokal-begrenzten Tumoren liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei etwa 80%.

Nach Altwein & Rübben (1993) lassen sich 4 Manifestationsformen des Prostatakarzinoms unterscheiden:

- Klinisch manifestes Prostatakarzinom: durch die rektale Palpation erkennbarer Tumor, mit oder ohne Symptome (z.B. Blut in Urin, schmerzhaften Harndrang und Miktion).
- Inzidentelles Prostatakarzinom: der Tumor wird im Operationspräparat einer vermeintlich benignen Prostatahyperplasie (Gutartige Vergrößerung der Prostata, die schmerzhaften Harndrang, Harnretention und / oder blutigen Urin verursacht) entdeckt.
- Latentes Prostatakarzinom: der Tumor wird in der Autopsie unerwartet gefunden (90% sind kleiner als 0,2 cm³).
- Okkultes Prostatakarzinom: die erste Erscheinung des Tumors sind Metastasen.

Das Prostatakarzinom streut in der Regel in die Wirbelsäule, die Hüfte, die Rippen und die langen Röhrenknochen, und verursacht dort typischerweise Schmerzen. Wird bei der Diagnose bereits ein metastasierendes Karzinom festgestellt, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nur bei etwa 30%.

Diagnostik und Therapie

Bei Männern ab dem 45. Lebensjahr wird in Deutschland die jährliche rektale Palpation der Prostata als Früherkennungsmaßnahme empfohlen. Als Screening-Maßnahme wird auch die Bestimmung des PSA-Spiegels (Prostata-spezifisches Antigen) im Blut diskutiert. Einem auffälligen Befund bei einer der o.g. Untersuchungen folgen der transrektale Ultraschall und die transrektale Nadelbiopsie. Die Diagnose wird durch die Gewebeprobe gesichert.

Die Knochenszintigraphie hat eine sehr hohe Sensitivität bei der Erfassung von Knochenmetastasen. Bei positivem Befund werden Röntgenaufnahmen zur Sicherung der Diagnose durchgeführt. Der Nachweis von Lymphknotenmetastasen hat prognostische und therapeutische Relevanz. Die Computertomographie kann nur größere regionale Lymphknotenmetastasen nachweisen. Kleinere Lymphknotenmetastasen sind mit den gängigen bildgebenden Verfahren nicht nachweisbar, sondern können lediglich intraoperativ diagnostiziert werden.

Bei Männern, deren Lebenserwartung weniger als 10 Jahre beträgt, bei denen ein lokal-begrenztes Prostatakarzinom vorliegt, wird ein *watch-and-wait* Vorgehen empfohlen, da die Wahrscheinlichkeit an anderen Ursachen als dem Tumor zu versterben viel größer ist. Bei jüngeren Patienten wird die chirurgische Entfernung der ganzen

Prostata (radikale Prostatektomie) durchgeführt, evtl. von Strahlentherapie gefolgt, oder die Therapie erfolgt mit Strahlentherapie allein, wobei in Deutschland die radikale Prostatektomie bevorzugt wird. Nach der Behandlung zeigt eine Erhöhung des PSA die Rekurrenz des Tumors. Eine Unterscheidung zwischen lokaler und metastasierender Rekurrenz hat prognostische und therapeutische Relevanz. Bei einer lokalen Rekurrenz kann noch eine kurative Behandlung angestrebt werden.

Bei metastasierendem Karzinom wird eine systemische antihormonelle Therapie mit antiandrogenen Wirkstoffen eingesetzt, evtl. mit adjuvanter Strahlentherapie. Eine Alternative ist die Orchiektomie (Hodenextirpation), als radikale anti-androgene Therapie.

C.2.1.2 Neurologie/Psychiatrie – Epilepsien

Bei den neurologischen bzw. psychiatrischen Krankheitsbildern wird die PET für mehrere Erkrankungsbereiche diskutiert. Hierzu gehören zerebrovaskuläre Erkrankungen, Epilepsie, Depression, Basalganglienerkrankungen, Schizophrenie und Hirntumoren. Im Rahmen dieser Darstellung wird lediglich auf die Diagnostik bei therapierefraktärer Epilepsie eingegangen.

Als Epilepsie wird eine chronische Krankheit bezeichnet, die durch rezidivierende Anfälle in Form von Krämpfen oder komplexen unwillkürlichen Bewegungsabläufen oder Dämmerzuständen gekennzeichnet ist. Ursächlich sind unterschiedlich lange andauernde, starke, synchronisierte krankhafte Depolarisationen im Gehirn.

Epidemiologie

Die Inzidenz von Epilepsien variiert in internationalen Studien von Land zu Land beträchtlich. Zahlen für Europa liegen zwischen 11/100.000 (Norwegen) und 63/100.000 (England). Die Prävalenz wird zwischen 4 und 10/1000 angesiedelt (Sander & Shorvon 1996). Diese Schwankungen sind auf definitorische Unschärfen einerseits und auf unterschiedliche Ursachen andererseits zurückzuführen. Zystizerkosen sind beispielsweise in Teilen Lateinamerikas die häufigste Epilepsieursache, in Europa aber weitgehend unbekannt. Sander und Shorvon (1996) stellen basierend auf Daten aus epidemiologischen Studien einige Maßzahlen pro 100.000 für entwickelte Länder zusammen:

Tabelle 4: Häufigkeit von Epilepsien pro 100.000 Personen in entwickelten Ländern (nach Sander & Shorvon 1996)

Inzidenz	40 – 70
Prävalenz (aktive Epilepsie)	500 – 1000
Lebenszeitprävalenz (jemals Epilepsie)	2100 – 5000
Anfallshäufigkeit:	
Kein Anfall für mindestens 12 Monaten	230 – 460
Zwischen 1 und 12 Anfällen pro Jahr	165 – 330
Zwischen 12 und 50 Anfällen pro Jahr	65 – 130
Über 50 Anfälle pro Jahr	40 – 80

Für Deutschland wird die Prävalenz 100 bis 200 pro 100.000 angenommen, die Inzidenz mit 40 pro 100.000. Damit wird die Gesamtzahl der Erkrankten mit aktiver Epilepsie (d.h. mit mindestens einem Anfall in den letzten 5 Jahren) auf 400.000 bis 800.000 und die jährliche Neuerkrankungsrate auf 30.000 – 50.000 Personen geschätzt. Die Inzidenz ist altersabhängig, sie beträgt etwa 50 – 150 pro 100.000 im ersten Lebensjahr, 20 – 50 im Alter zwischen 15 und 40 und 100 – 200 bei Älteren (Stefan & Kenner 2000).

Krankheitsbild und Verlauf

Epilepsien können fokal oder generalisiert auftreten. Fokale Anfälle werden unterschieden in einfach fokale Anfälle, die ohne Bewußtseinsstörungen einhergehen und bei denen es zu isolierten motorischen oder sensiblen Störungen, z.B. in der Form von Krämpfen oder Mißempfindungen, wie Kribbeln, Taubheitsgefühl, Schmerzen, abnormes Temperaturempfinden an einer Extremität kommt, komplex-fokale Anfälle, die mit einer Störung des Bewußtseins verbunden sind, und in fokale Anfälle, die im Verlauf des Anfalles in generalisierte, den gesamten Körper einbeziehende Anfälle übergehen.

Zu den generalisierten Anfällen gehören konvulsive und nicht-konvulsive Anfälle, die keiner genauen Lokalisation im Gehirn zugeschrieben werden können. Beispiele für generalisierte Anfälle sind Absencen, klonische, tonische und tonisch-klonische Anfälle. Hierunter zählt man auch den Grand Mal ("Großer Anfall"), der von den folgenden Symptomen begleitet wird: Aura (Sprachstörungen, Lichtblitz, Magenverstimmungen), evtl. Initialschrei, Sturz zu Boden, rhythmische Krämpfe des gesamten Körpers, Zungenbiss, unkontrollierter Urin- und Stuhlabgang. Als *Status epilepticus* wird die Aufeinanderfolge von generalisierten Anfällen bezeichnet, zwischen denen der Kranke das Bewußtsein nicht wiedererlangt. Es handelt sich um einen lebensbedrohlichen Zustand, der notfallmedizinisch unterbrochen werden muss.

Diagnostik und Therapie

Die Diagnostik erfolgt anhand der Klinik und durch EEG-Ableitung. Bewusstseinstrübende Erkrankungen anderer Genese (z.B. Tetanie, Vergiftungen, Hypoglykämie) müssen ausgeschlossen werden.

In der Akutintervention spielt die Versorgung mit Sauerstoff, medikamentöse Therapie bei Serien von Anfällen oder Status epilepticus (Diazepam) und als Ultima ratio beim Status epilepticus die Einleitung einer Barbiturat-Narkose unter intensivmedizinischen Bedingungen die wichtigste Rolle.

Die Indikation zur medikamentösen Anfallsprophylaxe wird bei einer Anfallsfrequenz von mindestens einem Anfall pro Jahr gestellt. Je nach Art der Epilepsie stehen unterschiedliche Wirkstoffe zur Verfügung; dabei müssen Blutspiegel und Nebenwirkungen beachtet werden.

Sofern eine Epilepsie auf keine medikamentöse Therapie anspricht, kann die Indikation für einen neurochirurgischer Eingriff gegeben sein.

Epilepsiechirurgie in Deutschland

Die Verbesserung der prächirurgischen Diagnostik war Bestandteil eines von der Bundesregierung geförderten Modellprojekts. Der Endbericht hierzu ist kürzlich erschienen (Stefan & Kenner 2000). Er enthält auch Angaben zur Versorgungspraxis und Epidemiologie der Epilepsie in Deutschland. Einige Daten aus dieser Erhebung werden im folgenden wiedergegeben. Derzeit gibt es in Deutschland 15 Epilepsiezentren, in denen diagnostiziert und operiert wird. Von Epilepsiechirurgie wird dann gesprochen, wenn präoperativ eine nicht-tumorale oder keine Läsion nachweisbar ist. Mit der Epilepsiechirurgie soll eine Anfallskontrolle und die Vermeidung neurologisch-psychologischer Defizit erreicht werden.

Die Epilepsieversorgung in Deutschland wird in Grade eingeteilt: Grad 1 – ambulante primärärztliche Versorgung; Grad 2 – ambulante oder stationäre fachärztliche Versorgung; Grad 3 – ambulante oder stationäre Einrichtungen mit regionaler Zuständigkeit zur umfassenden Diagnostik und Therapie (in der Regel ohne Epilepsiechirurgie), Rehabilitation und sozialen Betreuung Epilepsiekranker; Grad 4 – wie Grad 3, jedoch zusätzlich mit Epilepsiechirurgie, prächirurgische Lokalisationsdiagnostik und Forschungs- und Lehrtätigkeit, überregionale Zuständigkeit (Stefan & Kenner 2000).

1998 wurden in Deutschland (Angaben von 10 Epilepsiezentren Grad 3 und 4, in 3 Zentren wird nicht operiert) ca. 470 epilepsiechirurgische Eingriffe (Spanne 3 bis 122) und ca. 870 prächirurgische Abklärungen (Spanne 10 bis 2.000) vorgenommen. In 8 Zentren werden mehr als 25 epilepsiechirurgische Eingriffe pro Jahr, in 2 Zentren (Bielefeld, Bonn) werden mindestens 100 Eingriffe durchgeführt. Die Operationen schlüsseln sich auf in etwa 68% mesialer Temporallappen, 29% funktionelle Hemisphärektomien und Sonstige ca. 3%. Die Ergebnisse werden in der Klassifikation von Engel erfasst: anfallsfrei (Klasse 1), Anfallsreduktion über 90% (2), Anfallsreduktion über 50% (3), Anfallssituation unverändert (4), Anfallssituation verschlechtert (5). Die Ergebnisse der Erhebung zeigen eine Anfallsfreiheit (Engel-Klasse 1) von 70%, was mit Angaben der internationalen Literatur (68%) gut übereinstimmt (Engel 1996). Die Erfolgsquote für extratemporale Eingriffe wird in Deutschland mit rund 60% Anfallsfreiheit angegeben (Stefan & Kenner 2000).

C.2.2 Beschreibung der Technologie

Die nachfolgende Beschreibung der technisch-physikalischen Grundlagen der PET folgt im Wesentlichen (ECRI 1998a), (Ruhlmann et al. 1998).

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein nicht-invasives nuklearmedizinisches bildgebendes Verfahren, bei dem Stoffwechselprozesse mit Hilfe radioaktiv angereicherter Substrate auf Schnittbildern sichtbar gemacht werden.

Das Prinzip von tomographischen Bilddarstellungen mit Positronenstrahlen wurde erstmals 1962 beschrieben. Durch die Möglichkeiten der Bildrekonstruktion wurde in den 70er Jahren die Entwicklung funktionsfähiger Positronen-Emissions-Tomographen möglich. Seit 1979 kann mit Hilfe radioaktiv markierter Glukose der Gehirnstoffwechsel untersucht werden (ECRI 1998). In den letzten Jahren führten zahlreiche technische Verbesserungen zu einer Ausweitung der diagnostischen Möglichkeiten der PET. Hierzu zählen vor allem eine höhere Auflösung, die Möglichkeit dreidimensionaler Bilddarstellungen, neue radioaktive Substanzen zur Darstellung

unterschiedlicher Gewebearten und eine starke Reduktion der Untersuchungszeiten (ECRI 1998a).

Im folgenden sollen die technischen Grundlagen der PET-Technologie kurz beschrieben werden.

C.2.2.1 Physikalische Grundlagen

Beim Zerfall, oder besser der Umwandlung protonenreicher Atomkerne, entsteht jeweils ein Positron (β^+) und ein Neutrino. Positronen haben die Masse eines Elektrons (β^-), aber eine positive Ladung und stellen so Antiteilchen des Elektrons dar. Im umgebenden Gewebe wird das Positron abgebremst und bildet zusammen mit einem Elektron ein kurzlebige Positron-Elektron-Paar, das zu reiner Energie zerstrahlt (Annihilation): wegen des Energieerhaltungssatzes entstehen 2 γ -Quanten mit einer Energie von jeweils 511 Kiloelektronenvolt [KeV], die sich aufgrund des Impulserhaltungssatzes in genau entgegengesetzter Richtung voneinander wegbewegen.

Diese physikalische Zusatzinformation über die Existenz jeweils zweier diametraler γ -Quanten erlaubt nun die Ortung des Annihilationsortes ohne den sonst erforderlichen, absorbierenden Kollimator. Treffen nämlich diese beiden γ -Quanten quasi gleichzeitig in 2 opponierenden Detektoren ein, muss der Annihilationsort auf der Verbindungslinie dieser beiden Detektoren gelegen haben. Das heißt, die gleichzeitige Registrierung der beiden γ -Quanten innerhalb eines bestimmten Zeitfensters (Koinzidenzauflösungszeit) determiniert ein koinzidentes Ereignis (Koinzidenznachweis). Da jeweils beide γ -Quanten unabhängig voneinander nachgewiesen werden müssen, resultiert eine quadratische Abhängigkeit zwischen nicht-koinzidenter ("zufällig" koinzidenter) und echter koinzidenter Zählrate (wenige Prozent der gesamten Zählrate eines Tomographen) (Knoop 1992), (Geworski et al. 2000), (Jordan & Knoop 2001). Diese Tatsache impliziert u.a., dass die Detektoren möglichst lückenlos um den Patienten (zumindest in transversaler Richtung) angeordnet werden müssen; bei Lücken im Detektorsystem (Teilringscanner) nimmt das Verhältnis der echten zu den zufälligen Koinzidenzen quadratisch ab. Weiterhin muss das Detektorenmaterial eine hohe Nachweiswahrscheinlichkeit für die harte 511 KeV-Strahlung haben. Dies wird von modernen Ringtomographen unter Verwendung von Wismutgermanganat (BGO) für den Szintillationsdetektor bzw. in neuester Zeit von Lutetiumoxyorthosilikat (LSO) erfüllt werden. LSO zeichnet sich vor allem durch seine Schnelligkeit und seine gute Energieauflösung aus.

Eine weitere Implikation des Koinzidenznachweises ist die Tatsache, dass das räumliche Auflösungsvermögen durch die Größe der Detektorelemente bestimmt wird, wobei bei den derzeit eingesetzten klinischen Ganzkörpertomographen Auflösungen von 4 bis 6 mm erreicht werden. Bei einem transversalen Sichtfeld von ca. 56 cm und einem axialen Sichtfeld von ca. 16 cm bedeutet dies eine ringförmige Anordnung von bis zu 18.000 Detektoren. Durch noch feinere Unterteilung könnte die Auflösung für Ganzkörpertomographen bis zu einem physikalischen Grenzwert von etwa 2,5 mm gesteigert werden. Dieser Grenzwert ist vor allem durch die Positronenreichweite im Gewebe vorgegeben, denn es wird nicht der Ort der Emission, sondern der Annihilation gemessen. Die Reichweite der Positronen ist von der β^+ -Energie des einge-

setzten Isotops abhängig; das häufig eingesetzte ^{18}F ist in dieser Hinsicht als günstig anzusehen.

Der Ersatz von Blei- durch elektronische Kollimatoren hat zu einer Steigerung der Empfindlichkeit der PET geführt, die eine Reduktion der injizierten Aktivität, Verkürzung der Aufnahmezeit, Erhöhung der statistischen Bildqualität bzw. in einer Kombination dieser Faktoren bedeutet. Im sogenannten 2-D-Modus (transversale Tomographie) werden in der transversalen Schicht Koinzidenzen nicht nur durch die genau gegenüberliegenden Detektoren, sondern fächerförmig miteinander verknüpfte Detektoren registriert. Axial hingegen werden nur die 2 bis 4 Nachbarkristalle miteinander verknüpft; dadurch entsteht eine physikalische Trennung der transversalen Schichten voneinander. Um den Anteil der Streustrahlung zu vermindern, werden die Schichten durch Septen voneinander getrennt. Eine Erhöhung der Ausbeute echter Koinzidenzen um den Faktor 4 bis 5 kann durch eine fächerförmige Verknüpfung des axialen Sichtfeldes erreicht werden. Hierzu werden die Septen entfernt. Diese Betriebsart wird als 3-D-Modus bezeichnet. Ein 3-D-Positronen-Emissions-Tomograph misst somit Ereignisse aus vielen verschiedenen Winkeln durch die im Ring angeordneten Detektorenpaare und errechnet aus den Daten die räumliche Aktivitätsverteilung. Allerdings nehmen durch die Entfernung der Septen im 3-D-Modus auch der Anteil der Streustrahlung sowie die Anzahl zufälliger Koinzidenzen zu. Dies führt u.a. zu einer Verschlechterung des Bildkontrastes.

Letztere werden auch durch die Wahl der Koinzidenzauflösungszeit bestimmt. Ideal wäre ein Zeitfenster, das nicht länger ist als die theoretisch maximale Flugzeit der Photonen innerhalb des Ringsystems (50 cm Durchmesser 1,7 Nanosekunden [ns]). Durch das zeitliche Verhalten der heute eingesetzten Detektoren ist dies jedoch nicht möglich, so dass das Koinzidenzzeitfenster auf 12 ns erhöht werden muss. Damit steigt die Wahrscheinlichkeit, nicht korrelierte Zufallsereignisse (zufällige Koinzidenzen) zu registrieren. Nicht korrigiert verschlechtern diese zufälligen Koinzidenzen den Kontrast und machen eine quantitative Auswertung unmöglich. Die Rate der zufälligen Koinzidenzen ist neben der Koinzidenzauflösungszeit proportional zum Quadrat der Aktivität. Eine Verbesserung ist durch den Einsatz neuer, schnellerer Detektormaterialien wie LSO zu erwarten.

Eine weitere, den Bildkontrast und die quantitative Genauigkeit reduzierende Störgröße ist der Nachweis koinzidenter Ereignisse, bei denen wenigstens ein γ -Quant durch Streuung aus seiner ursprünglichen Richtung abgelenkt wurde (gestreute Koinzidenzen).

Insgesamt bietet die PET gegenüber der Einzelphotonen-Emissions-Tomographie (SPECT) sehr viel bessere Abbildungseigenschaften (hohe räumliche Auflösung, höhere Empfindlichkeit, insbesondere im 3-D-Modus, hohe quantitative Genauigkeit), vorausgesetzt, die teilweise erwähnten Störeffekte (siehe auch Tabelle 5) werden mit hinreichender Genauigkeit korrigiert.

Diese Korrekturmaßnahmen sind im einzelnen:

- Korrektur zufälliger Koinzidenzen: Ein nachgewiesenes koinzidentes Ereignis kann sowohl echt oder zufällig sein (fälschliche Verknüpfung zweier nicht von derselben Annihilation stammender Einzelereignisse). Die genaueste Korrektur basiert auf der Verwendung einer zweiten Koinzidenzstufe, bei der ein Ereignis

soweit verzögert wird, dass aus Laufzeitgründen keine wahre Koinzidenz mehr auftreten kann (*delayed channel*-Verfahren). Die so ermittelte zufällige Koinzidenzrate wird von der gesamten Koinzidenzrate subtrahiert. Zufällige Koinzidenzen führen zu Kontrastabschwächung und damit zu einer verminderten Bildqualität.

- Totzeitkorrektur: Das Detektorsystem benötigt für den Nachweis eines Photons eine endliche Zeit, die im wesentlichen durch die Schnelligkeit der Elektronik, den Anteil der Rate der wahren Koinzidenzen an der gesamten Systemlast, durch die dynamischen Eigenschaften des Detektormaterials sowie durch das Design (Detektorblöcke) bestimmt wird. Innerhalb dieser Verarbeitungszeit eintreffende Folgesignale gehen verloren. Diese sogenannten Totzeitverluste steigen prozentual mit ansteigender Zählrate an. Für ein bildgebendes System ist eine Korrektur dieses (nichtlinearen) Effekts sehr komplex, es existieren aber für die Vollringtomographen Korrekturalgorithmen, die mit guter Genauigkeit über einen weiten dynamischen Bereich auch bei variablen Randbedingungen arbeiten.
- Absorptionskorrektur: Bei der Wechselwirkung mit Materie wird γ -Strahlung geschwächt (absorbiert) und gestreut. Dieser Absorptionseffekt ist am stärksten für die zentralen Strukturen ausgeprägt, was z.B. zur typischen Anreicherung der Hautschicht führt. Die nichtlineare Verfälschung der Emissionsdaten durch die Absorption bewirkt eine Verfälschung der abgebildeten örtlichen Verteilung der Aktivitätskonzentration (Fehlortung). So werden z.B. bei einem FDG-Scan die Lungen fälschlich aktiver abgebildet als das umgebende Gewebe, ein homogen durchblutetes Myokard zeigt artifizielle lokale Minderanreicherungen. Da der Absorptionseffekt die Daten um das 5 bis 10fache verfälscht, ist ohne adäquate Absorptionskorrektur die Erhebung quantitativer Daten ausgeschlossen. Aber auch eine qualitative visuelle Bildinterpretation des unkorrigierten Bildes wird erschwert und hat die vorstehend erwähnten nichtlinearen Verfälschungen in Betracht zu ziehen.

Das bei der PET seit langem etablierte Korrekturverfahren basiert auf einer koinzidenten Transmissionsmessung mit externen Quellen (Ring- oder rotierende Stabquellen), die vor der eigentlichen Emissionsmessung durchgeführt wird. Mit entsprechend adaptierter Korrektursoftware kann die Transmissionsmessung nach oder intermittierend während der Emissionsmessung erfolgen. Eine weitere Möglichkeit ist die nicht-koinzidente Transmissionsmessung mit Einzelphotonenemittern (z.B. ^{137}Cs , ^{68}Ge), die aber eine erhöhte Streustrahlung aufweist und deren Nutzen für die quantitative Bildauswertung derzeit noch nicht erwiesen ist.

- Streustrahlungskorrektur: Gestreute Koinzidenzen entstehen, wenn durch Wechselwirkung im Gewebe mindestens eines der beiden γ -Quanten aus seiner ursprünglichen Richtung abgelenkt wird, so dass der Ort der Annihilation nicht mehr auf der Verbindungslinie der beiden Nachweisdetektoren liegt. Der Effekt der Streuung ist eine Verschlechterung des Kontrastes und der visuellen Erkennbarkeit bzw. der quantitativen Genauigkeit. Wegen der komplexen Abhängigkeit der Streustrahlungsverteilung von der örtlichen Verteilung sowohl des Emitters als auch des Absorbers ist eine Streustrahlungskorrektur, zumindest bei hohen Streustrahlungsanteilen und damit erhöhten Anforderungen an die Korrekturgenauigkeit, sehr schwierig. Dies trifft besonders auf die 3-D-Meßmethode mit einem Anteil der Streustrahlung von 30 bis 60% zu. Im 2-D-Modus liegt dieser Anteil bei 10 bis 20%. Der derzeit beste, kommerziell erhältliche Algorithmus basiert auf einer rechentechnisch aufwendigen mathematischen Modellierung des Streustrahlungsverhaltens auf der Basis der patientenspezifischen Emissions- und Ab-

sorptionsdaten. Alle anderen, auf simplifizierenden Annahmen beruhenden Schätzungen sind viel weniger präzise.

- Zerfallskorrektur: Da Positronenstrahler in der Regel kurzlebig sind, sind die Meßdaten, speziell bei dynamischen Studien oder Ganzkörperscans mit anderen Bettpositionen anhand der bekannten physikalischen Nachweiszeit für diesen radioaktiven Zerfall zu korrigieren.
- Recovery-Korrektur (optional): Für Strukturen, die im Bereich des Auflösungsvermögens des Tomographen liegen, wird die Aktivitätsverteilung vergrößert abgebildet. Daraus ergibt sich für kleiner werdende Strukturen in erhöhtem Maße eine artifizielle Verringerung der abgebildeten Aktivitätskonzentration. Für quantitative Auswertungen ist dieser Effekt für alle Strukturen zu korrigieren, die kleiner als die 3fache Auflösung des Tomographen sind, z.B. bei der Erhebung von „standard uptake values“ für Lymphknotenmetastasen.

Tabelle 5: Einfluss von technischen Faktoren und Störeffekten auf die Bildqualität

Technischer Faktor / Störeffekt	Einfluss auf Bildqualität	Korrekturmaßnahme
Detektoreigenschaften	Auflösung, Volumenausbeute	Verwendung von BGO oder LSO, Erhöhung der Anzahl der Detektoren bzw. der Ringe
PET-System (Teilring / Vollring)	Auflösung, Volumenausbeute, maximale Zählrate	Verwendung von Vollringssystemen
erhöhte Streustrahlung und Rate zufälliger Koinzidenzen	Beeinträchtigung von räumlicher Auflösung, quantitativer Auswertbarkeit und Kontrast	zweite Koinzidenzstufe, mathematische Modellierung des Streustrahlungsverhaltens, eventuell recovery Korrektur
Absorptionseffekt (<i>attenuation</i>)	Fehlortung, erschwerte quantitative und qualitative Bildauswertung	Absorptionskorrektur, Transmissionsmessung
Totzeit	Reduktion der Nachweisempfindlichkeit	Verwendung von Vollringssystemen mit entsprechenden Korrekturalgorithmen, adäquates Detektormaterial und -design
Partialvolumeneffekt	Verringerung der abgebildeten Aktivitätskonzentration für kleiner werdende Strukturen, v.a. bei Messung von SUVs *	Recovery-Korrektur

* SUV = standardised uptake values (= standardisierte Aufnahmezeit). Hierbei handelt es sich um eine einheitslose Rate, in der die Konzentration von Radiotracer in der suspekten Lokalisation durch die Konzentration des injizierten Tracers, der sich im Körpervolumen verbreitet hat, dividiert wird

C.2.2.2 Radiochemische und radiopharmazeutische Aspekte

Das grundlegende Prinzip der PET ist der Nachweis der Anreicherung radioaktiv markierter Moleküle in Organen oder Organteilen, die die markierte Substanz in spezifischer Weise verstoffwechseln. So können Orte mit pathologischer Mehr- oder Minderspeicherung dieser Substrate aufgespürt und somit örtliche Funktionsstörungen diagnostiziert werden. Das am häufigsten verwendete Substrat ist 2-[¹⁸F]Fluor-deoxy-D-glukose (FDG), welches als Glukose-Analog Verwendung findet. So kann

als wichtiges Beispiel der erhöhte Glukosestoffwechsel in Tumorgewebe mit FDG erkannt werden.

Für die Herstellung neutronenarmer Radioisotope (Positronenstrahler) werden Zyklotrone genutzt. Dies sind kreisförmige Teilchenbeschleuniger, in denen vorwiegend Wasserstoffionen mit Hilfe von Magnetfeldern auf einer Kreisbahn gehalten und bei jedem Durchlauf mehrmals durch ein hochfrequentes elektrisches Feld beschleunigt werden. Nach jeder Runde bewegen sie sich spiralförmig von ihrer Quelle im Zentrum der Maschine nach außen (Abbildung 3). Für die Herstellung von Positronenstrahlern, die bei der PET am häufigsten verwendet werden, beträgt die notwendige Energie etwa 11 MeV für Protonen und ca. 20 MeV für Deuteronen (schwere Wasserstoffionen). Bei maximaler Geschwindigkeit, und somit bei maximaler Energie, lenkt man die Teilchen aus und beschießt damit das Zielmaterial. Als Produkt entstehen Isotope, denen relativ zur Zahl der Protonen, ein oder mehrere Neutronen fehlen. Diese Isotope sind instabil (radioaktiv) und haben eine kurze Halbwertszeit (siehe Tabelle 6). Werden beispielsweise Deuteronen auf Energien von ca. 5 MeV beschleunigt und als Ionenstrahl auf Stickstoff (^{14}N) gelenkt, schlagen sie aus dem ^{14}N ein Neutron heraus und verbleiben selber im Kern. So entsteht aus dem stabilen ^{14}N -Stickstoff ein ^{15}O -Sauerstoffisotop. ^{15}O Sauerstoff spielt als Tracer in der Hirndiagnostik eine wichtige Rolle.

Die radioaktiven Zyklotron-Produkte werden im radiochemischen Labor zu Radiopharmaka weiterverarbeitet. Aufgrund der kurzen Halbwertszeiten müssen die Produkte mit hohen Ausgangsaktivitäten in gut abgeschirmten sogenannten "heißen Zellen" aufbereitet werden. Exemplarisch soll hier nur die radiochemische Synthese von ^{18}F -markierter Fluordesoxyglukose (FDG) stark vereinfacht beschrieben werden.

^{18}F wird meistens durch Beschuss von ^{18}O -angereichertem Wasser mit einem Protonenstrahl hergestellt. Die häufigste Syntheseform (nach Hamacher) geht vom ^{18}F -Fluorid aus ($^{18}\text{F}^-$). Nach der Abtrennung des ^{18}F -Fluorids von dem bestrahlten Wasser über einen Ionenaustauscher wird das $^{18}\text{F}^-$ mit einer Kaliumkarbonat-Lösung von dem Austauscher eluiert. Nach guter Trocknung des Eluates wird dann mit Hilfe eines Phasentransfer-Katalysators das $^{18}\text{F}^-$ über eine Substitutionsreaktion in eine geeignete Zuckervorstufe eingebaut. Hierfür werden zum Teil automatische Syntheseeinheiten verwendet. Das Endprodukt ist ein physiologisch unbedenkliches Produkt, das als Injektionslösung bereitgestellt wird. Bei der Herstellung sind alle entsprechenden Vorschriften des Arzneimittelgesetzes (Herstellungsgenehmigung, GMP, Zulassung, etc.) zu beachten.

Östrogen- oder Progesteronanaloga beim Mamma-Karzinom) diskutiert (Rösch 1999).

C.2.2.3 Strahlenschutzaspekte

Die Produktion von Radionukliden mit dem Zyklotron führt auch zu einer Aktivierung von Geräteteilen. Darüber hinaus kann es auch zur Aktivierung von Abluft aus Räumen im Zyklotronbereich kommen. Im Vergleich zu den in der konventionellen nuklearmedizinischen Diagnostik verwendeten Photonen entwickeln die Positronen neben der β -Energie beim Zerfall auch eine höhere γ -Energie, was eine stärkere Abschirmung erforderlich macht (Tabelle 5). Die kurze Halbwertszeit der verwendeten Nuklide erfordert die Herstellung und radiochemische Aufbereitung vor Ort oder ortsnah, wobei mit hohen Aktivitäten gearbeitet werden muss, insbesondere, wenn – wie beim Satellitenkonzept – die Tracer erst zum Untersuchungsort transportiert werden müssen.

Da die Herstellung meist in nuklearmedizinischen Einrichtungen und nicht in kommerziellen Industriebetrieben erfolgt, besteht für die nuklearmedizinischen Einrichtungen beim Betrieb eines PET-Zentrums ein höheres Strahlenrisiko als in der konventionellen Nuklearmedizin, was höhere Anforderungen an Strahlenschutzmaßnahmen stellt. Das höhere Risiko bezieht sich vor allem auf den Prozess der Herstellung der Nuklide und auf die Produktion der Radiopharmaka.

Für die Exposition der Patienten ergibt sich nur insofern ein höheres Strahlen-Expositions-Risiko, als hierbei β -Strahler mit einer relativ hohen Dosisleistungskonstante zum Einsatz kommen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeiten der Positronenstrahler besteht für die Patienten aber keine Gefahr akuter Strahlenschäden, da die Gesamtdosis einer Ganzkörperuntersuchung (mit FDG) mit etwa 10 mSv unterhalb der kritischen Schwelle von 250 mSv liegt. Das Risiko eines strahleninduzierten Spätkarzinoms wird auf 5 – 6 pro 10.000 bei einer Strahlendosis von 10 mSv geschätzt, bei einer Latenzzeit von 25 Jahren. Dieses Risiko wird als gering im Vergleich zum Nutzen durch die diagnostischen Aussage gewertet (Ruhmann et al. 1998).

Tabelle 6: Halbwertszeit und Dosisleistungskonstante einiger in der Nuklearmedizin verwendeter Radionuklide (nach Positron emission tomography (PET) for the diagnosis and staging of non-small-cell lung cancer, part 1: results of ECRI's meta-analyses [Executive briefings ; no.72 19] 1998)

Radionuklid	Halbwertszeit	Dosisleistungskonstante*
^{11}C	20,4 min	159
^{13}N	9,97 min	159
^{15}O	2,04 min	159
^{18}F	109,8 min	155
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6 h	16
^{123}I	13,2 h	44

* Die Dosisleistungskonstante ist ein Maß für die Strahlendosis bezogen auf Fläche, Zeit und Zerfallsrate.

Tabelle 7: Wichtige Begriffe und Maßeinheiten der Radioaktivität

Bezeichnung	Einheit	Bedeutung
Aktivität	Bequerel [Bq]	Anzahl der radioaktiven Zerfälle pro Sekunde, meist in Giga-Bequerel (GBq) gemessen. Die Aktivität erlaubt keine Aussage über die biologische Wirkung, da sie auf den Strahler bezogen ist, nicht auf den Absorber. Bei der <i>spezifischen Aktivität</i> handelt es sich um die pro Gramm Substanz vorhandene Aktivität. Eine andere häufig verwendete Einheit ist das Curie (Ci). 1 Ci entspricht der Aktivität von 1 g natürlichen Radium bzw. $3,7 \cdot 10^{10}$ Zerfälle/s (= 37 GBq).
Äquivalentdosis	Sievert [1 Sv = 100 Rem]	Verschiedene Strahlungsarten (z.B. β -Teilchen, Elektronen) üben unterschiedliche biologische Wirkungen aus. Dies wird durch die Angabe der <i>Äquivalentdosis</i> berücksichtigt, die aus der Multiplikation der Energiedosis mit einem Bewertungsfaktor errechnet wird.
Energiedosis	Gray [1 Gy=1 J/kg]	Strahlungsenergie, die von einer Masse absorbiert wird.
Dosisleistung	Gy/h bzw. Sv/h	Maß für die pro Zeiteinheit (meist Std.) wirksame Strahlendosis
Halbwertszeit	–	Zeit, in der die Hälfte der Kerne in einer Menge von Radionukliden zerfallen (physikalische HWZ). Die biologische HWZ berücksichtigt darüber hinaus die Ausscheidung aus einem Körper und ist damit immer kürzer als die physikalische HWZ.
β^+ -Zerfall	–	Radioaktiver Zerfall von Atomkernen mit einem Neutronen-Unterschuss, (die z.B. durch Beschuss stabiler Kerne mit einem Ionenstrahl aus einem Zyklotron erzeugt wurden). Sie zerfallen durch Umwandlung eines Protons in ein Neutron bei gleichzeitiger Emission eines Positrons.
Positron / Positronenemission	–	Positronen sind positiv geladene Teilchen mit der Masse eines Elektrons ("Anti-Elektronen"). Wenn sie nicht isoliert in einem Vakuum gehalten werden, vereinigt sich jedes Positron sofort mit einem Elektron. Dabei wird die gesamte Masse der beiden Partner in Strahlungsenergie verwandelt. Die Vernichtungsenergie beträgt 2×511 keV, die in Form von elektromagnetischer Strahlung (2 γ -Quanten) abgegeben wird. Die beiden 511 keV γ -Quanten werden unter einem Winkel von 180° emittiert und treten immer unmittelbar nach der Positronenemission auf.

C.2.2.4 Qualitätssicherung

Der Qualitätskontrolle kommt bei der PET eine besondere Bedeutung zu. Qualitätssichernde Maßnahmen beziehen sich u.a. auf die Aspekte Patientensicherheit, Personalsicherheit, Strahlenschutz, Bildqualität, Transmissionsmessung, Bildrekonstruktion und Befunddokumentation. An jedem Arbeitstag werden eine Reihe von Parametern gemessen. Davon ist insbesondere die Homogenität des Detektorsystems wichtig, da Fehler im Detektorsystem die Bildqualität nachhaltig beeinträchtigen können. Detaillierte Vorgaben bestehen auch für die Herstellung und Applikation der Radiopharmaka, um die Strahlenexposition möglichst gering zu halten (Ziegler 1999; Newiger et al. 1998).

C.2.3 Diffusion und Nutzung der PET-Technologie in Deutschland

Mitte 1998 gab es 17 sogenannte PET-Zentren (bestehend aus je einem Zyklotron zur Herstellung der Protonenstrahler, einem radiochemischen Labor zur Markierung

der Positronenstrahler und einem oder mehrere PET-Scannern), 8 Koinzidenz-Scanner (modifizierte Gamma-Kameras) und 30 PET-Satelliten (18-F-markierte Radiopharmaka werden in einer Kernforschungsanlage hergestellt und auf dem Landweg zu einem PET-Scanner gebracht; HWZ ca. 2h) in Deutschland; insgesamt also 54 PET-Einrichtungen (in den USA gab es Ende 1998 87 PET-Einrichtungen). Ende 1996 gab es 3 PETs in freier Praxis (Bonn, Leipzig, Freiburg).

In einer aktuellen und vollständigen Erhebung für Anfang 2001 wurden 32 öffentlich finanzierte Einrichtungen, 17 PET-Zentren und 15 Satelliten registriert (Wissenschaftsrat 2001). Darüber hinaus existieren etwa 35 weitere PET-Einrichtungen, davon mindestens 16 privat finanzierte ambulante Standorte (Quelle: Siemens Installationsliste für PET-Einrichtungen).

Pro Jahr werden ca. 20.000 Patienten im PET untersucht, davon rund 70% unter onkologischer Indikation, 20% neurologisch und 10% kardiologisch. Pro Einrichtung werden zwischen 340 und 1.800 Patienten jährlich untersucht (Wissenschaftsrat 2001). Genauere Zahlen sind derzeit nicht verfügbar.

C.3 Forschungsfragen

Aus den Ausführungen in der Policy Question und der Einleitung ergeben sich folgende Forschungsfragen, die in diesem Bericht aufgearbeitet werden sollen:

1. Wie ist die Studienlage in den untersuchten Indikationen hinsichtlich Qualität und Design einzuschätzen?
2. Für welche der untersuchten Indikationen ist ein zusätzlicher klinischer Nutzen der PET als additive oder substitutive diagnostische Maßnahme gesichert und kann empfohlen werden?
3. Welche Empfehlungen können für die weitere Evaluation der PET abgeleitet werden?

C.4 Methodik

C.4.1 Informationsquellen und Recherchen

Die Literaturrecherche wurde entsprechend einer Standard Operating Procedure (SOP) vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) durchgeführt. Dabei wurden auch Erfahrungen aus spezialisierten Suchroutinen berücksichtigt (Mijnhout et al. 2000). Die recherchierten Datenbanken und Suchstrategien sind im Anhang dokumentiert. Die Recherche wurde im März und April 2000 durchgeführt. Es wurden die im Anhang aufgeführten biomedizinischen Datenbanken für die Publikationsjahre 1990 bis 2000 recherchiert. Insgesamt wurden 10.784 Dokumente identifiziert, die anhand Titel und Abstract auf ihre potentielle Relevanz überprüft wurden. Aus dieser Gesamtrecherche wurden 812 Artikel (7,5% der Gesamtrecherche) bestellt und ebenfalls auf Relevanz überprüft. Zusätzlich wurden zahlreiche Artikel auf Relevanz geprüft, die in der initialen Recherche nicht enthalten, aber zusätzlich gefunden wurden. Im Dezember 2001 wurde die Literaturrecherche hinsichtlich neuer systematischer Übersichten und HTA-Berichte aktualisiert. Details der Literaturrecherche finden sich im Anhang.

C.4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Auswertung wurden diagnostische Primärstudien, systematische Übersichten, Metaanalysen, Entscheidungsanalysen und HTA-Berichte einbezogen. Unsystematische Übersichten (traditionelle Reviewartikel bzw. nicht ausdrücklich als "systematisch" bezeichnete Reviewartikel) wurden nicht berücksichtigt. Zusätzlich zur Datenbankrecherche wurden Referenzlisten von einschlägigen Monographien berücksichtigt. Alle Studien mussten PET als primären Untersuchungsgegenstand ausweisen.

Die Einschlusskriterien für Primärstudien wurden unter Berücksichtigung der jeweiligen Fragestellung festgelegt.

Studien zu *diagnostischen* Fragestellungen (Ermittlung der diagnostischen Genauigkeit) mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- prospektive Studie, die einen Vergleich beinhalten musste
- Konstruktion einer Vierfeldertafel aus den Angaben möglich
- Verwendung eines Referenztests / Goldstandards bei allen Patienten
- Angabe der Korrekturmethode bei der Bildakquisition und -rekonstruktion
- Verwendung von Vollringscannern

Eine Kontrollgruppe wurde nicht zwingend gefordert, weil ein kontrolliertes Design im Rahmen der PET aufgrund der hohen Kosten und der begrenzten Kapazitäten oft unpraktikabel ist.

Studien zu *prognostischen* Fragestellungen mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- prospektive Studie oder
- retrospektive Studie sofern designtypische Verzerrungen adäquat berücksichtigt werden
- Studiendesign erlaubt Aussagen zum Patientenmanagement infolge der Diagnostik und / oder
- Vergleich verschiedener diagnostischer Strategien

Nicht berücksichtigt wurden Primärstudien, die lediglich pathologische, physiologische oder funktionelle Aspekte untersuchten, Rezeptorstudien, Machbarkeitsstudien (inklusive Studien, die die Traceraufnahme in pathologisches Gewebe untersuchen, ohne primär diagnostisch angelegt zu sein), Studien zu technischen (z.B. Doppelkopf- versus Vollring-Detektion), physikalischen, chemischen oder pharmakologischen Aspekten der PET, dosimetrische Studien, Phantomstudien, Fallberichte bzw. Fallserien ohne explizites Untersuchungsprotokoll, Editorials, Leserbriefe sowie Tierversuchsstudien. Ausgeschlossen wurden auch Studienergebnisse, die an Teilringsystemen bzw. an modifizierten Gamma-Kameras gewonnen wurden. Aufgrund limitierter Auswertungskapazität konnten Studien in chinesischer oder japanischer Originalsprache nicht berücksichtigt werden.

Die Auswertung erfolgte jeweils durch einen der Reviewer, in Zweifelsfällen wurde ein weiterer erfahrener Reviewer herangezogen und es wurde eine Entscheidung im Konsensverfahren herbeigeführt.

C.4.3 Bewertung der Qualität diagnostischer Studien

Die Qualität der eingeschlossenen Studien (zur diagnostischen Genauigkeit) wurde entsprechend einem international gebräuchlichen Schema bewertet (Flynn & Adams 1996; Fletcher et al. 1998). Die Studien werden danach in 4 Qualitätsstufen klassifiziert, die wie folgt definiert sind:

- A Studien, die auf ein breites Spektrum von Patienten angewandt werden können und die keine gravierenden methodischen Fehler enthalten:
 - prospektives Design
 - ≥ 35 Patienten jeweils mit und ohne Krankheit
 - Patienten stammen aus einer klinisch relevanten Grundgesamtheit
 - Diagnose durch angemessenen Referenz- oder Goldstandard gesichert
 - technisch hohe Qualität der PET-Aufnahmen und vom Referenzstandard unabhängige Auswertung der Aufnahmen
- B Nur eingeschränkt generalisierbare Studien (z. B. aufgrund einer zu kleinen Anzahl von Patienten), die zwar methodische Mängel aufweisen können; diese sind jedoch beschrieben und können hinsichtlich ihrer Bedeutung auf die Schlussfolgerungen abgeschätzt werden:
 - prospektives Design
 - Patienten mit und ohne Krankheit
 - eingeschränktes Patientenspektrum, z.B. Universitätsklinik
- C Studien mit gravierenden methodischen Mängeln, einer geringen Zahl von Teilnehmern oder mangelhafter Berichtsqualität
- D Studien mit unzureichender methodischer Qualität (z.B. fehlender adäquater Referenzstandard, Patientenherkunft nicht beschrieben, Work-up-Bias wahrscheinlich) oder nicht durch Daten belegte Aussagen.

C.4.4 Bewertung der prognostischen Studien

Die methodische Bewertung von Studien, die prognostische Fragestellungen untersuchen, wurde in Anlehnung an eine Checkliste der Evidence-based Medicine Working Group vorgenommen (Laupacis et al. 1994):

1. Studienpopulation

- Repräsentativität der Studienpopulation
- Vergleichbarkeit der Krankheitsstadien

2. Follow-up

- ausreichende Dauer bezogen auf die Detektion relevanter Outcomes
- Vollständigkeit

3. Outcomes

- Objektivität bzw. ausreichend genaue Beschreibung
- verblindete, unverzerrte Erhebung

4. Adjustierung hinsichtlich wichtiger prognostischer Faktoren, z.B.

- Alter
- Geschlecht
- Komorbidität
- sozioökonomischer Status

C.5 Ergebnisse der Literaturrecherche

Im Frühjahr 2000 wurde die initiale Literaturrecherche durchgeführt. Dabei wurden rund 10.000 Literaturstellen über alle biomedizinisch relevanten Datenbanken hinweg gefunden. Diese wurden von Hand bzw. mit Hilfe von Filterregeln aufgrund der Ausschlusskriterien auf Relevanz überprüft.

Insgesamt wurden als potentiell relevant 815 Dokumente identifiziert. Diese schließen jedoch alle klinischen Indikationsgebiete der PET mit ein. Ende 2001 wurde die Literaturrecherche aktualisiert. Diese Recherche identifizierte drei weitere HTA-Berichte sowie 4 zusätzliche Primärstudien, die eingeschlossen wurden. Tabelle 8 fasst die Anzahl der letztlich eingeschlossenen Publikationen in den jeweiligen Indikationen zusammen.

Tabelle 8: Aufteilung der eingeschlossenen Dokumente nach Publikationstyp

Indikation	Kontextdokumente*	Primärstudien
Bronchialkarzinom	7	23
Kolorektales Karzinom	4	9
Mamma-Karzinom	3	17
Malignes Melanom	3	12
Prostatakarzinom	1	5
Epilepsiediagnostik	6	17

* berücksichtigt HTA-Berichte, Leitlinien, systematische Reviews und Metaanalysen

C.6 Darstellung der Ergebnisse und Diskussion

C.6.1 PET in der Diagnostik des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Alle identifizierten und eingeschlossenen Studien untersuchten die diagnostische Wertigkeit der PET beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom bzw. die Dignitätsbeurteilung von unklaren Lungenrundherden. Ein korrektes Staging ist entscheidend für eine angemessene Therapieplanung beim Bronchialkarzinom. Die bisherige Standardmethode zur Dignitätsbeurteilung des Lungenrundherdes ist das CT, das aber in vielen Fällen keine eindeutige Diagnose erlaubt und deshalb durch eine histologische Untersuchung ergänzt werden muss. Hier könnte PET invasive diagnostische Eingriffe eventuell substituieren.

Für diese Fragestellungen wurden 5 HTA-Reports (ECRI 1998a; Dussault et al. 2001; Institute for Clinical Evaluative Sciences 2001; Adams et al. 1999, Adams & Flynn 1999) auf der Basis von systematischen Übersichten und 2 Metaanalysen von Primärstudien (Dwamena et al. 1999; Gould et al. 1999) berücksichtigt. Der INAHTA-Report zur PET (Adams et al. 1999) listet noch einige weitere HTAs für diese Indikation auf, aber keine neueren Datums als die hier berücksichtigten. Ein australischer HTA-Report wurde aufgrund methodischer Mängel ausgeschlossen (MSAC 2000). Primärstudien wurden nur berücksichtigt, wenn sie nicht in den HTAs bzw. in den Metaanalysen enthalten waren.

C.6.1.1 Darstellung der Ergebnisse

C.6.1.1.1 Ergebnisse der HTA-Berichte

Der HTA-Bericht von ECRI (1998a) untersuchte die vergleichende diagnostische Wertigkeit von FDG-PET, CT und Biopsie zur Diagnose und zum Staging des Bronchialkarzinoms. Die Literatursuche umfasste Primärstudien in allen relevanten Datenbanken, die von 1990 bis Mitte 1997 publiziert wurden. Ergänzend wurden Internet-Ressourcen, Referenzlisten und Tagungsbände recherchiert. Studien wurden eingeschlossen, wenn sie in englisch, französisch, deutsch, spanisch oder italienisch publiziert waren, prospektiv oder retrospektiv (bei konsequenter Vermeidung von Selektions-Bias) angelegt waren, FDG als Tracer verwendeten und mindestens 10 Patienten einschlossen. Um in die Metaanalyse eingeschlossen zu werden, mussten die Studien auch ein Staging entsprechend dem TNM-System berichten. Fallberichte und Fallserien wurden ausgeschlossen. Ausgeschlossen wurden auch Studien, die bereits wegen Lungenkarzinom behandelt wurden oder die keine Angaben zur Patientenselektion machten. Insgesamt 9 diagnostische Strategien wurden mittels einer Entscheidungsanalyse miteinander hinsichtlich ihrer vergleichenden Effektivität verglichen. Zusätzlich wurden diagnostische Metaanalysen (SROC) durchgeführt. Es wurden keine Angaben zur Qualitätsbewertung der Studien gemacht.

Dignitätsbestimmung von Lungenrundherden: Die Sensitivität zur Differenzierung von Lungenrundherden von PET im Vergleich zur Biopsie betrug in der Metaanalyse 97%, die Spezifität 75%. Die Sensitivität von CT lag mit 99% sogar noch höher, allerdings bei deutlich niedrigerer Spezifität (51%). Als beste diagnostische Strategie ergab sich somit die Durchführung eines CT und einer Nadelbiopsie bei positivem Testergebnis (konfirmatorischer Test), da die Spezifität der Biopsie mit 96% sehr hoch liegt und damit falsch-positive Ergebnisse minimiert werden.

Staging: PET war dem CT, nicht aber der Biopsie beim Lymphknotenstaging (N-Staging) hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen. Die Sensitivität betrug 89% (CT: 71%) und die Spezifität 93% (CT: 77%). Die Kombination CT und Biopsie war allerdings dem PET deutlich überlegen. Damit erweist sich PET als geeignet bei Patienten, bei denen keine Biopsie durchführbar ist. PET erwies sich in der Entscheidungsanalyse als nützlich bei der Nachuntersuchung von Karzinompatienten, die im CT keine Metastasierung zeigten, um Patienten sinnlose Eingriffe zu ersparen. Aufgrund der geringeren Auflösung ist PET nicht für das T-Staging geeignet; hierzu lagen auch keine Studien vor. Die diagnostische Wertigkeit der PET bei der Detektion von Fernmetastasen konnte aufgrund fehlender Evidenz nicht beurteilt werden. Der ECRI-Report kam zu der Schlussfolgerung, dass PET für Patienten mit manifestem kleinzelligen Bronchiolarkarzinom geeignet ist, die in anderen bildgebenden Verfahren keine Metastasierung zeigen und demnach Kandidaten für eine Operation sind. Bei diesen Patienten können durch die PET überflüssige Eingriffe vermieden werden.

Der HTA-Report der US Veterans Affairs Health Administration (Adams & Flynn 1999) beruht ebenfalls auf einer systematischen Literaturrecherche in relevanten Datenbanken. Es handelt sich dabei um eine Aktualisierung eines früheren HTAs zur PET. Die Literaturrecherche wurde allerdings auf englischsprachige Artikel eingeschränkt. Einschlusskriterien waren: mindestens 12 Patienten in der Studie, Vollring- oder Teilringsysteme, FDG als Tracersubstanz, klare Beschreibung des Studiendesigns und der verwendeten Technik. Die Studien wurden entsprechend den Qualitätskriterien von Fryback und Thornbury bzw. von Kent und Larson bewertet. Drei für diese Indikation relevante Fragestellungen wurden untersucht: a) Bestimmung der Dignität von Lungenrundherden; b) Staging beim nicht-kleinzelligen Bronchiolarkarzinom und c) Detektion von Fernmetastasen (M-Staging) bzw. Dignitätsbeurteilung von Raumforderungen in den Nebennieren. Metaanalysen wurden, im Gegensatz zum ECRI-Report, nicht durchgeführt.

Zwei Studien zur Dignitätsdiagnostik von Lungenrundherden wurden neu identifiziert. Beide Studien enthielten gravierende methodische Mängel, die Studienergebnisse wurden deshalb nicht als aussagekräftig gewertet, eine Aussage zur diagnostischen Genauigkeit von PET zur Abklärung von Lungenrundherden war nicht möglich.

Insgesamt 6 Studien zum Staging von Lymphknoten beim nicht-kleinzelligen Bronchiolarkarzinom wurden ausgewertet. Die Studienlage wurde als insgesamt unbefriedigend eingestuft, insbesondere konnte ein Workup-Bias in den meisten Studien nicht ausgeschlossen werden. Unter Workup-Bias versteht man eine Verzerrung der Ergebnisse dadurch, dass gesunde Patienten in verschiedenen Studien mit unterschiedlich hoher Wahrscheinlichkeit einem (invasiven) Referenztest unterzogen werden. Wenn Patienten mit einem negativen Testergebnis nicht mit dem Referenztest untersucht werden, können bei unterschiedlicher Prävalenz (und damit einer unterschiedlichen Relation Falsch-Negativer zu allen Test-Negativen) falsch-hohe Sensi-

vitäten resultieren. Diese Möglichkeit ist insbesondere dann gegeben, wenn die Auswahl der Patienten, deren Krankheitsstatus mit dem Referenztest verifiziert wurde, nicht randomisiert erfolgte. Dieser Bias kann u.a. vermieden werden, wenn alle Patienten mit dem Referenztest untersucht werden.

Die methodischen Einschränkungen schränkten auch die Validität der Aussagen insgesamt ein. Die diagnostische Genauigkeit beim N-Staging wurde in diesem Report als vergleichbar zum konventionellen Staging bewertet. Beim M-Staging wurde PET als den konventionellen Verfahren überlegen bewertet. Keine der Studien lieferte jedoch ausreichend Evidenz dafür, dass PET bei der Therapieplanung eine Verbesserung darstellt. Der HTA-Report kam zu der Schlussfolgerung, dass PET auf der Basis der verfügbaren Evidenz nicht zum Staging (weder N noch M) beim Bronchialkarzinom eingesetzt werden sollte. Eine kleine Studie zeigte eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit bei der Beurteilung von Raumforderungen in den Nebennieren, wenn PET zusätzlich zum CT eingesetzt wird. Hierüber ist allerdings keine definitive Aussage möglich.

Der HTA-Report des Institute for Clinical Evaluative Sciences (2001) bewertet 7 onkologische, 2 kardiologische und 2 neurologische Indikationen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Kostenwirksamkeit. Der HTA-Report wurde erstellt, um Entscheidungen zur Kostenübernahme zu informieren. Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den gängigen biomedizinischen Datenbanken sowie im Internet und der grauen Literatur durchgeführt. Es wurden nur englischsprachige Studien eingeschlossen. Die Studien wurden anhand des Bewertungsschemas der Veterans Affairs Administration (siehe Flynn & Adams 1996) durchgeführt. Es wurden nur Studien der Qualitätsstufe A oder B eingeschlossen.

Für das Bronchialkarzinom wurden Studien in 4 Indikationsbereichen identifiziert: solitäre Lungenrundherde, Staging bzw. Evaluation mediastinaler LKs, Detektion von Rezidiven und Detektion von Knochenmetastasen. Insgesamt werden in diesen Indikationen 12 Studien ausgewertet. Für alle diese Indikationsbereiche wird die PET als effektiv angesehen.

Leider wurden die Studien (abgesehen von der relativ groben Einteilung nach dem Schema der Veterans Affairs Administration) hinsichtlich ihrer Methodik nicht diskutiert. Einige der in diesem HTA-Bericht ausgeschlossenen Studien wurden in dem ICES-Report ausgewertet. Die Autoren diskutierten die Ergebnisse in einem interdisziplinären Panel das mit Klinikern, Physikern und Methodikern besetzt war, wodurch sichergestellt werden sollte, dass keine unplausiblen Ergebnisse erzielt wurden. Trotz der methodischen Limitationen stimmen die Schlussfolgerungen – auch wenn sie sehr schwammig formuliert sind („role for PET in the staging of lung cancer“) – weitgehend mit den in diesem HTA erreichten Ergebnissen überein. Allerdings wurden technische Aspekte der PET weitgehend aus dem HTA-Bericht ausgeklammert.

Ein weiterer kanadischer HTA-Bericht der HTA-Agentur der Provinz Quebec Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AÉTMIS) (Dussault et al. 2001) wurde im Auftrag von Fachärztegesellschaften und der Krebsliga in Quebec durchgeführt. Der Bericht sollte Empfehlungen zu Einsatzgebieten der PET abgeben sowie den Bedarf für die Provinz Quebec abschätzen. Ausgewertet wurden bereits vorhandene Sekundäranalysen und ergänzend Primärstudien. Aus Mangel an belastbaren ökonomischen Studien wurden eigene Modellierungen zur Berechnung von Kosten-Effektivitäts-Ratios durchgeführt. Der Report stützt sich auf 8 andere HTA-Berichte (die auch im Rahmen unserer Recherche identifiziert wurden)

sowie ergänzend auf Primärstudien, die bis einschließlich Februar 2001 publiziert wurden. Dabei gab es keine Sprachrestriktion, solange der Artikel eine englische oder französische Zusammenfassung enthielt. Einschlusskriterien waren mehr als 10 Probanden mit der Zielkrankheit in der Studie und FDG als Tracer. Ausgeschlossen wurden Doppelpublikationen und Studien, aus denen keine genauen Angaben zu Patientencharakteristika und zur PET-Technik entnommen werden konnten. Insgesamt wurden 72 Primärstudien in den Indikationsfeldern Onkologie (58) und Neurologie (14) zusätzlich ausgewertet. Die Studien wurden einer an dem Schema von Flynn & Adams (1996) orientierten Qualitätsbewertung unterzogen. Die ökonomische Analyse wurde mittels Monte Carlo-Simulationen für die Indikation Bronchialkarzinom vorgenommen.

Auf der Basis der systematischen Literatursuche empfiehlt AÉTMISS PET zur Anwendung bei den folgenden onkologischen Konditionen: Bronchialkarzinom, kolorektales Karzinom, Melanom, Lymphom sowie Kopf- und Hals-Tumore. Im Bereich Neurologie wurde PET als ausreichend wirksam für die Untersuchung der Epilepsie und von Hirntumoren befunden.

Es handelt sich um einen methodisch hochwertigen HTA-Report, der eine systematische Literatursuche enthält, eine umfassende Perspektive einnimmt (neben der Darstellung der medizinischen Evidenz wurden u.a. auch Fragen des Strahlenschutzes und des Bedarfs für die Provinz Quebec abgehandelt) und aufgrund einer ausführlichen Analyse des vorliegenden Datenmaterials bzw. eigener Simulationen zu weitgehend nachvollziehbaren Schlussfolgerungen kommt.

Im einzelnen kommt AÉTMISS zu folgenden Empfehlungen:

PET ist anerkannt für die Indikationen:

- Charakterisierung von isolierten Lungenrundherden
- Initiales Staging des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms
- Metastasensuche im Mediastinum
- Detektion von Fernmetastasen
- Monitoring der Therapieantwort
- Detektion von Rezidiven

Der HTA-Report von AÉTMISS kann als methodisch hochwertig eingeschätzt werden. Literaturrecherche und –auswertung entsprechen den international üblichen Standards. Die Ergebnisse für das Bronchialkarzinom entsprechen weitgehend den Ergebnissen der anderen identifizierten Kontextdokumente (mit Ausnahme des Therapiemonitoring

C.6.1.1.2 Ergebnisse der Metaanalysen

Zur Frage der diagnostischen Genauigkeit des N-Staging von PET im Vergleich zum CT beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom wurde von Dwamena et al. (1999) eine Metaanalyse durchgeführt. Die Literatursuche beschränkte sich auf eine Medline-Recherche von 1990 bis 1998 und die Durchsicht von Referenzlisten identifizierter Artikel. Berücksichtigt wurden lediglich englischsprachige Artikel. Die Einschlusskriterien umfassten: Studien zur diagnostischen Genauigkeit von FDG PET und / oder CT bei der Detektion mediastinaler LK-Metastasen beim kleinzelligen Bronchialkarzinom; Vergleich der PET- und CT-Ergebnisse mit einem Referenztest; Studie erlaubt eine

Auswertung in Form von Vierfeldertafeln; Anwendung etablierter diagnostischer Kriterien zur Klassifikation von Testergebnissen. Die Datenextraktion und Qualitätsbewertung wurde von 2 Reviewern vorgenommen, Diskrepanzen wurden mittels Diskussion gelöst. Die Studien wurden hinsichtlich technischer Details, Anwendung des Referenztests, Verblindung bei der Auswertung, berücksichtigtes Patientenspektrum, Patientenrekrutierung (prospektiv, retrospektiv), Stichprobengröße und Berichtsqualität bewertet. Die Metaanalyse wurde nach der Methode von Littenberg und Moses durchgeführt (SROC-Kurven). Subgruppenanalysen wurden für folgende Studiencharakteristika durchgeführt: retrospektiv versus prospektiv; patienten- versus LK-bezogene Analyse; Stichprobenumfang ≤ 35 versus über 35 Patienten; Publikationsjahr vor / nach 1995; Studien aus Nordamerika versus Studien aus anderen Regionen; PET als Substitut für CT versus PET komplementär zu CT.

29 Studien mit 2.226 Patienten wurden in die Auswertung einbezogen, 14 davon verglichen PET und CT direkt (514 Patienten). Wie viele Studien insgesamt durch die Recherche identifiziert aber nicht in die Metaanalyse eingeschlossen wurden, wurde nicht berichtet. Bei allen Studien wurde ein angemessener Referenztest bei allen Patienten angewandt. Die übrigen Qualitätsparameter wurden jeweils nur von einem Teil der Studien erfüllt; keine Studie erfüllte sämtliche Qualitätskriterien. Die Sensitivität von PET betrug 79% (95% Konfidenzintervall [CI] 0,76-0,82), die Spezifität lag bei 91% (95%-CI 0,89-0,93). Die diagnostische Genauigkeit des CT war geringer, die Sensitivität betrug 60% (95%-CI 0,58-0,62) und die Spezifität 77% (95%-CI 0,75-0,79). Die Subgruppenanalysen führten zu vergleichbaren Ergebnissen, in allen Fällen war PET dem CT überlegen. Die Metaanalyse schlussfolgert eine Überlegenheit der PET gegenüber dem CT für das LK-Staging.

Die Ergebnisse für die Sensitivität für das CT in dieser Metaanalyse weichen signifikant vom Ergebnis der Metaanalyse des ECRI-Reports ab (Sensitivität 71% vs. 60%, Spezifität 77% bei beiden). Umgekehrt wird die Sensitivität für PET im ECRI-Report deutlich höher berechnet (Sensitivität 89% vs. 79%, Spezifität 93% vs. 91%). Die Spezifität hingegen wird in beiden Metaanalysen fast identisch angegeben. Die Ursache hierfür ist unklar; die Metaanalyse von (Dwamena et al. 1999) beruht auf einer insuffizienten Literaturrecherche und es finden sich keine Angaben dazu, wie viele Studien und warum nach der initialen Recherche aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Hierdurch kann ein Publikationsbias oder ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden. Im Gegensatz zum ECRI-Report werden keine diagnostischen Strategien untersucht, was ebenfalls zur Erklärung der Diskrepanz in den Schlussfolgerungen beiträgt.

Die zweite Metaanalyse wertete Primärstudien zur diagnostischen Genauigkeit der PET bei der Diagnostik von Lungenrundherden aus (Gould et al. 2001). Asymptomatische Lungenrundherde sind in der Regel nicht größer als 4 cm und von belüftetem Lungengewebe umgeben. Etwa die Hälfte sind benigne. Die Rate maligner Herde nimmt bei einer Größe von über 4 cm stark zu. Das Management schließt chirurgische Resektion, transthorakale Nadelbiopsie und Beobachtung mit Hilfe periodischer Röntgenuntersuchungen ein. Der Wert von FDG-PET wird darin gesehen, dass insbesondere bei negativem Befund und bei Patienten ohne erhöhtes Krebsrisiko die nicht-invasive Strategie der Beobachtung sicher ist.

In der Metaanalyse wurden eine Reihe von Fragestellungen adressiert:
Primäre Fragestellungen

- diagnostische Genauigkeit von FDG-PET zur Diagnostik von malignen Lungenrundherden und großen Läsionen
- methodische Qualität von diagnostischen PET-Studien
- Einfluss der methodischen Qualität auf Variationen in den Studienergebnissen

Sekundäre Fragestellungen

- Unterschiede in der diagnostischen Genauigkeit für Lungenrundherde und für große Läsionen
- Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit durch semiquantitative Auswertung
- Unterschiede in der diagnostischen Genauigkeit zwischen Vollringsystemen und modifizierten Gamma-Kameras

Die Literaturrecherche wurde in den Datenbanken Medline und Cancerlit für die Jahrgänge 1966 bis September 2000 durchgeführt. Zusätzlich wurden die Referenzlisten identifizierter Studien und Konferenzabstracts durchsucht. Außerdem wurden Forscher direkt kontaktiert. Sprachrestriktionen wurden nicht gesetzt. Einschlusskriterien wurden wie folgt festgelegt: Studien mit FDG-Vollring-Systemen oder FDG-Gammakameras, mindestens 10 Patienten mit Lungenrundherden oder 5 Patienten mit malignen Läsionen, Datenpräsentation erlaubt Kalkulation von Sensitivität und Spezifität. Abstracts wurden nur eingeschlossen, wenn die Autoren komplette Unterlagen zur Verfügung stellten. Aus 727 potentiell relevanten Studien wurden 40 ausgewählt. Von diesen Studien wurde die methodische Qualität nach den Kriterien von Kent & Larson eingeschätzt. Die Kriterien für die Qualität umfassen die technische Qualität des Index- und des Referenztests, Unabhängigkeit der Testinterpretation, Beschreibung und Zusammensetzung der Studienpopulation, Stichprobengröße und Einheit der Datenanalyse. Die Datenextraktion erfolgte durch mehrere Auswerter mit subsequentem Vergleich der Daten. Die Auswertung erfolgte in Vierfeldertafeln, aus denen richtig-positiv Raten (TPR) und falsch-positiv Raten (FPR) mit den entsprechenden 95%-CIs kalkuliert wurden. Aus den Vierfeldertafeln wurden SROC-Kurven und der Punkt der maximalen gemeinsamen Sensitivität und Spezifität errechnet. Sensitivitätsanalysen wurden für die folgenden dichotomisierten Merkmale durchgeführt: niedrige vs. hohe Qualität und semiquantitative vs. qualitative Bildauswertung. Zur qualitativen Abschätzung von Publikationsbias wurden inverse Funnelplots (log ORs gegen Stichprobengröße) erstellt.

Von den 40 eingeschlossenen Studien wurden 37 mit Vollringscannern durchgeführt. 6 Studien schlossen lediglich Patienten mit malignen Lungenrundherden ein, konnten also lediglich die Sensitivität bestimmen. Diese Studien wurden nicht in der Metaanalyse berücksichtigt. 14 Studien erfüllten über 70% der Qualitätskriterien, 18 Studien 50 bis unter 70% und 5 erfüllten weniger als 50% der Kriterien. Die Sensitivität für die Detektion maligner fokaler Lungenläsionen jeglicher Größe (N = 1.474) variierte von 83 bis 100%, die Spezifität schwankte sehr viel stärker. Die mittlere Sensitivität und Spezifität betragen 96 und 73,5%. Das log OR betrug 4,68 und Q* 91,2%. Die Sensitivität und Spezifität für Lungenrundherde bis 4 cm Durchmesser (N = 450) betrug 93,9 und 77,8%. Die Werte für das log OR und Q* lagen bei 4,4 und 90%. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Studien mit qualitativer vs. semiquantitativer Bildauswertung und Studien mit Vollringscannern oder modifizierten Gammakameras gefunden werden. Der einzige signifikante Unterschied bezogen auf die Studienqualität bestand zwischen verblindeter (log OR 4,9) und nicht verblindeter

(log OR 3,67) Bildinterpretation. Publikationsbias konnte im Funnelplot nicht gezeigt werden.

Für die Auswertung in der SROC-Kurve ist Q^* nicht unbedingt geeignet, da das Ziel der PET-Untersuchung in der Regel eine hohe Sensitivität voraussetzt, so dass eher der Punkt mit maximaler Sensitivität als Schwellenwert herangezogen werden sollte. Am Punkt der maximalen Sensitivität betrug die Sensitivität für alle Lungenrundherde 96,8% bei einer Spezifität von 77,8%. Die Konsequenzen falsch-negativer Befunde werden für diese Indikation als gravierender Angesehen als die falsch-positiver Befunde. Der fehlende Unterschied zwischen Vollringsystemen und modifizierten Gammakameras ist unsicher, da nur 6 Studien mit Gammakameras vorlagen und die Konfidenzintervalle entsprechend weit waren. Das überraschende Ergebnis einer höheren diagnostischen Genauigkeit bei verblindeter Auswertung wurde von den Autoren darauf zurückgeführt, dass möglicherweise Zentren mit höheren technischen Standards auch eher methodisch anspruchsvollere Studien durchführen.

Insgesamt handelt es sich um eine hochwertige Metaanalyse, basierend auf einer systematischen Literaturübersicht. Abstriche sind lediglich bei der Literaturrecherche zu machen, die wichtige Datenbanken (z.B. Embase) nicht berücksichtigte. Gegenüber der für diesen HTA durchgeführten extensiven Literaturrecherche wurden aber keine fehlenden Studien identifiziert, so dass die Recherchelücke keine Konsequenzen hat.

C.6.1.1.3 Ergebnisse der Primärstudien

Insgesamt wurden 40 zusätzliche Primärstudien seit 1998 identifiziert, von denen 23 eingeschlossen wurden. 17 Studien wurden ausgeschlossen, die Ausschlussgründe sind im Anhang aufgeführt. Die eingeschlossenen Studien wurden folgenden Fragestellungen zugeordnet:

1. Diagnostik und Staging des nicht-kleinzelligen Bronchial-Ca (15 Studien)
2. prognostische Studien bzw. Studien zum Nachweis veränderten Patientenmanagements (4)
3. Wertigkeit der PET in der Rezidivdiagnostik des Bronchial-Ca (4)

Zur Diagnostik von Lungenrundherden wurden keine zusätzlichen Studien zu denen in einer aktuellen Metaanalyse enthaltenen identifiziert (Gould et al. 2001).

C.6.1.1.3.1 Diagnostik / Staging des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Beim Staging des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms beinhaltet das Standardvorgehen die Durchführung eines CT und die Biopsie. Nach Literaturangaben ist die diagnostische Genauigkeit des CT mit 52% und die Spezifität mit 69% unbefriedigend (Vansteenkiste et al. 1998; Adams & Flynn 1999). Biopsien sind notwendig, um im CT unklare Befunde abzuklären und um die Histologie zur Therapieplanung festzustellen. Durch PET soll der Bedarf für Biopsien bei negativen Ergebnissen reduziert werden.

Die stichwortartige Kommentierung der eingeschlossenen Studien wird ergänzt durch die anschließende tabellarische Aufstellung der Studiencharakteristika und –ergebnisse (Tabelle 9).

Studie von Nettelblatt et al. (1998): Es wurde nur eine kleine Patientenzahl in die Studie aufgenommen. Die den Ergebnissen zugrunde gelegten SUV-Schwellenwerte bleiben unklar.

Studie von Vansteenkiste et al. (1998b): Es sind keine Angaben zur Grundgesamtheit verfügbar, daher kann ein Selektions-Bias nicht ausgeschlossen werden. Der SUV-Schwellenwert mit ROC-Analyse wurde auf 4,4 festgelegt, was mit der anderen eingeschlossenen Studie der Autoren (4,2) übereinstimmt. Die Studie kann insgesamt aber als hochwertig eingeschätzt werden. Die PET wird dadurch als überlegen charakterisiert, dass kleine maligne und große benigne LKs häufiger entdeckt werden als mit CT alleine, da der Glukosemetabolismus in LKs durch PET entdeckt wird, auch wenn die Größe noch nicht verändert ist. Trotz hoher positiv-prädiktiver Werte wird weiterhin eine Mediastinoskopie bei Pat. mit positiven mediastinalen LKs empfohlen (N2/N3 = nicht operabel), um die Gefahr falsch-positiver Befunde zu vermeiden. Negative PET+CT-Befunde sollten hingegen ein invasives chirurgisches Staging überflüssig machen.

Studie von Vansteenkiste et al. (1998a): Hier wurde ein anderes Kriterium für positive LK-Befunde angewandt als in Vansteenkiste et al. (1998b)! Nur bei 9 von 15 Pat. wurde ein chirurgisches Staging durchgeführt, bei den anderen Patienten sind die Angaben unklar. Sinn der Studie war die Selektion von Patienten im Stadium IIIa-N2 für eine potentiell kurative Therapie nach Durchführung einer Induktions-Chemotherapie. Die Rationale hierfür liegt darin, dass ein CT häufig falsch-positive oder falsch-negative Befunde zeigt und deshalb eine unbefriedigende diagnostische Maßnahme darstellt. Eine erneute Mediastinoskopie ist oft aufgrund von Fibrose bedingt durch die Chemotherapie nicht möglich.

Studie von Vansteenkiste et al. (1998c): Bei dieser Studie besteht eine unklare Überlappung mit den Patienten aus Vansteenkiste et al. (1998b), die auch unter einer ähnlichen Fragestellung untersucht wurden. Von daher besteht ein Verdacht auf Doppelpublikation. Laut Auskunft des Autors (Email-Auskunft vom 28.2.2001) bestand lediglich eine Überlappung von 16 Patienten: Die letzten 16 Patienten in Vansteenkiste et al. (1998c) wurden bereits mit der digitalen Fusionstechnik untersucht und in Vansteenkiste et al. (1998b) erneut ausgewertet. Die Analyse der diagnostischen Genauigkeit wurde auf LK-Basis durchgeführt, der zusätzliche Nutzen der digitalen Fusion gegenüber der gemeinsamen qualitativen Auswertung von PET und CT war nur marginal sowohl für das N-Staging wie auch für die Lokalisation metastatischer LKs; die Einschlusskriterien (Patienten mussten vergrößerte mediastinale LKs im CT oder einen Verdacht aufgrund sonstiger Befunde aufweisen) führten zu einer verzerrten Stichprobe und schränken die Generalisierbarkeit hinsichtlich der Ergebnisse für die Lokalisation von LK-Metastasen ein; die Fusion bzw. visuell gemeinsame Auswertung von PET- und CT-Befunden führt nicht zu einer Reduktion falsch-negativer (aufgrund kleiner Tumorgröße) oder falsch-positiver (meist entzündliche Prozesse) Befunde. Die Autoren skizzieren einen Entscheidungsbaum für das präoperative Management von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchial-CA. Sie kommen zu dem Schluss, wie andere Autoren auch, dass ein Patient mit negativer PET (d.h. Patient ist operabel) direkt zur Thorakotomie überwiesen werden kann; ein

eventueller falsch-negativer Befund ist höchstwahrscheinlich einem frühen Stadium N2 zuzuordnen mit relativ guter Prognose. Ein positiver Befund sollte trotzdem einer Mediastinoskopie zugeführt werden, um bei falsch-positiven Befunden Patienten nicht die Chance einer kurativen Operation zu verwehren. (vgl. auch die Studie von Magnani et al. 1999)

Studie von Weder et al. (1998): In dieser Studie ging es darum, Patienten mit Fernmetastasen zu erkennen, um unnötige Operationen zu vermeiden. Entgegen der Folgerung der Autoren ist allerdings keine Aussage zu Patienten mit negativer PET möglich, da diese nicht verifiziert wurden (Spezifität), d.h. ein negativer Befund lässt nicht automatisch auf fehlende Metastasierung schließen.

Studie von Berlangieri et al. (1999): Es wird nicht klar, auf wie viele der eingeschlossenen Patienten sich die Analyse bezieht, da ein pathologisches TNM-Staging nur bei 43 der 50 Patienten durchgeführt wurde. Die fehlende patientenbezogene Analyse verhindert den direkten Vergleich mit den anderen Studien. Die Studie kommt zu dem Schluss, dass bei negativem PET keine Mediastinoskopie vor der Thorakotomie durchgeführt werden muss (Ausschluss von N2/N3-Status). LK-Positive müssen jedoch durch eine Mediastinoskopie diagnostisch abgeklärt werden.

Studie von Gupta et al. (1999): Es wurde keine Partialvolumenkorrektur in LKs unter 7mm durchgeführt, was eventuell zu einer Reduktion der Sensitivität bei kleinen LKs führen kann. Es finden sich keine Angaben zur Grundgesamtheit und es ist fraglich, ob es sich tatsächlich um eine prospektive Studie handelt (allerdings wurde die Einwilligung der Patienten eingeholt). Es wurden keine Ausschlusskriterien berichtet. Der LK-Status wurde nur bei 44 von 71 Patienten mit einem Malignom invasiv gesichert. Die Auswertung der diagnostischen Genauigkeit erfolgte auf der Ebene der LKs. Die SUV-Analyse erbrachte keinen Erkenntnisgewinn. Eine wichtige Schlussfolgerung der Studie lautet, dass durch Entzündungen falsch-positive Befunde ermittelt werden. Durch PET alleine kommt es zu Fehllokalisationen, deshalb ist eine Kombination mit CT zur anatomischen Zuordnung der Regionen mit Anreicherung sinnvoll.

Studie von Magnani et al. (1999): Die Rationale hinter dieser Studie besteht darin, dass durch die gemeinsame Analyse von PET und CT die metabolischen Veränderungen einer anatomischen Struktur zugeordnet werden können. Es finden sich keine Angaben zur Verblindung der Reviewer der PET- und CT-Aufnahmen, ebenso wenig werden Angaben zur Grundgesamtheit gemacht. Es ist unklar, warum die Operationsindikation auf der Basis des CT-Befundes gestellt wurde. Die vergleichsweise geringe Sensitivität der PET alleine wurde auf kleine LKs bzw. auf die geringe räumliche Auflösung des PET zurückgeführt. Die Koregistrierung von CT und PET erhöhte vor allem die Spezifität; die Sensitivität erhöhte sich nur moderat (1 Fall mehr wurde korrekt als richtig-positiv eingestuft) und kann auch auf Zufall beruhen.

Studie von Marom et al. (1999): In dieser Studie wurde gezeigt, dass die PET prinzipiell wegen der räumlichen Auflösung nicht für das T-Staging geeignet ist. Nicht alle Befunde im M-Staging durch PET wurden verifiziert (z.B. Lebermetastasen).

Studie von Saunders et al. (1999): Die Wertigkeit der PET für das N- und M-Staging wurde untersucht, sowie die prognostische Aussagekraft von PET. Die Ergebnisse stimmen mit denen anderer Studien dahingehend überein, dass positive Befunde bestätigt werden sollten, während negative Befunde (d.h. N0/N1-Stadium) nicht wei-

ter abgeklärt werden müssen und die Patienten direkt operiert werden können. Es konnte aber auch gezeigt werden, dass - wie in anderen Studien auch - FDG-PET die meisten Hirnmetastasen übersieht.

Studie von Pieterman et al. (2000) und Editorial Berlangieri & Scott (2000): Die Studie bestätigt die Ergebnisse und Schlussfolgerungen der vorherigen Studien. Hervorzuheben ist, dass es sich um die bisher einzige (!) Studie mit Powerkalkulation handelt. Ein wichtiges Ergebnis ist, dass die diagnostische Genauigkeit nur dann korrekt eingeschätzt werden kann, wenn auch kleine LKs entnommen und histologisch untersucht werden. Die Kombination mit CT ist wichtig, um pulmonale LKs, die nah am Mediastinum liegen, korrekt zu lokalisieren. Beim M-Staging kann PET andere Verfahren, insbesondere die Knochenszintigraphie, ersetzen (außer bei der Suche nach Hirnmetastasen).

Studie von Gupta et al. (2000): Diese Studie zeigt eine reduzierte Sensitivität für LKs unter 1 cm Durchmesser, was allerdings einer größeren Empfindlichkeit entspricht als die Auflösung im CT. Bei ansteigendem LK-Durchmesser nimmt die Spezifität ab bezogen auf das N-Staging, was auf einen Einfluss des so genannten Partialvolumeneffekts bei LKs von unter 7mm Durchmesser hindeutet.

Studie von Mac et al. (2001b) in Kombination mit Mac et al. (2001a): Es handelt sich um eine prospektive Studie zum Vergleich der diagnostischen Genauigkeit beim Staging von Patienten mit kurativer Zielsetzung (Stadium I/II) und Stadium III mit lokoregionären Metastasen. Nicht alle Patienten erhielten eine PET, die genaue Zahl ist aber unklar, bedingt durch die unzureichende Berichtsqualität. Die Hypothese der Studie impliziert, dass Patienten mit lokoregionären Metastasen, bei denen in der PET keine weitere Fernmetastasierung entdeckt wird, einen signifikanten Überlebensvorteil durch aggressive Therapie (Radio- und Chemotherapie, Chirurgie) haben. Andererseits wird Patienten, die durch die PET ein Upstaging erfahren, eine aggressive Therapie erspart. In der Studie werden Outcome-Daten (Überlebenskurven) berichtet, darin sind aber nur 153 von 167 Patienten eingeschlossen. Obwohl es sich offensichtlich um die selbe Kohorte handelt, sind die Zahlen teilweise diskrepant, in Mac et al. (2001a) sind 43 Frauen, in Mac et al. (2001b) 46 Frauen eingeschlossen, obwohl insgesamt weniger Patienten in der letzteren untersucht wurden. Bei 38 Patienten war das prä-PET-Stadium unklar aufgrund konfligierender Ergebnisse der bildgebenden Verfahren. Das wesentliche Ergebnis der Outcome-Studie besteht darin, dass bei 32 Patienten durch die PET vorher nicht bekannte Metastasen gefunden wurden, was zum Upstaging führte, und zwar häufiger bei Patienten im Stadium III als bei Patienten mit niedrigeren Tumorstadien. Insgesamt beeinflusste die PET-Untersuchung bei 36 Patienten die Therapieentscheidung (palliative statt kurative Therapie), bei 38 Patienten wurde die Dosis der Radiotherapie geändert (bei 22 erhöht, bei 16 reduziert). In der Kaplan-Meier-Analyse zeigten die mit Hilfe der PET stratifizierten Patienten rund 2 Jahre nach der initialen Therapie ein signifikant längeres Überleben (ca. 40% vs. ca. 20%). In der statistischen Auswertung erwies sich das post-PET-Staging-Ergebnis als besserer prognostischer Faktor als das prä-PET-Ergebnis.

Eine niederländische multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie (van Tinteren et al. 1992; van Tinteren et al. 2002) konnte zeigen, dass der zusätzliche Einsatz der PET im Rahmen der Abklärung der Operabilität von Patienten mit vermutetem oder gesichertem NSCL-Karzinom die Anzahl überflüssiger Thorakotomien deutlich

reduziert. Überflüssige Thorakotomien wurden definiert als: Patient hat einen benignen Tumor, lediglich explorative Thorakotomie, Staging pIIIA-N2/IIIB oder postoperativ Rezidiv oder Tod innerhalb von 12 Monaten nach Randomisierung. In der Studie wurden Patienten entweder in eine Gruppe mit konventionellem Staging oder in konventionelles Staging plus PET randomisiert. Die Hypothese lautete, dass mit Hilfe der PET weniger überflüssige Eingriffe durchgeführt werden. Die Powerkalkulation ging von einer relativen Reduktion von 20-45% aus. Der primäre Endpunkt war die Anzahl der nicht notwendigen Thorakotomien. Die Nachbeobachtung war auf ein Jahr angelegt. Tatsächlich wurden 20 Patienten weniger in der PET-Gruppe überflüssigerweise operiert, was einer Reduktion von 20% absolut und 51% relativ entsprach.

C.6.1.1.3.2 Prognostische Studien

Hier geht es um die Frage, ob im Follow-up nach der primären Therapie PET einen Beitrag zur Differenzierung von nekrotischem Tumorgewebe, Residualtumor, Narbengewebe oder Tumorrezidiv leisten kann. Hierzu werden im Follow-up wiederholt CT- und PET-Untersuchungen durchgeführt und Befunde mittels Biopsie oder klinisch-radiologischen Untersuchungen verglichen.

Studie von Kiffer et al. (1998): Es handelt sich um eine retrospektive Analyse mit der Fragestellung, ob bei Patienten, die nicht operiert wurden, die PET Scans die Planung der Radiotherapie beeinflusst hätten. Es finden sich keine Angaben über die Auswerter (verblindet?). Die quantitative Auswertungsmethode entspricht keinem anerkannten Standard, sie ergab sich vielmehr aus dem zur Verfügung stehenden Bildmaterial. Die Studie umfasst auch eine sehr kleine Fallserie. Insgesamt ist die Studie dadurch zwar wenig aussagekräftig, die Fragestellung ist jedoch relevant. Es zeigt sich, dass ein einziger anatomischer Bezugspunkt wahrscheinlich zu wenig für eine sichere Koregistrierung der Bilder ist. Das von den Autoren benutzte quantitative Auswertungsverfahren wird nicht für eine prospektive Radiotherapieplanung empfohlen, da eine Reihe von Fehlern möglich sind (u.a. nur anterior-posteriore Aufnahmen möglich, anatomische Lokalisation, mangelnde Genauigkeit bei peripheren Tumoren). Ideal wäre eine Aufnahme von CT, PET und Radiotherapie-Simulationsbildern mit einer (für Patienten allerdings unbequemen) Armposition über dem Kopf.

Studie von Ahuja et al. (1998): Es handelt sich ebenfalls um eine retrospektive Studie, Angaben zu den Auswertern und zur Durchführung der Referenztests (Anteil klinisches bzw. pathologisches Staging) fehlen. Patienten mit einem SUV von über 10 haben eine ungünstigere Prognose bezüglich Rezidiven nach Therapie, die mediane Überlebenszeit war in dieser Studie um 13 Monate kürzer als bei Patienten mit SUV unter 10. SUV als Indikator für erhöhte Tumoraktivität; Patienten in der Subgruppe SUV über 10 und Läsionsgröße über 3 cm hatten die schlechteste Prognose (mediane Überlebenszeit 5,7 Monate). Interessanterweise (und im Gegensatz zu einigen Studien mit Tiermodellen) gab es keinen Zusammenhang von PET-Aktivität im Tumorgewebe und der Tumorhistologie.

Studie von Vansteenkiste et al. (1999): Die Studie weist ein ähnliches Design wie die Studie von Ahuja et al. (1998) auf, auch hier war der SUV ein signifikanter Prädiktor der Überlebenszeit, allerdings betrug der Grenzwert hier 7. In dieser Studie war der Tumordurchmesser kein signifikanter Prädiktor der Überlebenszeit, was sich im Vergleich zu Ahuja et al. (1998) mit einer etwas anderen Zusammensetzung der Patien-

ten (die Patienten waren durchschnittlich in höheren Tumorstadien) erklären lassen könnte.

Studie von Patz et al. (2000): Die Studie stammt aus derselben Arbeitsgruppe wie die Studie von Ahuja et al. (1998), es besteht allerdings nur eine partielle Überlappung bei den Patienten (Auf eine entsprechende Anfrage hin antwortete Dr. Patz: "The two studies you reference did have some overlap but the later study was not a direct follow-up. In the first manuscript [Ahuja et al. 1998] we reviewed all patients at presentation who had a PET and were diagnosed with lung cancer. The second study [Patz et al. 2000] we reviewed all patients treated for lung cancer at our institution who had a PET after therapy (they were not required to have a PET at the time of diagnosis)." (Email vom 22.02.2001)). Das Studiendesign ist retrospektiv angelegt. Es finden sich keine Angaben darüber, ob und wie die positiven PET-Befunde abgeklärt wurden! Auch werden keine Details zu dem Cox-Modell berichtet. Die Autoren schlussfolgern, dass positive PET-Befunde eine signifikant schlechtere Prognose bedeuten, unabhängig vom initialen Staging oder der initialen Therapie. Problematisch ist hierbei jedoch die unterschiedliche Zeitspanne zwischen der Therapie und der posttherapeutischen PET-Untersuchung bei den einzelnen Patienten; die Spanne betrug im Median 8 Monate, reichte aber von 2 Tagen bis 108 Monate! Eine nach Zeitspanne bis zur PET-Untersuchung stratifizierte Auswertung wurde nicht berichtet. Der Vorteil der Studie besteht in der Repräsentativität der Studienpopulation mit einer breiten Streuung von Stadium und Therapie. Die Anzahl der Patienten mit negativen PET-Scans war sehr klein und ist daher vorsichtig zu bewerten, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass das bessere Überleben in dieser Gruppe auf Zufall beruht. Eine weitere wichtige Einschränkung ist die Beschränkung des PET-Scans auf den Thorax.

C.6.1.1.3.3 Wertigkeit der PET in der Rezidivdiagnostik des Bronchial-CA

Zu dieser Fragestellung wurden 4 zusätzliche Studien identifiziert.

Studie von Bury et al. (1999): Die PET ist dem CT überlegen bei der Entdeckung von Rezidiven, insbesondere bevor sie symptomatisch werden. Nur bei einem kleinen Teil der Patienten wurde im Follow-up eine Biopsie durchgeführt. Insbesondere bei Patienten nach Radiotherapie produziert PET aber falsch-positive Resultate (wegen strahleninduzierter Pneumonie). Deshalb empfehlen die Autoren, PET nicht früher als 6 Monate nach Abschluss einer Radiotherapie einzusetzen. Ein negatives PET in Kombination mit einem unauffälligen CT schließt Rezidive aus, so dass ein klinisches Follow-up ausreicht (richtig-negative). Der PENN PET 240H Scanner (Vorläufer des UGM QUEST) benutzt kein BGO sondern Natriumiodid (NaI) als Detektormaterial und weist dadurch eine geringere Empfindlichkeit auf als die in den meisten anderen Studien verwendeten Systeme (Jordan & Knoop 2001).

Studie von Patz Jr et al. (1994): Problematisch bei dieser Studie ist die unterschiedliche Zeitspanne zwischen der Therapie und der posttherapeutischen PET-Untersuchung bei den einzelnen Patienten, ohne dass eine stratifizierte Auswertung vorgenommen wurde. Die Spanne bis zur Diagnose eines Rezidivs betrug im Mittel 34 Monate, die Spanne betrug 4 bis 182 Monate. Die Aussagekraft wird durch ein insgesamt kleines Kollektiv geschmälert.

Studie von Duhaylongsod et al. (1995): Die Studie berichtet über insgesamt 100 Patienten, die prospektiv untersucht wurden. Davon hatten 84 eine Primärdiagnostik

und bei 16 Patienten bestand ein Verdacht auf ein Rezidiv. Nur über die letzte Gruppe wird hier berichtet, da die Studie bereits in der Metaanalyse von (Gould, Maclean, et al. 2001) enthalten ist. In der kleinen Stichprobe betrug die Sensitivität und Spezifität jeweils 100%. Allerdings fehlten bei den Patienten Entitäten, die typischerweise falsch-positive PET-Befunde verursachen (z.B. Infektionen). Es wurden keine Angaben zu der Zeitspanne nach der Operation gemacht, in der die PET-Untersuchungen durchgeführt wurden.

Studie von Ukena et al. (2000): An einer kleinen Fallserie wurde die diagnostische Genauigkeit von FDG-PET für das Vorliegen eines Rezidivs nach Primärtherapie untersucht. Die Sensitivität betrug 97%, die Spezifität 83%. Auch bei der Rezidivdiagnostik empfehlen die Autoren bei positiven PET-Befunden eine histo-pathologische Diagnosesicherung.

Tabelle 9: Übersicht über zusätzlich identifizierte Primärstudien PET beim Bronchialkarzinom

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
zu 1:								
Nettelbladt et al. 1998	diagnostische Genauigkeit von FDG-PET in Kombination mit ¹¹ C-Methionin-PET bei der Diagnose und beim Staging von Lungentumoren im Vergleich zum CT	PET-Zentrum Schweden	prospektive, unkontrollierte Studie mit Referenztest bzw. chirurgischem Follow-up	dynamische PET-Studie mit 2 Tracern (FDG: 770 MBq; Methionin 400 MBq) im Vergleich; quantitative Auswertung mittels Transportrate oder SUV an Scanditronix GE 4096; Streustrahlungs- und Schwächungskorrektur durchgeführt; keine Angaben, ab wann PET oder CT als pathologisch gewertet wurden	17 Pat., 11 Männer, 6 Frauen, Alter 58±12 Jahre, die zur Operation vorgesehen waren; 2 Pat. hatten benigne Läsionen, 1 Pat. mit Metastasen eines peripheren Tumors und 14 Pat. mit primären thorakalen Malignomen; bei allen Patienten wurde eine komplette Lungenagnostik durchgeführt; keine Angabe des TNM-Status; bei 2 Pat. lag zusätzlich eine Pneumonie vor	Biopsie (1 Pat.) bzw. Gewebentnahme bei der Operation, bei allen Patienten durchgeführt	FDG alleine: Sensitivität 93%, Spezifität 75% Methionin alleine: Sensitivität 93%, Spezifität 50 - 100% je nach Modus (Transportrate oder SUV, korrigiert oder unkorrigiert nach Dichte) FDG und Methionin kombiniert: Sensitivität 93 bzw. 100%, Spezifität 50 bzw. 75%, je nach Modus CT-Sensitivität für die Lokalisation der Tumore war 100%; Sensitivität für mediastinale Metastasen im CT: 87%, Spezifität 50%	C
Vansteenkiste et al. 1998 a	a) diagnostische Genauigkeit von FDG-PET vs. CT + PET beim N-Staging von Pat. mit metastem nicht-kleinzelligem Bronchial-Ca b) Substitutionspotential von PET für invasives chirurgisches Staging	Universitätsklinik, Belgien	prospektive Studie ohne Kontrollgruppe; keine neuen Angaben zur Grundgesamtheit; Pat. waren ihre eigenen Kontrollen für die Unterscheidung operabel (N0 / N1) vs. inoperabel (N2 / N3)	dynamische Studie mit Siemens CTI 931/08/12 PET Scanner, Aktivität 6,5 MBq/kg FDG; Schwächungskorrektur durchgeführt; Einteilung der LKs nach einer 5-Punkte-Skala (Metastase + bei 4 u. 5); Lokalisation durch Vergleich mit CT; retrospektiver Vergleich von SUVs und chirurgisch gesicherten LK-Metastasen	Pat. mit manifestem kleinzelligem Bronchial-Ca ohne Hinweis auf Fernmetastasen in der Standarddiagnostik; Pat. mit Diabetes, unter Kortisonbehandlung, Kardiomyopathie, direkter Invasion des Tumors in Mediastinum oder ausgeprägte mediastinale Adenopathie ausgeschlossen; 68 Pat. Alter 64 (40-83) Jahre in den Stadien Tx (1), T1 (4), T2 (42), T3 (21) von 9/1995 bis 11/1997 eingeschlossen	extensive LK-Entnahme durch chirurgisches Staging (Mediastinoskopie oder Thorakotomie bei 67 Pat., Nadelbiopsie bei 1 Pat.	CT: N-Staging korrekt bei 59%, Understaging bei 17% und Overstaging bei 24% PET + CT: Staging korrekt bei 87%, Understaging bei 7%, Overstaging bei 6% Sensitivität / Spezifität von CT zur Identifikation operabler Pat. (N0 / N1) war 75% und 63%; für PET + CT war die Sensitivität / Spezifität 93% und 95% Der beste SUV in der ROC-Analyse war 4,4, allerdings bestand hinsichtlich der Trefferrate kein Unterschied zur qualitativen Auswertung	B

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Vansteenkiste et al. 1998b	a) diagnostische Genauigkeit von FDG-PET für N-mediastinalen LKs nach Induktions-Chemotherapie im Vergleich zu CT b) prädiktive Aussagekraft von FDG-PET	Universitätsklinik, Belgien	prospektive unkontrollierte Studie mit chirurgischem Follow-up an Pat. mit manifestem Bronchial-Ca	dynamische Studie mit Siemens CTI 931/08/12 PET Scanner vor und 4 Wochen nach Induktions-Chemotherapie, Aktivität 6,5 MBq/kg FDG; Schwächungskorrektur durchgeführt; ein LK wurde als Metastase klassifiziert, wenn die Anreicherung größer war als im mediastinalen Blutpool; Vergleich der SUVs vor und nach Therapie	15 von 37 Pat. die von 2/1996 bis 7/1997 als Stadium IIIa-N2 diagnostiziert und mit Induktions-Chemotherapie behandelt wurden; mittleres Follow-up von 15,9 Monaten; Follow-up vollständig; Ausschlusskriterien: Pat. mit Diabetes, unter Kortisonbehandlung, Kardiomyopathie, direkter Invasion des Tumors in Mediastinum, verweigerte Zustimmung; 9 Pat. operiert, 6 mit Radiotherapie behandelt	chirurgisches Staging bei 9 Pat., unklar bei 6 Pat. (kein TNM-Staging verfügbar)	CT: Änderung des Staging wurde bei 6 von 9 Pat. korrekt vorhergesagt, 1 falsch-positiver (<i>Downstaging</i> irrtümlich vorhergesagt) und 2 falsch-negative (<i>Downstaging</i> nicht erkannt) Fälle; PET: korrekte Vorhersage des Staging bei allen 9 operierten Pat.; bei 7 Pat. sagte eine permanent erhöhte FDG-Aktivität spätere systemische Erkrankung korrekt voraus; bei 2 Pat. falsch-negativer Befund (trotz negativem Befund entwickelte sich Systembefall); insgesamt war PET signifikant besser als CT	B
Weder et al. 1998	diagnostische Wertigkeit von FDG-PET beim präoperativen M-Staging bei Pat. mit nicht-kleinzelligem Bronchial-Ca	Universitätsklinik, Schweiz	prospektive unkontrollierte Studie an Pat. mit manifestem Bronchial-Ca	GE Advance Scanner, 300 - 400 MBq Aktivität; keine Angaben zur Korrektur, aber Transmissionsmessung durchgeführt; qualitative Bildauswertung mit Hirnanreicherung als Referenz; Malignität wurde angenommen bei nodularer Anreicherung vergleichbar der Aktivität im Gehirn; PET-Scans von einem verblindeten Reviewer ausgewertet	100 von 107 Pat., die von 2/1994 bis 9/1997 untersucht wurden und für eine Operation in Frage kamen; 94 Pat. in Stadium IIIa, 6 in IIIb; 80 Männer, Durchschnittsalter 61 (39-80) Jahre und 20 Frauen, Alter 58 (41-79) Jahre;	alle Metastasen wurden histologisch (7 Pat.) oder radiologisch bzw. mit anderen bildgebenden Verfahren (8) bestätigt	Fernmetastasen wurden bei 13 (14 Lokalisationen) von den 94 Pat. im Stadium IIIa durch PET entdeckt; bei den 6 Pat. im (vermuteten) Stadium IIIb entdeckte PET Metastasen; bei allen 6 Pat. im Stadium IIIb und bei 9 Pat. im Stadium IIIa bestätigten sich die Metastasen; es gab 4 initial falsch-positive Befunde, allerdings manifestierten sich im Verlauf 2 als extrathorakale Metastasen; nach PET wurden 7 Pat. zusätzlich als M1 (inoperabel) eingestuft; keine Aussage zu negativen Pat. da diese nicht verifiziert wurden	B

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Berlangieri et al. 1999	diagnostische Wertigkeit von FDG-PET im Vergleich zum CT beim mediastinalen LK-Staging bei Pat. mit nicht-kleinzelligem Bronchial-Ca	PET-Zentrum Australien	prospektive unkontrollierte Studie an Pat. mit manifestem Bronchial-Ca	Siemens/CTI 951/31R Scanner, 400 MBq Aktivität; Schwächungskorrektur durchgeführt; qualitative Bildauswertung durch einen verblinden Reviewer; Kriterium für Malignität: 5-Punkte-Skala, Grad 5 (sicherer Tumor) und Grad 4 (Tumor wahrscheinlich), gemessen an der Aktivität im Normalgewebe und im Blutpool	50 konsekutive Pat. (37 Männer, 13 Frauen), Durchschnittsalter 64 (41-78) Jahre; keine Angaben zur Grundgesamtheit; Ausschlusskriterien: Alter <18 J., Diabetiker, Schwangere, Pat. mit Fernmetastasen (wurden aber in die Analyse eingeschlossen, falls eine Mediastionskopie vorlag); Analyse auf der Ebene der LK-Stationen	chirurgisches Staging (37 Pat.) oder Mediastionskopie (13) bei allen Pat. durchgeführt; TNM-Staging bei 43 Pat. möglich	von 201 untersuchten LK waren 181 negativ, 20 positiv; PET: Sensitivität für positive LKs 80%, Spezifität 97% CT: Sensitivität 65%, Spezifität 90%	B

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Vansteenkiste et al. 1998 c	diagnostische Genauigkeit von CT alleine, PET alleine, PET+CT, PET+CT-Fusionsbilder bei der Lokalisation thorakaler LK-Metastasen und dem N-Staging beim nicht-kleinzelligen Bronchial-Ca	Universitätsklinik, Belgien	prospektive unkontrollierte Studie bei Pat. mit nicht-kleinzelligem Bronchial-Ca	dynamische Studie mit Siemens CTI 931/08/12 PET Scanner, Aktivität 6,5 MBq/kg FDG (max. 555 MBq); Decay- und Schwächungskorrektur durchgeführt; Einteilung der LKs nach einer 5-Punkte-Skala (Metastase + bei 4 u. 5); Lokalisation durch Vergleich mit CT; retrospektiver Vergleich von SUVs und chirurgisch gesicherten LK-Metastasen; Bildauswertung prospektiv und verblindet durch 2 Auswerter; PET war ausschlaggebend für die Dignitätsbeurteilung, CT für die Lokalisation; Fusion der PET- und CT-Bilder durch automatischen Algorithmus	56 Pat. von 11/1996 und 11/1997 in die Studie eingeschlossen; die Pat. mussten potentiell operabel sein, und vergrößerte mediastinale LKs im CT oder einen Verdacht aufgrund sonstiger Befunde aufweisen; Pat. mit Diabetes und Herz-insuffizienz ausgeschlossen; Durchschnittsalter 62 (33-75) Jahre; CT, PET und chirurgisches Staging wurden innerhalb einer Woche durchgeführt; 29 Pat. wurden operiert; Studienverteilung: N0 19 Pat., N1 9, N2 24, N3 4; beim Staging wurden insgesamt 493 LKs entnommen	invasives bzw. chirurgisches Staging bei allen Pat. durchgeführt	Auswertung der diagnostischen Genauigkeit zur Detektion maligner LKs auf LK-Basis: CT: Sensitivität 50%, Spezifität 92% PET: Sensitivität 63%, Spezifität 95% PET+CT gemeinsame Auswertung bzw. PET+CT-Fusionsbild: Sensitivität 67%, Spezifität 97%; die Unterschiede zwischen CT und PET bzw. CT und PET+CT waren jeweils statistisch signifikant Korrektheit des N-Staging: CT: korrekter Status bei 50% (28 Pat.), <i>Understaging</i> bei 9 Pat. (16%), <i>Overstaging</i> bei 19 Pat. (34%); PET: korrekt bei 64% (37), <i>Understaging</i> bei 11 Pat. (22%), <i>Overstaging</i> bei 8 (14%) PET+CT-Fusion: korrekt bei 71% (41 Pat.), <i>Understaging</i> bei 9 (16%), <i>Overstaging</i> bei 6 (11%); der Unterschied zwischen CT und PET+CT war statistisch signifikant	B

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Gupta et al. 1999	diagnostische Wertigkeit von hochauflösendem FDG-PET im Vergleich zu kontrastverstärktem CT beim präoperativen Staging bei Pat. mit nicht-kleinzelligem Bronchial-Ca; zusätzlich wurden kleine vs. große LKs und die Detektion von Fernmetastasen untersucht	PET-Zentrum USA	prospektive (?) Studie an Pat. mit manifestem oder vermutetem nicht-kleinzelligem Bronchial-Ca	GE Advance Scanner, Gabe von 10 mCi Aktivität; Schwächungskorrektur durchgeführt; qualitative und quantitative Bildauswertung (SUVs) durch 2 verblindete Reviewer im Konsensverfahren; "fokale Abnormalität" war definiert als erhöhte Aktivität gemessen am mediastinalen Normalgewebe	103 Pat. wurden in die Studie eingeschlossen, davon hatten 71 ein Malignom (69%); keine Angaben zur Grundgesamtheit; 63 Männer, 40 Frauen, Alter 35 - 84 Jahre;	bei 44 Pat. wurden multiple LKs entweder durch Mediastinoskopie oder Thorakotomie entnommen	Analyse auf der Ebene der 126 untersuchten LKs: diagnostische Genauigkeit der Detektion befalle-ner LKs: PET: Sensitivität 92%, Spezifität 95% CT: Sensitivität 64%, Spezifität 61% diagnostische Genauigkeit der Detektion von N2/N3-Befall: PET: Sensitivität 93%, Spezifität 94% CT: Sensitivität 63%, Spezifität 60% PET änderte das M-Staging bei 11 Pat., bei 6 wurden Fernmetastasen neu entdeckt und klinisch-pathologisch bestätigt, bei 5 Pat. wurden falsch-positive Befunde durch andere bildgebende Verfahren durch negative PET-Befunde korrigiert	C

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Marom et al. 1999	diagnostische Genauigkeit von FDG-PET im Vergleich zu konventionellen bildgebenden Verfahren beim Staging des nicht-kleinzelligen Bronchial-Ca	Universitätsklinik, USA	prospektive unkontrollierte Studie an Pat. mit manifestem Bronchial-Ca	Ganzkörper FDG-PET mit GE Advance Scanner, 145 µCi/kg Aktivität, Schwächungskorrektur durchgeführt; qualitative und quantitative Bildauswertung (SUVs) durch 2 Reviewer im Konsensverfahren, keine Angabe zur Verblindung; medikastinale LKs wurden als positiv gewertet, wenn die Aktivität größer war als im Blutpool; bei gleich hoher Aktivität wurde ein SUV >2,5 als positiv gewertet	139 konsekutive Pat. von 11/1995 bis 7/1997 untersucht, davon 100 in die Studie eingeschlossen, 58 Männer, 42 Frauen, mittleres Alter 63 (25-83) Jahre; alle mit PET und CT untersucht, 90 erhalten Knochen-Scintigraphie, 78 Schädel-CT oder MRI	Tumorhistologie bei allen Pat. durch transbronchiale Nadelbiopsie (41 Pat.), transthorakale Nadelbiopsie (39), Mediastinoskopie (26), Thorakotomie (41) durchgeführt; bei 79 Pat. invasives LK-Staging oder CT Follow-up durchgeführt	Auswertung auf Patientenebene: Unterscheidung operabel vs. nichtoperabel (N3): PET: Sensitivität 92%, Spezifität 93% CT: Sensitivität 25%, Spezifität 98% Primärtumorstatus (T-Staging): PET und CT identifizierten jeweils den Primärtumor bei allen Pat. Metastasensuche (M-Staging): PET: Sensitivität 91%, 2 falsch-positive Fälle; PET entdeckte 9 zusätzliche (später bestätigte) Fälle, die in anderen Verfahren negativ waren; auch bei der Lokalisation der Metastasen (außer im Gehirn) war PET sensitiver; konventionelle bildgebende Verfahren: Sensitivität 80%	B
Saunders et al. 1999	diagnostische und prognostische Wertigkeit von Ganzkörper-FDG-PET beim M- und N-Staging Bronchial-Ca	PET-Zentrum England	prospektive unkontrollierte Studie an Pat. mit manifestem oder vermutetem Bronchial-Ca	Ganzkörper-PET mit Siemens ECAT 951/31R Scanner; 350 MBq Aktivität; Schwächungskorrektur durchgeführt; Auswertung durch 2 verblindete Reviewer; abnormale Anreicherung als Mehranreicherung im Vergleich zum Umgebungsgewebe definiert; SUVs >2,5 als positiv gewertet	97 Pat. (64 Männer, 33 Frauen) von 11/1992 bis 3/1995, Follow-up bis 7/1996 untersucht; mittleres Alter 63 (36-77) Jahre; 84 Pat. hatten durch Biopsie gesichertes Bronchial-Ca vor PET, bei 13 bestand Verdacht, der sich bei 11 bestätigte	Histologie bei allen Pat. durch chirurgisches Staging, Bronchoskopie, transthorakale Biopsie und klinisches Follow-up durchgeführt; bei 84 Pat. N-Staging durch Operation oder Mediastinoskopie	Auswertung auf Patientenebene: Unterscheidung operabel vs. nichtoperabel (N2/N3): PET: Sensitivität 71%, Spezifität 97%, 2 falsch-positive Befunde CT: Sensitivität 20%, Spezifität 90% Metastasensuche (M-Staging): PET identifizierte Fernmetastasen in 17 Pat., bei 16 bestätigt (ein falsch-positiver Befund) Änderung des klinischen Managements durch PET in 37% der Pat.: bei 6 Pat. zusätzliche Untersuchungen, bei 15 Operation abgesetzt; bei 83% der überlebenden Pat. hatte PET nach dem Ende des Follow-up das Stadium korrekt prognostiziert	B

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Pieterman et al. 2000	diagnostische Wertigkeit von Ganzkörper-FDG-PET beim M- und N-Staging beim nicht-kleinzelligen Bronchial-Ca	PET-Zentrum, Niederlande	prospektive unkontrollierte Studie an Pat. mit manifestem, operablem Bronchial-Ca; Power von 85% um einen Unterschied in der Sensitivität von 35% zu CT (mit angenehmerer Sens. von 60%) bei alpha 0,05 zu entdecken	Ganzkörper-PET mit Siemens ECAT 951/31 Scanner; 370 MBq Aktivität; Schwächungskorrektur durchgeführt; 2 verblindete Auswerter im Konsensverfahren; ein Scan wurde als positiv gewertet, wenn mindestens ein "hot spot" vorlag;	110 konsekutive Pat. von 9/1996 bis 12/1998 untersucht; davon hatten 102 nicht-kleinzelliges Bronchial-Ca; 88 Männer, 14 Frauen, Altersmedian 63 (25-77);	Staging durch Medianoskopie und Thorakotomie (87 Pat.) bei allen bestätigt; insgesamt 516 LKs chirurgisch entnommen, davon waren 37 Metastasen	Auswertung auf Patientenebene: Detektion von LK-Metastasen: PET: Sensitivität 91%, Spezifität 86% CT: Sensitivität 75%, Spezifität 66% PET+CT: Sensitivität 94%, Spezifität 86% (mindestens ein positiver Befund) Metastasensuche (M-Staging): PET entdeckte korrekt 20 Fernmetastasen, davon waren 11 nicht mit anderen Verfahren gefunden worden, falsch-positiv waren 9 Befunde; bei 3 negativen Pat. entwickelten sich später Metastasen (Sensitivität 82%, Spezifität 93%); PET führte zum <i>Downstaging</i> bei 20 und zum <i>Upstaging</i> bei 42 Pat.	B
Gupta et al. 2000	diagnostische Genauigkeit von FDG-PET beim N-Staging bei LKs verschiedener Größe (<1cm, 1-3cm, >3cm) im Vergleich zu CT bei Pat. mit nicht-kleinzelligem Bronchial-Ca	PET-Zentrum, USA	prospektive unkontrollierte Studie an Pat. mit manifestem oder vermutetem operablem nicht-kleinzelligem Bronchial-Ca	GE Advance PET Scanner, Aktivität 10 mCi FDG; Schwächungskorrektur durchgeführt; Einteilung der LKs nach einer 5-Punkte-Skala (Metastase + bei 4 u. 5); Lokalisation durch Vergleich mit CT; im Zweifelsfall SUVs bestimmt; Reviewer verblindet gegenüber der Histologie	118 Pat., 73 Männer, 45 Frauen, Alter 35-84 Jahre für die Studie untersucht	N-Staging durch Chirurgie oder Mediastinoskopie bei 54 Pat. durchgeführt, 168 LKs insgesamt entnommen, davon 79 maligne und 39 benign	Analyse auf LK-Ebene: Sensitivität und Spezifität von PET insgesamt 96% und 93%, CT 68% und 65%; LKs <1cm (n=53): PET Sensitivität 80%, Spezifität 95% LKs 1-3cm (n=107): PET Sensitivität 100%, Spezifität 91% LKs >3cm (n=8): PET Sensitivität 100%, Spezifität 75% PET änderte Staging bei 25 Pat., 21 davon korrekt	B

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Mac et al. 2001 + Mac et al. 2001 (siehe C.8.2 (54),(55))	Detektion von Fernmetastasen durch FDG-PET bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchial-Ca im Stadium III	Universitätsklinik Australien	Prospektive unkontrollierte Studie an konsekutiven Pat. mit potentiell operablen Bronchial-Ca zur Detektion von bisher unentdeckten Fernmetastasen; prä-PET-Staging mit post-PET-Staging verglichen	GE Quest 300-H Scanner (UGM-Systems) mit NaI-Detektormaterial, keine Angaben zur Dosis, Schwächungskorrektur durchgeführt; Scans mit angehobenen Armen durchgeführt (zur Planung der Radiotherapie); keine verblindete Auswertung, klinische Informationen lagen den Auswertern vor	167 Pat., 124 Männer, 43 Frauen, (in der Follow-up-Studie nur 153 Pat.); von November 1996 bis April 1999; Altersmedian 67 (39-94) Staging vor PET: Stadium I: 39 (23%) Stadium II: 28 (17%) Stadium III: 100 (60%) Nicht alle Pat. erhielten PET-Untersuchung Ausschlussgründe: vorherige Radiotherapie oder chirurgische Resektion, Mischtumor	Verifikation der durch PET entdeckten Metastasen (N=32) durch Nachweis der Progression durch CT/MRT, Biopsie oder andere Methoden in 26 Fällen; keine Angaben über Outcomes von Patienten ohne PET-Staging	Besonders im Stadium III wurden konventionell nicht entdeckte Metastasen durch PET detektiert; von 32 Pat. mit zusätzlich entdeckten Metastasen wurde bei 20 keine kurative, sondern eine palliative Therapie durchgeführt, bei 38 Pat. Änderung der Radiotherapie-Dosis (Erhöhung bei 22, Reduktion bei 16); post-PET-Staging stärker mit Prognose assoziiert als prä-PET-Staging	C
van Tinteren et al. 2002	Addition von PET zum konventionellen präoperativen Staging von Patienten mit Bronchial-Ca	9 Kliniken in Niederlande, darunter 1 Universitätsklinik	RCT an konsekutiven Pat. mit bestätigtem oder vermutetem Bronchial-Ca; Powerkalkulation mit der Annahme der Reduktion überflüssiger Thorakotomien um 25%; Randomisierung über Computertafel; Blockbildung	Siemens ECAT EXACT HR+ Scanner, 70 MBq FDG Aktivität; keine Schwächungskorrektur aber Bildrekonstruktion nach Transmissionsmessung; keine Angabe über verblindete Auswertung; unklare Sequenz der Bildbefundung	188 Pat. (96 konventionelle Diagnostik, 92 konventionell + PET), 78% bzw. 75% Männer Stadieneinteilung: Konventionell / konv. + PET (%): Stadium I: 66 / 58 Stadium II: 5 / 7 Stadium IIIA: 23 / 25 Stadium IIIB: 6 / 4 Stadium IV: - / 1	Prädiktive PET-Ergebnisse wurden histopathologisch verifiziert: 63 von 78 Pat. in der konventionellen Gruppe, bei 67 in der PET-Gruppe	In der Gruppe mit lediglich konventionellem Vorgehen war der Eingriff bei 41% der Patienten überflüssig, in der Gruppe mit PET in 21% (RR 51%, 95%-CI 32-80%). PET produzierte 2 falsch-positive Befunde (Fibrodysplasie, Trauma) und 9 falsch-negative (irrtümlich operabel) – in der konventionellen Gruppe wurden 20 als irrtümlich operabel eingestuft In der konventionellen Gruppe gab es 14 Rezidive 12 Monate nach der Operation (18%), in der PET-Gruppe 4 (7%)	-

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Kiffer et al. 1998	hypothetischer Beitrag von FDG-PET zur anterior-posterioren Radiotherapieplanung von Pat. mit Bronchial-Ca, falls ein PET zu diesem Zeitpunkt durchgeführt worden wäre	PET-Zentrum, Australien	retrospektive Studie an nicht-operierten Pat. mit Bronchial-Ca	Siemens/CTI 951/31R Scanner; 400 MBq FDG Aktivität; Schwächungskorrektur durchgeführt; qualitative Bildauswertung durch Vergleich von PET-Scan, CT, Röntgen-Thorax und Radiotherapie-Simulator; quantitativ: PET-Scans und Radiotherapie-Simulatorbilder graphisch verknüpft mit unterem Carina-Winkel als Bezugspunkt; Abweichungen von PET-Anreicherung und Radiotherapie-Feld von > 1,5cm wurden als signifikante Abweichung gewertet	15 von 22 Pat., die aus einer Serie von 160 zwischen 1993 und 1996 untersuchten Pat. mit Verdacht auf Bronchial-Ca als inoperabel eingestuft wurden und primär mit Radiotherapie behandelt wurden	CT und andere konventionelle bildgebende Verfahren	bei 4 Pat. (26%) fand sich eine Diskrepanz zwischen dem PET-Befund und dem Radiotherapie-Feld: trotz negativen CT zeigte sich Tumor-Aktivität, so dass die Radiotherapie zu wenig Fläche einschloß PET war nicht hilfreich bei 3 Pat. mit schlecht abgrenzbaren Tumoren aufgrund postobstruktiver Pneumonien	-
Ahuja et al. 1998	prognostische Aussagekraft von FDG-PET bei Pat. mit nicht-kleinzelligem Bronchial-Ca gemessen an der Überlebenszeit	Universitätsklinik, USA	retrospektive Studie an Pat. mit Verdacht auf nicht-kleinzelliges Bronchial-Ca, klinischem oder pathologischem Fol-schem Follow-up und Vergleich mit Überlebensstatistik aus Tumorregister	GE 4096 Plus oder GE Advance Scanner verwendet; Transmissionsmessung zur Schwächungskorrektur durchgeführt; Gabe von 10 mCi FDG; SUVs mit Schwellenwert 10 wurden berechnet; keine Aussage zu den Auswertern; bi- und multivariate Survival-Analyse mit Cox-Modell und Kaplan-Meier-Kurven	155 Pat., 98 Männer, 57 Frauen von 1992 bis 1996 untersucht; Durchschnittsalter 56 (25-85) Jahre; bei 149 wurde ein Bronchial-Ca pathologisch innerhalb von 8 Wochen nach PET-Durchführung bestätigt, bei 6 Pat. Verzögerung; Stadium I-II 69 Pat., Stadium III 55 Pat., Stadium IV 31 Pat.	klinisches und pathologisches Staging ohne nähere Angaben	bei 118 Pat. war SUV ≤ 10 , bei 37 >10, die mediane Überlebenszeit betrug in der ersten Gruppe 24,6 Monate (95%-CI 20,9;41,1), in der Gruppe mit SUV >10 11,4 Monate (95%-CI 9,3-19,4); Ergebnisse der bivariaten Analyse: SUV >10, Läsionsgröße >3 cm korrelierte mit einer signifikant schlechteren Prognose Multivariate Analyse: SUV >10 ist ein von Stadium, Histologie und Läsionsgröße unabhängiger Prädiktor für Überleben	-

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Vansteenkiste et al. 1999	prognostische Aussagekraft von FDG-PET bei Pat. mit nicht-kleinzelligem Bronchial-Ca gemessen an der Überlebenszeit	Universitätsklinik, Belgien	Auswertung des Follow-up von Pat. aus 3 prospektiven Studien der Autoren zum Staging beim nicht-kleinzelligen Bronchial-Ca und zum Nutzen bei Lungenrundherden	Siemens CTI 931/08/12 PET Scanner; Aktivität 6,5 MBq/kg FDG; Schwächungskorrektur durchgeführt; Bildauswertung durch 2 verblindete Auswerter; SUVs berechnet; multivariate Analysen mit Cox-Modell und Berechnung von Kaplan-Meier-Überlebenskurven	125 Pat., 110 Männer, 15 Frauen, Durchschnittsalter 62 ±9 (33-83) Jahre; 91 Pat. wurden operiert; mittleres Follow-up 19±11 (1-40) Monate; Stadium I 46 Pat., Stadium II 19 Pat., Stadium IIIa 37 Pat., Stadium IIIb 23 Pat.	chirurgisches Staging bei allen Pat. außer Pat. mit T1-squamösen Tumoren und mediastinaler Adenopathie im CT; CT bei allen Pat.; Follow-up komplett	die mediane Überlebenszeit betrug 30 Monate (95%-CI 25-35), nach 2 Jahren lebten noch 55% der Pat.; Einfluss des SUV: Pat. mit einem SUV >7 hatten eine signifikant schlechtere Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von 22 Monaten (95%-CI 17-27); in der univariaten Analyse waren ECOG Performance Status*, Stadium, Histologie und SUV >7 signifikante Prädiktoren für die Überlebenszeit; in der multivariaten Analyse waren Stadium ECOG-Status und SUV mit dem Überleben signifikant korreliert	-
Patz et al. 2000	prognostische Aussagekraft von FDG-PET des Thorax bei therapierten Pat. mit nicht-kleinzelligem Bronchial-Ca gemessen an der Überlebenszeit	Universitätsklinik, USA	retrospektive Follow-up-Untersuchung mit PET an Pat. nach Therapie von nicht-kleinzelligen Bronchial-Ca und Korrelation mit der Befunde mit der Überlebenszeit	GE 4096 Plus oder GE Advance Scanner verwendet; Transmissionsmessung zur Schwächungskorrektur durchgeführt; Gabe von 10 mCi FDG; qualitative Bildauswertung; abdominale Anreicherung als Mehranreicherung im Vergleich zum Umgebungsgewebe definiert; Auswertung durch 2 Ärzte; bi- und multivariate Survival-Analyse mit Cox-Modell und Kaplan-Meier-Kurven	113 Pat., 76 Männer, 37 Frauen, Durchschnittsalter 63 (29-83) Jahre wurden im Median 8 Monate nach initialer Therapie mit FDG-PET untersucht: 42 Pat. chemotherapeutisch, 62 Pat. chirurgisch und 69 radiotherapeutisch behandelt; Stadium I/II 42 Pat., Stadium III 52 Pat., Stadium IV 19 Pat.	Korrelation mit Überlebenszeit; keine Angaben zu weiteren diagnostischen Verfahren	bei 100 Pat. fand sich ein positiver PET-Befund, 13 waren negativ; bei den PET-positiven Pat. betrug die mediane Überlebenszeit 12,1 Monate (95%-CI 9,2;15,4), bei den PET-negativen 34,2 (Spanne 3,7-60,9) Monate, allerdings starben 2 Pat. in dieser Gruppe nach 28 bzw. 43 Monaten; die Überlebenszeiten in den beiden Gruppen waren statistisch signifikant, für PET-positive betrug die Risk Ratio 10,3 (95%-CI 2,5;42,4); PET erwies sich als statistisch signifikanter Prädiktor für die Prognose, unabhängig von Stadium oder Intervention	-

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Bury et al. 1999	diagnostische Wertigkeit von FDG-PET zur Differenzierung von Gewebear-ten nach initialer Therapie nicht-kleinzelliger Bronchial-Ca im Vergleich zu konventionellem Follow-up	Universitätsklinik, Belgien	prospektive unkontrollier-te Studie an kurativ oder palliativ therapierten Pat. mit nicht-kleinzelligem Bronchial-Ca	PENN PET 240H Scanner; keine Angaben zur injizierten Aktivität; Schwächungskorrektur durchgeführt; Bildauswertung durch 2 Reviewer im Konsensverfahren; Ermittlung der SUVs; keine Angaben zur Verblindung	152 Pat. zwischen 9/1994 und 4/1997 untersucht, davon 126 eingeschlossen (78 Männer, 48 Frauen), Alter 38-81 Jahre; 20 Pat. waren im Stadium I, 22 Stadium II, 35 Stadium IIIa, 49 Stadium IIIb; kurativ wur-den 58 therapiert, palliativ 68; mittlere Follow-up-Zeit 30 Monate	Verdacht auf Residual- oder Rezidivtumor durch Biopsie oder klinisch-radiologisches Follow-up verifiziert; Biopsie bei 31, sonstiges Follow-up bei 95 Fällen	Analyse auf Patientenebene: Sensitivität und Spezifität insge-samt für PET 100% und 92%, für CT 72% und 95%; Therapiegruppe mit kurativer Ziel-setzung (Remission vs. Rezidiv): PET und CT konkordant in 52, diskordant in 6 Fällen; insgesamt 13 Rezidive; PET: Sensitivität 100%, Spezifität 97%; CT: Sensiti-vität 69%, Spezifität 97% Therapiegruppe mit palliativer Zielsetzung (Remission vs. Resi-dual oder Rezidiv): PET: Sensitivi-tät 100%, Spezifität 81%; CT: Sen-sitivität 72%, Spezifität 90%	B
Ukena et al. 2000	diagnostische Aussagekraft von FDG-PET in der Rezidivdi-agnostik von Pat. mit Bron-chial-Ca	Universitätsklinik, Deutsch-land	prospektive Studie zur Wertigkeit von PET an konsekutiven Pat. nach Therapie eines Bron-chial-Ca mit kurativer Zielsetzung mit Verdacht auf Rezidiv oder nach 15 Monaten Remission	Siemens/CTI ECAT ART Scanner; 220±50 MBq FDG injiziert; Transmis-sionsmessung zur Schwächungskorrektur durchgeführt; qualitative Befundung durch 2 verblindete Auswerter;	40 Pat. (41 Fälle), von 3/1997 bis 7/1999 untersucht; 34 Männer, 6 Frauen, Durch-schnittsalter 61,5 (39-77) Jahre; 1 Pat. wurde 2mal untersucht;	Rezidiv bei 23 von 35 Pat. mittels histo-pathologie gesichert, bei 6 Pat. zytolo-gisch, bei den verbleibenden 6 Pat. mittels sonstiger bildgebender Verfahren	PET war bei 34 Pat. richtig-positiv (Sensitivität 97%), bei 1 Pat. falsch-negativ; umgekehrt war PET bei 5 von 6 Pat. (Spezifität 83%) richtig-negativ	B

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Patz Jr et al. 1994	diagnostische Aussagekraft von FDG-PET zur Differenzierung von persistierenden oder rekurren- rierenden Bronchial-Ca von fibrotischem Gewebe nach Therapie und radiologischen Auffälligkeiten	Universitätsklinik, USA	prospektive Studie an Pat. nach Therapie wegen Bronchial-Ca und persistierenden radiologischen auffälligen Befunden	GE 4096 Plus Scanner verwendet; Transmissionsmessung zur Schwächungskorrektur durchgeführt; Gabe von 10 mCi FDG; semiquantitative Bildauswertung mittels SUV, Grenzwert war 2,5; keine Aussage zu den Auswertern hinsichtlich Verblindung	43 Pat., 28 Männer, 15 Frauen, Durchschnittsalter 63,5 Jahre, Median 66 Jahre; nach 4-182 Monaten (Durchschnitt 34 Monate) hatten 35 Pat. ein Rezidiv	Rezidiv bei 25 Pat. histopathologisch, bei 10 Pat. klinisch-radiologisch gesichert	PET entdeckte Rezidive mit einer Sensitivität von 97% (95%-CI 85;99,9) und einer Spezifität von 100% (95%-CI 63;100), jeweils ermittelt mit SUV-Werten; im Median betrug der SUV bei Pat. mit Rezidiv 7,6, bei Pat. ohne Rezidiv 1,6;	B
Duhaylong sod et al. 1995	diagnostische Genauigkeit von FDG-PET bei Pat. nach Lungenresektion aufgrund von Bronchial-Ca	Universitätsklinik, USA	prospektive Studie an einer Subgruppe von Pat. nach Primärtherapie eines Bronchial-Ca mit Verdacht auf Rezidiv	GE 4096 Plus (ab 1993 zusätzlich GE Advance) Scanner; Transmissionsmessung zur Schwächungskorrektur durchgeführt; Gabe von 10 mCi FDG; semiquantitative Bildauswertung mittels SUV, decay-Korrektur vorgenommen; Grenzwert war 2,5; verblindete Auswertung durch einen Arzt	16 Pat. die von 11/1991 bis 9/1993 untersucht wurden; 6 Pat. hatten ein histologisch bestätigtes Rezidiv, 10 waren negativ	histologische Bestätigung der Rezidivfälle; negative Fälle wurden durch chirurgischen Eingriff oder Beobachtung bestätigt	die Sensitivität und Spezifität von FDG-PET zur Detektion der Rezidive betrug jeweils 100% bei einem SUV-Grenzwert von 2,5	B

* Dabei handelt es sich um eine qualitative Skala zur Einschätzung der Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens, die von der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1982 entwickelt wurde (http://ecog.dfci.harvard.edu/~ecogdba/general/perf_stat.html, 21.2.2001). Die Skala reicht von 0 (keine Einschränkung) bis 5 (Tod).

Diese Übersicht beruht auf 5 systematischen HTA-Berichten, 2 Metaanalysen und 23 Primärstudien. In den eingeschlossenen Primärstudien wurden Untersuchungsergebnisse von insgesamt 1.495 Patienten (Spanne 15-155, Median 83) berichtet. 4 Fragestellungen wurden untersucht: diagnostische Aussagekraft der PET beim N-Staging beim nicht-kleinzelligen Bronchial-Ca und bei der Rezidivdiagnostik nach Primärtherapie, prognostische Aussagekraft im Hinblick auf Überlebenszeit und PET bei der Dignitätsbeurteilung von Lungenrundherden.

C.6.1.2 Diskussion der methodischen Qualität der Literatur

C.6.1.2.1 Methodische Qualität der HTA-Berichte und Metaanalysen

Die 5 für diese Fragestellung eingeschlossenen HTAs (ECRI 1998a; Adams et al. 1999; Institute for Clinical Evaluative Sciences 2001; Dussault et al. 2001, Adams & Flynn 1999) und die Metaanalysen (Dwamena et al. 1999; Gould et al. 2001) müssen im Hinblick auf ihre methodischen Ansprüche unterschiedlich beurteilt werden. Dem Report von ECRI (1998a) liegt eine umfangreiche Literatursuche zugrunde, Publikationsbias kann weitgehend ausgeschlossen werden. Die Durchführung der Metaanalysen entspricht dem gegenwärtigen methodischen Stand der Forschung. Zusätzlich wurden diagnostische Strategien diskutiert und Entscheidungsanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse sind insgesamt glaubwürdig.

Der Report der VA Health Administration (Adams & Flynn 1999) beruht zwar ebenfalls auf einer systematischen Literaturrecherche, verzichtet aber aus Gründen der methodischen Qualität der Primärstudien auf die Durchführung von Metaanalysen. Die Einzelstudien werden explizit bewertet und diskutiert, die Schlussfolgerungen sind nachvollziehbar. In diesem Report wird der Einfluss der PET auf das Management von Patienten in den Mittelpunkt der Diskussion gestellt.

Der INAHTA-Report stellt keine originäre Analyse von Primärstudien dar, sondern eine „Meta-Analyse“ von bereits durchgeführten HTAs zur PET. Insofern wurde er in dieser Studie vor allem dazu verwendet, andere HTAs zu identifizieren. Eine Qualitätsbewertung anderer HTAs wurde im INAHTA-Report nicht durchgeführt.

Die beiden Metaanalysen (Dwamena et al. 1999; Gould et al. 2001) verwirklichen unterschiedliche Ansprüche an die Literatursuche; bei Dwamena et al. (1999) wurden lediglich englischsprachige Studien eingeschlossen, die Suche beschränkte sich auf Medline. Bei Gould et al. (2001) wurde zusätzlich in Cancerlit und in Kongressbänden recherchiert. Eine Sprachrestriktion wurde nicht angegeben. Ein Bias durch selektiven Einschluss von Studien bei Dwamena et al. (1999) kann daher nicht ausgeschlossen werden. Die Metaanalysen erfolgten in beiden Publikationen entsprechend dem Stand der Wissenschaft, insbesondere ist die Berücksichtigung von Kovariablen (z.B. Qualität, Stichprobenumfang) hervorzuheben.

Der HTA-Report von ICES wendet eine vom methodischen Anspruch her reduzierte Methodik bei der Literatursuche an (z.B. wurden die Ergebnisse anderer systematischer Übersichten zwar im Anhang erwähnt, aber nicht diskutiert) und verknüpft dies mit der Konsensfindung in einem Expertenpanel.

Der AÉTMS-Report ist ausführlich und transparent dargestellt und erlaubt eine solide Einschätzung der Qualität. Mit der Ausnahme der Sprachrestriktion bei der Literaturrecherche kann er als hochwertig eingestuft werden. Ebenso wie der ECRI-Report enthält er Entscheidungsanalysen, die *lege artis* durchgeführt wurden.

C.6.1.2.2 Methodische Qualität der Primärstudien

Die methodische Qualität der eingeschlossenen Primärstudien ist generell als mittelmäßig einzustufen. Von 12 berücksichtigten Studien zur diagnostischen Genauigkeit beim Staging wurden 9 mit B und 3 mit C eingestuft. Lediglich eine einzige Studie lieferte eine Powerkalkulation (Pieterman et al. 2000). Häufige Qualitätsmängel beziehen sich auf ein stark ausgelesenes Patientengut und möglichen *workup bias* durch uneinheitliche Anwendung des Referenzstandards. Die Frage der Patientenselektion ist allerdings zu relativieren, da durch die begrenzten PET-Kapazitäten und die hohen Kosten der Untersuchung ein kontrolliertes Design in der Regel nicht praktikabel ist. Dies muss allerdings bei der Diskussion um die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse berücksichtigt werden. Durch die strikten Einschlusskriterien für Primärstudien bezogen auf die technischen Anforderungen dürfte sichergestellt sein, dass die Studienergebnisse nicht durch bildverzerrende technische Einflüsse (z.B. Kontrastabschwächung) beeinträchtigt werden. Alle Primärstudien wurden in PET-Zentren oder in Universitätskliniken durchgeführt. Dies wirft die Frage auf, inwieweit die Studienergebnisse auf ambulante Settings übertragen werden können. Die PET-Untersuchung ist oft eingebettet in eine diagnostische Abklärungsstrategie für Patienten mit einem Karzinom und sollte innerhalb kürzester Zeit durchgeführt werden. Ob dies im ambulanten Sektor mit der heute üblichen Zuweisungspraxis und entsprechenden Wartezeiten gewährleistet werden kann, ist unklar. Schließlich fällt auf, dass es sich ausschließlich um Ergebnisse aus jeweils einem Zentrum handelt.

Dass es möglich ist, diese methodischen Mängel zu umgehen, zeigt die jüngste Publikation eines RCT von van Tinteren et al. (2002). In dieser Studie wurde ein multizentrischer Ansatz gewählt, um eine ausreichende Stichprobe in angemessener Zeit zu erreichen. Zudem wurden die Patienten in eine konventionelle Abklärungsstrategie mit und ohne PET randomisiert, um den zusätzlichen Nutzen der PET direkt messen zu können. Schließlich wurden patientenrelevante Outcomes ermittelt (vermiedene überflüssige Operationen).

C.6.1.3 Inhaltliche Diskussion und Bewertung

C.6.1.3.1 Staging

Die vorhandene Evidenz bezieht sich auf die Dignitätsbestimmung von Lungenrundherden und auf das Staging beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Zusätzlich wurden einige Studien zur Rezidivdiagnostik nach Ersttherapie des Bronchialkarzinoms ausgewertet.

Beim Staging von Patienten mit nicht behandeltem Bronchialkarzinom besteht weitgehende Übereinstimmung zwischen den eingeschlossenen HTA-Berichten und Studien. Der Unterschied in der Sensitivität für die Detektion mediastinaler LK-

Metastasen (N-Staging) für CT und PET zwischen dem ECRI-Report (1998a) und einer Metaanalyse (Dwamena et al. 1999) sind möglicherweise auf Publikationsbias in der letztgenannten Metaanalyse zurückzuführen. In den Metaanalysen betrug die Sensitivität für PET 79% bzw. 89% und die Spezifität 91% bzw. 93%. Insgesamt resultiert eine hohe negative Vorhersagekraft für PET.

Die HTA-Berichte und die Studien stimmen in der Bewertung der diagnostischen Wertigkeit von PET beim Staging weitgehend darin überein, dass ein negativer Befund in PET alleine oder in Kombination mit CT ein invasives Staging überflüssig macht. Umgekehrt sollten positive Befunde in der PET durch einen histopathologischen Befund verifiziert werden, um zu verhindern, dass Patienten mit falsch-positivem Befund eine potentiell kurative Operation vorenthalten wird.

Lediglich der HTA-Bericht der US Veterans Affairs Health Administration (Adams & Flynn 1999) rät gänzlich vom Einsatz der PET beim N-Staging ab. Dies wird vor allem mit der mangelhaften Qualität der verfügbaren Studien und fehlender Evidenz zum Einfluss der PET-Befunde auf das Patientenmanagement begründet. Diese Einschätzung kann aber anhand der aktuell verfügbaren Studien nicht aufrechterhalten werden.

Insgesamt kann gefolgert werden, dass PET zum präoperativen Management von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchial-Ca eingesetzt werden kann, um zusätzliche Informationen zum N-Staging nach CT und damit zur Operabilität der Patienten zu erhalten. Die Rationale hierfür liegt darin begründet, dass die Größe von Lymphknoten wie sie im CT gemessen werden kann, nicht unbedingt mit Malignität korreliert. Auch sehr kleine LKs können maligne sein, während größere oft auch als benigne klassifiziert werden. Falsch-positive Befunde werden offenbar vor allem durch entzündliche Prozesse bedingt, während falsch-negative Befunde meist auf sehr kleine Metastasen zurückgeführt werden (Roberts et al. 2000). Zu den Ursachen falsch-positiver Befunde zählen aktive Tuberkulose, Granulome, Pneumonie, Abszesse, Sarkoidose, akute Entzündungen mit Bronchiektasie und Atelektase, rheumatische Erkrankungen u.a.m.

Die Sensitivität für kleine LKs (unter 1cm) ist allerdings geringer. In den meisten Studien führte eine semiquantitative Auswertung nicht zu einer Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit im Vergleich zur qualitativen Auswertung. Bei einigen Studien wurde eine kombinierte Beurteilung von PET und CT durchgeführt. Die diagnostische Genauigkeit wurde dadurch gegenüber der isolierten PET-Befundung erhöht. Dieser Befund ist plausibel, weil durch eine kombinierte Befundung die morphologische Aussagekraft des CT mit der Messung der Stoffwechselaktivität in der PET miteinander verbunden werden. Dies gilt insbesondere für nah am Mediastium gelegene LKs. Die PET ist prinzipiell nicht für das T-Staging geeignet. Für das M-Staging lagen nur wenige Studien vor; diese zeigten eine Überlegenheit gegenüber anderen bildgebenden Verfahren mit Ausnahme der FDG-PET bei Gehirnmetastasen. Eine abschließende Beurteilung ist aufgrund der unzureichenden Evidenz nicht möglich.

C.6.1.3.2 Prognostische Aussagekraft der PET

Lediglich 4 Studien (Kiffer et al. 1998; Ahuja et al. 1998; Vansteenkiste et al. 1999; Patz et al. 2000) konnten identifiziert werden, die sich explizit prognostischen Frage-

stellungen widmeten. 3 dieser Studien hatten ein retrospektives Design. Die einzige prospektiv angelegte Studie (Vansteenkiste et al. 1999) sowie 2 der retrospektiven Studien (Ahuja et al. 1998; Patz et al. 2000) untersuchten die prognostische Aussagekraft der PET gemessen an der Überlebenszeit der Patienten nach Therapie. Bei 2 dieser Studien wurde ein SUV-Wert von kleiner/größer 7 (Vansteenkiste et al. 1999) bzw. kleiner/größer 10 (Ahuja et al. 1998) mit dem Überleben korreliert. Es zeigte sich jeweils eine signifikant schlechtere Prognose bei Patienten mit einem SUV über dem Schwellenwert. Bei der qualitativ ausgewerteten Studie (Patz et al. 2000) war die Überlebenszeit bei Patienten mit positiver PET signifikant reduziert. In allen 3 Studien war der PET-Befund ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Prognose, neben Histologie, Läsionsgröße und ECOG-Status. Die vierte Studie untersuchte den Einfluss von PET auf die Planung einer Strahlentherapie und kam zu dem Ergebnis, dass PET retrospektiv betrachtet wenig hilfreich gewesen wäre.

Bei den vorliegenden Prognosestudien ist zunächst die Heterogenität der untersuchten Patienten zu beachten. In der folgenden Tabelle sind die Stadienverteilungen der 3 Studien zur Korrelation der PET mit der Überlebenszeit zusammengestellt. Insbesondere die extrem variablen Nachuntersuchungszeiträume machen einen Vergleich der Studien miteinander und eine generelle Aussage schwierig. Zwar berichten alle Studien über eine signifikante Korrelation der PET-Befunde mit der Überlebenszeit; allerdings fehlen nach Follow-up und Krankheitsstadium stratifizierte Auswertungen an ausreichend großen Stichproben, um eine sichere Aussage über die prognostische Wertigkeit der PET zu diesem Zeitpunkt machen zu können.

Tabelle 10: Prozentuale Verteilung der Stadien und Untersuchungszeiträume bei Prognosestudien nach primärer Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchial-CA

Studie	Stadienverteilung	Untersuchungszeitraum nach Therapie
Vansteenkiste et al. 1999	Stadium I/II: 52% Stadium IIIa: 30% Stadium IIIb: 18%	1 bis 40 Monate, Mittelwert 19 Monate
Ahuja et al. 1998	Stadium I/II: 45% Stadium III: 35% Stadium IV: 20%	10 Tage bis 59,9 Monate, Median 20,9 Monate
Patz et al. 2000	Stadium I/II: 37% Stadium III: 46% Stadium IV: 17%	2 Tage bis 108 Monate, Median 8 Monate

C.6.1.3.3 Diagnostische Aussagekraft der PET bei der Rezidivdiagnostik nach Primärtherapie

Ebenfalls 4 Studien lagen zu Frage der diagnostischen Genauigkeit in der Rezidivdiagnostik vor. Zur technischen Durchführung ist anzumerken, dass eine der Studien mit einem veralteten PET-Scanner durchgeführt wurde, in dem NaI als Detektormaterial Verwendung fand (Bury et al. 1999). In diesem Fall muss man von einer Unterschätzung der Genauigkeit von PET ausgehen. Methodisch einschränkend wirken sich bei einigen Studien auch die langen und zum Teil sehr variablen Zeiträume zwischen Primärtherapie und Rezidivdiagnostik aus, die in den Auswertungen in der

Regel nicht berücksichtigt werden. Bei Patz Jr et al. (1994) beispielsweise betrug die Spanne zwischen 4 und 182 Monaten. Die Gesamtfallzahl der untersuchten Patienten mit Rezidivverdacht beträgt 251. Unterschiede bestanden auch in den Einschlusskriterien. Die Studie von Bury et al. (1999) schloss sowohl Patienten nach palliativer wie auch nach potentiell kurativer Therapie ein, während Ukena et al. (2000) und Duhaylongsod et al. (1995) explizit nur kurativ Behandelte berücksichtigten. Bei der Studie von Patz Jr et al. (1994) waren die Angaben hierzu unklar. Bei 2 Studien wurden zusätzlich semiquantitative Auswertungen vorgenommen (Patz Jr et al. 1994; Duhaylongsod et al. 1995).

Die Ergebnisse für die Sensitivität zur Unterscheidung von Rezidiven von sonstigen Befunden bzw. von Remission lagen in allen Studien bei über 97%, die Spezifität betrug 81 bis 100% und war dem CT insgesamt deutlich überlegen. Wie bei den anderen Indikationen auch wird von den Autoren einhellig die Abklärung positiver PET-Befunde empfohlen und ein klinisches Follow-up bei negativem PET. Insbesondere bei Patienten nach Strahlentherapie ist mit falsch-positiven Befunden zu rechnen. Der Nutzen der PET für Patienten, die mit palliativer Zielsetzung therapiert wurden und mit Rezidivverdacht erneut in Behandlung kommen, ist allerdings fraglich; in der Studie wurde diese Patientengruppe als quasi-Kontrollgruppe mitgeführt (Bury et al. 1999). Aufgrund der limitierten Evidenz kann derzeit nur mit Vorbehalt davon ausgegangen werden, dass PET in der Rezidivdiagnostik bei Patienten nach potentiell kurativer Therapie gegenüber dem CT einen zusätzlichen Nutzen bringt.

C.6.1.3.4 Dignitätsbeurteilung von Lungenrundherden

Zur Diagnostik von Lungenrundherden lag eine methodisch hochwertige Metaanalyse vor, die Primärstudien einschloss, die bis September 2000 publiziert wurden (Gould et al. 2001). Demnach beträgt die Sensitivität für die Detektion maligner fokaler Lungenläsionen jeglicher Größe zwischen 83 und 100%, die Spezifität ist allerdings stark variabel. Im Mittel betragen die Sensitivität und Spezifität 96 und 73,5%. Die Sensitivität und Spezifität für Lungenrundherde bis 4 cm Durchmesser betrug 93,9 und 77,8%. Die entsprechenden Werte aus der Metaanalyse von ECRI (1998) waren fast identisch (Sensitivität 97%, Spezifität 75%), wobei allerdings keine Unterscheidung nach Größe des Lungenrundherdes vorgenommen wurde. Wie in den Studien zum N-Staging konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Studien mit qualitativer vs. semiquantitativer Bildauswertung gefunden werden. Auch bei den Studien mit Vollringscanner oder modifizierten Gammakamera zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Allerdings lagen nur 6 Studien (182 Patienten) mit modifizierten Gammakameras vor, so dass dieser Befund mit Vorsicht zu werten ist. Erstaunlicherweise war die diagnostische Genauigkeit bei verblindeter Auswertung höher als bei nicht verblindeter Auswertung, was darauf zurückgeführt werden könnte, dass in Zentren mit hohem technischen Standard die Auswertungsstandards ebenfalls höher sind und dadurch den potenziell verzerrenden Effekt durch fehlende Verblindung überkompensieren. Nur sehr wenige Patienten mit Lungenrundherden von weniger als 1 cm wurden beschrieben, so dass hierzu keine Aussage möglich ist. Die Posttestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines malignen Lungenrundherdes für Patienten mit geringem Risiko (Prättestwahrscheinlichkeit 20%) wurde mit 1% berechnet, die Posttestwahrscheinlichkeit bei Patienten mit hohem Risiko (80%) mit 14%. Das bedeutet, dass bei Patienten mit geringem Risiko ein negatives PET-Ergebnis nicht unbedingt weiter abgeklärt, sondern lediglich beobachtet werden soll-

te. Insgesamt erweist sich PET als ausreichend genau für die Dignitätsbeurteilung von Lungenrundherden über 1 cm Größe mit nachfolgender konfirmatorischer Biopsie nach positivem PET-Befund und Beobachtung nach negativem PET-Befund bei Patienten mit niedrigem Risiko. Das impliziert auch, dass bei Patienten mit hohem Risiko auch ein negativer Befund abgeklärt werden muss, also eine PET-Untersuchung nicht indiziert ist.

C.6.2 PET in der Diagnostik des kolorektalen Karzinoms

Für diese Indikation wurden 3 HTA-Reports (Adams & Flynn 1999; Institute for Clinical Evaluative Sciences 2001; Dussault et al. 2001) eine Metaanalyse (Huebner et al. 2000) und 31 Primärstudien identifiziert, von denen 9 eingeschlossen wurden. Eine Studie (Trampal et al. 1999) untersuchte mehrere Fragestellungen. 22 Studien wurden ausgeschlossen, die Ausschlussgründe sind im Anhang aufgeführt. Die häufigsten Gründe für den Ausschluss von Primärstudien waren experimentelle Studie mit nicht relevanter Fragestellung, bzw. die Studie wurde in der Metaanalyse oder in dem HTA-Report bereits ausgewertet. Mit dem Einsatz von PET in einer Diagnostik des kolorektalen Karzinoms sind eine Reihe von Fragestellungen verbunden, die in den Studien untersucht wurden:

1. präoperative Diagnostik, Primärstaging (3 Studien)
2. Diagnose / Staging von Rezidiven (4)
3. Detektion von intra- und extrahepatischen Metastasen (4)

2 Studien zum Monitoring des unmittelbaren Therapieerfolgs von Lebermetastasen (Dimitrakopoulou-Strauss et al. 1998; Bender et al. 1999) sowie eine ältere Studie zum Monitoring von präsakralen Rezidiven nach Bestrahlungstherapie (Engenhart et al. 1992) wurden ausgeschlossen, da diese experimentellen Charakter hatten.

C.6.2.1 Darstellung der Ergebnisse

C.6.2.1.1 Ergebnisse der HTA-Berichte

Die Methodik des HTA-Report der US Veterans Affairs Health Administration (Adams & Flynn 1999) wurde bereits im Abschnitt Bronchialkarzinom besprochen. Die Autoren werteten Studien zum präoperativen Staging inklusive Suche nach Lebermetastasen und zum postoperativen Monitoring von Rezidiven aus. 5 Studien entsprachen den Einschlusskriterien, von denen aber nur 3 klinisch relevante Daten enthielten.

Die Studienergebnisse enthalten Hinweise auf ein verbessertes präoperatives Management von Patienten mit kolorektalem Karzinom. Allerdings wurden die Studien allesamt als methodisch unzureichend eingestuft und die Autoren sprachen sich aufgrund der unzureichenden Evidenz gegen eine Routineanwendung von PET in den genannten Indikationen aus.

Für die Methodik der beiden kanadischen HTA-Berichte (Institute for Clinical Evaluative Sciences 2001; Dussault et al. 2001) wird ebenfalls auf den vorhergehenden Abschnitt verwiesen. Der ICES-Report hat lediglich eine Primärstudie zur Rezidivdiagnostik eingeschlossen, die im Rahmen dieses HTA-Berichts nicht erfasst wurde.

Darin zeigte sich eine Überlegenheit der PET zur Detektion von Lebermetastasen gegenüber dem CT bei 71 Patienten mit kolorektalem Karzinom. Die Autoren sehen daher die Indikation der PET für die Rezidivdiagnostik gegeben.

Auf der Basis von 5 Primärstudien sieht der HTA-Bericht von AÉT MIS anerkannte Indikationen für:

- Präoperative Suche nach intra- und extrahepatischen Metastasen im Rahmen der Diagnostik von Lokalrezidiven
- Rezidivsuche bei Vorhandensein klinischer Symptome oder Befunde bildgebender Verfahren
- Differenzierung Rezidiv / Narbengewebe
- Monitoring der Therapieantwort
- Diagnostik der Primärläsion

C.6.2.1.2 Ergebnis der Metaanalyse

Zur Frage der diagnostischen Wertigkeit von FDG-PET bei der Rezidivdiagnostik des kolorektalen Karzinoms wurde eine Metaanalyse gefunden (Huebner et al. 2000). Eine weitere Metaanalyse aus derselben Arbeitsgruppe des renommierten Crump Institute in Los Angeles wurde für die PET beim kutanen Melanom publiziert (siehe dort).

Huebner et al. (2000) führten einen systematischen Review und eine Metaanalyse mit folgenden Zielen durch: 1) Durchsicht und Beurteilung der vorhandenen Literatur mit Hilfe von vorformulierten Richtlinien; 2) Beurteilung der Literatur hinsichtlich der Möglichkeit einer Anwendung im Rahmen von Kosten-Effektivitätsstudien; 3) Durchführung einer Metaanalyse zur Bestimmung von Sensitivität, Spezifität und der Konsequenzen im Hinblick auf das Management der Patienten. Die diagnostische Genauigkeit wurde für Ganzkörper-PET, die Detektion von Lebermetastasen und lokalen Rezidiven bestimmt.

Die Literatursuche beschränkte sich auf eine Recherche in Medline von 1/1990-4/1999. In 3 Suchdurchgängen wurden 81 Artikel identifiziert. Unter diesen Artikeln wurden diejenigen ausgewählt, die (a) über Ergebnisse zu der Untersuchung von Patienten mit einem kolorektalem Karzinom nach chirurgischer Therapie mit PET berichteten und / oder (b) Änderungen im Management dieser Patienten nach Untersuchung mit PET beschrieben. Außerdem wurden lediglich in Englisch publizierte Studien eingeschlossen. Die Autoren vertrauten auf ihre Kenntnis derjenigen Arbeitsgruppen, die explizit zu Patienten mit rezidivierenden kolorektalen Karzinomen forschen und schlossen deshalb Publikationsbias aus.

Die Einschlusskriterien wurden von 11 Studien erfüllt. Diese wurden aufgrund von Beurteilungsleitlinien eines US-Konsortiums von Einkäufern (u.a. Kaiser Permanente, Blue Cross, Blue Shield) hinsichtlich ihrer Berichtsqualität bewertet, die im Abschnitt „Melanom“ detailliert erläutert werden. Die Bewertung der Berichtsqualität wurde von 5 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Die resultierenden Bewertungen wurden gemittelt. Bemerkenswert ist, dass keine Studie aufgrund einer geringen Berichtsqualität ausgeschlossen wurde.

Für die Berechnung der Effektschätzer für Sensitivität und Spezifität wurden die Werte aus den Vierfeldertafeln einfach aufaddiert und als „gewichtete Mittelwerte“ ge-

poolt. Von den Autoren geplante SROC-Kurven wurden nicht erstellt, vermutlich, weil die Formulierungen nahe legen, weil die statistische Vorgehensweise nicht korrekt umgesetzt wurde. Es wurden keine Sensitivitätsanalysen im Rahmen der Metaanalysen vorgenommen. Diese Vorgehensweise entspricht nicht dem derzeit international anerkannten Stand der Durchführung von diagnostischen Metaanalysen, aus diesem Grund werden die Ergebnisse der Metaanalyse nicht berücksichtigt.

Die Publikation weist hinsichtlich der Literaturrecherche und der formalen Metaanalyse gravierende methodische Mängel auf. Ihre Vorteile bestehen darin, dass die eingeschlossenen Studien einer akribischen Analyse der Berichtsqualität unterzogen wurden. Diese sowie die Ergebnisse der Studien sind detailliert dargestellt, so dass die qualitative Auswertung hier berücksichtigt werden konnte.

Die Analyse der Berichtsqualität zeigt, dass nur 3 der 11 Studien mehr als 75% der Kriterien für die Berichtsqualität vollständig erfüllten (*adequate adherence*). Insgesamt war die Berichtsqualität, insbesondere für wichtige Informationen wie Patientencharakteristika, Komorbidität, Bildauswertung und Anwendung von Referenztests, nur mäßig.

Für die Auswertung der Sensitivität und Spezifität bei der Diagnostik des kolorektalen Karzinoms standen Daten von 577 Patienten bzw. von 182 hepatischen Läsionen zur Verfügung. Die Sensitivität variierte in den Einzelstudien zwischen 90 und 100%, die Spezifität zwischen 67 und 100%. Lokoregional und in der Leber war die Spezifität der PET höher (96-100%) als beim Ganzkörper-Scan (Spezifität 69-83%). Dies wurde auf falsch-positive Befunde durch Anreicherungen in Blase, Harnleiter und Herz, Entzündungen sowie Granulome zurückgeführt.

Eine Änderung des therapeutischen Vorgehens wurde für 20 bis 44% der Patienten berichtet. Die Ergebnisse der Studien (mit 2 Ausnahmen) stellen die Autoren jedoch in Frage, weil die Auswirkungen von falsch-positiven oder falsch-negativen PET-Befunden nicht untersucht wurden.

Die Autoren führen eine Reihe weiterer methodischer Probleme in der Diskussion auf. Hierzu gehören:

- Qualität der Bildinterpretation: Ergebnisse aus PET-Studien an spezialisierten Zentren und durch erfahrene Befunder ausgewertet sind nicht ohne weiteres auf weniger optimale Bedingungen übertragbar. Die Ergebnisse von Studien aus spezialisierten Zentren sollten deshalb als optimal mögliche diagnostische Genauigkeit der PET (*efficacy*) betrachtet werden.
- Verifikation von falsch-negativen bzw. falsch-positiven Befunden: negative Befunde zu verifizieren ist problematisch, weil es meist für Patienten nicht akzeptabel bzw. ethisch nicht vertretbar ist, invasive Prozeduren bei negativen Befunden durchzuführen. Umgekehrt ist es oft inadäquat, alle positiven PET-Befunde zu überprüfen, insbesondere wenn eine weitgehende Metastasierung vorliegt und die Patienten belastenden Prozeduren unterworfen werden müssten.
- Metastasensuche im ganzen Körper und in einzelnen Organen: PET-Scans von einzelnen Organen werden meist als richtig-negativ klassifiziert, ungeachtet der Frage ob in anderen Regionen Metastasen vorliegen oder nicht. Dies kann zu Problemen bei der Verallgemeinerung der Ergebnisse führen, insbesondere wenn

Ganzkörperstudien und Organstudien an verschiedenen Populationen durchgeführt wurden.

C.6.2.1.3 Ergebnisse der Primärstudien

C.6.2.1.3.1 Präoperative Diagnostik / Staging

Studie von Falk et al. (1994): Es finden sich keine Angaben zur Stadienverteilung. Die Analyse wird lediglich auf der Ebene der Läsionen berichtet. Es handelt sich um eine kleine Studie (16 Patienten) mit geringer Aussagekraft. Schließlich ist unklar, wie viele Patienten ein primäres Karzinom hatten und wie viele ein rezidives.

Studie von Abdel-Nabl et al. (1998): In dieser Studie wurde die diagnostische Aussagekraft von PET im Vergleich zur CT beim initialen Staging von Patienten mit kolorektalem Karzinom untersucht. Es handelte sich ausschließlich um männliche Patienten. Die Studie enthält widersprüchliche Angaben und ist dadurch nur eingeschränkt aussagefähig. So wird zunächst berichtet, dass bei 44 von 48 Patienten ein histologisch bestätigtes Karzinom vorliege, danach wird aber berichtet, dass 7 Patienten *kein* Karzinom hatten. Ferner werden in nicht nachvollziehbarer Weise Patienten aus Analysen ausgeschlossen: Die 7 Patienten ohne Karzinom und 4 nicht operierte Patienten werden bei der Kalkulation der Testgüte nicht berücksichtigt. Bei der Berechnung der Testgüte für die Detektion von Lebermetastasen werden die falsch-positiven Befunde ohne ersichtlichen Grund nicht mit einbezogen, so dass irrtümlicherweise eine Spezifität von 100% angegeben wird. Die angegebenen SUV-Werte beruhen auf einer Subgruppe von 12 Patienten, über deren Auswahlkriterien nichts ausgesagt wird und zudem extrem heterogen ist, weshalb sie hier nicht berücksichtigt wurden. Insgesamt liefert die Studie zwar Hinweise auf eine Überlegenheit der PET beim Primärstaging gegenüber der CT, aufgrund der methodischen Schwächen sind die Ergebnisse aber nicht als zuverlässig zu werten. Dies kann auch für die niedrige Sensitivität zur Detektion von LK-Metastasen gelten, die möglicherweise falsch-niedrig ist. Hier war die Genauigkeit mit der des CT vergleichbar. Gerade aber die Detektion von LK-Metastasen ist für die Therapieplanung äußerst wichtig. Schließlich muss noch erwähnt werden, dass bei 4 Patienten keine Schwächungskorrektur durchgeführt wurde, was ebenfalls zur niedrigen Sensitivität beigetragen haben könnte. Lebermetastasen wurden durch PET zuverlässiger entdeckt als mit CT; allerdings produzierte PET 4 falsch-positive Befunde. 3 der positiven PET-Befunde wurden histologisch nicht überprüft, sondern erst 3 bis 7 Monate später durch CT, erneutes PET bzw. spätere Operation. Es ist unklar, ob die Metastasierung nicht erst im Verlauf stattgefunden hat und die PET-Befunde initial falsch-positiv waren.

C.6.2.1.3.2 Rezidivdiagnostik

In der Metaanalyse (Huebner et al. 2000) wurden 4 Studien nicht erfasst, die in der Recherche zu diesem HTA als relevant identifiziert wurden (Hustinx et al. 1999; Franke et al. 2000; Takeuchi et al. 1999; Trampal et al. 1999). Umgekehrt wurde eine Studie in die Metaanalyse eingeschlossen, die in diesem HTA aufgrund methodischer Mängel ausgeschlossen wurde (Ruhlmann et al. 1997).

Studie von Hustinx et al. (1999): In dieser Studie wurde der gleiche PET-Scanner wie in Bury et al. (1999) verwendet, der PENN PET 240H Scanner, der jedoch kein BGO sondern Natriumiodid (NaI) als Detektormaterial verwendet und dadurch eine geringere Empfindlichkeit aufweist. Die Zeit seit der Operation betrug im Mittel 39,7 Mona-

te, die Spanne betrug 4 bis 261 Monate. Der Referenzstandard wurde nicht einheitlich durchgeführt (bei 29 Läsionen lediglich konventionelle bildgebende Verfahren zur Bestätigung der Malignität, nur die Hälfte der benignen Läsionen wurde histologisch überprüft). Eine Schwächungskorrektur wurde nur bei 15 Patienten durchgeführt. Es finden sich keine Angaben zur Sequenz der Befundung oder zur Verblindung der Auswerter. Das Studiendesign ist retrospektiv. Die Studie wurde nicht ausgeschlossen, weil der klinische Impact ebenfalls ermittelt wurde: bei einem Drittel der Patienten führte PET zu einer Modifikation des chirurgischen Vorgehens bzw. zur Vermeidung unnötiger Eingriffe.

Studie von Takeuchi et al. (1999): Es ist unklar, ob die Studie prospektiv oder retrospektiv angelegt war: auffällig ist der lange Zeitraum von Abschluss der Nachuntersuchung der Patienten (1994) bis zur Veröffentlichung (1999). Angaben zu Abständen zwischen den CT- und MRI-Untersuchungen sowie der Sequenz fehlen. Eine PET wurde nur bei positiven Befunden durchgeführt, was zum Workup-Bias führen kann. Die Patienten wurden nicht näher hinsichtlich Stadienverteilung und Geschlecht charakterisiert. Die Patienten wurden ursprünglich mit kurativer Zielsetzung operiert, was suggeriert, dass keine Patienten im Dukes-D-Stadium eingeschlossen waren. Die PET war vor allem hilfreich bei so genannten nodulo-spikulären Läsionen, die schwierig im CT oder MRT zu erkennen sind.

Studie von Franke et al. (2000): Angaben zu einigen technischen Details zur PET-Untersuchung wurden nicht berichtet. Ein Workup-Bias durch selektive Anwendung des Goldstandard ist möglich.

Studie von Trampal et al. (1999): Es handelt sich um eine Studie zum FDG-PET in der Evaluierung des post-operativen Verlaufs von Patienten im Zustand nach Therapie eines kolorektalen Karzinoms (Rezidiv/Metastase). Nach Auskunft der Herstellerfirma handelt es sich bei dem in dieser Studie verwendeten PET-Scanner um ein modernes Vollringgerät das ähnliche technische Eigenschaften aufweist wie vergleichbare PET-Scanner von Siemens oder GE. Alle Patienten hatten eine Operation aufgrund eines Kolon-Karzinoms hinter sich. Es wurden keine Angaben über den Operationszeitpunkt gemacht. Es wurde keine Definition von "Läsion" bzw. Positivität angegeben. Es wird kein Grenzwert für SUV angegeben. Es ist nicht zu beurteilen ob es sich bei den nicht histopathologisch verifizierten Befunden um Falsche-positive, um noch nicht weiter untersuchte, oder verlorengegangene Patienten handelt. Das weitere Management der Läsionen wurde beobachtet, es ist jedoch nicht klar inwieweit die PET Befunde die Entscheidung zur chirurgischen Behandlung bzw. Nicht-Behandlung beeinflussten.

Die Autoren geben an dass von 163 Läsionen, 162 durch PET identifiziert wurden und errechnen eine Sensitivität von 99,3%. Die Entstehung der falsche-negativen Befunde ist nicht klar dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse der Studie von (Trampal et al. 1999)

Gruppe	Anzahl Patienten/-Pat mit PET+	Anzahl Läsionen (PET +)	Richtig positiv	Goldstandard		Weitere Behandlung**
				Histologie	Klinischer Verlauf	
CEA erhöht*	15/13	32	9	5	4	4
V.a. Lokalrezidiv	15/12	83	56	54	2	54
V.a. Lebermetastase	20/12	34	20	16	4	15
V.a. Lungenmetastase	4/4	7	1	1	0	1
Verlaufskontrolle	11/6	77	76	4	72	3

*Hier nicht extrahierbar wie viele Läsionen in der Lunge oder in der Leber waren.

**Weitere Behandlung bei den Patienten mit positiven PET Befunden.

C.6.2.1.3.3 PET bei der Detektion von intra- und extrahepatischen Metastasen

Bei der Suche nach Metastasen nach initialer Therapie eines kolorektalen Karzinoms soll sichergestellt werden, dass Patienten mit Lebermetastasen aber ohne sonstige extrahepatische Metastasierung mit kurativer Zielsetzung operiert werden können. Die konventionelle Bildgebung mit CT, MRT und Ultraschall hat bisher nicht verhindern können, dass immer wieder Patienten unnötigerweise operiert wurden, bei denen sich intraoperativ eine extrahepatische Metastasierung herausstellte. PET soll das Staging und damit die Therapieplanung bei vermuteter Metastasierung nach Primärtherapie verbessern.

Studie von Lai et al. (1996): Nur wenige Angaben werden zur Patientenpopulation berichtet, Angaben zum Staging fehlen ganz. Zum Teil widersprüchliche Zahlenangaben finden sich zu den PET-Befunden. Die PET zeigte keinen Vorteil gegenüber CT bzw. MRT bei intrahepatischen Metastasen, nur in einem Fall lieferte PET zusätzliche Informationen (multiple Metastasen, die im MRT nicht zu sehen waren). Das therapeutische Vorgehen wurde bei 10 Patienten durch die unerwartete Identifikation von extrahepatischen Metastasen modifiziert (geplante chirurgische Eingriffe wurden nicht durchgeführt). Eine Schlussfolgerung der Autoren besteht darin, alle Patienten, die für eine Leberresektion in Frage kommen, einem PET zu unterziehen, um extrahepatische Metastasen auszuschließen. Für die Frage der Resezierbarkeit von Lebermetastasen ist die PET aufgrund der fehlenden anatomischen Details nicht geeignet, deshalb kann es nur zusätzlich zu morphologischen bildgebenden Verfahren eingesetzt werden.

Studie von Vitola et al. (1996): Es wird nicht klar, ob die Studie prospektiv oder retrospektiv angelegt war. 7 von 24 Patienten hatten bereits eine Leberteilresektion. Die Befunde der bildgebenden Verfahren beziehen sich nicht alle auf dieselben Patienten, daher besteht nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit. Teilweise wurden die Testergebnisse unter Ausschluss von Läsionen unter 1 cm Größe berechnet, was zu einer vermeintlich höheren Sensitivität der PET führt. Von den 4 falsch-negativen Befunden waren 2 Läsionen kleiner als 1 cm. Ein SUV von 3,5 ergab die beste Trennschärfe von malignen und benignen Läsionen.

Studie von Fong et al. (1999): Es handelt sich um eine retrospektive Erhebung. Es wurden keine Aussagen zur verblindeten Auswertung, oder zur Verfügbarkeit / Vollständigkeit von klinischen Angaben gemacht. In einer stratifizierten Auswertung stellten die Autoren einen Zusammenhang von Tumorgröße und Entdeckungsrate durch die PET fest: unter 1 cm: Sensitivität 21%; 1,1-4 cm: 87%; über 4 cm: 90%. Die Resektionsrate betrug in der Studie 62,5% (25 von 40), in anderen Studien liegt sie zum Teil deutlich niedriger. Trotzdem änderte der PET-Befund in 40% das Patientenmanagement, vor allem aufgrund der Aufdeckung extrahepatischer Metastasen. Allerdings deckt die PET nicht alle extrahepatischen Läsionen auf, wie die Rezidivrate nach 7 Monaten zeigt: bei 10 der 25 resezierten Patienten kam es zu Rezidiven (40%), 4 davon extrahepatisch, was darauf hindeutet, dass kleine Metastasen zum Zeitpunkt der Durchführung der PET übersehen wurden.

Tabelle 12: PET beim kolorektalen Karzinom: Charakteristika und Ergebnisse der Studien

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Falk et al. 1994	diagnostische Aussagekraft von PET im Vergleich mit CT beim präoperativen Staging bei Patienten mit biopptisch bestätigtem kolorektalem Ca. (primär oder Rezidiv) oder Verdacht auf Ca.	Universitätsklinik USA	Unkontrollierte Vergleichsstudie	FDG-PET (10 mCi) mit Siemens ECAT 931/08/16 Scanner; Schwächungskorrektur durchgeführt (Transmission); qualitative Auswertung der Bilder; keine Angaben zur Sequenz und Unabhängigkeit der Auswertung / Bildinterpretation	16 Patienten (12 Männer, 4 Frauen) mit durch Biopsie bestätigtem Karzinom, Durchschnittsalter 69 (39-89) Jahre keine Angaben zur Stadienverteilung, Analyse nicht auf Patientenebene	Biopsie bzw. chirurgische Exploration	Analyse auf der Ebene von Läsionen: PET entdeckte 13 von 15 malignen Läsionen, war aber bei 2 Läsionen falsch-negativ und bei 1 Läsion falsch-positiv Sensitivität war höher als bei CT (7 von 15 Läsionen identifiziert), die Spezifität war aber mit 100% höher als bei PET	C
Abdel-Nabl et al. 1998	diagnostische Aussagekraft von FDG-PET beim initialen Staging des kolorektalen Karzinoms im Vergleich zu CT	Universitätsklinik USA	Unkontrollierte, unverblindete prospektive Studie an Männern mit bestätigtem oder klinisch vermutetem kolorektalem Ca	FDG-PET mit Siemens/CTI ECAT 951 R; Schwächungskorrektur bei 44 von 48 Pat. durchgeführt; Gabe von 10 mCi FDG; SUVs bei 12 Pat. berechnet; unverblindete Auswertung möglichst unter Berücksichtigung der CT-Befunde	48 männliche Pat., Durchschnittsalter 68 Jahre, bei 44 war ein Ca bereits histologisch bestätigt, bei 4 gab es einen klinischen Verdacht; insgesamt 44 Pat. wurden explorativ operiert, dabei wurde bei 7 kein Hinweis auf ein Ca gefunden; 4 Pat. waren inoperabel; 4 hatten in situ Karzinom Stadienverteilung: ohne Befund: 7 Pat. 4 Pat. inoperabel (kein Staging) T1: 6 Pat., Tis: 2 Pat. T2: 2 Pat. T3: 23 Pat. T4: 4 Pat.	explorativer chirurgischer Eingriff mit Histologie bei 44 Pat., nur klinischer Verlauf bei 4 Pat.	FDG-PET für die Detektion kolorektaler Karzinome: Sensitivität 95%, Spezifität 43% Ergebnisse der SUV-Analyse (12 Pat.) und einer Subgruppenauswertung zur „Spezifität“ an 35 Pat. nicht berücksichtigt in mesenterischen LKs (14 Pat.) wurden von PET mit einer Sensitivität von 29% entdeckt, ein Befund war falsch-positiv (Spezifität 96%) Ergebnisse für Lebermetastasen (7 Pat.): 4 falsch-positive und 1 falsch-negativer Befund durch PET; Änderungen in der Therapieplanung durch <i>Upstaging</i> bei 4 Pat.	C

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Hustinx et al. 1999 zu 2:	Pat. nach Operation eines kolorektalen Ca. mit Verdacht auf Rezidiv; Nutzen der PET bei der Differenzierung benigner Läsionen von Rezidiven	Universitätsklinik Belgien	retrospektive Studie zur Ermittlung der diagnostischen Aussagekraft und des klinischen Impacts der PET bei Pat. mit kolorektalem Ca und Verdacht auf Rezidiv	FDG-PET mit UGM Penn PET 240H Scanner (NaI-Kristalle); Gabe von 6-8 mCi FDG; Schwächungskorrektur nur bei 15 Pat. durchgeführt; qualitative Bildauswertung; keine Angaben zur Sequenz und Unabhängigkeit der Auswertung / Bildinterpretation	53 Pat. (20 Kolon-Ca., 33 Rektum-Ca.), ein Pat. mit Rektum-Ca. wurde zweimal untersucht, Durchschnittsalter 63 Jahre (40-79); Stadienverteilung (Dukes): A: 3 Pat. B: 14 Pat. C: 21 Pat. D: 7 Pat. undeterminiert: 9 Pat.	Diagnose durch Histologie (62 Läsionen), Überleben nach 6 Monaten (2 Pat.) und konventionelle Bildgebung (29 Läsionen)	bei 39 Pat. lag ein Rezidiv tatsächlich vor, bei 4 Pat. wurde ein zweites Ca diagnostiziert; insgesamt wurden 72 maligne Läsionen festgestellt; Analyse auf Ebene der Läsionen und der Patienten: Sensitivität (Pat.-Ebene) für PET: 89,7% (konventionelle Bildgebung ebenfalls 89,7%) Spezifität: 80% (53,3%) - 4 falsch-negative Fälle Bei 17 Pat. wurde das therapeutische Vorgehen aufgrund des PET-Befundes modifiziert (in 8 Fällen wurden chirurgische Eingriffe vermieden, in 9 Fällen modifiziert)	C
Takeuchi et al. 1999	PET bei Pat. nach Resektion eines kolorektalen Karzinoms mit kurativer Zielsetzung zur Detektion lokaler Rezidive	Universitätsklinik Japan	unkontrollierte Studie (retrospektiv, prospektiv?) mit regulärer Nachuntersuchung durch CT, MRT ab 6 Monate nach Therapie und PET bei positiven Befunden von Pat. nach Resektion eines kolorektalen Ca	FDG-PET mit Headmodel III Scanner von Shimadzu; Gabe von 4 mCi FDG; Schwächungskorrektur durchgeführt; quantitative Bildauswertung: ein „hot spot“ wurde definiert als Mehranreicherung gegenüber dem umgebenden Gewebe (außer Blase); aus der Zählrate pro Pixel (4x4 mm) wurde eine „differential absorption ratio“ (DAR) ermittelt; keine Angaben zur Sequenz und Unabhängigkeit der Auswertung / Bildinterpretation	23 Pat. (Altersmedian 58 Jahre, Spanne 39-73); PET-Scans zwischen 1/1992 und 3/1994 durchgeführt; keine Angaben zur Stadienverteilung oder zum Geschlecht der Pat.	Histologie (23 Läsionen) und radiologisches Follow-up (4 Läsionen)	Analyse auf Läsionsebene: die durchschnittliche DAR für Narbengewebe betrug 1.6 (±0,4), die von Rezidiven 4,9 (±2,5), PET entdeckte 15 von 16 Rezidiven	C

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Frankel et al. 2000	Klinischer Nutzen der PET gegenüber konventioneller Bildgebung zur Rezidivdiagnostik bei Pat. nach Therapie eines kolorektalen Ca	Universitätsklinik Deutschland and	prospektive Studie zum Vergleich von FDG-PET mit CT, MRT und Endosonographie bei Pat. mit Verdacht auf Rezidiv	Siemens ECAT EXACT 47 PET-Scanner; keine Angaben zur Dosis und zur Bildkorrektur; qualitative Bildauswertung; keine Angaben zur Sequenz und Unabhängigkeit der Auswertung / Bildinterpretation;	23 Pat. von 7/1997 bis ca. 1999 untersucht, 11 Frauen, 12 Männer, Durchschnittsalter 64 Jahre (49-83); PET-Untersuchung im Durchschnitt 27,4 Monate nach Primärtherapie (8-60 Monate) Stadienverteilung (TNM): T2, N0: 7 Pat. T2, N1: 2 T3, N0: 7 T3, N1: 2 T3, N2: 3 T4, N0: 1 T4, N2: 1	Histologie (Operation oder Punktion) bei positiven PET-Befunden, 6 Monate Ereignisfreiheit nach negativem PET	bei 15 Pat. Verdacht auf Rezidiv im PET, in allen Fällen durch Histologie bestätigt; in 8 Fällen negatives PET, davon in 5 Fällen jedoch nur Verlauf + konventionelle Bildgebung über 6 Monate; es gab keine falsch-positiven oder falsch-negativen Befunde	C
Trampal et al. 1999	Klinischer Nutzen der PET zur Beurteilung des postoperativen Verlaufs bei Pat. nach Therapie eines kolorektalen Ca	Universitätsklinik Spanien		POSITRON HZL R (Positron Corp. USA); Aufnahmen von 2 Nuklearmedizinern voneinander unabhängig interpretiert, vermutlich aber nicht unabhängig von den Befunden anderer Untersuchungen	65 Pat., siehe Text	Gold-Standard war Histologie bzw. klinischer Verlauf.	Siehe Text	B

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Lai et al. 1996 zu 3:	Nutzen von Ganzkörper-FDG-PET gegenüber konventioneller Bildgebung bei der Selektion von Patienten mit operablen Metastasen nach kolorektalem Karzinom	PET-Zentrum Australien	prospektive, vergleichende Studie von FDG-PET im Vergleich zu CT, CT-Angiographie, MRT bei Pat. mit vermuteten Lebermetastasen nach Resektion eines kolorektalen Ca.	Siemens ECAT 951 R PET-Scanner; Gabe von 5,3 MBq/kg KG; Schwächungskorrektur durchgeführt; qualitative Auswertung der Scans durch einen Auswerter, der verblindet gegenüber den Befunden der konventionellen Bildgebung war	34 Patienten (18 Männer, 16 Frauen), Durchschnittsalter 62 Jahre, von 5/1993 bis 10/1994 untersucht; keine Angaben zur Studienverteilung; medianes Follow-up über 18 Monate (8-28);	Histopathologie von Resektaten (20) und Biopsie sowie wiederholte CTs;	bei 27 Pat. wurden Lebermetastasen gefunden, bei 11 wurden Leberresektionen vorgenommen intrahepatische Metastasen: PET hatte eine Sensitivität von 93% (2 falsch-negative), Spezifität von 43%; kein Vorteil gegenüber CT (Sensitivität 100%); extrahepatische Metastasen: bei 11 Pat. extrahepatische Metastasen zusätzlich zur konventionellen Bildgebung entdeckt, dadurch wurde das therapeutische Vorgehen bei 10 Pat. modifiziert (29%); es gab jeweils einen falsch-positiven und einen falsch-negativen Befund	B

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Vitola et al. 1996	Nutzen von FDG-PET bei der Differenzierung von malignen und benignen hepatischen Läsionen bei Patienten mit behandeltem kolorektalem Karzinom	Universitätsklinik USA	FDG-PET versus CT und CT-Portographie* bei der Detektion von Lebertastasen bei Patienten mit Verdacht auf Rezidiv nach Therapie eines kolorektalen Ca.	Siemens ECAT 933/08/16 PET-Scanner; Gabe von 10 mCi FDG; Schwächungskorrektur durchgeführt; semiquantitative Analyse der Bilder mittels SUV und "target-to-background"-Ratio; keine Angaben zur Sequenz und Unabhängigkeit der Auswertung / Bildinterpretation;	24 Patienten (15 Männer, 9 Frauen), Durchschnittsalter 62 ± 11 Jahre; 7 von 24 Pat. hatten bereits Leberteilresektion; die Untersuchungen wurden innerhalb von 2 Monaten durchgeführt; keine Angaben zur Studienverteilung	Histopathologie bei 19 von 24 Patienten, bei 5 Pat. klinisches Follow-up für ein Jahr	Analyse auf (intrahepatische) Läsionen bezogen: insgesamt 60 Läsionen entdeckt, davon 55 in der Leber, davon 39 maligne; PET hatte eine Sensitivität von 90%, Spezifität von 100%; CT-Portographie hatte 97% Sensitivität und 9% Spezifität; bei den intrahepatischen Läsionen; Analyse auf Patientenebene: bei jeweils 1 Pat. war PET falsch-negativ bzw. falsch-positiv extrahepatische Läsionen: PET identifizierte korrekt alle malignen extrahepatischen Läsionen, lieferte aber jeweils einen falsch-positiven und einen falsch-negativen Befund das therapeutische Vorgehen wurde bei 6 Pat. aufgrund von PET-Befunden modifiziert	C

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Fong et al. 1999	Nutzen von FDG-PET beim präoperativen Staging vor einer Leberresektion von Hochrisikopatienten nach Primärtherapie eines kolorektalen Ca	Universitätsklinik USA	retrospektive Auswertung von Patienten aus verschiedenen Risikogruppen* nach Therapie eines kolorektalen Ca. zur diagnostischen Aussagekraft bei der Detektion von Lebermetastasen im Vergleich zu CT, CT-Portographie, MRT oder Ultraschall	GE Advance PET-Scanner: Gabe von (im Mittel) 366 MBq FDG; Schwächungskorrektur durchgeführt; qualitative Bildauswertung, SUV-Berechnung nur ergänzend; keine Angaben zur Sequenz und Unabhängigkeit der Auswertung / Bildinterpretation;	40 Patienten (21 Männer, 19 Frauen) von 6/1996 bis 6/1998, Altersmedian 60 (41-79) Jahre; Aufteilung in Risikogruppen: Gruppe 1: 11 Pat. Gruppe 2: 2 Pat. Gruppe 3: 6 Pat. Gruppe 4: 21 Pat. 34 Pat. wurden operiert, bei 1 Pat. wurde eine Laparoskopie durchgeführt	bei 35 erfolgte Verifizierung durch Histopathologie nach Operation, bei 5 Pat. durch klinischen Verlauf	Einfluss auf das therapeutische Vorgehen: in 9 Fällen wurde das therapeutische Vorgehen durch den PET-Befund verändert, in 7 Fällen beeinflusst; in 5 Fällen wurde eine Operation vermieden, in 3 Fällen ergab eine Biopsie aufgrund des Verdachts durch den PET-Befund extrahepatische Metastasen; insgesamt wurden bei 40% (16 Pat.) Therapieentscheidungen modifiziert; Detektion von Lebermetastasen: PET-Sensitivität war 71% (Läsionsebene), ein falsch-positiver Befund; die Sensitivität für Metastasen <1cm betrug 21% Detektion von extrahepatischen Metastasen: PET: Sensitivität 79% (4 falsch-negative, davon 3 <1cm Durchmesser), Spezifität 91% (2 falsch-positive); CT: Sensitivität 32%, Spezifität 81%	C

* Dabei wird ein Kontrastmittel-Bolus in die Pfortader injiziert, um ein eine Darstellung der intrahepatischen Gefäße zu erhalten.

Die Risikogruppen wurden wie folgt definiert: Gruppe 1: Patienten mit Lungenmetastasen oder lokoregionalem Tumorrezidiv; Gruppe 2: Patienten, die ein perforiertes kolorektales Karzinom hatten; Gruppe 3: Patienten in der präoperativen Diagnostik einer zweiten Leberresektion; Gruppe 4: Patienten mit einem klinischen Risikoscore von 3 oder höher. Dieser Score wird aus folgenden Angaben gebildet (jeweils ein Punkt): LK-positiver primärer Tumor; erkrankungsfreies Intervall zwischen primärer Tumorresektion und der Detektion von Lebermetastasen von weniger als 12 Monate; Größe der größten Lebermetastase über 5 cm; mehr als eine Lebermetastase; CEA-Level über 200 ng/ml.

C.6.2.2 Diskussion der methodischen Qualität der Literatur

Für diese Indikation wurden Ergebnisse aus 3 HTA-Reports, einer Metaanalyse sowie 9 Primärstudien ausgewertet. Der bereits bei anderen Indikationen erwähnte HTA-Report der US Veterans Affairs Health Administration (Adams & Flynn 1999) beruht auf insgesamt 5 ausgewerteten Studien, die Metaanalyse (Huebner et al. 2000) schloss 11 Studien ein. Zusätzlich wurden noch 9 weitere Primärstudien in diesem Report ausgewertet, die nicht in den erwähnten Übersichtsarbeiten erwähnt wurden. Diese 9 Studien mit insgesamt 326 Patienten untersuchen 3 Indikationen: Staging des Primärtumors, Rezidivdiagnostik sowie Detektion von intra- und extrahepatischen Metastasen. Aufgrund der ausgeprägten Heterogenität der Studien sowie unterschiedlicher Studiendesigns und Studienpopulationen wurde von einer Metaanalyse abgesehen.

C.6.2.2.1 Methodische Qualität der HTA-Berichte und Metaanalysen

Zur methodischen Beurteilung der HTA-Berichte wird auf die Ausführungen im Abschnitt Bronchialkarzinom verwiesen. Der HTA-Bericht von Adams & Flynn kommt zu der Schlussfolgerung, dass PET aufgrund der mangelhaften Studienlage nicht für den Routineeinsatz beim kolorektalen Karzinom eingesetzt werden kann. Zum selben Ergebnis kommt der ICES-Report. Im Gegensatz dazu sieht der AÉT MIS-Report für eine Reihe von Fragestellungen innerhalb der Indikation kolorektales Karzinom für die PET geeignet. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese Empfehlungen z.T. auf Studien basieren, die aufgrund methodischer Mängel in diesem Report ausgeschlossen wurden.

Die Ergebnisse der Metaanalyse konnten nur teilweise verwertet werden, da das statistische Vorgehen bei der Metaanalyse nicht dem Stand der Erkenntnisse entspricht. Weiterhin ist die unzureichende Literaturrecherche (beschränkt auf Medline) und die Restriktion auf englischsprachige Studien negativ zu bemerken. Positiv zu vermerken ist die detaillierte Analyse der eingeschlossenen Studien hinsichtlich ihrer methodischen Qualität. Die Ergebnisse der qualitativen Auswertung konnte daher berücksichtigt werden.

C.6.2.2.2 Methodische Qualität der Primärstudien

In der Übersicht von Huebner et al. (2000) erfüllten lediglich 3 der 11 eingeschlossenen Studien mindestens 75% der Qualitätskriterien für die Berichtsqualität. Eine ähnlich mäßige Qualität kann auch für die in diesem Bericht zusätzlich identifizierten Primärstudien konstatiert werden. Mit Ausnahme von 2 Studien (Qualitätseinschätzung B) wurde die Qualität aller anderen Studien mit C eingeschätzt, d.h. es wurden erhebliche methodische Mängel identifiziert.

Gründe hierfür waren u.a. unklare oder fehlende Angaben, insbesondere zur Bildauswertung (verblindet, unabhängig für PET und andere bildgebende Verfahren), Verifizierung von PET-Befunden (bei den meisten Studien wurden nur bei denjenigen Patienten histopathologische Untersuchungen durchgeführt, die operiert wurden, negative PET-Befunde wurden nur in wenigen Fällen verifiziert [*Workup-Bias*]), Anga-

ben zur Untersuchungssequenz, widersprüchliche Zahlenangaben und fehlende oder unzureichende Angaben zur Patientenpopulation (vor allem Stadienverteilung).

C.6.2.3 Inhaltliche Diskussion und Bewertung

C.6.2.3.1 Initiales Staging

Für diese Fragestellung wurden 3 Primärstudien mit insgesamt 110 Patienten ausgewertet. Eine der Studien (Abdel-Nabl et al. 1998) war mit gravierenden methodischen Mängeln behaftet, so dass die Ergebnisse nur sehr eingeschränkt nutzbar sind. Ähnlich wie beim Bronchialkarzinom scheint die PET dem konventionellen Staging bei der Detektion von Läsionen überlegen zu sein, Vorsicht ist jedoch bei negativen Befunden geboten, da die Spezifität relativ niedrig war. Die Studie von Maldonado & Trampal wird unter Rezidivdiagnostik besprochen. Nach den hier ermittelten Ergebnissen muss weiterhin davon ausgegangen werden, dass für diese Indikation keine ausreichende Evidenz vorhanden ist, um eine positive Empfehlung auszusprechen. In diesem Zusammenhang ist es völlig unverständlich, warum der HTA-Report von AÉTMIS die Diagnostik der Primärläsion als anerkannte Indikation darstellt.

C.6.2.3.2 Rezidivdiagnostik

3 Primärstudien mit zusammen 164 Patienten konnten zusätzlich zu den in den HTA-Berichten berücksichtigten identifiziert werden. Im Rahmen der Rezidivdiagnostik geben die vorliegenden Primärstudien und HTA-Berichte eine Überlegenheit der PET gegenüber der konventionellen Bildgebung im Hinblick auf die Detektion von Metastasen an. Damit ändert sich bei etwa einem Drittel der Patienten die therapeutische Vorgehensweise. Ein gravierendes methodisches Problem der Studien ist die Variabilität des zeitlichen Abstands von Rezidivdiagnostik und Operationszeitpunkt (in der Studie von Hustinx et al. (1999)) betrug die Spanne 4 bis 261 Monate (im Mittel 39,7 Monate), in der Studie von Trampal et al. (1999) fehlen sämtliche Angaben zum Operationszeitpunkt. Die große Heterogenität erhöht die Unsicherheit bezüglich der prognostischen Aussagekraft der PET, da u.a. kein Vergleich mit durchschnittlichen Überlebensraten nach Standardtherapien möglich ist. Bei einer zu langen Nachbeobachtungszeit ist es schwierig, neu aufgetretene von bereits vorhandenen Metastasen zu unterscheiden. Die meisten der berücksichtigten Studien sind zudem methodisch unzuverlässig. Die Studien zeigen übereinstimmend eine Tendenz zur Überlegenheit der PET in der Rezidivdiagnostik gegenüber konventioneller Bildgebung in Bezug auf die Detektion von Metastasen. Obwohl die Qualität der Studien als unzureichend eingestuft werden muss, sollte die PET für die Anwendung in dieser Indikation zumindest im Rahmen klinischer Studien empfohlen werden, um das Potenzial der Verbesserung des Patientenmanagements zu erschließen.

C.6.2.3.3 Detektion von intra- und extrahepatischen Metastasen

3 zusätzliche Primärstudien (zusammen 98 Patienten) wurden in die Auswertung einbezogen. Aufgrund der Aufdeckung von Metastasen wurde das therapeutische Vorgehen bei 20-40% der Patienten verändert. Die PET ist aber offenbar wenig ge-

eignet zur Detektion von Lebermetastasen, da die hohe metabolische Aktivität der Leber das Vorhandensein von kleinen Metastasen maskiert – hier liegt die PET ähnlich genau wie die CT. Der Wert der PET liegt in der Diagnostik von extrahepatischen Metastasen, um eine Aussage über die Operabilität von Rezidiven zu ermöglichen. Hierbei ist die Sensitivität bei kleinen Läsionen unter 1 cm Durchmesser jedoch sehr gering. Die Schlussfolgerung des letzten Abschnitts gilt hier entsprechend.

C.6.3 PET in der Diagnostik des Mamma-Karzinoms

Insgesamt wurden 3 HTA Berichte (davon einer mit einem Update) und 39 Primärstudien identifiziert. Die HTA-Berichte wurden eingeschlossen, von den Primärstudien wurden 22 ausgeschlossen. Die häufigsten Gründe für einen Ausschluss waren, dass es sich um experimentelle Studien handelte, es Überschneidungen in der Studienpopulationen mit anderen Studien gab, der Goldstandard nicht definiert war, oder eine klare Definition von „maligne“ und „benigne“ fehlte.

Eingeschlossen wurden 17 Studien, bei der Beurteilung der methodischen Qualität wurden 4 mit B, 6 mit C und 7 mit D bewertet. Gründe für die Abwertung waren meist die geringe Zahl der Patientinnen oder die unvollständige Verblindung. Nur in 2 Studien wurde angegeben, dass es sich um konsekutiv rekrutierte Patientinnen handelte (Adler et al. 1993; Crippa et al. 1998), in den anderen fehlte jeglicher Hinweis auf die Grundgesamtheit. In einigen Studien wurden Patientinnen mit kleinen Primärtumoren ausgeschlossen, so dass in diesen Fällen eine Aussage über diese Gruppe nicht möglich ist. In den meisten Studien wurde nicht nach dem TNM-Status differenziert ausgewertet, so dass eine entsprechend stratifizierte Beurteilung nicht möglich war.

Die identifizierten und eingeschlossenen Studien untersuchten (Doppelzählungen möglich)

- die diagnostische Genauigkeit von PET zur Bewertung der Dignität von Brusttumoren (8)
- die Entdeckung von axillären Lymphknotenmetastasen (8)
- die Entdeckung von Fernmetastasen (3)
- die Entdeckung von Rezidiven (1)
- die Erkennung von Hormonrezeptoreigenschaften des Malignoms (1)
- den Nutzen in der Therapieplanung (2)

In 3 der Studien wurde auf die Auswirkung im Management der Patientinnen hingewiesen.

C.6.3.1 Darstellung der Ergebnisse

C.6.3.1.1 Ergebnisse der HTA-Berichte

Der HTA-Report der US Veterans Affairs Health Administration (Adams & Flynn 1999) von 1996 und das Update von 1998 sind bereits im Zusammenhang mit den Lungenrundherden beschrieben worden. Zur Untersuchung der diagnostischen Wertigkeit beim Mamma-Karzinom wurden folgende Anwendungsmöglichkeiten untersucht: Nicht-chirurgische Evaluation der Mamma, Staging von Rezidiven, Quantifizie-

rung der Glykosilierungsraten von Tumoren als ein prognostischer Faktor, Monitoring der Therapieantwort, Selektion von Patientinnen für axilläre Dissektion und präoperative Therapie und Screening in definierten Untergruppen (z.B. Frauen mit Brustimplantaten, Vorbehandlung mit Radiotherapie, u.a.).

a) HTA-Report von 1996

Studiencharakteristika und -qualität:

Alle Studien informierten über das Ausmaß der Verblindung der Untersucher gegenüber dem Goldstandard. In keiner der Studien erfolgte die Auswertung der PET gegenüber dem Goldstandard vollständig verblindet, so dass die Ergebnisse zurückhaltend bewertet werden sollen. Keine der Studien wurde als methodisch hochwertig eingestuft.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Insgesamt wurden 13 Artikel eingeschlossen. Die Prävalenz von malignen Tumoren in den meisten Studienpopulationen lag deutlich über derjenigen der Normalbevölkerung. Insofern sind Vergleiche mit Verfahren die im Rahmen eines Screeningprogramms eingesetzt worden sind nicht möglich. Variierende Analyseebenen (Patientinnen, Lymphknotenregionen oder einzelne Tumoren) schränken die Verallgemeinerungsfähigkeit ein. Alle Autoren der Primärstudien hatten im Hinblick auf die relativ kleinen Studienpopulationen darauf hingewiesen, dass größere Studien für definitive Schlussfolgerungen nötig wären.

Diskussion: Aufgrund der vorliegenden Daten wäre es verfrüht, die PET zur Entscheidung über die Notwendigkeit einer axillären Lymphknotendissektion heranzuziehen. Die bisherigen Studien sind mit kleinen Patientenpopulationen durchgeführt worden. Vor dem Einsatz im klinischen Alltag sollten die Ergebnisse zunächst durch größere, methodisch höherwertige Studien bestätigt werden.

b) Update von 1998

In dem Update von 1998 sind 10 zusätzliche Studien untersucht worden. Die Schlussfolgerungen aus dem ersten Report bleiben jedoch unverändert gültig. Die Autoren empfehlen die Durchführung von kontrollierten, prospektiven und sorgfältig verblindeten Studien, die den Wert von PET für das Staging im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren untersuchen.

Der HTA-Bericht der Blue Cross und Blue Shield Association (2001) untersucht 4 klinische Indikationen: 1) Die initiale Diagnose des Mamma-Karzinoms; 1/a) Patientin wird mit Verdacht auf Mamma-Karzinom (tastbarer Knoten oder verdächtige Mammographie) überwiesen um eine Biopsie zu vermeiden; 1/b) Patientin ist aufgrund eines unklaren Befundes bei der mammographischen Erstaufnahme für eine erneute Mammographie vorgesehen und wird stattdessen mittels PET untersucht; 2) Staging der axillären Lymphknoten (Mamma-Karzinom ist bekannt, es sind keine axillären Lymphknoten tastbar); 3) Entdeckung von regionalen Rezidiven und Fernmetastasen, bzw. -rezidiven; 4) Evaluation des Behandlungserfolgs.

Für jede der Indikationen wurden 2 Forschungsfragen formuliert: a) Welches ist die Evidenz hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit von PET, und b) Wenn es Evidenz für die diagnostische Wertigkeit gibt, trägt der Einsatz von PET zu einer Ver-

besserung des Outcomes bei? Einschlusskriterien waren: Publikation in Zeitschriften mit peer review (reine Abstracts wurden ausgeschlossen); mindestens 10 Patientinnen in die Studie eingeschlossen; in den Studien durften keine Patientinnen mit anderen Indikationen als Mamma-Karzinom eingeschlossen worden sein; bei mehreren Artikeln aus einer einzelnen Institution wurde die Studie mit der höchsten Patientenzahl eingeschlossen; Studien die eine tomographische (nicht planare) PET mit FDG als Tracersubstanz einsetzen; Verwendung eines adäquaten Referenzstandards.

Insgesamt wurden 32 Artikel eingeschlossen. Die Qualität der Artikel wurde entsprechend der Guidelines der Cochrane-Gruppe zur Methodik diagnostischer Verfahren bewertet. Wichtige Kriterien waren: Verwendung eines validen Referenzstandards; verblindete Auswertung; Vermeiden von Verifikations-Bias; eindeutige Beschreibungen des Krankheitsspektrums, sowie wichtiger Eigenschaften der untersuchten Population; prospektives Design.

Die Daten aus den Studien wurden –soweit möglich – unter Verwendung des Random-Effekt-Modells in Meta-Analysen gepoolt, anschließend wurden SROC-Kurven erstellt (jeweils mit der Meta-Test Software von Lau (1997)).

Ergebnisse:

1/a) Patientin wird mit Verdacht auf Mamma-Karzinom (tastbarer Knoten oder verdächtige Mammographie) überwiesen um eine Biopsie zu vermeiden: 13 Studien mit insgesamt 606 Patientinnen erfüllten die Einschlusskriterien. Die Metaanalyse ergab eine Sensitivität von 88% (95% CI: 83%; 92%) bei einer Spezifität von 79% (95% CI: 71%; 85%). In der SROC-Kurve spiegelte der Punkt mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 80% die durchschnittlichen Ergebnisse am besten wider. Berechnungen mit variierenden Prä-Test-Wahrscheinlichkeiten zeigten für eine Prä-Test-Wahrscheinlichkeit von 50% ein Risiko von 5,5% für falsch negative Ergebnisse und bei einer Wahrscheinlichkeit von 75% ein Risiko von 8,25%. Aus Sicht der individuellen Patientin, bei welcher der negative Vorhersagewert entscheidend ist, ergab sich ein Risiko von 12,1% für ein falsch negatives Ergebnis bei einer Prä-Test-Wahrscheinlichkeit von 50%, bzw. 29,2% bei 75%. Sowohl für die Bevölkerungs-, als auch für die individuelle Ebene schlossen die Autoren, dass die Werte für falsch negative Ergebnisse unakzeptabel hoch lagen. Eine Verbesserung des Outcomes sei aufgrund dieser Risiken nicht zu erwarten. Für Prä-Test-Wahrscheinlichkeiten unter 50% lagen keine Daten vor.

1/b) Patientin ist aufgrund eines unklaren Befundes bei der mammographischen Erstaufnahme für eine erneute Mammographie vorgesehen und wird stattdessen mittels PET untersucht: Für diese Indikation lagen keine Studien vor.

2) Staging der axillären Lymphknoten: 4 Studien mit insgesamt 203 Patientinnen wurden eingeschlossen. In der Metaanalyse ergab sich eine Sensitivität von 80% (95% CI: 46%; 95%) bei einer Spezifität von 89% (95% CI: 83%; 94%). Die SROC-Kurve zeigt etwas bessere diagnostische Werte als die Meta-Analyse; der nächstgelegene Punkt auf der SROC-Kurve zeigt eine Sensitivität von 81% bei einer Spezifität von 95%. Aufgrund der Weite des Konfidenzintervalls halten die Autoren die bisher vorhandene Evidenz für nicht ausreichend um die diagnostische Wertigkeit und den klinischen Nutzen beurteilen zu können.

3) *Entdeckung von regionalen Rezidiven und Fernmetastasen, bzw. -rezidiven*: Für die Entdeckung von regionalen Rezidiven wurden 2 Studien eingeschlossen, eine mit 10 (Hathaway et al. 1999), die andere mit 75 Patientinnen (Bender et al. 1997), s.a. bei Primärstudien). Die Studie von Bender et al. machte keine ausreichenden Angaben hinsichtlich des Referenzstandards, die Ergebnisse der kleineren Studien reichten schon allein aufgrund der geringen Patientinnenzahl nicht aus, um valide Schlussfolgerungen zu ziehen. Für die Entdeckung von Fernmetastasen bzw. -rezidiven in den Knochen wurde neben der bereits beschriebenen Studie von Bender et al. eine andere Studie mit 34 Patientinnen identifiziert (Schirrmeister et al. 1999). Diese konnte Vorteile für die PET gegenüber der Knochenszintigraphie zeigen. Untersuchungen zu anderen anatomischen Lokalisationen operierten mit sehr kleinen Fallzahlen.

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass aufgrund der kleinen Fallzahlen, bzw. methodischer Unzulänglichkeiten, die vorhandene Evidenz nicht ausreicht, um den Einsatz der PET zur Entdeckung von Metastasen bzw. Rezidiven zu rechtfertigen.

4) *Evaluation des Behandlungserfolgs*: 4 eingeschlossene Studien untersuchten die Möglichkeit, mittels der PET Aussagen über das Ansprechen der Tumore auf unterschiedliche medikamentöse Therapieschemata zu treffen. Die 4 Studien waren jedoch, bei geringer Fallzahl und schwankender Qualität, ebenfalls zu heterogen, um verlässliche Schlüsse hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit ziehen zu können.

Der bereits erwähnte HTA-Report von AÉTMIS wertete 6 Primärstudien zusätzlich zu einer Reihe von HTA-Berichten aus, darunter war auch der oben besprochene Bericht der Blue Cross / Blue Shield Association. Die Schlussfolgerungen entsprechen denen des vorherigen HTA-Reports, demnach ist die PET nicht klar anerkannt, ist aber potentiell geeignet für:

- Diagnostik der Ausdehnung des Primärtumors und von Rezidiven
- Detektion von extralymphatischen axillären und intramammären Metastasen
- Detektion des Primärtumors bei nicht eindeutigen Befunden anderer diagnostischer Verfahren
- Monitoring der Therapieantwort

C.6.3.1.2 Ergebnisse der Primärstudien

Studie von Adler et al. (1997): Es handelt sich um eine Studie mit 50 Patientinnen. Nur Patientinnen mit einem Primärtumor von mind. 5 mm Durchmesser wurden aufgenommen. 2 Pat. wurden von der Studie ausgeschlossen, da ihre PET-Scans nicht auswertbar waren. Schlussfolgerungen der Autoren: Bei einer sehr sensitiv orientierten Auswertung, könnten bei negativen PET-Befunden viele unnötige Axilladisektionen vermieden werden. Eine Sensitivität von 95% wird von den Autoren dabei als akzeptabel angesehen.

Studie von Bender et al. (1997): Studie mit 75 Patientinnen mit V.a. Rezidiv nach Mamma-CA-Therapie unter Routinebedingungen. Im Vergleich zu MRT und / oder CT hatte die PET eine höhere Sensitivität in Lymphknoten, Knochen und Leber (hier allerdings nur 2 Fälle), jedoch eine geringere Sensitivität bei lokalen Rezidiven und in der Lunge. Es wird nicht klar, ob den Untersuchern bei der Auswertung der PET-Bilder die Ergebnisse von CT / MRT bekannt waren. Auch die genaue Zahl der Untersuchungen mit MRT, bzw. CT bleibt unbekannt. Eine patientenbezogene Auswertung

fehlt. Schlussfolgerung der Autoren: FDG-PET ist auch unter Routinebedingungen ein geeignetes Verfahren zur Diagnostik von Rezidiven beim Mamma-CA, kann jedoch die Untersuchung mit MRT, bzw. CT nicht ersetzen sondern sollte komplementär eingesetzt werden.

Studie von Dose et al. (1997): Studie mit 84 Patientinnen zur Untersuchung der Dignität von Tumoren in der Mamma. Es wurde keine patientenbezogene Auswertung durchgeführt. Im günstigsten Falle liegt die Sensitivität bei 80% (bei einer Spezifität von 78%). Schlussfolgerungen der Autoren: PET ist anderen bildgebenden Verfahren hinsichtlich der Spezifität überlegen, dennoch ist sie derzeit weder als Screeningverfahren noch zum sicheren Ausschluss bei unklaren Befunden anderer Verfahren geeignet. Insbesondere bei kleinen Tumoren ist die Sensitivität stark eingeschränkt.

Studie von Hoh et al. (1993): Studie mit 20 Patientinnen zur Fragestellung der Dignität von Tumoren in der Mamma, darunter 14 Pat. mit anschließender Axilladisektion. Die Studie ist Teil einer größeren Veröffentlichung zur Untersuchung mit FDG-PET von diversen diagnostischen Indikationen, daher ist die Beschreibung für die spezifische Indikation Mamma-Karzinom etwas zu allgemein gehalten. Eine Verblindung der Untersucher wurde nicht beschrieben. Bei kleiner Fallzahl finden die Autoren eine Sensitivität von 88 % bei einer Spezifität von 33% zur Untersuchung der Dignität von Brusttumoren und eine Sensitivität von 67 % bei einer Spezifität von 100% bei der Entdeckung von Axillametastasen.

Mortimer et al. (1996): Studie zur Korrelation zwischen den Ergebnissen von 16α - $[^{18}\text{F}]$ fluoro- 17β -estradiol (FES)-PET und dem im Immunoassay gemessenen Östadiolrezeptorstatus (ER) sowie der Prognose des Behandlungserfolgs. Zusätzlich wurde die diagnostische Wertigkeit von FDG-PET bei bekanntem Mamma-Ca untersucht (dieser Teil erfolgte ohne eindeutig definierten Referenzstandard und wurde daher hier nicht berücksichtigt). Die Sensitivität zur Erkennung von ER-positiven Pat. lag bei 76%, die Spezifität bei 100%. Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, dass FES-PET besser als die immunhistochemische Bestimmung des Östrogenrezeptorstatus in der Lage ist, den Erfolg einer Therapie mit Hormonblockern (Tamoxifen) zu prognostizieren. Auf der Grundlage der in dieser Studie veröffentlichten Daten kann dieser Aussage jedoch nicht gefolgt werden.

Palmedo et al. (1997): 20 Patientinnen mit 22 Läsionen in der Brust wurden untersucht. In der Brust wurden 12 von 15 malignen Tumoren als richtig positiv erkannt. Die patientenbezogene Auswertung ergab eine Sens. von 79% und eine Spez. von 83%. Insbesondere kleine Tumoren (8 mm oder kleiner) wurden nicht erkannt. Die Metastasierung in die Axillalymphknoten wurde bei allen 5 Patientinnen richtig erkannt. Die vergleichend angefertigten Aufnahmen mittels Technetium-99m-Szintimammographie erbrachten die gleichen Ergebnisse für Tumoren in der Mamma, während eine der 5 Axillametastasen übersehen wurde. Schlussfolgerung der Autoren: Die Ergebnisse der beiden Untersuchungsverfahren unterscheiden sich nur geringfügig voneinander, für Aussagen über den Nutzen von PET sind größere Studien notwendig.

Schirrmeister et al. (1999): Studie mit 34 Pat. zum Vergleich von Knochenszintigraphie und PET zur Untersuchung von Knochenmetastasen. Der Goldstandard ist eine Kombination aus mehreren Verfahren (meist MRT), die uneinheitlich eingesetzt wer-

den, häufig wird PET als Goldstandard genommen, daher ist keine zuverlässige Bestimmung von Sensitivität und Spezifität möglich. Gegenüber der Knochenszintigraphie alleine wurde bei 4 der 34 Patientinnen eine Änderung im Management vorgenommen.

Nieweg et al. (1993): Explorative Studie mit 22 Patientinnen. Ziel der Untersuchung war die Bewertung der Dignität von Mamma-Tumoren und die Entdeckung von axillären Metastasen. Bei 2 Pat. konnte eine endgültige Diagnose nicht gestellt werden (keine genaueren Angaben; die Untersuchung mit PET war unauffällig). 3 Pat. waren gesunde Freiwillige. Chirurgische Entfernung des Primärtumors ist in einem Fall vor dem PET-Scan beschrieben, insgesamt ist die Beschreibung der Patientinnen schwer nachzuvollziehen. Die Untersuchung der Axilla erfolgte nur bei 5 Pat. (bei denen eine erhöhte Aufnahme von FDG gemessen wurde). Dieser Teil der Studie wurde hier nicht berücksichtigt. Von den 11 malignen Tumoren in der Mamma wurden 10 richtig positiv eingestuft, 1 war falsch negativ.

Nitzsche et al. (1993): 37 Patientinnen wurden zur Untersuchung von Primärtumoren, Metastasen und Verlauf in die Studie eingeschlossen. Die Studie hat den Charakter einer Pilotstudie, daher wurde von den Autoren auf die Bestimmung von Sens. und Spez. verzichtet. Tatsächlich hätte diese Bestimmung z.B. bei der Dignitätsprüfung der Mamma keine sinnvollen Ergebnisse erbracht (hohe Sensitivität, jedoch Spezifität = 0). Die Autoren konzedieren eine eingeschränkte Aussagekraft durch statische Studie und erhöhte Blutglukosewerte (bei 3 Pat.). Schlussfolgerungen der Autoren: Grundsätzlich ist die PET für diese Fragestellung eine geeignete Methode, wenn Probleme wie diabetische Pat., Diagnose von Tumoren mit Durchmesser unter 1 cm und statische Untersuchung gelöst werden können.

Scheidhauer et al. (1996): 30 Patientinnen wurden eingeschlossen, Untersuchung von Primärtumoren, sowie axillären und Fernmetastasen. Referenzstandard für Fernmetastasen waren andere bildgebende Verfahren (eine detaillierte Aufschlüsselung fehlt). Es wird keine Verlaufskontrolle beschrieben. Bei den Tumoren der Brust fand sich eine Sens. von 91% bei einer Spez. von 86%. Bei den axillären Metastasen betrug die Sens. 100% und die Spez. 89%. Schlussfolgerungen der Autoren: FDG-PET kann eingesetzt werden: a) Zur Abklärung unklarer Befunde, um die wegen der geringen Spezifität der anderen Verfahren hohe Rate negativer Biopsien zu vermeiden, b) zur prä-operativen TNM-Abklärung/staging und c) zur Diagnostik bei Patientinnen, bei denen aus technischen Gründen (z.B. Silikon-Implantate), eine Untersuchung mit anderen Verfahren nicht möglich ist. Als Screeningmethode sei FDG-PET aufgrund hoher Kosten und Strahlenbelastung nicht geeignet.

Smith et al. (1998): 50 Patientinnen zur Untersuchung der Axilla wurden eingeschlossen. Die Sensitivität betrug 90% bei einer Spezifität von 97%. Schlussfolgerungen der Autoren: PET kann die Axilladisektion als diagnostische Methode ablösen, wenn akzeptiert wird, dass bei 10% der Frauen ein Befall der Axilla nicht diagnostiziert wird und sie dadurch untertherapiert würden und gleichzeitig 5% der Frauen eine unnötige radiotherapeutische Behandlung bekämen. Möglicherweise lassen sich in Zukunft Indikationsgruppen besser definieren.

Utech et al. (1996): Die Studie schloss 124 Patientinnen zur Untersuchung einer axillären Metastasierung ein. Nur Patientinnen mit positiver Histologie nach Biopsie wurden berücksichtigt. Die Sensitivität betrug 100% bei einer Spezifität von 75%. Auffäl-

lig ist, dass sämtliche positiven Befunde im anatomischen Level I, also lateral des M. pectoralis minor lokalisiert waren, was nicht der erwarteten Verteilung entspricht. Schlussfolgerungen der Autoren: Sollte sich die hohe Sensitivität in anderen Studien bestätigen, kann PET als initiale Untersuchung der axillären Lymphknoten eingesetzt werden.

Adler et al. (1993): Eingeschlossen wurden 28 konsekutive Patientinnen zur Untersuchung von Primärtumoren in Brust und Metastasen in der Axilla. Die Ergebnisse der Axillae wurden wegen möglicher Überlappung mit der neueren Studie von Adler hier nicht berücksichtigt. Untersucher waren gegenüber Vorbefunden nicht verblindet, Einschlusskriterium waren Tumoren mit über 1 cm Durchmesser, daher ist die Aussagekraft eingeschränkt. Schlussfolgerungen der Autoren: Vor einer Empfehlung sollte die Methode an einer größeren, weniger selektierten Patientinnenpopulation getestet werden.

Avril et al. (1996): 51 Patientinnen mit 72 histologisch untersuchten Tumoren wurden in die Studie aufgenommen. Das Vorgehen ist nachvollziehbar beschrieben, allerdings erfolgte die Patientinnenauswahl willkürlich (in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit des PET-Scanners). Je nach Auswertungsstrategie ergab sich eine maximale Sensitivität von 83%, bei einer Spezifität von 84%. Die Autoren sehen den spezifischen Vorteil von PET in der – im Vergleich zu anderen Verfahren – vergleichsweise hohen Spezifität. Somit käme der PET eine komplementäre Rolle zu, insbesondere bei der Begutachtung von Läsionen, die in anderen Untersuchungen als verdächtig eingestuft wurden.

Avril et al. (1996): 51 Patientinnen wurden in die Studie eingeschlossen, die Auswahl ist jedoch nicht beschrieben. 37 der 41 Pat. mit malignen Tumoren wurden histopathologisch untersucht, die anderen 4 wurden aufgrund klinischer Hinweise als positiv gewertet. Die Sensitivität betrug 79%, die Falsch-negativen waren alle in der Gruppe der histopathologisch untersuchten (d.h. eine Unterschätzung der Sensitivität aufgrund der Festsetzung der nicht-untersuchten als „positiv“ ist ausgeschlossen). Die 5 falsch negativen Pat. gehörten alle zur Gruppe pN1, darunter eine Pat. mit 4 LK-Metastasen bis zu 1,2 cm Durchmesser. Schlussfolgerungen der Autoren: PET ist nicht geeignet, um bei der Gruppe der Pat. mit geringem Risiko einer axillären Metastasierung, die operative Exploration zu ersetzen, da in genau dieser Gruppe die Sensitivität in dieser Studie sehr niedrig war. PET brachte aber bei 12 der 41 Pat. (29%) zusätzliche Informationen (z.B. Metastasierung an anderen Organen) deren klinische Relevanz hier jedoch nicht diskutiert wird.

Crippa et al. (1998): 64 konsekutive Patientinnen wurden hinsichtlich axillärer Metastasen bei primären Tumoren untersucht. Die Untersucher waren hinsichtlich der Vorbefunde nicht verblindet. Die Sensitivität lag bei 85%, die Spezifität bei 91%, wobei 3 duktale Karzinome in situ ohne axilläre Operation als negativ gewertet wurden. Die semiquantitative Auswertung mit SUV erbrachte je nach ROC inakzeptable Werte entweder für die Sensitivität oder die Spezifität. Schlussfolgerungen der Autoren: Eine negative PET kann eine Metastasierung nicht vollkommen ausschließen. Die Autoren sehen eine mögliche Indikation beim „early breast cancer“, bei dem die Wahrscheinlichkeit einer axillären Metastasierung bei ca. 3% liegt. Hier könnte PET sowohl zum präoperativen Staging, wie auch zum Monitoring eines axillären Rezidivs eingesetzt werden.

Hathaway et al. (1999): Es handelt sich um eine explorative Studie in der 10 Patientinnen mit Verdacht auf lokal-regionäre Rezidive mittels einer Kombination von PET und MRT untersucht werden. Die PET wurde zur Frage der Dignität, MRT zur genauen Lokalisation bzgl. der tumorösen Infiltration von Nerven u./o. Gefäßen und damit zur Fragestellung der Operabilität eingesetzt. Der Goldstandard bei den nicht operierten Frauen wurde nicht sehr stringent eingesetzt. Auch wenn PET zu einer verbesserten Diagnosestellung beitragen konnte, wird letztlich nicht klar, in welchen Fällen PET zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens führte.

Tabelle 13: Übersicht über Primärstudien PET beim Mammakarzinom

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Adler et al. 1997	Ist FDG-PET als Screening-Test für axilläre Lymphknotenmetastasen geeignet?	Nordamerikanische Universitätsklinik	Prospektive Studie	Studie mit SP3000 Scanditronix (17 Pat.) und Siemens ECAT EXACT CTI (33 Pat.). Injektion von 740 MBq FDG (Dosis bewusst ca. doppelt so hoch wie üblich gewählt), filtered back projection. Auswertung durch 2 Untersucher, die lediglich über die Seite der Axilladissektion informiert waren. Einteilung der Befunde in eine fünfstufige Skala.	50 Patientinnen (Alter 36-79 Jahre), die für insgesamt 52 Axilladissektionen vorgesehen waren. Zuvor wurden 2 Patientinnen deren PET-Bilder nicht auswertbar waren. Einschluss: Mind. 30 Jahre alt, operables Mamma Karzinom, vorgesehen zur Axilladissektion (Level 2) innerhalb von 3 Monaten, mind. 10 entfernte Lymphknoten. Ausschluss: Ipsilaterale LK-Dissektion vor PET, präoperative systemische Therapie und Primärtumor unter 5 mm Durchmesser (entspricht pT1a).	Histopathologie bei allen bis auf 4 Patientinnen (bei diesen wurde der ausgedehnte Befund durch den klin. Verlauf bestätigt). Beobachtung des klin. Verlaufs über 6 Monate. Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren	Die Auswertung ist bezogen auf Lymphknotenregionen. Die Sensitivität liegt bei 95% bei einer Spezifität von 66%. PPV: 63%, NPV: 95%, Accuracy: 77%.	C
Bender et al. 1997	Genauigkeit von FDG-PET bei der Bewertung von Pat. mit V.a. Rezidiv unter Routinebedingungen	Deutsche Universitätsklinik	Prospektive Studie	Studie mit Siemens ECAT EXACT 927/47. Injektion von 185-370 MBq FDG. Filtered back projection, Schwächungskorrektur durchgeführt. Auswertung durch 2 Untersucher, nicht verblindet gegenüber den Ergebnissen der anderen Verfahren. Positiv, falls Anreicherung stärker als Leber/Mediastinum, verdächtig bei vergleichbarer Anreicherung, unspezifisch bei geringerer Anreicherung.	75 Patientinnen, im Durchschnitt 46 Jahre (32-74 Jahre), die mit V.a. auf Rezidiv nach Mamma-CA-Therapie überwiegen wurden.	Histopathologie bei allen bis auf 4 Patientinnen (bei diesen wurde der ausgedehnte Befund durch den klin. Verlauf bestätigt). Beobachtung des klin. Verlaufs über 6 Monate. Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren	15 Pat. hatten keinen Befund und waren auch beim Follow-up unauffällig. Für lokales Rezidiv / LK-Metastase / Knochenmetast. / Lungenmetast. / Lebermetast war die Sensitivität 80 / 97 / 100 / 83 / 100; die Spezifität 96 / 91 / 98 / 97 / 97, der NPV 93 / 98 / 100 / 99 / 100; der PPV 89 / 88 / 94 / 77 / 50; und die Accuracy 92 / 93 / 99 / 96 / 97	C

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Dose et al. 1997	Genauigkeit von FDG-PET zur Bewertung der Dignität von Tumoren in der Mamma	Deutsche Universitätsklinik	Prospektive Studie	Studie mit Siemens ECAT 951 R/31. Abschwächungskorrektur durchgeführt. Injektion von ca. 350 MBq FDG. Auswertung durch 2 unabhängige, verblindete Untersucher. Qual. Auswertung: V.a. auf Malignität, bei ungeschriebener, fokaler Anreicherung. Einteilung in unauffällig, suspekt, fokal. Quant. Auswertung: Retrospektiv	84 Patientinnen, Durchschnittsalter 50,3 (18-74 Jahre, davon 35 prä-menopausal, 13 perimenopausal und 36 postmenopausal Einschluss: abklärungsbedürftiger Tastbefund und/oder Mammographie Ausschluss: Alter < 18 Jahre, Schwangerschaft, Diabetes mellitus	Histopathologie	Von 111 Läsionen wurden 41 als auffällig, 49 als unauffällig und 21 als suspekt klassifiziert. Werden nur die auffälligen als positiv gewertet, ergibt sich eine Sensitivität von 61%, bei einer Spezifität von 98%. PPV: 98%, NPV: 64%. Werden die suspekten als positiv gewertet, ergibt sich eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 78%. PPV: 84%, NPV: 74%. Accuracy: 79% Keine patientenbezogene Auswertung. Die Sensitivität stieg mit der Tumorgroße an.	B
Hoh et al. 1993	Diagnostische Genauigkeit von FDG-PET für verschiedene Krebserkrankungen. Hier wird nur die die Indikation V.a. Mamma-Karzinom berücksichtigt.	Nordamerikanische Universitätsklinik	Prospektive Studie (aber im Text widersprüchliche Angaben)	Studie mit Siemens CTI 931/08-12). Keine Abschwächungskorrektur durchgeführt. Injektion von 10mCi FDG. Auswertung durch 2 unabhängige Untersucher, Verblindung nicht beschrieben	34 Patientinnen, keine näheren Angaben, da Teil einer größeren Studie. Offensichtlich 20 Pat. zur Evaluation von Tumoren in der Brust und 14 zu Tumoren in der Axilla.	Histopathologie Für die Fernmetastasen unregelmäßig auch bildgebende Verfahren, dieser Teil wurde hier nicht berücksichtigt.	Patientenbezogene Auswertung: Tumore in der Brust: 15 richtig positiv, 2 falsch negativ, 1 richtig negativ, 2 falsch positiv; Sens: 88 %, Spez. 33%, Accuracy: 80% Axilla: 6 richtig positiv, 3 falsch negativ, 5 richtig negativ, 0 falsch positiv; Sens: 67 %, Spez. 100%, Accuracy: 79%	D

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Mortimer et al. 1996	Korrelation zwischen den Ergebnissen von 16α - ^{18}F fluoro-17 β -estradiol (FES)-PET und den im Immunoassay gemessenen Östradiolrezeptorstatus sowie der Prog-nose des Be-handlungs-erfolgs. Zusätz-lich diagnosti-sche Wertigkeit von FDG-PET bei bekanntem Mamma-CA untersucht (hier nicht berück-sichtigt).	Nord-amerikanische Univer-sitätsklinik	Pro-spektive Studie	Bei 10 Patientinnen wurde SuperPETT-IIIB, bei den übrigen 33 Pat. wurde Siemens ECAT EXACT eingesetzt. Auswertung durch 2 unabhängige Untersucher, davon einer verblindet, der andere nicht. Es gab eine 100%-Übereinstimmung zwi-schen den beiden Unter-suchern. Positiv bei einem SUV von >1 .	43 Patientinnen, Durchschnitts-alter 56 (33-76 Jahre), davon 14 prä-menopausal, 3 peri-menopausal und 25 post-schrittenem Primärtumor, 18 Pat. mit Rezidiv oder Metasta-sen.	Quantitative Bestimmung bei 20 Pat. und Immunoassay bei 25 Pat. (bei 2 doppel). Unklar ob bei Auswertung verblindet. Kaplan-Meier-Methode zur Berechnung der Überlebens-zeiten	Von 43 Pat. waren 21 immunhisto-chemisch rezeptorpositiv (ER+) und 20 ER-. 2 konnten aus technischen Gründen nicht zugeordnet werden. FES hatte eine Sensitivität zur Er-kennung von ER+ Pat. von 76% und eine Spezifität von 100%. Un-terschiedliche Auswirkungen auf Überlebenszeiten konnten aufgrund der zu kurzen Nachbeobachtungszeit / geringen Sterblichkeit in der FES-negativen Gruppe nicht bestimmt werden.	D

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Palmedo et al. 1997	Vergleich der diagnostischen Genauigkeit von FDG-PET und Technetium 99m- Szintimammographie zur Untersuchung von Tumoren in der Brust und den Axillae. Die quasi-experimentelle quantitative Auswertung wurde hier nicht berücksichtigt.	Deutsche Universitätsklinik	Prospektive Studie	Siemens ECAT CTI 921. Injektion von 370 MBq FDG. Abschwächungskorrektur durchgeführt, Filtered back projection. Auswertung durch 2 verblinde Radiologen. Einteilung in auffällige und nicht-auffällige Läsionen.	20 Patientinnen mit 22 auffälligen Läsionen in der Brust bei der körperlichen Untersuchung und/oder Mammographie, Durchschnittsalter 58,4 Jahre (28-84).	Histopathologie	Tumoren in der Brust: 12 richtig positiv, 3 falsch negativ, 6 richtig negativ, 1 falsch positiv. Sensitivität: 80%, Spezifität: 86%, Accuracy mit 92% angegeben, wenn nur primäre Tu. berücksichtigt werden. Patientenbezogene Auswertung: Sens: 79%, Spez. 83%, PPV: 92%, NPV: 63%, Accuracy: 80%. Die Szintimammographie lieferte identische Ergebnisse. Axillae: Mittels FDG-PET wurden alle 5 Betroffenen als richtig pos. erkannt, keine falsch positiven. Von 30 malignen Lymphknoten wurden 9 als positiv erkannt. In der Szintimammographie wurde 1 der 5 positiven nicht erkannt (1 falsch negativ).	C
Schirmeister et al. 1999	Diagnostische Genauigkeit von FDG-PET zur Entdeckung von Knochenmetastasen im Vergleich mit der Knochen-szintigraphie	Deutsche Universitätsklinik	Prospektive Studie	Siemens ECAT EXACT HOUR+. Injektion von 370 MBq FDG. Keine Abschwächungskorrektur durchgeführt. Auswertung durch 2 Untersucher, verblindet gegenüber den anderen bildgebenden Verfahren.	34 Patientinnen, im Durchschnitt 52,3 Jahre (37-75 Jahre), davon 6 Pat. mit vordagnostizierten Knochenmetastasen und 28 Pat. mit V.a. Knochenmetastasen.	Bei 28 Pat. MRI, bei 4 Pat. CT der vertebrae WS, bei 2 Pat. klin. Verlauf und Röntgen bei 2 Pat.	Sensitivität und Spezifität hier nicht berücksichtigt, da de facto in vielen Fällen PET den Goldstandard darstellte. PET führte in 4 Fällen (11,7%) zu einer Änderung des Managements (im Vergleich zu alleiniger Knochen-szintigraphie): In 3 Fällen wurde eine Therapie mit Hormonblockern und Bisphosphonaten begonnen. In einem Fall wurde eine Metastase operativ stabilisiert.	D

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Nieweg et al. 1993	Bewertung der Dignität von Tumoren in Brust und Axilla durch FDG-PET. Hier wird nur die Beurteilung der Tumoren in der Brust berücksichtigt	Nordamerikanische Universitätsklinik	Prospektive Studie	Posicam 6,5; Positron Co, Injektion von 370 MBq FDG, filtered back projection. Bewertung durch einen einzelnen Untersucher, dem die Ergebnisse der klin. Untersuchung nicht bekannt waren. Positiv, wenn die mittlere „Number of counts per Pixel“ der Tumoren höher war als im kontralateralen Vergleich der Normalregion. Die Axillenregion wurde nur unregelmäßig einbezogen, dieser Teil wird daher hier nicht berücksichtigt.	21 Patientinnen, 2 wurden keine definitive Diagnose gestellt wurde. Das mittlere Alter betrug 49 Jahre (30-64 Jahre. Eine Patientin hatte bereits eine Chemotherapie vor der Untersuchung erhalten. 11 Pat. hatten ein primäres Malignom, 3 Pat. im Z.n. Mastektomie, 1 Pat. mit Zysten, 3 gesunde Freiwillige, 1 mit fibrozystischer K.heit. und Malignom (wurde in der Studie daher doppelt gezählt). Insgesamt schwer nachvollziehbare Beschreibung der Patientinnen	Histopathologie	10 maligne Tumoren hatten eine erhöhte Aufnahme (richtig positiv) ein maligner Tu. unterschied sich nicht gegenüber dem normalen Gewebe (falsch negativ). Die übrigen benignen wurden als negativ gewertet (richtig negativ). Die Berechnungen sind jedoch nicht vollständig nachvollziehbar. Auf die Bestimmung von Sensitivität und Spezifität wird daher verzichtet.	D

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Nitzsche et al. 1993	Diagnostische Genauigkeit von FDG-PET zur Untersuchung von Tumoren in der Brust und axillären Lymphknoten-, sowie Femmetastasen	Nordamerikanische Universitätsklinik	Prospektive Studie	Statische Studie mit Siemens ECAT-931 / 08-12. Abschwächungskorrektur nicht durchgeführt Injektion von 10mSi FDG. Unabhängige, verblindete Auswertung durch 3 Untersuchersucher. Verdacht bei fokaler Mehranreicherung.	37 Patientinnen, im Durchschnitt 46 Jahre (18-74 Jahre). 20 Pat. mit V. a. primärem Mamma-CA, 17 Pat mit bekannter Erkrankung (Verlaufskontrolle). Bei 3 Pat. wurde ein erhöhter Blutglukosewert nach FDG-Injektion gemessen.	Bustumoren: Histopathologie Metastasen: Kombination aus CT, MRT, Biopsie	Primärdiagnostik: 15 von 16 primären malignen Tumoren in der Brust richtig pos. erkannt, 1 war falsch negativ (bei der Pat. wurde allerdings die Axilla-Metastase richtig positiv erkannt). 4 benigne Tumoren alle falsch positiv befundet. Axillametastasen bei 8 von 9 betroffenen Pat. erkannt, Femmetastasen bei 3 von 3. Jeweils keine falsch positiven. Verlaufsdiagnostik: 10 von 12 positiven Pat. richtig erkannt; 2 waren falsch negativ. 5 von 5 Pat wurden richtig negativ erkannt. Die Autoren verzichten auf die Bewertung von Sens und Spez. weil es sich um eine statische Studie handelt und bei 3 Pat. überhöhte Glukosewerte festgestellt wurden. Die Berechnung würde auch wenig Sinn machen, da sich bei der Bestimmung der Dignität der Brusttumoren eine Spezifität von 0 ergäbe.	D

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Scheiderhauer et al. 1996	<p>Diagnostische Genauigkeit von FDG-PET zur Unterscheidung Tumoren in der Brust und zur Entdeckung von axillären Lymphknoten und Fernmetastasen.</p>	Deutsche Universitätsklinik	Prospektive Studie	<p>Studie mit ECAT EXACT Scanner, Siemens-CTI. Injektion von 300-370 MBq FDG. Abschwächungskorrektur durchgeführt, Filtered Back projection. 2 verblindete Untersucher, lediglich informiert darüber, dass ein operativer Eingriff an der Mamma vorgesehen ist. Qualitative Auswertung: Positiv bei erhöhter fokaler Anreicherung von FDG.</p>	<p>30 Patientinnen, im Durchschnitt 57 Jahre (35-79 Jahre), mit auffälliger Mammographie, Sonographie oder tastbaren Knoten in der Brust, eingeplant für chirurgischen Eingriff. Zusätzlich in der PET entdeckte auffällige Foci wurden auch entfernt. Eine Patientin hatte Diabetes mellitus, die anderen normale Blutglukosewerte.</p>	<p>Histopathologie von Tumoren in der Brust und der Axilla, Vergleich mit einer Kombination aus Röntgen, Knochenszintigraphie und CT für Fernmetastasen (nicht klar, ob bei allen Pat. alle Verfahren durchgeführt wurden).</p>	<p>Auf Patientinnenebene: Mamma-Tu (insgesamt 30 histopatholog. untersucht): Richtig positiv: 21/23; Falsch negativ: 2/23; Richtig negativ: 6/7; Falsch positiv: 1/7. Sensitivität: 91%; Spezifität: 86%. PPV: 95%; NPV: 75% Accuracy: 90%. Eine der falsch negativen war die Pat. mit Diabetes mellitus. Auf Pat. ebene: Axilläre LK (18 Axillen histopatholog. untersucht, bei 5 weiteren Pat. mit lokal fortgeschrittenem Tumor und neo-adjuvanter Chemotherapie vor Chirurgie erfolgte keine chirurg. Exploration; hier nicht berücksichtigt): Richtig positiv: 9/9; Falsch negativ: 0/9; Richtig negativ: 8/9; Falsch positiv: 1/9. Sensitivität: 100%; Spezifität: 89%. PPV: 90%; NPV: 100%. Accuracy 94% Fernmetastasen bei 8 von 23 Pat. mit malignem Befund (nur Metastasen in der Untersuchungsregion berücksichtigt): Richtig positiv: 8/8; Falsch negativ: 0/8; Richtig negativ: 15/15; Falsch positiv: 0/15. Sensitivität: 100%; Spezifität: 100%. Lt. Abstract wurden nur aufgrund von PET bei 3 Pat. weitere diagnost. Maßnahmen durchgeführt; im Text ist dies jedoch nicht nachvollziehbar.</p>	C

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Smith et al. 1998	Diagnostische Genauigkeit von FDG-PET bei der Entdeckung von axillären LK-Metastasen	Schottische Universitätsklinik	Prospektive Studie	Studie mit Siemens EXACT 31. Injektion von 185 MBq FDG. Auswertung durch 2 Un- tersucher, verblindet ge- genüber Ergebnissen der klin. Untersuchung, des Staging, sowie den chi- rurg. und patholog. Befun- den Positiv bei auffällig erhöh- ter FDG-Aufnahme.	50 Patientinnen, im Durch- schnitt 67 Jahre alt (26-89 Jah- re). 7 prä-, 5 peri- und 38 post- menopausal. Einschluss: Mamma-Ca diag- nostiziert Ausschluss: < 18 Jahre, Schwangerschaft, Diabetes mellitus.	Bei 45 Pat Histopathologie nach Dissektion der Axilla, bei 5 Pat. Feinnadel- aspiration und Zytologie (diese 5 waren alle positiv).	Auswertung auf Patientinnenebene. Richtig positiv: 19/21, Falsch nega- tiv: 2/21; Richtig negativ: 28/29, Falsch positiv: 1/29; Sensitivität: 90%. Spezifität: 97%. PPV: 95%; NPV: 96%; Accuracy: 94%.	C
Utech et al. 1996	Diagnostische Genauigkeit bei der Entdeckung von axillären LK-Metastasen	Nord-amerikanische Univer- sitätsklinik	Pro- spektive Studie	Studie mit ECAT 951-031 Scanner, Siemens-CTI. Injektion von 10 mCi FDG. Abschwächungskorrektur durchgeführt, Filtered Back projection. Auswertung zunächst durch 3 erfahrene Radio- logen, danach durch 1 Nuklearmediziner, der die Entscheidung traf. Positiv bei umschriebener fokaler Läsion. Semiquantitative Auswertung mittels Diffe- rential uptake ratio (DUR) der positiven LK. Untersu- cher war über positiven Biopsie-Befund der Mam- ma, nicht aber über den LK-Status informiert.	124 Patientinnen, im Durch- schnitt 59 Jahre alt (32-94 Jah- re). Einschluss: Positiver Biopsiebe- fund. Ausschluss: Hyperglykämie	Histopathologie	Alle 44 Pat. mit positivem LK- Befund wurden in der PET erkannt.: 60 Pat. wurden richtig negativ er- kannt; 20 Pat. falsch positiv. Sensi- tivität: 100%, Spezifität: 75%, Accu- racy: 84%. Alle positiven Befunde waren im anatomischen Level I. Die Auswertung mittels DUR ergab eine sehr schwache Assoziation zwi- schen dem Uptake und der Größe und der Teilungshäufigkeit der Metastasen und keine Assoziation zwischen Uptake und Tumorgrade und Histopathologie.	B

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Adler et al. 1993	Diagnostische Genauigkeit von FDG-PET zur Untersuchung von Tumoren in der Brust und axillären Lymphknoten. Überschneidung mit neuerer Studie von Adler nicht ausgeschlossen daher keine Berücksichtigung der Ergebnisse der Axillae	Nordamerikanische Universitätsklinik	Prospektive Studie	Studie mit SP3000, Scanditronix, bei 3 Pat. dynamische Studie, bei den anderen statisch. Injektion von 7,4 MBq/kg FDG. Filtered back projection. 2 Untersucher kannten die Ergebnisse von Mammographie und/oder Tastbefund. Auswertung mittels einer 5-stufigen Skala.	28 aufeinanderfolgende Patientinnen, im Durchschnitt 55 Jahre alt (35-79 Jahre) Einschluss: Alter zwischen 30 – 80 Jahre, erstmals aufgefallener Tumor mit > 1 cm Durchmesser. Ausschluss: Diabetiker, vorhergehende Chemotherapie, Schwangerschaft	Histopathologie	Tumoren in der Brust: Insgesamt wurden 35 Läsionen beurteilt. Von 27 malignen Tu wurden durch PET 26 als sicher oder wahrscheinlich maligne klassifiziert (Sensitivität = 96%), bei einer malignen Läsion konnte die PET aufgrund eines Artefakts nicht sicher ausgewertet werden (wurde als falsch negativ gewertet). 8 benigne Läsionen wurden alle als richtig negativ erkannt (Spezifität = 100%). Accuracy: 97%	D
Avril et al. 1996	Diagnostische Genauigkeit von PET zur Prüfung der Dignität von Tumoren in der Mamma	Deutsche Universitätsklinik	Prospektive Studie	Siemens-CTI ECAT 951R/31. Injektion von 270-390 MBq FDG. Abschwächungskorrektur durchgeführt, filtered back projection. 2 Untersucher, vollständig verblindet. Differenzierung in wahrscheinlich neg. wahrscheinlich pos. und sicher pos. Außerdem quantitative Auswertung ohne Verblindung, unter Einbeziehung der chirurg. Informationen.	51 Patientinnen, GG nicht bekannt, im Durchschnitt 49,8 Jahre (27 – 74 Jahre, davon 24 prä-menopausal, 6 perimenopausal und 21 postmenopausal), mit auffälliger Mammographie oder tastbaren Knoten in der Brust, eingeplant für chirurgischen Eingriff Einschluss: Alter als 18 Jahre, Ausschluss: Schwangerschaft, Diabetes, Therapie der Brust < 3 Monate vor Untersuchung. 9 Pat. hatten bereits eine Operation an der Brust, 8 wg. Malignom, 1 wg. benignem Tu.	Histopathologie	Insgesamt wurden 72 Läsionen histologisch untersucht. Falls wahrscheinlich pos. als pos. gewertet wurde, ergab sich eine Sensitivität von 83%, eine Spezifität von 84%; PPV: 87%, NPV: 79%, Accuracy 83%; falls wahrscheinlich pos. als neg. gewertet wird ergibt sich eine Sens. von 68% bei einer Spez. von 97%; PPV: 97%, NPV: 70%, Accuracy: 81%.	B

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Avril et al. 1996	Diagnostische Genauigkeit bei der Entdeckung von axillären LK-Metastasen	Deutsche Universitätsklinik	Prospektive Studie	Studie mit Siemens ECAT 951R/31. Injektion von 270-390 MBq FDG, Abschwächungskorrektur durchgeführt. Auswertung durch 2 Untersucher, die hinsichtlich der Vorgeschichte und Vorbefunden verblindet waren. Positiv bei fokaler Anreicherung.	51 Patientinnen, GG nicht bekannt, im Durchschnitt 49,9 Jahre (18 – 74 Jahre, davon 18 prä-menopausal, 11 perimenopausal und 22 postmenopausal), mit neu entdecktem Tumor in der Brust und für einen chirurgischen Eingriff vorgesehen. Ausschluss: Schwangerschaft, <18 Jahre, Diabetes mellitus	Histopathologie (37 Pat.) oder klin. Hinweise auf ausgedehnten Befall (4 Pat., diese wurden als pos. gewertet).	Bei 10 Pat. wurden benigne Tumoren in der Brust festgestellt, bei 37 der 41 Pat. mit Malignom wurde eine Dissektion der Axilla durchgeführt, davon waren 20 positiv. Bei 4 Pat. mit ausgedehntem Befall wurde auf eine Dissektion verzichtet, sie wurden als pos. gewertet. Richtig pos.: 19, Falsch neg.: 5, Richtig neg.: 26, Falsch pos. 1; Sensitivität: 79%. Spezifität: 96%. PPV: 95%; NPV: 84%; Accuracy: 88%	B
Crippa et al. 1998	Diagnostische Genauigkeit bei der Entdeckung von axillären LK-Metastasen	Nationales Krebsforschungsinstitut, Italien	Prospektive Studie	Statische Studie mit General Electric 4096 WB Plus Scanner, Abschwächungskorrektur durchgeführt, filtered back projection. Auswerter nicht beschrieben, verblindet nur gegenüber histopath. Befunden. Positiv bei erhöhter lokalisierter FDG-Aufnahme. Zusätzlich semiquantitative Auswertung mit SUV und Erstellung von ROCs	68 konsekutive Patientinnen, im Durchschnitt 56 Jahre alt (29-84 Jahre), diagnostiziert mit prim. Brusttumor. Alle Pat. waren für Operation der Mamma vorgesehen, und soweit aufgrund der Vorbefunde indiziert, zur axillären LK-Chirurgie. 55 Pat. hatten 1 Fokus, 9 Pat hatten 2 Foci, 4 hatten bilateral Foci. Daher 72 Axillae zu untersuchen. N ₀ : 36 Pat; N _{1a} : 21 Pat.; N _{1b} : 13 Pat; N ₂ : 2 Pat.	Alle der insgesamt 61 operativen Ausräumungen der Axilla wurden histopath. untersucht. 11 wurden als negativ gewertet (8x benigne Läsionen; 3x Ca in situ in den Mammae)	Axilla: 61 Axillae untersucht (im Durchschnitt 21 Knoten), davon 27 positiv und 34 negativ. 11 wurden ohne Operation als neg. gewertet (In der Mamma 8x benigne Läsion und 3x duktales Karzinom in situ). PET: 23 richtig positiv, 4 falsch negativ, 41 richtig negativ, 4 falsch positiv. Sensitivität: 85%, Spezifität: 91%. PPV: 85%, NPV: 91% Accuracy: 89%. Keine patientenbezogene Auswertung. Auswertung der SUV ergab je nach ROC eine niedrige Spezifität (22%), bzw. Sensitivität (15%).	C

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenzttest	Ergebnisse	Qual.
Hathaway et al. 1999	Abklärung von Pat. mit Verdacht auf lokalisiertere Rezipienten mittels einer Kombination von PET und MRT. PET zur Frage der Dignität MRT zur genauen Lokalisation bzgl. der tumorerösen Infiltration von Nerven u./o. Gefäßen und damit zur Fragestellung der Operabilität	Nordamerikanische Universitätsklinik	Retrospektive Studie	Studie mit Advance GE Medical systems, Abschwächungskorrektur durchgeführt. Injektion von 260-370 MBq FDG. Ein einzelner Beobachter für PET, ein anderer für MRT.	10 Patientinnen (45-71 Jahre), die mit V.a. Rezidiv in der Axillaregion überwiesen wurden. Blutglukosewerte zwischen 80 und 140 mg/100 mL.	Kombination aus Chirurgie und klin. Verlauf	Bei 1 Pat. wurde in beiden Verfahren kein V.a. Malignom gestellt, im weiteren Verlauf Rückbildung ohne spez. Therapie. Bei 5 Pat. wurde in beiden Verfahren die Diagnose Malignom gestellt. Bei 4 Pat. wurde mittels PET die Diagnose Malignom gestellt, während im MRT nur eine auffällige Signalintensität ohne Hinweis auf die Dignität festgestellt wurde. Daraufhin wurden 2 Pat nicht operiert aber chemotherapiert, 2 wurden operiert, wobei sich intraoperativ herausstellte, dass eines der beiden Malignome inoperabel war. Es wird nicht deutlich, ob das Vorgehen ohne PET anders gewesen wäre.	D

C.6.3.2 Inhaltliche Diskussion und Bewertung

C.6.3.2.1 Dignität von Tumoren in der Brust

Tabelle 14: Diagnostische Wertigkeit bei Tumoren in der Brust

Dignität von Tumoren in der Brust	Qualität	Läsionen Sens / Spez / Accuracy	Patientinnen Sens / Spez / Accuracy
Dose et al. 1997	B	111 Läsionen 80% / 78% / 79%	84 Patientinnen, Patientinnenbezogene Auswertung fehlt
Hoh et al. 1993	D	Läsionsbezogene Auswertung fehlt	20 Patientinnen. 88% / 33% / 80%
Palmedo et al. 1997	C	22 Läsionen 80% / 86% / 82%	20 Patientinnen 79% / 83% / 80%
Nieweg et al. 1993	D	Nicht berechnet	Nicht berechnet
Nitzsche et al. 1993	D	Nicht berechnet	Nicht berechnet
Scheidhauer et al. 1996	C	30 Läsionen 91% / 86% / 90%	30 Patientinnen 91% / 86% / 90%
Adler et al. 1993	D	35 Läsionen 96% / 100% / 97%	28 Patientinnen, Patientinnenbezogene Auswertung fehlt
Avril et al. 1996	B	72 Läsionen 83% / 84% / 83%	51 Patientinnen, Patientinnenbezogene Auswertung fehlt

Acht der eingeschlossenen Studien untersuchten die Dignität von Tumoren in der Brust bei vorbestehendem V.a. Malignom (in der Regel auffällige Mammographie). Nur 2 Studien verfügten über eine Studienpopulation von mehr als 50 Patientinnen. Bezogen auf Läsionen lag die Sensitivität zwischen 80% und 96%, die beiden größten Studien hatten eine Sensitivität von 80%, bzw. 83%. Auf der Ebene der Patientinnen lagen die Werte für die Sensitivität zwischen 79% und 91%. Ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen anderer diagnostischer Verfahren war aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns nicht möglich.

Der Aufwand, bzw. die Belastung für die Patientin bei der Durchführung des derzeitigen Goldstandards, der Biopsie mit anschließender histopathologischer Aufarbeitung, steht in einer vertretbaren Relation zum möglichen Ergebnis (Malignom). Die hier gefundene Sensitivität von etwa 80% bei den beiden größeren Studien ist zu niedrig um den Verzicht auf eine Biopsie bei negativem PET-Befund zu rechtfertigen.

Insofern wird die Prüfung der Dignität von Tumoren in der Mamma keine Auswirkungen auf das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen haben und stellt daher keine angemessene Indikation für die Untersuchung mit PET dar.

C.6.3.2.2 Entdeckung von axillären Lymphknotenmetastasen

Tabelle 15: Diagnostische Wertigkeit von axillären Lymphknotenmetastase beim primären Mammakarzinom

Entdeckung von axillären Lymphknotenmetastasen	Qualität	Patientinnen, bzw. Axillae Sens / Spez / Accuracy
Adler et al. 1997	C	52 Axillae 95% / 66% / 77%
Hoh et al. 1993	D	14 Patientinnen 67 % / 100% / 79%
Palmedo et al. 1997	C	5 Patientinnen 100% / 100% / 100%
Scheidhauer et al. 1996	C	18 Patientinnen 100% / 89% / 94%
Smith et al. 1998	C	50 Patientinnen 90% / 97% / 94%
Utech et al. 1996	B	124 Patientinnen 100% / 75% / 84%
Avril et al. 1996	B	51 Patientinnen 79% / 96% / 88%
Crippa et al. 1998	C	72 Axillae 85% / 91% / 89%

Die größte Studie mit 124 eingeschlossenen Patientinnen fand eine sehr gute Sensitivität von 100%, bei einer Spezifität von 75%. In den anderen Studien konnten diese Werte jedoch nicht bestätigt werden. Im Vergleich zu der Einschätzung der Dignität von Brusttumoren ist die Relevanz aus Sicht der Patientinnen hier höher, da die übliche Vorgehensweise, eine Dissektion der Axilla mit der Entfernung von meist mindestens 8-10 Lymphknoten, z.T. erhebliche postoperative Konsequenzen mit sich führen kann.

Einige Autoren (z.B. Crippa et al. 1998) sehen eine mögliche Indikation beim „early breast cancer“, bei dem die Wahrscheinlichkeit einer axillären Metastasierung bei ca. 3% läge. Hier könnte PET sowohl zum präoperativen Staging, wie auch zum Monitoring eines axillären Rezidivs eingesetzt werden. Andere Autoren (Avril et al. 1996) warnen jedoch vor dieser Indikation, da es sich zeigte, dass gerade in der Gruppe der Patientinnen mit geringem Risiko einer axillären Metastasierung die Sensitivität des Verfahrens besonders niedrig gewesen sei. Eine negative PET-Untersuchung würde also eine Axilladissektion bisher nicht ersetzen können.

Auch bei dieser Indikation kann aufgrund der aktuellen Datenlage eine Untersuchung mit PET in der regulären Versorgung zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden. Eventuell ließen sich durch methodisch sorgfältige, möglichst multizentrische Studien mit vorheriger Power-Kalkulation spezifische Gruppen von Patientinnen identifizieren, die von einer solchen Untersuchung tatsächlich klinisch profitieren würden.

C.6.3.2.3 Entdeckung von Fernmetastasen

Tabelle 16: Diagnostische Wertigkeit von Fernmetastasen beim primären Mammakarzinom

Entdeckung von Fernmetastasen	Qualität	Läsionen Sens / Spez / Accuracy	Patientinnen Sens / Spez / Accuracy	Management
Schirrmeister et al. 1999 Studie nur für Knochenmetastasen	D	Nicht berechnet	Nicht berechnet	34 Patientinnen PET führte in 4 von 34 Pat. zu einer Änderung des Therapiemanagements gegenüber der Diagnose mit Knochenszintigraphie alleine.
Nitzsche et al. 1993	D	Nicht berechnet	Nicht berechnet	
Scheidhauer et al. 1996	C		30 Patientinnen 100% / 100% 100%	Lt. Abstract wurden durch PET bei 3 Pat. weitere diagnostische Maßnahmen induziert; im Text nicht nachvollziehbar.

Bei der Suche nach Fernmetastasen könnte die PET eine wichtige Rolle einnehmen, da anders als bei den vorhergehenden Indikationen kein vergleichsweise aussagekräftiger Goldstandard existiert. Die Ergebnisse der 3 vorliegenden Studien sind jedoch sehr vorsichtig zu interpretieren, da in 2 der Studien (Schirrmeister et al. 1999; Scheidhauer et al. 1996) die Wahl des Referenzstandards sehr problematisch ist, und in der Studie von Nitzsche et al. (1993) lediglich 3 Patientinnen auf Fernmetastasen untersucht wurden.

In der Suche nach Fernmetastasen könnte prinzipiell eine wichtige Indikation liegen, es fehlen jedoch methodisch hochwertige Studien. Als Referenzstandard sollte ggf. verstärkt die Verlaufsbeobachtung hinzugezogen werden.

C.6.3.2.4 Suche nach Rezidiven

Tabelle 17: Diagnostische Wertigkeit bei Rezidiven nach primärem Mammakarzinom

Rezidive	Lokales Rezi- div Sens / Spez / Acc	Lymphknoten Sens / Spez / Acc	Knochen Sens / Spez / Acc	Lunge Sens / Spez / Acc	Leber Sens / Spez / Acc
Bender et al. 1997 (75 Pat.)	80% / 96% / 92%	97% / 91% / 93%	100% / 98% / 99%	83% / 97% / 96%	100% / 97% / 97%

In der einzigen eingeschlossenen Studie zur Suche nach Rezidiven wurden nach Angaben der Autoren unter Routinebedingungen mit der PET im Vergleich zu MRT und / oder CT höhere Sensitivitäten in den Lymphknoten, Knochen und Leber (hier allerdings nur 2 Fälle), jedoch geringere Sensitivitäten bei lokalen Rezidiven und in der Lunge gefunden. Es bleibt jedoch unklar, ob den Untersuchern bei der Auswertung von PET die Ergebnisse von CT / MRT bekannt waren. Auch die genaue Zahl der Untersuchungen mit MRT bzw. CT wird nicht genannt. Eine patientenbezogene Auswertung fehlt.

Hier wären Untersuchungen mit strikten Studienprotokollen notwendig, in denen ein klar definiertes „standardisiertes Vorgehen“ mit der PET-Untersuchung verglichen wird. Das Design sollte es ermöglichen, abzuschätzen, inwieweit PET als additive oder substituierende Maßnahme in Frage kommt. Denkbar wäre es beispielsweise, die Bilder zum einen einer Gruppe von gegenüber den anderen Ergebnissen verblindeten Auswertern zu geben (mit der Fragestellung der Substitution), während eine andere Gruppe die Bilder der PET unter Kenntnis der anderen bildgebenden Verfahren interpretiert (Fragestellung als additives Verfahren). Der zusätzliche Nutzen sollte zunächst daran gemessen werden, in wie vielen Fällen PET tatsächlich zu einer Änderung im Management führt.

Aufgrund der bisherigen Studienlage kann keine Empfehlung zur Durchführung einer PET-Untersuchung zur Rezidivsuche beim Mammakarzinom abgegeben werden.

C.6.3.2.5 Nutzen der PET für die Therapieplanung

Tatsächlich vorgenommene Änderungen in der Therapieplanung aufgrund einer Untersuchung durch PET wurden nur in 2 Studien beschrieben (Schirrneister et al 1999; Scheidhauer et al 1996). In der Studie von Schirrneister et al. kam es bei 4 von 33 Patienten zu einer Änderung, die Wahl des Referenzstandards war jedoch problematisch. In der Studie von Scheidhauer et al. kann die dort angegebene Änderung der Therapieplanung aus der Publikation heraus nicht nachvollzogen werden. Vor diesem Hintergrund können über den tatsächlichen Nutzen der PET in Bezug auf die Therapieplanung keine verlässlichen Aussagen getroffen werden.

C.6.3.2.6 Bestimmung der Hormonrezeptoreigenschaften

Zu dieser Indikation wurde lediglich eine Studie (Mortimer et al 1996) eingeschlossen. Die Studie war aufgrund der geringen Patientenzahl und kurzen Nachbeobachtungszeit nicht geeignet klinisch relevante Ergebnisse zu erzeugen. Das Verfahren muss daher zur Zeit als experimentell eingestuft werden.

C.6.4 PET in der Diagnostik des malignen Melanoms

Für diese Übersicht wurden 2 Metaanalysen auf der Basis systematischer Reviews, ein HTA und 12 (von 22) Primärstudien eingeschlossen. Die Mehrzahl der identifizierten und eingeschlossenen Studien untersuchte die diagnostische Genauigkeit der PET in der Identifizierung von Metastasen. Dies ist für ein korrektes Staging des Patienten und die damit verbundene Therapieentscheidung von großer Bedeutung. Inwieweit PET tatsächlich einen Einfluss auf diese Therapieentscheidung hatte, wurde jedoch nur in 2 Studien explizit untersucht (Jadvar et al. 2000; Damian et al. 1996) in einigen anderen Studien wurde dieser Aspekt betrachtet, ohne jedoch primäre Fragestellung zu sein.

C.6.4.1 Darstellung der Ergebnisse

C.6.4.1.1 Ergebnisse der Metaanalysen

Schwimmer et al. führten einen systematischen Review und eine Metaanalyse mit folgenden Zielen durch: 1) Durchsicht und Beurteilung der vorhandenen Literatur mit Hilfe von vorformulierten Leitlinien, 2) Beurteilung der Literatur hinsichtlich der Möglichkeit einer Anwendung im Rahmen von Kosten-Effektivitätsstudien, 3) Durchführen einer Meta-Analyse zur Bestimmung von Sensitivität, Spezifität und der Konsequenzen im Hinblick auf das Management der Patienten.

Methode: Die Literatursuche beschränkte sich auf eine Recherche in den Datenbanken Medline und Healthstar (= Medline Plus) von 1980-1999. In 3 unabhängigen Suchen wurden zunächst die Keywords „PET“ und „melanoma“, in einer zweiten Runde „FDG“ und „metastatic melanoma“ und in der dritten Runde „positron emission tomography“ und „melanoma“ eingegeben. Insgesamt wurden zunächst 89 Artikel identifiziert. Unter diesen Artikeln wurden diejenigen ausgewählt, die (a) über Ergebnisse zu der Untersuchung von Patienten mit einem kutanen Melanom mit FDG-PET berichteten und/oder (b) Änderungen im Management dieser Patienten nach Untersuchung mit FDG-PET beschrieben. Dadurch reduzierte sich die Zahl der Artikel auf 19. Von diesen 19 Artikeln wurden 6 Artikel aus formalen Gründen ausgeschlossen: 3 Artikel waren Fallbeschreibungen, 2 beschrieben das uveale, bzw. das mukosale Melanom und bei einem Beitrag handelte es sich um einen Fallbericht.

Alle Artikel wurden von 6 Reviewern unabhängig voneinander ausgewertet. Nach der Auswertung wurden die Ergebnisse den anderen Reviewern zugänglich gemacht und verglichen. Abweichungen wurden diskutiert bis ein Konsens zustande kam.

Die Kriterien der „United States Medical Payer“ zur Beurteilung von Studien dienten als Basis für die Entwicklung eigener Leitlinien zur Einteilung der Qualität der Studien. Die zu extrahierenden Daten wurden in 46 Items klassifiziert, die in die folgenden 5 Kategorien unterteilt wurden: Eigenschaften der zu untersuchenden Population, Design und Verlauf der Studie, technische Faktoren, Genauigkeit der Diagnose, und Patientenmanagement. Für jeden Artikel wurden die 46 Items hinsichtlich ihrer Informationsgüte bewertet: Dafür wurden die Kategorien „Information adäquat vorhanden“, „Information teilweise vorhanden“, „Information nicht vorhanden“ oder „Trifft nicht zu“ verwendet. Anschließend wurden für jeden Artikel die Bewertungen der Items addiert und der Anteil der Bewertungen ermittelt. So lag beispielweise bei 5 der 13 Artikel der Anteil der Kategorie „Information adäquat vorhanden“ oberhalb von 50%. Letztlich hatte diese Bewertung aber keine weitere Auswirkung auf die Analyse der Daten. Alle 13 Studien wurden dafür berücksichtigt, ohne dass Einschränkungen oder eine Gewichtung vorgenommen wurden.

Für die Metaanalyse wurden Studien verwendet, die Aussagen über dieselbe Körperregion und denselben zu zählenden Parameter (d.h. Patienten, Läsionen oder Regionen) machten und das Erstellen einer Vierfeldertafel ermöglichten. Dies betraf 8 der 13 Studien (davon wurde eine Studie zweimal gezählt). Für die Berechnung der Effektschätzer für Sensitivität und Spezifität wurden die Werte aus den Vierfeldertafeln einfach aufaddiert und als „gewichtete Mittelwerte“ gepoolt. Sensitivitätsanalysen

wurden nicht vorgenommen. Von den Autoren geplante SROC-Kurven wurden nicht erstellt.

Diese Vorgehensweise entspricht nicht dem derzeit international anerkannten Stand der Durchführung von diagnostischen Metaanalysen, aus diesem Grund werden die Ergebnisse der Metaanalyse nicht berücksichtigt.

Mijnhout et al. (2001) führten einen systematischen Review und eine Metaanalyse mit folgenden Zielen durch: Hauptziel war die Berechnung der Wertigkeit von FDG-PET zur Diagnose von Metastasen und Rezidiven beim malignen Melanom getrennt nach verschiedenen Erkrankungsstadien. Unterziele waren die Beurteilung und Beschreibung der Qualität der Primärstudien, die Identifizierung von Erkenntnislücken und – wenn möglich – einen Beitrag zu der Entwicklung von Leitlinien zur Nutzung von PET zu leisten.

Methode: Die Literatursuche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Current Contents im Juli 1999 durchgeführt. Es wurden keine sprachlichen Einschränkungen vorgenommen. In MEDLINE wurden die MeSh-Begriffe "skin neoplasms" und "melanoma", in EMBASE "skin cancer" und "Melanoma" verwendet. Für die Suche in Current Contents wurden die Begriffe "melano\$", "skin neoplasm\$", "skin cancer\$" und "cutaneous neoplasm\$" herangezogen. Die Bibliographien der identifizierten Literatur wurden nach weiteren Hinweisen durchsucht. Unpublizierte Studien und Conference Proceedings wurden nicht berücksichtigt.

Einschlusskriterien waren: 1) Klinische Studie zu FDG-PET, 2) mindestens 10 Patienten untersucht, 3) histologisch nachgewiesenes kutanes Melanom und 4) Sensitivität und Spezifität sind angegeben oder können anhand der Daten bestimmt werden. Ausgeschlossen wurden 1) Studien zum okularen Melanom, 2) Studien die nicht FDG als Tracer verwendeten, 3) Studien an Tieren und 4) Abstracts, Reviews, Editorials, Briefe und Kommentare.

2 Untersucher bestimmten unabhängig voneinander die Qualität der Studien, Diskrepanzen wurden anschließend im Konsens gelöst. Die verwendeten Kriterien entsprachen einem modifizierten Verfahren der Cochrane-Gruppe zu Diagnosestudien (eine detaillierte Darstellung der Kriterien findet sich im Artikel). Die Kriterien lassen sich den beiden Kategorien "Interne Validität" und "Externe Validität" zuordnen.

Die Datenextraktion wurde nach einem standardisierten Verfahren durch die beiden Untersucher unabhängig voneinander durchgeführt. Extrahiert wurden Charakteristika der Patienten, Eigenschaften des PET-Scanners, das Vorgehen und die Outcome-Parameter.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 82 Studien identifiziert, davon wurden 67 nach Lektüre von Titel und Abstract ausgeschlossen. Von den verbleibenden 15 Artikeln wurden 3 Studien aufgrund von unvollständigen Daten und eine Studie wegen Überlappung in der Studienpopulation ausgeschlossen. Die übrigen 11 Studien wurden mittels eines Frameworks zur Bestimmung des "levels of evidence" nach Fletcher und Sackett qualitativ begutachtet (revidierte Version vom 17.9.98 nach: URL: <http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html>). 7 Studien konnten quantitativ ausgewertet werden und mittels einer Metaanalyse wurden Sensitivität und Spezifität statistisch

gepoolt. Das diagnostische Odds ratio (DOR) wurde berechnet und eine Summary receiver operating characteristic curve (SROC) erstellt.

Interne Validität der eingeschlossenen Studien: Nur in 2 der 11 Studien wurde bei allen Patienten ein valider Referenztest durchgeführt. In lediglich einer Studie wurde FDG-PET vollständig verblindet gegenüber dem Referenztest ausgewertet, in 8 von 11 Studien wurde der Referenztest nur in einer selektierten Patientengruppe durchgeführt.

Externe Validität: Das Patientenspektrum und die Einschlusskriterien waren meist beschrieben, die Ausschlusskriterien fehlten dagegen bei der Mehrzahl der Studien. Die Definition eines positiven Befundes war in 8 Studien vorhanden aber nur in 3 Studien wurde die Auswertung vollkommen unabhängig von anderen klinischen Informationen durchgeführt.

Qualitative Bewertung: Gemäß der verwendeten Einteilung wurden 10 der 11 Studien auf das Evidenzlevel 4 eingestuft (auf einer Skala von 1-5, wobei 1 dem höchsten und 5 dem niedrigsten Evidenzlevel entsprach). Der Grund für die niedrige Einstufung war meist, dass der Referenztest nicht vollkommen unabhängig von FDG-PET ausgewertet wurde. Lediglich die Studie von McFarlane wurde besser eingestuft (2b).

Quantitative Bewertung: 7 Studien wurden in die Metaanalyse einbezogen. Eine der Studien (Wagner et al. 1999) verwendete die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB) als Referenztest und es wurde lediglich eine Sensitivität von 17% ermittelt. Aufgrund eines signifikanten Tests auf Heterogenität wurde diese Studie bei den folgenden Berechnungen getrennt von den anderen ausgewertet.

Die gepoolte Sensitivität der übrigen 6 Studien betrug 78% (95% CI, 70%-84%), die Spezifität 88% (95% CI, 82%-92%) und das gepoolte Diagnostische Odds Ratio lag bei 33,1 (95% CI, 21,8-54,0). Die Meta-Regressionsanalyse zeigte keine Assoziation mit den Cut-Off-Punkten, oder mit einer der anderen Kovariaten. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass FDG-PET für das systemische Staging bessere Ergebnisse aufwies als für das regionale Staging (Unterschied nicht signifikant).

Diskussion:

In der Diskussion weisen die Autoren vor dem Hintergrund der niedrigen Evidenzlevel darauf hin, dass die Ergebnisse der Studien sehr zurückhaltend zu interpretieren sind. Die Studie welche die Sentinel Lymphknotenbiopsie als Referenztest wählte, zeigte, dass FDG-PET zur Metastasensuche in regionalen Lymphknoten wahrscheinlich ungeeignet sei. Die Tatsache, dass dabei insbesondere kleine Metastasen übersehen wurden, lässt vermuten, dass in anderen Organen ein ähnliches Problem bestehen könnte, jedoch aufgrund unzureichender Referenztests nicht als solches erkannt wurde. Als Ersatz für die SNB wird PET daher nicht empfohlen.

Eine Bewertung der möglichen Rolle von PET im Staging von Patienten konnte nicht vorgenommen werden, da ein Vergleich mit alternativen diagnostischen Testverfahren (Ultraschall, CT, MRT) anhand der vorliegenden Studien nicht möglich war.

Die Autoren nehmen aufgrund der z.T. gravierenden methodischen Probleme, wie dem Fehlen eines validen Referenztests, oder dem Fehlen von unabhängiger, verblindeter Auswertung, an, dass die relativ guten Werte für Sensitivität und Spezifität

eine Überschätzung darstellen. Sie argumentieren, dass die Studie von MacFarlane zeige, dass es durchaus möglich gewesen wäre, qualitativ hochwertige Studien durchzuführen. Sie empfehlen für zukünftige Studien daher insbesondere eine verblindete und unabhängige Auswertung.

Kommentar: Es handelt sich um ein sorgfältig recherchiertes und durchgeführtes Review. Die Kriterien zur Auswahl der Studien sind nachvollziehbar und relevant. Im Vergleich zu dem hier durchgeführten Review ist die Studie von Boni et al. (1995) nicht aufgeführt, die Studie von Eigved et al. (2000) erschien erst nach dem Ende der Recherche. Abweichend ist das Vorgehen im Umgang mit retrospektiven Studien, die zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität von uns nicht berücksichtigt wurden. Leider wird nicht detailliert erläutert, aus welchen Gründen 4 Studien nicht für die quantitative Analyse berücksichtigt wurden, insbesondere für die Studie von Rinne et al. ist dies nicht nachvollziehbar. Die Schlussfolgerungen entsprechen im wesentlichen denen unseres Reviews.

Der HTA-Report von AÉTMIS (Dussault et al. 2001) schloss insgesamt 8 Primärstudien ein. Die zusammenfassende Analyse vorliegender anderer HTA-Berichte und der ergänzend recherchierten Studien ergab folgende Schlussfolgerungen:

PET ist anerkannt für die Indikationen:

- Detektion von extralymphatischen Metastasen im Rahmen des initialen oder postoperativen Staging
- Evaluation potentiell behandelbarer Rezidive

PET ist nicht anerkannt für die Indikationen:

- Diagnostik der Primärläsion
- Detektion von LK-Metastasen

C.6.4.1.2 Ergebnisse der Primärstudien

Es wurden 22 Primärstudien seit 1990 identifiziert, von denen 12 eingeschlossen wurden. 10 Studien wurden ausgeschlossen, die Gründe sind im Anhang aufgeführt.

Boni et al. (1995): Prospektive Studie mit 15 Patienten zur diagnostischen Genauigkeit von PET. Grundgesamtheit, Ein- oder Ausschlusskriterien nicht definiert. 2 der 3 falsch negativen waren Hautmetastasen unter 3 mm, die keine erhöhte FDG-Aufnahme aufwiesen. Unter den falsch positiven waren 2 Läsionen, die auf eine Entzündung zurückzuführen waren. Abweichend von anderen Studien wurden alle Lungenmetastasen richtig erkannt.

Eigved et al. (2000): 38 konsekutive Patienten mit kutanem Melanom Stadium II und III wurden aufgenommen. Ein- und Ausschlusskriterien sind nicht benannt. Vergleich von PET mit anderen diagnostischen Verfahren gegen Histologie, bzw. klinischem Verlauf. Bessere Sensitivität und Spezifität für PET, wobei PET bei allen Patienten, CT und Ultraschall nur bei klinischem Verdacht eingesetzt wurden. Schlussfolgerung: PET ist in der Lage okkulte Metastasen besser zu identifizieren als konventionelle Staging-Verfahren.

Gritters et al. (1993): 12 Patienten, Grundgesamtheit nicht angegeben. Klare Einschlusskriterien. Referenztest: Histologie, diverse bildgebende Verfahren und klini-

schem Verlauf. Genauer Anteil der histologisch gesicherten Diagnosen nicht bekannt, Nachbeobachtungszeit nicht angegeben. Schlussfolgerung der Autoren: Verfahren ist gut geeignet zur Entdeckung von Metastasen außerhalb der Lunge. Ergebnisse sollten jedoch durch größere Studien bestätigt werden.

Holder et al. (1998): Prospektive Studie mit 76 Patienten zur diagnostischen Genauigkeit und zur klinischen Nützlichkeit von PET. Zunächst Unterteilung in Gruppe 1 (63 Pat.), bei denen PET, CT, MRT zum Staging für Immuntherapie durchgeführt wurde und Gruppe 2 (13 Patienten, sog. „nonprotocol patients“) bei denen lediglich zur klin. Evaluation durchgeführt wurde. Diese Unterscheidung wird bei der Auswertung nicht wieder aufgegriffen.

Klarer Referenzstandard, Ausschlusskriterium beschrieben (Blutglukose über 100mg/dL) aber Zahl der ausgeschlossenen Patienten nicht ersichtlich. Die Auswerter waren nicht verblindet, die Kriterien für einen positiven bzw. negativen Befund sind nicht benannt. Anders als angekündigt fehlen Daten / Ergebnisse zum klinischen Nutzen von PET. Schlussfolgerung der Autoren: Sehr hohe Sensitivität und gute Spezifität, für alle Regionen außer den Lungen (hier: gleich gut) besser als CT.

Lindholm et al. (1995): Machbarkeitsstudie mit 10 Patienten. C-Methionin wurde als Tracer benutzt. Eine Verblindung ist nicht beschrieben. Schlussfolgerung der Autoren: PET mit C-Methionin ist gut geeignet, um Läsionen über 1,5 cm zu lokalisieren. Die Aussagekraft dieser Studie ist stark eingeschränkt, da nur bereits bekannte Läsionen untersucht wurden.

Macfarlane et al. (1998): 23 Patienten, Grundgesamtheit nicht bekannt. Klare Ein- und Ausschlusskriterien, klarer Referenzstandard, transparente Darstellung. Schlussfolgerung der Autoren: Gutes Instrument zum Staging, Mikrometastasen können jedoch nicht erfasst werden.

Rinne et al. (1998): Studie mit 100 Patienten, Grundgesamtheit nicht angegeben, mit sorgfältigem Design und guter Berichtsqualität. Schlussfolgerung der Autoren: PET ist bei der Diagnostik von Metastasen des malignen Melanoms hinsichtlich der Sensitivität und der Spezifität den konventionellen Verfahren der Diagnostik überlegen. Organspezifisch: Gut geeignet für die Entdeckung von Metastasen in Lymphknoten, Abdomen, Leber, Knochen. Eingeschränkt im Mediastinum, jedoch besser als konventionelle Verfahren. In den Lungen gegenüber dem CT unterlegen. Im Gehirn wurden die beiden Metastasen als richtig positiv erkannt. Prinzipiell bietet die PET den Vorteil der Untersuchung des ganzen Körpers, dadurch werden häufig Metastasen auch an unerwarteter Lokalisation gefunden. 8 der 100 Patienten wurden aufgrund der ausschließlich in der PET gefundenen Metastasen nicht operiert, sondern einer Chemotherapie zugeführt. Schlussfolgerung der Autoren: Zukünftige Studien sollten die Kosten-Effektivität untersuchen, um die Stellung der PET gegenüber anderen Methoden im Staging des Melanoms besser definieren zu können.

Steinert et al. (1995): 33 konsekutive Patienten. Referenz ist Histologie oder ein anderes bildgebendes Verfahren. Schlussfolgerung der Autoren: PET war in dieser Studie eine Bereicherung der Diagnostik, eine Überprüfung durch größere Studien ist jedoch nötig.

Wagner et al. (1997): Geringe Patientenzahl, Grundgesamtheit nicht angegeben, Staging-Situation der Patienten nicht beschrieben (lediglich für die positiven Befunde

= Stadium III). Schlussfolgerung: PET hat eine hohe Sensitivität und Spezifität für regionale Metastasen bei entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien (hier: Operation wg. klinischem Verdacht geplant ohne offensichtliche Metastasen). Vgl. mit CT/MRT nicht durchführbar (historisch), wird hier nicht berücksichtigt.

Wagner et al. (1999): 98 Lk-Gebiete in 70 Patienten wurden gegen den Goldstandard Sentinel Lymphknoten Biopsie untersucht. 2 verschiedene Protokolle, die im Ergebnis- und Diskussionsteil nicht wieder aufgenommen werden. Die Sensitivität zur Entdeckung von Metastasen ist niedrig, insbesondere bei Patienten, die vor der Studien den Stadien I und II zugeordnet werden. Schlussfolgerung der Autoren: PET ist nicht geeignet zur Suche nach okkulten Metastasen in regionalen Lymphknoten und kann von daher bei Patienten in den Stadien I und II, sowie bei nicht-metastasierten Patienten im Stadium III, keinen relevanten Beitrag zum Staging leisten.

Damian et al. (1996): Retrospektive Studie. 100 konsekutive Patienten, Grundgesamtheit nicht benannt. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind nicht angegeben, ebenso fehlen Informationen zu den Stadien. Der Referenztest ist eine Kombination aus Klinik und bildgebenden Verfahren, die Vorgehensweise ist uneinheitlich. Schlussfolgerung der Autoren: PET beeinflusste das Verfahren in 22 der 100 Patienten. Bei kritischer Sicht scheint es sich jedoch in 17 dieser Patienten lediglich um eine Bestätigung bereits beschlossener Vorgehensweisen. Bei 4 Patienten wurde auf einen operativen Eingriff aufgrund der durch PET festgestellten fortgeschrittenen Metastasierung verzichtet, bei einem Patienten wurde eine bisher unbekannte Metastase identifiziert und anschließend erfolgreich behandelt.

Jadvar et al. (2000): Retrospektive Studie mit der Fragestellung, ob eine PET-Diagnose zu einer Veränderung in der Behandlung geführt hat. Keine Verblindung des Untersuchers. PET führte in 3 Fällen (8%) zu einer Änderung im Management des Patienten.

Tabelle 18: Übersicht über zusätzlich identifizierte Primärstudien PET beim Melanom

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Boni et al. 1995	Diagnostische Genauigkeit von PET gegen Kombination aus Klinik, bildgebenden Verfahren und Pathohistologie	Schweizer Universitätsklinik	Prospektive Studie	Advance Pet scanner, GE Medical Systems. Injektion von 260-370 MBq FDG. Auswertung durch einen Radiologen, verblindet für die Anamnese	15 Patienten (6 Männer und 9 Frauen im Alter von 28-73 (Durchschnitt 54,8) mit V.a. oder bestätigten Metastasen wurden aufgenommen. Kein Patient mit Diabetes	Kombination aus Klinik, Röntgen, Thorax, und Ultraschall von Abdomen und LK bei allen Patienten. Bei Verdacht Untersuchung mit CT und MRI. Bei unklaren Befunden (8x) Biopsie und Histopathologie	Von 33 malignen Läsionen wurden 30 richtig identifiziert, 3 waren falsch negativ. Von 6 benignen Läsionen wurden 4 als richtig negativ erkannt, 2 waren falsch positiv. Dies ergibt eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 66,7%. PPV: 94%, NPV: 57%, Accuracy: 87%. 2 Läsionen konnten nicht untersucht werden und bleiben unberücksichtigt. Eine patientenbezogene Auswertung wurde nicht vorgenommen.	C
Eigthved et al. 2000	Vergleich von PET mit konventioneller Diagnose (klinische Untersuchung, CT, Ultraschall, Radiographie, Leberfunktions-tests) gegen Referenztest: Kombination aus Histologie und klinischem Follow up	Universitäts-hospital Kopenhagen	Prospektive Studie. Pat. konsekutiv nach Melanomresektion aufgenommen	Statische Studie mit GE Advance PET scanner. Im Mittel wurden 357 MBq an FDG injiziert. Interpretation mit filtered back projection. Verblindete qualitative Auswertung durch 3 erfahrene Untersucher	38 Patienten (19 Männer und 19 Frauen) im Durchschnitt 56 Jahre (21-80), aufgenommen zwischen 12/93-10/95, nachbeobachtet bis 6/99. Ein-/Ausschlusskriterien nicht benannt	Positiv bei positiver Histologie oder ersatzweise bei progredienter klinischer Symptomatik in der Nachbeobachtungszeit (bis 6/99)	Histologie von 29 Patienten erhältlich, 9 Patienten stimmten entweder nicht zu oder eine LK-Entfernung war aus anatomischen Gründen nicht möglich. Patientenbezogene Ergebnisse (da lt. Autoren bei 5 Patienten mit multiplen Metastasen eine genaue Zählung nicht möglich war): Sensitivität: 97 %, Spezifität 56%, PPV 86%, NPV 83%, Accuracy 87%. Andere Verfahren verglichen mit Histologie/klin. Verlauf: Sensitivität: 62 %, Spezifität 22%, PPV 72%, NPV 15%.	C

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Griffers et al. 1993	Diagnostische Genauigkeit von FDG-PET zur Entdeckung von Metastasen	Nordamerikanische Universitätsklinik	Prospektive Studie	Siemens-CTI ECAT 931, Attenuation maps. Injektion von 10 mCi FDG, filtered back projection. Auswertung durch 2 erfahrene Untersucher, unabhängig voneinander. Ergebnisse anderer bildgebender Verfahren waren zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht bekannt. Vierstufiger Score (0-3; 2 und 3 = positiv). Quantitative Auswertung für Läsionen > 1,5 cm	12 Patienten (8 Männer, 4 Frauen), Durchschnittsalter 53 Jahre. Einschluss: Melanom > 2,5 mm (entspricht mind AJCC Stadium II), Funktion von Nierenmark, Nieren, Endokrinum und Leber unauffällig. Serum-Glucose Werte waren bei allen Patienten normal. Keine klin. Hinweise auf fokale oder systemische Infektionen. Melanom meist neu diagnostiziert, 2 der vor-diagnostizierten Patienten waren bereits behandelt worden (Abstand >3 Wochen)	Kombination von Biopsie, CT, Radiographie, Lymphoszintigraphie. Biopsie in 9 von 12 Patienten, genaue Zahl der Biopsien nicht bekannt.	Abdomen: 15 von 15 Läsionen richtig positiv erkannt. Oberflächliche Lymphknoten: 7 von 7 Läsionen als richtig positiv, 6 von 6 Regionen als richtig negativ erkannt. Haut: 2 richtig positiv, 1 falsch positiv. Lunge 4 richtig positiv, 23 falsch negativ. Weichteilgewebe: 2 richtig positiv. 8 der im PET als positiv klassifizierten Läsionen konnten weder bestätigt noch widerlegt werden. Sensitivität und Spezifität außerhalb der Lunge sehr hoch, in der Lunge unzureichend. Aufgrund der Heterogenität wird auf eine zusammenfassende Berechnung verzichtet.	C
Holder et al. 1998	Diagnostische Genauigkeit von PET und „clinical utility“, verglichen mit CT gegen kombinierten Referenzstandard aus CT, Histopathologie und klin. Verlauf	Nordamerikanische Klinik	Prospektive Studie	Siemens/CTI ECAT 951-R. Injektion von 12-20 mCi FDG. Auswertung durch 2 nicht-verblindete Radiologen	103 PET scans in 76 Patienten, mit Stadium II – IV AJCC. Gruppe 1 (63 Pat.) hatte PET, CT, MRI zum Staging für Immuntherapie. Bei Gruppe 2 (13 Patienten, sog. „nonprotocol patients“) wurde PET nur zur klin. Evaluation durchgeführt. Diese Unterscheidung wird bei der Auswertung nicht wieder aufgegriffen. Bei Nüchternblutzucker > 100mg/dL Ausschluss oder Wiedervorführung nach adäquater Behandlung	Kombination aus CT, MRI und Histopathologie. Bei positivem CT oder PET wurde mindestens eine Läsion histopathologisch untersucht	Richtig positiv: 49, falsch positiv: 8; Richtig negativ: 40; Falsch negativ: 3 Sensitivität: 94%; Spezifität: 83 %. PPV: 86% NPV: 93% Accuracy 100%.	C
Lindholm et al. 1995	Machbarkeitsstudie zum Einsatz von PET mit C-Methionin zur Diagnose von malignen Melanomen	PET-Zentrum in Finnland	Prospektive Studie	Dynamische Studie mit Siemens CTI ECAT 931/08-12. Injektion von ca. 250 MBq C-Methionin. Abschwächungskorrektur durchgeführt, Verblindung nicht beschrieben.	10 Patienten davon 2 Pat. mit primärem und 8 mit metastasierendem Melanom. Insgesamt 27 zu evaluierende Läsionen.	Alle Läsionen wurden histopathologisch bestätigt.	22 von 27 vorher bekannten Läsionen wurden richtig erkannt, 5 Läsionen (alle unter 1,5 cm Durchmesser) wurden nicht erkannt. Von 14 Lungenmetastasen wurden 9 erkannt. Keine falsch positiven.	D

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Macfarlane et al. 1998	Sensitivität und Spezifität in der Diagnose von Metastasen in regionalen LK-Gebieten	Nordamerikanische Universitätsklinik	Prospektive Studie	Dynamische Studie mit Siemens ECAT 921 oder 931. Injektion von 10mCi FDG. Interpretation mit filtered back projection. Unabhängige Auswertung durch 2 erfahrene Untersucher. Untersucher waren verblindet, wussten lediglich, ob der Patient operiert worden war oder nicht. Primär qualitative Auswertung mit vierstufigem Score. Parallel dazu quantitative Auswertung mit SUV	23 erwachsene Patienten (18 Männer und 5 Frauen) Keine Aussage zur Grundgesamtheit. Einschlusskriterien: Primäresion größer als 1,5mm (= mind. Stadium II), vorgesehen für elektive LK-Resektion oder unabhängig von der Größe der Primärläsion falls LK-Beteiligung bekannt. Ausschlusskriterien: Schwanger oder stillend, chemotherapeutische oder radioaktive Vorbereitung, lokal aktive oder systemische Infektion. Andere maligne Erkrankung in der Anamnese. Alle untersuchten Patienten hatten normale Serum-Glukose Werte.	Extensive Entfernung der LK aus 24 regionalen LK-Gebieten in 22 Patienten (1 Patient konnte nicht operiert werden). Davon 9 Patienten (10 Gebiete) elektiv und 13 Pat (14 Gebiete) wg. vergrößerten LK.	In der ersten Gruppe (LK-Resektion ohne konkreten klin. Verdacht) gab es 9 richtig negative LK-Gebiete und 1 falsch negatives. In der Gruppe mit klin. auffälligen LK gab es dagegen 11 richtig positive, 1 falsch positiven und 1 falsch negativen Befund. Das Ergebnis eines der 24 LK-Gebiete wurde nicht beschrieben. Wird dies bei der Auswertung nicht berücksichtigt, ergibt sich eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 90%. PPV: 92%, NPV: 82%, Accuracy: 87%.	C

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Rinne et al. 1998	Vergleich von PET mit einer Kombination aus konventionellen Verfahren (Thorax-Röntgen, CT (Thorax, Abdomen), Kontrast-MRI des Gehirns und Knochen-Szintigraphie) gegen Biopsie/Histologie und klin. Verlauf als Referenzstandard	Deutsche Universitätsklinik	Prospektive Studie	Siemens ECAT Exact 47. Injektion von 370 MBq FDG pro 75 kg Körpergewicht. Unabhängige qualitative Auswertung durch 2 verblindete erfahrene Untersucher. Unterstützend (aber nicht entscheidend für die Diagnose) wurde auch quantitative Bewertung durchgeführt.	Zwischen 1994 und 1996 wurden 100 Pat. (51 Männer, 49 Frauen) im Alter zwischen 23-83 Jahren aufgenommen. Einschluss. Gruppe A: Tumordicke mind 1,5 mm (= mind Stadium II, AJCC) oder Gruppe B: Klin Verdacht auf Progression und daher Re-staging. Serumglukose bei allen Pat. im Normbereich	Referenzstandard war eine Kombination aus Histologie und klin. Verlauf bis zu einem Jahr	Die Sensitivität und die Spezifität wurden für Patienten und Metastasen differenziert ausgewiesen. Gruppe A, PET: 1) Pat: Sens: 100%, Spez: 93,8% 2) Metastasen: Sens: 100%, Spez: 94% Gruppe A, Konvent. Verfahren: 1) Pat: Sens: 0%, Spez: 83,3% 2) Metast: Sens: 0%, Spez: 80% Gruppe B, PET: 1) Pat: Sens: 100%, Spez: 95,5%. - 2) Metast: Sens: 91,8% Spez: 94,4% Konvent. Verfahren: 1) Pat: Sens: 84,6% und Spez: 68,2%. 2) Metast: Sens: 57,5% Spez: 45%.	B
							8 Patienten wurde durch die PET-Untersuchung eine Operation erspart, da eine vorher unbekannte, weitgehende Metastasierung entdeckt wurde.	

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Steinert et al. 1995	Rolle von PET beim Staging	Universitätshospital in der Schweiz	Prospektive Studie	<p>Signa Advance: GE Medical Systems. Injektion von ca. 370 MBq FDG. Schwächungskorrektur nicht durchgeführt. 3 unerfahrene Untersucher werteten gemeinsam aus, sind verblindet gegenüber Vorergebnissen. Subjektive Klassifizierung nach einer dreistufigen Skala (Negativ – Fraglich – Positiv).</p>	<p>33 konsekutive Patienten (21 Männer, 12 Frauen, Alter: 22-72 Jahre), 23 Pat. mit neu diagnostiziertem (dann Breslow > 1,5mm), 10 Pat. mit metastasiertem Melanom. Alle Patienten bekamen eine Anamnese, körperliche Untersuchung, Thorax-Rö., und Ultraschall der regionalen LK und des Abdomens. 4 Patienten wurden sie die für die Ermittlung des Referenzstandards notwendige Untersuchungen ablehnten.</p>	<p>Referenzstandard bestand aus der Kombination aller verfügbaren Ergebnisse. PET galt als positiv, wenn die Läsionen durch ein anderes bildgebendes Verfahren des Referenzstandards oder durch Histopathologie bestätigt werden.</p>	<p>Bei 29 Patienten werden durch alle Verfahren zusammengekommen 53 verdächtige Läsionen identifiziert. Davon wurden 40 als Metastasen klassifiziert, 13 als benigne. PET klassifizierte 10 Läsionen als fraglich und 30 als positiv. Von diesen 40 Läsionen diente bei 20 die Histopathologie und bei 20 ein anderes bildgebendes Verfahren als Referenzstandard. Von den 10 im PET als „fraglich“ klassifizierten Läsionen waren 3 negativ. 3 Metastasen wurden nicht durch PET entdeckt. Abhängig davon, ob die fraglichen als a) positiv oder b) negativ klassifiziert werden, ergibt sich eine Sensitivität von 92% bei einer Spez. von 77% oder eine Sens. von 75% bei einer Spez. von 100%. Bei 4 der 29 Patienten wurde die Therapie durch die PET-Untersuchung beeinflusst, dazu jedoch keine näheren Angaben.</p>	C

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Wagner et al. 1999	Diagnostische Genauigkeit von FDG-PET zur Erfassung von regionalen Lymphknotenmetastasen bei Melanompatienten im Stadium AJCC I,II,III (ab T2-N4 NOMO)	Nordamerikanische Universitätsklinik	Prospektive Studie	FDG-PET mit Siemens ECAT 951/31R, Injektion von 10 mCi FDG. Schwächungskorrektur durchgeführt Interpretation zunächst mit Filtered back projection (FBP). Für wissenschaftliche Zwecke mit „Ordered subset expectation maximization“ (OSEM) Auswertung durch einen „erfahrenen Nuklearmediziner“, mit Unterstützung durch SUV (SUV>2,5 wurde als maligne eingeordnet, letzte Entscheidung aber durch Untersucher) 5 Pat. wurden nur nach FBP untersucht; 65 nach FBP und OSEM	Einschluss: Pat. über 18 J. mit histolog. bestätigtem kutanem Melanom ab T2-N4NOM0 oder lokal rezidivierend; entspricht AJCC I,II,III Ausschlusskriterien: klin. Evidenz für LK- oder Fernmetastasen, tastbare LK-Vergrößerung, Entzündung in der LK-Region, LK-Entfernungen oder Inzisionen > 4cm in der LK-Region, Schwangerschaft oder Stillen, vorwärtiger Krebs (außer in situ Läsionen, oder Stadium 1- Basaliom oder Spinaliom und Patienten mit mehr als 5 Jahren Remission) 74 Pat (40 Männer, 34 Frauen), Alter 28-79 (Mittel 53,9). 70 Pat mit Primärläsionen, 4 mit lokalem Rezidiv. Grundgesamtheit nicht beschrieben. 4 Pat wurden ausgeschlossen (3x PET nicht mögl. wg. Klaustrophobie, 1x wg. tech. Problemen mit der LK-Biopsie. Es bleiben dadurch 89 untersuchte LK-Regionen (von 95).	Sentinel LK-Biopsie nach Lymphoszintigraphie	Die Autoren werten 3 Szenarien aus 1. Nur als sicher positiv klassifizierte LK werden als pos. gewertet. 2. Als sicher und als wahrscheinlich positiv klassifizierte werden als pos. gewertet. 3. Sicher und wahrscheinlich positiv klassifizierte, sowie „unsicher“ werden als positiv gewertet. Da die jeweiligen Ergebnisse sich nur minimal unterscheiden, werden hier nur die Ergebnisse des Vorgehens 2. dargestellt: Sensitivität(%) 16,7 Ci: 3,6-41,4 Spezifität (%) 95,8 Ci: 88,2-99,1 Pos.präd.Wert (%) 50,0 Ci: 11,8-88,2 Neg.präd. Wert (%) 81,9 Ci: 71,9-89,5 Kein Upstaging eines Patienten aufgrund von PET.	B

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Wagner et al. 1997	Diagnostische Genauigkeit von FDG-PET zur Erfassung von regionalen Lymphknotenmetastasen bei Melanompatienten mit V.a. Metastasierung	Nordamerikanische Universitätsklinik	Prospektive Studie. Grundgesamtheit: k.A.	FDG-PET mit Siemens ECAT 951 R, Schwächungskorrektur durchgeführt, von Schultern bis zu prox. Femur, Interpretation durch „erfahrenen Nuklearmediziner“, der über die Diagnose „Melanom“ und das fragile LK-Gebiet informiert war. Malignität wenn von diesem als solche klassifiziert	Einschluss: Erwachsene Pat. mit histolog. bestätigtem kutanem Melanom und nicht-palp. LK, z. T. mit pos. Vorbefund in zu untersuchender Region (Anteil nicht bekannt). Für radiokale OP der regionalen vorgehen. Ursprünglich 12 Pat., 1 Pat verweigerte Zustimmung zur OP nach neg. PET. 11 Pat bekamen 12 PET und wurden 12x operiert, an 14 regionalen LK-Gebieten.	Vollständige regionale Lymphadenektomie. Histologie mit H&E-Färbung, bei neg. Befund zusätzlich Analyse mit S-100 und HMB-45. Mean Follow-up-Zeit: 11 Monate	7 pos. Befunde (6 LK-Gebiete; 1 subkutaner Knoten wurden richtig als positiv erkannt, 7 LK-Gebiete richtig als negativ. Alle 7 Pat. mit positiven Befunden befanden sich bereits in Stadium III der AJCC. Sensitivität: 100%; Spezifität: 100%	C

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Einstufung der Patienten Damian et al. 1996	Beurteilung von OP-Indikation (54 Pat.) oder Evaluation von Stadium und Konsequenzen der Behandlung (46 Pat.)	Hospital in Australien	Prospektive Studie	Siemens ECAT 951R mit Photon Attenuation. Injektion von 5,3 MBq/kg FDG. Auswertung durch einen einzelnen Untersucher, Verbindung der Auswertung in der Studie nicht beschrieben, (im australischen HTA-Report wurde Verbindung in der pers. Kommunikation angegeben). Bereich: Vom Zerebellum bis zu den Oberschenkeln, erweitert bei klinischem Verdacht. „Positiv“, wenn eindeutig verstärkte Aufnahme des Tracers, „Unklar“ wenn nur leicht erhöhte Aufnahme.	52 Männer und 48 Frauen im Alter zwischen 31-85 (Durchschnitt 60) durchliefen 133 PET – Untersuchungen (100 Erst- und 33 Wiederholungsuntersuchungen) zwischen 11/93 und 6/95. Ein-/Ausschlusskriterien nicht berichtet. Nachbeobachtungszeit im Durchschnitt 7 Monate (9 Tage bis 14 Monate). Eine Stadieneinteilung nach einem anerkannten Schema erfolgte nicht.	Bei 80 Patienten CT und/oder MRI innerhalb von max. 10 Wochen, bei 12 Patienten Histopathologie, 2 Patienten Klinik, 6 Patienten hatten „normal or equivocal PET scans“. Bei 38 Patienten Wiederholung von CT und/oder MRI 2-8 Monate nach PET. Bei 60 „Studien“ wurden durch PET gefundene Foci histologisch untersucht.	Lt. Angabe der Autoren wurde das Management von 22 Pat. beeinflusst: Bei 12 wurde die Richtigkeit eines extensiven chirurg. Eingriffs bestätigt. Bei 5 Patienten wurde eine lokalisierte Metastasierung gefunden, dadurch wurde eine geplante nodale Dissektion durchgeführt, die bei einer weitergehenden Metastasierung nicht vorgenommen worden wäre. In 4 Patienten wurde von einer Operation abgesehen, nachdem mittels PET eine weitgehende Metastasierung festgestellt wurde. Eine nicht bekannte, asymptomatische Impression des Rückenmarks wurde diagnostiziert und der Patient daraufhin einer Strahlentherapie zugeführt.	D

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Jadvar et al. 2000	Hat die Untersuchung mit PET gegenüber der alleinigen Untersuchung mit konventionellen Verfahren zu einer Änderung der konservativen oder chirurgischen Therapie geführt	Nordamerikanische Universitätsklinik	Prospektive Studie	Siemens ECAT EXACT. Injektion von 370-555MBq FDG. Auswertung durch einen einzelnen Untersucher, dem alle Ergebnisse der klinischen und bildgebenden Untersuchungen bekannt waren.	Zwischen Juni 1995 und August 1997 wurden 38 Pat. (30 Männer und 8 Frauen) im Alter zwischen 35 und 82 Jahren, im Durchschnitt 51 Jahre aufgenommen. 25 Pat mit Erstdiagnose, 13 Pat. mit sicherem oder möglichem Rezidiv. Einschluss: Kutanes Melanom, mind. 1 mm Tiefe. Follow-Up betrug 10-36 Monate.	21 (55%) der Patienten wurden mittels CT untersucht.	7 der 25 neu diagnostizierten Patienten und 8 der 13 sicheren oder möglichen Rezidive hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung Metastasen. PET änderte das Management in 3 der 38 Patienten (8%). Bei 2 Patienten wurde aufgrund der durch PET gestellten Diagnose einer weitgehenden Metastasierung auf geplante Operationen verzichtet (im CT nicht gesehen). Bei einem Patienten wurde durch PET bei einer Nachuntersuchung eine Metastase im Jejunum gefunden und später im CT bestätigt. Diese Metastase wurde daraufhin operativ entfernt. (Unklar, ob dieser Patient bereits mittels CT untersucht worden war.	D

C.6.4.2 Diskussion der methodischen Qualität der Primärstudien

Die Qualität der Studien ist sehr uneinheitlich. Ein Großteil der Studien verfügt nur über eine geringe Patientenzahl, dadurch sind verallgemeinernde Aussagen erschwert. Der Referenzstandard ist, wie bei der Suche nach Metastasen im ganzen Körper nicht anders möglich, meist eine Kombination verschiedener Verfahren. Diese Kombinationen sind jedoch häufig nicht standardisiert, so dass meist nicht alle Patienten mit dem gesamten Referenzstandard verglichen werden. Teilweise werden auch die Ergebnisse der PET-Untersuchung zur Erstellung des Referenzstandards hinzugezogen, was tendenziell zu einer Überschätzung von Sensitivität und Spezifität führen sollte. Wenn der klinische Verlauf Teil des Referenzstandards war, dann war die Nachbeobachtungszeit (NBZ) in einigen Studien sehr kurz, einen Standard für die optimale NBZ gibt es nicht (bei einer zu langen NBZ ist es schwierig, neu aufgetretene von bereits vorhandenen Metastasen zu unterscheiden). In einigen Studien waren die Untersucher unvollständig verblindet.

C.6.4.3 Inhaltliche Diskussion und Bewertung

Die Sensitivität für die Entdeckung von Metastasen lag mit einer Ausnahme zwischen 74% und 100%. Die Spezifität wurde mit Werten zwischen 66,7% und 100% angegeben. Ein Sonderfall war die Studie von Wagner et al (1999), in der eine Sensitivität von 16,7% festgestellt wurde. Der Referenzstandard war in diesem Fall die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie. Dabei korrelierte die Sensitivität der PET mit der Größe der Metastasen. Die Autoren schlossen daraufhin, dass in frühen Stadien, mit potentiell sehr kleinen Metastasen, PET nicht sensitiv genug ist, um eine Metastasierung auszuschließen. In den Vergleichen mit den anderen bildgebenden Verfahren schnitt PET meist besser ab, nicht immer waren die Untersucher jedoch angemessen verblindet, so dass auf diese vergleichende Darstellung meist verzichtet wurde. Eine Ausnahme stellten die Lungenmetastasen dar, die in den meisten Studien im CT besser erkannt wurden. Grundsätzlich problematisch sind auch Hirnmetastasen, da sich diese optisch vom umliegenden Gewebe im PET kaum unterscheiden.

Als spezifischer Vorteil gegenüber anderen bildgebenden Verfahren wurde insbesondere die Möglichkeit einer Gewebedifferenzierung aufgrund metabolischer Mechanismen erwähnt. So kann die Dignität eines Tumors, der sich in den anderen Verfahren lediglich als unspezifische Raumforderung präsentiert, aufgrund unterschiedlicher metabolischer Eigenschaften in der PET besser eingeschätzt werden.

Nur 2 retrospektive Studien (Jadvar et al. 2000; Damian et al. 1996) verfolgten explizit die Fragestellung, inwieweit PET zu einer Änderung im Management der Patienten beitragen konnte. Damian et al. geben dies für 22 von 100 Patienten an. Bei genauerer Betrachtung scheint es sich aber bei 17 dieser Patienten lediglich um eine Bestätigung bereits vorgefasster Therapiestrategien zu handeln, nur bei 5 Patienten wurde das Management tatsächlich geändert (4x Verzicht auf eine Operation wg. Metastasierung, 1x Entdeckung und Behandlung einer Metastase am Rückenmark). In der Studie von Jadvar et al. (2000) mit 38 Patienten wurde bei 2 Patienten auf eine geplante Operation aufgrund einer in der PET diagnostizierten fortgeschrittenen Me-

tastasierung verzichtet, bei einem Patienten wurde eine Jejunummetastase identifiziert und reseziert.

Rinne et al. geben an, dass durch den Einsatz von PET bei 8 der untersuchten 100 Patienten eine Metastasierung entdeckt wurde, die in diesem Ausmaß zum Absagen der geplanten Operationen führte. Steinert et al. beschrieben, dass bei 4 der 29 Patienten aufgrund von PET das Management geändert wurde, nähere Angaben fehlen jedoch. In der Studie von Wagner et al. (1999) kam es in keinem der 74 Patienten zu einem Up-Staging aufgrund der PET-Untersuchung. Die Besonderheit dieser Studie war bereits oben beschrieben worden.

Zusammenfassend zeigte PET, eine gute Sensitivität und Spezifität bei Metastasen über 1 cm Größe außerhalb der Lunge (die oben beschriebenen methodischen Einschränkungen müssen jedoch berücksichtigt werden). Ein wichtiger Vorteil der PET ist die Möglichkeit der Ganzkörperuntersuchung, da die Lokalisierung der Metastasen beim malignen Melanom unvorhersehbar ist. Einschränkungen ergeben sich insbesondere für Untersuchungen der Lunge und bei Metastasen, die einen Durchmesser von 1 cm unterschreiten (Grenze des Auflösungsvermögens).

Für eine evidenz-basierte Beurteilung der möglichen Indikationen für den Einsatz von PET zur Diagnostik beim malignen Melanom sind die vorliegenden Studien nur sehr bedingt geeignet, da ein Vergleich mit einem standardisierten diagnostischen Algorithmus nicht untersucht wurde. Die Ergebnisse der vorliegenden Studien lassen erwarten, dass das CT der Lunge nicht durch das PET ersetzt werden kann. Auch muss berücksichtigt werden, dass für die prä-operative genaue Lokalisation der Metastasen oft zusätzlich ein CT benötigt wird. Ob FDG-PET dem MRT bei der Untersuchung des Gehirns überlegen ist lässt sich durch die vorhandenen Studien nicht beantworten, dafür war die Zahl der Hirnmetastasen zu gering. Prinzipiell ist zu erwarten, dass speziell der Tracer FDG aufgrund des hohen Glucose-Metabolismus im Gehirn nicht geeignet sein wird, um dort Metastasen auszuschließen.

Insbesondere die Studie von Wagner et al. (1999) macht deutlich, dass bei Patienten in den Stadien AJCC I und II die Sentinel Lymphknoten-Biopsie durch PET nicht zu ersetzen ist.

Für den Einsatz der PET zur Diagnostik des häufig unvorhersehbar streuenden malignen Melanoms spräche prinzipiell insbesondere die Möglichkeit bei einer relativ hohen Sensitivität den ganzen Körper untersuchen zu können.

Notwendig wären multizentrische, prospektive, gut verblindete Studien, die durch PET induzierte Veränderungen im Management der Patienten zur primären Fragestellung machen würden.

C.6.5 PET in der Diagnostik des Prostatakarzinoms

Für diese Indikation wurde ein aktueller HTA-Bericht (Dussault et al. 2001) identifiziert. Die INAHTA-Übersicht (Adams et al. 1999) listet 2 HTA-Berichte von 1997 und 1998 auf, in denen auch auf die Prostata-Ca-Diagnostik mittels PET eingegangen wird. Beide HTAs empfehlen, PET für diese Indikation nicht anzuwenden. Allerdings wurde die Literatur nur bis 1997 erfasst. Der AÉT MIS-Report listet nur eine zusätzliche Primärstudie auf und kommt ebenfalls zu einer negativen Empfehlung bezüglich der Anwendung von PET beim Prostata-Ca.

Um die Ergebnisse der o.g. HTA-Berichte zu aktualisieren wurde eine neue Literaturrecherche durchgeführt und die gefundenen Primärstudien neu ausgewertet. Es wurden 10 Primärstudien identifiziert, die den Einsatz von PET in der Diagnostik des Prostatakarzinoms untersuchten. 5 dieser Publikationen entsprachen den Auswahlkriterien nicht und wurden ausgeschlossen. Sie sind im Anhang mit ihren Ausschlussgründen dargestellt.

C.6.5.1 Ergebnisse der Primärstudien

In der Tabelle 15 sind die Qualitätsmerkmale und Ergebnisse der 5 berücksichtigten Studien (Heicappell et al. 1999; Haseman et al. 1996; Sanz et al. 1999; Shreve et al. 1996; Seltzer et al. 1999) systematisch dargestellt.

C.6.5.2 Inhaltliche Diskussion und Bewertung

Die ausgewerteten Studien sind in ihrer Fragestellung und methodischen Qualität sehr heterogen. Diese Heterogenität lässt eine Zusammenfassung in einer Meta-Analyse nicht zu. Die bedeutendsten Unterschiede werden im folgenden diskutiert.

Die Rolle der PET-Technologie in der Diagnostik des Prostatakarzinoms wurde bei insgesamt 127 Patienten für folgende Indikationen untersucht: präoperative Erkennung von regionären LK-Metastasen (*staging*), Diagnose lokaler Rezidive bei Erhöhung des PSA und Erkennung von Fernmetastasen (LK- und Knochenmetastasen) bei bekanntem Prostatakarzinom. Die PET wurde in keiner der ausgewerteten Studien für die Primärtumor-Diagnostik eingesetzt. Studien zur Traceraufnahme haben gezeigt, dass die FDG-Aufnahme durch den primären Tumors gering ist und sich von der FDG-Aufnahme anderer Konditionen nicht unterscheiden lässt.

Alle eingeschlossenen Studien benutzten FDG als Tracer. Die Quantifizierung des aufgenommenen FDG wurde durch sogenannte *standardised uptake values* (SUV=standardisierte Aufnahmerate) vorgenommen. Hierbei handelt es sich um eine einheitslose Rate, in der die Konzentration von Radiotracer in der suspekten Lokalisation durch die Konzentration des injizierten Tracers, der sich im Körpervolumen verbreitet hat, dividiert wird. Die Studien von Heicappell et al. (1999) und von Sanz et al. (1999) nahmen ein SUV über 2.5 als positiv an. In der Studie von Shreve et al. (1996) wurde ein SUV über 2.0 schon als positiv gesehen, also in dieser Arbeit wurde mit einer schwächeren Tracer-aufnahme ein Gewebe als pathologisch klassifiziert, was zu höherer Sensitivität bzw. geringerer Spezifität führt. Die Arbeiten von

Haseman et al. (1996) und von Seltzer et al. (1999) enthielten keine Angaben zum Positivitätskriterium.

Die Benutzung eines Referenztests war von der evaluierten Indikation abhängig. Die intraoperative LK-Biopsie gilt als Goldstandard für die Diagnose von LK-Metastasen. Heicappell et al. (1999) und Sanz et al. (1999) benutzten diesen Goldstandard bei allen Patienten, wobei sie 2 verschiedene (präoperatives Staging und Diagnostik des Rezidivs) mit verschiedenen Referenztests) benutzten. Haseman et al. (1996) untersuchten die Indikation des lokalen Rezidivs bei PSA-Erhöhung und benutzten die Nadelbiopsie als Referenztest bei allen Patienten. In diesen 3 Studien wurden die PET-Aufnahmen unabhängig von den Biopsieergebnissen ausgewertet. In den Studien von Seltzer et al. (1999) und Shreve et al. (1996) und in der zweiten Gruppe von Sanz et al. (1999) wurden die PET-Aufnahmen nicht unabhängig von anderen Untersuchungsmethoden (z.B. CT oder MAb-Scan (Monoclonal-Antibody-Scan: ist ein radioimmunologisches bildgebendes Verfahren. Ein markierter monoklonaler, prostata-spezifischer Antikörper wird injiziert. Dieser Antikörper bindet sich an Prostatagewebe und wird mit einem Scanner aufgespürt. Die dadurch erhaltenen Bilder entsprechen der Lokalisation des Antikörpers, und geben somit die Lokalisation von Prostatagewebe wieder)) ausgewertet. Nicht bei allen Patienten wurden die gleichen Referenztests eingesetzt und nicht bei allen wurde überhaupt ein Referenztest eingesetzt. Diese methodischen Mängel können zu einer Überschätzung der diagnostischen Genauigkeit führen (Lijmer et al. 1999).

Die Sensitivität der PET lag zwischen 0% und 67%, die Spezifität zwischen 50% und 100%. Die besseren Ergebnisse wurden in den methodisch schwächeren Studien erreicht.

Die Invasivität der intraoperativen oder laparoskopischen Becken-LK Biopsie für das LK-Staging macht ein nicht-invasives, präoperatives Verfahren wünschenswert, jedoch stellt die PET-Technologie keine Alternative dar, da besonders die Sensitivität aber auch die Spezifität niedrig sind. Aufgrund ihrer hohen diagnostischen Genauigkeit hat sich die Knochenszintigraphie als Standardverfahren bei der Erkennung von Knochenmetastasen durchgesetzt (Selley et al. 1997). Die vorliegenden Studien lassen keine Überlegenheit der PET erkennen. Der Einsatz von PET als diagnostische Maßnahme für die Abklärung eines erhöhten PSA nach radikaler Prostatektomie scheint angesichts der vorliegende Evidenz derzeit nicht gerechtfertigt.

Tabelle 19: PET bei Prostatakarzinom: Charakteristika und Ergebnisse der Studien, nach Qualität sortiert

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Heicappell et al. 1999	präoperative Erkennung von LK-Metastasen bei Pat. mit Prostata- und HarnblasenCa (staging)	Universitätsklinik (Deutschland)	prospektive, nicht verblindete Studie mit Gold-Standard	FDG-PET Nüchtern: 5 Std. Harnblase unter ständiger Spülung mit Kochsalzwasser. SUV** >2.5 als positiv gewertet	Pat. mit histologisch gesichertem Prostata- (17) oder Harnblasen-Ca (8), die für die chirurgische Behandlung bereits eingeplant waren. Alter 69 +/- 5.5 J. (Prostatapat.). Knochenzintigraphie war bei allen negativ	Intraoperative LK-Biopsie bei allen Pat. Die PET-Aufnahmen wurden unabhängig von den Biopsieergebnissen ausgewertet. Nicht erwähnt ob der Pathologie die Ergebnisse der PET-Untersuchungen kannte.	(nur Prostata) Sensitivität: 67%, Spezifität: 100%, Positive Vorhersagekraft: 100%, Negative Vorhersagekraft: 84%, Genauigkeit: 35%. Prävalenz der Zielkondition in der Studienpopulation: 35%	B
Haseman et al. 1996	Diagnose von lokalem Rezidiv bei Erhöhung des PSA*	PET Imaging Center (USA)	prospektiver, nicht verblindeter Vergleich von PET und MAB-Scan. Verblindung im Bezug auf Gold-Standard	FDG-PET Nüchtern: 4 Std. k. A. über Harnblasen-spülung. k. A. zum Positivitätskriterium	Pat. mit histologisch gesichertem Prostata-Ca, mit Z. n. radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie und erhöhtem PSA (0.7-18.6); Knochenzintigraphie war bei allen Pat. negativ; 10 Pat. wurden mit PET untersucht	Ultraschallgesteuerte Biopsie des Prostatabettes bei allen Pat; nicht erwähnt ob der Pathologie die Ergebnisse der anderen Untersuchungen kannte. Die PET- und MAB-Scan-Aufnahmen wurden unabhängig von den Biopsieergebnissen ausgewertet. Die MAB-Scan Aufnahmen wurden unter Berücksichtigung klinischer Daten und CT ausgewertet. Die PET Aufnahmen wurden unter Berücksichtigung klinischer Daten, CT und MAB-Scan ausgewertet.	Sensitivität: PET 17%, MAB-Scan 86%, Spezifität: PET 50%, MAB-Scan 43%, Positive Vorhersagekraft: PET 33%, MAB-Scan 60%, Negative Vorhersagekraft: PET 29%, MAB-Scan 75%, Genauigkeit: PET 30%, MAB-Scan 64% Prävalenz der Zielkondition in der Studienpopulation: 60%	B-C

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Sanz et al. 1999	präoperative Erkennung von LK-Metastasen bei Pat. mit Prostata-Ca (staging) und Diagnose des Rezidivs bei Erhöhung des PSA	Universitätsklinik (Spa-nien)	prospektive Studie. Gruppe A, verblinderter Vergleich mit Gold-Standard.	FDG-PET Nüchtern: 4-6 Std. Hamblase-spülung mit Kochsalzwasser. SUV >2.5 als positiv gewertet	2 Gruppen: Gruppe A, 11 Pat. mit histologisch gesichertem Prostata-Ca, CT und Knochenzintigraphie negativ, die für die chirurgische Behandlung bereits eingeplant waren. Alter: 64 (56-75) J. PSA: 27.7 (10.1-41) ng/ml Gruppe B, 10 Pat. mit erhöhten PSA und V. a. Rezidiv nach radikaler Prostatektomie, Strahlentherapie oder Orchiektomie. Alter: 66+/-? (?-?) PSA: 15+/-? (?-?) ng/ml.	Gruppe A: intraoperative LK-Biopsie bei allen Pat.; PET-Aufnahmen wurden unabhängig von den Biopsieergebnissen ausgewertet. Gruppe B: Knochenzintigraphie, CT, "andere Technologien" und klinischer Verlauf; nicht klar ob diese unabhängig von PET ausgewertet wurden oder umgekehrt. Nicht klar bei wie vielen Pat. die verschiedenen Methoden angewandt wurden.	(Aufgrund der kleinen Pat. Zahl hielten die Autoren es nicht für sinnvoll, diese Parameter zu berechnen). Gruppe A: Sensitivität: 0%, Spezifität: 100%, Positive Vorhersagekraft: n. m.***, Negative Vorhersagekraft: 73%, Genauigkeit: 73%. Prävalenz der Zielkondition in der Studienpopulation: 27% Gruppe B: Sensitivität: 50%, Spezifität: 75%, Positive Vorhersagekraft: 75%, Negative Vorhersagekraft: 50%, Genauigkeit: 60%. Prävalenz der Zielkondition in der Studienpopulation: 60%	B-C
Seltzer et al. 1999	Diagnose von LK-Metastasen bei Pat. mit PSA-Erhöhung.	Universitätsklinik (USA)	prospektiver, z. T. verblinderter Vergleich zwischen PET, CT und MAb.	FDG-PET Nüchtern: 6 Std. Harnblase unter ständiger Spülung mit Kochsalzwasser (nicht bei allen) k. A. zum Positivitätskriterium.	45 Pat. mit erhöhtem PSA nach radikaler Prostatektomie, Strahlentherapie oder Kryochirurgie, aufgrund eines histologisch gesicherten Prostata-Ca. Alter: 69+/-6 J. PSA: 15+/-13 ng/ml	Biopsie von den mit dem CT identifizierten LK-Metastasen, in nur 12 Pat. Die CT-Aufnahmen wurden von den PET- und MAb-Scanaufnahmen unabhängig ausgewertet. Die PET- und MAb-Scanaufnahmen wurden untereinander nicht verblindet ausgewertet.	(aus den Ergebnissen der 12 Pat. bei denen eine Biopsie durchgeführt werden konnte) Sensitivität: 67%, Spezifität: 67%, Positive Vorhersagekraft: 86%, Negative Vorhersagekraft: 40%, Genauigkeit: 67%. Prävalenz der Zielkondition in der Studienpopulation: 75%	C-D

Studie	Fragestellung	Setting	Design	Technik	Patienten	Referenztest	Ergebnisse	Qual.
Shreve et al. 1996	Erkennung von LK- und Knochenmetastasen bei bekanntem Prostata-Ca.	Universitätsklinik (USA)	Retrospektive, nicht verblindete Studie, durch CT oder Knochen-szintigraphie identifizierte Metastasen wurden mit PET nochmals untersucht.	FDG-PET Nüchtern: 4 Std. k. A. zur Harnblasen-spülung. SUV >2.0 als positiv.	34 Pat. mit histologisch gesichertem Prostata-Ca und bekannten oder vermuteten LK- und / oder Knochenmetastasen Alter: 71 (50-96) J. PSA: 4-4.8 ng/ml	Knochenszintigraphie, CT, Nadelbiopsie und / oder klinischer Verlauf. Bei verschiedenen Pat. wurden verschiedene Referenz-Tests benutzt. Die CT- und Knochenszintigraphie-Aufnahmen wurden von einem der Untersucher ausgewertet, die in der Auswertung der PET-Aufnahmen auch beteiligt waren.	(Die Autoren berechnen die folgenden Parameter in Bezug auf die Anzahl von Metastasen) Sensitivität: 65%, Spezifität: 78%, Positive Vorhersagekraft: 98%, Negative Vorhersagekraft: 10%, Genauigkeit: 65%. Prävalenz der Zielkondition in der Studienpopulation: 96%	C-D

* PSA Prostate Specific Antigen, (Prostata-spezifisches Antigen).

** Standardized Uptake Value (Standardisierter Aufnahme-Wert).

*** n. m.= nicht möglich zu berechnen.

C.6.6 PET in der Epilepsie-Diagnostik

Durch die Möglichkeit, den zerebralen Stoffwechsel zu untersuchen, eignet sich die PET besonders gut für funktionelle Gehirnuntersuchungen. Regionale Stoffwechselfvorgänge lassen sich qualitativ und quantitativ darstellen. Es besteht eine lange Tradition des Einsatzes der PET in der Gehirnforschung und aus diesen Forschungsergebnissen haben sich viele Weiterentwicklungen der PET-Technologie sowie pathophysiologische Erkenntnisse ergeben.

Die PET wird vor allem für die prächirurgische Diagnostik (Lokalisation epileptogener Foki, Identifikation von Patienten, die voraussichtlich am meisten von einem chirurgischen Eingriff profitieren) bei therapieresistenten Epilepsien propagiert. Die Häufigkeit therapieresistenter Epilepsien liegt bei ca. 10 – 15% aller Epilepsien (Juhasz et al. 2000). Nach Schätzungen von Experten (Stefan & Kenner 2000) werden in Deutschland jährlich etwa 1.000 Patienten mit Epilepsie operiert. Zu den operablen therapieresistenten Epilepsien zählen vor allem Temporallappenepilepsien, extratemporale fokale Epilepsien und Epilepsien des Kindesalters. Der Operationserfolg hängt wesentlich von der korrekten prächirurgischen Lokalisation des Epilepsieherdes ab. Die Rationale für die Diagnostik von Temporallappenepilepsien mit der PET liegt darin, dass interiktal (d.h. im Zeitraum zwischen 2 Anfällen) der Glukoseverbrauch im Temporallappen reduziert ist. Der diagnostische Goldstandard besteht in der iktalen Ableitung eines invasiven Elektroenzephalogramms (EEG) (Kuwert et al. 1998). Dieser Standard ist jedoch nicht perfekt. Insbesondere die Lokalisation und Bestimmung der Ausbreitung extratemporaler Epilepsieherde hängt u.a. von der räumlichen Auflösung des EEGs ab (Juhasz et al. 2000).

Ziel der präoperativen Diagnostik ist neben der Lateralisierung die möglichst exakte Lokalisation sowie die Klärung der Frage, ob auch Gehirnareale mit essentiellen Funktionen im Epilepsieherd liegen. Die PET soll vor allem bei der Frontallappenepilepsie (FLE) eine Alternative für den Fall sein, dass mit dem EEG ein epileptogener Fokus sonst nur durch die intrakranielle Positionierung von Elektroden diagnostiziert werden kann und im CT oder MRT keine morphologischen Veränderungen gefunden werden (Hotta 1998). Allerdings wird eine invasive EEG-Ableitung für notwendig gehalten, wenn die Befunde der bildgebenden Verfahren diskordant sind. Neben der PET werden auch funktionelle Untersuchungen der Kernspintomographie bzw. der funktionellen Magnetresonanztomographie zur Lokalisation epileptogener Foki erprobt (Corabian & Hailey 1998). Die funktionelle Epilepsiediagnostik wird additiv zu strukturellen bildgebenden Verfahren, vor allem MRT, eingesetzt. Interiktale Single-Photon Emissions-Computertomographie- Untersuchungen (SPECT) werden aufgrund der geringeren diagnostischen Genauigkeit derzeit nicht als Alternative zur PET favorisiert (Kuwert et al. 1998).

Neben FDG werden noch andere Tracer in der Epilepsiediagnostik getestet. Hierzu gehören z.B. ^{11}C -Flumazenil, das selektiv an Benzodiazepinrezeptoren bindet, ^{11}C -Methyl-L-Tryptophan zum Nachweis der Serotoninsynthese sowie ^{11}C -Carfentanil (γ -Opiatrezeptoren) (Juhasz et al. 2000).

Zum Thema Epilepsiediagnostik wurden 6 HTA-Reports (American Academy of Neurology 1991; Gumnit et al. 1994; Corabian & Hailey 1998; Hotta 1998; Adams et al. 1999; Rodriguez & Conde Olasagasti JL 1999), sowie 40 Primärstudien identifiziert. 2 HTA-Berichte (American Academy of Neurology 1991; Gumnit et al. 1994) wurden

als veraltet ausgeschlossen. Von den 40 Primärstudien wurden 23 aus der Analyse ausgeschlossen, weil sie bereits im Rahmen der HTA-Reports ausgewertet wurden oder nicht den Einschlusskriterien entsprachen. Allerdings waren auch 13 Studien in den HTA-Reports enthalten, die nicht durch die Literaturrecherche erfasst wurden. Von diesen 13 Studien wurden 6 nicht erfasst, weil sie vor dem angesetzten Recherchezeitpunkt (1990) publiziert wurden, 4 Studien wurden durch das initiale Screening ausgeschlossen. Warum 3 Studien nicht durch die Recherche identifiziert wurden, ist unklar, hängt aber vermutlich mit subtilen Lücken in der Suchstrategie zusammen.

C.6.6.1 Darstellung der Ergebnisse

C.6.6.1.1 Ergebnisse der HTA-Berichte

Im HTA-Report der U.S. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR, jetzt AHRQ) wurde untersucht, inwieweit FDG-PET zur Lokalisation von epileptogenen Foki geeignet ist (Hotta 1998). Der AHCPR-Report konzentriert sich erstens auf die Übereinstimmung der Befunde von EEG, SPECT und PET und zweitens auf die Korrelation der PET- und SPECT-Befunde mit dem postoperativen Outcome. Die Literaturrecherche umfasste die Jahrgänge 1977 bis 1996. Genaue Details zur Suchstrategie und durchsuchten Datenbanken fehlen. Insgesamt wurden 400 Artikel gefunden. Details zur Bewertung und Methodik der Datenextraktion sind nicht angegeben. Die Ergebnisse werden in Form von Übersichtstabellen qualitativ dargestellt. Bei einigen Tabellen wurden Durchschnittswerte für die korrekte Lokalisation (entspricht Sensitivität) über alle Studien errechnet, was nach gegenwärtiger Übereinkunft in diagnostischen Studien unzulässig ist.

In den 12 identifizierten Primärstudien variierte die korrekte Lokalisation epileptogener Foki von PET im Vergleich zum EEG zwischen 62 und 100%, wobei die diagnostische Genauigkeit bei Studien mit größeren Patientenzahlen tendenziell geringer war. Als problematisch erwies sich der Befund, dass PET in bis zu 18% der Fälle hypometabolische Zonen auf die kontralaterale Seite des Epilepsie-Herdes lokalisierte. In fast allen Fällen korrelierte dabei der tatsächliche Epilepsieherd mit dem EEG-Befund. Darüber hinaus identifizierte PET nach der Einschätzung der Autoren rund 80% der Patienten mit einem erfolgreichen Operationsergebnis. Die SPECT-Ergebnisse waren insgesamt uneinheitlicher und weniger genau als die der PET.

In dem kanadischen HTA-Report (Corabian & Hailey 1998) wurden verschiedene Verfahren der funktionellen Epilepsiediagnostik hinsichtlich ihrer diagnostischen Aussagekraft und der Kosten verglichen. Hierzu gehörten PET, Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS), funktionelle MRT und Magnetresonanzenzephalographie (MEG) in Kombination mit MRT. Außer PET wurden die anderen Verfahren als experimentell oder als nicht im Routinemanagement der Epilepsie verankert angesehen.

Dem HTA-Report liegt eine Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, HealthStar und ECRI von 1993 bis November 1997 zugrunde. Die verwendeten Suchbegriffe (Freitext und Schlagwörter) sind ausführlich dokumentiert. Es wurden folgende Einschlusskriterien definiert:

- prospektive kontrollierte Studien (mit oder ohne Randomisierung), prospektive oder retrospektive vergleichende Studien mit mindestens 10 Patienten, in denen die diagnostische Genauigkeit im Vergleich zum Goldstandard getestet wurde;
- Übersichtsartikel zur Nutzungshäufigkeit, Indikationen, Vor- und Nachteilen, potentiellen Nebenwirkungen sowie Kosten-Effektivitätsanalysen.

Insgesamt wurden 10 Primärstudien mit zusammen 333 Patienten eingeschlossen. Die methodische Qualität der Studien wurde nach einem Schema bewertet, das Design, Studienpopulation, potentiellen Bias und die Datenanalyse umfasst. Die Qualität der Primärstudien wurde allgemein als gering eingeschätzt. Die wesentlichen Limitationen waren nicht-randomisierte Zuordnung der Patienten zu verschiedenen Tests (das Ergebnis eines Tests determinierte die Anwendung eines anderen Tests = Wokup-Bias), mangelhafte Beschreibung des epidemiologischen Kontexts, der Selektionskriterien und der Patientencharakteristika, fehlende Verblindung der Auswerter und fehlende Angaben zum Patientenmanagement nach falschen PET-Befunden.

Der kanadische HTA-Report kommt zu dem Schluss, dass PET in der Epilepsiediagnostik zwar eine bessere diagnostische Genauigkeit aufweist als die anderen untersuchten Verfahren, insbesondere bei der Temporallappenepilepsie, aber eher additiv als substitutiv eingesetzt werden sollte. Die Epilepsie-Diagnostik ist bei Erwachsenen einfacher als bei Kindern; entsprechend sind in den meisten Studien ausschließlich oder fast ausschließlich Erwachsene eingeschlossen. Die Sensitivität des interiktalen PET für die Detektion von hypermetabolen Arealen lag in den Studien zwischen 57 und 91% und die Spezifität bei 60 bis 92%. Eine korrekte Lateralisierung erfolgte mit einem positiven prädiktiven Wert von 56 bis 100%.

Der spanische HTA-Report (Rodriguez & Conde Olasagasti 1999) ist der bislang ausführlichste und aktuellste zu dem Thema. Im Vordergrund stand die Frage nach dem Nutzen der PET für das klinische Management von neurologischen Patienten. Studien wurden (lediglich) in MEDLINE (1995 bis 1998) und durch Referenzlisten identifiziert. Die Suchstrategie, Stichwörter und Trefferzahlen wurden dokumentiert. Die identifizierten Studien wurden analog dem PET-Report der US Veterans Health Administration bewertet und klassifiziert. (Die Methodik dieses Klassifikationsschemas wurde auch im HTA-Report Nr. 11, "Bewertung von Verfahren zur Diagnostik der akuten Sinusitis maxillaris bei Erwachsenen" der DIMDI-Schriftenreihe Health Technology Assessment ausführlich beschrieben. Der Report kann auch unter www.dimdi.de eingesehen werden.) Studien mussten mindestens 12 Patienten enthalten und in peer review-Zeitschriften publiziert sein. Artikel wurden in deutsch, englisch, französisch, italienisch oder spanisch akzeptiert. Es wurden nur Studien mit dem Tracer FDG ausgewertet. Doppelpublikationen und Artikel mit unzureichenden Informationen zur Einschätzung ihrer Validität wurden ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 95 Studien identifiziert, von denen nach Applikation der Ausschlusskriterien 57 ausgewählt wurden. 21 der eingeschlossenen Studien beschäftigten sich mit der Epilepsiediagnostik, davon 15 mit Temporallappenepilepsie und 6 Studien mit anderen Epilepsien bzw. epileptiformen Zuständen. Die Qualität der Studien wurde generell als niedrig eingestuft. Keine Studie untersuchte den Einfluss auf Patientenmanagement oder klinische Outcomes. Aufgrund der Heterogenität der Studien wurde die Berechnung quantitativer Effektschätzer in Form einer Metaanalyse als inadäquat bewertet.

In der Epilepsiediagnostik erwies sich die interiktale PET nur bei Temporallappenepilepsien und bei unkontrollierten komplexen, partiellen Anfällen als ausreichend genau zur Lokalisation und Lateralisation von Anfallsherden. Sind strukturelle Läsionen vorhanden, dann besteht Übereinstimmung mit MRT-Befunden und iktalem SPECT. Dementsprechend wurde FDG-PET zur Lateralisierung des Anfallsfokus bzw. zur Lokalisation des Fokus bei unkontrollierten Temporallappenepilepsien im Rahmen einer diagnostischen Strategie zur Indikationsstellung und zur Vorbereitung einer Operation empfohlen.

Bei dem HTA-Report des International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) handelt es sich um die Kombination einer Erhebung der Nutzung von PET in verschiedenen Ländern und eine „Meta-Übersicht“ über die Ergebnisse bisher durchgeführter HTA-Reports weltweit. Einige der im INAHTA-Netzwerk erfassten HTA-Reports sind nicht frei verfügbar, deshalb stellt dieser Report eine wertvolle Ergänzung der Literaturrecherche dar. Für die Indikation Epilepsiediagnostik wurden 8 HTA-Berichte identifiziert, die zwischen 1990 und 1999 fertiggestellt wurden.

Der AÉTMIS-Bericht empfiehlt die PET zur Lokalisation des epileptogenen Fokus bei Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie und mit Operationsindikation und bei denen andere diagnostische Verfahren keine eindeutige Lokalisation zulassen.

In der Zusammenschau aller HTAs zeigten sich Unterschiede vor allem im Stellenwert der Qualität der zugrundeliegenden Primärstudien bei der Bewertung des Nutzens der PET. Die diagnostische Genauigkeit der interiktalen PET wurde höher als die anderer bildgebender Verfahren eingeschätzt, aber nicht hoch genug, um invasives EEG oder strukturelle bildgebende Verfahren zu substituieren. PET in der Diagnostik extratemporaler Epilepsien wurde nicht empfohlen.

C.6.6.1.2 Auswertung zusätzlich identifizierter Primärstudien zur Epilepsie

Zusätzlich zu den in den beschriebenen HTA-Reports identifizierten Studien wurden 40 weitere Primärstudien gefunden, von denen 17 in die Auswertung kamen. Ausschlussgründe sind im Anhang dokumentiert. Diese Studien verteilten sich auf folgende Fragestellungen:

1. FDG-PET bei Patienten mit Temporallappenepilepsie (TLE) (7)
2. FDG-PET bei Patienten mit komplexer partieller Epilepsie (temporale und extratemporale Epilepsie) (2)
3. Detektion des Anfallsherdes bei Patienten mit Frontallappenepilepsie (1)
4. ^{11}C -Flumazenil-PET bei Patienten mit temporaler und extratemporaler Epilepsie (4)
5. [^{11}C]L-Deuterium-Deprenyl bei Patienten mit Temporallappenepilepsie (1)
6. [^{11}C]Methyl-L-Tryptophan-PET (^{11}C -AMT) bei Patienten mit Tuberöser Sklerose (Die Tuberöse Sklerose ist eine Systemerkrankung mit tumorartigen Veränderungen in vielen Organen, besonders in Haut und Nervensystem. Die Krankheit wird autosomal-dominant vererbt. Synonyme: Tuberöse Hirnsklerose, Epiloia, Bourneville-Pringle-Syndrom, Tuberöse Sklerose Komplex (TSC). Die Krankheit beginnt meist im Kindesalter und geht u.a. mit Plumpeheit der Hirnwindungen, Bildung derber (sklerotischer) Knoten in der Groß- und Kleinhirnrinde sowie zahlreichen ver-

kalkenden Tumoren der Hirnventrikel, Netzhautgliomen, Rhabdomyomen des Herzens und epileptischen Anfällen einher. (1)

7. PET mit verschiedenen Tracersubstanzen zur Lokalisation von Anfallsherden bei Kindern (1)

Tabelle 20: Übersicht über zusätzlich identifizierte Primärstudien PET in der Epilepsie

Studie	Design / Patienten	Setting	Fragestellung	Technik	Ergebnisse	Kommentar
Theodore et al. 1992 zu 1.	prospektive, verblindeter Vergleich von PET mit Oberflächen- und invasivem EEG hinsichtlich chirurgischer Outcomes bei 53 Patienten von 1981 bis 1990	NIH Epilepsie-Zentrum, USA	Wertigkeit von FDG-PET bei Pat. mit unkontrollierten komplexen partiellen und sekundär generalisierten Anfällen und nachfolgender temporaler Lobektomie	Verwendung verschiedener Scanner (ECAT 2 [5], NeuroPET [42], Scanditronix PC2048-15B [7]), jeweils mit Schwächungskorrektur, kontinuierliche EEG-Ableitung; Kalkulation eines Asymmetrie-Index** für 6-8mm große anatomische Regionen; keine quantitative Analyse der ECAT-Scans; Schwelle für Asymmetrie bei >15% Unterschied	39 Pat. (74%) waren nach unterschiedlichem Follow-up anfallsfrei; Pat. mit >15% Hypometabolisierung waren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit anfallsfrei; bei 23 Pat. wurde ein Oberflächen-EEG, bei 22 ein invasives EEG durchgeführt; es gab keine widersprüchlichen Ergebnisse hinsichtlich der Lokalisation zwischen den Verfahren, allerdings waren 6 PET-Scans negativ bei positivem Oberflächen-EEG; es wurde geschätzt, dass bei 3 Pat. weniger eine invasive EEG nötig gewesen wäre, wenn die PET-Daten zur Lateralisierung genutzt worden wären	Beschreibung der Patienten unzureichend; Zahlenangaben stimmen tw. nicht überein bzw. sind widersprüchlich (z.B. Anzahl der Patienten und Dauer des Follow-up); es wurden keine Angaben zu verwendeter Aktivität gemacht
Swartz et al. 1992	konsekutive Fallserien, 37 Pat. von 1984 bis 1988, von den 34 operiert wurden und 40 Pat. ohne Operation, alle von PET mit diversen Untersuchungen und neuropathologischen Befunden	kalifornisches Epilepsie-Programm	Ermittlung der prädiktiven Wertigkeit von CT, MRI und FDG-PET bei TLE	FDG-PET, Aktivität 7-10 mCi mit ECAT III, teilverblindete qualitative Auswertung (2 von 3 Auswertern waren verblindet); neuropathologische Untersuchung auf hippocampale Sklerose; Anfallsfreiheit wurde in 6 Klassen eingeteilt***	82% der PET-Scans lateralisierten korrekt, aber nur 60% zeigten auch die korrekte Ausdehnung, meist wurde eine zu große, über den Temporallappen hinausgehende Ausdehnung festgestellt; 1 Scan lateralisierte auf die falsche Seite; es gab keine spezifische Korrelation des neuropathologischen Befundes mit dem PET-Befund	"Neuroimaging studies can guide our preoperative evaluation, particularly MRI and PET, although they do not decrease the importance of electroclinical analysis." (p.633)

Studie	Design / Patienten	Setting	Fragestellung	Technik	Ergebnisse	Kommentar
Manno et al. 1994	43 erwachsene Pat. mit TLE, die operiert wurden und zwischen 1989 und 1992 ein FDG-PET erhielten; 30 gesunde, für Alter und Geschlecht gematchte Kontrollen für die qualitative Analyse	Universitätsklinik, USA	Vorhersagefähigkeit von FDG-PET in der quantitativen und qualitativen Auswertung bezogen auf das chirurgische Outcome	FDG-PET mit Penn-PET-Scanner, 8 mCi/kg KG; kontinuierliche EEG-Ableitung; unabhängige Auswertung der Scans durch 2 Beurteiler (qualitativ); quantitative Auswertung entsprechend einem Asymmetrieindex (AI); Outcome (nach 1 Jahr): Anfallsklassifikation in 4 Klassen****, wobei in Klasse 1 und Klassen 2-4 dichtetomisiert wurde	32 (74%) der Pat. mit positivem PET in der qualitativen Analyse waren anfallsfrei nach 1 Jahr, von den restlichen 11 hatten sich die meisten verbessert; 35 PET-Scans zeigten Hypometabolie auf der richtigen Seite, 3 zeigten eine falsche Lokalisation und 5 zeigten Normalbefunde; von den 35 korrekten Scans waren 29 Pat. (83%) nach 1 Jahr anfallsfrei; in der quantitativen Auswertung wurden Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen Als bestimmt; am besten waren die Werte bei einem AI von 10% (Sensitivität 78%, Spezifität 73%)	Auswahl der Pat. nicht beschrieben, Möglichkeit des Selektions-Bias nicht auszuschließen
Kilpatrick et al. 1997, Lamusuo et al. 1997	75 konsekutive erwachsene Pat. mit TLE, die zwischen 1993 und 1995 zur Epilepsie-Chirurgie wg. Therapie-resistenz überwiesen wurden und pathologische MRI-Befunde aufwiesen; nicht-invasive präoperative Evaluation, postoperative Follow-up bis zu 2 Jahre, neuro-pathologische Untersuchung	neurochirurgische Universitätsklinik, Australien	chirurgisches Outcome bei Pat. mit TLE, bei denen präoperativ der Epilepsiefokus nicht-invasiv (Klinik, EEG, SPECT, PET, MRI) lokalisiert wurde	postoperatives Outcome modifiziert**** nach Engel-Klassifikation erfasst; keine technischen Details zum PET-Scanner bzw. zum verwendeten Tracer (vermutlich FDG); PET bei 35 Pat. durchgeführt, davon hatten aber nur 24 Pat. ein Follow-up > 12 Monate	von 75 Pat. wurde bei 68 der Anfallsherd lokalisiert, davon wurden 65 Pat. operiert; bei 50 Pat. Eingriff am Temporallappen und Follow-up > 12 Monate, bei 14 Pat. Operation verschoben oder Follow-up < 12 Monate, bei 1 Pat. wurde frontal operiert; nur die 50 Pat. mit ausreichendem Follow-up und Temporallappeneingriff wurden analysiert; bei 34 Pat. lag eine Hippocampus-Sklerose vor, bei 16 eine anderweitige Läsion (Gliome u.a.); PET lokalisierte korrekt in 22 von 24 Pat., bei 2 Pat. war der Befund normal; 78% aller Pat. und 85% aller Pat. mit Hippocampus-Sklerose waren anfallsfrei	keine Angaben über das Outcome der 7 Pat., in denen der Anfallsherd nicht lokalisiert wurde, insbesondere auch nicht zum PET-Befund; Generalisierbarkeit der Ergebnisse fraglich, da nur Ergebnisse eines einzelnen Zentrums; PET als (nicht ausschlaggebender) Teil der Diagnostik

Studie	Design / Patienten	Setting	Fragestellung	Technik	Ergebnisse	Kommentar
Lamusuo et al. 1997	18 erwachsene Pat. mit TLE zur prächirurgischen Diagnostik und fehlender Lokalisation durch nicht-invasive Methoden	PET-Zentrum, Finnland	Vergleich des Nutzens von SPECT mit FDG-PET (1) bei der Lokalisation von Anfallsherden bei Pat. mit TLE und ohne definitive Lokalisation in der nicht-invasiven prächirurgischen Diagnostik und (2) bei der prächirurgischen Entscheidungsfindung	FDG-PET mit Siemens ECAT 931/08-12-Scanner; Gabe von 3,7 MBq/kg KG; kontinuierliche EEG-Ableitung während des Scans; Kalkulation eines Asymmetrie-Index; SPECT mit MMPAO und Iomazenil; PET und SPECT vor der invasiven Diagnostik durchgeführt; bei allen Pat. subdurale EEGs abgeleitet	PET lokalisierte korrekt bei 13 von 15 Pat. mit lokalisierendem invasivem EEG, bei 2 Pat. war der Befund normal, bei allen 3 Pat. mit nicht-lokalisierendem EEG war der Befund ebenfalls normal; insgesamt lieferte PET in 77% korrekte Befunde (SPECT: 55%)	Ergebnisse nur auf eine kleine Subgruppe von Pat. mit nicht-lokalisierender nicht-invasiver Diagnostik übertragbar;
Salanova et al. 1998	48 konsekutive Pat. mit unilateraler TLE von 1994 bis 1996, davon 38 mit PET untersucht, Vergleich mit MRT, IAP und neuropathologischem Befund	Universitätsklinik, USA	Vergleich der präoperativen PET- und MRT-Befunde mit dem Befund im Resektat	Siemens CTI 951/31R PET Scanner, Gabe von 10 mCi FDG-Aktivität; Auswertung der Scans von 1 bis 2 verblindeten Auswertern (ohne Kenntnis des EEG-Befundes); qualitative (visuelle) Auswertung	bei 81,5% der Pat. wurde durch PET korrekt lateralisiert, bei den restlichen Fällen war die PET normal; die Sensitivität war höher, wenn die PET-Ergebnisse mit den MRT-Befunden kombiniert wurden; nach 12 bis 40 Monaten Follow-up waren 94% der Pat. mit PET-Befund, aber nur 71% der Pat. ohne Befund anfallsfrei oder eine erheblich reduzierte Anfallsfrequenz	bei allen Pat. war bereits eine unilaterale TLE vor Eintritt in die Studie diagnostiziert, was die Generalisierbarkeit einschränkt
Son et al. 1999	71 (45 Männer, 26 Frauen) konsekutive (1994-1999) Pat. mit therapieresistenter TLE ohne Läsionen, mind. 2 Jahre (im Mittel 38,4 Monate) Follow-up postoperativ	Universitätsklinik, Südkorea	retrospektive Analyse zur prognostischen Aussagekraft von EEG, MRT, PET, SPECT, Wada- und neuropsychologische Tests; Berechnung von Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte	PET mit 10 mCi FDG-Aktivität; Operationserfolg nach Engel klassifiziert; logistische Regression zur Ermittlung des Zusammenhangs präoperativer Prädiktoren und chirurgischem Outcome	7 von 71 Pat. (9,8%) mussten aufgrund diskordanter Ergebnisse mittels invasiver EEGs diagnostiziert werden; 66 Pat. (93%) anfallsfrei nach mind. 2 Jahren Follow-up (Engel-Klasse I); Sensitivität: MRI 93%, PET 83%; Spezifität: MRI 13%, PET 25%; positiver prädiktiver Wert: MRI 89%, PET 89%; keines der getesteten Verfahren alleine war ausreichend genau, um das Outcome der Operation vorherzusagen	retrospektive Studie; keine Angaben zum verwendeten PET-Scanner und zum Auswertungsmodus; keine Angaben zur Befundausswertung; aufgrund des hohen Anteils anfallsfreier Pat. ist die geringe Spezifität wahrscheinlich zufällig

Studie	Design / Patienten	Setting	Fragestellung	Technik	Ergebnisse	Kommentar
<p>Muzik et al. 1998</p>	<p>13 Pat. mit unilateraler Epilepsie verschiedener Lokalisationen (5 Erwachsene, 8 Kinder) und 16 Gesunde. PET vs. invasivem EEG</p>	<p>PET-Zentrum, USA</p>	<p>Ermittlung der Sensitivität / Spezifität einer halbautomatischen PET-Auswertung vs. invasivem EEG; Auswertung als ROC-Kurve; Vergleich der Lokalisation der Anfallsherde im PET und in der intraoperativen EEG-Ableitung</p>	<p>FDG-PET mit Siemens EXACT HR-Scanner, 5,3 MBq/kg Aktivität; kontinuierliche EEG-Ableitung während des Scans</p>	<p>Die Kombination der halben Kontrollgruppe und der Gruppe der Kranken ergab in der ROC-Kurve eine Sensitivität von 0,83 und eine Spezifität von 1 für eine Asymmetrieschwelle von 15%</p>	<p>die Auswertung als ROC-Kurve bei getrennter Ermittlung von Sensitivität (an Kranken) und Spezifität (an Gesunden) ist inadäquat; mit der Methode können nur unilaterale Asymmetrien entdeckt werden; die Anteile von TLE und extratemporaler Epilepsie ist nicht getrennt ausgewiesen</p>
<p>Won et al. 1999</p>	<p>118 konsekutive Pat. mit temporaler (92) und extratemporaler (26) Epilepsie von 1994 bis 1996 mit MRT, SPECT, PET, EEG (iktal, z. T. invasiv) untersucht und anhand der chirurgischen und pathologischen Befunde retrospektiv verifiziert</p>	<p>Universitätsklinik, Korea</p>	<p>Sensitivität von MRT, SPECT, FDG-PET bei unkontrollierter Epilepsie hinsichtlich der Lateralisierung bei der präoperativen Evaluation im Vergleich zum iktalen EEG und dem postoperativen Befund</p>	<p>keine Angabe zum Gerät; 370 MBq FDG interiktal, qualitative Auswertung der Scans, keine Angabe zur Schwächungskorrektur; Outcomes entsprechend der Engel-Klassifikation kategorisiert; alle bildgebenden Verfahren ohne Kenntnis der postoperativen Befunde ausgewertet</p>	<p>Mindest-Follow-up 12 Monate; PET lateralisiert korrekt 88% der temporalen und 71% der extratemporalen Epilepsien gemessen am pathologischen Befund; PET war insgesamt sensitiver als SPECT und MRI</p>	<p>PET wurde nur in 95/118 Pat durchgeführt; nur Sensitivität in Form von „Konkordanz“ hinsichtlich der korrekten Lateralisierung der Befunde berichtet; retrospektive Auswertung; keine quantitative Auswertung der PET-Befunde</p>

ZU 2.

Studie	Design / Patienten	Setting	Fragestellung	Technik	Ergebnisse	Kommentar
<p>zu 3.</p> <p>Da Silva et al. 1997</p>	<p>13 Kinder mit therapieresistenter Epilepsie, Verdacht auf Frontallappenepilepsie (FLE); Vergleich von FDG-PET mit Oberflächen-EEG und Symptomatik</p>	<p>Universitätsklinik, USA</p>	<p>Wertigkeit der FDG-PET bei der Lokalisation epileptogener Foci bei FLE bei Kindern mit unauffälligen MRI-Befunden in der prä chirurgischen Diagnostik</p>	<p>Siemens EXACT/HR-PET-Scanner; Pat. 4 Std. vor der Untersuchung nüchtern; FDG-Aktivität 0,143 mCi/kgKG; gleichzeitige EEG-Ableitung; qualitative und quantitative Auswertung nach Bildung eines Asymmetrie-Index von 15%; Auswertung durch 2 (EEG) bzw. 3 (PET) Personen</p>	<p>bei 11 Kindern wurde mit FDG-PET eine unilaterale Hypometabolie, bei 1 Kind eine Hypermetabolie identifiziert, ein Kind hatte ein iktales PET (hypermetabol); iktales EEGs waren nur für 10 Kinder verfügbar, PET stimmte bei 8 mit dem EEG überein; in 4 Fällen zeigte PET eine größere Ausdehnung als das EEG an, das EEG zeigte in 2 Fällen eine größere Ausdehnung; in den 3 Fällen mit interiktalem EEG gab es keine Korrelation mit dem PET-Befund</p>	<p>es ist unklar, inwieweit die Diagnosen durch die EEG-Untersuchungen tatsächlich verifiziert wurden, da auch keine postoperativen Daten vorliegen; keine Angaben über die Unabhängigkeit der Auswertung durch verschiedene Auswerter</p>
<p>zu 4.</p> <p>Savic et al. 1993</p>	<p>8 erwachsene Pat. mit therapieresistenter komplexer Partialepilepsie und normalen CT- und MRI-Befunden (mit 2 Ausnahmen) mit FDG- und FMZ-PET untersucht; 7 gesunde Kontrollen zur Messung der Bindungskapazität der Benzodiazepinrezeptoren und 5 gesunde Kontrollen zur Messung des regionalen Glukosemetabolismus</p>	<p>Universitätsklinik, Schweden</p>	<p>4 Fragestellungen: (1) Sensitivität und Spezifität von FMZ und FDG bei der Fokuskalisation; (2) Vorteil der quantitativen Auswertung gegenüber der qualitativen; (3) Übereinstimmung der hypometabolen Arealen mit Arealen verminderter Benzodiazepin-Rezeptordichte; (4) pathophysiologischer Informationswert der Untersuchungen</p>	<p>invasive (subdurale) EEG-Ableitung in 7 von 8 Pat.; Scanditronix PC 384-7B (5 Pat.) und Scanditronix PC 2084-15B (3); Schwächungskorrektur durchgeführt; kontinuierliche EEG-Ableitung während Scan; Aktivitäten: FMZ: 2 Injektionen mit jeweils 5 mCi; FDG: 3,1 – 4,2 mCi; Auswertung durch Kalkulation eines Asymmetrie-Index; Korrelation der Befunde mit anatomischer Region durch elektronischen Gehirnatlas</p>	<p>alle Pat. hatten TLE, mit invasivem EEG bestätigt; FMZ-PET lokalisierte bei allen Pat. korrekt, FDG bei 6 von 8 Pat.</p>	<p>anspruchsvolle Fragestellungen bei sehr geringer Patientenzahl; keine Angaben zur Selektion der Patienten; da alle Pat. erkrankt waren, keine Eignung zur Ermittlung der Spezifität</p>

Studie	Design / Patienten	Setting	Fragestellung	Technik	Ergebnisse	Kommentar
Rywin et al. 1998	100 konsekutive Pat. mit therapieresistenter parietaler Epilepsie von 1994 bis 1997 (52 TLE, 27 FLE, 21 andere); 24 gesunde Kontrollen für MRI und FMZ- bzw. FDG-PET (je 12); bei 66 Pat. abnormales MRI	chirurgisches Epilepsiezentrum, Frankreich	4 Fragestellungen: (1) zusätzlicher Nutzen von FMZ-PET im Vergleich zu MRI und FDG-PET; (2) welche Patientengruppe profitiert am meisten; (3) sollte FMZ FDG-PET ergänzen oder ersetzen; (4) kann FMZ-PET invasive EEGs ersetzen	bei 90 Pat. TTV03, LETI, CENG-Scanner, bei 10 Pat. Siemens HR+-Scanner; Schwächungskorrektur durchgeführt; FMZ-Pet mit 15 mCi zuerst, 90 Minuten nach Ende des FMZ-Scans FDG-PET; qualitative Auswertung durch 2 Auswerter, unabhängig und verblindet für die übrigen Befunde; semi-quantitative Auswertung mit Hilfe von kalkulierten Asymmetrie-Indizes, positiv ab einer Abweichung >2 Standardabweichungen	die Sensitivität betrug für FMZ-Pet 73%, wobei die Treffsicherheit am geringsten bei Pat. mit unbekannter oder bifrontaler bzw. multilokaler Lokalisation war; bei TLE-Pat. mit positiven MRI-Befunden betrug die Sensitivität 100%; bei TLE-Pat. mit normalem MRI und unauffälligem FDG-PET, wurde durch FMZ-PET bei 3 Pat. der Anfallsherd falsch lateralisiert; die Autoren identifizierten 3 Subgruppen, bei denen FMZ-PET zusätzlichen Nutzen bringt: (1) TLE-Pat. mit mesialer temporaler Sklerose im MRI kann FMZ-PET die Operationsplanung verbessern; (2) bei Pat. mit vermuteter bitemporaler Epilepsie kann FMZ-PET den bilateralen Befund bestätigen; (3) bei Pat. mit unilateraler, frontaler Epilepsie kann FMZ zur Lateralisierung beitragen	Goldstandard (invasives EEG) nur bei 40 Pat. angewandt, Operation bei 44 Pat.; 2 verschiedene Scanner bei unterschiedlichen Pat.-Gruppen eingesetzt

Studie	Design / Patienten	Setting	Fragestellung	Technik	Ergebnisse	Kommentar
Koepp et al. 2000	10 erwachsene Pat. mit therapieresistenter TLE und unauffälligem MRI und 13 gesunde Kontrollen mit FMZ	Universitätsklinik, England	Vergleich von 2 Auswertungsalgorithmen zur Lokalisation epileptogener Foci bei TLE mit FMZ-PET	953-B Siemens/CTI Scanner, 3-D-Modus; FMZ mit einer Aktivität von 370 MBq; kontinuierliche EEG-Ableitung während des Scans; quantitative Auswertung mittels zweier Algorithmen: Volume of Interest (VOI, entspricht Asymmetrie-Index) und Statistical Parametric Mapping (SPM); Partialvolumen-Korrektur durchgeführt	in 5 von 10 Pat. wurden abnormale absolute FMZ-Werte festgestellt; bei 3 Pat. lokalisierte die SPM auf die falsche Seite; bei 6 Pat. wurden signifikante Asymmetrien gefunden; bei den einzigen 2 Pat., bei denen invasive EEG-Ableitungen durchgeführt wurden, entdeckten keine der beiden Auswertungsmethoden den epileptogenen Fokus	invasives EEG nur bei 2 Pat., bei den übrigen eindeutige Oberflächen-EEG-Befunde; es erfolgte auch keine postoperative Kontrolle der Befunde; "Based on these two series, FMZ PET appears likely to be of limited clinical utility in the presurgical evaluation of patients with refractory partial seizures and normal high-quality and quantitative MRI." (p.338)
Muzik et al. 2000	10 Kinder mit therapieresistenter extratemporaler Epilepsie; Vergleich von FDG-PET, FMZ-PET und EEG-Befund	Universitätsklinik, USA	Wertigkeit von FDG-PET und FMZ-PET im Vergleich zum Goldstandard der intrakraniellen EEG-Ableitung zur Detektion von Anfallsbeginn, schneller Anfallsausbreitung und häufige interiktale Spikes	Siemens EXACT/HR-PET-Scanner; Pat. 4 Std. vor der Untersuchung nüchtern; FDG-Aktivität 0,143 mCi/kgKG; FMZ-Aktivität 0,4 mCi/kgKG; gleichzeitige EEG-Ableitung; bei allen Pat. invasives EEG mit subduralen Elektroden; quantitative Auswertung; ROC-Analyse, unterschiedliche Asymmetrieschwellen (10%, 12%, 15%); als "Treffer" wurde die zumindest partielle Überlappung einer Elektrode und einer im PET abnormalen Zone gewertet	in 8 von 10 Pat. wurden hypometabole Zonen im FDG- und im FMZ-PET gefunden, bei 2 Pat. hypermetabole Foci; die beste Sensitivität (81%, FDG: 53%) wurde für FMZ-PET zur Detektion des Anfallsbeginns mit der 10%-Asymmetrieschwelle gefunden; die Spezifität betrug 74% für FMZ und 68% für FDG auf dieser Schwelle; höhere Werte für die Spezifität wurden auf der 15%-Schwelle gefunden; die Sensitivität und Spezifität für die anderen EEG-Befunde waren deutlich niedriger; FMZ war durchweg besser als FDG; FMZ-PET wurde aufgrund dieser Befunde als hilfreich bei der Platzierung von subduralen EEG-Elektroden zur exakteren Lokalisation von extratemporalen Epilepsieherden eingeschätzt	geringe Anzahl von Patienten

Studie	Design / Patienten	Setting	Fragestellung	Technik	Ergebnisse	Kommentar
<p>Zu 5.</p> <p>Kumlien et al. 1995</p>	<p>11 erwachsene Pat. mit unkontrollierten komplexen partiellen Anfällen in der präoperativen Evaluation mit positivem FDG-PET und Anfallslokalisation im Temporal-lappen</p>	<p>universitäres PET-Zentrum, Schweden</p>	<p>diagnostische Aussagekraft von [¹¹C]l-Deuterium-Deprenyl bei TLE</p>	<p>GE 2048-B-Scanner für [¹¹C]l-Deuterium-Deprenyl (200 MBq) und Scanditronix PC 384-B für FDG (100 MBq); Schwächungskorrektur; graphische (qualitative) und semiquantitative Auswertung (für Vergleich mit FDG); 3 Auswerter bei der qualitativen Auswertung, wovon 2 den Vorbefund nicht kannten; semiquantitativer Vergleich von FDG und Deprenyl durch <i>relative accumulation rate</i>;</p>	<p>2 Pat. wurden ausgeschlossen wg. fehlerhafter Injektion und Anfall während des Scans; bei 6 von 7 Pat. mit unilateraler TLE wurde korrekt lateralisiert, 2 Fälle mit bilateraler TLE wurden ebenfalls korrekt identifiziert; das Tracerverhalten war, was die prognostizierte Verteilung in Regionen mit Gliose betrifft, anders als erwartet</p>	<p>Fokus bei allen Pat. vor der Untersuchung bekannt; unklare Angaben zum Referenztest (Tab. 2, S. 714) außer zu FDG-PET; möglicher Bias durch Patientenselektion und unklare Unabhängigkeit der Auswertung durch Vorbefunde; Studie eher als experimentell einzuordnen; fragliche Übertragbarkeit auf Kinder</p>
<p>Zu 6.</p> <p>Chugani et al. 1998</p>	<p>9 Kinder mit tuberöser Sklerose (TSC) und unkontrollierter Epilepsie mit AMT-PET untersucht</p>	<p>Universitätsklinik, USA</p>	<p>diagnostische Genauigkeit von AMT-PET zur Lokalisation epileptogener Foci bei Pat. mit tuberöser Sklerose im Vergleich zu FDG-PET und EEG</p>	<p>CT/Siemens EXACT/HR-Scanner; AMT-PET mit 0,1 mCi/kg KG; zusätzlich FDG-PET (nicht am selben Tag); Pat. 6 Std. nüchtern vor AMT-PET; kontinuierliche EEG-Ableitung während der Scans; Schwächungskorrektur durchgeführt; semiquantitative Bildauswertung (<i>standardized uptake value, SUV</i>); Koregistrierung der Scans mit MRT-Aufnahmen</p>	<p>FDG- PET und AMT-PET zeigten jeweils multiple Foci korrespondierend zu den tuberösen Arealen; die Unterscheidung epileptogener zu nicht-epileptogener Foci gelang jedoch besser mit AMT-PET (Nachweis von <i>erhöhter</i> Aktivität); bei 8 von 9 Pat. stimmten EEG-Befund und PET überein</p>	<p>invasive EEGs wurden nicht abgeleitet, nur bei 2 Kindern postoperativer Befund vorhanden "Clearly, our findings must be confirmed in a larger group of subjects with epilepsy and multifocal lesions." (p. 865)</p>

Studie	Design / Patienten	Setting	Fragestellung	Technik	Ergebnisse	Kommentar
zu 7. Duncan et al. 1997	retrospektive Analyse von 15 Kindern hinsichtlich des Nutzens von PET <i>brain mapping</i> (Lokalisation kritischer Hirnregionen) mit ¹⁵ O und zusätzlichen Trauern bei der präoperativen Evaluation von Epilepsien verschiedener Genese	PET-Zentrum, USA	Ermittlung der zusätzlichen Informationen von PET zur prächirurgischen Evaluation, zur Minimierung chirurgischer Morbidität und zur Prognose chirurgischer Ergebnisse	Siemens ECAT 951/31, 5-10 mCi Methionin bzw. 0,14 mCi FDG pro kg/KG; 25-50 mCi ¹⁵ O-Wasser-Scans während verschiedener Aktivitäten (<i>brain mapping, activation study</i>); Koregistrierung von MRI-Aufnahmen; Schwächungskorrektur	6 Mädchen, 9 Jungen, Alter 35 Monate bis 19 Jahre; zusätzliches FDG-PET wurde in 10, Methionin in 3 Patienten durchgeführt; es handelte sich um 6 Pat. mit Tumoren, 2 Pat. mit Enzephalitis, 1 Pat. ohne pathol. Befund, 2 Pat. mit Infarkten und 4 Pat. mit anderen Erkrankungen; in allen Fällen konnten zusätzlich Informationen, v.a. zur Lokalisation funktioneller Bereiche (z.B. Sprachregion) gewonnen werden, die in die OP-Planung (v.a. maximal mögliche Resektabilität und Timing) einbezogen wurden; wichtigstes Outcome war, dass kein Kind postoperativ ein Sprach- oder Sprechdefizit hatte	keine Details zur Auswertung der Scans (z.B. hinsichtlich Verblindung, Vorkenntnissen der Auswerter); Studie hat eher Charakter einer Fallbeschreibung; keine Aussage zur Selektion der Fälle

* 1 Curie (Ci) entspricht der Aktivität von 1 g natürlichem Radium, das sind 37 GBq. 10 mCi entspricht demnach einer Aktivität von 370 MBq.

** Dabei werden linke und rechte Gehirnhälfte hinsichtlich erhöhter oder verminderter Akkumulation von FDG miteinander verglichen.

*** Einteilung in 6 Klassen: 5 = völlige Anfalls- und Aurasfreiheit; 4 = gelegentliche Auren; 3 = >90% Reduktion der Anfallshäufigkeit; 2 = 75-89% Reduktion der Anfallshäufigkeit; 1 = 50-74% Reduktion der Anfallshäufigkeit; 0 = <50% Reduktion der Anfallshäufigkeit.

**** Abweichend von der Engel-Klassifikation wurde folgende Einteilung vorgenommen: Klasse I = Anfallsfreiheit, mit oder ohne Aura; II = weniger als 3 Anfälle pro Jahr oder nur nächtliche Anfälle; III = >80% Reduktion der Anfallshäufigkeit oder entsprechende Reduktion der Anfallsschwere; IV = <80% Reduktion der Anfallshäufigkeit.

***** Abweichend von der Engel-Klassifikation wurde folgende Einteilung vorgenommen: Klasse I = Anfallsfreiheit, mit oder ohne Aura; II = > 90% Reduktion der Anfallshäufigkeit; III = < 90% Reduktion der Anfallshäufigkeit aber signifikante Verbesserung; IV = keine Reduktion der Anfallshäufigkeit.

C.6.6.2 Diskussion der methodischen Qualität der Primärstudien

Aufgrund der sehr heterogenen Studiendesigns und –qualität ist eine Metaanalyse nicht sinnvoll. Die Heterogenität konstituierende Faktoren beruhen u.a. auf der Verwendung unterschiedlicher Klassifikationssysteme für postoperative Anfallsfreiheit, daher ist nur eine Einteilung in anfallsfrei / nicht anfallsfrei sinnvoll. Zudem wurden verschiedene Tracersubstanzen eingesetzt, so dass die Studien auch nicht direkt vergleichbar sind. Die Fallzahlen der meisten Studien sind sehr klein, wodurch die Aussagekraft stark reduziert wird. Alle Studien sind an jeweils nur einem Zentrum durchgeführt worden. Durch diese Eigenschaften haben einige der Studien eher experimentellen Charakter.

Qualitätsmängel sind vor allem durch die unzureichende Berichtsqualität bedingt: Zahlenangaben stimmen teilweise nicht überein bzw. sind widersprüchlich (z.B. Anzahl der Patienten und Dauer des Follow-up), Angaben zur verwendeten Aktivität fehlen, die Selektion der Patienten und deren Charakterisierung ist nicht beschrieben, unklare Angaben zum Referenzstandard, Angaben zum verwendeten PET-Scanner fehlen und es finden sich keine Details zur Auswertung der Scans (z.B. hinsichtlich Verblindung, Vorkenntnissen der Auswerter).

C.6.6.3 Inhaltliche Diskussion und Bewertung

Im Rahmen einer interdisziplinären Konsensuskonferenz haben die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin in Zusammenarbeit mit Neurologen und Psychiatern für eine Reihe von Indikationen Empfehlungen festgelegt, die nach prädefinierten Kriterien klassifiziert wurden (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Bewertungsschema der interdisziplinären Konsensuskonferenz Neuro-PET (nach Kuwert et al. 1998)*

Beurteilung	Interpretation
1a	Angemessen, klinischer Nutzen erwiesen
1b	Akzeptabel, Ergebnisse deuten auf klinischen Wert hin
2a	Möglicherweise hilfreich, Nutzen noch nicht ausreichend belegt
2b	noch nicht endgültig beurteilbar
3	Meistens ohne klinischen Wert

* auch als Leitlinie unter <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/nukl-008.htm> abrufbar

Als 1a-Indikationen werden derzeit aufgeführt:

Hirntumoren:

- Differenzierung zwischen Rezidiv und Strahlennekrose bei malignen Gliomen (mit F-18-FDG)
- Erkennung der malignen Entdifferenzierung eines Gliomrezidivs (mit F-18-FDG)
- Bestimmung des Biopsieortes bei V.a. Gliom (mit F-18-FDG)

Basalganglienerkrankungen:

- Frühe Differenzialdiagnose des M. Parkinson (mit F-18-Fluorodopa)

- Frühe Diagnose von Multisystemdegenerationen (mit F-18-FDG oder Rezeptorliganden)
- Früherkennung der Huntingtonschen Erkrankungen (mit F-18-FDG)

Demenzen:

- Frühdiagnostik der primären Demenzen (mit F-18-FDG)

Epilepsien:

- Lokalisation des epileptogenen Fokus im Rahmen der präoperativen Epilepsiediagnostik bei Temporallappenepilepsien mit (F-18-FDG)

Auf der Basis der Ergebnisse dieser Übersicht müsste die für Epilepsie genannte Empfehlung auf 2a zurückgestuft werden.

Prinzipiell muss eine Einteilung Temporallappenepilepsie (TLE) und extratemporale Epilepsie vorgenommen werden, da die letztere schlechter zu diagnostizieren ist und schlechtere Operationsergebnisse aufweist. In den Studien mit FDG als Tracer findet sich eine relativ gute Übereinstimmung bei der Eignung zur Lokalisation von TLE-Anfallsherden. Ein Problem besteht in der inadäquaten Lateralisierung durch PET (Strauss 1996). Die korrekte Lokalisation durch die PET variierte in den Studien von 74-91%. Eine invasive Diagnostik ist mindestens dann notwendig, wenn sich in der PET und anderen bildgebenden Verfahren, insbesondere im MRT, diskordante Ergebnisse zeigen. PET ist in den meisten Studien genauer als MRT. Insgesamt zeigen sich widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Bedeutung von MRT-Befunde und es bleibt meist unklar welche Bedeutung normale / abnormale MRT-Befunde haben. In den Studien ist oft unklar, inwiefern die MRT-Ergebnisse bei der Auswertung der PET-Befunde bekannt waren.

Zur Diagnostik der Frontallappenepilepsie lag eine Studie mit Ergebnissen von 13 Kindern vor (Da Silva et al. 1997). Obwohl die PET eine gute Übereinstimmung mit den invasiven EEG-Befunden zeigt, kann aus dieser Studie keine Empfehlung abgeleitet werden. In der Studie bleibt unklar, ob die Diagnosen durch die EEG-Untersuchungen tatsächlich verifiziert wurden, da auch keine postoperativen Daten vorliegen. Es finden sich auch keine Angaben zur Unabhängigkeit der Auswertung durch verschiedene Auswerter.

PET-Untersuchungen mit den Tracern Deprenyl- und AMT müssen noch als experimentell eingestuft werden, hierzu lag jeweils nur eine wenig aussagekräftige Studie vor. Der Tracer [¹¹C]L-Deuterium-Deprenyl wurde an 11 erwachsenen Patienten mit TLE eingesetzt, davon wurden noch 2 von der Analyse ausgeschlossen, so dass von lediglich 9 Patienten interpretierbare Resultate vorlagen (Kumlien et al. 1995). Mit Ausnahme eines Patienten lokalisierte und lateralisierte die PET bei allen Patienten korrekt. Allerdings war die Lokalisation des Epilepsieherdes bei allen Patienten vorher bekannt, es finden sich auch keine klaren Angaben zum Referenztest. Aus diesen Gründen ist keine verallgemeinerbare Aussage zu diesem Tracer möglich.

In der Studie mit AMT (Chugani et al. 1998) wurden 9 Kinder mit tuberöser Sklerose hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit zur Lokalisation epileptogener Foci untersucht. Auch hier zeigte sich eine hohe Übereinstimmung zwischen EEG und PET, die geringe Patientenzahl und weitgehend fehlender postoperative Befunde schrän-

ken die Aussagekraft ein, so dass auch zu dieser Indikation keine Empfehlung formuliert werden kann.

Ohne inhaltliche Bewertung muss die Studien von Duncan et al. (1997) bleiben, die im wesentlichen ergab, dass PET die Operationsplanung hinsichtlich Minimierung postoperativer Komplikationen (v.a. Sprachdefizite) hilfreich sein kann. Allerdings fehlen methodische Details, um die Aussagekraft der Studie bewerten zu können. Die Studie zeigt jedoch eine mögliche wichtige Indikation auf und sollte als Ausgangspunkt für weitere Studien verstanden werden.

4 Studien wurden mit Flumazenil als Tracer durchgeführt, wobei 3 Studien nur jeweils 8 bzw. 10 Patienten eingeschlossen hatten. Bei der größten Studie von Rylvlin et al. (1998) zeigte sich eine mit 73% mäßige Sensitivität und der zusätzliche Nutzen gegenüber FDG-PET bzw. MRT war gering.

Insgesamt lässt sich derzeit eine Empfehlung für den Einsatz von FDG-PET in der Epilepsiediagnostik nur für die Lokalisation von Anfallsherden bei therapieresistenter TLE aussprechen, allerdings auf der Basis unsicherer Evidenz. Diese Empfehlung muss auf den Fall eingeschränkt werden, dass a) eine invasive präoperative Diagnostik nicht präferiert wird; b) kein im Befund widersprüchliches MRT vorliegt (insbesondere relevant für die Lateralisierung). Es besteht ein Potenzial der PET, die Operationsplanung zu verbessern, allerdings sind die vorliegenden Studien zu wenig aussagekräftig, so dass hier weitere Forschung stattfinden sollte.

C.6.7 Zusammenfassende Diskussion

C.6.7.1 Methodik

Die Analyse der vorliegenden Evidenz im Rahmen dieses HTA-Berichtes hat eine Reihe von Problemfeldern verdeutlicht, die im Zusammenhang mit der Evaluation des klinischen Nutzens der PET auftreten.

Literaturrecherche

Die Studie von Mijnhout et al. 2000 konnte eindrucksvoll aufzeigen, dass die Recherche der relevanten Literatur nur für den Tracer FDG alles andere als trivial ist. Diese Erfahrung konnte auch im Rahmen dieser Studie bestätigt werden. In einer Stichprobe von 100 Studien mit FDG-PET im Gebiet Onkologie identifizierten die Autoren 56 verschiedene Schreibweisen für FDG in den Datenbanken Medline und Embase. Es zeigte sich, dass eine Kombination von MeSH- und Freitext-Begriffen mit mindestens 11 verschiedenen Schreibweisen die Ausbeute maximiert. Dieser Erkenntnis wurde in unserer Suchstrategie Rechnung getragen, so dass wir davon ausgehen, keine wesentlichen Artikel übersehen zu haben. Die hohe initiale Trefferzahl machte eine rigorose Auswahl der Studien unabdingbar. Diese Auswahl erfolgte in 2 Schritten: Durchsicht der Literaturrecherche zum Ausschluss nicht erwünschter Studientypen (z.B. Leserbriefe, Tierversuche, Editorials) und Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien auf das Ergebnis der ersten Durchsicht.

Bewertung der Qualität der Primärstudien

Die Einschätzung der Qualität diagnostischer Studien muss als ungelöstes Problem verstanden werden. Von verschiedenen Autoren bzw. Arbeitsgruppen wurden Klassifikationen von diagnostischen Studien hinsichtlich der Qualität, der jeweiligen Evaluationsphase bzw. der Generalisierbarkeit ihrer Ergebnisse vorgeschlagen. Ein Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie aus dem Jahre 1989 fordert, in Analogie zu den 4 Phasen der Evaluation von Arzneimitteln, eine phasenweise Evaluation diagnostischer Tests. Die 4 Phasen beinhalten technische und methodische Voruntersuchungen (Phase I); Schätzung der Sensitivität (bei Kranken) und Spezifität (bei Gesunden) (Phase II); in Phase III wird eine kontrollierte diagnostische Studie im Vergleich zum etablierten Goldstandard durchgeführt; in der letzten Phase soll die Wirksamkeit hinsichtlich der Auswirkung auf den Krankheitsverlauf der Patienten überprüft werden (Köbberling et al. 1989). Diese Einteilung findet sich auch in einem Vorschlag von Fryback und Thornbury (1991), der die Diskussion der 1970er und 80er Jahre aufnimmt und erweitert. Es resultierte eine sechsstufige Hierarchie (siehe Tabelle 22) von Studiendesigns entsprechend den Charakteristika der jeweiligen Testphase.

Tabelle 22: Hierarchisches Modell der Evaluierung diagnostischer Tests (nach Fryback und Thornbury 1991)

Level 1: Technische Qualität	<ul style="list-style-type: none"> - Demonstration der Korrelation der Diagnose (pathologisch gesichert) mit dem Testergebnis - Untersuchung der Inter- und Intra-Rater-Reliabilität - Eindeutige Auswertungskriterien für den Test müssen vorliegen
Level 2: Diagnostische Genauigkeit	<ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung von Sensitivität und Spezifität an ausreichend großen Stichproben bzw. mit Hilfe von Metaanalysen - Repräsentation eines möglichst breiten Spektrums von Patienten / Krankheitsstadien - Etablierung von Referenzwerten
Level 3: Diagnostischer Impact	<ul style="list-style-type: none"> - Vergleich von 2 Tests bei einem Patienten in zeitlich naher Abfolge und zufälliger Reihenfolge - Verblindete (d. h. ohne Kenntnis von Krankheitszustand und Ergebnis des jeweils konkurrierenden Tests) Auswertung der Testergebnisse - Vergleich mit Goldstandard
Level 4: Therapeutischer Impact	<ul style="list-style-type: none"> - Demonstration therapeutischer Konsequenzen im Vergleich mit Hilfe klinischer Studien (vorzugsweise RCTs) - Verwendung expliziter Kriterien zur Demonstration des therapeutischen Impacts
Level 5: Nutzen aus der Perspektive des Patienten	<ul style="list-style-type: none"> - wie therapeutischer Impact, aber Betonung auf patientenrelevante Endpunkte wie funktioneller Status, Schmerzstatus, Lebensqualität - Demonstration mit Hilfe von RCTs, aber auch retrospektiver Studien (ethisch weniger problematisch), Entscheidungsanalyse
Level 6: Nutzen aus gesellschaftlicher Perspektive	<ul style="list-style-type: none"> - Nutzen und Kosten-Nutzen aus gesellschaftlicher Sicht

Diese Einteilung findet ihren Niederschlag in den Auswahlkriterien für die in diesem HTA berücksichtigten Studien. Alle Studien waren den Ebenen 2 bis 4 zuzuordnen. Für Studien der Ebenen 3 und 4 wurden auch retrospektiv angelegte Designs akzeptiert, da die Fragestellung als relevanter angesehen wurde, als mögliche Verzerrungen durch die retrospektive Anlage der jeweiligen Studie. Trotzdem fand sich ledig-

lich eine einzige Studie, deren Design eine verlässliche Aussage ermöglicht (van Tinteren et al. 2002).

Für die Bewertung der Qualität diagnostischer Studien gibt es bisher keinen allgemein akzeptierten Standard. Aufgrund früherer positiver Erfahrungen wurde auch in diesem HTA auf das Schema der Veterans Affairs Administration zurückgegriffen. Als relevante Alternative muss der „Komponentenansatz“ diskutiert werden. Darin werden Qualitätsmerkmale von diagnostischen Studien definiert und in einer Checkliste zusammengefasst. Diese Checkliste wird dann auf die einzelnen Studien angewandt und ein Schwellenwert für den Anteil der zu erfüllenden Kriterien als Einschlusskriterium formuliert. Dies wurde in der Übersichtsarbeit von (Reske & Kotzerke 2001) umgesetzt. Dort wurde eine Checkliste mit 24 Fragen entwickelt und zum Einschluss mussten 65% der Fragen mit Ja beantwortet werden. Ein solcher Schwellenwert ist zwar arbiträr, aber als Versuch einer einheitlichen Studienbewertung ein diskussionswürdiger Ansatz, der weiter ausgebaut werden sollte. Leider ist der anvisierte Publikationsstandard für die Anforderungen an die Berichtsqualität diagnostischer Studien bisher nicht publiziert worden (STARD-Initiative), so dass dieser Aspekt weiterhin ungeklärt bleiben muss.

In diesem HTA-Bericht wurden insbesondere folgende Probleme im Zusammenhang mit der Studienqualität offenkundig (für detaillierte Diskussionen siehe die einzelnen Kapitel):

- Selektionsbias nicht auszuschließen, da Angaben über die Auswahl der Patienten bzw. Patientencharakteristika oft fehlen;
- Widersprüchliche Zahlenangaben und mögliche überlappende Studienpopulationen bei seriellen Publikationen aus einzelnen Zentren;
- Verblindung der Auswerter in Bezug auf die Kenntnis der Vorbefunde;
- Anwendung des Referenzstandards bzw. Verifikation der Befunde uneinheitlich oder selektiv (Workup Bias), insbesondere bei falsch-negativen oder falsch-positiven PET-Befunden;
- Kriterien für die Beurteilung ob ein PET-Befund als positiv oder negativ einzuschätzen ist unklar;
- Mangelnde Vergleichbarkeit verschiedener Studien zur gleichen Fragestellung aufgrund unterschiedlicher Auswertungsmethoden;
- Variierende Zeitspannen zwischen der Therapie und der posttherapeutischen PET-Untersuchung bei den Studien zur Rezidivdiagnostik;
- Studien zu prognostischen Fragestellungen hatten meist ein retrospektives Design und sind daher in ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

C.6.7.2 Inhaltliche Diskussion

In diesem Abschnitt sollen einige übergreifende Aspekte der PET in der Onkologie und in der Epilepsiediagnostik diskutiert werden, die für alle Indikationsbereiche der PET von Interesse sind.

Falsch-positive PET-Befunde

Falsch-positive PET-Befunde wurden in den meisten onkologischen Studien gefunden. Die häufigsten Gründe hierfür waren entzündliche Prozesse (z.B. Infektionen, strahleninduzierte Pneumonie, Narbenbildung, rheumatische Erkrankungen, Granulome, u.a.). Es wird daher empfohlen, Entzündungen vor der PET-Diagnostik auszuschließen bzw. die Möglichkeit bei der Interpretation der Befunde zu berücksichtigen. Wegen der Gefahr falsch-positiver Befunde nach Strahlentherapie sollte ein Mindestintervall von 6 Monaten vor Durchführung einer PET eingehalten werden.

Falsch-negative PET-Befunde

Analog den falsch-positiven Befunden finden sich in fast allen Studien auch falsch-negative PET-Befunde. Dies wird im Allgemeinen auf die Größe der Prozesse zurückgeführt, da das physikalisch bedingte Auflösungsvermögen der PET bei etwa 2,5-4 mm liegt. Dies ist insbesondere dort ein Problem, wo auch kleine Metastasen die Prognose drastisch verschlechtern können (z.B. Melanom, Mammakarzinom).

Heterogenität der untersuchten Patientenpopulation

Die in den eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten weisen hinsichtlich Stadienverteilung, Nachbeobachtungszeit, durchgeführter Diagnostik und Therapie zum Teil erhebliche Variationen auf. Meist finden sich keine oder nur spärliche Angaben zur Alters- und Geschlechtsverteilung, so dass kaum Aussagen über einzelne Krankheitsstadien möglich sind. Dies ist ein klares Defizit und sollte in zukünftigen Studien vermieden werden.

Qualitative versus semi-quantitative Bildauswertung

Zahlreiche Studien untersuchten parallel zur qualitativen Bildauswertung auch die so genannte semi-quantitative Bildauswertung mittels Standardised Uptake Values (SUV) hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit der PET. Die Ergebnisse sind allerdings kaum auswertbar, da sehr unterschiedliche Grenzwerte verwendet wurden. In vielen Studien zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Auswertungsmethoden, allerdings bestanden in den Studien in der Regel auch nicht die methodischen Voraussetzungen für diese Art von Vergleich (fehlende Verblindung, fehlende zufällige Anordnung der Auswertungssequenz). Aus diesen Gründen kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob die semi-quantitative Bildauswertung gegenüber der qualitativen Vorteile birgt.

Technische Eigenschaften der PET-Scanner

In diesem HTA-Bericht wurden nur Studien eingeschlossen, die einen Vollringscanner verwendeten. Es lassen sich daher keine Aussagen über Teilringssysteme oder modifizierte Gammakameras treffen. Ein weiteres wichtiges Einschlusskriterium wa-

ren Angaben zu Schwächungs- und anderen Bildkorrekturverfahren. Auch hier wurden Mindeststandards gesetzt. Diese rigorosen Einschlusskriterien sollten sicher stellen, dass technisch bedingte Abstriche bei der Bildqualität weitgehend ausgeschlossen werden. Inwieweit dies gelungen ist, kann im Rahmen dieser Untersuchung nicht überprüft werden.

Tracer

Alle onkologischen Studien wurden mit FDG als Tracer durchgeführt, für die Indikationen in der Epilepsiediagnostik wurden auch Studien mit anderen Tracern berücksichtigt. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass in Deutschland bisher nur FDG als Tracer für PET-Untersuchungen in einem engen Indikationsspektrum zugelassen ist. Diese Einschränkung war jedoch für diesen HTA-Bericht nicht Ausschlusskriterium von Primärstudien, da auch potenziell mögliche Anwendungen berücksichtigt werden sollten.

Kostenübernahme von PET in verschiedenen Gesundheitssystemen

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat einen Antrag aus dem Jahre 1998 zur Kostenübernahme von PET-Leistungen im ambulanten Sektor Anfang 2002 abschlägig beschieden. Der Bundesausschuss beschränkte sich bei dieser Entscheidung auf den Tracer FDG, der bisher nur bei den folgenden Indikationen in Deutschland zugelassen ist:

1. Viabilitätsdiagnostik bei KHK-Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion;
2. Lokalisation epileptogener Zonen in der prächirurgischen Diagnostik;
3. Rezidivdiagnostik bei Gliomen;
4. Dignitätsbeurteilung peripherer Lungenrundherde;
5. Diagnostik von Adenokarzinomen des Pankreas.

Für alle anderen Indikationen wurde keine Entscheidung getroffen. Das heißt, dass die PET im ambulanten Sektor in Deutschland weiterhin nicht zu Lasten der GKV abrechenbar ist. Bemerkenswert ist, dass der Bundesausschuss in seiner Beurteilung den additiven bzw. substitutiven Nutzen der PET für das Patientenmanagement über die diagnostische Treffsicherheit hinaus gegenüber anderen diagnostischen Verfahren nicht gegeben sah. Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieses HTA-Berichts. Für die vermutlich einzige Indikation, für die der Nutzen von PET als einigermaßen belegt angesehen werden kann, das Staging beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, liegt keine Zulassung für FDG in Deutschland vor.

Demgegenüber wird die PET in anderen Gesundheitssystemen zum Teil sehr großzügig bei zahlreichen Indikationen erstattet oder zumindest zur Erstattung empfohlen. Die nachfolgende Synopse verdeutlicht diesen Sachverhalt (Tabelle 23).

Tabelle 23: Gegenüberstellung von Kostenübernahmeregelungen bzw. Empfehlungen in verschiedenen Gesundheitssystemen im Vergleich zu den Empfehlungen dieses HTA-Berichts

Krankheit	Indikation	Finanzierung			
		USA*	Kat.**	D***	HTA
Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	Initiales Staging	Ja	Ja	k.E.#	Ja
	Rezidivdiagnostik	Nein	Nein	k.E.	Nein
Isolierte Lungenrundherde	Charakterisierung	Ja	Ja	Nein	Ja
Kolorektales Karzinom	Initiales Staging	Ja	Nein	k.E.	Nein
	Rezidivdiagnostik	Nein	Ja	k.E.	Ja
	Metastasensuche extrahepatisch	Nein	k.E.	k.E.	Ja
	Intrahepatisch	Nein	k.E.	k.E.	Nein
Mamma-Karzinom	Dignität von Brusttumoren	Nein	k.E.	k.E.	Nein
	Detektion axillärer LK-Metastasen	Nein	k.E.	k.E.	Nein
	Detektion von Fernmetastasen	Nein	k.E.	k.E.	Nein
	Detektion von Rezidiven	Nein	k.E.	k.E.	Nein
Melanom	Detektion von Metastasen zum initialen Staging	Ja	Nein	k.E.	Nein
	Rezidivdiagnostik	Ja	Ja	k.E.	k.E.
Prostatakarzinom	Alle Indikationen	Nein	Nein	k.E.	Nein
Therapierefraktäre Epilepsie	Prächirurgische Diagnostik	Ja	k.E.	Nein	Ja [§]

* = Bereich Medicare/Medicaid, vgl. www.hcfa.gov/pubforms/06_cim/ci50.htm (Zugriff am 2.5.2002)

** = Katalonien, Empfehlungen der Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (Quelle: CAHTA-Newsletter 1/2002, S.8ff.)

*** = nur ambulanter (vertragsärztlicher) Sektor

= keine Entscheidung bzw. keine Empfehlung formuliert

§ mit der folgenden Einschränkung: a) invasive präoperative Diagnostik wird nicht präferiert; b) es liegt kein im Befund widersprüchliches MRT vor.

Diese Zusammenstellung zeigt, dass die Regelungen zur PET bisher sehr uneinheitlich sind. Die zum Teil stark divergierenden Empfehlungen verschiedener, auch aktueller HTA-Berichte, sind dabei noch nicht berücksichtigt. Diese heterogene Situation spiegelt sicherlich zum Teil die unklare Studienlage wider, die unterschiedliche Interpretationen zulässt. Abschließend sollen daher noch einige Forschungsempfehlungen formuliert werden, die sich aus der Analyse der methodischen Probleme der PET-Studien ergeben.

In Deutschland wurden mit der dritten Konsensuskonferenz „Onko-PET“ Empfehlungen zum Einsatz der PET auf der Basis einer systematischen Literaturschau vorgenommen (Reske & Kotzerke 2001). Aus einer umfangreichen Literaturrecherche wurden potenziell relevante Studien ausgewählt und einer Qualitätsbewertung unterzogen. Eingeschlossen wurden nur Studien, die mindestens 65% von 24 Kriterien erfüllten. Dies ergab 122 relevante Studien, die zu einer Ia- oder Ib-Empfehlung führten (Details zu diesem Bewertungsschema siehe Kapitel 14.5.2). In der folgen-

den Tabelle 24 werden die Ia/Ib-Empfehlungen für die in diesem Report diskutierten Indikationen dargestellt.

Tabelle 24: Empfehlungen (Ia/Ib) für den Einsatz von PET durch die Onko-PET III- Konsensuskonferenz

Indikation	Empfehlung
Lungentumoren:	
– Differentialdiagnose (benigne/maligne) bei pulmonalen Läsionen bei Patienten mit erhöhtem chirurgischen Risiko	Ia
– Differentialdiagnose (benigne/maligne) bei pulmonalen Läsionen bei Patienten ohne erhöhtes chirurgisches Risiko	Ib
– N-Staging beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom	Ia
– Extrathorakales M-Staging (außer Gehirnmetastasen)	Ia
– Rezidiv	Ia
Kolorektales Karzinom:	
– Therapiekontrolle	Ib
– Restaging bei vermutetem Rezidiv (z.B. bei erhöhten Tumormarkern)	Ia
Mammakarzinom:	
– N-Staging (außer bei kleinen Tumoren)	Ib
Malignes Melanom:	
– N-Staging (Breslow >1,5mm oder bekannter LK-Befall)	Ib
– M-Staging (Breslow >1,5mm oder bekannter LK-Befall)	Ib
– Diagnose des Rezidivs oder Follow.up bei pT3 und pT4-Tumoren oder nach Metastasierung	Ia
Prostatakarzinom	-

Ia: klinischer Nutzen erwiesen

Ib: Ergebnisse deuten auf klinischen Wert hin

Der Vergleich der Onko-PET-Empfehlungen mit den in diesem Report formulierten Schlussfolgerungen zeigt für die Indikationen Bronchialkarzinom und kolorektales Karzinom eine relativ gute Übereinstimmung in der Tendenz der Aussage. Deutliche Abweichungen gibt es bei Mammakarzinom und malignes Melanom. Von einem etablierten klinischen Nutzen (wie die Ia-Empfehlungen suggerieren) kann aber aufgrund fehlender Level III und höherer Studien nach Fryback & Thornbury derzeit nicht ausgegangen werden.

C.7 Schlussfolgerungen

Die Studienlage ist für die untersuchten Indikationen als schlecht einzuschätzen, nur für wenige Einzelfragen konnten Empfehlungen auf einer guten Evidenzbasis abgegeben werden. Hauptprobleme waren: unzureichendes Design, kleine Patientenzahl, verschiedene systematische Verzerrungen (Bias) und mangelhafte Berichtsqualität (siehe methodische Diskussion und Forschungsempfehlungen).

1. Bronchialkarzinom: Die HTA-Berichte und die Studien stimmen in der Bewertung der diagnostischen Wertigkeit von PET beim Staging weitgehend darin überein, dass ein negativer Befund in PET alleine oder in Kombination mit CT ein invasives Staging überflüssig macht. Umgekehrt sollten positive Befunde in der PET durch einen histopathologischen Befund verifiziert werden, um zu verhindern, dass Patienten mit falsch-positivem Befund eine potentiell kurative Operation vorzuenthalten wird. Insgesamt kann gefolgert werden, dass PET zum präoperativen Management von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchial-Ca eingesetzt werden kann, um zusätzliche Informationen zum N-Staging nach CT und damit zur Operabilität der Patienten zu erhalten. Zur prognostischen Aussagekraft der PET liegt keine ausreichende Evidenz vor, um die Anwendung der PET empfehlen zu können. Aufgrund der limitierten Evidenz kann derzeit nicht davon ausgegangen werden, dass PET in der Rezidivdiagnostik bei Patienten nach potentiell kurativer Therapie gegenüber dem CT einen zusätzlichen Nutzen bringt.
2. Dignitätsbeurteilung von Lungenrundherden: Ergebnisse sorgfältig durchgeführter Metaanalysen ergeben eine Sensitivität und Spezifität für Lungenrundherde bis 4 cm Durchmesser von 93,9 und 77,8%. PET ist ausreichend genau für die Dignitätsbeurteilung von Lungenrundherden über 1 cm Größe mit nachfolgender konfirmatorischer Biopsie nach positivem PET-Befund und Beobachtung nach negativem PET-Befund bei Patienten mit niedrigem Risiko. Bei Patienten mit hohem Risiko muss auch ein negativer Befund abgeklärt werden, eine PET-Untersuchung ist daher nicht indiziert. Damit ist die diagnostische Genauigkeit für diese Indikation zwar als ausreichend einzuschätzen, allerdings liegen keine Daten darüber vor, inwieweit sich dadurch tatsächlich das weitere diagnostisch-therapeutische Vorgehen gegenüber dem bisherigen Standard verbessert.
3. Kolorektales Karzinom: Für die Indikationen initiales Staging und Rezidivdiagnostik kann derzeit keine Empfehlung für den Routineeinsatz der PET ausgesprochen werden. Im Rahmen klinischer Studien kann die PET jedoch für die Rezidivdiagnostik eingesetzt werden, um den Einfluss auf das Patientenmanagement zu evaluieren. Für die Detektion von extrahepatischen Metastasen kann die PET aufgrund der vorliegenden Evidenz im Rahmen klinischer Studien empfohlen werden, da gezeigt werden konnte, dass sich bei 20-40% der Patienten dadurch das therapeutische Vorgehen ändert. Für die Detektion intrahepatischer Metastasen ist die PET nicht geeignet.
4. Mammakarzinom: PET ist nicht geeignet für die Untersuchung der Dignität von Mammatumoren, insbesondere nicht im Hinblick auf den verfügbaren und vergleichsweise wenig invasiven Referenzstandard der Biopsie. Auch bei der Detek-

tion axillärer LK-Metastasen kann eine Untersuchung mit PET in der regulären Versorgung nicht empfohlen werden. Eventuell ließen sich durch methodisch sorgfältige, möglichst multizentrische Studien mit vorheriger Power-Kalkulation spezifische Gruppen von Patientinnen identifizieren, die von einer solchen Untersuchung tatsächlich klinisch profitieren würden. Für die Detektion von Fernmetastasen und von Rezidiven könnte PET sich als geeignet erweisen, derzeit fehlen jedoch aussagekräftige Studien, so dass die PET für diese Indikationen außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen werden kann. Aufgrund der bisherigen Studienlage kann keine Empfehlung zur Durchführung einer PET-Untersuchung zur Metastasensuche beim Mammakarzinom abgegeben werden. Für keine der beschriebenen Indikationen können aufgrund der vorliegenden Studien Schlussfolgerungen hinsichtlich eines Nutzens für die Therapieplanung gezogen werden. Die Bestimmung der Hormonrezeptoreigenschaften muss zum jetzigen Zeitpunkt als experimentell eingestuft werden.

5. Malignes Melanom: Es gibt zwar Hinweise, dass die PET eine gute Sensitivität und Spezifität bei Metastasen über 1 cm Größe außerhalb der Lunge zeigt (darüberhinaus sind im Gehirn aufgrund des hohen physiologischen Glukosestoffwechsels keine guten Bedingungen zu erwarten), die vorhandenen Studien sind jedoch methodisch unzureichend, um eine positive Empfehlung abgeben zu können. Insbesondere fehlen aussagekräftige Studien die einen Einfluss der PET auf das therapeutische Vorgehen und die Outcomes zeigen. Diese Indikation sollte im Rahmen klinischer Studien weiter evaluiert werden, die angemessene Referenzstandards (Sentinel-LK-Biopsie, klinische Nachbeobachtung, standardisierte Kombination verschiedener diagnostischer Verfahren) einsetzen.
6. Prostatakarzinom: Die ausgewerteten Studien waren hinsichtlich Fragestellung und methodischer Qualität sehr heterogen. Für keine der untersuchten Indikationen (präoperatives Staging, Diagnose lokaler Rezidive, Erkennung von Fernmetastasen) konnte ausreichende Evidenz ermittelt werden, um den Einsatz der PET zu empfehlen.
7. Epilepsie: Insgesamt lässt sich derzeit eine Empfehlung für den Einsatz von FDG-PET in der Epilepsiediagnostik nur für die Lokalisation von Anfallsherden bei therapieresistenter Temporallappenepilepsie aussprechen, allerdings auf der Basis unsicherer Evidenz. Diese Empfehlung muss auf den Fall eingeschränkt werden, dass a) eine invasive präoperative Diagnostik nicht präferiert wird; b) kein im Befund widersprüchliches MRT vorliegt. Es besteht ein Potenzial der PET, die Operationsplanung zu verbessern, allerdings sind die vorliegenden Studien zu wenig aussagekräftig, so dass hier PET-Untersuchungen im Rahmen von Evaluationsstudien durchgeführt werden sollten.
8. Methodische Empfehlungen:
 - Die oft mangelhafte Berichtsqualität von PET-Studien macht deren Interpretierbarkeit problematisch. Es wäre empfehlenswert, wenn sich PET-Studien Durchführende auf einen Berichtsstandard verständigen könnten, unter Hinzuziehung von methodischen Experten für diagnostische Studien. Dieser Berichtsstandard sollte von den internationalen nuklearmedizinischen Fachzeitschriften als Leitfaden für Publikationen adoptiert werden (analog dem CONSORT-Statement für RCTs, das für RCTs zu PET als Ausgangspunkt dienen kann).

- Es fehlen in allen untersuchten Indikationsbereichen prospektive, randomisierte, verblindete Studien, die verschiedene diagnostische Strategien hinsichtlich der Auswirkungen auf das unmittelbare Patientenmanagement (z.B. vermiedene invasive diagnostische Prozeduren, vermiedene unnötige Operationen) und die mittel- bis langfristigen patientenbezogene Outcomes (Überleben, Lebensqualität) untersuchen. Mit der Studie von van Tinteren et al. 2002 wurde gezeigt, dass solche Studien durchaus möglich sind.
 - Prinzipiell sollten alle PET-Studien ab Level 2 eine Powerkalkulation auf der Basis ex ante formulierter Forschungshypothesen durchführen und präsentieren.
 - Die Bildauswertung sollte, soweit möglich und sinnvoll, verblindet und in zufälliger Reihenfolge (hinsichtlich PET-Bilder und Ergebnisse anderer Untersuchungsmethoden) erfolgen.
9. Klinische Studien zu PET sollten generell multizentrisch durchgeführt werden, um die Anzahl der Patienten in den Studien (und damit die Power) zu erhöhen sowie die Rekrutierungszeit zu reduzieren. Außerdem relativieren sich auf diese Weise zentrenspezifische Besonderheiten der Bildrekonstruktion und –auswertung.
10. Inhaltliche Empfehlungen:
- Mammakarzinom: Um die potenziell wichtige Indikation der Suche nach Fernmetastasen zu untersuchen, sollten Studien durchgeführt werden, die positive und negative Befunde im Verlauf verifizieren.
 - Mammakarzinom: Studien zur Rezidivsuche sollten die Fragestellung PET als additive oder substitutive Maßnahme berücksichtigen. Dies könnte folgendermaßen geschehen: PET-Aufnahmen werden einer Gruppe von Auswertern ohne Kenntnisse der Vorbefunde vorgelegt (Substitution) und einer weiteren Gruppe mit Kenntnis der Vorbefunde (Addition). Es sollten Änderungen im Patientenmanagement verfolgt werden.
 - Epilepsie: Es sollten gezielt Studien zur Fragestellung Verbesserung der Operationsplanung bei therapierefraktärer Temporallappenepilepsie durchgeführt werden.

C.8 Literatur

C.8.1 Allgemeine Literatur

1. Anonymous. Assessment: positron emission tomography. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 41:163-167, 1991.
2. Anonymous. Positron emission tomography. March 2000. Final MSAC assessment report, 2000.
3. Altwein JE, Rübber H. *Urologie*, 4 Aufl.. Ferdinand Enke, Stuttgart, 1993.
4. Baltzer J, Meerpohl HG, Bahnsen J. (Hrsg) *Praxis der gynäkologischen Onkologie*. Stuttgart: Thieme, 1999.
5. Becker N, Wahrendorf J. *Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland*. Springer, 1998
6. Bender H, Bangard N, Metten N, Bangard M, Mezger J, Schomburg A, Biersack H-J. Possible role of FDG-PET in the early prediction of therapy outcome in liver metastases of colorectal cancer. *Hybridoma*. 18:87-91, 1999.
7. Berlangieri SU, Scott AM, Knight SR, Fitt GJ, Hennessy OF, Tochon-Danguy HJ, Clarke CP, McKay WJ. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the non-invasive staging of non-small cell lung cancer. *Eu J Cardiothorac Surg*. 16:25-30, 1999.
8. Classen M, Dierkesmann R, Heimpel H, Kalden JR, Koch K-M, Meyer J, Spengel FA, Ziegler R. *Rationelle Diagnostik und Therapie der Inneren Medizin*, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1997.
9. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Schlag P, Hohenberger P, Mohler M, Oberdorfer F, Van Kaick G. Fluorine-18-fluorouracil to predict therapy response in liver metastases from colorectal carcinoma. *J Nucl Med*. 39:1197-1202, 1998.
10. Engel JJ. Surgery for seizures. *NEJM*. 334:647-652, 1996.
11. Engenhardt R, Kimmig BN, Strauss LG, Hover H-K, Romahn J, Haberkorn U, Van Kaick G, Wannemacher M. Therapy monitoring of presacral recurrences after high-dose irradiation: Value of PET, CT, CEA and pain score. *Strahlenther Onkol*. 168:203-212, 1992.
12. Fletcher JW, Adams E, Flynn K, Papatheofanis FJ. Design of prospective clinical trials for assessment of PET. *Clin Pos Imag*. 1:201-211, 1998.
13. Flynn, K., Adams, E. *Assessing diagnostic technologies*. Boston, Veterans Affairs Health Administration. Technology Assessment Program Report No. 1, 1996.

14. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making*. 11:88-94, 1991.
15. Geworski L, Knoop BO, de Cabrejas ML, Knapp WH, Munz DL. Recovery correction for quantitation in emission tomography: a feasibility study. *Eur J Nucl Med* 27:161-169, 2000.
16. Gumnit R, Korbuly D, Risinger M, Zeese J. PET and SPECT scans for the evaluation of epileptic patients (ICSI technology assessment report; TA 10 Minneapolis, MN : ICSI, 1994./1994/ 14 p.), 1994. (GENERIC)
17. Jordan K, Knoop BO. Meßtechnik. In: Büll U, Schicha H, Biersack H-J, Knapp WH, Schober O (eds) *Nuklearmedizin*. Thieme: Stuttgart, New York, pp 47-78, 2001.
18. Knoop BO. PET: Performance parameters and quantitative correction. *Physica Medica*. 8:59-67, 1992.
19. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Massnahmen. Stuttgart-New York: Schattauer, 1989.
20. Köchli OR, Sevin BU, Benz J, Petru E und Haller U. *Gynäkologische Onkologie. Manual für Klinik und Praxis*. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg, u.a.: Springer, 1998.
21. Kuwert T, Bartenstein P, Gruenwald F, Herholz K, Larisch R, Sabri O, Biersack HJ, Moser E, Mueller-Gaertner HW, Schober O, Schwaiger M, Buell U, Heiss WD. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie in der Neurologie. Positionspapier zu den Ergebnissen einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. *Nervenarzt*. 69:1045-1060, 1998.
22. Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P. Users' Guides to the Medical Literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*. 272:234-237, 1994.
23. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, van der Meulen JHP, Bossuyt PMM. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA*. 282:1061-1066, 1999.
24. Magnani P, Carretta A, Rizzo G, Fazio F, Vanzulli A, Lucignani G, Zannini P, Messa C, Landoni C, Gilardi MC, Del Maschio A. FDG/PET and spiral CT image fusion for mediastinal lymph node assessment of non-small cell lung cancer patients. *J Cardiovasc Surg*. 40:741-748, 1999.
25. Mijnhout GS, Hooft L, Van Tulder MW, Deville WLJM, Teule GJJ, Hoekstra OS. How to perform a comprehensive search for FDG-PET literature. *Eur J Nucl Med*. 27:91-97, 2000.
26. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest*. 111:1710-1717, 1997.
27. Muzik O, Da Silva EA, Juhasz C, Chugani DC, Shah J, Nagy F, Canady A, Von Stockhausen H-M, Herholz K, Gates J, Frost M, Ritter F, Watson C, Chugani HT. Intracranial EEG versus flumazenil and glucose PET in children with extratemporal lobe epilepsy. *Neurology*. 54:171-179, 2000.

28. Nettelbladt OS, Sundin AE, Valind SO, Gustafsson GR, Lamberg K, Langstrom B, Bjornsson EH. Combined fluorine-18-FDG and carbon-11-methionine PET for diagnosis of tumors in lung and mediastinum. *J Nucl Med.* 39:640-647, 1998.
29. Patterson RE, Eisner RL, Horowitz SF. Comparison of cost-effectiveness and utility of exercise ECG, single photon emission computed tomography, positron emission tomography, and coronary angiography for diagnosis of coronary artery disease (see comments). *Circulation.* 91:54-65, 1995.
30. 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.* 28, 1707-23, 2001.
31. Roberts PF, Follette DM, von Haag D, Park JA, Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM. Factors associated with false-positive staging of lung cancer by positron emission tomography. *Annals Of Thoracic Surgery.* 70:1154-1159, 2000.
32. Ruhlmann J, Schomburg A, Bender H, Oehr P, Robertz-Vaupel G-M, Vaupel H, Wolter H, Kozak B, Biersack HJ. Fluorodeoxyglucose whole-body positron emission tomography in colorectal cancer patients studied in routine daily practice. *Diseas Colon Rectum.* 40:1195-1204, 1997.
33. Ruhlmann J, Oehr P, Biersack H-J. PET in der Onkologie. Grundlagen und klinische Anwendung, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1998.
34. Sander JWAS, Shorvon SD. Epidemiology of epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psych.* 61:433-443, 1996.
35. Selley S, Donovan J, Faulkner A, Coast J, Gillat D. Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer. *Health Technology Assessment* 1, 1997.
36. Stefan H, Kenner K-H. Modelle zur Versorgung schwer behandelbarer Epilepsien. Abschlußpublikation zu den Modellförderungen in der prächirurgischen Epilepsiechirurgie im Rahmen des Modellprogramms der Bundesregierung zur Verbesserung der Versorgung chronisch Kranker, Nomos, Baden, 2000.
37. Strauss LG. Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: A major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur J Nucl Med.* 23:1409-1415, 1996.
38. Ukena D, Hellwig D, Palm I, Rentz K, Leutz M, Hellwig AP, Kirsch C-M, Sybrecht GW. Stellenwert der FDG-PET in der Rezidivdiagnostik des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie.* 54:49-53, 2000.
39. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, Verboom P, Boers M. Toward less futile surgery in non-small cell lung cancer? A randomized clinical trial to evaluate the cost-effectiveness of positron emission tomography. *Controlled Clinical Trials.* 22:89-98, 1992.
40. Wissenschaftsrat. Stellungnahme zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Hochschulkliniken und außeruniversitären Forschungseinrichtungen. 2001.

41. Ziegler S. Grundlagen, Physik, Qualitätskontrolle. In: Wieler HJ (Hrsg.) PET in der klinischen Onkologie. Steinkopff, Darmstadt, pp 7-17, 1999.

C.8.2 Eingeschlossene Literatur

Eingeschlossene HTA-Berichte

1. 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, 1999.
2. Adams, E., Asua, J., Olasagasti, J. C., Erlichman, M., Flynn, K., and Hurtado-Saracho, I. Positron Emission Tomography: Experience with PET and synthesis of the evidence. A joint project on behalf of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment. 1999. International Network of Agencies for Health Technology Assessment. (GENERIC)
3. Blue Cross and Blue Shield Association. FDG Positron Emission Tomography for Evaluating Breast Cancer. Chicago, 2001
4. Corabian P, Hailey D. Functional diagnostic imaging in epilepsy, Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Edmonton, 1998.
5. Deutsche Krebsgesellschaft und Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Interdisziplinäre kurzgefasste Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.. Malignes Melanom der Haut. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 032/024., 2000
<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/index.html>
6. Dussault, FP, van Nguyen, H, and Rachet, F. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AÉTMIS). La tomographie par émission de positrons au Québec. 2001.
7. ECRI Positron emission tomography (PET) for the diagnosis and staging of non-small-cell lung cancer, part 1: results of ECRI's meta-analyses [Executive briefings ; no.72 19]. 1998a. (GENERIC)
8. ECRI Positron emission tomography (PET) for the diagnosis and staging of non-small-cell lung cancer, part 2: cost-effectiveness analysis [Executive briefings ; no.73 11]. 1998b. (GENERIC)
9. Flynn, K., Adams, E. Assessing diagnostic technologies. Boston, Veterans Affairs Health Administration. Technology Assessment Program Report No. 1, 1996.
10. Hotta SS. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron-emission tomography scans for the localization of the epileptogenic foci. Health Technology Assessment. 12:1-17, 1998.
11. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health Technology Assessment of Positron Emission Tomography. 2001.

12. Rodriguez, Garrido M. and Conde Olasagasti JL, González Enríquez J, Alcaide Jiménez JF, Miguélez Hernández C. Positron Emissions Tomography with Fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in Neurology. AETS Report No. 18. Madrid, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 1999.

Eingeschlossene Systematische Reviews

13. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: Mediastinal staging in the 1990s - Meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology*. 213:530-536, 1999.
14. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions. A meta-analysis. *JAMA*. 285:914-924, 2001.
15. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J, Czernin J, Phelps ME, Gambhir SS. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med*. 41:1177-1189, 2000.
16. Mijnhout,-G-S; Hoekstra,-O-S; van-Tulder,-M-W; Teule,-G-J; Deville,-W-L. Systematic review of the diagnostic accuracy of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients. National-Library-of-Medicine. *Cancer*. 2001 Apr 15; 91(8): 1530-42
17. Schwimmer J, Essner R, Patel A, Jahan SA, Shepherd JE, Park K, Phelps ME, Czernin J, Gambhir SS. A review of the literature for whole-body FDG PET in the management of patients with melanoma. National-Library-of-Medicine. *Q-J-Nucl-Med*. 2000 Jun; 44(2): 153-67

Eingeschlossene Studien

18. Abdel-Nabl H, Doerr RJ, Lamonica DM, Cronin VR, Galantowicz PJ, Carbone GM, Spaulding MB. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: Correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology*. 206:755-760, 1998.
19. Adler LP, Crowe JP, Al Kaysi NK, Sunshine JL. Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with (F-18) 2-deoxy- 2-fluoro-D-glucose PET. *Radiology*. 187:743-750, 1993.
20. 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*. 203:323-327, 1997.
21. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, Patz EF, Jr. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*. 83:918-924, 1998.

22. Avril N, Dose J, Janicke F, Bense S, Ziegler S, Laubenbacher C, Romer W, Pache H, Herz M, Allgayer B, Nathrath W, Graeff H, Schwaiger M. Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol.* 14:1848-1857, 1996.
23. Avril N, Dose J, Janicke F, Ziegler S, Romer W, Weber W, Herz M, Nathrath W, Graeff H, Schwaiger M. 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 Nat Canc Inst.* 88:1204-1209, 1996.
24. Bender H, Kirst J, Palmedo H, Schomburg A, Wagner U, Ruhlmann J, Biersack H-J. Value of sup(18)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma. *Anticancer Res.* 17:1687-1692, 1997.
25. Berlangieri SU, Scott AM. Metabolic staging of lung cancer [editorial]. *NEJM.* 343:290-292, 2000.
26. Boni R, Huch Boni RA, Steinert H, Burg G, Buck A, Marincek B, Berthold T, Dummer R, Voellmy D, Ballmer B, von Schulthess GK. Staging of metastatic melanoma by whole-body positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Br J Derm.* 132:556-562, 1995.
27. Bury T, Corhay JL, Duysinx B, Daenen F, Ghaye B, Bartsch N, Barthelemy P, Rigo P. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. *Eu Resp J.* 14:1376-1380, 1999.
28. Chugani DC, Chugani HT, Muzik O, Shah JR, Shah A, Canady A, Mangner TJ, Chakraborty PK. Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography. *Ann Neurol.* 44:858-866, 1998.
29. Crippa F, Agresti R, Seregini E, Greco M, Pascali C, Bogni A, Chiesa C, De S, V, Delledonne V, Salvadori B, Leutner M, Bombardieri E. Prospective evaluation of fluorine-18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in breast cancer. *J Nucl Med.* 39:4-8, 1998.
30. Da Silva EA, Chugani DC, Muzik O, Chugani HT. Identification of frontal lobe epileptic foci in children using positron emission tomography. *Epilepsia.* 38:11998-1208, 1997.
31. Damian DL, Fulham MJ, Thompson E, Thompson JF. Positron emission tomography in the detection and management of metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 6:325-329, 1996.
32. Dose J, Avril N, Ziegler S, Bense S, Romer W, Weber W, Schwaiger M, Janicke F, Graeff H. Stellenwert der PET mit F-18 Fluorodeoxyglukose (FDG) in der Diagnostik von Mammatumoren. *Geburtsh Frauenheilk.* 57:315, 1997.
33. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz Jr EF, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG, McKenna Jr RJ, Hopkins D, El Gamel A. Detection of primary and recurrent lung cancer by means of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET). *J Thor Cardiovasc Surg.* 110:130-140, 1995.

34. Duncan JD, Moss SD, Bandy DJ, Manwaring K, Kaplan AM, Reiman EM, Chen K, Lawson MA, Wodrich DL. Use of positron emission tomography for presurgical localization of eloquent brain areas in children with seizures. *Pediatr Neurosurg.* 26:144-156, 1997.
35. Eigtved A, Andersson AP, Dahlstrom K, Rabol A, Jensen M, Holm S, Sorensen SS, Drzewiecki KT, Hojgaard L, Friberg L. Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of silent metastases from malignant melanoma. *Eur J Nucl Med.* 27:70-75, 2000.
36. Falk PM, Gupta NC, Thorson AG, Frick MP, Boman BM, Christensen MA, Blatchford GJ. Positron emission tomography for preoperative staging of colorectal carcinoma. *Diseas Colon Rectum.* 37:153-156, 1994.
37. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, Macapinlac H, Yeung H, Finn RD, Cohen A, Kemeny N, Blumgart LH, Larson SM. Utility of sup(18)F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *Am J Surg.* 178:282-287, 1999.
38. Franke J, Rosenzweig S, Reinartz P, Hoer J, Kasperk R, Schumpelick V. Die Wertigkeit der Positronen-Emissionstomographie (18F-FDG-PET) in der Diagnostik von Rectum-Rezidivcarcinomen. (Value of positron emission tomography (18F-FDG-PET) in the diagnosis of recurrent rectal cancer). *Chirurg.* 71:80-5, 2000.
39. Gritters LS, Francis IR, Zasadny KR, Wahl RL. Initial assessment of positron emission tomography using 2-fluorine-18- fluoro-2-deoxy-D-glucose in the imaging of malignant melanoma. *J Nucl Med.* 34:1420-1427, 1993.
40. Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg.* 229:286-291, 1999.
41. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3cm), and large (>3 cm) lymph node lesions. *Chest.* 117:773-778, 2000.
42. Haseman MK, Reed NL, Rosenthal SA. Monoclonal antibody imaging of occult prostate cancer in patients with elevated prostate-specific antigen: Positron emission tomography and biopsy correlation. *Clin Nucl Med.* 21:704-713, 1996.
43. Hathaway PB, Mankoff DA, Maravilla KR, Austin-Seymour MM, Ellis GK, Gralow JR, Cortese AA, Hayes CE, Moe RE. Value of combined FDG PET and MR imaging in the evaluation of suspected recurrent local-regional breast cancer: Preliminary experience. *Radiology.* 210:807-814, 1999.
44. Heicappell R, Muller-Mattheis V, Reinhardt M, Vosberg H, Gerharz CD, Muller-Gartner H-W, Ackermann R. Staging of pelvic lymph nodes in neoplasms of the bladder and prostate by positron emission tomography with 2-sup(18)F]-2-deoxy-D-glucose. *Eu Urology.* 36:582-587, 1999.
45. Holder WD, White RL, et al. Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. *Ann-Surg.* 227(5): 764-9

46. Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA, Dahlbom M, Tse NY, Hoffman EJ, Schiepers C, Choi Y, Rege S, Nitzsche E, Maddahi J, Phelps ME. Cancer detection with whole-body PET using 2-(sup (18)F)fluoro-2-deoxy-D- glucose. *J Comp Ass Tomography*. 17:582-589, 1993.
47. Hustinx R, Paulus P, Daenen F, Detroz B, Honore P, Jacquet N, Rigo P. The role of positron emission tomography in the evaluation and staging of patients with recurrent colorectal carcinomas. *Gastroenterol Clin Biol*. 23:323-329, 1999.
48. Jadvar H, Johnson DL, Segall GM. The effect of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the management of cutaneous malignant melanoma. *Clin Nucl Med*. 25:48-51, 2000.
49. Jadvar H, Johnson DL, Segall GM. The effect of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the management of cutaneous malignant melanoma. *Clin Nucl Med*. 25:48-51, 2000.
50. Kiffer JD, Berlangieri SU, Scott AM, Quong G, Feigen M, Schumer W, Clarke CP, Knight SR, Daniel FJ. The contribution of (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomographic imaging to radiotherapy planning in lung cancer. *Lung Cancer*. 19:167-177, 1998.
51. Kilpatrick C, Cook M, Kaye A, Murphy M, Matkovic Z. Non-invasive investigations successfully select patients for temporal lobe surgery. *J Neurol Neurosurg Psych*. 63:327-333, 1997.
52. Koepp MJ, Hammers A, Labbe C, Woermann FG, Brooks DJ, Duncan JS. (11)C-flumazenil PET in patients with refractory temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Neurology*. 54:332-339, 2000.
53. Kumlien E, Bergstrom M, Lilja A, Andersson J, Szekeres V, Westerberg CE, Westerberg G, Antoni G, Langstrom B. Positron emission tomography with ((11)C)deuterium-deprenyl in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 36:712-721, 1995.
54. Lai DTM, Fulham MJ, Stephen MS, Chu K-M, Solomon M, Thompson JF, Sheldon DM, Storey DW. The role of whole-body positron emission tomography with ((18)F)fluorodeoxyglucose in identifying operable colorectal cancer metastases to the liver. *Arch Surg*. 131:703-707, 1998.
55. Lamusuo S, Ruottinen HM, Knuuti J, Harkonen R, Ruotsalainen U, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Mervaala E, Nousiainen U, Jaaskelainen S, Ylinen A, Kalviainen R, Rinne JK, Vapalahti M, Rinne JO. Comparison of ((18)F) FDG-PET, ((99m)Tc)-HMPAO-SPECT, and ((123)I)-iomazenil-SPECT in localising the epileptogenic cortex. *J Neurol Neurosurg Psych*. 63:743-748, 1997
56. Lindholm P, Leskinen S, Nagren K, Lehtikoinen P, Ruotsalainen U, Teras M, Jonsuu H. Carbon-11-methionine PET imaging of malignant melanoma. *J Nucl Med*. 36:1806-1810, 1995.

57. Mac M, Hicks RJ, Matthews JP, Hogg A, McKenzie AF, Wirth A, Ware RE, Ball DL. High rate of detection of unsuspected distant metastases by pet in apparent stage III non-small-cell lung cancer: Implications for radical radiation therapy. *International Journal Of Radiation Oncology Biology Physics*. 50:287-293, 2001a
58. Mac M, Hicks RJ, Ball DL, Kalff V, Matthews JP, Salminen E, Khaw P, Wirth A, Rischin D, McKenzie A. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung carcinoma - Powerful correlation with survival and high impact on treatment. *Cancer*. 92:886-895, 2001b
59. Macfarlane DJ, Sondak V, Johnson T, Wahl RL. Prospective evaluation of 2-sup(18)F]-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in staging of regional lymph nodes in patients with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 16:1770-1776, 1998.
60. Manno EM, Sperling MR, Ding X, Jaggi J, Alavi A, O'Connor MJ, Reivich M. Predictors of outcome after anterior temporal lobectomy: Positron emission tomography. *Neurology*. 44:2331-2336, 1994.
61. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE, Herndon JE, Patz EF. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology*. 213:803-809, 1999.
62. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Katzenellenbogen JA, Fracasso P, Welch MJ. Positron emission tomography with 2-((18)F)fluoro-2-deoxy-D-glucose and 16 alpha -((18)F)fluoro-17 beta -estradiol in breast cancer: Correlation with estrogen receptor status and response to systemic therapy. *Clin Canc Res*. 2:933-939, 1996.
63. Muzik O, Chugani DC, Shen C, Da Silva EA, Shah J, Shah A, Canady A, Watson C, Chugani HT. Objective method for localization of cortical asymmetries using positron emission tomography to aid surgical resection of epileptic foci. *Comp Aid Surg*. 3:74-82, 1998.
64. Newiger H, Oehr P, Ruhlmann J, Vollet B, Ziegler S. Physikalische Grundlagen. In: Ruhlmann J, Oehr P, Biersack HJ (eds). *PET in der Onkologie. Grundlagen und klinische Anwendung*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp 3-21, 1998.
65. Nieweg OE, Kim EE, Wong W-H, Broussard WF, Singletary SE, Hortobagyi GN, Tilbury RS. Emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. *Cancer*. 71:3920-3925, 1993.
66. Nitzsche EU, Hoh CK, Dalbohm NM, Glaspy JA, Phelps ME, Moser EA, Hawkins RA. Ganzkörper-Positronen-Emissions-Topmographie beim Mammakarzinom. *RoFo Fort Rontg Neu Bildg Verf*. 158:293-298, 1993.
67. Palmedo H, Bender H, Grunwald F, Mallmann P, Zamora P, Krebs D, Biersack HJ. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography in the detection of breast tumours. *Eur J Nucl Med*. 24:1138-1145, 1997.

68. Patz Jr EF, Lowe VJ, Hoffman JM, Paine SS, Harris LK, Goodman PC. Persistent or recurrent bronchogenic carcinoma: Detection with PET and 2- (F-18)-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 191:379-382, 1994.
69. Patz EF, Jr., Connolly J, Herndon J. Prognostic value of thoracic FDG PET imaging after treatment for non- small cell lung cancer. *Am J Roent.* 174:769-774, 2000.
70. Pieterman RM, Van Putten JWG, Meuzelaar MD, Mooyaart EL, Valburg W, Koeter GH, Fidler V, Pruim J, Groen HJM. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *NEJM.* 343:254-261, 2000.
71. Rinne D, Baum RP, et al. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. *Cancer.* 82(9): 1664-71, 1998.
72. Ryvlin P, Bouvard S, Le Bars D, De Lamerie G, Gregoire MC, Kahane P, Froment JC, Mauguire F. Clinical utility of flumazenil-PET versus (18F)fluorodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy. A prospective study in 100 patients. *Brain.* 121:2067-2081, 1998.
73. Salanova V, Markand O, Worth R, Smith R, Wellman H, Hutchins G, Park H, Ghetti B, Azzarelli B. FDG-PET and MRI in temporal lobe epilepsy: Relationship to febrile seizures, hippocampal sclerosis and outcome. *Acta Neurol Scand.* 97:146-153, 1998.
74. Sanz G, Robles JE, Gimenez M, Arocena J, Sanchez D, Rodriguez-Rubio F, Rosell D, Richter JA, Berian JM. Positron emission tomography with sup(18)fluorine-labelled deoxyglucose: Utility in localized and advanced prostate cancer. *BJU International.* 84:1028-1031, 1999.
75. Saunders CAB, Dussek JE, O'Doherty MJ, Maisey MN. Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer. *Ann Thoracic Surg.* 67:790-797, 1999.
76. Savic I, Ingvar M, Stone-Elander S. Comparison of ((11)C)flumazenil and ((18)F)FDG as PET markers of epileptic foci. *J Neurol Neurosurg Psych.* 56:615-621, 1993.
77. Scheidhauer K, Scharl A, Pietrzyk U, Wagner R, Gohring U-J, Schomacker K, Schicha H. Qualitative ((18)F)FDG positron emission tomography in primary breast cancer: Clinical relevance and practicability. *Eur J Nucl Med.* 23:618-623, 1996.
78. Schirrmester H, Guhlmann A, Kotzerke J, Santjohanser C, Kuhn T, Kreienberg R, Messer P, Nussle K, Elsner K, Glatting G, Trager H, Neumaier B, Diederichs C, Reske SN. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 17:2381-2389, 1999.

79. Seltzer MA, Barbaric Z, Beldegrun A, Naitoh J, Dorey F, Phelps ME, Gambhir SS, Hoh CK. Comparison of helical computerized tomography, positron emission tomography and monoclonal antibody scans for evaluation of lymph node metastases in patients with prostate specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *J Urology*. 162:1322-1328, 1999.
80. Shreve PD, Grossman HB, Gross MD, Wahl RL. Metastatic prostate cancer: Initial findings of PET with 2-deoxy-2-(F- 18)fluoro-D-glucose. *Radiology*. 199:751-756, 1996.
81. Smith IC, Ogston KN, Whitford P, Smith FW, Sharp P, Norton M, Miller ID, Ah-See AK, Heys SD, Jibril JA, Eremin O. 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*. 228:220-227, 1998.
82. Son Y-J, Chung C-K, Lee S-K, Chang KH, Lee DS, Yi YN, Kim HJ. Comparison of localizing values of various diagnostic tests in non-lesional medial temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 8:465-470, 1999.
83. Steinert HC, Boni RAH, Buck A, Boni R, Berthold T, Marincek B, Burg G, von Schulthess GK. Malignant melanoma: Staging with whole-body positron emission tomography and 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology*. 195:705-709, 1995.
84. Swartz BE, Tomiyasu U, Delgado-Escueta AV, Mandelkern M, Khonsari. Neuroimaging in temporal lobe epilepsy: Test sensitivity and relationships to pathology and postoperative outcome. *Epilepsia*. 33:624-634, 1999.
85. Takeuchi O, Saito N, Koda K, Sarashina H, Nakajima N. Clinical assessment of positron emission tomography for the diagnosis of local recurrence in colorectal cancer. *Br J Surg*. 86:932-937, 1999.
86. Theodore WH, Sato S, Kufta C, Balish MB, Bromfield EB, Leiderman DB. Temporal lobectomy for uncontrolled seizures: The role of positron emission tomography. *Ann Neurol*. 32:789-794, 1992.
87. Trampal C, Maldonado A, Carreras JL, Calvo FA, Gonzalez BM, Lopez FG, Lavallo F. Role of FDG-PET in the management of the patient with colorectal cancer. *Oncologia*. 22:33-40, 1999.
88. 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*. 23:1588-1593, 1996.
89. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JHAM, Schreurs AJM, Stallaert RALM et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*. 359:1388-92, 2002.

90. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verbeken EK, Bogaert J, Deneffe G, Nackaerts K, Van Raemdonck D, Veerschakelen J. Potential use of FDG-PET scan after induction chemotherapy in surgically staged IIIa-N (2) non-small-cell lung cancer: A prospective pilot study. *Ann Oncol.* 9:1193-1198, 1998a
91. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, De Wever WF, Verbeken EK, Nuyts JL, Maes FP, Bogaert JG, Deneffe G, Verschakelen J, Nackaerts KL, Van Raemdonck D, Bormans G, De Groot T, Crombez D, Vleugels S, Costermans W, Vandermeulen D. FDG-PET scan in potentially operable non-small cell lung cancer: Do anatomometabolic PET-CT fusion images improve the localisation of regional lymph node metastases? *Eur J Nucl Med.* 25:1495-1501, 1998b
92. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A, Deneffe GJ, Nackaerts KL, Verschakelen JA, Lerut TE, Mortelmans LA, Demedts MG. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: A prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol.* 16:2142-2149, 1998c
93. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, Verbeken EK, Deneffe GJ, Mortelmans LA, Demedts MG. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro- 2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. *J Clin Oncol.* 17:3201-3206, 1999.
94. Vitola JV, Delbeke D, Sandler MP, Campbell MG, Powers TA, Wright JK, Chapman WC, Pinson CW, Condon RE, Roslyn J, Helton S. Positron emission tomography to stage suspected metastatic colorectal carcinoma to the liver. *Am J Surg.* 171:21-26, 1996.
95. Wagner JD, Schauwecker D, Hutchins G, Coleman III JJ, Coit DG. Initial assessment of positron emission tomography for detection of nonpalpable regional lymphatic metastases in melanoma. *J Surg Oncol.* 64:181-189, 1997.
96. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Coleman III JJ, Saxman S, Hutchins G, Love C, Hayes JT. Prospective study of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. *J Clin Oncol.* 17:1508-1515, 1999.
97. Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H, Hillinger S, von Schulthess GK, Steinert HC, Sundaresan SR, Pairolero PC, Varela A, Chapman ND, Lowe VJ, Anderson RP, Coleman EJ. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thoracic Surg.* 66:886-893, 1998.
98. Won HJ, Chang KH, Cheon JE, Kim HD, Lee DS, Han MH, Kim IO, Lee SK, Chung CK. Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 patients with intractable epilepsy (see comments). *Am J Neuroradiol.* 20:593-599, 1999.

99. Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, Watson C, Shah J, Shah A, Chugani HT. Relationship between EEG and positron emission tomography abnormalities in clinical epilepsy. *J Clin Neurophysiol.* 17:29-42, 2000.

C.8.3 Ausgeschlossene Literatur

Ausgeschlossene HTA-Berichte

1. Positron emission tomography. Final MSAC assessment report. March 2000.
Ausschlussgrund: Methodische Mängel
2. Tomografía por emisión de Positrones (PET) en Oncología clínica no Neurológica. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Madrid, Octubre 1997
Ausschlussgrund: Veraltet
3. American Academy of Neurology: Assessment: positron emission tomography. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 41(2 Pt 1):163-7, 1991.
Ausschlussgrund: Veraltet
4. Assessment: positron emission tomography. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 41(2 Pt 1):163-7, 1991.
Ausschlussgrund: Veraltet
5. Rodriguez, Garrido M., Conde Olasagasti, J. L., Comas L., and Alcaide, J. F. Positron emission tomography (PET) in non-neurological clinical oncology; Madrid: Instituto de Salud "Carlos III". 1997
Ausschlussgrund: veraltet

Ausgeschlossene Primärstudien

1. Achten E, Santens P, Boon P, De Coo D, Van De KT, De Reuck J, Caemaert J, Kunnen M. Single-voxel proton MR spectroscopy and positron emission tomography for lateralization of refractory temporal lobe epilepsy (see comments). *Am J Neuroradiol.* 19(1):1-8, 1998.
Ausschlussgrund: Kein Goldstandard
2. Adam C, Clemenceau S, Semah F, Hasboun D, Samson S, Aboujaoude N, Samson Y, Baulac M. Variability of presentation in medial temporal lobe epilepsy: A study of 30 operated cases. *Acta Neurol Scand.* 94(1):1-11, 1996.
Ausschlussgrund: Fallserie, keine diagnostische Fragestellung

3. Ahmad, Barrington S, Maisey M, and Rubens RD. Use of positron emission tomography in evaluation of brachial plexopathy in breast cancer patients. *Br J Cancer*. 79(3-4):478-482, 1999.
Ausschlussgrund: Ausschluss, da kein Goldstandard definiert.
4. Aoyagi H, Yamaguchi Y, Yasukawa T, Yoshikawa K, Togawa T, Yui N, Kimura H, Suzuki K, Miyamoto T, Tujii H. Comparison of sup(11)C-methionine PET and sup(201)Tl SPECT in the detection of lymph node metastasis from lung cancer. *Jap J Lung Cancer*. 37(2):169-77, 1997.
Ausschlussgrund: Sprache
5. Avril N, Bense S, Ziegler SI, Dose J, Weber W, Laubenbacher C, Romer W, Janicke F, and Schwaiger M. Breast imaging with fluorine-18-FDG PET: Quantitative image analysis. *J Nucl Med*. 38(8):1186-1191, 1997.
Ausschlussgrund: Methodische Studie: Entwicklung von ROC-Kurven zur Festlegung von SUVs für die Unterscheidung in „maligne“ und „benigne“.
6. Avril N, Dose J, Ziegler S, Janicke F, Schwaiger M. Diagnostik des Mammakarzinoms und der lokoregionären Lymphknoten mit der Positronenemissionstomographie. *Radiologe*. 37(9):741-748, 1997.
Ausschlussgrund: Unsystematischer Review
7. Bahre M, Dormeier A, Meller B, Lauer I, Haase A, Richter E. Diagnostic efficacy of gamma camera coincidence PET in breast cancer. *J Nucl Med*. 40(N5 S):540, 1999.
Ausschlussgrund: Die Untersuchung wurde mit einer Koinzidenzgammakamera durchgeführt.
8. Barrington SF, Koutroumanidis M, Agathonikou A, Marsden PK, Binnie CD, Polkey CE, Maisey MN, Panayiotopoulos CP. Clinical value of 'ictal' FDG-positron emission tomography and the routine use of simultaneous scalp EEG studies in patients with intractable partial epilepsies. *Epilepsia*. 39(7):753-66, 1998.
Ausschlussgrund: Fallserie ohne Studienprotokoll
9. Bassa P, Kim EE, Inoue T, Wong FC, Korkmaz M, Yang DJ, Wong WH, Hicks KW, Buzdar AU, and Podoloff DA. Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. *J Nucl Med*. 37(6):931-938, 1996.
Ausschlussgrund: Retrospektive Studie. Keine Aussage zu veränderter Behandlung aufgrund der PET-Ergebnisse.
10. Bender H, Bangard N, Metten N, Bangard M, Mezger J, Schomburg A, Biersack H-J. Possible role of FDG-PET in the early prediction of therapy outcome in liver metastases of colorectal cancer. *Hybridoma*. 18(1):87-91, 1999.
Ausschlussgrund: Experimentelle Studie, Fragestellung nicht relevant

11. Blessing C, Feine U, Geiger L, Carl M, Rassner G, Fierlbeck G. Positron emission tomography and ultrasonography: A comparative retrospective study assessing the diagnostic validity in lymph node metastases of malignant melanoma. *Arch Dermatol.* 131(12):1394-1398, 1995.
Ausschlussgrund: Retrospektive Studie
12. Blum DE, Ehsan T, Dungan D, Karis JP, Fisher RS. Bilateral temporal hypometabolism in epilepsy. *Epilepsia.* 39(6):651-9, 1998.
Ausschlussgrund: Sens. oder prognost. Wert von PET nicht untersucht
13. Bohdiewicz PJ, Scott GC, Juni JE, Fink-Bennett D, Wilner F, Nagle C, Dworkin HJ. Indium-111 OncoScint CR/OV and F-18 FDG in colorectal and ovarian carcinoma recurrences: Early observations. *Clin Nucl Med.* 3:230-6, 1995.
Ausschlussgrund: Experimentelle Studie
14. Bombardieri E, Crippa F, Maffioli L, Chiti A, Castellani MR, Greco M, Agresti R, Boggi A, Chiesa C, Sanctis De V, Massaron S, Pascali C. Axillary lymph node metastases detection with nuclear medicine approaches in patients with newly diagnosed breast cancer: Can positron emission tomography (PET) with sup(18)F-FDG be considered as the best method? *Int J Oncol.* 8(4):693-699, 1996.
Ausschlussgrund: Wahrscheinliche Überschneidung der Patientinnen mit der Studie von Crippa et al. (1998), der Autor konnte weder telefonisch noch per e-mail erreicht werden
15. Boni R, Blauenstein P, Dummer R, von Schulthess GK, Schubiger PA, Steinert HC. Non-invasive assessment of tumour cell proliferation with positron emission tomography and sup(76)Br]bromodeoxyuridine. *Melanoma Res.* 9(6):569-573, 1999.
Ausschlussgrund: Radiopharmazeutische Studie
16. Boykin KN, Zibari GB, Lilien DL, McMillan RW, Aultman DF, McDonald JC. The use of FDG-positron emission tomography for the evaluation of colorectal metastases of the liver. *Am Surgeon.* 65(12):1183-5, 1999.
Ausschlussgrund: Details zum PET-Scanner fehlen völlig
17. Briele B, Willkomm P, Grunwald F, Ruhlmann J, Biersack HJ. Darstellung sekundärer pulmonaler Veränderungen bei zentralen Bronchialkarzinomen in der F-18-FDG-PET. *NuklearMedizin.* 38(8):323-7, 1999.
Ausschlussgrund: nicht relevante Fragestellung; retrospektives Design
18. Bruce DM, Evans N, Heys SD, Needham G, BenYounes H, Mikecz P, Smith F, Sharp F, Eremin O. Positron emission tomography: 2-deoxy-2-((18)F)-fluoro-D-glucose uptake in locally advanced breast cancers. *Eu J Sur Oncol.* 21(3):280-283, 1995.
Ausschlussgrund: Explorative Studie zur Bewertung einer semi-quantitativen Methode der Bildauswertung. Keine Festlegung auf maligne/nicht-maligne durch Untersucher, Vier-Felder-Tafel nicht erstellbar.

19. Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med.* 25(9):1244-7, 1998.
Ausschlussgrund: Fallserie, retrospektiv
20. Collins BT, Lowe VJ, Dunphy FR. Initial evaluation of pulmonary abnormalities: CT-guided fine-needle aspiration biopsy and fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography correlation. *Diag Cytopath.* 22(2):92-6, 2000.
Ausschlussgrund: Retrospektive Accuracy-Studie
21. Constantinidis I, Malko JA, Peterman SB, Long Jr RC, Epstein CM, Boor D, Hoffman Jr JC, Shutter L, Weissman JD. Evaluation of sup(1)H magnetic resonance spectroscopic imaging as a diagnostic tool for the lateralization of epileptogenic seizure foci. *Br J Radiol.* 69(817):15-24, 1996.
Ausschlussgrund: Nicht primär PET
22. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by sup(18)FDG pet: Differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol.* 16 (10):3375-3379, 1998.
Ausschlussgrund: Vergleich der Aufnahme von FDG und Technetium in Knochenmetastasen. Experimentelle, nicht primär als diagnostische Studie angelegt, daher Ausschluss.
23. Coubes P, Awad IA, Antar M, Magdinec M, Sufka B. Comparison and spacial correlation of interictal HMPAO-SPECT and FDG-PET in intractable temporal lobe epilepsy. *Neurolog Res.* 15(3):160-8, 1993.
Ausschlussgrund: Kein Goldstandard
24. Crippa F, Seregini E, Agresti R, Chiesa C, Pascali C, Bogni A, Decise D, Sanctis De V, Greco M, Daidone MG, Bombardieri E. Association between sup(18)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.* 25(10):1429-1434, 1998.
Ausschlussgrund: Ziel war die Untersuchung der Assoziation zwischen SUV und der Prognose der Aggressivität des Tumors. Konstruktion einer Vierfelder-tafel zur diagnostischen Genauigkeit von malignen Tumoren nicht möglich.
25. Dehdashti F, Flanagan F, Mortimer JE, Katzenellenbogen JA, Welch MJ, Siegel B. Positron emission tomographic assessment of 'metabolic flare' to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. *Eur J Nucl Med.* 26(1):51-56, 1999.
Ausschlussgrund: Explorative Studie mit nicht eindeutig definiertem Outcome-Parameter.
26. Dehdashti F, McGuire AH, Van Brocklin HF, Siegel BA, Andriole P, Griffeth LK, Pomper MG, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Assessment of 21-((18)F)fluoro-16 alpha -ethyl-19-norprogesterone as a positron-emitting radiopharmaceutical for the detection of progesterin receptors in human breast carcinomas. *J Nucl Med.* 32(8):1532-1537, 1991.
Ausschlussgrund: Experimentelle Studie mit dem Ziele einen spezifischen Tracer zu testen.

27. Dehdashti F, Mortimer JE, Siegel BA, Griffeth LK, Bonasera TJ, Fusselman MJ, Detert DD, Cutler PD, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: Comparison with FDG-PET and in vitro receptor assays. *J Nucl Med.* 36(10):1766-1774, 1995.
Ausschlussgrund: Lt. Autor Überschneidungen in den Patientinnen mit der Studie von Mortimer et al.(1996)
28. Dietlein M, Krug B, Groth W, Smolarz K, Scheidhauer K, Psaras T, Stutzer H, Lackner K, Schicha H. Positron emission tomography using sup(18)F-fluorodeoxyglucose in advanced stages of malignant melanoma: A comparison of ultrasonographic and radiological methods of diagnosis. *Nucl Med Comm.* 20(3):255-261, 1999.
Ausschlussgrund: Retrospektive Evaluation, heterogene Indikationen, kein Standardprotokoll, Großteil der Diagnosen nicht verifiziert
29. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Schlag P, Hohenberger P, Mohler M, Oberdorfer F, Van Kaick G. Fluorine-18-fluorouracil to predict therapy response in liver metastases from colorectal carcinoma. *J Nucl Med.* 39(7):1197-202, 1998.
Ausschlussgrund: Experimentelle Studie, Fragestellung nicht relevant
30. Dormeier, Bahre M, Lauer I, Germer U, Meller B, Geipel A, Diedrich K. Die PET in der Diagnostik von Mammatumoren. *Geburtsh Frauenheilk.* 60(1):59-62, 2000.
Ausschlussgrund: Die Untersuchung wurde mit einer Koinzidenzgamma-kamera durchgeführt wurde.
31. Drzezga A, Arnold S, Minoshima S, Noachtar S, Szecsi J, Winkler P, Romer W, Tatsch K, Weber W, Bartenstein P. sup(18)F-FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: Evaluation of an observer-independent analysis. *J Nucl Med.* 40(5):737-46, 1999.
Ausschlussgrund: Technisches Paper
32. Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolff JM, Bull U, Jakse G. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with sup(18)fluorine-labeled deoxyglucose. *J Urology.* 155(3):994-8, 1999.
Ausschlussgrund: Vierfeldertafel ist aus der Angaben nicht zu konstruieren
33. Eil, Dimitrakopoulou-Strauss A, Tilgen W, Oberdorfer F, Doll J, Strauss LG. Funktionelle Bildgebung mit Hilfe der PET bei Patienten mit malignem Melanom. *Onkologie.* 19(3):253-259, 1996.
Ausschlussgrund: Biologische Charakterisierung von Metastasen
34. Engenhart R, Kimmig BN, Strauss LG, Hover H-K, Romahn J, Haberkorn U, Van Kaick G, Wannemacher M. Therapy monitoring of presacral recurrences after high-dose irradiation: Value of PET, CT, CEA and pain score. *Strahlenther Onkol.* 168(4):203-12, 1992.
Ausschlussgrund: Experimentelle Studie, Fragestellung nicht relevant

35. Ferrie CD, Marsden PK, Maisey MN, Robinson RO. Visual and semiquantitative analysis of cortical FDG-PET scans in childhood epileptic encephalopathies. *J Nucl Med.* 38(12):1891-4, 1997.
Ausschlussgrund: Technisches Paper
36. Findlay M, Young H, Cunningham D, Iveson A, Cronin B, Hickish T, Pratt B, Husband J, Flower M, Ott R. Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metastases: Correlation with tumor response to fluorouracil. *J Clin Oncol.* 14(3):700-8, 1996.
Ausschlussgrund: Experimentelle Studie
37. Fois A, Farnetani MA, Balestri P, Buoni S, Di Cosmo G, Vattimo A, Guazzelli M, Guzzardi R, Salvadori PA. EEG, PET, SPET and MRI in intractable childhood epilepsies: Possible surgical correlations. *Child's Nervous System.* 11(12):672-8, 1995.
Ausschlussgrund: Keine Verifikation der Befunde, keine Angaben zur Technologie
38. Franceschi M, Messa C, Ferini-Strambi L, Lucignani G, Canal N, Lenzi GL, Fazio F. SPET imaging of cerebral perfusion in patients with non-refractory temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 87(4):268-74, 1993.
Ausschlussgrund: Anderes Thema
39. Gaillard WD, Bhatia S, Bookheimer SY, Fazilat S, Sato S, Theodore WH. FDG-PET and volumetric MRI in the evaluation of patients with partial epilepsy. *Neurology.* 45(1):123-6, 1995.
Ausschlussgrund: Kein Goldstandard zur Befundverifikation
40. Graeber GM, Gupta NC, Murray GF, Cooper JD, Grosso MA, Patz EF, Jr. Positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose is efficacious in evaluating malignant pulmonary disease. *J Thor Cardiovasc Surg.* 117(4):719-27, 1999.
Ausschlussgrund: Retrospektive Accuracy-Studie
41. Hajek M, Wieser HG, Khan N, Antonini A, Schrott PR, Maguire P, Beer - HF, Leenders KL. Preoperative and postoperative glucose consumption in mesiobasal and lateral temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 44(11):2152-32, 1999.
Ausschlussgrund: Pathophysiologische Fragestellung
42. Hara T, Kosaka N, Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med.* 39(6):990-5, 1998.
Ausschlussgrund: Vierfeldertafel ist aus den Angaben nicht zu konstruieren
43. Higashi K, Ueda Y, Seki H, Yuasa K, Oguchi M, Noguchi T, Taniguchi M, Tonami H, Okimura T, Yamamoto I. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med.* 39(6):1016-20, 1998.
Ausschlussgrund: Pathologie-Studie

44. Higashi K, Ayabe K, Nishikawa T, Tamamura H, Oguchi M, Okimura T, Yamamoto I, Seki H, Yuasa K, Toyota T, et al. Comparison of TI-SPECT and FDG-PET in the diagnosis of pulmonary nodules. *Jap J Clin Radiol.* 43(1):49-54, 1998.
Ausschlussgrund: Sprache
45. Higashi K, Oguchi M, Tamamura H, Wang XM, Yamamoto I, Ueda Y, Yagishita M, Nambu Y, Toyota T, Tsuchishima H, et al. Comparison of TI SPECT and FDG PET in the diagnosis of lymph node metastases from lung cancer. *Jap J Clin Radiol.* 44(1):191-7, 1999.
Ausschlussgrund: Sprache
46. Hofer C, Laubenbacher C, Block T, Breul J, Hartung R, Schwaiger M. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy. *Eu Urology.* 36(1):31-5, 1999.
Ausschlussgrund: Vierfeldertafel ist aus den Angaben nicht zu konstruieren
47. Holle LH, Trampert L, Lung-Kurt S, Villena-Heinsen CE, Poeschel W, Schmidt S, Oberhausen E. Investigations of breast tumors with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and SPECT. *J Nucl Med* 37 (4):615-622, 1996.
Ausschlussgrund: Untersuchung mit SPECT
48. Hsueh EC, Gupta RK, Glass EC, Yee R, Qi K, Morton DL. Positron emission tomography plus serum TA90 immune complex assay for detection of occult metastatic melanoma. *J Am Coll Surg.* 187(2):191-197, 1998.
Ausschlussgrund: Retrospektive Studie, Verblindung nicht beschrieben.
49. Hustinx R, Paulus P, Jacquet N, Jerusalem G, Bury T, Rigo P. Clinical evaluation of whole-body sup(18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of live metastases. *Ann Oncol.* 9(4):397-401, 1998.
Ausschlussgrund: Nur 25 von 64 Pat. mit kolorekt. Ca, außerdem keine Schwächungskorrektur und andere methodische Mängel
50. Inoue T, Kim EE, Komaki R, Wong FCL, Bassa P, Wong W-H, Yang DJ, Endo K, Podoloff DA. Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET. *J Nucl Med.* 36(5):788-93, 1995.
Ausschlussgrund: Veraltete Technik
51. Inoue T, Oriuchi N, Kunio M, Tomiyoshi K, Tomaru Y, Aoyagi K, Amano S, Suzuki H, Aoki J, Sato T, et al. Accuracy of standardized uptake value measured by simultaneous emission and transmission scanning in PET oncology. *Nucl Med Comm.* 20(9):849-57, 1999.
Ausschlussgrund: Nur technische Aspekte behandelt
52. Ito K, Kato T, Ohta T, Tadokoro M, Yamada T, Ikeda M, Nishino M, Ishigaki T, Gambhir S. Fluorine-18 fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in recurrent rectal cancer: Relation to tumour size and cellularity. *Eur J Nucl Med.* 23(10):1372-7, 1996.
Ausschlussgrund: Veralteter Technik

53. 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.* 13 (6):1470-1477, 1995.
Ausschlussgrund: Explorative Studie zur Abschätzung vom Nutzen von PET zur Therapieevaluation. Verwendung von 2 Tracern (FDG und/oder Methionin), Patientenauswahl nicht klar (sehr heterogen), nicht beschrieben nach welchem Verfahren und durch wen die Bilder ausgewertet wurden, Kriterien für richtiges Ergebnis nicht klar definiert, Konsequenzen gegenüber herkömmlichen Verfahren nicht beschrieben.
54. Juhasz C, Nagy F, Muzik O, Watson C, Shah J, Chugani HT. sup(11)C]flumazenil PET in patients with epilepsy with dual pathology. *Epilepsia.* 40(5):566-74, 1999.
Ausschlussgrund: Kein Goldstandard
55. Kernstine KH, Stanford W, Mullan BF, Rossi NP, Thompson BH, Bushnell DL, McLaughlin KA, Kern JA. PET, CT, and MRI with Combidex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma. *Ann Thoracic Surg,* 68(3):1022-8, 1999.
Ausschlussgrund: Retrospektives Design
56. Khan N, Leenders KL, Hajek M, Maguire P, Missimer J, Wieser HG. Thalamic glucose metabolism in temporal lobe epilepsy measured with 18F- FDG positron emission tomography (PET). *Epilepsy Res.* 28(3):233-43, 1997.
Ausschlussgrund: Fragestellung nicht relevant
57. Kim B-T, Kim Y, Kyung SL, Seok BY, Eun MC, Kwon OJ, Rhee CH, Han J, Shin M-H. Localized form of bronchioalveolar carcinoma: FDG PET findings. *Am J Roent.* 170(4):935-9, 1998.
Ausschlussgrund: Tracer-Studie
58. Kim S, Park CH, Han M, Hwang S, Lee C, Pai M. The clinical usefulness of F-18 FDG coincidence PET without attenuation correction and without whole-body scanning mode in pulmonary lesions: Comparison with CT, MRI, and clinical findings. *Clin Nucl Med.* 24(12):945-9, 1999.
Ausschlussgrund: Technik
59. Kitase M, Hara M, Katoh K, Satoh Y, Satake M, Miyagawa H, Ogino H, Itoh M, Ohba S, Patz EF, Jr. FDG-PET in patient with clinical T1N0 lung cancer; Determination of nodal status. *Jap J Clin Radiol.* 45(1):209-14, 2000.
Ausschlussgrund: Sprache
60. Kubota K, Imuran MB, Ono S, Akaizawa T, Gotoh R, Fukuda H, Ohira H, Takahashi J, Yamada K, Yamaguchi K, et al. Diagnostic value of whole-body positron emission tomography using fluorine-18 fluorodeoxyglucose for lung and other cancer. *Jap J Clin Radiol.* 45(1):199-208, 2000.
Ausschlussgrund: Sprache

61. Kutlu CA, Pastorino U, Maisey M, Goldstraw P. Selective use of PET. 21(3):177-84, 1998.
Ausschlussgrund: Technische Angaben zum PET fehlen
62. Lucignani G, Paganelli G, Modorati G, Pieralli S, Rizzo G, Magnani P, Colombo F, Zito F, Landoni C, Scotti G, Brancato R, Fazio F. MRI, antibody-guided scintigraphy, and glucose metabolism in uveal melanoma. J Comp Ass Tomography. 16(1):77-83, 1992.
Ausschlussgrund: Diagnose von bekannten uvealen Melanomen als Primärtumor
63. Merlet I, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Lavenne F, Mauguier F. Source propagation of interictal spikes in temporal lobe epilepsy. Correlations between spike dipole modelling and (sup (18)F)fluorodeoxyglucose PET data. Brain. 119(2):377-92, 1996.
Ausschlussgrund: Nicht relevante Fragestellung
64. Miyazawa H, Arai T, Inagaki K, Morita T, Yano M, Satou H, Ohuchi M, Nonaka M. Diagnosis of chest malignant diseases by positron emission tomography using sup(11)C-methionine. Jap J Lung Cancer . 31(6):885-93, 1991.
Ausschlussgrund: Sprache
65. Miyazawa H, Arai T, Inagaki K, Morita T, Yano M, Hara T. Detection of mediastinal lymph node metastasis from lung cancer with positron emission tomography (PET) using sup(11)C-methionine. J Jap Ass Thor Surg. 40(12):2125-30, 1992.
Ausschlussgrund: Sprache
66. Modorati G, Lucignani G, Landoni C, M. Freschi M, Trabucchi G, Fazio F, Brancato R. Glucose metabolism and pathological findings in uveal melanoma: Preliminary results. Nucl Med Comm. 17(12):1052-1056, 1996.
Ausschlussgrund: Diagnose von bekannten uvealen Melanomen als Primärtumor
67. Moon DH, Maddahi J, Silverman DHS, 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. 39(3):431-435, 1998.
Ausschlussgrund: Retrospektiv erhobene Daten zu Sensitivität und Spezifität.
68. Mruck S, Baum RP, Rinne D, Hor G. Diagnostic accuracy and predictive value of the tumor-associated antigen S100 in malignant melanomas: Validation by whole body FDG-PET and conventional diagnostics. Anticancer Res. 19(4A):2685-2690, 1999.
Ausschlussgrund: Fragestellung bezieht sich auf Antigen S100, retrospektiv, keine Vierfeldertafel möglich
69. Nagata T, Tanaka F, Yonekura Y, Ikeda A, Nishizawa S, Ishizu K, Okazawa H, Terada K, Mikuni N, Yamamoto I, et al. Limited value of interictal brain perfusion SPECT for detection of epileptic foci: High resolution SPECT studies in comparison with FDG-PET. Ann Nucl Med. 9(2):59-63, 1995.
Ausschlussgrund: Anderes Thema

70. Nakayama J, Hara M, Miura N, Sugie T, Satake M, Tomita H, Kitase M, Ogino H, Ohba S, Patz EF, Jr. Clinical T1 lung cancer; evaluation with FDG-PET. *Jap J Clin Radiol.* 45(1):215-9, 2000.
Ausschlussgrund: Sprache
71. Nilsson S, Kalkner K-M, Ginman C, Ahlstrom H, Norlen B-J, Letocha H, Westlin J-E. sup(11)C-methionine positron emission tomography in the management of prostatic carcinoma. *Antibody Immunoconjugates Radiopharmaceuticals.* 8(1):23-38, 1995.
Ausschlussgrund: Vierfeldertafel ist aus den Angaben nicht zu konstruieren
72. Noh DY, Yun IJ, Kim JS, Kang HS, Lee DS, Chung JK, Chul Lee Myung, Youn YK, Keun Oh Seung, Jin Choe Kuk, Hoh C. Diagnostic value of positron emission tomography for detecting breast cancer. *World J Surg.* 22(3):223-228, 1998.
Ausschlussgrund: Unterschied zwischen „maligne“ und „benigne“ nicht eindeutig definiert
73. Noh DY, et al. Detection of cancer in augmented breasts by positron emission tomography. *Eu J Surg.* 165(9):847-51, 1999.
Ausschlussgrund: Unterschied zwischen „maligne“ und „benigne“ nicht eindeutig definiert.
74. Oehr P, Stegemann G, Stehen K, Ruhlmann J. The value of FDG-PET whole body imaging, conventional imaging, and serum S-100 determinations in metastatic malignant melanoma. *Clin Laboratory.* 45(9-10):523-528, 1999.
Ausschlussgrund: Retrospektive Studie
75. Orino K, Kawamura M, Hatazawa J, Suzuki I, Sazawa Y. [Efficacy of F-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) scans in diagnosis of pulmonary nodules]. *Jap J Thorac Cardiovasc Surg.* 46(12):1267-74, 1998.
Ausschlussgrund: Sprache
76. Oshida M, Uno K, Suzuki M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H, Shishikura T, Imazeki K, Nakajima N. Predicting the prognoses of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro sup(18)F]-D-glucose. *Cancer.* 82(11):2227-2234, 1998.
Ausschlussgrund: Experimentelle Studie mit dem Ziel die Korrelation zwischen der „Differential Absorption Ratio“ eines Mamma-Tumors und der rezidivfreien Überlebenszeit zu erstellen.
77. Parker APJ, Ferrie CD, Keevil S, Newbold M, Cox T, Maisey M, Robinson RO. Neuroimaging and spectroscopy in children with epileptic encephalopathies. *Arch Dis Childh.* 79(1):39-43, 1998.
Ausschlussgrund: Pathologie-Fragestellung
78. Philpott GW, Schwarz SW, Anderson CJ, Dehdashti F, Connett JM, Zinn KR, Meares CF, Cutler PD, Welch MJ, Siegel BA. RadioimmunoPET: Detection of colorectal carcinoma with positron-emitting copper-64-labeled monoclonal antibody. *J Nucl Med.* 36(10):1818-24, 1995.
Ausschlussgrund: Experimentelle Studie

79. Richardson MP, Koeppe MJ, Brooks DJ, Duncan JS. sup(11)C-flumazenil PET in neocortical epilepsy. *Neurology*. 51(2):485-92, 1998
Ausschlussgrund: Tracer-Studie
80. Robitaille Y, Rasmussen T, Dubeau F, Tampieri D, Kemball K. Histopathology of nonneoplastic lesions in frontal lobe epilepsy. Review of 180 cases with recent MRI and PET correlations. *Adv Neurol*. 57:499-513, 1992.
Ausschlussgrund: Laborstudie
81. Rostom AY, Powe J, Kandil A, Ezzat A, Bakheet S, El Khwsky F, El Hussainy G, Sorbris R, Sjolint O. Positron emission tomography in breast cancer: A clinicopathological correlation of results. *Br J Radiol*. 72: 1064-68, 1999.
Ausschlussgrund: Retrospektive Studie zur Bestimmung von Sensitivität und Spezifität.
82. Ruhlmann J, Schomburg A, Bender H, Oehr P, Robertz-Vaupel G-M, Vaupel H, Wolter H, Kozak B, Biersack HJ. Fluorodeoxyglucose whole-body positron emission tomography in colorectal cancer patients studied in routine daily practice. *Diseas Colon Rectum*. 40(10):1195-204, 1997.
Ausschlussgrund: keine klinische Studie
83. Ruhlmann J, Oehr P, Bender H, Kozak B, Willkomm P, Schraeder M, Biersack HJ. PET in der Praxis bei der Diagnostik des Mammakarzinoms. (PET scan in general practice for diagnosis of breast carcinoma). *Acta Med Austria*. 24(2):63-67, 1997.
Ausschlussgrund: Retrospektive Studie zur Bestimmung von Sensitivität und Spezifität.
84. Salanova V, Morris III HH, Rehm P, Wyllie E, Dinner DS, Luders H, Gilmore-Pollak W. Comparison of the intracarotid amobarbital procedure and interictal cerebral 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 33(4):635-8, 1992.
Ausschlussgrund: Frage nicht relevant und kein Goldstandard
85. Schmid RA, Hillinger S, Bruchhaus H, Steinert HC, von Schulthess GK, Largiader F, Weder W. Nachweis unerwarteter extrathorakaler Metastasen beim praeoperativen Staging des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) mittels Positronenemissionstomographie (PET). (Detection of unexpected extrathoracic metastases in preoperative staging of non-small-cell bronchial carcinoma (NSCLC) with positron emission tomography (PET)). *Langenbeck's Archives of Surgery*. 115(Kongressband):1264-7, 1998.
Ausschlussgrund: Unklar, ob bei allen Pat. ein Referenztest angewandt wurde
86. Spanaki MV, Spencer SS, Corsi M, MacMullan J, Seibyl J, Zupal IG. Sensitivity and specificity of quantitative difference SPECT analysis in seizure localization. *J Nucl Med*. 40(5):730-6, 1999.
Ausschlussgrund: Anderes Thema

87. Steinert HC, Boni RAH, Buck A, Boni R, Berthold T, Marincek B, Burg G, von Schulthess GK. Malignant melanoma: Staging with whole-body positron emission tomography and 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology*. 195(3):705-709, 1995.
Ausschlussgrund: Studienziel ist die Untersuchung der diagnostischen Wertigkeit der planaren Koinzidenz-Positronen-Szintigraphie
88. Stokkel MPM, Bakker PFA, Heine R, Schlosser NJJ, Lammers JWJ, van Rijk PP. Staging of lymph nodes with FDG dual-headed PET in patients with non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Comm*. 20(11):1001-7, 1999.
Ausschlussgrund: Technik
89. Theodore WH, Katz D, Kufta C, Sato S, Patronas N, Smothers P, Bromfield E. Pathology of temporal lobe foci: Correlation with CT, MRI, and PET. *Neurology*. 40(5):797-803, 1990.
Ausschlussgrund: Doppelpublikation
90. Tse NY, Hoh CK, Hawkins RA, Zinner MJ, Dahlbom M, Choi Y, Maddahi J, Brunnicardi FC, Phelps ME, Glaspy JA. The application of positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose to the evaluation of breast disease. *Ann Surg*. 216(1):27-34, 1992.
Ausschlussgrund: Wahrscheinliche Überlappung in den Patientinnen mit der Studie von Hoh et al. (1993). Ko-autor angefragt, keine Antwort.
91. Watanabe K, Negoro T, Aso K, Maeda N, Ohki T, Hayakawa F, Kasahara K, Ito K, Kato T. Clinical, EEG, and positron emission tomography features of childhood-onset epilepsy with localized cortical dysplasia detected by magnetic resonance imaging. *J Epilepsy*. 7(2):108-6, 1994.
Ausschlussgrund: Experimentelle Fragestellung
92. Weber W, Young C, Abdel-Dayem HM, Sfakianakis G, Weir GJ, Swaney CM, Gates M, Stokkel MP, Parker A, Hines H, et al. Assessment of pulmonary lesions with 18F-fluorodeoxyglucose positron imaging using coincidence mode gamma cameras. *J Nucl Med*. 40(4):574-8, 1999.
Ausschlussgrund: Technik
93. Wong CY, Geller EB, Chen EQ, MacIntyre WJ, Morris III HH, Raja S, Saha GB, Lüders HO, Cook SA, Go RT. Outcome of temporal lobe epilepsy surgery predicted by statistical parametric PET imaging. *J Nucl Med*. 37:1094-100, 1996.
Ausschlussgrund: Retrospektive Accuracy-Studie
94. Woo JK, Yim J-J, Chul GY, Young WK, Sung KH, Shim Y. Diagnostic efficacy of FDG-PET in solitary pulmonary nodule. *Tubercul Respir Dis*. 44(6):1263-70, 1997.
Ausschlussgrund: Sprache

95. Yasukawa T, Yamaguchi Y, Aoyagi H, Yoshikawa K. Diagnosis of hilar and mediastinal lymph node metastases of lung cancer by positron emission tomography using sup(11)C-methionine. *Jap J Lung Cancer*. 36(7):919-26, 1996.
Ausschlussgrund: Sprache
96. Yasukawa T, Yoshikawa K, Aoyagi H, Yamamoto N, Tamura K, Suzuki K, Tsujii H, Murata H, Sasaki Y, Fujisawa T. Usefulness of PET with sup(11)C-methionine for the detection of hilar and mediastinal lymph node metastasis in lung cancer. *J Nucl Med*. 41(2):283-90, 2000.
Ausschlussgrund: Retrospektive Accuracy-Studie
97. Yeh SDJ, Imbriaco M, Larson SM, Garza D, Zhang JJ, Kalaigian H, Finn RD, Reddy D, Horowitz SM, Goldsmith SJ, et al. Detection of bony metastases of androgen-independent prostate cancer by PET-FDG. *Nucl Med Biol*. 23(6):693-7, 1996.
Ausschlussgrund: Vierfeldertafel ist aus den Angaben nicht zu konstruieren

D Anhang

Suchroutine

Search History: "PET"

in Medline, CancerLit, Embase, Health, SOMED, BIOSIS, SciSearch

Datum der Recherche: April und Mai 2000

Zeitraum: 1990-2000

Suchschritt	Suchtext	Anz. der gefundenen Dokumente
2	FIND CT DOWN POSITRON#EMISS?	45289
3	FIND CT DOWN TOMOGRAPHY; POSTRON?	34386
4	FIND CT DOWN TOMOGRAPHY; EMISSION?	43739
5	FIND CT DOWN PET SCAN	34386
6	FIND CT=GAMMA CAMERA?	9186
7	FIND CT=COMPUT? ASSIST? EMISSION? TOMOGRAPH?	292
8	FIND CT DOWN WHOLE BODY TOMOGRAPH?	25
9	FIND 2 TO 8	61226
10	FIND POSITRON?/(CT;UT;IT;SH;TI)	35678
11	FIND PET?/(CT;UT;IT;SH;TI)	94682
12	FIND ANIMAL NOT (HUMAN AND ANIMAL)	161212 1
13	FIND 11 NOT 12	91443
14	FIND (COMPUT? ASSIST? EMISSION? TOMOGRAPH?)/(CT;UT;IT;SH;TI)	292
15	FIND 10;13;14	119219
16	FIND 9;15	159903
17	CT=CANCER	123760
18	FIND CT DOWN CANCER	969313
19	FIND CT=CARCINOM#	38508
20	FIND CT DOWN CARCINOM#	319746
21	FIND CT=NEOPLASM#	107728
22	FIND CT DOWN NEOPLASM#	147257 4
23	FIND 17 TO 22	147302 3
24	FIND (CANCER;CARCINOM#;NEOPLASM#)/(CT;UT;IT;SH;TI)	146272 8
25	FIND 23;24	183720 2
26	CT=CORONARY DISEASE	101241
27	CT=CORONARY DISEASE/DIAGNOSIS	-
28	CT=CORONARY DISEASE/RADIONUCLIDE IMAGING	-
29	CT=CORONARY ARTERY DISEASE	99814
31	CT=HEART FAILURE	13839
32	CT=HEART FAILURE, CONGESTIVE	34542
32.1	CT=HEART FAILURE, CONGESTIVE/DIAGNOSIS	-
33	CT=CARDIOMYOPATHY	5036

34	CT=CARDIOMYOPATHY, CONGESTIVE	8359
34.1	CT=CARDIOMYOPATHY, CONGESTIVE/DIAGNOSIS	-
35	CT=CARDIOMYOPATHY, CONGESTIVE/RADIONUCLIDE IMAGING	-
35.1	CT=CARDIOMYOPATHY, DILATED	6840
35.2	CT=CARDIOMYOPATHY, HYPERTROPHIC	7348
35.3	CT=CARDIOMYOPATHY, HYPERTROPHIC OBSTRUCTIVE	5353
36	CT=CARDIOMYOPATHY, HYPERTROPHIC/*RADIONUCLIDE IMAGING	-
36.1	CT=CARDIOMYOPATHY, HYPERTROPHIC/DIAGNOSIS	-
37	CT=CARDIOMYOPATHY, CONGESTIVE	1519
37.1	CT=CARDIOMYOPATHY, HYPERTROPHIC	1995
37.2	CT=CARDIOMYOPATHY, HYPERTROPHIC/*DIAGNOSIS	-
37.3	CT=CARDIOMYOPATHY, OBSTRUCTIVE	51
38	CT=CARDIOMYOPATHY	-
39	CT=MYOCARDIAL VIABILITY	-
39.1	CT=MYOCARDIAL VIABILITY ASSESSMENT	-
40	CT=REVASCLARIZATION	2844
41	CT=MYOCARDIAL BLOOD FLOW	1537
42	FIND 26 TO 41	166121
43	FIND ((HEART FAILURE) AND (CONGESTIVE))/(CT;UT;IT;SH;TI)	45266
44	FIND 43/SAME SENT	44578
45	FIND ((CARDIOMYOPATHY) AND (HYPERTROPHIC;DILATED;OBSTRUCTIVE;CONGESTIVE))/(CT;UT;IT;SH;TI)	24349
46	FIND 45/SAME SENT	20562
47	FIND (MYOCARDIAL VIABILITY)/(CT;UT;IT;SH;TI)	1928
48	FIND (CORONARY DISEASE)/(CT;UT;IT;SH;TI)	84170
49	FIND ((REVASCLARIZATION) AND (HEART FAILURE;CORONARY DISEASE))/(CT;UT;IT;SH;TI)	12933
50	FIND 49/SAME SENT	5843
51	FIND (MYOCARDIAL BLOOD FLOW)/(CT;UT;IT;SH;TI)	2254
52	FIND 42;44;46;47;48;50;51	190618
53	FIND CT=DEMENTIA?	130567
54	FIND CT=DEMENTIA?	503
55	FIND CT=ALZHEIMER?	49097
56	FIND CT=EPILEPSY?	73312
57	FIND CT=PARKINSON?	31603
58	FIND CT=STROKE?	37226
59	FIND CT=CEREBROVASCULAR DISEASE?	40911
60	FIND DEMENTIA/(CT;UT;IT;SH;TI)	63763
61	FIND ALZHEIMER/(CT;UT;IT;SH;TI)	83458
62	FIND STROKE/(CT;UT;IT;SH;TI)	79276
63	FIND EPILEPSY/(CT;UT;IT;SH;TI)	85901
64	FIND ((CEREBROVASCULAR DISEASE) AND (DISEASE))/(CT;UT;IT;SH;TI)	52508
65	FIND 64/SAME SENT	44844
66	FIND 53 TO 63	410120
67	FIND 65;66	412854
68	FIND 16 AND 25	28575
69	FIND 16 AND 52	6953
70	FIND 16 AND 67	14834
71	FIND 68;69;70	49436
72	FIND 71 AND YEAR >= 1990	42742
73	DUPLICATE CANDIDATES IN S= 72.00 (OUTPUT ONLY)	31051
73.1	DUPLICATES REMOVED FROM S=72.00 (OUTPUT ONLY)	18808
74	UNIQUE CANDIDATES IN S= 72.00	23934
75	FIND 74 NOT CT DOWN CASE REPORT#	19968
76	FIND 75 AND CT DOWN REVIEW?	1247
77	FIND 75 AND CT DOWN GUIDELINE#	157
78	FIND 75 AND CT DOWN OVERVIEW?	19
79	FIND 75 AND CT CONTROL? CLIN? TRIAL#	0
80	FIND 75 AND RANDOMIZED? CLIN TRIAL#	26

81	FIND 75 AND CT=RANDOMI? CONTROL TRIAL#	153
82	FIND 75 AND CT=METAANALYSIS	36
83	FIND 75 AND META#ANALY?	24
84	FIND 75 AND OVERVIEW	111
85	FIND 75 AND GUIDELINE	73
86	FIND 75 AND REVIEW	3041
87	FIND 75 AND (CONTROL? TRIAL#)	456
88	FIND 75 AND (RANDOMI? TRIAL#)	169
89	FIND 75 AND CT=COST EFFECTIV?	148
90	FIND 75 AND CT=COST EFFEC?	97
91	FIND 75 AND EFFICA?	774
92	FIND 75 AND EFFICIEN?	235
93	FIND 75 AND COST?	555
95	FIND 75 AND CT=SPECIEICITY	506
97	FIND 75 AND CT=SENSITIVITY	506
98	CT=SENSITIVITY AND SPECIFICITY	269784
99	FIND 75 AND 98	789
101	FIND 75 AND CT=PROGNOSIS	1067
102	FIND 75 AND CT=DIAGNOSIS	5270
103	FIND 76 TO 97	5023
104	FIND 99 TO 103	9600

Search History: "PET"

in Medline, CancerLit, Embase, Health, SOMED, BIOSIS, SciSearch

Datum der Recherche: Dezember 2001

Zeitraum: 2000-2001

Die folgende Aktualisierung wurde für die 6 untersuchten Indikationen jeweils einzeln durchgeführt. Untenstehend ist beispielhaft die Suche für die Indikation Kolonkarzinom in der Datenbank Medline dargestellt.

Suchschritt	Suchtext	Anz. der gefundenen Dokumente
#1	explode 'Tomography-Emission-Computed' / all subheadings in MIME,MJME	9023
#2	PET	5260
#3	positron emission tomograph*	3628
#4	#1 or #2 or #3	11106
#5	explode 'Review-Literature' / all subheadings in MIME,MJME	569
#6	'Meta-Analysis' / all subheadings in MIME,MJME	1431
#7	'Randomized-Controlled-Trails' / all subheadings in MIME,MJME	9293
#8	#5 or #6 or #7	10749
#9	explode 'Colorectal-Neoplasms' / all subheadings in MIME,MJME	13908
#10	colon*	40798
#11	#9 or #10	46623
#12	#4 and #11	198
#13	#8 and #12	0
#14	#12 and meta-analy*	1
#15	#12 and (Randomized-Controlled-Trail in PT)	1
#16	#12 and (review-academic in PT)	2
#17	#14 or #15 or #16	4