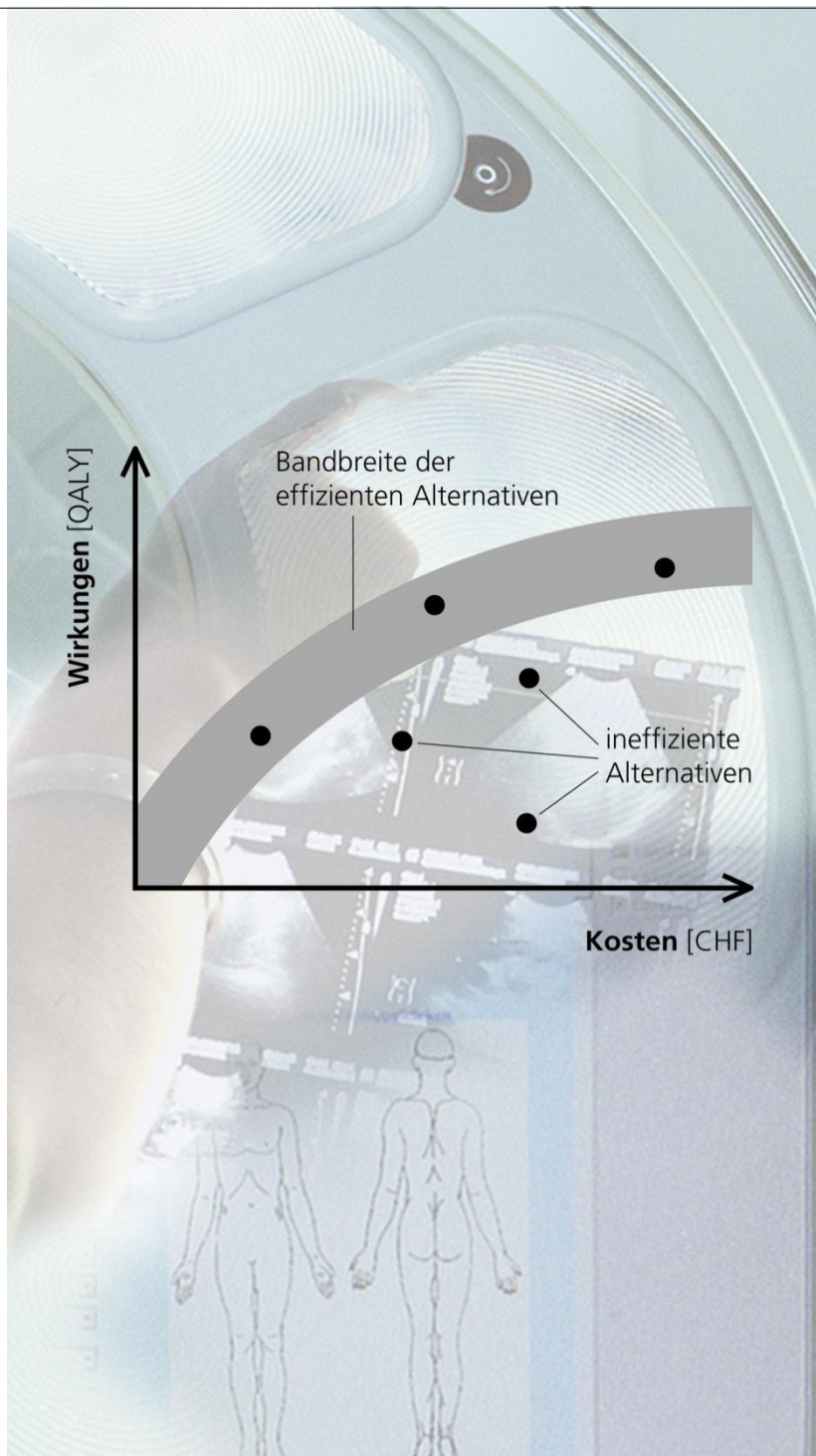


# Kombinierte Positronenemissions- und Computertomographie (PET/CT) bei Diagnostik und Staging der Lungentumoren

Bericht vom 31. Januar 2011



---

## Kurzfassung

Lungenkrebs ist in der Schweiz eine der häufigsten Krebsarten. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr. Die Erkrankung geht aber insbesondere in der Frühphase mit sehr unspezifischen Symptomen einher, was die Diagnose einer solchen Erkrankung deutlich erschwert. Die kombinierte Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT)-Diagnostik ist ein relativ neues, aber mit CHF 2'400.- pro Untersuchung auch ein teures Untersuchungsverfahren.

Im vorliegenden Bericht wurde der Frage nachgegangen, ob die PET/CT-Diagnostik den konventionellen Diagnoseverfahren bezüglich der diagnostischen Güte überlegen ist und ob die Verwendung von PET/CT gegenüber anderen diagnostischen Verfahren indirekt einen positiven Einfluss auf die Mortalität, Morbidität und Lebensqualität hat.

Insgesamt konnten 34 Publikationen als relevant identifiziert werden, die die diagnostische Güte des PET/CT-Verfahrens untersuchten. Zum geänderten therapeutischen Vorgehen auf Grund von PET/CT-Befunden, respektive patientenrelevanten Outcomes auf Grund von PET/CT-Befunden, fanden sich 5 Studien. Auf Grund der Studienlage ist davon auszugehen, dass ein Trend zur Überlegenheit des PET/CT-Verfahrens sehr wohl besteht, dies zumindest beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Es ergibt sich, basierend auf den getroffenen Annahmen, bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC ein günstiges Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis von CHF 37'000.- pro QALY.

Die Erkenntnisse aus der vorliegenden Untersuchung führen zu folgenden Empfehlungen:

1. Bei Patientinnen und Patienten mit histologisch nachgewiesenem oder bei klar begründeten Verdacht auf ein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) ist die PET/CT-Diagnostik sinnvoll.
2. Bei Patientinnen und Patienten mit solitären Lungenrundherden (SPN) und kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) soll die PET/CT-Diagnostik nur im Rahmen von klinischen Studien Anwendung finden.
3. Die Datenlage zum Zusammenhang zwischen Durchführung einer PET/CT und konsekutiver Verbesserung des patientenrelevanten Outcomes ist ausserordentlich schmal. Es soll angestrebt werden, diese Datenlage durch geeignete Massnahmen zu verbessern (Erfassung in Krebsregistern, Durchführung von kontrollierten Studien usw.).

---

## Vorwort

Das Medical Board ist ein von Verwaltung, Leistungserbringern und Industrie unabhängiges Gremium. Seine Aufgabe ist es, diagnostische Verfahren und therapeutische Interventionen aus der Sicht der Medizin, der Ökonomie, der Ethik und des Rechts zu analysieren. Dabei geht es im Kern um die Beurteilung des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses medizinischer Leistungen. Daraus werden Empfehlungen zuhanden der politischen Entscheidungsträger und der Leistungserbringer formuliert. Angestrebt wird der optimale Einsatz der verfügbaren Mittel.

Das Medical Board besteht aus einem Expertenrat und einem Projektteam. Dem Expertenrat gehören die folgenden Personen an, welche die vier Aspekte Medizin, Ökonomie, Ethik und Recht vertreten:

- Nikola Biller-Andorno, Prof. für Biomedizinische Ethik, Universität Zürich
- Eva Cignacco, wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Pflegewissenschaft, Universität Basel
- Peter Jüni, Prof. für klinische Epidemiologie, Universität Bern
- Peter Meier-Abt, Prof. für klinische Pharmakologie, Vizerektor Forschung & Nachwuchsförderung, Universität Basel
- Urs Metzger, Prof. em. Chefarzt Chirurgische Klinik und Medizinischer Direktor des Stadtspitals Triemli, Zürich
- Johannes Rüegg-Stürm, Prof. für Organizational Behavior, Universität St. Gallen
- Brigitte Tag, Prof. für Strafrecht, Strafprozessrecht und Medizinrecht, Universität Zürich

Das interdisziplinäre Projektteam besteht aus Vertretern der Arbeitsgemeinschaft Ernst Basler + Partner AG / Institut Dialog Ethik:

- Ernst Basler + Partner AG: Hans Bohnenblust, Patrik Hitz, Danielle Stettbacher und Christian Weber
- Institut Dialog Ethik: Max Baumann, Ruth Baumann-Hölzle, Christoph Cottier und Andreas U. Gerber

Der vorliegende Bericht "Kombinierte Positronenemissions- und Computertomographie (PET/CT) bei Diagnostik und Staging der Lungentumoren" fasst die Beurteilung einer der drei Fragestellungen im Jahr 2010 zusammen. Er wurde im Zeitraum von Juli 2010 bis Januar 2011 erarbeitet. Die Recherchen und die inhaltliche Bearbeitung sowie die Formulierung des Berichts erfolgten primär durch das Projektteam. Der Bericht und die Empfehlungen wurden im Rahmen von drei Workshops des Medical Board diskutiert und verabschiedet. Als medizinische Fachspezialisten wurden auf Vorschlag der FMH

- Prof. Gustav K. von Schulthess, Bereichsleiter Medizinbereich bildgebende Verfahren und Direktor Nuklearmedizin, Universitätsspital Zürich
- Prof. Dominik Weishaupt, Chefarzt des Institutes für Radiologie, Stadtspital Triemli, Zürich
- Prof. Martin Fey, Chefarzt der Universitätsklinik für medizinische Onkologie, Inselspital Bern

in die Bearbeitung einbezogen. Diese umfasste je ein rund 2-stündiges Interview durch zwei Vertreter des Projektteams sowie eine Stellungnahme insbesondere zum medizinischen Teil des vorliegenden Berichts.

Für eine Erläuterung der Prämissen und des methodischen Ansatzes wird auf den Bericht "Beurteilung medizinischer Verfahren - Methodischer Ansatz (Stand vom 30. April 2009)" verwiesen.

# Inhaltsverzeichnis

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 1       | Einleitung .....   | 1  |
| 1.1     | Ausgangslage .....   | 1  |
| 1.2     | Fragestellung .....  | 3  |
| 1.3     | Literatursuche .....   | 4  |
| 2       | Medizinische Wirkungen .....   | 8  |
| 2.1     | Erwünschte Wirkungen .....   | 8  |
| 2.1.1   | Studienergebnisse .....  | 8  |
| 2.1.1.1 | Studien zur diagnostischen Güte .....  | 8  |
| 2.1.1.2 | Publikationen zum geänderten therapeutischen Vorgehen auf Grund von<br>PET/CT-Befunden ..... | 13 |
| 2.1.2   | Diskussion .....   | 14 |
| 2.2     | Unerwünschte Wirkungen .....   | 17 |
| 2.2.1   | Studienergebnisse .....  | 18 |
| 2.2.2   | Diskussion .....   | 19 |
| 2.3     | Bestimmung der QALY .....  | 19 |
| 2.3.1   | Studienergebnisse .....  | 20 |
| 2.3.2   | Annahmen und Berechnungen .....  | 20 |
| 2.3.3   | Diskussion .....   | 22 |
| 3       | Kosten .....   | 24 |
| 4       | Gegenüberstellung von Kosten und Wirkungen .....   | 26 |
| 5       | Abwägung der ethischen Aspekte .....   | 28 |
| 5.1     | Erwägungen zu den wissenschaftlichen Grundlagen .....  | 28 |
| 5.2     | Sozialethische Abwägung .....  | 28 |
| 5.3     | Individuethische Abwägung .....  | 29 |
| 6       | Abwägung der rechtlichen Aspekte .....   | 31 |
| 6.1     | Ausgangslage .....   | 31 |
| 6.2     | Rechtsprobleme .....   | 31 |
| 6.2.1   | Erfüllung der WZW-Kriterien .....  | 32 |
| 6.2.2   | Patientenaufklärung .....  | 32 |
| 6.2.3   | Datenschutz .....  | 32 |
| 6.2.4   | Haftungsfragen .....   | 33 |
| 6.3     | Ausblick .....   | 33 |
| 7       | Zusammenfassung, Gesamtwürdigung und Empfehlungen .....                                      | 35 |
| 7.1     | Zusammenfassung und Gesamtwürdigung .....  | 35 |
| 7.2     | Empfehlungen .....   | 38 |

## **Anhang**

- A1 Erläuterung von Fachbegriffen zur Beschreibung der diagnostischen Güte
- A2 Quellennachweis

# 1 Einleitung

## 1.1 Ausgangslage

Krebserkrankungen gehören zu den häufigsten Todesursachen in der Schweiz. Tumorerkrankungen gehen insbesondere in der Frühphase mit sehr unspezifischen Symptomen einher, was die Früh-Diagnose einer solchen Erkrankung deutlich erschwert. In diesem Rahmen kommt den bildgebenden Verfahren bei der Diagnose und Beurteilung des Schweregrades einer Tumorerkrankung eine bedeutende Rolle zu. Insbesondere radiologische und nuklearmedizinische Verfahren sind geeignet, die Lokalisation und Grösse eines Tumors zu bestimmen und stellen somit eine wichtige Grundlage für eine optimale Therapieplanung dar.

Beim herkömmlichen, klassischen Röntgenverfahren wird das abzubildende Objekt von einer Röntgenquelle „durchleuchtet“ und auf einem Röntgenfilm abgebildet. Es wird also ein dreidimensionales Objekt auf eine (zweidimensionale) Fläche projiziert, wobei Informationen über die dritte Dimension weitgehend verloren gehen.

Die **Computertomographie** (CT) umgeht dieses Problem, indem sie viele Röntgenbilder des Körpers aus den unterschiedlichsten Richtungen erstellt und dann rechnergestützt aus diesen Abbildungen die Volumenstruktur rekonstruiert. Vereinfachend kann man sich die CT-Bildgebung so vorstellen, dass aus einer Art „Einzelschnitten“ (Schnittbildverfahren), die quer durch den Körper verlaufen, eine 3D-Rekonstruktion zusammengesetzt wird. Die Computertomographie ist somit ein Röntgenverfahren, welches erlaubt, den Körper nach Wunsch in vertikalen, horizontalen und sagittalen Schnittebenen zu betrachten. Im Vergleich zur klassischen Röntgentechnik weist sie eine viel höhere Kontrastauflösung auf. Der erste kommerzielle Computertomograph wurde 1972 im Londoner Atkinson Morley Hospital installiert.

Die **Positronenemissionstomographie** (PET) ist ein nuklearmedizinisches Diagnoseverfahren. Dem Patienten wird zunächst ein Positronen-emittierender, radioaktiver Tracer injiziert. Treffen die Positronen auf Elektronen im Körper, entstehen Photonen, die dann von ringförmig um den Körper angeordneten Detektoren erfasst werden und zu einem Schnittbild verrechnet werden.

Im Bereich der Onkologie nutzt man die Tatsache, dass Tumoren häufig sehr viel stoffwechsellaktiver als das umgebende Gewebe sind und somit einen höheren Glukoseumsatz aufweisen. Zur Lokalisation des Primärtumors und der Metastasen nutzt man bei der PET radioaktiv markierte Glukose, am häufigsten mit dem Radioisotop  $^{18}\text{F}$ , da es mit einer Halbwertszeit von 110 Minuten vom zur Herstellung benötigten Zyklotron auch über etwas weitere Strecken transportiert werden kann. Ein wesentlicher Nachteil der PET ist, dass sich die Aktivitätsanreicherungen anatomisch nicht immer gut lokalisieren lassen.

---

Seit 2001 sind nun Kombinationsgeräte (**PET/CT**) auf dem Markt, die die detailreiche Anatomie-darstellung der CT mit den Stoffwechsellinformationen aus der PET miteinander verbinden. Das weltweit erste klinische Gerät dieser Art wurde von der Firma General Electric am Universitätsspital Zürich im März des Jahres 2001 installiert.

PET/CT-Geräte für den klinischen Einsatz haben reine PET-Scanner auf dem Neugerätemarkt bereits ab dem Jahr 2004 verdrängt und finden eine immer grössere Verbreitung. In der Schweiz waren im Frühjahr 2010 zwanzig Geräte im Einsatz. Im Jahr 2009 wurden in der Schweiz 18'500 Untersuchungen durchgeführt (Quelle BAG).

Nachteile der oben beschriebenen Methoden sind der relativ hohe Preis einerseits und die hohe Strahlenexposition andererseits. Diese ist um bis zu 1000-mal höher als bei einer konventionellen Thorax-Röntgenaufnahme, was häufig unterschätzt wird.

Auch die Kosten der PET/CT-Diagnostik liegen höher als bei der konventionellen Diagnostik. Die Herstellung der Radioisotope ist relativ aufwendig und der Gesamtpreis einer Standard-PET/CT-Untersuchung beträgt CHF 2'000.- bis 3'000.-.

**Lungenkrebs** ist in der Schweiz eine der häufigsten Krebsarten, wobei Männer häufiger als Frauen betroffen sind. Jährlich erkranken ca. 3'700 Menschen, die jährliche Mortalität liegt bei fast 2'900 Fällen. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr.

Der Begriff Lungenkrebs ist ein Sammelbegriff für alle Tumoren, die aus der respiratorischen Schleimhaut entstehen und wird entsprechend nach Zelltyp klassifiziert. Fast 90% der Lungentumoren können histologisch auf vier unterschiedliche Zelltypen zurückgeführt werden. Klinisch wird im Wesentlichen<sup>1</sup> zwischen dem

- kleinzelligen Bronchialkarzinom (englisch: SCLC, small cell lung cancer) und dem
- nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (englisch: NSCLC, non-small cell lung cancer) unterschieden.

Es handelt sich hierbei um zwei Tumorarten, welche sich biologisch sehr unterschiedlich verhalten. Im Gegensatz zum nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom breitet sich das SCLC sehr rasch systemisch aus. Dies hat zur Folge, dass das SCLC bei dessen Diagnosestellung meist schon (Mikro-) Fernmetastasen in anderen Körperorganen gebildet hat und dementsprechend nicht (nur) eine Behandlung des Entstehungsortes erfordert.

Beide Formen haben eine recht unterschiedliche Auftretenswahrscheinlichkeit und unterschiedliche Prognose, die auch vom Grad der Progression der Krankheit abhängt. Das NSCLC wird mittels der sogenannten "TNM"-Klassifikation in Stadien eingeteilt (im englischen wird dieser Prozess "staging" genannt). Hierbei werden die Tumorgrosse, der (eventuelle) Befall regionaler Lymphknoten und das (eventuelle) Vorhandensein von Fernmetastasen beurteilt und in eine beschreibende Formel gefasst (zum Beispiel: "T2 N1 M0"). Diese Stadieneinteilung ist klinisch bedeutsam, weil sie mit der Fünf-

---

<sup>1</sup> Im Rahmen einer vereinfachenden Darstellung wurde die Einteilung auf diese beiden Gruppen beschränkt. Im Rahmen der medizinisch-onkologischen Therapie wird hier de facto feiner differenziert.



Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert (zum Beispiel 65% Wahrscheinlichkeit im Stadium T1 N0 M0, aber unter 1% bei T3 N2 M1). Entsprechend des Stadiums wird man dann auch die Therapie festlegen und beispielsweise von einem ursprünglich kurativ geplanten auf einen palliativen Therapieansatz (oder vice-versa) wechseln. In der Onkologie versteht man unter "palliativem Therapieansatz" eine Behandlung, welche sich nicht nur auf Symptomlinderung beschränkt, sondern eine z.T. aggressive Therapie (Chemo- oder Strahlentherapie) mit dem Ziel einschliesst, eine Reduktion der Tumorgrosse und Ausdehnung oder eine Verlangsamung der Tumorprogression zu erwirken. Der Verzicht auf eine therapeutische Behandlung wird in diesem Zusammenhang im englischsprachigen Schrifttum als "best supportive care" bezeichnet.

Die Wahl des angemessenen Therapieansatzes ist für die Patientinnen und Patienten im Sinne ihrer Lebensqualität (z.B. vermiedene aussichtslose Operation) als auch für das Gesundheitssystem als Ganzes von enormer Bedeutung, da insbesondere sowohl eine kurative wie eine palliative Tumortherapie mit sehr hohen Kosten verbunden ist.

Vor diesem Hintergrund ist die Frage der Güte eines diagnostischen Verfahrens von besonderer Bedeutung. Bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines diagnostischen Verfahrens müssen allerdings einige Annahmen getroffen werden, da zwischen der Anwendung der Diagnostik und einem patientenrelevanten Outcome keine direkt-kausale Beziehung besteht.

## 1.2 Fragestellung

Im vorliegenden Bericht soll die Kosten-Wirksamkeit der PET/CT-Diagnostik bei Lungenkrebs im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren untersucht werden.

Bei PET/CT handelt es sich um ein diagnostisches Verfahren, welches keine intrinsisch therapeutische Wirkung beim Patienten entfalten kann. Es bedarf hierzu immer erst einer Umsetzung der gewonnenen Erkenntnisse in eine therapeutische Strategie, zum Beispiel einen (kurativen) operativen Eingriff oder eine Strahlen- oder Chemotherapie.

Im Vordergrund stehen somit die Fragen, ob

- die Kombination aus PET und CT gegenüber anderen diagnostischen Verfahren (CT und PET als alleinstehendes Verfahren, Szintigraphie, klassische Radiologie) Vorteile bezüglich der diagnostischen Güte aufweist.
- die Verwendung von PET/CT gegenüber anderen diagnostischen Verfahren einen positiven Einfluss auf die Mortalität, Morbidität und Lebensqualität hat; ersatzweise, ob die Verwendung der PET/CT im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren vermehrt zu einer geänderten therapeutischen Strategie führt.

Untersucht werden diese Fragen insbesondere bezüglich

- der Primärdiagnostik von solitären Lungenrundherden (englisch: solitary pulmonary nodule, SPN)

- des Stagings beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC)
- des Stagings beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)
- der Erkennung von Fernmetastasen und Rezidiven

In der vorliegenden Fragestellung nicht untersucht wird die Rolle der PET/CT bei

- der Therapiekontrolle (z.B. Wirksamkeit einer Chemotherapie)
- der Planung einer Bestrahlungstherapie
- den regulären Verlaufskontrollen im Rahmen einer Tumorerkrankung ("follow up")

Grundlage der Beurteilung ist das Dokument "Beurteilung medizinischer Verfahren – Methodischer Ansatz, Stand vom 30. April 2009".

Dementsprechend werden in einem ersten, deskriptiven Teil:

- Daten und Fakten gesammelt und geprüft,
- die medizinischen Wirkungen (erwünschte und unerwünschte) ermittelt,
- die Kosten ermittelt und
- Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse gebildet.

Wir stützen uns dabei, soweit möglich, auf Studien und Erhebungen ab. Um konkrete Aussagen zu ermöglichen, werden quantitative Grössen für Wirkungen und Kosten ermittelt bzw. abgeschätzt. Dazu sind an verschiedenen Stellen auch Annahmen zu treffen. Diese Ergebnisse werden in einem wertenden Teil diskutiert bezüglich

- ethischer Aspekte und
- rechtlicher Aspekte.

Schliesslich wird auf der Basis dieser Erkenntnisse eine Gesamtwürdigung vorgenommen und Empfehlungen formuliert.

### 1.3 Literatursuche

Zur Beurteilung der Fragestellung wurde auf randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) und Beobachtungsstudien zurückgegriffen.

Darüber hinaus wurde auch nach systematischen Reviews und Meta-Analysen als Grundlage für die Beurteilung gesucht.

Folgende Datenbanken wurden für die Suche nach Publikationen verwendet:

- Cochrane Library
- PubMed / Medline
- EMBASE

unter Verwendung der Suchbegriffe (und Kombinationen, als freier Text in Titel und Abstract und MeSH term):

- PET/CT
- PET/CT and lung cancer
- PET/CT and SPN or solitary pulmonary nodule
- PET/CT and SCLC or small cell lung cancer
- PET/CT and NSCLC or non small cell lung cancer
- PET/CT and bone metas\* or scintigraphy

Die Suche wurde auf englisch-, französisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Die Suche erfolgte jedoch nur mit den obengenannten englischsprachigen Begriffen. Referenzlisten der identifizierten Publikationen wurden auf Hinweise zu weiteren Publikationen geprüft.

Der Suchzeitraum wurde auf die Zeitperiode 2000 bis 2010 (Stichtag: 15.08.2010) beschränkt, da die ersten PET/CT Kombinationsgeräte erst Anfang des Jahrtausends kommerziell verwendet wurden.

Eingeschlossen wurden Publikationen, die explizit PET/CT als Kombinationsverfahren mit einem anderen diagnostischen Verfahren (z.B. CT oder PET als alleinstehendes Verfahren) verglichen und die Rolle dieses diagnostischen Verfahrens bei

- der Primärdiagnostik von solitären Lungenrundherden (englisch: solitary pulmonary nodule, SPN)
- des Stagings beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC)
- des Stagings beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) oder
- der Erkennung von Fernmetastasen und Rezidiven untersuchten.

Die Liste mit den als relevant eingestuften Publikationen wurde den oben genannten Fachspezialisten zur Begutachtung vorgelegt sowie im Vernehmlassungsverfahren den Dekanaten der fünf Schweizerischen Medizinfakultäten und den Industrieverbänden FASMED und SVDI zur Kenntnis gebracht. Das Vernehmlassungsverfahren ergab zahlreiche Hinweise auf weiterführende Sekundärliteratur. Hinweise auf weitere Publikationen von Studien, die die oben genannten Einschlusskriterien erfüllen, ergaben sich nicht.

Insgesamt konnten 34 Publikationen als relevant identifiziert werden, welche die diagnostische Güte des PET/CT-Verfahrens untersuchten. Diese Publikationen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

|   | <b>Studie (Erstautor, Jahr)</b> | <b>Tumortyp</b> | <b>Referenz</b> |
|---|---------------------------------|-----------------|-----------------|
| 1 | Bar-Shalom, 2008                | SPN             | (1)             |
| 2 | Chang, 2010                     | SPN             | (2)             |
| 3 | Jeong, 2008                     | SPN             | (3)             |
| 4 | Kagna, 2009                     | SPN             | (4)             |
| 5 | Kim, 2007                       | SPN             | (5)             |
| 6 | Low, 2006                       | SPN             | (6)             |

|    | <b>Studie (Erstautor, Jahr)</b> | <b>Tumortyp</b> | <b>Referenz</b> |
|----|---------------------------------|-----------------|-----------------|
| 7  | Tsushima, 2008                  | SPN             | (7)             |
| 8  | Yi, 2006                        | SPN             | (8)             |
| 9  | Fischer, 2007                   | SCLC            | (9)             |
| 10 | Fischer, 2006                   | SCLC            | (10)            |
| 11 | Antoch, 2003                    | NSCLC           | (11)            |
| 12 | Bille, 2009                     | NSCLC           | (12)            |
| 13 | Cerfolio, 2004                  | NSCLC           | (13)            |
| 14 | De Leyn, 2006                   | NSCLC           | (14)            |
| 15 | Fischer, 2009                   | NSCLC           | (15)            |
| 16 | Halpern, 2005                   | NSCLC           | (16)            |
| 17 | Kim, 2006                       | NSCLC           | (17)            |
| 18 | Lardinois, 2003                 | NSCLC           | (18)            |
| 19 | Lee BE, 2007                    | NSCLC           | (19)            |
| 20 | Lee JW, 2009                    | NSCLC           | (20)            |
| 21 | Liu, 2009                       | NSCLC           | (21)            |
| 22 | Nakamoto, 2008                  | NSCLC           | (22)            |
| 23 | Plathow, 2008                   | NSCLC           | (23)            |
| 24 | Shim, 2005                      | NSCLC           | (24)            |
| 25 | Tasci, 2010                     | NSCLC           | (25)            |
| 26 | Tournoy, 2007                   | NSCLC           | (26)            |
| 27 | Yang, 2008                      | NSCLC           | (27)            |
| 28 | Yi, 2007                        | NSCLC           | (28)            |
| 29 | Yi, 2008                        | NSCLC           | (29)            |
| 30 | De Wever , 2007                 | Metastasen      | (30)            |
| 31 | Min, 2009                       | Metastasen      | (31)            |
| 32 | Ohno, 2008                      | Metastasen      | (32)            |
| 33 | Song, 2009                      | Metastasen      | (33)            |
| 34 | Takaneka, 2009                  | Metastasen      | (34)            |

Legende: SPN: solitary pulmonary nodule; SCLC: small cell lung cancer;  
NSCLC: non-small-cell lung cancer

*Tabelle 1: Publikationen zur diagnostischen Güte von PET/CT, die die Einschlusskriterien erfüllten*

Zum geänderten therapeutischen Vorgehen auf Grund von PET/CT-Befunden, respektive patientenrelevanten Outcomes von PET/CT-Befunden fanden sich 5 Studien, die in Tabelle 2 aufgeführt sind.

|   | <b>Studie (Erstautor, Jahr)</b> | <b>Referenz</b> |
|---|---------------------------------|-----------------|
| 1 | Fischer, 2009                   | (15)            |
| 2 | Hillner, 2008                   | (35)            |
| 3 | Hillner, 2008                   | (36)            |
| 4 | Subedi, 2009                    | (37)            |
| 5 | Wauters, 2010                   | (38)            |

*Tabelle 2: Publikationen zu PETICT und patientenrelevanten Outcomes*

Systematische Reviews oder Metaanalysen fanden sich nicht.

Die Qualitätsbewertung der identifizierten Literatur erfolgte gemäss einer leicht modifizierten Form des Vorgehens des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)<sup>2</sup> durch zwei Begutachter unabhängig voneinander und wurde dann einer der folgenden vier Kategorien zugeordnet:

|  |           |  |
|--|-----------|--|
| <b>Geringe Bias-Vermutung</b>              | <b>A</b>  | Alle oder der überwiegende Teil der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews nicht zu erwarten. |
| <b>Niedrige bis mässige Bias-Vermutung</b> | <b>B1</b> | Einige der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt oder adäquat beschrieben sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews kaum zu erwarten.  |
| <b>Mässige bis hohe Bias-Vermutung</b>     | <b>B2</b> | Einige der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt oder adäquat beschrieben sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews evtl. zu erwarten. |
| <b>Hohe Bias-Vermutung</b>                 | <b>C</b>  | Einige der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt oder adäquat beschrieben sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews zu erwarten.       |

*Tabelle 3: Kategorien für die Qualitätsbeurteilung*

<sup>2</sup> <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>

## 2 Medizinische Wirkungen

### 2.1 Erwünschte Wirkungen

PET/CT ist ein diagnostisches Verfahren, welches als solches keine direkte, intrinsisch-therapeutische Wirkung hat. Somit besteht zwischen der verbesserten Qualität der Diagnosestellung (in diesem Falle durch das PET/CT) und der Wirksamkeit der darauf abgestützten Behandlung kein direkter, sondern nur ein indirekter Zusammenhang.

Aus diesem Grund wird als Erstes die wissenschaftliche Evidenz zur diagnostischen Güte bei verschiedenen Formen von Lungentumoren dargestellt. Dann wird die Frage beantwortet, wieweit das PET/CT durch eine Verbesserung der Diagnostik (staging) von Lungentumoren die Therapiestrategien verändert und zu einer Verbesserung von patientenrelevanten Outcomes beiträgt.

#### 2.1.1 Studienergebnisse

##### 2.1.1.1 Studien zur diagnostischen Güte

###### **Diagnostische Güte der PET/CT bei solitären Lungenrundherden (SPN)**

Insgesamt konnten acht Publikationen identifiziert werden. Alle acht Studien waren nicht als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT), sondern als Korrelationsstudien konzipiert. Die Studien sind sehr heterogener Natur, da sie unterschiedliche Vergleichsgruppen verwenden (CT alleine, PET alleine) oder unterschiedliche Auswertungsmethoden für PET/CT (visuell vs. semiquantitativ) vergleichen. Die in den Publikationen berichteten Kennzahlen zur diagnostischen Güte von PET/CT und des oder der untersuchten Vergleichsverfahren sind in Tabelle 4 wiedergegeben (Erläuterungen der Begriffe zur diagnostischen Güte siehe Anhang A1).

Von den acht Publikationen waren vier Beobachtungsstudien mit retrospektivem Design. Bei weiteren vier Publikationen geht aus dem Text nicht hervor, ob die Studie prospektiv oder retrospektiv angelegt war. In 3 Studien wurden die Ergebnisse des bildgebenden Verfahrens mit den histopathologischen Ergebnissen verglichen, in 5 Studien erfolgte dies teilweise.

|   | Studie         | Studientyp   | Anzahl Patienten | Diagnoseverfahren   | Sensitivität: % | Spezifität: %  | Accuracy: %    | Studienqualität (vgl. Tab.3) |
|---|----------------|--------------|------------------|---------------------|-----------------|----------------|----------------|------------------------------|
| 1 | Bar-Shalom (1) | Retrospektiv | 56               | PET/CT              | 96              | 83             | 89             | C                            |
| 2 | Chang (2)      | Unklar       | 117              | PET/CT<br>PET       | 88<br>88        | 89<br>89       | 89<br>85       | C                            |
| 3 | Jeong (3)      | Unklar       | 100              | PET/CT<br>CT<br>PET | 88<br>82<br>88  | 77<br>66<br>71 | k.A.           | B2                           |
| 4 | Kagna (4)      | Retrospektiv | 93               | PET/CT<br>CT        | 94<br>97        | 70<br>48       | 80<br>66       | C                            |
| 5 | Kim (5)        | Retrospektiv | 42               | PET/CT<br>PET<br>CT | 69<br>31<br>69  | 85<br>97<br>85 | 93<br>74<br>74 | B2                           |
| 6 | Low (6)        | Retrospektiv | 7                | PET/CT              | 100             | 75             | k.A.           | C                            |
| 7 | Tsushima (7)   | Unklar       | 53               | PET/CT              | 100             | 96.4           | 100            | B2                           |
| 8 | Yi (8)         | Unklar       | 119              | PET/CT<br>CT        | 96<br>81        | 88<br>93       | 93<br>85       | B1                           |

Tabelle 4: Kennzahlen der diagnostischen Güte des PET/CT-Verfahrens bei SPN

Allen Studien ist eine sehr kleine Fallzahl gemein. Obwohl sie bezüglich der Kennzahlen für die diagnostische Güte eine grosse Bandbreite aufweisen, ist allen Publikationen gemeinsam, dass sie bei der Evaluierung von SPN einen Vorteil für PET/CT sehen. Das Wertespektrum bei PET/CT beträgt 69–100% bei der Sensitivität, 70–97% bei der Spezifität und 80–100% bei der Accuracy. Die Spannbreiten bei der Vergleichsdiagnostik betragen 31–97% bei der Sensitivität, 48–97% bei der Spezifität und 66–85% bei der Accuracy (vgl. Anhang A1).

Keine Publikation berichtet explizit über die therapeutischen Konsequenzen des beschriebenen diagnostischen Vorteils der PET/CT; keine Studie macht Aussagen zu auf Grund der Diagnoseergebnisse veränderter Mortalität der Patientinnen und Patienten.

### Diagnostische Güte der PET/CT bei kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC)

Es konnten lediglich zwei Publikationen identifiziert werden:

Fischer et al. (9) untersuchten in einer prospektiven Studie bei 34 Patientinnen und Patienten die diagnostische Güte von PET/CT verglichen mit einer Standard-Staging Methode (konventionelle CT von Thorax, Abdomen und Schädel, Knochenszintigraphie und Knochenmarksanalyse). Die Sensitivität der beiden Methoden betrug 93 vs. 79% respektive, die Spezifität in beiden Fällen 100%. PET/CT führte in 5 von 29 ausgewerteten Patienten zu einer Änderung im Staging (17%). Die Publikation ist der Qualitätskategorie "B1" zuzuordnen.

In einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe (10) wurde die Rolle der PET/CT bei der Beurteilung des Ansprechens auf eine Chemotherapie untersucht. Die Autoren kamen hier zu keinem schlüssigen Ergebnis.

### Diagnostische Güte der PET/CT bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

Insgesamt konnten 19 Publikationen identifiziert werden; eine Studie genügte den Kriterien eines RCT. Acht waren Beobachtungsstudien mit retrospektivem Design und 5 Beobachtungsstudien mit einem prospektiven Design. Bei weiteren 5 Publikationen geht aus dem Text nicht hervor, ob die jeweilige Studie prospektiv oder retrospektiv angelegt war.

Die Studien sind wiederum sehr heterogener Natur, da sie unterschiedliche Vergleichsgruppen verwenden (CT alleine, PET alleine, "konventionelles staging" mit unterschiedlichen diagnostischen Verfahren oder die Magnetresonanztomographie, MRI). Die in den Publikationen berichteten Kennzahlen zur diagnostischen Güte von PET/CT und des oder der untersuchten Vergleichsverfahren sind in Tabelle 5 wiedergegeben. In 12 Studien wurden die Ergebnisse des bildgebenden Verfahrens mit den histopathologischen Ergebnissen verglichen, in 7 Studien erfolgte dies teilweise.

|   | Studie        | Studientyp   | Anzahl Patienten | Diagnoseverfahren   | Sensitivität: % | Spezifität: %  | Accuracy: %    | Studienqualität (vgl. Tab. 3) |
|---|---------------|--------------|------------------|---------------------|-----------------|----------------|----------------|-------------------------------|
| 1 | Antoch (11)   | Unklar       | 27               | PET/CT<br>PET<br>CT | 89<br>89<br>79  | 94<br>89<br>59 | 93<br>89<br>63 | B2                            |
| 2 | Bille (12)    | Retrospektiv | 159              | PET/CT              | 54              | 92             | 81             | B1                            |
| 3 | Cerfolio (13) | Prospektiv   | 129              | PET/CT<br>PET       | 94<br>53        | 89<br>82       | 90<br>80       | C                             |
| 4 | De Leyn (14)  | Prospektiv   | 30               | PET/CT<br>PET<br>CT | 77<br>71<br>59  | 92<br>69<br>62 | 83<br>70<br>60 | B2                            |
| 5 | Fischer (15)  | RCT          | 189              | PET/CT<br>Standard  | 64<br>32        |                | 79<br>60       | B2                            |



|    | Studie         | Studientyp   | Anzahl Patienten | Diagnoseverfahren   | Sensitivität: % | Spezifität: % | Accuracy: %    | Studienqualität (vgl. Tab. 3) |
|----|----------------|--------------|------------------|---------------------|-----------------|---------------|----------------|-------------------------------|
| 6  | Halpern (16)   | Unklar       | 36               | PET/CT<br>PET       | 60<br>50        | 85<br>77      | 78<br>69       | B2                            |
| 7  | Kim(17)        | Prospektiv   | 150              | PET/CT              | 47              | 100           | 88             | B2                            |
| 8  | Lardinois (18) | Prospektiv   | 50               | PET/CT<br>PET<br>CT |                 |               | 81<br>49<br>59 | B1                            |
| 9  | Lee (19)       | Retrospektiv | 336              | PET/CT<br>PET       | 86<br>61        | 81<br>94      | 82<br>89       | C                             |
| 10 | Lee (20)       | Prospektiv   | 182              | PET/CT<br>CT        | 81<br>36        | 73<br>80      |                | B2                            |
| 11 | Liu (21)       | Retrospektiv | 39               | PET/CT              | 65              | 97            | 92             | C                             |
| 12 | Nakamoto (22)  | Retrospektiv | 53               | PET/CT<br>CT        | 94<br>73        | 75<br>80      | 87<br>75       | C                             |
| 13 | Plathow (23)   | Unklar       | 52               | PET/CT<br>MRI       | 96<br>86        | 100<br>96     |                | B2                            |
| 14 | Shim (24)      | Prospektiv   | 106              | PET/CT<br>CT        | 85<br>70        | 84<br>69      | 84<br>69       | B1                            |
| 15 | Tasci (25)     | Unklar       | 127              | PET/CT              | 72              | 94            | 93             | C                             |
| 16 | Tournoy (26)   | Prospektiv   | 52               | PET/CT<br>CT        | 84<br>84        | 85<br>61      |                | B2                            |
| 17 | Yang (27)      | Unklar       | 122              | PET/CT<br>CT        | 86<br>69        | 85<br>71      | 85<br>70       | B2                            |
| 18 | Yi (28)        | Retrospektiv | 143              | PET/CT<br>CT        | 56<br>65        | 100<br>89     | 90<br>83       | B1                            |
| 19 | Yi (29)        | Prospektiv   | 165              | PET/CT<br>MRI       | 48<br>52        | 96<br>94      | 86<br>86       | B2                            |

Tabelle 5: Kennzahlen der diagnostischen Güte des PET/CT-Verfahrens bei NSCLC

Allen Studien ist eine kleine Fallzahl gemein (n= 27 bis 336). Obwohl sie bezüglich der Kennzahlen für die diagnostische Güte des PET/CT Verfahrens eine grosse Bandbreite aufweisen (47-96% bei der Sensitivität; 73-100% bei der Spezifität, 78-93% bei der Accuracy) ist allen Publikationen gemeinsam,

dass sie bei der Evaluierung von NSCLC einen Vorteil für PET/CT sehen (Spannbreiten für die Vergleichsdiagnostik: Sensitivität 32-89%, Spezifität 59-96%, Accuracy 49-89%).

Keine dieser Studien macht Aussagen dazu, ob und in welchem Ausmass sich die Diagnoseergebnisse auf die Morbidität, Mortalität oder Lebensqualität der Patientinnen und Patienten auswirkten.

### **Diagnostische Güte bei der Erkennung von Fernmetastasen (insbesondere Knochenmetastasen)**

Insgesamt konnten 5 Publikationen identifiziert werden, welche die diagnostische Güte bei der Früherkennung von Fernmetastasen untersuchten. Hiervon basierten 3 Beobachtungsstudien auf einem retrospektiven Design und 2 Beobachtungsstudien auf einem prospektiven Design. Keine Studie war als RCT konzipiert.

Keine Studie macht Aussagen zu auf Grund der Diagnoseergebnisse veränderter Morbidität, Mortalität oder Lebensqualität der Patientinnen und Patienten.

Die in den Publikationen berichteten Kennzahlen zur diagnostischen Güte von PET/CT und des oder der untersuchten Vergleichsverfahren sind in Tabelle 6 wiedergegeben. In 1 Studie wurden die Ergebnisse des bildgebenden Verfahrens mit den histopathologischen Ergebnissen verglichen, in 4 Studien erfolgte dies teilweise oder gar nicht.

|   | Studie         | Studientyp   | Anzahl Patienten | Diagnoseverfahren     | Sensitivität: % | Spezifität: %  | Accuracy: %    | Studienqualität (vgl. Tab. 2) |
|---|----------------|--------------|------------------|-----------------------|-----------------|----------------|----------------|-------------------------------|
| 1 | De Wever (30)  | Retrospektiv | 217              | PET/CT<br>PET<br>CT   | 92<br>22<br>18  | 98<br>98<br>98 | 97<br>89<br>88 | B2                            |
| 2 | Min (31)       | Retrospektiv | 182              | PET/CT<br>Bone Scan   | 93<br>93        | 94<br>44       | 93<br>52       | C                             |
| 3 | Ohno (32)      | Prospektiv   | 203              | PET/CT<br>MRI         | 63<br>60        | 95<br>92       | 88<br>86       | B1                            |
| 4 | Song (33)      | Retrospektiv | 1000             | PET/CT<br>Bone scan   | 94<br>78        | 99<br>97       | 98<br>95       | B2                            |
| 5 | Takane-ka (34) | Prospektiv   | 115              | PET/CT<br>Scan<br>MRI | 96<br>96<br>64  | 86<br>83<br>90 | 88<br>86<br>84 | B2                            |

*Tabelle 6: Kennzahlen der diagnostischen Güte des PET/CT-Verfahrens bei Fernmetastasen*

Das Wertespektrum bei PET/CT beträgt 63-96% bei der Sensitivität, 86-99% bei der Spezifität und 88-98% bei der Accuracy. Die Spannbreiten bei der Vergleichsdiagnostik betragen 18-96% bei der Sensitivität, 44-98% bei der Spezifität und 52-95% bei der Accuracy (vgl. Anhang A1).

### 2.1.1.2 Publikationen zum geänderten therapeutischen Vorgehen auf Grund von PET/CT-Befunden

Daten, die auf einem grösseren Datenpool basieren, sind zurzeit nur aus den USA verfügbar. Hillner et al. berichteten kürzlich über die Ergebnisse aus dem "National Oncologic PET Registry" (35;36). Das Register verfügt zurzeit über Daten zu 40'863 Untersuchungen in 1'368 Zentren. PET/CT-Untersuchungen führten hier in 38% aller Fälle zu einer geänderten Therapiestrategie bei einer Tumorerkrankung allgemein und in 41.2% zu einer Änderung bei der Therapie von Lungentumoren. Beide Publikationen machen jedoch keine Angaben zur diagnostischen Güte der PET/CT im Vergleich zu anderen Diagnoseverfahren, so dass der Zusammenhang zwischen der besseren diagnostischen Güte des PET/CT-Verfahrens und der Rate des geänderten Therapiemanagements nicht quantitativ hergestellt werden kann.

Subedi et al. (37) analysierten in einer retrospektiven Studie die Management-Änderungsraten bei 161 Patientinnen und Patienten mit **NSCLC** in Grossbritannien. Als „Goldstandard“ für die Diagnose galt das Resultat der histologischen Untersuchung.

- Bei 66 (41%) der 161 Patientinnen und Patienten erfolgte eine Änderung des Therapieschemas als direkte Folge des PET/CT-Befundes.
- Bei 45 (28%) der 161 Patientinnen und Patienten erfolgte auf Grund des PET/CT-Befundes ein "Upstaging" des Tumors. Von einer ursprünglich vorgesehenen Operation wurde Abstand genommen und auf ein palliatives Therapieschema umgestellt.
- Lediglich in 3 (2%) Fällen wurde von einem ursprünglich als nicht-operativ geplanten Therapieschema auf ein operatives Vorgehen umgestellt.
- Bei 18 Patienten (11%) wurde auf Grund des Befundes entschieden, den Krankheitsverlauf lediglich zu beobachten, da die PET/CT-Befunde keine metabolische Aktivität aufzeigten.
- Die Sensitivität der PET/CT betrug 74.3%, die Spezifität 87.8% und die Accuracy 84.4%. Für die CT-Untersuchung betragen die Werte 53.8%, 84.3% und 76.6%.

Eine randomisierte, kontrollierte Studie von Fischer et al. (15) untersuchte die Auswirkungen der PET/CT-Untersuchung bei 189 Patientinnen und Patienten mit **NSCLC**.

- Die PET/CT-Untersuchung führte bei 38 von 189 (20.1%) Patientinnen und Patienten zu einer Diagnose eines inoperablen NSCLC, während nach konventionellem Staging lediglich 18 von 189 (9.5%) so klassifiziert wurden.
- Insgesamt waren in der PET/CT-Gruppe 21 von 60 allenfalls unnötige Operationen (Thorakotomie bei einem Stadium  $\geq$  IIIa) zu beobachten (35%), in der Gruppe mit konventionellem Staging war dies bei 38 von 73 Patienten der Fall (52%). Die Verwendung von PET/CT als Diagnoseverfahren führte also zu einer auch statistisch signifikanten Reduktion ( $p=0.009$ ) von thorakalen Eingriffen.

- Die Sensitivität der PET/CT betrug 64% und die Accuracy 79%. Für das konventionelle Staging (mit CT-Untersuchung) betragen die Werte 32 und 60%. Die Spezifität wurde nicht dargestellt.

In einer retrospektiven Studie aus Belgien berichten Wauters et al. (38), dass die Kombination von PET und CT bei 40 von 139 Patienten mit **NSCLC** (29%) zu einer Änderung des durch konventionelles Staging festgelegten Therapieschemas führte. Die Änderung erfolgte sowohl von einem als ursprünglich inoperabel eingestuften Stadium in Richtung einer kurativen Behandlung, als auch von einer ursprünglich kurativ geplanten Behandlung in Richtung eines palliativen Therapieansatzes. Diese Studie ist auch die einzige von uns identifizierte Publikation, die Überlebenszeiten im Zusammenhang mit PET/CT berichtet. Im Gesamtkollektiv der 139 Patientinnen und Patienten betrug die mediane Überlebensdauer 35.6 Monate. Bei ausschliesslicher Nutzung des konventionellen Stagings (mit CT alleine), wurden 117 Patienten (84%) in ein Früh- und 22 Patienten (16%) in ein Spätstadium klassifiziert. Die mediane Überlebenszeit betrug 39.8 respektive 33.3 Monate. Unter Berücksichtigung der zusätzlichen PET/CT-Befunde wurden 116 Patienten (83%) einem Früh- und 23 Patienten (17%) einem Spätstadium zugeordnet. Die respektive mediane Überlebenszeit betrug 57.2 versus 14 Monate. Insgesamt konnten bei zusätzlicher Verwendung von PET/CT deutlich präzisere Aussagen zum Staging der Patienten getroffen werden. Sensitivität, Spezifität und Accuracy wurden in der Publikation nicht explizit dargestellt.<sup>3</sup>

### 2.1.2 Diskussion

Die Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET/CT setzt eigentlich den Vergleich mit einem sogenannten "Goldstandard" voraus, der für eine adäquate Interpretation der Ergebnisse unabhängig von einem zu prüfenden Diagnoseverfahren erhoben worden sein muss, da es andernfalls zu Verzerrungen der Güteschätzer kommen kann (sogenannter Inkorporationsbias oder Verifikationsbias). In den identifizierten Publikationen kann hiervon nicht durchgängig ausgegangen werden, da hier in der Regel lediglich die Übereinstimmung der PET/CT Güte mit der konventionellen Diagnostik geprüft wurde. Auch der Vergleich mit den histopathologischen Befunden ist nicht in jedem Fall als sicherer Standard anzusehen, da die Deckungsgleichheit der untersuchten Gewebeanteile und der durch das diagnostische Verfahren als suspekt identifizierten Areale nicht notwendigerweise gegeben sein muss.

Mit Ausnahme der Arbeiten von Fischer et al. (10;15) handelt es sich bei allen 34 identifizierten Publikationen um beobachtende Kohortenstudien, davon 12 retrospektive und 11 prospektive Studien sowie 9 Studien mit unklarem Studiendesign. Alle Studien sind von ihrer Konzeption für einen mässigen bis hohen Grad an systemischer Verzerrung (bias) anfällig, was insbesondere für die Studien mit sehr geringer Fallzahl gilt.

---

<sup>3</sup> Die Autoren der Publikation wurden diesbezüglich am 17.11.2010 schriftlich angefragt. Eine Antwort steht zum Zeitpunkt der Berichtspublikation noch aus.

---

Insgesamt ist die Anzahl von Publikationen zur diagnostischen Aussagekraft des PET/CT-Verfahrens eher gering. Wir konnten für die Indikation des solitären Rundherdes (SPN) 8 Studien, für die Indikation des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) lediglich zwei Publikationen, für die Indikation des Fernmetastasennachweises 5 und für die häufigste Form, dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) 19 Publikationen identifizieren. Dies mag u.a. damit zusammenhängen, dass zur diagnostischen Güte der PET als alleinstehendes Verfahren bereits eine Vielzahl von Veröffentlichungen bestehen (z.B. (39-45)). Dies war allerdings nicht Gegenstand der Fragestellung und wird im vorliegenden Bericht nicht gesondert dargestellt.

Unabhängig von der untersuchten Indikation zeichnet sich in den publizierten Studien eine praktisch durchgängige diagnostische Überlegenheit des PET/CT-Verfahrens gegenüber der Standarddiagnostik ohne PET/CT ab. Allerdings weisen die Angaben für die jeweiligen Gütwerte (Sensitivität, Spezifität und Accuracy) erhebliche Schwankungsbreiten auf. Hierfür gibt es eine Reihe von möglichen Gründen:

Erstens mag das Alter der verwendeten Anlage einen Einfluss haben, da ältere Geräte aus dem Anfang des letzten Jahrzehnts eine intrinsisch niedrigere Sensitivität aufweisen, im Wesentlichen bedingt durch eine geringere Auflösung und konsekutiv einer verminderten Fähigkeit, eine pathologische Tracermarkierung darzustellen. Dies ist aus den vorliegenden Publikationen allerdings nicht direkt zu ermitteln.

Zweitens hat die betrachtete Patientenkohorte einen wesentlichen Einfluss. So kann zum Beispiel eine hohe Prävalenz der Lungentuberkulose (oder Sarkoidose) infolge vermehrt falsch positiver Ergebnisse die Spezifität der PET/CT-Untersuchung verringern. Das Gleiche gilt analog auch für Patientenkohorten mit einem überproportionalen Anteil an Karzinomen im Frühstadium (mit Läsionen unter 0.6 cm Durchmesser).

Drittens hat das Untersuchungsprotokoll einen wesentlichen Einfluss. Hierunter sind Parameter wie die Fastenzeit vor der Untersuchung, Menge und Konzentration des injizierten Tracers, die verwendete Volt und Ampèrezahl etc. zu verstehen. Obwohl dieses Protokoll eigentlich standardisiert ist (46), weicht die Hälfte der Arbeitsgruppen von diesem Standard ab (respektive wurde in der Publikation das Protokoll nicht beschrieben) und können somit zu unterschiedlichen Werten bei Sensitivität und Spezifität gelangen.

Viertens darf die Rolle der Erfahrung und Qualifikation der Begutachter von Ergebnissen bildgebender Verfahren nicht unterschätzt werden. Auch in diesem Punkt sind die von uns identifizierten Publikationen uneinheitlich; in vielen Studien fehlt eine genaue Beschreibung der Qualifikation und Erfahrung der Begutachter oder des Begutachtungsprotokolls. Allerdings ist hervorzuheben, dass in fast allen Studien zur Beurteilung der PET/CT-Befunde ein interdisziplinärer Ansatz gewählt wurde.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass auf Grundlage der identifizierten Publikationen eine generelle Überlegenheit des PET/CT-Kombinationsverfahrens gegenüber anderen bildgebenden Verfahren nicht in einer Weise als belegt angesehen werden kann, die den klassischen Kriterien und Anforderungen der "Evidence Based Medicine" entsprechen (47-49). Allerdings ist auf Grund der Studienlage davon

auszugehen, dass ein Trend zur Überlegenheit des PET/CT-Verfahrens besteht, da sich keine Publikation fand, die das PET/CT-Verfahren als anderen Verfahren gegenüber unterlegen einschätzte.

### **SCLC und SPN**

Die Datenlage zur Rolle von PET/CT bei Diagnostik und Staging beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) und der Beurteilung von solitären Lungenrundherden (SPN) ist so unzureichend, dass diesbezüglich keine belastbaren Erkenntnisse aus den Studien gezogen werden können.

Beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) erfolgt die Diagnose meist durch Bronchoskopie, da es sich häufig um zentrale Läsionen handelt; hiernach erfolgt eine Stadieneinteilung in "extended" oder "limited disease" mittels konventioneller CT. PET/CT spielt in diesem Zusammenhang eine untergeordnete Rolle, was sich auch darin dokumentiert, dass nur zwei Arbeiten zur Rolle der PET/CT bei SCLC identifiziert werden konnten.

Fast alle identifizierten Studien zur Rolle der PET/CT bei solitären Rundherden (SPN) sind mit einer hohen Bias-Vermutung behaftet. Darüber hinaus ist auch der klinische Kontext zu beachten. SPN sind häufig Zufallsbefunde, die in einer primären CT entdeckt werden. Bei sehr kleinen Herden (< 1 cm) sollten diese gemäss den Guidelines (50) zunächst weiter beobachtet werden. Bei mittleren Herden (1 bis 2 cm) sollte in jedem Falle eine CT-gestützte Biopsie erfolgen. Sensitivität und Spezifität der PET/CT sind in diesen Stadien wahrscheinlich zu gering, zumal bei vorliegenden Begleiterkrankungen (Pneumonie, Tbc, Sarkoidose). Erst bei grösseren Herden (> 2 cm) könnte die PET/CT hilfreich sein.

### **NSCLC**

Eine Rolle muss PET/CT beim Staging des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) zugesprochen werden, wobei insbesondere die Frage der Operabilität des Tumors im Vordergrund steht. Während vor allem solitäre positive PET/CT-Befunde weiterhin einer weitergehenden Bestätigungsdiagnostik bedürfen, kann bei negativen Befunden in der Regel hierauf verzichtet werden. Gemäss der identifizierten Literatur weist PET/CT bei der Einschätzung des mediastinalen Lymphknotenstatus tendenziell eine höhere Genauigkeit als die alternativen Diagnosemöglichkeiten auf. Dies kann potenziell dazu beitragen, dass die Anzahl unnötiger (weil nicht erfolgversprechender) Operationen vermindert werden kann.

Diese These wird durch die Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) aus dem Jahr 2010 (51) als auch durch die Publikationen unterstützt, welche die Auswirkungen von PET/CT-Befunden auf die Therapieplanung beschreiben. Insbesondere die Daten des US-amerikanischen "National Oncologic PET Registry" (35;36) erscheinen mit Daten zu fast 3'000 PET/CT-Untersuchungen bei Lungenkarzinomen belastbar. Die hier gefundene Änderungsrate bei Therapieschemata auf Grund von PET/CT-Befunden von 41.2% deckt sich mit den Beobachtungen von Subedi et al. (37) aus Grossbritannien. Die Einschätzung der Fachspezialisten geht von einer geringeren Rate aus, was sich eher mit den belgischen Daten deckt (Wauters et al. (38)).

Die Studienlage erlaubt es nicht, quantitative Aussagen über den Zusammenhang einer höheren diagnostischen Güte der PET/CT und verbesserter patientenrelevanter Outcomes zu treffen.

Vermiedene Operationen stellen nur einen Teilaspekt der patientenrelevanten Outcomes dar. Aus diesem Grunde wird im vorliegenden Bericht die Publikation von Wauters et al. (38) zur Grundlage der Berechnungen herangezogen. Diese Studie beschreibt als einzige Publikation den Zusammenhang zwischen PET/CT-Diagnostik und Überlebenszeit. Allerdings muss hier die Annahme getroffen werden, dass sich die Werte der diagnostischen Güte der unterschiedlichen Diagnoseverfahren innerhalb der in Kapitel 2.1.1 beschriebenen Spannweiten befinden.

## 2.2 Unerwünschte Wirkungen

Bei den unerwünschten Wirkungen ist zwischen allgemeinen unerwünschten Wirkungen (negative Effekte der Strahlenexposition) und spezifischen unerwünschten Wirkungen (falsch negative und falsch positive Befunde) zu differenzieren.

Ionisierende Strahlen haben die Eigenschaft, Moleküle und Atome in ihrer Struktur zu verändern. In biologischen Geweben führt dies am häufigsten zur Bildung von sogenannten freien Radikalen, die durch die Interaktion der Strahlung mit Wassermolekülen entstehen. Freie Radikale können ihrerseits die DNA schädigen und somit zu Tumorerkrankungen führen. Das Risiko für eine strahlungsbedingte Tumorerkrankung ist von der Strahlendosis abhängig. Zur Abschätzung dieser Dosis wird in der Medizin üblicherweise die **Äquivalentdosis** bestimmt. Diese ist definiert als die vom Körper aufgenommene **Energiedosis** durch ionisierende Strahlung multipliziert mit einem dimensionslosen Gewichtungsfaktor, welcher die relative biologische Wirksamkeit der jeweiligen Strahlungsarten ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  – Strahlung) repräsentiert. Die Energiedosis wird in der Physik in der Einheit Gray (Gy) gemessen. Da die Äquivalentdosis die gleiche Dimension hat (Joule / kg) wie die Energiedosis (der Gewichtungsfaktor ist ja dimensionslos), wird zur Verdeutlichung des Unterschiedes zwischen Energie- und Äquivalentdosis für letztere eine andere Einheit verwendet, das Sievert (Sv). Die **effektive Dosis** (effektive Äquivalentdosis) berücksichtigt zusätzlich die unterschiedliche Empfindlichkeit der Organe gegenüber ionisierender Strahlung. Die Einheit der effektiven Dosis ist ebenso das Sievert (Sv).

Die untersuchungsbedingten Strahlendosen hängen von einer Reihe von Faktoren ab. Die wichtigsten sind die Anzahl der Untersuchungen, für CT die verwendete Stromstärke und Scanningzeit (in Milliampère-Sekunden, mAs), die Gerätespannung (in Kilovolt-peaks, kVp), und in der PET die Dosis des radioaktiven Tracers.

Die folgende Tabelle soll die Grössenordnung der effektiven Dosis bei verschiedenen Untersuchungen veranschaulichen:

| Untersuchung                                    | Effektive Dosis (mSv) |
|---|-----------------------|
| Klassische Röntgen-Thorax Aufnahme              | 0.01                  |
| Mammographie Screening                          | 3                     |
| Thorax CT                                       | 20                    |
| PET/CT  | 46                    |
| Natürliche, umweltbedingte Strahlung (pro Jahr) | 3                     |

*Tabelle 7: Effektive Strahlendosen, Näherungswerte (52;53)*

Die in Tabelle 7 genannten Strahlendosen beziehen sich auf US-amerikanische Untersuchungsprotokolle. Nach Meinung der Fachspezialisten ist jedoch davon auszugehen, dass in der Schweiz heute häufig Untersuchungsprotokolle mit geringeren Strahlendosen zur Anwendung kommen (z.B. PET/CT mit "Low-Dose CT" ohne Kontrastmittel mit ca. 10 – 15 mSv).

### **2.2.1 Studienergebnisse**

Die bisherigen (epidemiologischen) Erkenntnisse zum Effekt von Strahlenbelastung in der Grössenordnung von 20 bis 150 mSv (und damit dem Bereich einer CT oder PET/CT-Untersuchung) beruhen auf follow-up Studien der Überlebenden der Atombombenabwürfe über Hiroshima und Nagasaki (52). Da es sich um retrospektiv erhobene Daten handelt, ist der Bereich der effektiven Strahlenbelastung nicht näher eingrenzbar. Gemäss einer Untersuchung in dieser Kohorte durch Preston et al. stieg bei Exposition im Alter von 30 das Risiko für einen strahlenbedingten Tumor im Alter von 70 um 47% (54), was zumindest Hinweise auf die kanzerogene Bedeutung der Strahlenexposition bietet. Da die Expositionsdauer und -frequenz wahrscheinlich nicht mit denen der hier betrachteten diagnostischen Eingriffe vergleichbar ist, bleibt die direkte Übertragbarkeit dieser Ergebnisse fraglich.

In einer neueren Untersuchung von Berrington de Gonzalez werden auf Basis eines Risiko-Projektionsmodells ca. 29'000 Fälle von künftigen Krebserkrankungen auf Grund der im Jahr 2007 in den USA durchgeführten CT-Untersuchungen (~ 70 Mio / Jahr) vorherberechnet (55). Die Annahmen zu Gesundheitsrisiken auf Grund Strahlenexpositionen im niedrigen Dosisbereich beruhen auf einem Rapport des US-amerikanischen "Biological Effects of Ionizing Radiation Committee". In die Berechnungen von Berrington de Gonzales sind eine Vielzahl von Variablen eingeflossen (z.B. die Anzahl von CT-Untersuchungen im Kindesalter), so dass sich die prognostizierte Anzahl von Fällen nicht auf die hier relevante Patientengruppe interpolieren lässt.

Falsch positive und falsch negative Befundergebnisse auf Grund einer PET/CT-Untersuchung stellen letztlich das Spiegelbild der (erwünschten) richtig positiven und richtig negativen Ergebnisse dar, wie sie in den in Kapitel 2.1.1 beschriebenen Gütemassen "Sensitivität" und "Spezifität" dargelegt sind. Aus diesem Grund wird hier nicht noch einmal ausführlich darauf eingegangen.



### 2.2.2 Diskussion

PET/CT als radiologisch-nuklearmedizinische Kombinationsuntersuchung gehört wohl zu den Untersuchungen mit der höchsten Strahlenbelastung überhaupt, da sich die Expositionsdosen beider Verfahren addieren. Im Bereich einer effektiven Dosis von 50 mSv ist nach der Literatur nicht auszuschliessen, dass von der Untersuchung in dem Sinne ein gewisses Gefährdungspotenzial ausgeht, dass die Expositionsdosis selbst eine Tumorerkrankung auslösen kann. Diesem Risiko sind drei Faktoren gegenüberzustellen:

Erstens haben Patientinnen und Patienten mit Lungentumoren trotz intensiver Weiterentwicklung der therapeutischen Möglichkeiten nach wie vor eine schlechte Prognose. Die Ein- und die Fünfjahresüberlebenswahrscheinlichkeit sind (abhängig vom Tumorstadium) so gering, dass es unwahrscheinlich ist, dass der Patient ein strahleninduziertes Tumorleiden als "Schadensfall" überhaupt erlebt, da letztere sich erst mit einer deutlichen zeitlichen Verzögerung (oft Jahrzehnte) nach der Exposition entwickeln.

Zweitens ist zu berücksichtigen, dass beim konventionellen Staging oft mehrere radiologische Untersuchungen zeitlich versetzt zur Anwendung kommen (Thorax-CT, Abdomen-CT, Schädel-CT), deren Strahlenexposition sich ebenfalls addiert. Damit wird der Unterschied zwischen konventionellem Staging und PET/CT bezüglich der Strahlenexposition wahrscheinlich irrelevant.

Drittens ist das Risiko eines potenziellen strahleninduzierten Tumorleidens generell gegen den therapeutischen Benefit, der sich durch eine präzisere Diagnostik ergeben kann, abzuwägen. Falsch negative und insbesondere falsch positive PET/CT-Befunde können für Patientinnen und Patienten dramatische Auswirkungen auf die körperliche und psychische Integrität und Lebensqualität haben, sei es durch unnötige Operationen, nicht gerechtfertigte Strahlen- und/oder Chemotherapie oder eben Unterlassen einer eigentlich indizierten Therapie.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die möglichen, (allgemeinen) unerwünschten Wirkungen der PET/CT kaum relevant sind und sich nicht in einer Art quantifizieren lassen, dass dies in die Bewertung mit einfließen könnte.

## 2.3 Bestimmung der QALY

Es liegen einige Studienergebnisse zur Lebensqualität in den verschiedenen Stadien einer Lungenerkrankung vor, die mit unterschiedlichen Methoden in den verschiedensten Ländern und verschiedensten Populationen (Experten, Patienten, Gesunde) erhoben wurden und dementsprechend durch eine grosse Variabilität der Ergebnisse gekennzeichnet sind. Gemäss des methodischen Ansatzes des Medical Board wird für die Bestimmung der Lebensqualität der Karnofsky-Index (56) zu Grunde gelegt.

|     |   |
|-----|---|
| 1.0 | Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.                         |
| 0.9 | Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.                |
| 0.8 | Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.          |
| 0.7 | Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.          |
| 0.6 | Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.       |
| 0.5 | Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.        |
| 0.4 | Beträchtlich behindert. Qualifizierte Hilfe praktisch täglich benötigt. |
| 0.3 | Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.                          |
| 0.2 | Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.             |
| 0.1 | Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.                          |
| 0.0 | Tod.  |

Abbildung 1: Definition des Lebensqualitätsgrads gemäss Karnofsky-Index

### 2.3.1 Studienergebnisse

J. Sturza hat kürzlich eine Meta-Analyse von 23 Studien zur Lebensqualität bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) veröffentlicht (57). Wurde die Lebensqualität bei den betroffenen Patientinnen und Patienten mittels der "Standard Gamble"-Methode erhoben sowie "Tod" und "perfekte Gesundheit" als Skalengrenzen verwendet, ergab sich für Patientinnen und Patienten mit nicht metastasierendem NSCLC (also die prinzipiell operablen Patienten) ein utility-Wert von 0.823. Bei (inoperablen) Patienten mit metastasierendem Tumor ergab sich ein Wert von 0.573.

Eine Arbeit von Svobodnik et al. (58) untersuchte die Lebensqualität von 650 Patientinnen und Patienten mit Lungentumor in einer Patientenkohorte der Mayo Clinic in den USA. Auch wenn hier eine andere Mess-Skala verwendet wurde (lung cancer symptom scale) weisen die Ergebnisse in Tendenz und Verhältnis in die gleiche Richtung.

### 2.3.2 Annahmen und Berechnungen

Für die Berechnung der QALY legen wir die Daten der Arbeit von Wauters et al. (38) zum veränderten Outcome bei Patienten mit NSCLC auf Grund einer PET/CT-Untersuchung und von Sturza (57) zur Lebensqualität zu Grunde.

Nach konventionellem Staging wurden 84% der Patientinnen und Patienten einem (operablen) Frühstadium und 16% einem (inoperablen) Spätstadium zugeordnet. Die mittlere Überlebensdauer betrug 39.8 Monate (3.32 Jahre) respektive 33.3 Monate (2.78 Jahre).

---

Nach PET/CT-Diagnostik wurden 83% der Patientinnen und Patienten einem Frühstadium und 17% einem Spätstadium zugeordnet. Die mittlere Überlebensdauer betrug 57.2 Monate (4.77 Jahre) respektive 14.0 Monate (1.17 Jahre).

Mit den Daten aus den beiden oben genannten Studien errechnen sich für das konventionelle Staging:

$$\begin{aligned} & (\% \text{ der PatientInnen im Frühstadium} \times \text{mittlere Überlebensdauer} \times \text{utility-Wert im Frühstadium}) \\ & + (\% \text{ der PatientInnen im Spätstadium} \times \text{mittlere Überlebensdauer} \times \text{utility-Wert im Spätstadium}) \\ & = (0.84 \times 3.32 \times 0.823) + (0.16 \times 2.78 \times 0.573) = 2.55 \text{ QALY} \end{aligned}$$

Für die PET/CT Diagnostik ergeben sich:

$$\begin{aligned} & (\% \text{ der PatientInnen im Frühstadium} \times \text{mittlere Überlebensdauer} \times \text{utility-Wert im Frühstadium}) \\ & + (\% \text{ der PatientInnen im Spätstadium} \times \text{mittlere Überlebensdauer} \times \text{utility-Wert im Spätstadium}) \\ & = (0.83 \times 4.77 \times 0.823) + (0.17 \times 1.17 \times 0.573) = 3.37 \text{ QALY} \end{aligned}$$

Die Verwendung der PET/CT-Diagnostik führt also im Mittel zu einem Gewinn von 0.82 QALY gegenüber dem konventionellen Staging.

Dieser Effekt ist darauf zurückzuführen, dass auf Grund des PET/CT-Befundes mehr Patienten dem "richtigen" Stadium zugeordnet werden konnten als mit der konventionellen Diagnostik. Somit konnten die Patientinnen und Patienten mit einer optimierten Therapie insgesamt mehr (qualitäts-adjustierte) Lebensjahre erzielen (z.B. wurden mehr "operable" Patienten auch wirklich operiert).

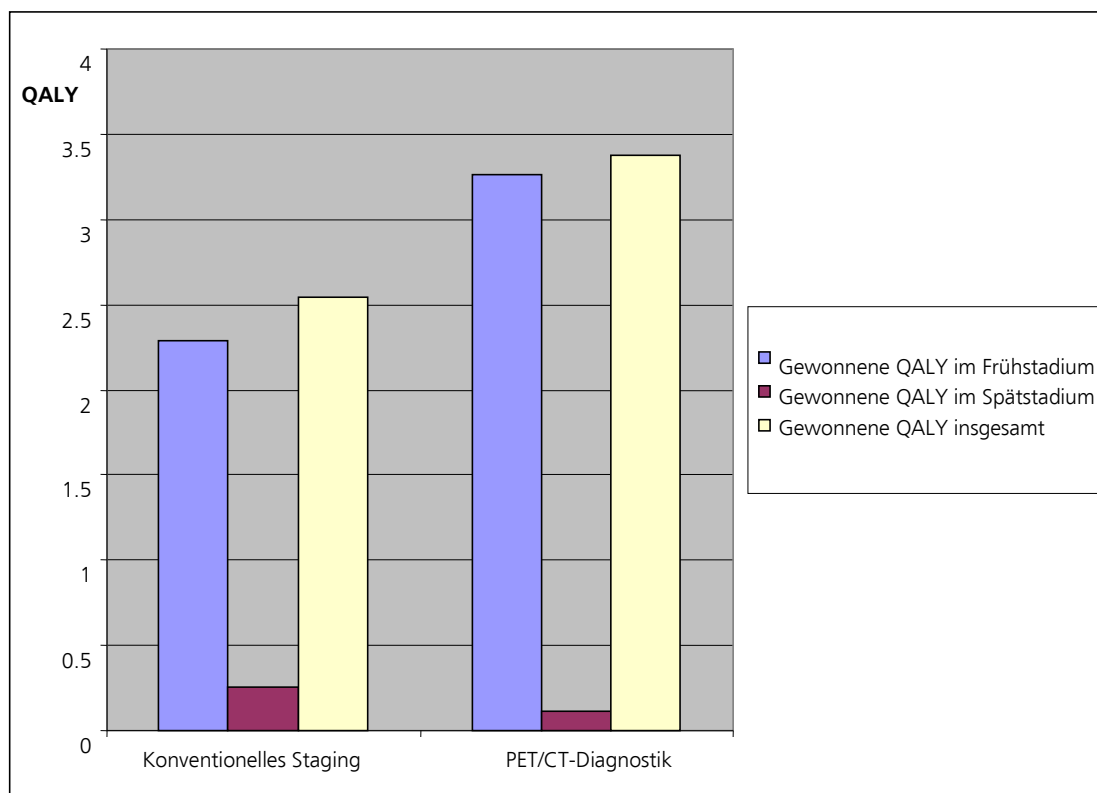


Abbildung 2: Gewonnene QALYs bei konventionellem Staging und bei PET/CT-Diagnostik

### 2.3.3 Diskussion

Wir sind uns bewusst, dass die Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom schwierig zu bestimmen ist, da sich die Lebensqualität häufiger und viel ausgeprägter als bei vielen anderen Krankheiten nicht linear zum Krankheitsstadium verhält. Es ist durchaus denkbar, dass selbst Patientinnen und Patienten in einem fortgeschrittenen Tumorstadium zum Teil über eine hohe Lebensqualität verfügen können. Generell ist die Lebensqualität nicht nur durch eine grosse Variabilität bei einem einzelnen Patienten im restlichen Lebenszeitraum gekennzeichnet, sondern auch durch eine Intervariabilität bei ähnlichen Erkrankungsverläufen. Dies kann durch bestehende Begleiterkrankungen bedingt sein, aber auch durch das individuelle Ansprechen auf die durchgeführte Therapie oder unterschiedliche Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen (zum Beispiel einer Chemotherapie). Ein typischer Krankheitsverlauf kann somit nicht beschrieben werden und ein linearer Verlauf der Lebensqualität im Überlebenszeitraum darf nicht postuliert werden, wohl aber eine gemittelte Lebensqualität. Bei den in unseren Berechnungen verwendeten utility-Werten, die auf der Meta-Analyse von Sturza (57) beruhen, ist ferner zu berücksichtigen, dass diese Werte mittels der Methode des "Standard Gambling" ermittelt wurden. Aus der Literatur ist bekannt, dass bei dieser Methode eine Vielzahl von Faktoren (z.B. Einkommen, Geschlecht, Familienstand, Alter, Grad der Risikoaversion u.a.) auf das Ergebnis Einfluss nehmen können, für die nicht immer statistisch adäquat adjustiert werden kann.

Betrachtet auf die gesamte Überlebenszeit nach Diagnose erscheinen uns die verwendeten utility-Werte aber auch im Vergleich zum o.g. Karnofsky-Index als Mittelwert eine plausible Annahme.

### 3 Kosten

Es werden die direkten Kosten berücksichtigt, d.h. sämtliche Kosten, die im Zusammenhang mit der Diagnose und Behandlung eines Lungenkrebs-Patienten anfallen. Dazu gehören neben den Kosten für die PET/CT-Untersuchung oder das konventionelle Staging insbesondere die Kosten für eine eventuelle Operation sowie (nachfolgende) Chemo- oder Bestrahlungstherapien. Damit umfassen die direkten Kosten sämtliche Aufwendungen, die bei den Kostenträgern im Gesundheitswesen (Krankenkasse, Kantone, Patientinnen und Patienten (Selbstbehalt, Franchise)) anfallen.

Die Kosten für die Behandlung von allfälligen unerwünschten Wirkungen werden aus den in Kapitel 2.2 dargelegten Gründen nicht berücksichtigt.

Zu den Kosten sind eine Reihe von vereinfachenden Annahmen zu treffen, da die gesamte Bandbreite der Tumorstadien berücksichtigt wird. Je nach Tumorstadium wird nach Diagnose eine unterschiedliche Therapie zum Tragen kommen, die weitgehend in entsprechenden Leitlinien dokumentiert ist (59). Deswegen werden bei der Kostenschätzung Mittelwerte angenommen.

Im Einzelnen werden folgende Annahmen getroffen:

- Kosten einer Operation (Thorakotomie): CHF 20'000.-
- Kosten einer postoperativen Nachfolgetherapie : CHF 30'000.- pro Jahr
- Kosten einer palliativen Therapie: CHF 30'000.- pro Jahr
- Kosten der PET/CT-Diagnostik (zusätzlich zu den Kosten des konventionellen Stagings, z.B. mit Mediastinoskopie): CHF 2'400.-

Basierend auf den Daten der Publikation von Wauters et al. (38) ergeben sich bei konventionellem Staging die Gesamtkosten durch

$$\begin{aligned}
 & (\% \text{ PatientInnen im Frühstadium} \times (\text{Operationskosten} + (\text{Therapiekosten} \times \text{mittlere Überlebenszeit})) + \\
 & (\% \text{ PatientInnen im Spätstadiumstadium} \times (\text{Therapiekosten} \times \text{mittlere Überlebenszeit})), \text{ also} \\
 & = (0.84 \times (\text{CHF } 20'000 + (\text{CHF } 30'000 / \text{J.} \times 3.3 \text{ Jahre})) + (0.16 \times (\text{CHF } 30'000 / \text{J.} \times 2.78 \text{ Jahre})) \\
 & = \text{CHF } 113'304.-
 \end{aligned}$$

---

Bei PET/CT-Diagnostik errechnen sich die Gesamtkosten zu

(% PatientInnen im Frühstadium x (Operationskosten + (Therapiekosten x mittlere Überlebenszeit) ) +  
(% PatientInnen im Spätstadiumstadium x (Therapiekosten x mittlere Überlebenszeit) ) + Kosten der  
PET/CT, also

= (0.83 x (CHF 20'000 + (CHF 30'000 /J. x 4.77 Jahre) ) + (0.17 x (CHF 30'000 /J. x 1.17 Jahre) ) +  
CHF 2'400

= CHF 143'740.-

Die obigen, vereinfachenden Annahmen tragen verschiedenen, potenziell kostenrelevanten Aspekten nicht Rechnung. Die PET/CT-Diagnostik vereinfacht insgesamt die Untersuchungsabläufe, weil sie zwei bisher getrennte Verfahren kombiniert. Dies schlägt sich u.a. in einem geringeren Raumbedarf und kürzeren Wechselzeiten nieder. Darüber hinaus kann bei einem negativen PET/CT-Befund häufig auf weitergehende Untersuchungen verzichtet werden (beispielsweise eine Skelettszintigraphie), die ihrerseits mit zusätzlichen Kosten verbunden wären.

Des Weiteren sei darauf hingewiesen, dass sich die hier zu Grunde gelegte Kostenstruktur mit der Tarifentwicklung (SwissDRG, TARMED) in den kommenden Jahren erheblich verändern kann.

## 4 Gegenüberstellung von Kosten und Wirkungen

### Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis

Insgesamt ergibt sich bei Verwendung der PET/CT-Diagnostik ein monetärer Mehraufwand von  
 $(\text{CHF } 143'740 - \text{CHF } 113'304) = \text{CHF } 30'436$

Durch die Verwendung der PET/CT-Diagnostik ergibt sich bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC ein Unterschied von

$$(3.37 \text{ QALY} - 2.55 \text{ QALY}) = 0.82 \text{ QALY}$$

Hieraus ergibt sich ein Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis von

$$\text{CHF } 30'436 / 0.82 \text{ QALY} \approx 37'000 \text{ CHF/QALY},$$

das heisst, dass bei Verwendung der PET/CT-Diagnostik bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC CHF 37'000.- für ein zusätzliches Lebensjahr bei optimaler Gesundheit aufgewendet werden (s. Abbildung 3).

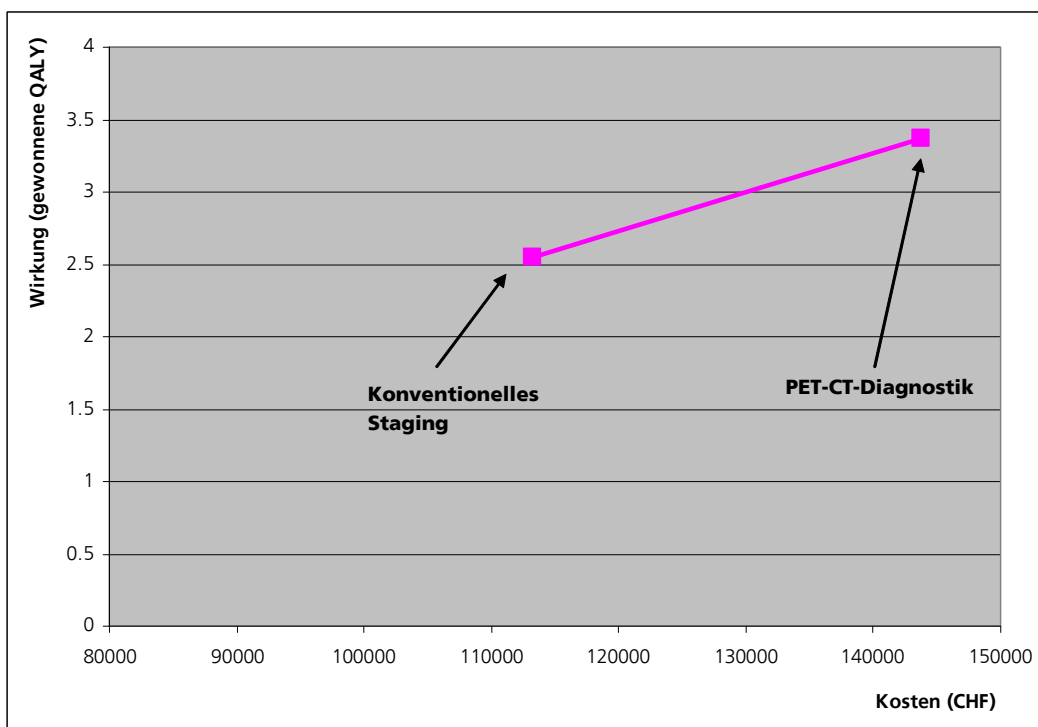


Abbildung 3: Kosten-Wirksamkeits-Diagramm für das konventionelle Staging und die PET/CT-Diagnostik



## **Diskussion**

Das dargestellte Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis ist mit Vorsicht zu interpretieren, da es (wegen fehlender Evidenz aus der Literatur) auf einer Reihe von getroffenen Annahmen beruht.

Allerdings zeigt eine Publikation zur Kosteneffektivität der PET/CT-Diagnostik, dass der Wert des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses realistisch ist: In einer Arbeit von van Loon et al. (60) wurde die Kosteneffektivität der PET/CT im Vergleich zur CT-Diagnostik und einer konventionellen Diagnostik mit klassischen Thorax-Röntgenbildern bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) drei Monate nach einer Therapieeinleitung (Strahlentherapie und Chemotherapie) geprüft. Ziel der Diagnostik war in diesem Falle, das Ansprechen auf die Therapie respektive eine Rezidiventwicklung einzuschätzen. Die Untersuchung fand also zu einem späteren Zeitpunkt und mit einer anderen Zielsetzung statt, ist also nur sehr bedingt mit den hier dargestellten Ergebnissen vergleichbar, zumal die Berechnungen auf einer anderen Methode (Markov-Modellierung) beruhen. Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis für die PET/CT-Untersuchung beträgt gemäss van Loon et al. 69'086 €/QALY, in der Subgruppe der asymptomatischen Patienten 42'265 €/QALY. Dass das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis zu einem späteren Zeitpunkt, bei zeitlich fortgeschrittener Erkrankung, weniger günstig wird, ist zu erwarten.

## **Einfluss auf die Gesundheitskosten**

Im Jahre 2009 wurden in der Schweiz ca. 18'500 PET/CT-Untersuchungen durchgeführt. Davon entfallen ca. 15 bis 20% auf Diagnose, Staging oder Re-Staging von Lungentumoren, im Jahr 2009 waren dies 3'051 Untersuchungen (Quelle: BAG).

Bei angenommenen Untersuchungskosten einer PET/CT-Untersuchung von CHF 2'400.- entspricht dies einem Gesamtvolumen von CHF 44.4 Millionen pro Jahr, auf die Diagnostik der Lungentumore entfallen CHF 7.3 Millionen pro Jahr.

## **5 Abwägung der ethischen Aspekte**

### **5.1 Erwägungen zu den wissenschaftlichen Grundlagen**

Lungentumoren gehen insbesondere in der Frühphase mit sehr unspezifischen Symptomen einher, was die Diagnose dieser Erkrankung deutlich erschwert. In diesem Rahmen kommt den bildgebenden Verfahren bei der Diagnose und Beurteilung des Schweregrades einer Tumorerkrankung eine wichtige Rolle zu. PET/CT ist ein multimodales Diagnoseverfahren, welches die detailreiche Anatomiedarstellung der CT mit den Stoffwechsellinformationen aus der PET miteinander verbindet. Obwohl PET/CT-Geräte seit 2001 auf dem Markt sind, ist die Anzahl von Studien zur diagnostischen Güte dieses Diagnoseverfahrens relativ gering. In der Schweiz wird diese Untersuchung pro Jahr über 3'000 mal durchgeführt.

Es konnten insgesamt 34 Publikationen identifiziert werden, welche die diagnostische Güte der PET/CT im Vergleich zu anderen Diagnoseverfahren untersuchten. Mit einer Ausnahme handelte es sich um Beobachtungsstudien, wobei bei neun Studien nicht klar war, ob es sich um eine retrospektive oder eine prospektive Studie handelt. Die eingeschlossenen Patientenpopulationen waren heterogen und bei den meisten Studien war die Möglichkeit einer systematischen Verzerrung mässig bis hoch. Auch die Spannweite der berichteten Gütewerte (Sensitivität, Spezifität und Accuracy) war weit. Aus der zurzeit vorliegenden Studienlage lässt sich lediglich qualitativ schliessen, dass die PET/CT tendenziell eine höhere diagnostische Güte aufweist als andere Diagnoseverfahren.

Studien, die den Einfluss der diagnostischen Güte auf patientenrelevante Outcomes bei Lungenkrebspatientinnen und -patienten untersuchten, sind noch seltener; wir konnten lediglich 3 Publikationen identifizieren, die ihrerseits nicht frei von methodischen Mängeln sind.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Datenlage ausserordentlich schmal ist und dass die geringe bestehende Evidenz verbessert werden sollte (61).

### **5.2 Sozialethische Abwägung**

Lungentumoren sind eine der häufigsten Tumorerkrankungen in der Schweiz. Trotz Weiterentwicklung der therapeutischen Möglichkeiten haben sie fast immer einen letalen Verlauf. Nach bestehender Studienlage kann beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SLC) und bei solitären Lungenrundherden (SPN) keine positive Wirkung nachgewiesen werden. Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) kann tendenziell von einer höheren diagnostischen Güte und verbesserten patientenrelevanten Outcomes ausgegangen werden. Als unerwünschte Wirkung ist die hohe Strahlenbelastung beim PET/CT mit ihrem Schädigungspotenzial zu nennen. Diese ist allerdings bei Lungentumorerkrankungen kaum relevant.

Auf der Basis der getroffenen Annahmen ergibt sich ein günstiges Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis. Durch die PET/CT-Diagnostik können mehr Patientinnen und Patienten dem "richtigen" Tumorstadium zugeordnet werden, die dann auf Grund einer für ihr Stadium optimalen Therapie insgesamt mehr (qualitätsadjustierte) Lebensjahre erreichen als beim konventionellen Staging. Besonders bedeutsam ist, dass mit dem PET/CT die bisherige Diagnostik überprüft werden kann und sowohl falsch positive als auch falsch negative Befunde korrigiert werden können. Obwohl PET/CT mit durchschnittlich CHF 2'400.- eine teure Untersuchung ist, erscheint die Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC aus sozialemethischer Perspektive sinnvoll.

Es sei darauf hingewiesen, dass nicht nur die Kosten für die einzelne Untersuchung sondern auch die Kosten für die Beschaffung der Geräte hoch sind. Die bereits bestehenden 20 Geräte übersteigen den abgeschätzten Bedarf offensichtlich. Es besteht denn auch die Gefahr, dass damit der Anreiz besteht, bei Patientinnen und Patienten ohne klare Indikation eine PET/CT durchzuführen, sodass diese damit einem unnötigen, langfristigen Strahlenrisiko ausgesetzt werden. Aufgrund seiner Verpflichtung, die Bevölkerung vor Schädigungen möglichst zu schützen, hat der Staat dafür zu sorgen, dass das PET/CT nur bei klarer Indikation angewendet wird und wenn keine anderen Diagnosemöglichkeiten bestehen. Falsche Indikationen sind möglichst zu vermeiden.

### **5.3 Individualethische Abwägung**

Lungentumoren sind eine potenziell tödliche Erkrankung. Aus Patientensicht ist damit die Frage nach der Diskriminierungsfähigkeit des diagnostischen Verfahrens von enormer Bedeutung. Das PET/CT erleichtert im Einzelfall die Entscheidung bezüglich der potenziell kurativen Therapie (Operation) einer Patientin oder eines Patienten. Sie bekommen so wichtige Informationen für ihre weitere Lebensplanung und können unter Umständen vor weiteren sehr belastenden Therapien verschont werden. Falsch positive Befunde gehen mit grossen psychischen Belastungen einher; darüber hinaus besteht ein Schadenspotenzial durch unnötige Therapien. Falsch negative Befunde beeinträchtigen die Patientinnen und Patienten in ihrer Lebenserwartung, weil ihnen eine optimale Therapie vorenthalten wird. Zudem ermöglicht die PET/CT-Diagnostik den Patientinnen und Patienten mit NSCLC eine bessere Lebensplanung. Sie haben Anspruch auf eine möglichst umfassende Information hinsichtlich der Therapieoptionen und den damit einhergehenden Chancen und Risiken. Insbesondere ist vor der Anwendung eines PET/CT über das Strahlenrisiko zu informieren. Die Patientinnen und Patienten sind auch realistisch über die Aussagekraft der betreffenden Untersuchung aufzuklären.

Beim einzelnen Patienten kann die PET/CT-Diagnostik einen therapielevanten Zusatznutzen gegenüber der herkömmlichen Diagnostik haben. Dieser Zusatznutzen kann mit keiner anderen Methode erreicht werden, d.h. für diesen individuellen Zusatznutzen gibt es keine Handlungsalternativen. Diesen Zusatznutzen haben Wauters et al. (38) in einer retrospektiven Studie nachgewiesen. Nach ihnen kann die PET/CT-Untersuchung das Therapieschema gegenüber dem konventionellen Therapie-

schema sowohl in Richtung auf eine neue Hoffnung auf Heilung als auch in Richtung einer palliativen Behandlung und Betreuung mit beschränkter Lebenserwartung verändern.

Das Prinzip der Patientenautonomie gebietet, den Patientinnen und Patienten die Wahlmöglichkeit zwischen Therapie(form) und "best supportive care" einzuräumen. Hierfür ist eine möglichst korrekte Bestimmung des Tumorstadiums von hoher Bedeutung.

Darüber hinaus sind insbesondere hinsichtlich der Behandlung bei einem nahen Lebensende ("terminal care") individuelle ethische Aspekte von besonderer Bedeutung, da hier Elemente zum Tragen kommen, die sich einer gesundheitsökonomischen Beurteilung weitgehend entziehen, wie zum Beispiel der "Wert" der Hoffnung auf eine noch mögliche Therapie oder gar Heilung (62).

## 6 Abwägung der rechtlichen Aspekte

### 6.1 Ausgangslage

Die PET/CT-Diagnostik ist eine Art "second line"-Diagnostik, die erst nach der Durchführung anderer "klassischer" Diagnoseverfahren zur Anwendung gelangt. Ausserdem ist sie als teures Diagnoseverfahren zu betrachten, dessen Kostenübernahme durch die Obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) vom Bundesrat von besonderen Bedingungen abhängig gemacht werden kann (Art. 58 Abs. 3 des Krankenversicherungsgesetzes, KVG).

In der Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV (Anhang 1, Ziffer 9.1 und 9.2) hat der Bundesrat Regelungen erlassen betreffend Computertomographie (keine Routineuntersuchungen/Scanning) und Positronenemissionstomographie (in der Kardiologie und in der Onkologie). Für CT- und PET-Untersuchungen gibt es auch je entsprechende Positionen im Tarmed. Die kombinierte PET/CT-Untersuchung ist aber weder in der KLV noch im Tarmed als solche vorgesehen. D.h. die Rechtsgrundlage für die PET/CT-Diagnostik zu Lasten der OKP ist derzeit alles andere als klar und sicher. Ein neuer PET/CT-Tarif soll im Jahr 2011 zwischen Leistungserbringern und Kostenträgern ausgehandelt werden.

In der Praxis behilft man sich in der Regel so, dass für PET/CT-Untersuchungen bei Lungenkrebs-erkrankungen (i.S. dieses Berichtes) die CT- und PET-Tarifpositionen kombiniert angewendet werden.

### 6.2 Rechtsprobleme

Diagnostische Verfahren werfen nebst den Fragen der Tarifierung (vgl. Ziffer 1) zahlreiche weitere rechtliche Fragen auf, insbesondere dann, wenn sie – wie im Fall von Lungenkrebs-erkrankungen – meistens (oder fast immer) nicht zu einer heilenden Therapie, sondern zu einem "blossen" Wissenszuwachs über den Stand der Erkrankung und allenfalls zu einer Anpassung einer laufenden (palliativen) Therapie führen. Zu erwähnen sind:

- a) Erfüllung der WZW-Kriterien
- b) die besonderen Anforderungen an die Patientenaufklärung
- c) den Datenschutz (u.U. nötiger Beizug von nicht-medizinischen Technikern; interdisziplinäre Auswertung, allenfalls gar Fern-Auswertung in einem e-Health-Verbund)
- d) Fragen der Haftung (bei Unterlassung).

### **6.2.1 Erfüllung der WZW-Kriterien**

Ein Diagnostikum oder eine Diagnosemethode ist dann wirksam i.S. der WZW-Kriterien von Art. 32 KVG (wirksam, zweckmässig, wirtschaftlich), wenn es eine Diagnose-Stellung mit mindestens gleicher oder besserer Genauigkeit und Zuverlässigkeit gestattet als die für das gleiche Leiden verfügbaren alternativen Diagnostika oder Diagnose-Verfahren.

Zweckmässigkeit beim Einsatz kann bei Diagnostika/Diagnose-Verfahren praktisch mit der Notwendigkeit für die (bessere) Abklärung einer (noch) unbekanntes Krankheitsursache, bzw. genaueren Feststellung eines (noch) unklaren oder unsicheren Befundes gleichgestellt werden. Liegt aufgrund anderer Abklärungen ein klarer Befund vor, ist der Einsatz weiterer Diagnostika/Diagnose-Verfahren nicht mehr als zweckmässig zu betrachten.

Wirtschaftlich i.S. des KVG ist eine Leistung, wenn ein optimales Verhältnis zwischen Kosten und Nutzen erreicht wird; auch dies ist grundsätzlich im Vergleich zu den Alternativen zu ermitteln (Wirtschaftlichkeit ist "komparativ"). Ein teureres Diagnose-Verfahren muss dementsprechend leistungsfähiger sein als seine Alternativen, oder mindestens gleichwertig.

### **6.2.2 Patientenaufklärung**

Auch der blosser "Wissenszuwachs" aus einer genaueren Abklärung (ohne Folgen für die Therapie) kann für die weitere Lebensplanung von Patienten mit einer schweren Erkrankung wertvoll sein bzw. diese beeinflussen. Von daher haben sie Anspruch auf eine möglichst genaue Abklärung ihres Gesundheitszustandes (vgl. auch 6.2.4).

Patienten sind bei der PET/CT-Diagnose insbesondere über die damit verbundene relativ hohe Strahlenbelastung aufzuklären. Letzteres vor allem deshalb, weil diese möglicherweise ein eigenes Risiko für eine spätere Krebserkrankung darstellen kann. Dieses Risiko kann sich – angesichts der regelmässig schlechten Prognose und begrenzten Lebenserwartung für Patienten mit Lungentumoren – allerdings praktisch nur bei falsch positiv diagnostizierten (d.h. "gesunden") Patienten realisieren, wobei vermutlich wenige Patienten, die für eine PET/CT-Diagnose aufgebeten werden, wirklich "kerngesund" sein dürften.

### **6.2.3 Datenschutz**

PET/CT-Geräte können wie andere High-Tech-Geräte nicht ohne Mitwirkung von nicht-medizinischem, technischem Personal gewartet und betrieben werden. D.h. der Betreiber hat sicherzustellen, dass Patientendaten – die gemäss Art. 3 lit. c (1) des Datenschutzgesetzes (DSG) als besonders schützenswerte Personendaten gelten – nicht von Unberechtigten oder in unbefugter Weise eingesehen oder gar bearbeitet und/oder weitergegeben werden können.

---

Werden Daten in einem e-Health-Verbund (z.B. Ferndiagnose) oder im Rahmen einer Studie ins Ausland übermittelt, sind ausserdem die Bestimmungen von Art. 6 DSGVO zu beachten (soweit das DSGVO und nicht kantonales Datenschutzrecht zur Anwendung kommt).

#### **6.2.4 Haftungsfragen**

Lungentumoren sind nicht einfach zu diagnostizieren. Zudem hat der Patient grundsätzlich Anspruch auf eine "aufmerksame Untersuchung, unter Anwendung aller Regeln der Kunst und des gegenwärtigen Standes der Wissenschaft" (BGE 57 II 196/203). Dieser 1931 (bevor eine aufwändige "Geräte-Medizin" in heutiger Art nur vorstellbar war) ergangene Entscheid ist grundsätzlich auch heute noch zu beachten. Allerdings heisst Vorgehen nach dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft keineswegs, immer alles zu tun, was man könnte. Vielmehr ist – unter Zweckmässigkeits- und Wirtschaftlichkeits-Überlegungen – auf weitere Untersuchungen zu verzichten, wenn schon aufgrund anderer Abklärungen eine "nach dem gegenwärtigen Stand des Wissens" sichere Diagnose gewonnen werden konnte.

Das Arzt-Haftungsrecht verlangt also keineswegs, unbesehen immer alles nur Denkbare zu tun, sondern – zumindest im Bereich des KVGs – eben nur das Nötige. Unnötige Diagnose-Verfahren können genauso eine "Überarztung" darstellen wie unnötige Behandlungen; dies umso mehr, wo sie Patientinnen und Patienten – wie hier durch die relativ hohe Strahlenbelastung – einem zusätzlichen potenziellen Gesundheitsrisiko aussetzen.

### **6.3 Ausblick**

Es ist nicht befriedigend, dass es bisher für das neue PET/CT-Verfahren, welches in der Praxis das reine PET-Verfahren praktisch vollständig verdrängt hat (es gibt seit 2004 keine neuen "nur PET-Geräte" mehr), keine eigene Regelung im Anhang zur KLV und im Tarmed gibt.

Es darf davon ausgegangen werden, dass die PET/CT-Diagnostik für den stationären Bereich (soweit im stationären Bereich angewendet) in den ab 1.1.2012 geltenden DRGs eine eigene Regelung erfahren wird. Spätestens dann sollte auch für den ambulanten Bereich – heute scheinen die meisten PET/CT-Untersuchungen ambulant erbracht und über Tarmed abgerechnet zu werden – eine klare Tarifstruktur erlassen werden.

In der Praxis behilft man sich derzeit in der Regel mit einer kombinierten Anwendung der Tarmed-Positionen für CT- und PET-Leistungen, was zu unterschiedlichen (aber in der Grössenordnung vergleichbaren) Abrechnungen der Leistungserbringer an die Versicherer führt. Diese Kombination (i.S. einer Addition) erscheint berechtigt unter dem Gesichtspunkt, dass tatsächlich zwei früher (vor 2004) nur separat erhältliche Leistungen (gleichzeitig) erbracht werden. Sie ist nicht oder nur teilweise

gerechtfertigt aus der Überlegung, dass die Erbringung beider Leistungen mit einem Gerät und in einem Arbeitsgang auch zu Kosteneinsparungen führen müsste.



## 7 Zusammenfassung, Gesamtwürdigung und Empfehlungen

### 7.1 Zusammenfassung und Gesamtwürdigung

Lungenkrebs ist in der Schweiz eine der häufigsten Krebsarten, mit einer Inzidenz von 20/100'000 Einwohnern bei Frauen und 45/100'000 bei Männern. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr. Der Begriff Lungenkrebs ist ein Sammelbegriff; klinisch wird im Wesentlichen zwischen dem

- kleinzelligen Bronchialkarzinom (englisch: SCLC, small cell lung cancer) und dem
- nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (englisch: NSCLC, non-small cell lung cancer) unterschieden.

Beide Formen gehen insbesondere in der Frühphase ohne oder mit sehr unspezifischen Symptomen einher, was die Diagnose einer solchen Erkrankung deutlich erschwert. In diesem Rahmen kommt den bildgebenden Verfahren bei der Diagnose und Beurteilung des Schweregrades einer Tumorerkrankung eine bedeutende Rolle zu. Insbesondere radiologische und nuklearmedizinische Verfahren sind geeignet, die Lokalisation und Grösse eines Tumors sowie den Befall von Lymphknoten und Existenz von Fernmetastasen zu bestimmen und stellen somit die Grundlage für eine optimale Therapieplanung dar. Seit 2001 sind Geräte auf dem Markt, die die detailreiche Anatomiedarstellung der Computertomographie (CT) mit Stoffwechsellinformationen aus der Positronenemissionstomographie (PET, einem nuklearmedizinischen Verfahren) miteinander verbinden (PET/CT-Geräte). In der Schweiz waren im Frühjahr 2010 zwanzig dieser Kombinationsgeräte im Einsatz. Im Jahr 2009 wurden in der Schweiz 18'500 Untersuchungen durchgeführt, davon betrafen ca. 3'000 Untersuchungen die Diagnose und Beurteilung von Lungentumoren. Die PET/CT-Diagnostik ist mit CHF 2'400 ein relativ teures Untersuchungsverfahren.

Im vorliegenden Bericht wurde der Frage nachgegangen, ob die PET/CT-Diagnostik den konventionellen Diagnoseverfahren bezüglich der diagnostischen Güte überlegen ist und ob die Verwendung von PET/CT gegenüber anderen diagnostischen Verfahren indirekt einen positiven Einfluss auf die Mortalität, Morbidität und Lebensqualität hat. Hierbei wurden auch potenziell negative Wirkungen berücksichtigt und das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der PET/CT-Diagnostik bei Lungenkrebs im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren untersucht.

Insgesamt konnten 34 Publikationen als relevant identifiziert werden, die die diagnostische Güte des PET/CT-Verfahrens untersuchten. Zum geänderten therapeutischen Vorgehen auf Grund von PET/CT-Befunden, respektive patientenrelevanten Outcomes auf Grund von PET/CT-Befunden fanden sich 5 Studien.

Aus den Publikationen lassen sich folgende Hauptkenntnisse gewinnen:

Insgesamt ist die Anzahl von Publikationen zur diagnostischen Aussagekraft des PET/CT-Verfahrens eher gering. Wir konnten für die Indikation des solitären Rundherdes (SPN) 8 Studien, für die Indikation des kleinzelligen Lungenkarzinomes (SCLC) lediglich 2 Publikationen, für die Indikation des Fernmetastasennachweises 5 und für die häufigste Form, dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), 19 Publikationen identifizieren.

Die Studien sind sehr heterogener Natur, da sie unterschiedliche Vergleichsgruppen verwenden (CT alleine, PET alleine), unterschiedliche Auswertungsmethoden für PET/CT anwenden (visuell vs. semi-quantitativ) und sehr heterogene Patientenpopulationen vergleichen. Allen Studien ist eine kleine Fallzahl gemein. Obwohl sie bezüglich der Kennzahlen für die diagnostische Güte der diagnostischen Verfahren eine grosse Bandbreite aufweisen, kann aus den Publikationen geschlossen werden, dass zumindest beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) ein Vorteil für PET/CT besteht.

Die Datenlage zur Rolle von PET/CT bei Diagnostik und Staging beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) und der Beurteilung von solitären Lungenrundherden (SPN) ist unzureichend, so dass diesbezüglich keine belastbaren Erkenntnisse aus den Studien gezogen werden können.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass auf Grundlage der identifizierten Publikationen eine generelle Überlegenheit des PET/CT Kombinationsverfahrens gegenüber anderen bildgebenden Verfahren nicht in einer Weise als belegt angesehen werden kann, die den klassischen Kriterien und Anforderungen der "Evidence Based Medicine" entsprechen. Allerdings ist auf Grund der Studienlage davon auszugehen, dass ein Trend zur Überlegenheit des PET/CT-Verfahrens sehr wohl besteht, da sich keine Publikation fand, die das PET/CT-Verfahren als anderen Verfahren gegenüber unterlegen einschätzte.

Aus den 5 Studien, die den Einfluss von PET/CT-Befunden auf eine veränderte Therapieplanung auf Grund dieser Befunde untersuchten, lässt sich schliessen, dass eine über die konventionelle Diagnostik hinaus durchgeführte PET/CT-Untersuchung in ca. 30 bis 40% zu einer solchen Veränderung führt. Lediglich 3 Arbeiten untersuchten den Zusammenhang zwischen PET/CT-Diagnostik und dem daraus resultierenden patientenrelevanten Outcome genauer. Zwei Studien untersuchten diesbezüglich lediglich einen Teilaspekt (Anzahl der auf Grund der PET/CT-Diagnostik vermiedenen unnützen Operationen). Lediglich eine Studie konnte zeigen, dass auf Grund der PET/CT-Diagnostik bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC eine bessere Zuordnung zum "richtigen" Tumorstadium gelang, was für die Patienten durch die damit verbundene optimierte Therapieplanung mit einem Gewinn von Überlebenszeit (im Mittel 0.82 qualitätsbereinigte Lebensjahre) einherging.

An unerwünschten Wirkungen ist insbesondere die relativ hohe Strahlendosis zu nennen, die mit der PET/CT-Diagnostik verbunden ist. Im Bereich der Expositionsdosis einer PET/CT-Untersuchung ist nach der Literatur nicht auszuschliessen, dass diese Strahlendosis selbst eine Tumorerkrankung auslösen könnte. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass bei der konventionellen Diagnostik häufig mehrere radiologische Diagnoseverfahren zeitlich versetzt zum Einsatz kommen, deren kumulierte Expositionsdosis den gleichen Umfang erreichen kann.

Die Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom ist ausserordentlich schwierig zu bestimmen, da sich die Lebensqualität häufiger und viel ausgeprägter als bei vielen anderen Krankheiten nicht linear zum Krankheitsstadium verhält. Ein typischer Krankheitsverlauf kann somit nicht beschrieben werden und ein linearer Verlauf der Lebensqualität im Überlebenszeitraum darf nicht postuliert werden, wohl aber eine gemittelte Lebensqualität für das Frühstadium und das Spätstadium.

Bei der Ermittlung der krankheitsbedingten Gesamtkosten für Patienten mit konventioneller Diagnostik (CHF 113'000.-) und Patienten mit PET/CT-Diagnostik (CHF 144'000.-) waren eine Reihe von Annahmen zu treffen. Unter diesen Annahmen ergibt sich bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC ein günstiges Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis von CHF 37'000.- pro QALY.

Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis ist mit Vorsicht zu interpretieren und es kann insbesondere nicht auf die Kosten-Wirksamkeit der PET/CT bei anderen onkologischen Indikationen übertragen werden.

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass die Berechnung verschiedenen potenziell kostenrelevanten Aspekten nicht Rechnung trägt. Die PET/CT-Diagnostik vereinfacht insgesamt die Untersuchungsabläufe, weil sie zwei bisher getrennte Verfahren kombiniert. Dies schlägt sich u.a. in einem geringeren Raumbedarf und kürzeren Wechselzeiten nieder. Im Weiteren kann bei einem negativen PET/CT-Befund häufig auf weitergehende Untersuchungen verzichtet werden (beispielsweise eine Skelettzintigraphie), die sonst ihrerseits mit zusätzlichen Kosten verbunden wären.

Hinsichtlich der wissenschaftlichen Grundlagen ist die schmale Datenbasis als Problem zu benennen. Als Mangel ist insbesondere das weitgehende Fehlen von qualitativ hochstehenden Studien, welche den Zusammenhang zwischen PET/CT-Diagnostik und patientenrelevantem Outcome untersuchen, zu benennen.

Sozialethisch ist relevant, dass beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom tendenziell von einer höheren diagnostischen Güte und verbesserten patientenrelevanten Outcomes ausgegangen werden kann. Obwohl PET/CT mit durchschnittlich CHF 2'400.- eine relativ teure Untersuchung ist, erscheint die Anwendung auf Grund des günstigen Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC sinnvoll.

Individuethisch steht die Frage nach der Diskriminierungsfähigkeit des diagnostischen Verfahrens im Vordergrund. Falsch positive Befunde gehen mit einer enormen psychischen Belastung einher. Darüber hinaus besteht ein Schadenspotenzial durch unnötige Therapien. Falsch negative Befunde beeinträchtigen den Patienten zumindest in seiner Lebenserwartung (und eventuell künftigen Lebensqualität), weil ihm eine optimale Therapie vorenthalten wird. Wenn ein Untersuchungsverfahren tendenziell mit einer höheren Genauigkeit bei dieser Fragestellung die Hand bietet, ist dem ein hoher individual-ethischer Wert beizumessen.

Aus rechtlicher Sicht ist bemerkenswert, dass die kombinierte PET/CT-Untersuchung weder in der KLV noch im Tarmed als solche vorgesehen ist. Darüber hinaus ist – unter Zweckmässigkeits- und Wirtschaftlichkeits-Überlegungen – auf PET/CT-Untersuchungen zu verzichten, wenn schon aufgrund an-

derer Abklärungen eine "nach dem gegenwärtigen Stand des Wissens" sichere Diagnose gewonnen werden konnte.

## 7.2 Empfehlungen

Die dargestellten Überlegungen führen zu folgenden Empfehlungen:

- 1. Bei Patientinnen und Patienten mit histologisch nachgewiesenem oder bei klar begründetem Verdacht auf ein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) ist die PET/CT-Diagnostik sinnvoll.**
- 2. Bei Patientinnen und Patienten mit solitären Lungenrundherden (SPN) und kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) soll die PET/CT-Diagnostik nur im Rahmen von klinischen Studien Anwendung finden.**
- 3. Die Datenlage zum Zusammenhang zwischen Durchführung einer PET/CT und konsekutiver Verbesserung des patientenrelevanten Outcomes ist ausserordentlich schmal. Es soll angestrebt werden, diese Datenlage durch geeignete Massnahmen zu verbessern (Erfassung in Krebsregistern, Durchführung von kontrollierten Studien usw.).**

Um dies zu erreichen, wird folgende Massnahme empfohlen:

- Information betreffend dieser Empfehlungen an alle Fachärzte der Schweiz

## A1 Erläuterung von Fachbegriffen zur Beschreibung der diagnostischen Güte

Die Güte eines diagnostischen Verfahrens wird üblicherweise mit spezifischen Fachbegriffen beschrieben. Da diese Termini im vorliegenden Bericht häufig verwendet werden (müssen), bieten wir an dieser Stelle für die damit nicht-vertrauten Leser eine Einführung und Zusammenfassung der Definitionen.

Nehmen wir an, dass wir (allwissend) ein Kollektiv von 100 Personen betrachten können, von denen 13 Personen an der Krebserkrankung "X" leiden und dass es einen diagnostischen Test gibt, diese Krebsart zu erkennen.

Da (fast) kein Test eine 100% "Perfektion" aufweist, ergeben sich theoretisch folgende 4 Möglichkeiten:

|                         |                             |                              |
|-------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                         | Personen mit "X"<br>(a + c) | Personen ohne "X"<br>(b + d) |
| Test positiv<br>(a + b) | Richtig positiv (a)         | Falsch positiv (b)           |
| Test negativ<br>(c + d) | Falsch negativ (c)          | Richtig negativ (d)          |

Tabelle 8: Vierfeldertafel zur Berechnung der diagnostischen Güte

Die **Spezifität** (auch **Richtignegativ-Rate**, englisch: *specificity* oder *true negative rate*) eines Diagnoseverfahrens bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, einen tatsächlich negativen Sachverhalt auch durch ein negatives Testergebnis zu erkennen. Sie gibt also den Anteil der richtig als negativ (= als gesund) erkannten Patienten an der Gesamtheit der in Wirklichkeit Gesunden an.

Die Spezifität entspricht somit der bedingten Wahrscheinlichkeit:

$$P(\text{negativ erkannt} | \text{tatsächlich negativ}) = \frac{\text{Anzahl der richtig negativen}}{\text{Anzahl der richtig negativen} + \text{Anzahl der falsch positiven}}$$

Falls ein negativer Sachverhalt fälschlicherweise als positiv klassifiziert wird, spricht man von einem Fehler 1. Art.

Die **Sensitivität** (auch **Richtigpositiv-Rate**; englisch *sensitivity* oder *true positive rate*) eines Diagnoseverfahrens bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, einen tatsächlich positiven Sachverhalt auch durch ein positives Testergebnis zu erkennen. Sie gibt also den Anteil der richtig als erkrankt erkannten Patienten an der Gesamtheit der in Wirklichkeit Erkrankten an.

Die Sensitivität entspricht der bedingten Wahrscheinlichkeit:

$$P(\text{positiv erkannt}|\text{tatsächlich positiv}) = \frac{\text{Anzahl der richtig positiven}}{\text{Anzahl der richtig positiven} + \text{Anzahl der falsch negativen}}$$

Falls ein positiver Sachverhalt fälschlicherweise als negativ klassifiziert wird, spricht man von einem Fehler 2. Art.

Der **positive Vorhersagewert** (auch **Relevanz** oder **Wirksamkeit**) eines Diagnoseverfahrens bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass ein positives *Test-Ergebnis* auch tatsächlich auf einem positiven Ergebnis beruht. Sie gibt also den Anteil der richtig als positiv erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als positiv erkannten Ergebnisse an.

Synonyme sind unter anderem: **positiver prädiktiver Wert**; englisch: *precision* oder *positive predictive value*, Abkürzung PPV. Vor allem die Abkürzung *PPV* wird häufig verwendet.

Die Relevanz entspricht der bedingten Wahrscheinlichkeit:

$$P(\text{richtig positiv erkannt}|\text{positiv erkannt}) = \frac{\text{Anzahl der richtig positiven}}{\text{Anzahl der richtig positiven} + \text{Anzahl der falsch positiven}}$$

Der **negative Vorhersagewert** (auch **Segreganz** oder **Trennfähigkeit**) eines Diagnoseverfahrens bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass ein negatives Test-Ergebnis auch tatsächlich negativ ist. Sie gibt also den Anteil der richtig als negativ erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als negativ erkannten Ergebnisse an.

Synonyme sind unter anderem: negativ prädiktiver Wert; englisch: *negative predictive value*; Abkürzung NPV)

Die Segreganz entspricht der bedingten Wahrscheinlichkeit:

$$P(\text{richtig negativ erkannt}|\text{negativ erkannt}) = \frac{\text{Anzahl der richtig negativen}}{\text{Anzahl der richtig negativen} + \text{Anzahl der falsch negativen}}$$

Bezogen auf das oben genannte Beispiel (100 Personen, davon 13 erkrankt) sind in der folgenden Tabelle für einen imaginären Test die "Güte-Kennzahlen" ausgewiesen:

|                         | Erkrankte Personen<br>(a + c) = 13      | Gesunde Personen<br>(b + d) = 87      |                                |
|-------------------------|---|---------------------------------------|--------------------------------|
| Test positiv<br>(a + b) | Richtig positiv (a)<br>12               | Falsch positiv (b)<br>28              | PPV:<br>$a / (a + b) = 30.0\%$ |
| Test negativ<br>(c + d) | Falsch negativ (c)<br>1                 | Richtig negativ (d)<br>59             | NPV:<br>$d / (c + d) = 98.3\%$ |
|                         | Sensitivität:<br>$a / (a + c) = 92.3\%$ | Spezifität:<br>$d / (b + d) = 67.8\%$ |                                |

Tabelle 9: Vierfeldertafel zur Berechnung der diagnostischen Güte (Beispielrechnung)

In diesem Falle vermag der Test zwar mit einer hohen Wahrscheinlichkeit tatsächlich Erkrankte als solche auch erkennen, es werden aber auch viele Gesunde fälschlicherweise als erkrankt ausgewiesen.

Es ist unbedingt zu beachten, dass der PPV und NPV in einem gegebenen Kollektiv (z. B. Gesamtbevölkerung) nur dann Gültigkeit besitzt, wenn die Prävalenz der betreffenden Erkrankung in diesem Kollektiv mit der Prävalenz in jenem Kollektiv, in dem der PPV erhoben wurde, übereinstimmt. In unserem Beispiel: Wurden zur Bestimmung des PPV 50 Patienten mit der Krebserkrankung X und 50 gesunde Kontrollpatienten untersucht, so entspricht dies nicht der tatsächlichen Prävalenz von "X" in der Gesamtbevölkerung (nicht die Hälfte der Bevölkerung hat diese Krebserkrankung). Die Angabe des in einem solchen, selektiven Kollektiv erhobenen PPV-Wertes ist nicht zulässig und irreführend. In solchen Fällen ist es sinnvoll, die **likelihood ratio** (LR) (positive LR = Sensitivität/[1-Spezifität]; negative LR = [1-Sensitivität]/Spezifität) anzugeben.

Zwei weitere Begriffe zur Beschreibung der diagnostischen Güte sind die Präzision (im englischen: **precision**) und die Genauigkeit (im englischen: **accuracy**).

Ein Verfahren mit hoher Präzision liefert bei wiederholter Durchführung nahezu gleiche Ergebnisreihen; sie macht aber keine Aussagen darüber, wie weit diese Ergebnisse vom "wahren" Wert entfernt liegen. Die Genauigkeit hingegen gibt den Grad der Übereinstimmung der Messergebnisse mit dem "wahren" Wert an. Die folgende Abbildung mag das Prinzip veranschaulichen:



Abbildung 4a: hohe Genauigkeit (accuracy), aber geringe Präzision (precision)



Abbildung 4b: hohe Präzision (precision), aber geringe Genauigkeit (accuracy)



## A2 Quellennachweis

- (1) Bar-Shalom R, Kagna O, Israel O, Guralnik L. Noninvasive diagnosis of solitary pulmonary lesions in cancer patients based on 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose avidity on positron emission tomography/computed tomography. *Cancer* 2008 Dec 1;113(11):3213-21.
- (2) Chang CY, Tzao C, Lee SC, et al. Incremental value of integrated FDG-PET/CT in evaluating indeterminate solitary pulmonary nodule for malignancy. *Mol Imaging Biol* 2010 Apr;12(2):204-9.
- (3) Jeong SY, Lee KS, Shin KM, et al. Efficacy of PET/CT in the characterization of solid or partly solid solitary pulmonary nodules. *Lung Cancer* 2008 Aug;61(2):186-94.
- (4) Kagna O, Solomonov A, Keidar Z, et al. The value of FDG-PET/CT in assessing single pulmonary nodules in patients at high risk of lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009 Jun;36(6):997-004.
- (5) Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, et al. Accuracy of PET/CT in Characterization of Solitary Pulmonary Lesions. *J Nucl Med* 2007 Feb 1;48(2):214-20.
- (6) Low SY, Eng P, Keng GH, Ng DC. Positron emission tomography with CT in the evaluation of non-small cell lung cancer in populations with a high prevalence of tuberculosis. *Respirology* 2006 Jan;11(1):84-9.
- (7) Tsushima Y, Tateishi U, Uno H, et al. Diagnostic performance of PET/CT in differentiation of malignant and benign non-solid solitary pulmonary nodules. *Ann Nucl Med* 2008 Aug;22(7):571-7.
- (8) Yi CA, Lee KS, Kim BT, et al. Tissue Characterization of Solitary Pulmonary Nodule: Comparative Study Between Helical Dynamic CT and Integrated PET/CT. *J Nucl Med* 2006 Mar 1;47(3):443-50.
- (9) Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, et al. A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol* 2007 Feb;18(2):338-45.
- (10) Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, et al. PET/CT imaging in response evaluation of patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006 Oct;54(1):41-9.
- (11) Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology* 2003 Nov;229(2):526-33.
- (12) Bille A, Pelosi E, Skanjeti A, et al. Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009 Sep;36(3):440-5.
- (13) Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, et al. The accuracy of integrated PET/CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004 Sep;78(3):1017-23.
- (14) De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for

- 
- mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2006 Jul 20;24(21):3333-9.
- (15) Fischer B, Lassen U, Mortensen J, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET/CT. *N Engl J Med* 2009 Jul 2;361(1):32-9.
- (16) Halpern BS, Schiepers C, Weber WA, et al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. *Chest* 2005 Oct;128(4):2289-97.
- (17) Kim BT, Lee KS, Shim SS, et al. Stage T1 non-small cell lung cancer: preoperative mediastinal nodal staging with integrated FDG PET/CT--a prospective study. *Radiology* 2006 Nov;241(2):501-9.
- (18) Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003 Jun 19;348(25):2500-7.
- (19) Lee BE, von Haag D, Lown T, et al. Advances in positron emission tomography technology have increased the need for surgical staging in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007 Mar;133(3):746-52.
- (20) Lee JW, Kim BS, Lee DS, et al. 18F-FDG PET/CT in mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer in a tuberculosis-endemic country: consideration of lymph node calcification and distribution pattern to improve specificity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009 Nov;36(11):1794-802.
- (21) Liu BJ, Dong JC, Xu CQ, et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT for lymph node staging in non-small-cell lung cancers. *Chin Med J (Engl)* 2009 Aug 5;122(15):1749-54.
- (22) Nakamoto Y, Senda M, Okada T, et al. Software-based fusion of PET and CT images for suspected recurrent lung cancer. *Mol Imaging Biol* 2008 May;10(3):147-53.
- (23) Plathow C, Aschoff P, Lichy MP, et al. Positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced nonsmall cell lung cancer--initial results. *Invest Radiol* 2008 May;43(5):290-7.
- (24) Shim SS, Lee KS, Kim BT, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology* 2005 Sep;236(3):1011-9.
- (25) Tasci E, Tezel C, Orki A, et al. The role of integrated positron emission tomography and computed tomography in the assessment of nodal spread in cases with non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010 Feb;10(2):200-3.
- (26) Tournoy KG, Maddens S, Gosselin R, et al. Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study. *Thorax* 2007 Aug;62(8):696-701.
- (27) Yang W, Fu Z, Yu J, et al. Value of PET/CT versus enhanced CT for locoregional lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008 Jul;61(1):35-43.
- (28) Yi CA, Lee KS, Kim BT, et al. Efficacy of helical dynamic CT versus integrated PET/CT for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007 Feb;188(2):318-25.

- 
- (29) Yi CA, Shin KM, Lee KS, et al. Non-small cell lung cancer staging: efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0-T whole-body MR imaging. *Radiology* 2008 Aug;248(2):632-42.
  - (30) De Wever W, Vankan Y, Stroobants S, Verschakelen J. Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. *Eur Respir J* 2007 May;29(5):995-002.
  - (31) Min JW, Um SW, Yim JJ, et al. The role of whole-body FDG PET/CT, Tc 99m MDP bone scintigraphy, and serum alkaline phosphatase in detecting bone metastasis in patients with newly diagnosed lung cancer. *J Korean Med Sci (Korea)* 2009 Apr;24(2):275-80.
  - (32) Ohno Y, Koyama H, Onishi Y, et al. Non-small cell lung cancer: whole-body MR examination for M-stage assessment--utility for whole-body diffusion-weighted imaging compared with integrated FDG PET/CT. *Radiology* 2008 Aug;248(2):643-54.
  - (33) Song JW, Oh YM, Shim TS, et al. Efficacy comparison between (18)F-FDG PET/CT and bone scintigraphy in detecting bony metastases of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009 Sep;65(3):333-8.
  - (34) Takenaka D, Ohno Y, Matsumoto K, et al. Detection of bone metastases in non-small cell lung cancer patients: comparison of whole-body diffusion-weighted imaging (DWI), whole-body MR imaging without and with DWI, whole-body FDG-PET/CT, and bone scintigraphy. *J Magn Reson Imaging* 2009 Aug;30(2):298-308.
  - (35) Hillner BE, Siegel BA, Shields AF, et al. Relationship between cancer type and impact of PET and PET/CT on intended management: findings of the national oncologic PET registry. *J Nucl Med* 2008 Dec;49(12):1928-35.
  - (36) Hillner BE, Siegel BA, Liu D, et al. Impact of positron emission tomography/computed tomography and positron emission tomography (PET) alone on expected management of patients with cancer: initial results from the National Oncologic PET Registry. *J Clin Oncol* 2008 May 1;26(13):2155-61.
  - (37) Subedi N, Scarsbrook A, Darby M, et al. The clinical impact of integrated FDG PET/CT on management decisions in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2009 Jun;64(3):301-7.
  - (38) Wauters I, Stroobants S, De Leyn P, et al. Impact of FDG-PET-induced treatment choices on long-term outcome in non-small cell lung cancer. *Respiration* 2010;79(2):97-04.
  - (39) Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol* 2001 Nov;2(11):659-66.
  - (40) Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001 Feb 21;285(7):914-24.
  - (41) Hellwig D, Ukena D, Paulsen F, et al. [Meta-analysis of the efficacy of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in lung tumors. Basis for discussion of the German Consensus Conference on PET in Oncology 2000]. *Pneumologie* 2001 Aug;55(8):367-77.
  - (42) Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007 Sep;132(3 Suppl):178S-201S.
  - (43) Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003 Jan;123(1 Suppl):137S-46S.

- 
- (44) Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, et al. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007 Dec 5;99(23):1753-67.
  - (45) Vansteenkiste J, Fischer BM, Doms C, Mortensen J. Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. *Lancet Oncol* 2004 Sep;5(9):531-40.
  - (46) Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, et al. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET/CT system: initial results. *Radiology* 2002 Nov;225(2):575-81.
  - (47) Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994 Mar 2;271(9):703-7.
  - (48) Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994 Feb 2;271(5):389-91.
  - (49) Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996 Jan 13;312(7023):71-2.
  - (50) MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005 Nov;237(2):395-400.
  - (51) Crino L, Weder W, van Meerbeeck J, Felip E. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [In Process Citation]. *Ann Oncol* 2010 May;21 Suppl 5:v103-w15.
  - (52) Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007 Nov 29;357(22):2277-84.
  - (53) Devine CE, Mawlawi O. Radiation safety with positron emission tomography and computed tomography. *Semin Ultrasound CT MR* 2010 Feb;31(1):39-45.
  - (54) Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 2003 Oct;160(4):381-407.
  - (55) Berrington de GA, Mahesh M, Kim KP, et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch Intern Med* 2009 Dec 14;169(22):2071-7.
  - (56) Karnofsky D, Burchenal J. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod C, ed., *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York: Columbia University Press, 1949. p. 196.
  - (57) Sturza J. A Review and Meta-Analysis of Utility Values for Lung Cancer. *Med Decis Making* 2010 May 6.
  - (58) Svobodnik A, Yang P, Novotny PJ, et al. Quality of life in 650 lung cancer survivors 6 months to 4 years after diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2004 Aug;79(8):1024-30.

- (59) Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D. [Prevention, Diagnosis, Therapy, and Follow-up of Lung Cancer. Interdisciplinary Guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. *Pneumologie* 64[Supplement 2], e1-e164. 2010.
- (60) van Loon J, Grutters JP, Wanders R, et al. 18FDG-PET/CT in the follow-up of non-small cell lung cancer patients after radical radiotherapy with or without chemotherapy: an economic evaluation. *Eur J Cancer* 2010 Jan;46(1):110-9.
- (61) Rutjes AW, Reitsma JB, Coomarasamy A, et al. Evaluation of diagnostic tests when there is no gold standard. A review of methods. *Health Technol Assess* 2007 Dec;11(50):iii, ix-51.
- (62) Philipson T, Becker G, Goldman D, Murphy K. Terminal Care and the Value of Life Near Its End. Chicago, IL, USA: The Milton Friedman Institute For Research In Economics; 2010 Jan. Report No.: MFI Working Paper Series No. 2010 - 005.