

Kurzfassung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 21.12.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der *Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalem Karzinom (rKRK)* beauftragt.

Fragestellung

Das primäre Ziel des Berichts war die Beschreibung des patientenrelevanten Nutzens, den Ärzte und Patienten bei der Rezidivdiagnostik und beim Rezidivstaging des kolorektalen Karzinoms von dem bildgebenden Verfahren PET bzw. PET/CT erwarten können. Die Indikation war auf den Fall eines begründeten Verdachts fokussiert. Unter *Nutzen* wurden die Veränderungen verstanden, die kausal auf den Einsatz der PET bzw. PET/CT zurückzuführen sind und für den Patienten fassbare Konsequenzen haben.

Sollten zu wenige aussagekräftige Studien zur Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens identifiziert werden, so sollte zusätzlich eine systematische Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT vorgenommen werden. Dabei sollte geprüft werden, inwieweit die PET bzw. PET/CT den diagnostischen Standardverfahren ohne PET überlegen ist. Das bedeutet: Verbessert sich durch den Einsatz der PET bzw. der PET/CT bei Patienten mit begründetem Verdacht auf ein rezidivierendes kolorektales Karzinom (rKRK) die Diagnostik (Nachweis oder Ausschluss) von Rezidiven, die korrekte Zuordnung der Patienten zu den jeweiligen Krankheitsstadien oder lässt sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT die Vorhersage patientenrelevanter Zielgrößen verbessern?

Methoden

Für die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens sollten im Rahmen einer systematischen Übersicht (randomisierte) kontrollierte Studien (RCTs) mit patientenrelevanten Endpunkten (z. B. Mortalität / Morbidität) berücksichtigt werden.

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

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCTs und im Rahmen der Ergänzungsrecherche nach Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Zur Ermittlung von Evidenzsynthesen wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken recherchiert: Cochrane Database of

Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 21.10.2011. Darüber hinaus wurden die vom G-BA übermittelten Unterlagen, öffentlich zugängliche Studienregister, die im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan übermittelten Unterlagen sowie die Datenbanken von Leitlinienerstellern durchsucht. Die Literaturverzeichnisse potenziell relevanter Evidenzsynthesen wurden ebenfalls durchsucht.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig durchgeführt. Nach der Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Fragestellungen geordnet und beschrieben. Die vergleichenden Studien zur diagnostischen Güte wurden, falls die Datenlage es zuließ, in einer bivariaten Meta-Analyse zusammengeführt.

Ergebnisse

Patientenrelevanter Nutzen

Die einzige identifizierte Studie zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET beim rKRC sollte die Frage untersuchen, ob in der Indikation Abklärung potenziell operabler Lebermetastasen eine zusätzliche PET-Untersuchung einen (Zusatz-)Nutzen gegenüber einer alleinigen Routine-Diagnostik hat.

Wie das Institut anlässlich einer Autorenanfrage erfahren hat, hatte das Beratungskomitee der Studie aufgrund ethischer Bedenken zu Beginn der Studie davon abgeraten, die PET-Ergebnisse entscheidungsleitend zum weiteren Management der Patienten (Operation oder nicht) heranzuziehen. Diese Information war weder der Publikation noch dem Studienregistereintrag zu entnehmen. Mit der Umsetzung dieses Votums verlor die Studie ihren zentralen Zweck, nämlich den (Zusatz-)Nutzen der PET-Ergebnisse bei Managemententscheidungen zu untersuchen. Die in der Publikation dokumentierten Ergebnisse sind daher für eine Nutzenbewertung der PET offensichtlich ungeeignet und eine Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET beim rKRC ist anhand dieser Studie nicht möglich.

Der patientenrelevante Nutzen und Schaden der PET bzw. der PET/CT beim rKRC kann daher aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden.

Diagnostische Güte

Die Bewertung der diagnostischen Güte der PET bzw. der PET/CT wurde auf Basis der Ergebnisse von Primärstudien aus 5 Evidenzsynthesen und 13 Primärstudien (davon 11 mit hohem Verzerrungspotenzial) durchgeführt.

Für die Rezidivdiagnostik unabhängig von der Region und 3 separat dokumentierte Regionen (Erkennung von Lokalrezidiven, Erkennung von Lebermetastasen, Erkennung von Fernmetastasen) konnten anhand einer ausreichenden Anzahl vergleichender Studien bivariate Meta-Analysen durchgeführt werden.

Die diagnostischen Tests wurden in der bivariaten Meta-Analyse aufgrund der geringen Anzahl an vergleichenden Studien hinsichtlich der technischen Varianten zusammenfassend betrachtet: Für diese Analysen wurde die Diagnostik mit der PET, PET/CT und PET/K-CT gemeinsam betrachtet und als PET bzw. PET/CT-Gruppe dokumentiert. Ebenso wurde als Komparator die CT-Diagnostik ggf. mit der nicht näher differenzierten konventionellen Diagnostik (KON) zusammengefasst (CT- bzw. KON-Gruppe). Letztere bestand überwiegend aus CT-Untersuchungen; es kamen aber auch andere Technologien wie z. B. die Magnetresonanztomographie (MRT) zum Einsatz.

Direkte Vergleiche der PET oder PET/CT mit MRT oder Immunszintigraphie alleine wurden vor dem Hintergrund der verfügbaren direkten Vergleiche für CT bzw. KON und zugunsten einer besseren Interpretierbarkeit der Daten separat betrachtet.

Berichteten Studien zum Vergleich mit K-CT sowohl Daten für PET/CT als auch für PET/K-CT, wurden zugunsten eines aussagekräftigen Vergleichs die PET/K-CT-Daten für die Analysen verwendet.

Erkennung von Rezidiven (unabhängig von Region)

Insgesamt wurden 10 Studien mit direkten Vergleichen identifiziert. Davon wurden 5 Studien durch die Evidenzsynthesen gefunden und 5 durch die Ergänzungsrecherche.

Eine Studie verglich PET/CT und CT und / oder MRT. Diese Daten wurden zugunsten eines aussagekräftigen Vergleichs nicht mit den reinen CT-Vergleichen aggregiert. Insgesamt konnte für den Vergleich der PET/CT und der CT und / oder MRT auf der Basis der Ergebnisse aus 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial keine belastbare Aussage abgeleitet werden.

2 Studien verglichen die PET mit der PET/K-CT. Insgesamt konnte für den Vergleich der alleinigen PET und der PET/CT auf der Basis der Ergebnisse aus 2 Studien mit hohem Verzerrungspotenzial keine belastbare Aussage abgeleitet werden.

7 Studien lieferten Daten zu direkten Vergleichen der alleinigen PET bzw. der PET/CT mit der CT. Der Likelihood-Ratio-Test (LRT) ergab einen signifikanten Unterschied zwischen PET bzw. PET/CT und CT ($p = 0,0003$). Bei 6 von 7 Studien zeigten die Einzelstudien-ergebnisse für die PET bzw. PET/CT-Gruppe jeweils sowohl eine höhere Sensitivität als auch eine höhere Spezifität. In einem direkten Vergleich fand sich eine höhere Sensitivität bei einer niedrigeren Spezifität für die PET bzw. PET/CT-Gruppe im Vergleich zur CT-Gruppe. Die Beobachtungen spiegeln sich in der Lage der 95 %-Konfidenzregionen wider.

Die bivariate Meta-Analyse errechnete die Sensitivität und Spezifität [95 %-Konfidenzintervall] für die PET bzw. PET/CT mit 95 % [91; 97] und 85 % [69; 94]. Die Sensitivität und Spezifität der CT betragen 77 % [68; 83] und 67 % [45; 83].

Insgesamt zeigen die Ergebnisse für die Rezidivdiagnostik (unabhängig von der Region) eine höhere Testgüte der PET bzw. PET/CT gegenüber einer Diagnostik mit der CT. Die Daten weisen darauf hin, dass die höhere Testgüte der PET bzw. PET/CT auf eine höhere Sensitivität sowie eine höhere Spezifität zurückzuführen ist. Diese Ergebnisse beruhen auf Studien mit überwiegend hohem Verzerrungspotenzial.

Erkennung von Lokalrezidiven

Insgesamt wurden 15 Studien mit direkten Vergleichen identifiziert. Davon wurden 9 durch die Evidenzsynthesen identifiziert und 6 durch die Ergänzungsrecherche.

2 Studien verglichen die PET bzw. PET/CT mit der MRT und eine Studie verglich die PET und die Immunszintigraphie. Die Daten dieser 3 Studien wurden zugunsten eines aussagekräftigen Vergleichs nicht mit den CT- bzw. KON-Vergleichen aggregiert. Insgesamt konnte für den Vergleich der PET bzw. PET/CT und der MRT auf der Basis der Ergebnisse aus 2 Studien mit jeweils einmal hohem und einmal niedrigem Verzerrungspotenzial keine belastbare Aussage abgeleitet werden. Selbiges gilt für den Vergleich PET und Immunszintigraphie.

2 Studien (davon eine auch mit Daten zur CT) verglichen die PET mit PET/CT (in einer Studie PET + CT [Fusion]). Insgesamt konnte für den Vergleich PET und PET/CT auf Basis der Ergebnisse aus 2 Studien keine belastbare Aussage abgeleitet werden.

11 Studien lieferten Daten zu direkten Vergleichen der alleinigen PET bzw. PET/CT mit der CT bzw. KON. Der LRT ergab einen signifikanten Unterschied zwischen PET bzw. PET/CT und CT bzw. KON ($p < 0,0001$). Bis auf 1 Studie zeigten die Einzelstudienresultate für die PET bzw. PET/CT-Gruppe jeweils eine höhere Sensitivität bei vergleichbarer oder höherer Spezifität. Die Beobachtungen spiegeln sich auch in der Lage der 95 %-Konfidenzregionen wider.

Die gepoolte Sensitivität und Spezifität [95 %-Konfidenzintervall] der PET bzw. PET/CT betragen 94 % [90; 97] und 98 % [95; 99]. Die Sensitivität und Spezifität der CT bzw. KON betragen 73 % [66; 78] und 92 % [86; 96].

Insgesamt zeigt sich für die Diagnostik des Lokalrezidivs eine höhere Testgüte der PET bzw. PET/CT gegenüber einer Diagnostik mit der CT bzw. KON (überwiegend bestehend aus der CT). Die Daten weisen darauf hin, dass die höhere Testgüte der PET bzw. PET/CT hauptsächlich auf eine höhere Sensitivität zurückzuführen ist. Diese Ergebnisse beruhen auf Studien mit überwiegend hohem Verzerrungspotenzial.

Erkennung von Lebermetastasen

Insgesamt wurden 12 Studien mit direkten Vergleichen identifiziert. Davon wurden 8 Studien durch die Evidenzsynthesen identifiziert und 4 durch die Ergänzungsrecherche.

Alle 12 Studien lieferten Daten zu direkten Vergleichen der alleinigen PET bzw. PET/CT mit der CT bzw. KON. Es lagen keine direkten Vergleiche zwischen PET und PET/CT zur Erkennung von Lebermetastasen vor.

Der LRT ergab einen signifikanten Unterschied zwischen PET bzw. PET/CT und CT bzw. KON ($p = 0,0139$). Bei 6 von 12 Studien wurden sowohl für die Sensitivität als auch für die Spezifität für die PET bzw. PET/CT höhere Werte im Vergleich zu der CT bzw. KON-Gruppe beobachtet. In einem Vergleich fand sich eine höhere Sensitivität bei einer vergleichbaren Spezifität für die PET bzw. PET/CT-Gruppe im Vergleich zur CT bzw. KON-Gruppe. Bei 2 Studien wurden für die Sensitivität als auch für die Spezifität für die PET bzw. PET/CT-Gruppe vergleichbare Werte im Vergleich zu der CT bzw. KON-Gruppe beobachtet. In 3 Vergleichen fand sich eine niedrigere Sensitivität bei einer höheren Spezifität für die PET bzw. PET/CT-Gruppe im Vergleich zur CT bzw. KON-Gruppe. Die Beobachtungen spiegeln sich auch in der Lage der 95 %-Konfidenzregionen wider.

Die gepoolte Sensitivität und Spezifität [95 %-Konfidenzintervall] der PET bzw. PET/CT betragen 95 % [91; 97] und 99 % [96; 100]. Die Sensitivität und Spezifität der CT bzw. KON betragen 91 % [86; 94] und 92 % [80; 97].

Insgesamt zeigt sich für die Erkennung von Lebermetastasen eine vermutlich höhere Testgüte der PET bzw. PET/CT gegenüber einer Diagnostik mit der CT bzw. KON (bestehend überwiegend aus der CT). Es bleibt jedoch unklar, ob hierzu eher eine höhere Sensitivität und / oder Spezifität beiträgt. Auch für diesen Vergleich zeigten die zugrunde liegenden Studien ein hohes Verzerrungspotenzial.

Erkennung von Fernmetastasen

Insgesamt wurden 7 Studien mit direkten Vergleichen identifiziert. Davon wurden alle 7 Studien durch 1 Evidenzsynthese identifiziert.

Alle 7 Studien lieferten Daten zu direkten Vergleichen der alleinigen PET mit der KON. Es lagen keine direkten Vergleiche der PET und PET/CT zur Erkennung von Fernmetastasen vor.

Der LRT ergab einen signifikanten Unterschied zwischen PET und KON ($p = 0,0011$). Bei 6 von 7 direkten Vergleichen war sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität für die PET-Gruppe höher als in der KON-Gruppe. In einem direkten Vergleich fand sich eine höhere Sensitivität bei einer niedrigeren Spezifität für die PET-Gruppe im Vergleich zur KON-Gruppe. Die Beobachtungen spiegeln sich auch in der Lage der 95 %-Konfidenzregion wider.

Die gepoolte Sensitivität und Spezifität [95 %-Konfidenzintervall] der PET betragen 94 % [88; 97] und 80 % [70; 88]. Die Sensitivität und Spezifität der KON betragen 71 % [56; 83] und 64 % [52; 75].

Insgesamt zeigt sich für die Erkennung von Fernmetastasen eine höhere Testgüte der alleinigen PET gegenüber einer Diagnostik mit der KON (bestehend überwiegend aus der CT). Die Daten weisen darauf hin, dass die höhere Testgüte der PET auf eine höhere Sensitivität sowie höhere Spezifität zurückzuführen ist. Diese Ergebnisse beruhen auf Studien mit überwiegend hohem Verzerrungspotenzial.

Rezidiverkennung in sonstigen Körperregionen

Zur Rezidivdiagnostik sonstiger Körperregionen fanden sich in der Ergänzungsrecherche 2 vergleichende Studien, die die PET/CT mit der CT bezüglich der Erkennung von Lungenmetastasen verglichen. Insgesamt konnte für den Vergleich der PET/CT und der CT auf der Basis der Ergebnisse aus 2 Studien mit hohem Verzerrungspotenzial keine belastbare Aussage abgeleitet werden.

Zur Rezidivdiagnostik sonstiger Körperregionen fanden sich zudem 3 direkte Vergleiche zur Erkennung von extrahepatischen Metastasen. Alle 3 Studien wurden durch die Ergänzungsrecherche identifiziert und verglichen die PET bzw. PET/CT mit der CT bzw. KON (bestehend aus CT, Ultraschall und Koloskopie). Insgesamt konnte für den Vergleich der PET bzw. PET/CT und der CT bzw. KON auf der Basis der Ergebnisse aus 3 Studien mit hohem Verzerrungspotenzial keine belastbare Aussage abgeleitet werden.

Staging von Rezidiven

Studien, die explizit das *Staging von Rezidiven* (z. B. die korrekte Zuordnung zu TNM¹-Stadien) untersucht hätten, wurden nicht identifiziert.

Prognostische Güte

Es lagen keine Daten aus Evidenzsynthesen zur prognostischen Güte der PET beim rKRK vor. Die Bewertung der prognostischen Güte stützte sich auf eine Primärstudie mit Daten von 91 Patienten mit Verdacht auf ein rKRK und 96 Patienten mit diagnostiziertem rKRK. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als hoch eingestuft. Aufgrund der Überlagerung von Therapie- und Diagnoseeinflüssen konnte aus diesen Ergebnissen keine überlegene Klassifizierung der Patienten in prognostische Gruppen durch die PET gegenüber der konventionellen Diagnostik abgeleitet werden.

Fazit

Der patientenrelevante Nutzen und Schaden der PET bzw. der PET/CT beim rezidivierenden Kolorektalkarzinom kann aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden.

Die erweiterte Fragestellung des Berichts hinsichtlich der diagnostischen und prognostischen Güte wurde anhand der Daten aus 5 eingeschlossenen Evidenzsynthesen und 13 durch die Ergänzungsrecherche identifizierten Primärstudien beantwortet. Den Daten lag mehrheitlich

¹ Tumorstadieneinteilung nach Tumorausdehnung (T = Tumor), Lymphknoten (N = Nodi lymphatici) und Metastasierung (M = Metastase)

ein hohes Verzerrungspotenzial zugrunde. Die auf vergleichenden diagnostischen Studien aus beiden Informationsquellen beruhenden bivariaten Meta-Analysen zeigen für die Erkennung von Rezidiven (unabhängig von der Region), die Erkennung von Lokalrezidiven und die Erkennung von Fernmetastasen eine höhere Testgüte für die gemeinsam betrachtete PET und PET/CT gegenüber einer konventionellen Diagnostik. Letztere bestand überwiegend aus der CT. Für die Erkennung von Lebermetastasen zeigen die Ergebnisse der bivariaten Meta-Analysen eine vermutlich höhere Testgüte der PET bzw. PET/CT gegenüber einer Diagnostik mit der CT bzw. einer nicht näher differenzierten konventionellen Diagnostik. Auf der Basis der wenigen Studien mit hohem Verzerrungspotenzial zur Erkennung von Lungen- bzw. extrahepatischen Metastasen können für diese beiden Regionen keine belastbaren Aussagen zur Testgüte abgeleitet werden.

Aus den jeweils wenigen identifizierten Studien mit mehrheitlich hohem Verzerrungspotenzial zu direkten Vergleichen der PET bzw. PET/CT mit MRT und Immunszintigraphie können jeweils keine belastbaren Aussagen zur Testgüte abgeleitet werden.

Für den Vergleich der PET mit der PET/CT können auf der Basis von jeweils 2 vergleichenden diagnostischen Studien für die Rezidivdiagnostik (unabhängig von der Region) und Lokalrezidive jeweils keine belastbaren Aussagen zur Testgüte abgeleitet werden.

Mangels Studien, die explizit das Staging von Rezidiven untersuchten, können keine Aussagen zur Testgüte der PET bzw. PET/CT getroffen werden.

Zur prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT konnte nur 1 Primärstudie identifiziert werden, auf deren Basis keine Aussage abgeleitet werden kann.

Trotz einer nahezu durchgehend gefundenen höheren Testgüte der PET bzw. PET/CT bleibt für die vorliegende Frage nach der Wertigkeit der PET-Technologie unbeantwortet, wie sich eine höhere Testgüte auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt.

Ergebnisse methodisch hochwertiger (prospektiv vergleichender) Studien sind erforderlich, um die Evidenzlücke zwischen den diagnostischen Klassifizierungseigenschaften und den Auswirkungen damit verbundener Therapiekonsequenzen für patientenrelevante Belange verlässlich bewerten zu können.

Schlagwörter: Positronenemissionstomographie, Computertomographie, Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Rezidiv, Staging, systematische Übersicht

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