

Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), einer Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

IQWiG-Bericht zu PET und PET/CT beim malignen Melanom

Der IQWiG-Bericht enthält die Kernaussage: „Der Nutzen der PET bzw. PET/CT beim Primärstaging und bei der Rezidivdiagnostik maligner Melanome ist nicht belegt“. Diese Aussage beruht auf einer systematischen Literatur-Recherche, die im Folgenden kritisch kommentiert wird. Die Schlussfolgerung dieses Berichtes steht in diametralem Gegensatz zu einer kürzlich erschienenen systematischen Metaanalyse zu PET/CT im Vergleich zu PET allein und CT allein, die hochrangig im „Journal of the National Cancer Institute (JNCI, Impact 14.069)“ publiziert wurde.¹ Diese Metaanalyse kommt zu der Schlussfolgerung: „Among the compared modalities PET-CT was superior for the detection of distant metastases in both the staging and surveillance of melanoma patients“. Wegen dieser Diskrepanz in der Beurteilung schlägt die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie vor, dass zwei prospektive Studien zeitnah durchgeführt werden, um zu einer zuverlässigen Beurteilung der PET/CT Diagnostik beim Melanom zu kommen. Patienten, die ein PET/CT im Rahmen dieser Studien erhalten, sollten bis zu einer endgültigen Entscheidung zulasten der GKV/PKV behandelt werden.

Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie vertritt die Auffassung, dass sich das IQWiG an der Qualität international publizierter Metaanalysen messen lassen muss. Der IQWiG-Bericht beruht auf einigen methodischen Voraussetzungen, die dafür verantwortlich sein können, dass die Überlegenheit des PET/CT in der Diagnostik von Fernmetastasen des Melanoms nicht erkannt wurde:

1. Der Bericht des IQWiG beruht auf 16 international publizierten Untersuchungen, von denen nur vier mit dem derzeit gültigen Standard des PET/CT durchgeführt wurden. Überwiegend handelt es sich um kleinere Studien, die monozentrisch durchgeführt wurden. Damit liegt insgesamt eine unzureichende Evidenz-Basis vor. Dies wird auch deutlich im Vergleich zu anderen Tumor-Entitäten wie dem Mamma-Karzinom, bei dem die Evidenz-Basis wesentlich breiter ist. Hier könnte es möglicherweise zu unterschiedlichen Empfehlungen für verschiedene Tumor-Entitäten kommen, die allein darauf beruhen, dass die Evidenz-Basis auf Grund der Zahl der berücksichtigten Untersuchungen für einen Tumor gut, für den anderen unzureichend ist. Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie empfiehlt deshalb, zusätzlich größere Untersuchungen zum Einsatz des PET/CT beim malignen Melanom durchzuführen und wird eine multizentrische Untersuchung in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin und der Deutschen Röntgengesellschaft vorbereiten (siehe unten). Patienten, die ein PET/CT im Rahmen dieser Studien erhalten, sollten bis zu einer endgültigen Entscheidung zulasten der GKV/PKV behandelt werden.
2. Im IQWiG-Bericht wird nicht zwischen der Methode des FDG-PET allein und der kombinierten PET/CT-Untersuchung unterschieden. Letztere ist auf der Grundlage der Fusion der Bilder aus 2 Untersuchungsmethoden in der diagnostischen Genauigkeit

wesentlich besser als FDG-PET allein, dieses wurde auch in der aktuellen Metaanalyse bestätigt.¹ Das PET/CT stellt den derzeitigen Untersuchungsstandard dar und sollte bei einer Begutachtung allein gezielt bewertet werden. Die Vermischung mit Untersuchungsergebnissen der isolierten FDG-PET-Bildgebung führt zu einer systematischen Unterschätzung der diagnostischen Genauigkeit der PET/CT-Untersuchungen.

3. Von 6722 potentiell relevanten Primärliteraturstellen wurden für das Gutachten nur 16 Primärstudien als Grundlage ausgewählt. Dies ist auf die Auswahl-Kriterien zurückzuführen. Es wurden nur Studien berücksichtigt, bei denen die Fragestellungen nach Metastasierung mit JA/NEIN beantwortet wurden und keine vergleichenden Studien, in der die Zahl der entdeckten Läsionen untersucht wurden. Dies ist insbesondere bei der Ausbreitungsdiagnostik vor kompletter Metastasektomie hoch relevant, weil die Entdeckung von mehr Metastasen in verschiedenen Lokalisationen die Indikation für diesen Eingriff, der für den Patienten belastend sein kann, hinfällig macht (siehe unten). In der von uns hochrangig publizierte Arbeit über den Vergleich von PET/CT und MRT konnten wir zeigen, dass der Einsatz des PET/CT etwa bei einem Viertel der Patienten zu einer Änderung im Therapiemanagement führte.² Diese Arbeit wurde, wie viele weitere, auf Grund der o. g. Kriterien von der Bewertung ausgeschlossen.
4. Der IQWiG-Bericht unterscheidet nicht zwischen bildgebenden Untersuchungen in verschiedenen Tumorstadien und in verschiedenen Untersuchungsindikationen. Aus diesem Grund werden Untersuchungen über die Ausbreitungsdiagnostik bei Primärtumoren, über die Ausbreitungsdiagnostik im Rahmen der Melanom-Nachsorge und über die Ausbreitungsdiagnostik bei Patienten im Stadium IV des Melanoms unterschiedslos für die Erstellung des Berichtes herangezogen. Es besteht jedoch weitgehende Einigkeit darüber, dass keine Indikation für PET/CT-Untersuchungen im Rahmen von Routine-Untersuchungen zur Ausbreitungsdiagnostik bei Primärtumoren oder im Rahmen der Tumornachsorge vor dem Stadium der Fernmetastasierung besteht. Die Indikation für PET/CT-Untersuchungen besteht vielmehr in der Abklärung besonderer Fragestellungen bei Verdacht auf Fernmetastasierung. Hierzu gehören insbesondere:
 - a. Abklärung diskrepanter Befunde aus Voruntersuchungen, wenn z.B. ein erhöhter Tumormarkerwert für Protein S100 vorliegt, aber eine negative CT-Untersuchung. Die Entdeckung einer Metastasierung durch PET/CT hätte dann therapeutische Konsequenzen für den Patienten.
 - b. Indikation zur operativen Metastasektomie mit dem Ziel, alle Metastasen vollständig zu entfernen. Nur die komplette Metastasektomie ist mit einem prognostischen Vorteil verbunden, eine bloße Reduktion der Tumormasse dagegen führt zu keinem prognostischen Vorteil. Die PET/CT Untersuchung zeigt bei einem relevanten Anteil der Patienten bisher nicht erkannte Metastasen, die das operative Vorgehen als nicht indiziert aufzeigen, dem Patienten wird so ein großer Eingriff ohne medizinischen Nutzen erspart.

Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie schlägt vor, für eine zuverlässige Bewertung des PET/CT zwei prospektive multizentrische Studien durchzuführen. Diese Studien sollten in Zusammenarbeit zwischen der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin und der Deutschen Röntgengesellschaft geplant werden. Beide Studien sollten sich auf die unter Punkt 4a und Punkt 4b der beschriebenen Indikationen beziehen. Dabei sollte folgendes Design zu Grunde gelegt werden:

1. Prospektiv vergleichende Untersuchung zur CT-Diagnostik und PET/CT-Diagnostik zur Erkennung von Fern-Metastasen des malignen Melanoms mit Veränderung des therapeutischen Vorgehens bedingt durch das Ergebnis der PET/CT-Untersuchung.
Einschluss-Indikation: Verdacht auf neu entwickelte Fern-Metastasierung bei diskrepanten Vorbefunden.
Primärer Endpunkt: Metastasierung Ja/Nein und/oder Veränderung des Therapiekonzeptes ja/nein
2. Prospektiv vergleichende Untersuchung mit PET/CT versus CT zur Erkennung des Ausmaßes von Fern-Metastasierung des Melanoms vor geplanter kompletter Metastasektomie.
Einschluss-Indikation: Patienten, bei denen die Indikation zu einer kompletten Metastasektomie abgeklärt werden soll.
Primärer Endpunkt: Zahl der mit den bildgebenden Verfahren erkannten Fernmetastasen. und/oder Veränderung des Therapiekonzeptes ja/nein

Gez.:



Prof. Dr. Dirk Schadendorf
Vorsitzender der ADO



Prof. Dr. Axel Hauschild
Vorsitzender der ADO
(2002 – 2010)



Prof. Dr. Claus Garbe
Vorsitzender der ADO
(1994 – 2002)

Literatur

1. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE, Royal R, Cormier JN: Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2011;103:129-42
2. Pfannenberg C, Aschoff P, Schanz S, Eschmann SM, Plathow C, Eigentler TK, Garbe C, Brechtel K, Vonthein R, Bares R, Claussen CD, Schlemmer HP: Prospective comparison of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. Eur J Cancer 2007; 43: 557-564