

**Positronenemissionstomographie
(PET und PET/CT) bei
rezidivierendem kolorektalen
Karzinom**

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: D06-01C

Version: 1.0

Stand: 29.08.2011

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalen Karzinom

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2006

Interne Auftragsnummer:

D06-01C

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Zu diesem Vorbericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

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 kolorektalen 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. verringerte 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 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 Ergänzungsrecherche wurde eine systematische Literaturrecherche nach prospektiv vergleichenden Interventionsstudien und 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 26.08.2009. Darüber hinaus wurden die vom G-BA übermittelten Unterlagen, öffentlich zugängliche Studienregister und die im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan übermittelten Unterlagen 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 in einer bivariaten Meta-Analyse zusammengeführt.

Ergebnisse

Patientenrelevanter Nutzen

Die einzige identifizierte Studie zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET bei rKRK wies ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auf. Untersucht wurde der Nutzen der Zusatzdiagnostik einer PET-Untersuchung nach einer vorausgegangenen Diagnostik mit kontrastmittelverstärkter CT zur Abklärung potenziell operabler Lebermetastasen. Für die Zielgrößen im Zusammenhang mit dem Überleben (*krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben*) wurde kein statistisch signifikanter Effekt gefunden. Hierfür konnte weder ein Beleg noch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der PET abgeleitet werden. Für die Zielgröße *Reduktion der Rate überflüssiger Laparotomien* fand sich ein statistisch signifikanter Vorteil der PET, der auf Grund des hohen Verzerrungspotenzials als Anhaltspunkt für einen möglichen Zusatznutzen interpretiert werden konnte.

Diagnostische Güte

Die Bewertung der diagnostischen Güte der PET bzw. der PET/CT wurde auf Basis von 6 systematischen Übersichten mit einem Bewertungsscore 6 von 7 (1x) bzw. 5 von 7 (5 x) nach Oxman und Guyatt und 15 Primärstudien (davon 13 mit hohem Verzerrungspotenzial) durchgeführt.

Für die Rezidivdiagnostik und 3 Subindikationen (Erkennung von Lokalrezidiven, Erkennung von Lebermetastasen, Erkennung von Fernmetastasen) konnten anhand einer ausreichenden Anzahl vergleichender Studien bivariate Meta-Analysen berechnet werden, die bei allen Indikationen zu stabilen Schätzern führten. Für diese Analysen wurde die Diagnostik mit der PET und PET/CT gemeinsam als PET-PET/CT-Gruppe betrachtet. Ebenso wurde als Komparator die CT-Diagnostik ggf. mit der nicht näher differenzierten konventionellen Diagnostik zusammengefasst (CT-konventionelle-Diagnostik-Gruppe). Letztere bestand überwiegend aus CT-Untersuchungen; es kamen aber auch andere Technologien wie z. B. die MRT zum Einsatz.

Für die Indikation *Rezidivdiagnostik* wurden insgesamt 8 Studien mit direkten Vergleichen identifiziert. Davon wurden 5 Studien durch die Evidenzsynthesen gefunden und 3 durch die Ergänzungsrecherche. Die bivariate Meta-Analyse zeigte für die PET-PET/CT-Gruppe eine bessere Testgüte im Vergleich zur CT-Gruppe: Die Sensitivität und Spezifität [95 %-Konfidenzintervall] betragen für die PET-PET/CT-Gruppe 94,0 % [89,6; 96,1] und 81,2 % [66,4; 90,4] und für die CT-Gruppe 75,4 % [67,4; 81,9] und 69,0 % [49,9; 83,2]. Ein Technologievergleich zwischen der PET und PET/CT war für diese Indikation nur auf der Basis der Einzelergebnisse aus 2 vergleichenden diagnostischen Studien möglich. Hier zeigte sich eine höhere Genauigkeit der PET/CT.

Für die Subindikation *Erkennung von Lokalrezidiven* konnten insgesamt 11 Studien mit direkten Vergleichen in die Meta-Analyse einbezogen werden. Davon wurden 7 durch die Evidenzsynthesen identifiziert und 4 durch die Ergänzungsrecherche. Die bivariate Meta-Analyse zeigte für die PET-PET/CT-Gruppe eine bessere Testgüte im Vergleich zur CT-konventionelle-Diagnostik-Gruppe. Bis auf 1 Studie hatte die PET-PET/CT-Gruppe eine höhere Sensitivität bei vergleichbarer oder höherer Spezifität. Die Sensitivität und Spezifität [95 %-Konfidenzintervall] der PET-PET/CT-Gruppe betragen 93,1 % [88,8; 95,9] und 97,4 % [95,2; 98,6]. Die Sensitivität und Spezifität der CT-konventionelle-Diagnostik-Gruppe betragen 72,6 % [66,2; 78,1] und 91,8 % [85,6; 95,5]. Für den Vergleich der alleinigen PET und PET/CT konnte auf der Basis von 1 Studie keine belastbare Aussage getroffen werden.

Zur Subindikation *Erkennung von Lebermetastasen* konnten insgesamt 10 Studien mit direkten Vergleichen in die Meta-Analyse einbezogen werden. Davon wurden 7 Studien durch die Evidenzsynthesen identifiziert und 3 durch die Ergänzungsrecherche. Die bivariate Meta-Analyse zeigte für die PET-PET/CT-Gruppe keine eindeutig bessere Testgüte im Vergleich zur CT-konventionelle-Diagnostik-Gruppe (die 95 %-Konfidenzregionen überlappten). Die Sensitivität und Spezifität [95 %-Konfidenzintervall] der PET-PET/CT-Gruppe betragen 94,8 % [91,5; 97,8] und 98,4 % [94,5; 99,5]. Die Sensitivität und Spezifität der CT-Gruppe betragen 90,1 % [85,9; 93,1] und 93,3 % [80,9; 97,5]. Dennoch zeigten alle Studien bei gleichzeitiger Betrachtung der Sensitivität und Spezifität (Produkt aus beiden Maßen) höhere Werte für die PET-PET/CT-Gruppe als für die Vergleichsgruppe. Für den Vergleich der alleinigen PET mit der PET/CT fanden sich keine vergleichenden Studien.

Für die Subindikation *Erkennung von Fernmetastasen* konnten insgesamt 7 Studien mit direkten Vergleichen in die Meta-Analyse einbezogen werden. Davon wurden alle 7 Studien durch 1 Evidenzsynthese identifiziert. Die bivariate Meta-Analyse zeigte für die PET-Gruppe eine bessere Testgüte im Vergleich zur Konventionelle-Diagnostik-Gruppe. Die Sensitivität und Spezifität [95 %-Konfidenzintervall] betragen in der PET-Gruppe 94,0 % [88,1; 97,0] und 80,6 % [73,0; 86,4] und für die Konventionelle-Diagnostik-Gruppe 71,8 % [57,7; 82,5] und 64,6 % [56,2; 72,2]. Vergleichende Studien zur PET/CT fanden sich für diese Indikation nicht.

Zur *Subindikation der „Rezidiverkennung in sonstigen Körperregionen“* fanden sich 2 vergleichende Studien, die die PET/CT mit der CT bezüglich der Detektion von Lungenmetastasen verglichen. In beiden Studien zeigte sich eine (numerisch) vergleichbare bzw. niedrigere Sensitivität und Spezifität (für Letztere lagen nur aus 1 Studie valide Daten vor).

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

Prognostische Güte

Es lagen keine Daten aus systematischen Übersichten 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

Für die Bewertung des Nutzens der PET als Ergänzung zur konventionellen CT-Diagnostik für die Indikation *Abklärung potenziell operabler Lebermetastasen* wurde eine randomisierte Studie mit hohem Verzerrungspotenzial gefunden. Aus dieser ließ sich ein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Zusatznutzen hinsichtlich der Vermeidung überflüssiger Laparatomien ableiten. Für weitere Indikationen wurden keine geeigneten vergleichenden Studien identifiziert.

Die erweiterte Fragestellung des Berichts hinsichtlich der diagnostischen und prognostischen Güte wurde anhand der Daten aus 6 eingeschlossenen Evidenzsynthesen und 16 durch die Ergänzungsrecherche identifizierten Primärstudien beantwortet. Die auf vergleichenden diagnostischen Studien aus beiden Informationsquellen beruhenden bivariaten Meta-Analysen fanden für die Indikation *Rezidivdiagnostik* sowie für die Subindikationen *Erkennung von Lokalrezidiven* und *Erkennung von Fernmetastasen* eine höhere Testgüte für die gemeinsam betrachtete PET und PET/CT gegenüber einer konventionellen Diagnostik. Letztere bestand ausschließlich aus der CT (gültig nur für die Indikation Rezidivdiagnostik) bzw. überwiegend aus der CT (gültig für alle anderen genannten Subindikationen).

Für den Vergleich der PET mit der PET/CT fand sich auf der Basis von 3 vergleichenden diagnostischen Studien für die Indikationen Rezidivdiagnostik und Lokalrezidive eine höhere Testgüte der PET/CT.

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

Trotz einer nahezu durchgehend gefundenen höheren Testgüte der PET bzw. PET/CT blieb für die vorliegende Frage nach der Wertigkeit der PET-Technologie unbeantwortet, wie sich

eine höhere Testgüte auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt. Für den Fall des Einsatzes der PET als Add-on zu einer verdachtsbegründenden Diagnostik muss in künftigen Studien noch untersucht werden, wie beispielsweise eine verpasste Therapiechance (falsch negativer Befund) gegen die Vermeidung einer überflüssigen Behandlungsmaßnahme (richtig negativer Befund) abgewogen werden soll.

Weitere methodisch hochwertige (prospektiv vergleichende) 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, Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Rezidiv, Staging, systematische Übersicht

Keywords: Positron-Emission Tomography, Colorectal Neoplasms, Rectal Neoplasms, Recurrence, Staging, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	iv
Tabellenverzeichnis	xiii
Abbildungsverzeichnis	xv
Abkürzungsverzeichnis.....	xvi
1 Hintergrund	1
1.1 Definition des Krankheitsbildes	1
1.2 Epidemiologie und Krankheitslast	1
1.3 Ursache der Erkrankung	2
1.4 Verlauf der Erkrankung (natürlicher Verlauf).....	2
1.5 Klassifikationsschemata.....	2
1.6 Diagnostische Verfahren.....	4
1.7 Derzeit übliche Therapiepraxis.....	5
1.8 Positronenemissionstomographie	5
2 Ziele der Untersuchung	8
2.1 Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT	8
2.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT	9
3 Projektablauf	10
3.1 Verlauf des Projekts.....	10
4 Methoden.....	11
4.1 Konzept der Bewertung / Auswahl der Evidenzebene.....	13
4.2 Kriterien für den Einschluss von Studien und Evidenzsynthesen in die Untersuchung.....	14
4.2.1 Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. der PET/CT anhand von Primärstudien	14
4.2.1.1 Population	14
4.2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	15
4.2.1.3 Zielgrößen	15
4.2.1.4 Studientypen	16
4.2.1.5 Sonstige Charakteristika	16
4.2.1.6 Tabellarische Zusammenfassung der Einschlusskriterien	17
4.2.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT anhand von Evidenzsynthesen.....	17

4.2.2.1	Population	17
4.2.2.2	Prüftechnologie, ggf. Vergleichstechnologie und Referenzstandard.....	17
4.2.2.3	Zielgrößen	18
4.2.2.4	Den Evidenzsynthesen zugrunde liegende Studientypen	18
4.2.2.5	Sonstige Charakteristika	18
4.2.2.6	Tabellarische Zusammenfassung der Einschlusskriterien	19
4.2.3	Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien	19
4.2.3.1	Population	19
4.2.3.2	Prüftechnologie, ggf. Vergleichstechnologie (Komparator) und Referenzstandard	19
4.2.3.3	Zielgrößen	20
4.2.3.4	Studientypen	20
4.2.3.5	Sonstige Charakteristika	20
4.2.3.6	Tabellarische Zusammenfassung der Einschlusskriterien	21
4.3	Informationsbeschaffung	21
4.3.1	Bibliografische Literaturrecherche	21
4.3.2	Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten relevanten Informationen	22
4.3.2.1	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	22
4.3.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister	22
4.3.2.3	Datenbanken der Leitlinienanbieter.....	22
4.3.2.4	Handsuche.....	22
4.3.3	Selektion relevanter Studien und Evidenzsynthesen	23
4.3.4	Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien.....	23
4.3.5	Nutzung von Informationen aus der Anhörung	23
4.4	Bewertung der einzelnen Studien	23
4.4.1	Bewertung von Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens	23
4.4.2	Bewertung von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	25
4.4.3	Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte .	25
4.5	Informationssynthese	25
4.5.1	Nutzenbewertung der PET bzw. der PET/CT.....	26
4.5.1.1	Kriterien zum Einschluss in die Informationssynthese.....	26
4.5.1.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	26
4.5.1.3	Meta-Analysen.....	26
4.5.2	Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT	27
4.5.2.1	Kriterien zum Einschluss in die Informationssynthese.....	27
4.5.2.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Evidenzsynthesen sowie der Primärstudien	27

4.5.2.3	Meta-Analysen.....	27
4.5.2.4	Sensitivitätsanalysen.....	28
4.5.2.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	28
4.6	Änderungen der Methodik	28
5	Ergebnisse	29
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	29
5.1.1	Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche	29
5.1.2	Unterlagen des G-BA	30
5.1.3	Studienregister	31
5.1.4	Datenbanken der Leitlinienanbieter.....	31
5.1.5	Handsuche.....	31
5.1.6	Anfrage an Autoren	31
5.1.7	Informationen aus der Anhörung.....	31
5.1.8	Resultierender Pool der Studien und systematischen Übersichten.....	34
5.2	Nutzenbewertung der PET bzw. der PET/CT anhand von Primärstudien....	35
5.2.1	Charakteristika der Studie zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens ..	35
5.2.2	Ergebnisse zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens	37
5.3	Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT	37
5.3.1	Charakteristika der Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT	38
5.3.1.1	Die Fragestellungen und Methodik der einbezogenen Evidenzsynthesen....	38
5.3.1.2	Methodische Qualität der Evidenzsynthesen	44
5.3.1.3	Datengrundlage der Evidenzsynthesen	45
5.3.2	Ergebnisse der Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT anhand von Evidenzsynthesen.....	49
5.3.3	Charakteristika der Primärstudien der Ergänzungsrecherche zur Bewertung der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT	58
5.3.3.1	Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Primärstudien	58
5.3.3.2	In die diagnostischen Studien eingeschlossene Patienten.....	61
5.3.3.3	Index-, Vergleichs- und Referenztests in den diagnostischen Studien.....	65
5.3.3.4	Berichtsqualität und Studienvalidität der diagnostischen Studien.....	69
5.3.4	Ergebnisse zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien.....	73
5.3.5	Charakteristika der Studie zur Bewertung der prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT	78
5.3.5.1	Eingeschlossene Patienten in der prognostischen Studie	78
5.3.5.2	Berichtsqualität und Studienvalidität der prognostischen Studie	78
5.3.6	Ergebnisse zur prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT	79
5.4	Zusammenfassung.....	81

5.4.1	Bewertung des patientenrelevanten Nutzens	81
5.4.2	Bewertung der diagnostischen Güte	81
5.4.3	Bewertung der prognostischen Güte.....	91
6	Diskussion	92
6.1	Bewertung des patientenrelevanten Nutzens	92
6.2	Bewertung der diagnostischen Güte	94
6.3	Vergleich der Ergebnisse des vorliegenden Berichts mit den Ergebnissen aus den Evidenzsynthesen	98
6.4	Vergleich der Ergebnisse des vorliegenden Berichts mit nationalen / internationalen Empfehlungen.....	100
6.5	Lässt sich aus den Ergebnissen zur Testgüte ein Vorteil für die Patienten ableiten?	101
6.6	Bewertung der diagnostischen Güte auf der Basis von Läsionen.....	102
6.7	Strahlenschutzüberlegungen	103
7	Fazit	105
8	Liste der eingeschlossenen Studien.....	106
8.1	Primärstudien zur Nutzenbewertung.....	106
8.2	Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte	106
8.3	Primärstudien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte	107
9	Literatur.....	109
	Anhang A: Suchstrategien.....	115
	Anhang B: Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen.....	119
	Anhang C: Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens an den G-BA übersandt wurden (N = 6)	153
	Anhang D: Oxman und Guyatt Kriterien zur Bewertung von Evidenzsynthesen.....	154

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Inzidenz und Mortalität pro 100 000 Einwohner in Deutschland 2004 nach Geschlecht	1
Tabelle 2: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren.....	12
Tabelle 3: Evidenzklassifizierung des G-BA ^a für Unterlagen zu diagnostischen Methoden...	13
Tabelle 4: Einschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung	17
Tabelle 5: Einschlusskriterien für Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte	19
Tabelle 6: Einschlusskriterien für Primärstudien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte	21
Tabelle 7: Eingeschlossene Studie zur Nutzenbewertung.....	34
Tabelle 8: Eingeschlossene Evidenzsynthesen zur diagnostischen bzw. prognostischen Güte	34
Tabelle 9: Zusätzlich eingeschlossene Primärstudien zur diagnostischen Güte aus der Ergänzungsrecherche	34
Tabelle 10: Eingeschlossene Studie zur prognostischen Güte	35
Tabelle 11: Fragestellung und Methodik der systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte	41
Tabelle 12: Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung der einbezogenen Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt	45
Tabelle 13: Studienspiegel der in die Evidenzsynthesen eingeschlossenen, analysierten Studien und für den vorliegenden Bericht relevanten Studien.....	46
Tabelle 14: Datengrundlage der systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte und der für diesen Bericht relevanten Studien	49
Tabelle 15: Ergebnisse der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET	51
Tabelle 16: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien.....	59
Tabelle 17: In die diagnostischen Studien eingeschlossene Patienten.....	62

Tabelle 18: Index- und Referenztest der diagnostischen Studien	66
Tabelle 19: Qualität der diagnostischen Studien nach dem QUADAS.....	72
Tabelle 20: Ergebnisse zur Testgüte der diagnostischen Studien	74
Tabelle 21: Qualität der prognostischen Studie	80
Tabelle 22: Ergebnisse der prognostischen Studie Scott 2008	80

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnisse der Suche in bibliografischen Datenbanken – Stufe 1: potenziell relevante Publikationen, die im Volltext geprüft wurden	32
Abbildung 2: Ergebnisse der Suche in bibliografischen Datenbanken – Stufe 2: Selektion der relevanten Publikationen und resultierender Studienpool.....	33
Abbildung 3: Studien mit direkten Vergleichen der PET/CT und CT bei der Indikation Rezidivdiagnostik.....	83
Abbildung 4: Ergebnisse der bivariaten Meta-Analyse zur Rezidivdiagnostik für PET-PET/CT versus CT	84
Abbildung 5: Studienbasis für die bivariate Meta-Analyse zur PET, PET/CT versus CT, konventionelle Diagnostik bei der Indikation Lokalrezidiv.....	85
Abbildung 6: Ergebnisse der bivariaten Meta-Analyse zur Lokalrezidivdiagnostik für die PET-PET/CT versus CT, konventionelle Diagnostik	86
Abbildung 7: Studienbasis für die bivariate Meta-Analyse zur PET, PET/CT versus CT, konventionelle Diagnostik bei der Indikation Lebermetastasen	87
Abbildung 8: Ergebnisse der bivariaten Meta-Analyse zur Diagnostik von Lebermetastasen für die PET-PET/CT versus CT, konventionelle Diagnostik.....	88
Abbildung 9: Studienbasis für die bivariate Meta-Analyse zur PET versus konventionelle Diagnostik bei der Indikation Fernmetastasen	89
Abbildung 10: Ergebnisse der bivariaten Meta-Analyse zur Diagnostik von Fernmetastasen für die PET versus konventionelle Diagnostik.....	90

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
[;]	Von eckigen Klammern umschlossene Zahlenpaare im Text, die durch Semikolon getrennt werden, bedeuten 95 %-Konfidenzgrenzen
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CEA	Karziñoembryonales Antigen
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Computertomographie
EMA	European Medicines Agency
ES	Evidenzsynthese
FDG	Fluordeoxyglukose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-I-N	Guidelines International Network
HSROC	Hierarchical Summary Receiver Operating Curve
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICSI	Institute for Clinical Systems Improvement
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
KRK	Kolorektalkarzinom
LR ⁺ / LR ⁻	Positives / negatives Likelihood Ratio
MBq	Megabecquerel (1 x 10 ⁶ Zerfälle pro Sekunde)
MDRC	Management Decision and Research Center
MRT	Magnetresonanztomographie
NGC	National Guideline Clearinghouse
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	In einem Gerät integrierte PET und CT
PS	Primärstudie
pTNM	Histopathologische TNM-Klassifikation
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
R0-Resektion	Resektion mit tumorfreien Schnitträndern
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
rKRK	Rezidivierendes Kolorektalkarzinom

Abkürzung	Bedeutung
ROC	Receiver Operating Characteristic (Grenzwertoptimierungskurve)
STARD	Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUV	Standardized Uptake Value
TNM	Tumorstadieneinteilung nach Tumorausdehnung (T = Tumor), Lymphknotenbefall (N = Nodi lymphatici) und Metastasierung (M = Metastase)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
US	Ultraschall
VHA	Veterans Health Administration

1 Hintergrund

1.1 Definition des Krankheitsbildes

Unter einem rezidivierenden kolorektalen Karzinom (rKRK) wird ein erneutes Auftreten des im Bereich des Kolons bzw. Rektums entfernten Karzinoms (kolorektales Karzinom, KRK) verstanden. KRK sind die häufigsten bösartigen Tumoren des Kolons und Rektums.

Ein Rezidiv des kolorektalen Karzinoms kann an der Ursprungslokalisation bzw. von dieser entfernt als sog. Metastase vorkommen. Metastasen können der Primärlokalisierung des Tumors entsprechende Lymphknoten oder weiter entfernte Organe wie z. B. Lunge oder Leber (Fernmetastasen) befallen.

1.2 Epidemiologie und Krankheitslast

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist mit über 70 000 Neuerkrankungen und ca. 30 000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland einer der häufigsten malignen Tumoren [1]. Bei der ICD-10 wird das KRK unter bösartige Neubildungen des Darms geführt: Kolon (C18), Übergang (C19), Rektum (C20).

Darmkrebs ist bei beiden Geschlechtern die zweithäufigste Krebserkrankung. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland wird 2004 für Männer auf über 37 000 und für Frauen auf etwa 36 000 geschätzt. Männer erkranken im Mittel mit 69, Frauen mit 75 Jahren. Darmkrebs ist darüber hinaus sowohl für Frauen als auch für Männer die zweithäufigste Sterblichkeitsursache [2]. Die geschätzten Erkrankungsraten von Männern und Frauen bleiben nach einem seit 1980 zunehmenden Trend in den letzten 10 Jahren auf unterschiedlichem Niveau nahezu unverändert. Im Gegensatz zur Entwicklung der Inzidenz nehmen die Sterberaten für Darmkrebs für beide Geschlechter stetig ab [2].

Die Inzidenz und die Mortalität in Deutschland sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Inzidenz und Mortalität pro 100 000 Einwohner in Deutschland 2004 nach Geschlecht

Erkrankung	Männer		Frauen	
	Inzidenz	Mortalität	Inzidenz	Mortalität
Darmkrebs (ICD-10: C18–21) ^a	92,3	34,1	85,4	33,3
a: nach Robert Koch-Institut [2]				

80 % der Rezidive treten in den ersten beiden Jahren nach der Operation eines KRK auf, nach 5 Jahren werden praktisch keine neuen Rezidive mehr festgestellt. Die Nachsorge nach der Tumorentfernung soll deshalb bis zum fünften postoperativen Jahr ausgedehnt werden. Es werden bei der Nachsorge Untersuchungsintervalle von 6 Monaten in den ersten 2 Jahren

empfohlen. Über den Zeitpunkt 5 Jahre hinaus sollten lediglich Koloskopien zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms erfolgen [1].

1.3 Ursache der Erkrankung

Die genauen Ursachen des KRK sind nicht bekannt; es wird von Risikofaktoren gesprochen. Ernährungsbedingte Faktoren, insbesondere ballaststoffarme, fettreiche Nahrung, ein hoher Anteil von rotem (eisenhaltigem) Fleisch, ein geringer Anteil von Gemüse sowie regelmäßiger Alkoholkonsum erhöhen das Risiko, an Darmkrebs zu erkranken, ebenso wie Übergewicht und Bewegungsmangel. Verwandte ersten Grades von Patienten mit Darmkrebs sind selbst überdurchschnittlich häufig betroffen – ob aufgrund von Genveränderungen oder eines ähnlichen Lebensstils, ist bisher nicht abschließend geklärt. Bei der seltenen erblichen familiären adenomatösen Polyposis sowie dem erblichen nicht polypösen Kolorektalkarzinom treten mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits in jüngeren Jahren Darmkrebsfälle in den betroffenen Familien auf. In geringerem Maße erhöhen auch chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie beispielsweise eine Colitis ulcerosa das Krebsrisiko [2].

1.4 Verlauf der Erkrankung (natürlicher Verlauf)

Die Symptome von KRK sind uncharakteristisch und abhängig von der anatomischen Lage des Tumors. Bei einigen Patienten treten Symptome erst in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf [3,4]. Da die Symptome anfangs häufig nicht schwerwiegend sind und zahlreiche andere Ursachen haben können, erschweren sie eine frühe Erkennung der Erkrankung [3]. Die häufigsten Symptome von KRK sind rektale Blutungen, anhaltende Änderungen der Stuhlgewohnheiten und Anämie. Bei weiter fortgeschrittenen Tumoren kommt es häufig zu Gewichtsverlust, Übelkeit und Appetitlosigkeit sowie abdominellen Schmerzen [3]. Diese Schmerzen können durch teilweisen Darmverschluss, Peritonealkarzinose oder Darmperforation, die zu einer Peritonitis führt, verursacht sein [5]. Das kolorektale Karzinom kann sich im Verlauf auf andere Organe ausbreiten. Metastasen bilden sich primär in lokoregionären Lymphknoten, der Leber, Lunge und Bauchfell [3-5].

1.5 Klassifikationsschemata

Das rezidivierende Kolorektalkarzinom kann analog dem primär manifestierten Kolorektalkarzinom nach einem TNM-System klassifiziert werden. Das TNM-System ist eine Tumorstadieneinteilung (Staging) nach der klinisch und (soweit möglich) histopathologisch bestimmten anatomischen Ausdehnung eines Tumors aufgrund folgender Kriterien: Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T); Fehlen bzw. Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen (N von Nodi lymphatici); Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen (M) [6]:

T – Primärtumor (bezieht sich hier auf die Lokalisation des rKRK):

- TX – Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 – kein Anhalt für Primärtumor

- Tis – Carcinoma / Tumor in situ
- T1 – Infiltration der Tela submucosa
- T2 – Infiltration der Tunica muscularis
- T3 – Infiltration der Subserosa
- T4 – Infiltration von Nachbarorganen oder des Bauchfells (Peritoneum viscerale)

N – Regionale Lymphknoten:

- NX – regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 – keine regionalen Lymphknotenmetastasen
- N1 – Metastasen in 1 bis 3 perikolischen (perirektalen) Lymphknoten
- N2 – Metastasen in mehr als 3 perikolischen (perirektalen) Lymphknoten
- N3 – Metastasen entlang einem benannten Gefäßstamm und / oder apikale Lymphknotenmetastasen

M – Fernmetastasen:

- MX – Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M0 – keine Fernmetastasen
- M1 – Fernmetastasen

Die Kategorie M1 kann je nach den betroffenen Geweben spezifiziert werden (meist Leber und Lymphknoten, gefolgt von Peritoneum, Lunge, seltener Skelett, Nebennieren oder Gehirn).

Die aufgrund klinischer Untersuchungen erstellte TNM-Klassifikation wird postoperativ durch die histopathologische pTNM-Klassifikation ergänzt (durch histopathologische Untersuchungen des Primärtumors, der regionalen Lymphknoten und ggf. von Fernmetastasen).

R – Residualtumor (postoperativ):

- R0 – kein Residualtumor
- R1 – mikroskopischer Residualtumor
- R2 – makroskopischer Residualtumor

G – Histopathologischer Differenzierungsgrad („Grading“):

- GX – Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
- G1 – gut differenziert
- G2 – mäßig differenziert
- G3 – schlecht differenziert
- G4 – undifferenziert

Anhand der TNM-Angaben kann eine weitere Stadieneinteilung vorgenommen werden. Diese basiert auf Studien zu prognostischen Aussagen. Die entsprechende Einstufung einer Tumorerkrankung erlaubt daher prognostische Aussagen und bestimmt häufig auch die weitere Therapie. Folgende Stadien werden unterschieden:

Ia: Beschränkung der Tumordinfiltration auf die Mukosa und Tela submucosa (Dukes A)

Ib: Ausbreitung der Tumordinfiltration bis in die Tunica muscularis propria (Dukes A)

II: T3 oder T4 ohne Lymphknotenmetastasierung (Dukes B)

III: Lymphknotenmetastasierung (Dukes C)

IV: Fernmetastasen (Dukes D)

1.6 Diagnostische Verfahren

Der endgültige Nachweis eines rKRR erfolgt durch eine histologische Untersuchung des Gewebes, das durch eine Biopsie, Operation oder eine Obduktion entnommen wird.

Der Stellenwert der verschiedenen weiteren Verfahren zur Diagnostik eines Tumorrezidivs bei der Nachsorge nach der Entfernung des kolorektalen Karzinoms wird in der im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Krebsgesellschaft erstellten S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ [1] wie folgt definiert:

- Symptomorientierte Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung sind grundsätzlicher Bestandteil der Nachsorge.
- Die Bestimmung des karzinoembryonalen Antigens (CEA) wird alle 6 Monate für mindestens 2 Jahre empfohlen. Ein erhöhter CEA-Wert erfordert eine weitere Diagnostik, berechtigt aber nicht zum Beginn einer systemischen Chemotherapie unter dem Verdacht einer Metastasierung.
- Die routinemäßige Bestimmung von Laborwerten im Rahmen der Nachsorge ist nicht zweckmäßig.
- Die Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl ist für die Nachsorge nicht geeignet.
- Die Sonographie ist für die Erkennung von Lebermetastasen technisch geeignet. Ihr Routineeinsatz ist aufgrund der Datenlage nicht gesichert. Die Expertenkommission bewertet die Sonographie als einfachstes und kostengünstigstes Verfahren und schlägt daher ihre Nutzung in der Diagnostik von Lebermetastasen vor.
- Die Endosonographie ist für die Erkennung von Lokalrezidiven beim Rektumkarzinom insbesondere in Kombination mit der Endosonographie-gesteuerten Biopsie geeignet. Für den routinemäßigen primären Einsatz in der Nachsorge kann derzeit keine Empfehlung gegeben werden.
- Die Computertomographie ist für die Erkennung von Lebermetastasen, von Lokalrezidiven im kleinen Becken sowie von Lungenmetastasen technisch geeignet. Die

Datenlage spricht gegen einen routinemäßigen Einsatz der Computertomographie in der Nachsorge.

- Zum Stellenwert der Röntgenuntersuchung des Thorax in der Nachsorge war keine Konsensfindung möglich.
- Die Koloskopie ist geeignet, Lokalrezidive oder Zweittumoren zu erkennen. Alle Patienten sollten prä- oder innerhalb von 6 Monaten postoperativ eine komplette Koloskopie erhalten. Eine Koloskopie ist nach 3 Jahren und anschließend alle 5 Jahre erforderlich, um metachrone Karzinome oder Polypen zu erkennen.
- Die Sigmoidoskopie ist geeignet, Lokalrezidive und Zweittumoren im eingesehenen Bereich zu erkennen.
- Die starre Rektoskopie ist geeignet, beim Rektumkarzinom Lokalrezidive und Anastomosenveränderungen zu erkennen. Sie kann als alternatives Verfahren zur Sigmoidoskopie angewandt werden.
- Kolonkontrasteinlauf, die virtuelle Kolonographie und die Positronenemissionstomographie (PET) haben in der programmierten Nachsorge keinen Stellenwert.

1.7 Derzeit übliche Therapiepraxis

Die Therapie von Rezidiven des kolorektalen Karzinoms lässt sich entsprechend der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ [1] wie folgt beschreiben:

Beim Rektumkarzinomrezidiv sollte, soweit noch keine Vorbehandlung (Radio[chemo]therapie) im Rahmen der Primäroperation erfolgte, diese nun primär favorisiert werden. Bei bereits vorbehandelten Patienten und der Möglichkeit einer R0-Resektion kann primär operiert werden. Bei bereits vorbehandelten Patienten und fraglicher R0-Resektibilität eines Rezidivs muss individuell und unter Berücksichtigung der Intensität der Vortherapie bezüglich eines multimodalen chirurgischen Vorgehens entschieden werden.

Beim lokoregionären Lymphknotenrezidiv des Kolonkarzinoms sollte – sofern möglich – der Versuch einer kurativen kompletten Resektion erfolgen.

Resektable Lungenmetastasen sollen reseziert werden. Bei primärer Irresektibilität soll eine systemische Chemotherapie erfolgen.

Auf die Leber beschränkte R0-resektable Metastasen sollen reseziert werden. Bei primär irresektablen Lebermetastasen soll eine systemische Therapie begonnen werden.

1.8 Positronenemissionstomographie

Die PET ist ein nicht invasives diagnostisches Verfahren, das die nach dem Zerfall Positronen emittierender radioaktiver Substanzen und durch die anschließende Kollision von Positronen

und Elektronen freigesetzten Photonen registriert, in ein Bild umwandelt und dadurch geeignet ist, metabolische Prozesse abzubilden. Das PET-Gerät enthält ringförmig um den Patienten angeordnete Photonendetektoren. Aus der räumlichen Verteilung der registrierten Photonen wird auf die räumliche Verteilung der radioaktiven Substanz im Körperinneren geschlossen.

Im Gegensatz zu den klassischen bildgebenden Verfahren, bei denen Informationen über die anatomische Struktur und die Lokalisation von Läsionen erhoben werden (sogenannte morphologische Bildgebung), kann die PET komplementär dazu die Funktion, den Metabolismus und die biochemischen Prozesse der Organe charakterisieren (sogenannte metabolische Bildgebung). Da eine bösartige Neoplasie, darunter auch ein rezidivierendes kolorektales Karzinom, im Vergleich zu gesundem Gewebe einen erhöhten Glukosemetabolismus aufweist, wird bei bösartigen Neoplasien in der Regel das Glukoseanalogon Fluorodeoxyglukose (FDG) als Tracer (d. h. künstliche, radioaktiv markierte Substanz, die nach Einbringung in den lebenden Körper am Stoffwechsel teilnimmt) eingesetzt.

In der Anfangszeit der PET wurden Nichtvollringsysteme hergestellt. Die Empfindlichkeit der später entwickelten Vollring-PET-Systeme war derjenigen der ursprünglichen so stark überlegen, dass nur diese Systeme eine breite Anwendung fanden. Die ersten Vollring-PET-Systeme hatten nur einen Detektorring; bei modernen Systemen werden heute mehrere Ringe nebeneinander angeordnet, wodurch die Sensitivität des Gesamtsystems noch gesteigert wurde [7].

Die Befundung ergibt sich aus dem Vergleich zwischen der Aktivität eines bestimmten Areals und der Aktivität des umliegenden „normalen“ Gewebes. Aufgrund der Unterschiede in der physiologischen Glukoseaufnahme in den verschiedenen Körperregionen kann die Zuordnung einer bestimmten Region als „erhöhter Uptake“ schwierig sein und erfordert erhebliche Expertise. Um bei der Interpretation eine gewisse Standardisierung zu erreichen, kann der Glukosemetabolismus als *Standardized Uptake Value* (SUV) wiedergegeben werden. Allerdings ist ein positiver FDG-PET-Befund nicht malignomspezifisch; vielmehr können sich auch andere Prozesse mit erhöhtem Glukoseumsatz wie z. B. Infektionen dahinter verbergen.

Die Aktivitätsanreicherungen bei der PET lassen sich anatomisch jedoch nicht immer gut lokalisieren, da in PET-Bildern in erster Linie Stoffwechselprozesse aufgezeigt werden; hinzu kommt die begrenzte Ortsauflösung von etwa 4 bis 6 mm. Eine technische Weiterentwicklung stellt eine Kombination aus PET und CT in einem Untersuchungsgerät (PET/CT) dar. Hier wird der Patient in einem Untersuchungsgang durch die beiden Detektorringe der CT und PET gefahren. Die entstehenden Bilder werden im Computer fusioniert, wobei die CT-Information meist in Graustufen abgebildet und von der PET-Information dann farbig überlagert wird. Mit dieser Methode wird die hohe Auflösung der CT (< 1 mm) mit den hochsensitiven Stoffwechsellinformationen der PET verknüpft. Die kombinierten PET/CT-

Geräte sind seit dem Jahr 2001 auf dem Markt und verdrängen seitdem reine PET-Scanner bei den Neuanschaffungen [8].

Da noch ältere, reine PET-Scanner im Einsatz sind, wird auch mittels moderner Software eine Überlagerung (sogenannte Softfusion bzw. Koregistrierung) von CT-Bildern und PET-Daten berechnet. Dies geschieht mithilfe gemeinsamer Referenzpunkte wie etwa Knochenstrukturen oder anhand externer Positionsdaten. Da das für die Bildfusion verwendete CT-Bild nicht zur Rekonstruktion der PET-Daten (eines reinen PET-Scanners) herangezogen wurde, ist die Bildqualität des resultierenden PET/CT-Bildes schlechter als die eines kombinierten PET/CT-Geräts.

2 Ziele der Untersuchung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. der PET/CT beim rKRK. Ist dieses Ziel nicht erreichbar, erfolgt die Bewertung der diagnostischen und der prognostischen Güte der PET bzw. der PET/CT beim rKRK.

Unter einem rKRK wird nicht nur ein bereits diagnostiziertes rKRK, sondern auch ein begründeter Verdacht auf ein rKRK (an der Ursprungslokalisierung bzw. Metastase) impliziert. Unter einem begründeten Verdacht auf ein rKRK wird dabei ein Hinweis auf ein rKRK durch zumindest eine diagnostische Methode verstanden, sofern weder ein PET-Scan noch eine histologische Untersuchung involviert ist.

Da heute nur die Vollring-PET-Systeme eine breite Anwendung finden, wird die Bewertung auf diese Systeme eingeschränkt. Die Bewertung erstreckt sich sowohl auf die reine PET als auch auf kombinierte PET/CT-Systeme.

2.1 Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT

In erster Linie geht es um die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens, der durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT bei begründetem Verdacht auf ein rKRK erwartet werden kann.

Als Indikationen für den Einsatz der PET bzw. der PET/CT werden betrachtet:

- der Nachweis eines rKRK bei begründetem Verdacht
- die Bestimmung des Stadiums eines rKRK

Folgende Technologievergleiche werden betrachtet:

- diagnostische Strategie mit PET versus diagnostische Strategie ohne PET (einzelne diagnostische Verfahren wie Ultraschall, CT, MRT und ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik
- diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie ohne PET/CT (einzelne diagnostische Verfahren wie Ultraschall, CT, MRT und ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik
- diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie mit PET

Unter *patientenrelevantem Nutzen und Schaden* (im Weiteren kurz als „Nutzen und Schaden“ bezeichnet) werden Veränderungen verstanden, die für den Patienten fassbare Konsequenzen haben, wie z. B. die Auswirkung auf die Mortalität oder Morbidität (darunter auch die Rate erneuter Rezidive und die Lebensqualität). Mit dem Begriff „Nutzen“ werden kausal begründete positive Effekte, mit dem Begriff „Schaden“ kausal begründete negative Effekte einer medizinischen Intervention auf patientenrelevante Endpunkte (siehe 4.2.1.3) bezeichnet.

Der Begriff „Nutzenbewertung“ bezeichnet den gesamten Prozess der Evaluation medizinischer Interventionen hinsichtlich ihrer kausal begründeten positiven und negativen Effekte im Vergleich zu einer klar definierten anderen Intervention, einem Placebo oder keiner Intervention (Methodenpapier des IQWiG, Version 3.0).

2.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

Falls ausreichend Evidenz zum Nutzen und Schaden vorliegt, ist eine Nutzenbewertung alleine anhand der Beantwortung dieser Fragestellung möglich. In diesem Fall wird nur die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens durchgeführt. Falls jedoch keine ausreichende Evidenz zur Bewertung des Nutzens und Schadens vorliegt, erfolgt eine Bewertung der diagnostischen und der prognostischen Güte der PET bzw. der PET/CT. Das impliziert folgende Fragestellungen:

- Verbessert sich durch den Einsatz der PET bzw. der PET/CT bei Patienten mit begründetem Verdacht auf ein rKRK die Diagnostik (Nachweis bzw. Ausschluss) von Rezidiven?
- Verbessert sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT die korrekte Zuordnung der Patienten mit rKRK zu den jeweiligen Krankheitsstadien?
- Verbessert sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT bei Patienten mit rKRK die Vorhersage der patientenrelevanten Zielgrößen?

Unter diagnostischer Güte wird eine korrekte Zuordnung der Patienten zum jeweiligen Gesundheitszustand verstanden, unter prognostischer Güte eine korrekte Vorhersage der patientenrelevanten Zielgrößen.

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

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 kolorektalen Karzinom* beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Zur Erstellung des Berichtsplans wurden am 15.05.2009 Patientenvertreter konsultiert. Die vorgeschlagenen Endpunkte bezüglich der Nutzenbewertung finden sich in den unten aufgeführten Zielgrößen des Berichts wieder.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 20.08.2009 wurde am 02.09.2009 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 30.09.2009 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden am 22.10.2009 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Der endgültige Berichtsplan Version 1.0 vom 17.12.2009 wurde am 04.01.2010 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Der vorliegende Vorbericht wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

Es werden mehrere Hierarchiestufen der Zielgrößen in Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren genannt (siehe Tabelle 2). Patientenrelevante Zielgrößen werden als höchste Stufe des Klassifikationsschemas angesehen. Somit stehen die Konsequenzen, die aus dem diagnostischen Test für den Arzt, den Patienten und die Gesellschaft resultieren, im Zentrum der Betrachtung (siehe Tabelle 2).

Diese Betrachtungsweise findet zunehmend ihren Niederschlag in der klinischen Forschung, die vermehrt die Auswirkungen eines neuen Tests auf die Entscheidungsfindung des Arztes, auf eine verbesserte Behandlung für den Patienten und auf die Konsequenzen für die Gesellschaft empirisch untersucht. Die Mehrzahl der westlichen Gesundheitssysteme zieht Überlegungen zu den Konsequenzen und dem Nutzen diagnostischer Tests für Arzt, Patient und Gesellschaft in Betracht, wenn sie über den Wert eines diagnostischen Verfahrens nachdenkt. Auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat sich in seiner Verfahrensordnung von 2006 bei der Bewertung diagnostischer Tests (§ 18 Abs. 7) dieser Sichtweise angeschlossen [7].

In Tabelle 2 sind verschiedene Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren gegenübergestellt. Neben der Einteilung von Fryback und Thornbury [9] und der Evidenzklassifizierung des G-BA (siehe Tabelle 3) wurde auch das Phasenschema nach Köbberling et al. [10] mit aufgenommen.

Die Studien zur prognostischen Güte eines diagnostischen Testverfahrens können in diesen Klassifikationsschemata der entsprechenden Einteilung für Studien zur diagnostischen Güte zugeordnet werden (z. B. zur diagnostischen Genauigkeit bei nicht bekanntem Krankheitsstatus).

Tabelle 2: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren

Zielgröße	Köbberling et al. [10]	Fryback und Thornbury [9]	G-BA [7]
Patientenrelevante Zielgrößen	Phase 4: Wirksamkeit	6. Stufe: Auswirkung auf Systemebene	Evidenzstufe I
		5. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte	
Surrogatzielgrößen (Managementänderung)		4. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das therapeutische Denken des Behandelnden	Evidenzstufe II
		3. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das (differenzial)diagnostische Denken („Nachtstwahrscheinlichkeit“)	
Sensitivität, Spezifität, Likelihood Ratio, prädiktive Werte	Phase 3: Diagnostische Genauigkeit bei nicht bekanntem Krankheitsstatus	2. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf Diskriminationsfähigkeit	Evidenzstufe III
Sensitivität, Spezifität, Likelihood Ratio	Phase 2: Diagnostische Genauigkeit bei bekanntem Krankheitsstatus		
Analytische Sensitivität, Spezifität, Reproduzierbarkeit	Phase 1: Technische Voruntersuchungen	1. Stufe: Technische Auswirkungen	

Tabelle 3: Evidenzklassifizierung des G-BA^a für Unterlagen zu diagnostischen Methoden

Evidenzklasse	Kriterien
I a	Systematische Übersichtsarbeiten mit Studien der Evidenzstufe I b
I b	Randomisierte kontrollierte Studien
I c	Andere Interventionsstudien
II a	Systematische Übersichtsarbeiten mit Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit der Evidenzstufe II b
II b	Querschnitt- und Kohortenstudien, anhand derer sich alle diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, positiver und negativer prädiktiver Wert) berechnen lassen
III	Andere Studien, anhand derer sich die diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse) berechnen lassen
IV	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. Ä.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen
a: siehe Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [7]	

4.1 Konzept der Bewertung / Auswahl der Evidenzebene

Bei der vorliegenden Analyse wurden der Nutzen und Schaden der PET bzw. der PET/CT beim rKRK bewertet. Sofern die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens nicht durchführbar war, wurden die diagnostische und die prognostische Güte der PET bzw. der PET/CT beim rKRK ausgewertet.

Um den Nutzen und Schaden der bildgebenden diagnostischen Technologien PET und PET/CT beim rKRK zu bewerten, wurde untersucht, inwieweit durch das veränderte klinische Management die Mortalität, Morbidität und Lebensqualität der Patienten beeinflusst werden. Eine Änderung lediglich im Patientenmanagement, ohne dass sich daraus unmittelbar Schlussfolgerungen im Hinblick auf die Beeinflussung der Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität ableiten lassen, stellte somit keine patientenrelevante Zielgröße im Sinne dieses Berichts dar.

Diese Fragen lassen sich am zuverlässigsten beantworten, wenn die verschiedenen diagnostischen Vorgehensweisen im Kontext von Managementstrategien betrachtet werden, bei denen die Patienten zusätzlich oder alternativ zur konventionellen Diagnostik nach dem Zufallsprinzip (randomisiert) die PET bzw. die PET/CT erhalten oder nicht und überprüft wird, welche Änderungen sich dadurch für die Patienten ergeben. Die Überprüfung von verschiedenen Managementstrategien erfolgt deswegen im vorliegenden Bericht durch die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) bzw. von systematischen

Übersichten solcher Studien (ggf. im Rahmen eines HTA-Berichts). Fanden sich keine bzw. nur eine geringe Zahl von RCTs, anhand derer der Nutzen und Schaden der PET bzw. PET/CT nicht mit ausreichender Ergebnissicherheit geschätzt werden konnten, wurden auch prospektive nicht randomisierte kontrollierte (Interventions-)Studien bei der Bewertung berücksichtigt.

Voraussetzung für die Einstufung einer Übersicht bzw. eines HTA-Berichts oder einer Leitlinie als systematische Übersicht war, dass es sich um eine wissenschaftliche Analyse handelt, die auf transparente und reproduzierbare Weise versuchte, nach vorab festgelegten Kriterien alle Primärstudien zur Fragestellung zu identifizieren, das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieser Studien zu bewerten und eine stichhaltige Informationssynthese aus den Ergebnissen der Primärstudien abzuleiten. Im Folgenden werden die Begriffe „systematische Übersicht“, „HTA-Bericht“ und „Leitlinie“ (sofern sie auf einer systematischen Übersicht basierten) unter dem Begriff „Evidenzsynthese“ zusammengefasst.

Vorrecherchen zur Erstellung des Berichtsplans haben gezeigt, dass für eine Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. der PET/CT kaum qualitativ hochwertige Evidenzsynthesen vorliegen. Folglich basierte die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens im Vorbericht ausschließlich auf Primärstudien.

Die Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte eines Tests konnte ebenfalls durch die Bewertung von diagnostischen bzw. prognostischen Primärstudien bzw. von Evidenzsynthesen solcher Studien erfolgen.

Zu der Frage der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT wurden bei Vorrecherchen mehrere Evidenzsynthesen mit mehreren eingeschlossenen Primärstudien gefunden. Diese Frage wurde deshalb primär auf der Grundlage dieser Publikationen beurteilt, sobald sichergestellt war, dass diese Publikationen die methodischen Voraussetzungen erfüllten (siehe Einschlusskriterien Abschnitt 4.5.2.1).

Fragestellungen, zu denen keine Evidenzsynthese entsprechend der obigen Definition einbezogen werden konnte, wurden allein auf der Basis von Primärstudien bearbeitet.

4.2 Kriterien für den Einschluss von Studien und Evidenzsynthesen in die Untersuchung

4.2.1 Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. der PET/CT anhand von Primärstudien

4.2.1.1 Population

Folgende Patientenpopulationen wurden eingeschlossen:

- Patienten mit begründetem Verdacht auf ein rKRK
- Patienten mit diagnostiziertem rKRK

Eingeschlossen wurden Studien, bei denen der Anteil der Patienten mit rKRK (wie zuvor definiert) mindestens 80 % betrug oder bei denen Subgruppenanalysen für solche Patienten durchgeführt wurden.

4.2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Als Prüfindervention galt eine diagnostische Strategie mit Anwendung einer Vollring-PET bzw. einer Vollring-PET/CT. Als Vergleichsintervention (Komparator) wurde eine diagnostische Strategie ohne Anwendung der PET bzw. der PET/CT betrachtet. Ein weiterer Vergleich beinhaltet eine diagnostische Strategie mit Anwendung der Vollring-PET/CT als Prüfindervention und eine diagnostische Strategie mit Vollring-PET als Komparator. Folgende Vergleiche sollten betrachtet werden:

- Diagnostische Strategie mit PET versus diagnostische Strategie ohne PET (einzelne Verfahren, ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik
- Diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie ohne PET/CT (einzelne Verfahren, ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik
- Diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie mit PET

Verschiedene randomisierte Vergleiche nach vorheriger Diagnostik mit der PET bzw. PET/CT (z. B. Randomisierung der diskordanten Ergebnisse der PET und CT) waren ebenfalls möglich [11].

4.2.1.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen wurden die nachfolgend aufgeführten Endpunkte verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Interventionsziele ermöglichen:

- Mortalität
- krankheitsfreies Überleben
- Morbidität, z. B. Auftreten von Rezidiven, Komplikationen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

Da es sich bei dem rKRK um eine potenziell tödliche Erkrankung handelt, erfolgte die Bewertung der Zielgrößen krankheitsfreies Überleben, Morbidität und Lebensqualität in Abhängigkeit von der Zielgröße Mortalität.

Eine Änderung im Patientenmanagement alleine (ohne Verknüpfung zu den oben genannten Zielgrößen) stellte keine patientenrelevante Zielgröße im Sinne dieses Berichts dar. In Ausnahmefällen kann eine Managementänderung alleine Patientenrelevanz entfalten, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

- Sie wirken sich unmittelbar plausibel auf patientenrelevante Endpunkte aus. Beispiele für solche Managementänderungen sind die Vermeidung von nebenwirkungsreichen Therapien, die Vermeidung von unnötigen, schmerzhaften diagnostischen Verfahren und die Dauer bis zur Sicherung der Diagnose.
- Mit der Managementänderung dürfen bezüglich der oben genannten patientenrelevanten Zielgrößen keine inakzeptablen Verschlechterungen einhergehen. Sollte sich beispielsweise zeigen, dass sich mit der PET/CT eine Vermeidung schmerzhafter Behandlungen erreichen lässt, wäre aus dieser Managementänderung nur dann ein patientenrelevanter Nutzen ableitbar, wenn nicht gleichzeitig eine mehr als inakzeptable Erhöhung der Rezidivrate bestünde. Prinzipiell wäre für diesen Fall also eine „Nichtunterlegenheitsfragestellung“ gegeben, idealerweise mit der Vorabfestlegung von Akzeptanzgrenzen (im Sinne einer höchstens irrelevanten Unterlegenheit).

4.2.1.4 Studientypen

Randomisierte klinische Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Der Berichtsplan sah daher primär den Einschluss von RCTs in die Bewertung vor.

Sollten sich keine bzw. nur eine geringe Zahl von relevanten RCTs finden, anhand derer der Nutzen und Schaden der PET bzw. PET/CT nicht mit ausreichender Ergebnissicherheit geschätzt werden können (z. B. geringe Präzision durch kleine Fallzahl bzw. Ereignisrate, hohes Verzerrungspotenzial durch methodische Mängel), sollten gegebenenfalls auch verfügbare eindeutig prospektiv geplante, nicht randomisierte kontrollierte (Interventions-)Studien eingeschlossen werden. Solche Studien könnten zwar die Aussage von Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs mit nicht ausreichender Ergebnissicherheit in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber ggf. substantzieren. Dieses Vorgehen schien für die zugrunde liegende Fragestellung gerechtfertigt, da sich erst sehr langsam der Paradigmenwechsel in der Bewertung diagnostischer Verfahren von der alleinigen Analyse der diagnostischen Güte hin zu vergleichenden Studien mit patientenrelevanten Endpunkten entfaltet. Weiterhin erlauben möglicherweise nicht randomisierte kontrollierte (Interventions-)Studien wertvolle Hinweise auf die Ausgestaltung aussagekräftiger(er) Studien.

4.2.1.5 Sonstige Charakteristika

Zumindest eine Vollpublikation zur Studie sollte auf Englisch, Deutsch, Französisch oder Spanisch verfügbar sein.

Als Vollpublikation galt auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den

Kriterien des CONSORT-Statements [12] oder des TREND-Statements [13] genügte und somit eine Bewertung der Studie ermöglichte.

Eine Mindestdauer für Studien wurde nicht festgelegt.

4.2.1.6 Tabellarische Zusammenfassung der Einschlusskriterien

Es wurden für die Bewertung die Studien herangezogen, die alle Einschlusskriterien aus Tabelle 4 erfüllen.

Tabelle 4: Einschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung

E1a	Patienten mit rKRK bzw. mit begründetem Verdacht auf ein rKRK wie in Abschnitt 4.2.1.1 beschrieben
E2a	Prüf- und Vergleichsinterventionen wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben: diagnostische Strategie mit Anwendung der PET bzw. der PET/CT (Prüfintervention) versus diagnostische Strategie ohne Anwendung der PET bzw. der PET/CT (Vergleichsintervention) oder diagnostische Strategie mit Anwendung der PET/CT versus diagnostische Strategie mit Anwendung der PET
E3a	Patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) und Änderungen im klinischen Management der Patienten hinsichtlich potenziell relevanter Endpunkte wie unter 4.2.1.3 beschrieben
E4a	Randomisierte kontrollierte Studien (und ggf. prospektive nicht randomisierte kontrollierte Studien) wie in Abschnitt 4.2.1.4 beschrieben
E5a	Zumindest eine Vollpublikation zur Studie soll auf Englisch, Deutsch, Französisch oder Spanisch verfügbar sein.

4.2.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT anhand von Evidenzsynthesen

4.2.2.1 Population

Die Ergebnisse für folgende Populationen mussten für einzelne Studien aus den Evidenzsynthesen extrahierbar sein:

- Patienten mit begründetem Verdacht auf ein rKRK (z. B. zum Nachweis des rKRK)
- Patienten mit diagnostiziertem rKRK (z. B. zur Bestimmung des Krankheitsstadiums)

4.2.2.2 Prüftechnologie, ggf. Vergleichstechnologie und Referenzstandard

Als Prüftechnologie galt die PET bzw. die PET/CT, ggf. diente als Vergleichstechnologie (Komparator) die Diagnostik ohne Anwendung der PET bzw. der PET/CT. Die Prüf- und ggf. auch die Vergleichstechnologie musste zu einem sogenannten Referenzstandard in Beziehung

gebracht worden sein. In den einzuschließenden Evidenzsynthesen musste ein solches Ordnungsprinzip erkennbar und die Ergebnisse aus den Einzelstudien entsprechend dargestellt worden sein.

Als zuverlässigster Referenzstandard bei der Diagnostik von Tumoren gilt die histologische Untersuchung von Operationspräparaten. Bei negativen Befunden sowie bei mehreren Metastasen ist eine Operation meistens klinisch nicht indiziert und ethisch nicht vertretbar. In diesen Fällen wurde als Referenzstandard eine histologische Untersuchung eines Teils des Gewebes (durch Biopsie) und ggf. Verlaufsuntersuchungen verwendet. Als Referenzstandard für die prognostische Güte galt die Nachbeobachtung.

Weitere Technologievergleiche bei diskordanten Befunden nach vorheriger PET bzw. PET/CT und anderer Diagnostik waren möglich. Diese Studien mussten so konzipiert sein, dass alle diskordanten Befunde analog zu den Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte mit dem gleichen validen Referenzstandard untersucht wurden.

4.2.2.3 Zielgrößen

- Beschreibung der diagnostischen Genauigkeit mittels Sensitivität / Spezifität (ggf. ROC-Kurven) oder positiven / negativen Likelihood-Quotienten, daraus abgeleitet ggf. prädiktive Aussagen mittels z. B. positiven / negativen prädiktiven Werts. Dabei mussten die Vierfeldertafel-Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte der Primärstudien ableitbar sein.
- prognostische Aussagen (Wahrscheinlichkeit) hinsichtlich zukünftiger klinischer Ereignisse (z. B. Überleben, Rezidiv) anhand geeigneter statistischer Maßzahlen (z. B. aus Kaplan-Meier-Schätzungen)

4.2.2.4 Den Evidenzsynthesen zugrunde liegende Studientypen

- prospektive Kohortenstudien
- Querschnittstudien (gemäß Phase 3 nach Köbberling et al. [10])

4.2.2.5 Sonstige Charakteristika

Zumindest eine Vollpublikation zur Evidenzsynthese sollte auf Englisch, Deutsch, Französisch oder Spanisch verfügbar sein.

Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Berichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien von Oxman und Guyatt zur Berichtsqualität (Punkte 1, 3, 5 und 7 sollen sich mit „ja“ beantworten lassen) genügt und somit eine Bewertung der Studie ermöglichte.

4.2.2.6 Tabellarische Zusammenfassung der Einschlusskriterien

Es wurden für die Bewertung die Evidenzsynthesen herangezogen, die alle Einschlusskriterien aus Tabelle 5 erfüllten.

Tabelle 5: Einschlusskriterien für Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte

E1b	Patienten mit rKRK bzw. mit begründetem Verdacht auf ein rKRK wie in Abschnitt 4.2.2.1 beschrieben
E2b	Prüftechnologie PET bzw. PET/CT, ggf. Vergleichstechnologie wie in Abschnitt 4.2.2.2 beschrieben
E3b	Zielgrößen (Sensitivität, Spezifität, Likelihood-Quotienten etc.) wie in Abschnitt 4.2.2.3 beschrieben
E4b	Evidenzsynthesen auf Basis von Kohortenstudien und Querschnittstudien wie in Abschnitt 4.2.2.4 beschrieben
E5b	Zumindest eine Vollpublikation zur Evidenzsynthese soll auf Englisch, Deutsch, Französisch oder Spanisch verfügbar sein.

4.2.3 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien

4.2.3.1 Population

Folgende Patientenpopulationen wurden eingeschlossen:

- Patienten mit begründetem Verdacht auf ein rKRK (z. B. zum Nachweis des rKRK = Rezidivdiagnostik)
- Patienten mit diagnostiziertem rKRK (z. B. zur Bestimmung des Krankheitsstadiums = Rezidivstaging)

Eingeschlossen wurden Studien, bei denen der Anteil der Patienten mit rKRK (wie zuvor definiert) mindestens 80 % betrug oder bei denen Subgruppenanalysen für solche Patienten durchgeführt worden waren.

4.2.3.2 Prüftechnologie, ggf. Vergleichstechnologie (Komparator) und Referenzstandard

Als Prüftechnologie galt die PET bzw. die PET/CT, als Vergleichstechnologie (Komparator) diente ggf. die Diagnostik ohne Anwendung der PET bzw. der PET/CT. Die Prüf- und ggf. die Vergleichstechnologien mussten zu einem Referenzstandard in Beziehung gebracht worden sein. In den einzuschließenden Studien musste ein solches Ordnungsprinzip erkennbar und die Ergebnisse entsprechend dargestellt worden sein.

Als zuverlässigster Referenzstandard bei der Tumordiagnostik galt die histologische Untersuchung von Operationspräparaten. Bei negativen Befunden sowie bei mehreren Metastasen ist eine Operation meistens klinisch nicht indiziert und ethisch nicht vertretbar. In diesen Fällen wurde als Referenzstandard eine histologische Untersuchung eines Teils des Gewebes (durch Biopsie) und ggf. die Verlaufsuntersuchungen verwendet. Als Referenzstandard für die prognostische Güte galt die Nachbeobachtung.

4.2.3.3 Zielgrößen

- Beschreibung der diagnostischen Genauigkeit mittels Sensitivität / Spezifität (ggf. ROC-Kurven) oder positiven / negativen Likelihood-Quotienten, daraus abgeleitet ggf. prädiktive Aussagen mittels z. B. positiven / negativen prädiktiven Werts. Dabei musste die vollständige Ableitung der Information für eine Vierfeldertafel gewährleistet sein (es galt als nicht ausreichend, wenn z. B. allein Werte für die Sensitivität angegeben wurden). Bei Studien, in denen aufgrund des Designs nicht eine einzige Vierfeldertafel zugrunde gelegt werden konnte, mussten alle relevanten Informationen vorhanden sein (für eine bivariate Analyse beispielsweise die Sensitivität und Spezifität mit adäquaten Variabilitätsangaben). Ebenso konnten Studien eingeschlossen werden, die ausschließlich diskordante Befunde bezüglich der PET bzw. PET/CT und anderer Diagnostik darstellen, sofern die Datenlage aus Studien mit vollständigen Angaben zur Vierfeldertafel unzureichend war. Diese Studien mussten so konzipiert sein, dass alle diskordanten Befunde analog zu den Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte mit dem gleichen validen Referenzstandard untersucht wurden.
- prognostische Aussagen hinsichtlich zukünftiger klinischer Ereignisse (z. B. Überleben, Rezidive) anhand geeigneter statistischer Maßzahlen (z. B. Kaplan-Meier-Schätzungen)

4.2.3.4 Studientypen

- prospektive Kohortenstudien
- Querschnittstudien (gemäß Phase 3 nach Köbberling et al. [10])

4.2.3.5 Sonstige Charakteristika

Zumindest eine Vollpublikation zur Studie sollte auf Englisch, Deutsch, Französisch oder Spanisch verfügbar sein.

Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des STARD-Statements [14], TREND-Statements [13] oder STROBE-Statements [15] genügt und somit eine Bewertung der Studie ermöglichte.

4.2.3.6 Tabellarische Zusammenfassung der Einschlusskriterien

Es wurden für die Bewertung die Studien herangezogen, die alle Einschlusskriterien aus Tabelle 6 erfüllten.

Tabelle 6: Einschlusskriterien für Primärstudien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte

E1c	Patienten mit rKRK bzw. mit begründetem Verdacht auf ein rKRK wie in Abschnitt 4.2.3.1 beschrieben
E2c	Prüftechnologie PET bzw. PET/CT, ggf. Vergleichstechnologie wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben
E3c	Zielgrößen (Sensitivität, Spezifität, Likelihood-Quotienten etc.) wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben
E4c	Kohortenstudien bzw. Querschnittstudien wie in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben
E5c	Zumindest eine Vollpublikation zur Studie soll auf Englisch, Deutsch, Französisch oder Spanisch verfügbar sein.

4.3 Informationsbeschaffung

4.3.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Suche nach relevanten Primärstudien und Evidenzsynthesen wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE (parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien) sowie in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche wurde am 26.08.2009 durchgeführt.

Für die Suche nach Primärstudien zur Beurteilung des Nutzens und Schadens sowie für Evidenzsynthesen zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte gab es keine zeitliche Einschränkung. Die Suche nach Primärstudien zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte beschränkte sich auf den Zeitraum, der die Lücke zwischen der aktuellsten Recherche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen und dem Zeitpunkt der Recherche dieses Berichts schloss (sogenannte Ergänzungsrecherche).

4.3.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten relevanten Informationen

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken wurden folgende Quellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter relevanter Informationen herangezogen:

4.3.2.1 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens, das zu Beginn der Auftragsbearbeitung vom G-BA durchgeführt wurde, wurden 43 Publikationen das kolorektale Karzinom betreffend benannt. Alle diese Publikationen wurden im Volltext beschafft und separat auf ihre Relevanz für die jeweiligen Berichtsfragestellungen geprüft.

4.3.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die Suche wurde in folgenden Studienregistern durchgeführt:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- UK Clinical Research Network. UK Clinical Research Network Study Portfolio [online]. URL: <http://public.ukcrn.org.uk/search>
- Current Controlled Trials. MetaRegister of Controlled Trials [online]. URL: <http://www.controlled-trials.com/mrct>

Die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 08.09.2009 statt.

4.3.2.3 Datenbanken der Leitlinienanbieter

Um Evidenzsynthesen zu identifizieren, die im Rahmen einer Leitlinienerstellung durchgeführt wurden und die möglicherweise nicht durch die oben beschriebene Recherchestrategie identifizierbar waren, wurde eine Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien in folgenden Datenbanken durchgeführt: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Guidelines International Network (G-I-N) und National Guideline Clearinghouse (NGC).

Die Suche in den Datenbanken der Leitlinienanbieter fand in der Zeit vom 19.02.2010 bis zum 10.03.2010 statt.

4.3.2.4 Handsuche

Fanden sich relevante HTA-Berichte, welche die Einschlusskriterien für systematische Übersichten erfüllten, wurden die jeweiligen HTA-Organisationen angeschrieben, um nach eventuellen Updates, welche noch nicht in den Datenbanken sind, zu fragen.

4.3.3 Selektion relevanter Studien und Evidenzsynthesen

In einem zweistufigen Verfahren selektierten 2 Reviewer unabhängig voneinander potenziell relevante Publikationen aus den Referenzen der Literaturrecherche. In einem ersten Selektionsschritt erfolgte anhand des Titels und ggf. Abstracts das Aussortieren von Publikationen zu Studien oder Evidenzsynthesen, die mit Sicherheit die in Abschnitt 4.2 genannten Einschlusskriterien nicht erfüllten.

Referenzen, die einer der beiden Reviewer als potenziell relevant erachtete, wurden im Volltext bestellt. In einem zweiten Schritt erfolgte von beiden Reviewern eine unabhängige Einstufung der Volltexte als relevant bzw. nicht relevant für den Einschluss in die Bewertung. Trafen auf eine Publikation mehrere Ausschlussgründe zu, wurde einer der von den Reviewern genannten Ausschlussgründe dokumentiert. Diskrepanzen im Selektionsprozess wurden durch Diskussion und ggf. Einbeziehung eines dritten Reviewers gelöst.

Die identifizierten Publikationen wurden den einzelnen Primärstudien und Evidenzsynthesen zugeordnet.

4.3.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Informationen von Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten, wurden angefragt.

4.3.5 Nutzung von Informationen aus der Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans erfolgte eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen konnte. Relevante Informationen aus dieser Anhörung konnten in die Nutzenbewertung einfließen.

4.4 Bewertung der einzelnen Studien

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse bzw. der Ergebnisse von Evidenzsynthesen sowie deren Bewertung erfolgten anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen und Evidenztabelle. Die Datenextraktion wurde von einem unabhängigen Reviewer durchgeführt. Ein zweiter unabhängiger Reviewer überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten. Diskrepanzen wurden durch Diskussion oder ggf. durch Hinzuziehung eines dritten Reviewers aufgelöst.

4.4.1 Bewertung von Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens

Zunächst wurden die Studien nach Indikationen, Technologievergleichen und Studientypen aufgeteilt. Die Angaben zu den Studienpopulationen, verglichenen Technologien, methodischen Aspekten und Ergebnissen einzelner Studien wurden tabellarisch dargestellt.

Die Bewertung der Studieninformationen hängt stark von der Berichtsqualität der jeweiligen Publikationen ab. Alle für die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten kontrollierten Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten kontrollierten Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Von einem hohen Verzerrungspotenzial wurde ausgegangen, wenn nicht mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung war zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage (z. B. Ablehnung oder Nichtablehnung einer Nullhypothese, Änderung der Effektrichtung) verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Unter „Präzision der Ergebnisse“ wird im vorliegenden Bericht die Breite der 95 %-Konfidenzintervalle verstanden. Bei dramatischen Effekten konnte auch ein 99 %-Konfidenzintervall verwendet werden.

4.4.2 Bewertung von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte

Es wurde eine Übersicht über die in den Evidenzsynthesen jeweils eingeschlossenen Studien mit den wesentlichen Studiencharakteristika tabellarisch dargestellt. Die Ergebnisse der zugrunde liegenden Primärstudien wurden dabei nach den Indikationen, Technologien (Prüftechnologie, ggf. Komparator, ggf. Referenzstandard) und Studientypen aufgeteilt.

Die Bewertung der allgemeinen Qualität einer Evidenzsynthese¹ erfolgte mindestens anhand der Kriterien von Oxman und Guyatt [16,17]. Die Bewertung konnte bei Bedarf um Kriterien z. B. zum Umgang mit Verifikations- bzw. Inkorporationsbias ergänzt werden.

4.4.3 Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte

Da die Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte erforderlich war, wurden die Studien zunächst nach Indikationen, Technologievergleichen und Studientypen aufgeteilt. Die Angaben zu den Studienpopulationen, verglichenen Technologien, methodischen Aspekten und Ergebnissen einzelner Studien wurden tabellarisch dargestellt.

Die Qualitätsbewertung der diagnostischen und prognostischen Primärstudien wurde mithilfe von QUADAS-Checklisten [18] durchgeführt. Die QUADAS-Checklisten beinhalten Fragen sowohl bezüglich der Berichtsqualität als auch des Verzerrungspotenzials einer Studie.

Für die Qualitätsbewertung von prognostischen Studien war zusätzlich zum QUADAS die adäquate Berücksichtigung von möglichen Confoundern ein weiteres Qualitätskriterium.

Die Qualität der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

4.5 Informationssynthese

Die Informationen einzelner Studien wurden einer Informationssynthese unterzogen. Wenn möglich, wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die Methoden der quantitativen Informationssynthese (Meta-Analyse, Sensitivitätsanalyse und Subgruppenanalyse) eingesetzt. Abschließend erfolgte eine qualitative zusammenfassende Gesamtbewertung aller Informationen.

¹ Hierzu zählten auch systematische Übersichten, die ggf. als integraler Bestandteil von sog. evidenzbasierten Leitlinien identifiziert worden wären.

4.5.1 Nutzenbewertung der PET bzw. der PET/CT

4.5.1.1 Kriterien zum Einschluss in die Informationssynthese

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Informationssynthese der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient der Interpretation heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Informationssynthese der Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen i. d. R. nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, d. h. wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % ist.

Ausnahmen von dieser Regel können z. B. dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [19]. Ein Ausschluss aus der Informationssynthese erfolgt auch, wenn der Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

Zum Einschluss in die Informationssynthese einer nicht randomisierten Studie muss das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) in dieser Studie adäquat in der Planung und Auswertung berücksichtigt worden sein.

4.5.1.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben. Weiterhin erfolgt eine Abschätzung der Heterogenität der Ergebnisse innerhalb der jeweiligen Fragestellung.

Da es sich bei dem rKRK um eine potenziell tödliche Erkrankung handelt, erfolgt die Bewertung der Zielgrößen Morbidität und Lebensqualität in Abhängigkeit von der Zielgröße Mortalität.

4.5.1.3 Meta-Analysen

Im Rahmen der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens fand sich nur 1 Studie, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

Sofern sich hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbare Studien gefunden hätten, wären die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst worden. Zur hierfür vorgesehenen Methodik siehe Berichtsplan Version 1.0 vom 17.12.2009.

4.5.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

4.5.2.1 Kriterien zum Einschluss in die Informationssynthese

Eine Voraussetzung für die Berücksichtigung einer Evidenzsynthese in der Informationssynthese war das Erreichen eines Mindestpunktwertes von 5 für den Index von Oxman und Guyatt [16,17].

Die Einstufung der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte nach ihrer Qualität führte nicht zum Ausschluss dieser Studien aus der Informationssynthese. Die Einstufung diente primär der Interpretation heterogener Studienergebnisse bei der Informationssynthese und beeinflusst nur die Sicherheit der Aussage.

4.5.2.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Evidenzsynthesen sowie der Primärstudien

Die Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte der Evidenzsynthesen einerseits und der Primärstudien andererseits wurden zunächst getrennt dargestellt. Eine getrennte Informationssynthese der Ergebnisse aus den Evidenzsynthesen und der Ergebnisse aus den neueren Studien, die in den Evidenzsynthesen nicht berücksichtigt wurden, erschien nicht sinnvoll. Stattdessen wurde ein Vorgehen gewählt, bei dem alle Studien mit einem direkten Vergleich aus beiden Quellen einer gemeinsamen Informationssynthese zugeführt wurden.

4.5.2.3 Meta-Analysen

Eine Meta-Analyse zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. der PET/CT erfolgte, sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren.

Bei Diagnostikstudien wurde, sofern die dafür nötigen Anforderungen als erfüllt galten, für die Testgütekriterien eine Meta-Analyse anhand der Sensitivität und Spezifität in einer bivariaten Analyse durchgeführt [20,21]. Die Schätzung der Modellparameter (Sensitivität, Spezifität und Parameter für die Hierarchical Summary Receiver Operating Curve, HSROC) erfolgte über einen Maximum-Likelihood-Ansatz in einem nicht linearen gemischten Modell.

Bei der Bewertung der Testgüte in Diagnostikstudien wurde das Heterogenitätsmaß I^2 nicht verwendet, da Heterogenität hier nur bei bivariater Betrachtung der Sensitivität und Spezifität gefunden werden kann.

Zusätzlich wurden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität grafisch zweidimensional dargestellt. Studien, in denen Technologien wie PET und CT direkt verglichen wurden, wurden gekennzeichnet. Des Weiteren wurden die aus den bivariaten Meta-Analysen gewonnenen Schätzer für die Erwartungswerte als gepoolte Paare der Sensitivität und der Spezifität mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzregionen grafisch dargestellt. Schließlich wurden die geschätzten HSROC-Kurven abgebildet. Die grafischen

Darstellungen der Sensitivität und Spezifität und der HSROC-Kurve können Tendenzen zu einer besseren Testgüte in den vorliegenden Studien aufzeigen. Schnitten sich die Konfidenzregionen zweier Technologien nicht, so wurde davon ausgegangen, dass in den vorliegenden Studien ein Unterschied in der diagnostischen Güte bestand. Die Richtung des Unterschieds wurde ggf. grafisch bestimmt. Überlappten sich 2 Konfidenzregionen oder schnitten sich 2 HSROC-Kurven im Bereich der Grafik, in dem auch Paare aus Sensitivität und Spezifität beobachtet wurden, wurde davon ausgegangen, dass in den vorliegenden Studien kein Unterschied in der diagnostischen Güte bestand.

4.5.2.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen geplant. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse anhand der Kriterien des QUADAS-Instruments [18] (Qualität „niedrig“ oder „hoch“) war hierfür vorgesehen. Weitere methodische Faktoren zur Überprüfung in der Sensitivitätsanalyse konnten aus den im Rahmen der Informationsbewertung aufgefallenen Merkmalen abgeleitet werden, z. B. verblindete Beurteilung der Prüf- und Vergleichstechnologie versus unverblindete Beurteilung oder konsekutive versus nicht konsekutive Patientenrekrutierung.

4.5.2.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Auswertung der Ergebnisse hinsichtlich der Subgruppenmerkmale und Effektmodifikatoren bei der Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. der PET/CT kam nicht zur Anwendung.

4.6 Änderungen der Methodik

Redaktionelle Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

Systematische Übersichten, HTA-Berichte und Leitlinien, die auf systematischen Übersichten beruhen, wurden unter dem Begriff der Evidenzsynthese zusammengefasst.

Änderungen der Methodik im Vergleich zum Berichtsplan

Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche und der quantitativ aggregierten Ergebnisse der Evidenzsynthesen war nicht möglich, da sich in den Evidenzsynthesen keine verlässlichen Informationssynthesen fanden, bzw. diese auch Studien enthielten, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts nicht entsprachen (z. B. Auswertung auf Basis von Läsionen anstatt auf Basis von Patienten), sodass eine Gegenüberstellung auf der Basis aggregierter Ergebnisse nicht möglich war.

Stattdessen wurde ein Vorgehen gewählt, bei dem alle Studien mit einem direkten Vergleich (z. B. PET versus konventionelle Diagnostik) aus beiden Quellen einer gemeinsamen Informationssynthese zugeführt wurden.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien und Evidenzsynthesen in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss.

Nach Ausschluss von 1042 Duplikaten verblieben 2297 zu screenende Treffer. 1959 Treffer wurden von beiden Reviewern nach einer Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Bewertung der diagnostischen bzw. prognostischen Güte als nicht relevant ausgeschlossen.

Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 338 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Alle Publikationen wurden in Publikationen mit oder ohne eine Bewertung von primären Patientendaten eingeteilt und als Primärstudien (280 Treffer) oder Evidenzsynthesen (53 Treffer) bezeichnet. 5 weitere Treffer [22-26] konnten nicht zugeordnet werden, da kein Abstract vorhanden war und sie im Volltext nicht beschaffbar waren. 3 der 53 Evidenzsynthesen [27-29] präsentierten auch Primärdaten aus ihrer Institution; diese erfüllten jedoch nicht die Einschlusskriterien für eigenständige Studien.

Suche nach Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens

Von den verbleibenden 280 Treffern wurden für die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens zunächst 270 aufgrund fehlender Relevanz sicher ausgeschlossen. Zusammen mit einer durch die Handsuche identifizierten Publikation ergaben sich 11 potenziell relevante Publikationen. Von diesen erwiesen sich 9 bei genauerer Betrachtung als nicht den Einschlusskriterien genügend. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

Die verbliebenen 2 Publikationen zu 1 Studie erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Vorbericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss.

Suche nach Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte

Von den verbleibenden 53 Treffern zu Evidenzsynthesen wurden zunächst 24 aufgrund fehlender Relevanz sicher ausgeschlossen. Zusammen mit 11 durch die Handsuche identifizierten Evidenzsynthesen ergaben sich 40 potenziell relevante Publikationen. Von diesen erwiesen sich 32 bei genauerer Betrachtung als nicht den Einschlusskriterien genügend. Zur prognostischen Güte fanden sich keine Evidenzsynthesen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

Die verbliebenen 8 Publikationen zu 6 Evidenzsynthesen erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Vorbericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss (sowohl der Bericht MDRC 1996 [30] und das Update von 1998 [31] als auch die Publikationen Dietlein et al. 2003 [32] und Weber et al. 2003 [33] wurden jeweils als eine systematische Übersicht betrachtet). Die 6 Evidenzsynthesen identifizierten einen Studienpool von 40 diagnostischen Studien (ohne Dublikate), von denen 20 den Einschlusskriterien dieses Berichts genügten (davon verglichen 12 die PET mit einem Komparatortest).

Ergänzungsrecherche zur diagnostischen und prognostischen Güte

Nach der Bewertung der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte wurde entschieden, die Primärstudien zur diagnostischen Güte erst ab dem Jahr 2003 in die Bewertung einzubeziehen, da davon auszugehen ist, dass alle relevanten Primärstudien bis einschließlich 2002 bereits in den ausgewählten Evidenzsynthesen identifiziert wurden (siehe Abschnitt 5.3). Die in den einbezogenen Evidenzsynthesen bereits berücksichtigten Studien wurden nicht nochmals separat ausgewertet.

Von den 280 im Volltext zu überprüfenden Treffern wurden für die diagnostische / prognostische Güte zunächst 212 aufgrund fehlender Relevanz sicher ausgeschlossen. Zusammen mit einer durch die Handsuche identifizierten Publikation ergaben sich 69 potenziell relevante Publikationen. Weitere 52 Publikationen wurden vor 2003 publiziert und deshalb wie oben begründet ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

Die verbliebenen 16 Studien erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Vorbericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss. Davon betrafen 15 Studien die Bewertung der diagnostischen Güte und 1 Studie die Bewertung der prognostischen Güte.

5.1.2 Unterlagen des G-BA

Insgesamt wurden das kolorektale Karzinom betreffend 43 Referenzen vom G-BA mit der Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet.

Alle Referenzen wurden von beiden Reviewern im Rahmen der Volltextsichtung nach einer Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen als nicht relevant ausgeschlossen. Die Zitate der ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang C.

Kein Dokument erfüllte nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Vorbericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss.

5.1.3 Studienregister

Ein identifizierter Studienregistereintrag (NCT00119899) zu einer eingeschlossenen Studie wurde bereits anhand der Studienpublikation selbst identifiziert. Die Suche in den Studienregistern ergab keine weiteren Hinweise auf laufende oder abgeschlossene vergleichende Studien, die für die Fragestellung des vorliegenden Berichts relevant gewesen wären.

5.1.4 Datenbanken der Leitlinienanbieter

Eine Recherche in den Datenbanken unterschiedlicher Leitlinienanbieter (AWMF, G-I-N und NGC) fand keine Leitlinie, die auf Basis einer Evidenzsynthese der vorhandenen klinischen Studien erstellt wurde.

5.1.5 Handsuche

Von 13 Publikationen zu Evidenzsynthesen stellten 2 keine systematischen Übersichten dar, sodass aus der Handsuche 11 Publikationen dem Pool potenziell relevanter Evidenzsynthesen und 1 Publikation dem Pool potenziell relevanter Primärstudien zugeordnet wurde. Die Zitate der 6 als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

5.1.6 Anfrage an Autoren

Bezüglich zweier Evidenzsynthesen [34,35] wurde am 12.04.2010 jeweils eine Anfrage an die Autoren hinsichtlich der Daten zu Vierfeldertafeln für einzelne diagnostische Studien gerichtet. Beide Anfragen blieben ohne Rückmeldung, sodass die Übersichten nicht den geforderten Einschlusskriterien entsprachen und folglich nicht eingeschlossen werden konnten (siehe Anhang B).

5.1.7 Informationen aus der Anhörung

In den 3 Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurde keine aus Sicht der Stellungnehmenden für die Fragestellung des Berichts relevante Publikation genannt.

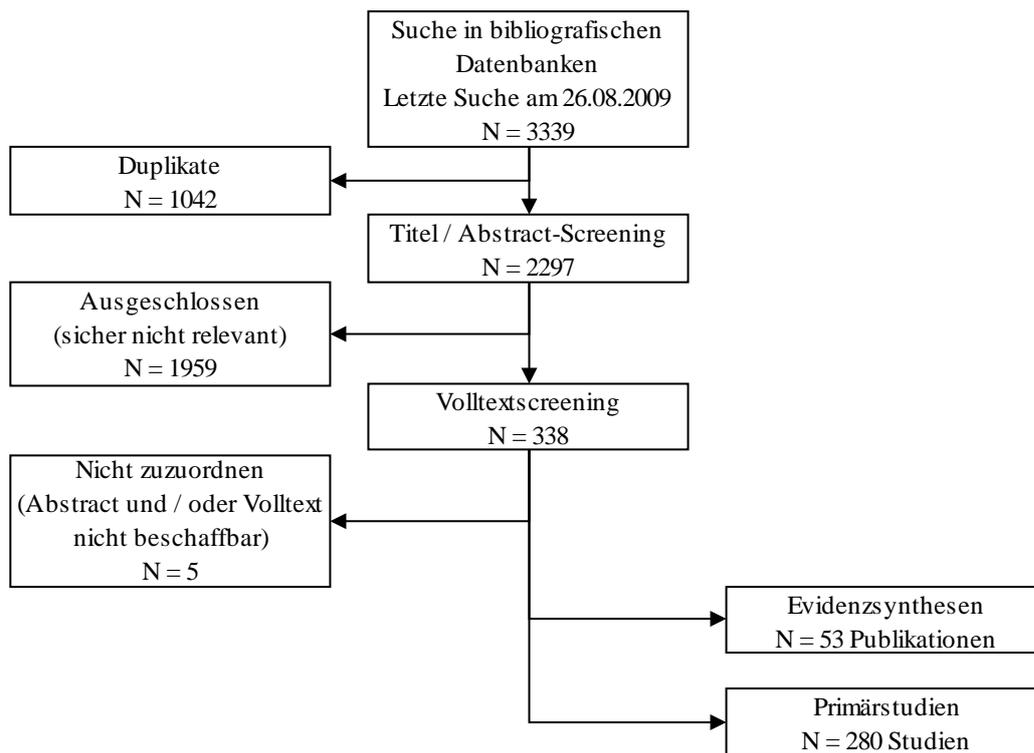


Abbildung 1: Ergebnisse der Suche in bibliografischen Datenbanken – Stufe 1: potenziell relevante Publikationen, die im Volltext geprüft wurden

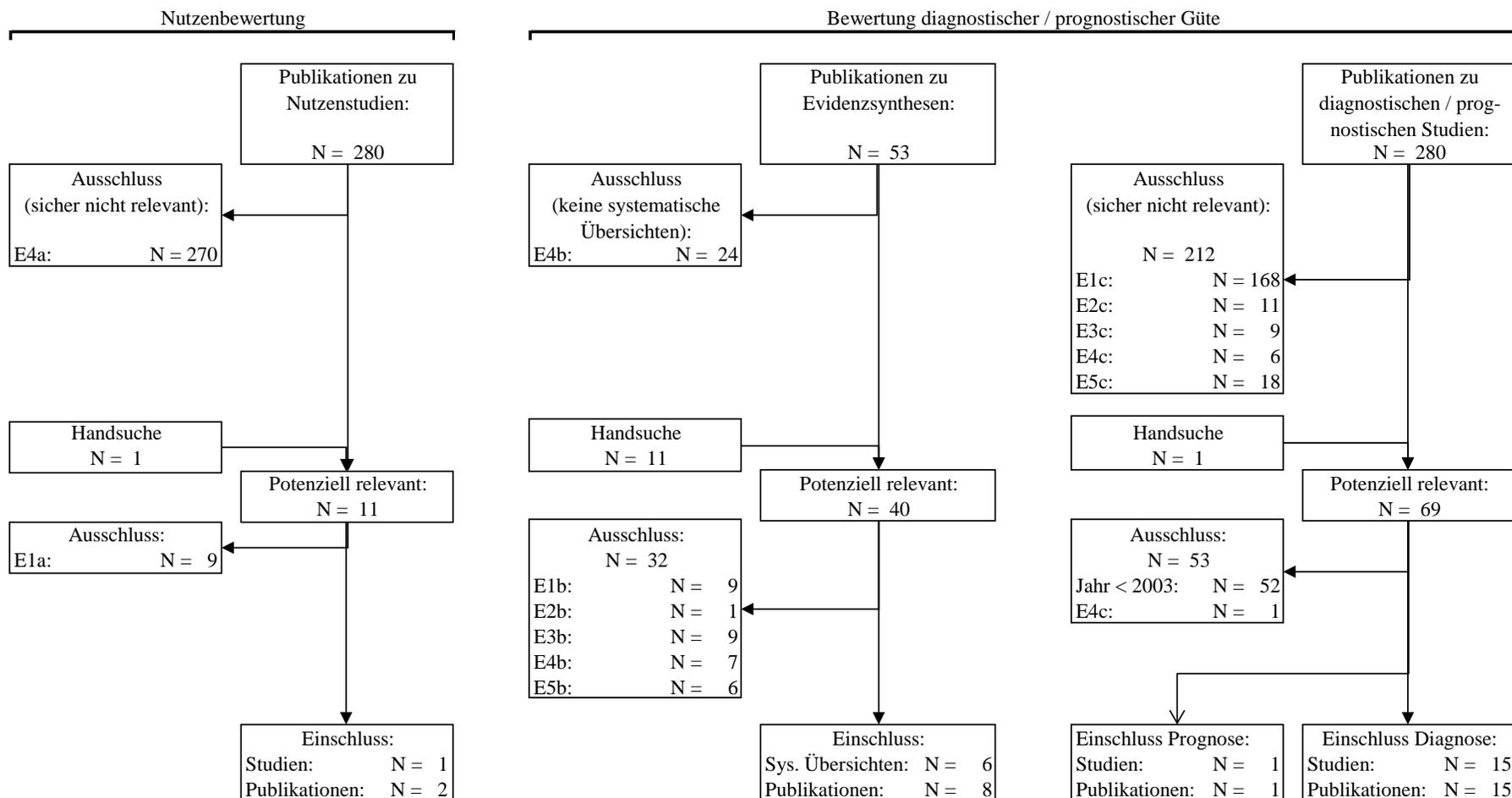


Abbildung 2: Ergebnisse der Suche in bibliografischen Datenbanken – Stufe 2: Selektion der relevanten Publikationen und resultierender Studienpool

5.1.8 Resultierender Pool der Studien und systematischen Übersichten

Es wurde 1 Studie zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens (Tabelle 7), 6 Evidenzsynthesen (Tabelle 8) bzw. 15 Primärstudien zur diagnostischen Güte (Tabelle 9) sowie 1 Studie zur prognostischen Güte (Tabelle 10) der PET und PET/CT beim rKRK identifiziert.

Tabelle 7: Eingeschlossene Studie zur Nutzenbewertung

Nr.	Studie	Volltextpublikation	Ref.
1	Ruers 2009	Ruers TJ et al. J Nucl Med 2009; 50(7): 1036-1041.	[36]
		Ojen WJG. Utility of FDG-PET scan on the selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases [online]; 30.08.2005.	[37]

Tabelle 8: Eingeschlossene Evidenzsynthesen zur diagnostischen bzw. prognostischen Güte

Nr.	Evidenzsynthese	Volltextpublikation	Ref.
1	MDRC 1996/98	Adams E et al. Positron Emission Tomography. 1998.	[31]
		Flynn K et al. Positron emission tomography. 1996.	[30]
2	ICSI 2001	Institute for Clinical Systems Improvement. 2001. Update 2004, Inactivation 2005.	[38]
3	Huebner 2000	Huebner RH et al. J Nucl Med 2000; 41(7): 1177-1189.	[39]
4	Weber / Dietlein 2003	Dietlein M et al. Nuklearmedizin 2003; 42(4): 145-156.	[32]
		Weber W et al. 2003.	[33]
5	Wiering 2005	Wiering B et al. Cancer 2005; 104(12): 2658-2670.	[40]
6	Watson 2006	Watson AJM et al. Dis Colon Rectum 2006; 50(1): 102-114.	[41]

Tabelle 9: Zusätzlich eingeschlossene Primärstudien zur diagnostischen Güte aus der Ergänzungsrecherche

Nr.	Studie	Volltextpublikation	Ref.
1	Bellomi 2007	Bellomi M et al. Radiol Med (Torino) 2007; 112(5): 681-690.	[42]
2	Borrego Dorado 2004	Borrego Dorado I et al. Rev Esp Med Nucl 2004; 23(5): 313-323.	[43]
3	Even-Sapir 2004	Even-Sapir E et al. Radiology 2004; 232(3): 815-822.	[44]
4	Fukunaga 2005	Fukunaga H et al. Ann Surg Oncol 2005; 12(7): 561-569.	[45]
5	Kim 2005	Kim JH et al. J Nucl Med 2005; 46(4): 587-595.	[46]

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Zusätzlich eingeschlossene Primärstudien zur diagnostischen Güte aus der Ergänzungsrecherche (Fortsetzung)

Nr.	Studie	Volltextpublikation	Ref.
6	Kitajima 2009	Kitajima K et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36(9): 1388-1396.	[47]
7	Liu 2005	Liu FY et al. Dis Colon Rectum 2005; 48(10): 1900-1912.	[48]
8	Moore 2003	Moore HG et al. J Am Coll Surg 2003; 197(1): 22-28.	[49]
9	Nakamoto 2007	Nakamoto Y et al. Am J Roentgenol 2007; 188(1): 257-267.	[50]
10	Potter 2009	Potter KC et al. Dis Colon Rectum 2009; 52(2): 253-259.	[51]
11	Rosa 2004	Rosa F et al. Nucl Med (Stuttg) 2004; 43(4): 135-140.	[52]
12	Schmidt 2009	Schmidt GP et al. Eur Radiol 2009; 19(6): 1366-1378.	[53]
13	Selzner 2004	Selzner M et al. Ann Surg 2004; 240(6): 1027-1034.	[54]
14	Shen 2006	Shen YY et al. Hepatogastroenterology 2006; 53(69): 348-350.	[55]
15	Votrubova 2006	Votrubova J et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33(7): 779-784.	[56]

Tabelle 10: Eingeschlossene Studie zur prognostischen Güte

Nr.	Studie	Volltextpublikation	Ref.
1	Scott 2008	Scott AM et al. J Nucl Med 2008; 49(9): 1451-1457.	[57]

5.2 Nutzenbewertung der PET bzw. der PET/CT anhand von Primärstudien

5.2.1 Charakteristika der Studie zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens

Es konnte nur 1 Studie zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens (Ruers 2009) eingeschlossen werden.

Zielsetzung

Die primäre, in der Publikation genannte Zielsetzung der Studie war es festzustellen, ob nach konventioneller Diagnostik mit der CT durch zusätzliche Diagnostik mit einer PET (in der Studie kamen keine PET/CT-Kombinationsgeräte zum Einsatz) die Anzahl der überflüssigen Laparotomien bei Patienten mit der Metastase eines rKRK reduziert wird. Laut Publikation zur Studie bezog sich die Primärhypothese mit entsprechender Kalkulation der Teilnehmerzahl auf diese Zielgröße, laut Studienplanung [37] jedoch auf das krankheitsfreie Überleben. Des Weiteren wurde der Zusatznutzen der PET in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben und auf das Gesamtüberleben bewertet. In der Studienplanung [37] (Studienregistrierung unter NCT00119899 ClinicalTrials.gov) wird allerdings als primärer Endpunkt das krankheitsfreie Überleben nach 9 Monaten genannt. Die Zielgröße Vermeidung überflüssiger

Laparotomien wurde bei der Registrierung nur als zusätzlicher Endpunkt erwähnt, ohne genauer definiert worden zu sein.

Methodik

Laut den Einschlusskriterien der Studie handelt es sich bei den Teilnehmern um 18- bis 75-jährige Patienten nach R0-Resektion und ohne lokales Wiederauftreten des KRK mit 1 bis 4 potenziell resektablen Lebermetastasen und ohne extrahepatische Metastasen (Ausnahme: maximal 2 resektable Lungenmetastasen), diagnostiziert mit der kontrastmittelverstärkten CT.

Es wurden jeweils 75 Patienten für ein Follow-up ohne PET versus ein Follow-up mit einer weiteren PET randomisiert. Die Randomisierung erfolgte durch eine Zentralstelle per Telefon in Blöcken zu 4, stratifiziert nach Zentrum. Die Anzahl der Teilnehmer entsprach der Fallzahlplanung gemäß dem Studienregistereintrag für das krankheitsfreie Überleben.

Die für das Follow-up ohne PET-Diagnostik randomisierten Patienten wurden für die unmittelbare Leberresektion eingeteilt. Die für das Follow-up mit der PET randomisierten Patienten wurden innerhalb der nächsten 2 Wochen mit einer PET (nach 6 Stunden Fasten und 60 bis 90 Minuten nach Injektion von 4 MBq/kg FDG) untersucht. Eine wiederholte Entscheidung für bzw. gegen eine Leberresektion wurde in dieser Gruppe aufgrund von CT- und PET-Bildern getroffen. Bei diskordanten Befunden (ggf. auch nach Durchführung weiterer Untersuchungen) lag die Entscheidung beim behandelnden Chirurgen.

Eine Laparotomie wurde im Mittel innerhalb von 4 Wochen nach Randomisierung durchgeführt (Spannweite 1 bis 7 Wochen), je nach Befund wurde dabei für oder gegen eine weitere Therapie entschieden. Als überflüssig wurden Laparotomien ohne komplette Tumorbeseitigung, mit der Feststellung von lediglich gutartigen Tumoren sowie eines Tumorzidivs innerhalb von 6 Monaten nach Chirurgie definiert. Alle Patienten wurden für mindestens 3 Jahre nach der Randomisierung beobachtet.

Für die statistische Auswertung wurden der exakte Fisher-Test, t-Test sowie der Log-Rank-Test (bei Überlebenszeitanalysen) angewendet. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Verzerrungspotenzial

Aus methodischer Sicht sind insbesondere die Diskrepanz im primären Endpunkt zwischen der Publikation und dem Studienregistereintrag und die fehlende Verblindung zumindest der Endpunkterhebung anzumerken. Der Umstand, dass der primäre Endpunkt rückwirkend geändert wurde, ist aus methodischer Sicht gravierend, sodass das Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse auf Endpunktebene als hoch eingestuft werden musste (es muss mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind). Diese Einschätzung wurde auch dadurch bestätigt, dass in dem geänderten kombinierten Endpunkt eine Komponente enthalten war (der klinische Verlauf bis 6 Monate nach Laparotomie), die auf einem Cut-off-Wert basierte (Zeitspanne von 6 Monaten

Nachbeobachtung). Diese Zeitspanne wurde, wie die Autoren selber es formulierten, willkürlich gesetzt. Zwar verweisen die Autoren diesbezüglich auf eine Publikation von Langenhoff et al. [58], jedoch konnte nicht nachvollzogen werden, wie die dort gefundene sogenannte Lead Time (Spanne 1,4 bis 4,7 Monate je nach Region des Rezidivs) die gewählte Zeitspanne von 6 Monaten begründen könnte.

5.2.2 Ergebnisse zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens

Die Patienten- und Tumorcharakteristika waren ähnlich in den beiden Gruppen. Keiner der Patienten hatte eine präoperative Chemotherapie vor der Resektion des Primärtumors erhalten. Eine überflüssige Laparotomie wurde statistisch signifikant seltener in der PET-Gruppe als in der Kontrollgruppe durchgeführt (21 von 75 versus 34 von 75 Patienten, entsprechend 28 % versus 45 %). Das entsprach einer Reduktion des relativen Risikos von 38 % (95 %-KI: 4 % bis 60 %, p-Wert = 0,042). Das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe: 35,5 % versus 29,8 % (p-Wert = 0,194) und entsprechend 61,3 % versus 65,8 % (p-Wert = 0,378). Darüber hinaus wurden 10 Patienten mit richtig vorhergesagter überflüssiger Laparotomie durch die PET diese Ergebnisse bei der Entscheidung gegen eine Laparotomie von dem klinischen Team nicht berücksichtigt. Wären diese Befunde berücksichtigt worden, (entsprechend dem Befund der PET) so hätte sich der Unterschied zwischen den Gruppen auf $21 - 10 = 11$ versus 34 überflüssige Laparotomien belaufen.

Die einzige identifizierte Studie (Ruers 2009) zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET beim rKRK lieferte für die Zielgrößen *Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens* und *Verbesserung des Gesamtüberlebens* weder einen Hinweis auf noch einen Beleg für einen Zusatznutzen, der einer Zusatzdiagnostik mit der PET zugeschrieben werden könnte. Dies gilt für die Überprüfung von positiven Befunden einer mit Kontrastmittelverstärkten CT-Diagnostik mit einer PET bei Patienten mit Verdacht auf Metastasen nach Resektion des primären KRK im Vergleich zu keiner Überprüfung.

Für denselben Vergleich ergab sich im Hinblick auf die Zielgröße *Vermeidung von überflüssigen Laparotomien* als eine der Komponenten der Morbidität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der zusätzlichen Diagnostik mit der PET. Diese Einschätzung basiert auf dem hohen Verzerrungspotenzial von nur 1 identifizierten Studie mit einem signifikanten Effekt in einer relevanten Größenordnung.

5.3 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

Die Gesamtheit der Ergebnisse aus den Evidenzsynthesen und den ergänzenden Primärstudien zeigte eine hohe Diversität. Diese ergab sich aus der Beschränkung der Studien auf verschiedene Körperregionen einerseits (z. B. Rezidive im Allgemeinen, Lokalrezidive, Lokalrezidive und / oder Narbengewebe, Lebermetastasen, Fernmetastasen, extrahepatische Metastasen, Lungenmetastasen) und den unterschiedlichen diagnostischen Technologien

andererseits (z. B. PET, PET/CT, PET-CT-Fusion, PET-CT side by side, CT, nicht weiter differenzierte konventionelle Diagnostik, konventionelle Diagnostik mit CT / Ultraschall / Koloskopie / Portographie / MRT, alleinige MRT, Immunszintigraphie).

Weil diese Vielfalt kaum belastbare Aussagen zuließ, wurde zum Ersten die Bewertung der diagnostischen Güte auf Basis von Primärstudien um jene Primärstudien ergänzt, die in den Evidenzsynthesen genannt wurden. Zum Zweiten wurden quantitative Analysen auf vergleichende Studien beschränkt – Studien also, die am gleichen Patientenkollektiv sowohl eine Diagnostik mit der PET bzw. PET/CT und eine Diagnostik ohne PET anwendeten und mit dem gleichen geeigneten Referenztest verglichen.

Die Charakterisierung der beiden Informationsquellen wird in den folgenden Abschnitten getrennt für Evidenzsynthesen (Abschnitt 5.3.1) und für Primärstudien (Abschnitt 5.3.2) dargestellt. Die aus beiden Quellen resultierenden Ergebnisse finden sich in Abschnitt 5.4).

5.3.1 Charakteristika der Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

Insgesamt wurden 8 Publikationen zu 6 Evidenzsynthesen in die Analyse der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT einbezogen.

5.3.1.1 Die Fragestellungen und Methodik der einbezogenen Evidenzsynthesen

Die Fragestellungen und Methoden der einbezogenen Evidenzsynthesen sind in Tabelle 11 beschrieben.

Fragestellung

Die Evidenzsynthesen Huebner 2000, Dietlein/Weber 2003 und Watson 2006 widmeten sich direkt der Fragestellung der Anwendung der FDG-PET bei der Diagnostik / dem Staging des rKRK. Die Evidenzsynthese Wiering 2005 untersuchte die Anwendung der FDG-PET bei Lebermetastasen des KRK. Die beiden Evidenzsynthesen MDRC 1996/98 und ICSI 2001 untersuchten die PET bei verschiedenen Tumoren bzw. Karzinomen. Die Evidenzsynthese ICSI 2001 beinhaltet einen Abschnitt zum rKRK, die Evidenzsynthese MDRC 1996/1998 einen Abschnitt zum KRK insgesamt.

Alle Evidenzsynthesen untersuchten ausschließlich die alleinige PET.

Recherche

Die bibliografische Datenbank MEDLINE und die Referenzlisten der identifizierten Artikel wurden in allen Evidenzsynthesen recherchiert, EMBASE in 4 Evidenzsynthesen, weitere Datenbanken wurden nur vereinzelt recherchiert. Es wurden jeweils eigene, ggf. auf anderen Evidenzsynthesen basierte Suchstrategien verwendet. Bei Dietlein/Weber 2003 und Wiering 2005 wurde ergänzend die Suchstrategie von Mijnhout et al. 2000 bzw. 2004 eingesetzt. Die bei den Suchstrategien genannten Stichwörter (Angaben fehlten bei ICSI und MDRC

1996/98) umfassten die PET als untersuchte Technologie und das rKRK als untersuchte Indikation.

Ein- / Ausschlusskriterien

Bei den Einschlusskriterien für Primärstudien wurden die PET als untersuchte Technologie und das rKRK als untersuchte Indikation entweder explizit oder laut Fragestellung der Evidenzsynthese implizit genannt. Einschlusskriterien für den Referenzstandard oder die Vergleichstechnologie wurden in keiner Evidenzsynthese angegeben. In 3 Evidenzsynthesen wurden nur Publikationen auf Englisch einbezogen, in 2 Evidenzsynthesen Abstractpublikationen ausgeschlossen. In MDRC 1996/98 wurden ausschließlich Studien ab 12 Patienten und in Dietlein/Weber 2003 ab 35 Patienten eingeschlossen. Der Studientyp als Einschlusskriterium in Bezug auf ein prospektives bzw. retrospektives Design wurde in keiner Evidenzsynthese verwendet.

Informationsbewertung

Bei den beiden Evidenzsynthesen MDRC 1996/98 und ICSI 2001 wurde die methodische Qualität der Primärstudien jeweils in 4 Grade bzw. 3 Kategorien eingeteilt. Bei Huebner 2000 und in Wiering 2005 wurden spezielle Checklisten zur Bewertung der Studienqualität (zum Teil auch der Validität) eingesetzt. Bei Dietlein/Weber 2003 wurde die interne Validität nach den formalen Kriterien der Evidence-based Medicine (Biasformen), nach den Scores von Lijmer et al. (aus dem Jahr 1999) und von Vamvakas et al. (aus dem Jahr 1998), nach EMA-Kriterien („Points to Consider on the Evaluation of Diagnostic Agents“) und den Vorgaben des Ausschusses Krankenhaus (Vorläufer des G-BA) bewertet. In Watson 2006 gab es einen Hinweis auf die unterschiedliche Qualität der Studien, jegliche Angaben zu ihrer Bewertung fehlten allerdings.

Vergleiche

Alle Evidenzsynthesen lieferten ausschließlich Ergebnisse zur alleinigen PET verglichen mit unterschiedlichen Technologien ohne PET. In Dietlein/Weber 2003 und in Wiering 2005 wurde bei der Informationssynthese die PET mit der CT verglichen, in Watson 2006 mit konventioneller Diagnostik (nicht näher definiert). In den beiden Evidenzsynthesen MDRC 1996/98 und ICSI 2001 sind die Ergebnisse zur Vergleichstechnologie nur für die einzelnen Studien angegeben. Huebner 2000 untersuchte keine Vergleiche.

Referenzstandard

Angaben zum Referenzstandard in den Studien fehlten in 3 Evidenzsynthesen (Huebner 2000, Watson 2006, Wiering 2005). In den beiden Evidenzsynthesen MDRC 1996/98 und ICSI 2001 sowie in der Evidenzsynthese Dietlein/Weber 2003 wurden diese explizit für die einzelnen Studien genannt. In den beiden Evidenzsynthesen wurden die Histologie und / oder Verlaufsuntersuchung nicht in allen Studien eingesetzt. Bei Dietlein/Weber 2003 wurden in allen Studien die Histologie und / oder Verlaufsuntersuchung, in 1 Studie zusätzlich auch eine andere Bildgebung als Referenztest eingesetzt.

Informationssynthese

Aus den Evidenzsynthesen ICSI 2001 und MDRC 1996/98 konnten für den vorliegenden Bericht nur Ergebnisse der Primärstudien übernommen werden. Aus Huebner 2000 wurden sowohl die Ergebnisse einzelner Studien als auch jene der Informationssynthese zur Sensitivität und Spezifität mit 95 %-Konfidenzintervallen für die Ganzkörperuntersuchung sowie die Leber- und Lokal- / Beckenregion auf Patientenbasis extrahiert. Die Leber betreffend präsentierte Huebner 2000 zusätzlich Ergebnisse auf Basis von Läsionen und Einzeluntersuchungen die im vorliegenden Bericht keine Berücksichtigung fanden. Bei der Berechnung der Testgüte auf Basis von Einzeluntersuchungen, wurden auch mehrere Untersuchungen am gleichen Patienten einbezogen. Eine Begründung dafür wurde nicht angegeben. Die Gesamtergebnisse für Sensitivität und Spezifität wurden anhand von gewichteten Mittelwerten berechnet. Die 95 %-Konfidenzintervalle basierten jedoch auf den aufaddierten Vierfeldertafeln der Studien. Bei Wiering 2005 wurden die Daten für die Sensitivität und Spezifität aus den Vierfeldertafeln einzelner Studien aufaddiert und 95 %-Konfidenzintervalle errechnet, allerdings nur auf Läsionenbasis. Bei Dietlein/Weber 2003 werden die Mittelwerte für die Sensitivität und Spezifität mit 95 %-Konfidenzintervallen für die Ganzkörperuntersuchung auf Patientenbasis angegeben sowie die Werte für die Sensitivität und Spezifität aus den einzelnen Studien für Ganzkörperuntersuchungen auf Patientenbasis und für Regionen auf Läsionenbasis. Die Methode der Informationssynthese wurde nicht beschrieben. Bei Watson 2006 sind die Durchschnittswerte für die Sensitivität und Spezifität im Text erwähnt (ohne 95 %-Konfidenzintervalle, ohne Beschreibung der Berechnungsmethodik), obwohl explizit mit der gefundenen Heterogenität begründet wurde, warum eine quantitative Informationssynthese als nicht sinnvoll erachtet wurde.

Letztlich fand sich in keiner der eingeschlossenen Evidenzsynthesen eine belastbare Meta-Analyse (z. B. im Sinne von gewichteten Mittelwerten) mit adäquaten Konfidenzintervallen.

Tabelle 11: Fragestellung und Methodik der systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte

Evidenzsynthese, Fragestellung	Literaturrecherche	Ein- / Ausschlusskriterien, Studienselektion	Studienbewertung	Informationssynthese
Dietlein/Weber 2003 FDG-PET beim rKRK	<u>Quellen:</u> MEDLINE, EMBASE, DIMDI, CancerLit, bestehende HTA-Berichte, Handsuche in Referenzlisten der beschafften Literatur <u>Suchstrategie:</u> Stichwörter aus bestehenden HTA-Berichten, ergänzt durch das Suchverfahren von Mijnhout et al. 2000 <u>Zeitraum:</u> 01.01.1998–30.03.2003	<u>Einschlusskriterien:</u> Studienpublikationen zur PET bei Rezidivdiagnostik / Rezidivstaging des rKRK (laut Fragestellung) <u>Ausschlusskriterien:</u> Comments, Editorials, Letters, tierexperimentelle Studien, Studien mit ≤ 35 Patienten <u>Selektion:</u> Keine Angaben zur Selektion durch 2 Reviewer	Die interne Validität wurde nach den formalen Kriterien der Evidence-based Medicine (Biasformen) sowie mit Scores von Lijmer et al. 1999 und Vamvakas 1998 bewertet. Anschließend wurden die EMA-Kriterien eingesetzt. Nur Studien, die diese Kriterien erfüllten, wurden für die Beurteilung der FDG-PET berücksichtigt. Bewertung des Evidenzgrades validierter Studien nach der VHA und dem Ausschuss Krankenhaus ^a	Berechnung der mittleren Sensitivität und Spezifität (mit 95 % KI), die Methode ist nicht beschrieben Berechnung der mittleren positiven und negativen Likelihood Ratios (LR+ und LR-) PET vs. CT
Huebner 2000 FDG-PET zur Erkennung eines rKRK	<u>Quellen:</u> Datenbank MEDLINE sowie Handsuche in Referenzlisten der Übersichtsartikel <u>Suchstrategie:</u> 3 Suchstrategien in der Publikation präsentiert <u>Zeitraum:</u> 01/1990–04/1999	<u>Einschlusskriterien:</u> Artikel über Primärstudien zur PET bei der Diagnostik des rKRK (nach Entfernung des Primärtumors durch Operation). Artikel ausschließlich aus englischsprachigen Zeitschriften <u>Ausschlusskriterien:</u> Abstracts <u>Selektion:</u> Keine Angaben zur Selektion durch 2 Reviewer	Die Validitätsbewertung erfolgte indirekt anhand von 7 speziell entwickelten Checklisten zur Berichtsqualität. Bewertung unabhängig durch 5 Reviewer, Uneinigkeiten wurden durch Konsensus aufgelöst	2 Methoden zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität: <ul style="list-style-type: none">• Addition der Daten aller Vierfeldertafeln und anschließende Auswertung• Aggregation der gewichteten Mittelwerte für Sensitivität und Spezifität Die Berechnung der ROC-Kurve war ebenfalls geplant, aber für die vorliegenden Daten nicht anwendbar.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Fragestellung und Methodik der systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte (Fortsetzung)

Evidenzsynthese, Fragestellung	Literaturrecherche	Ein- / Ausschlusskriterien, Studienselektion	Studienbewertung	Informationssynthese
ICSI 2001 PET bei ausgewählten Tumoren mit einem Abschnitt zum rKRK	<u>Quellen:</u> Datenbanken MEDLINE und PREMEDLINE sowie Handsuche in Referenzlisten der identifizierten Artikel <u>Suchstrategie:</u> – <u>Zeitraum:</u> –	<u>Einschlusskriterien:</u> Artikel über Primärstudien zur PET beim rKRK (laut Fragestellung). Keine expliziten Angaben zu Kriterien zum Einschluss der Primärstudien <u>Selektion:</u> Keine Angaben zur Selektion durch 2 Reviewer	Die Studienpublikationen wurden hinsichtlich ihrer methodischen Qualität und externen Übertragbarkeit bewertet und entsprechend in 3 Kategorien aufgeteilt.	Die Informationssynthese erfolgte ausschließlich qualitativ Die ermittelte Evidenz wurde auf Basis der festgelegten Kriterien zur Studienqualität und Übertragbarkeit in 4 Empfehlungsgrade eingeteilt.
MDRC 1996/98 FDG-PET bei Karzinomen mit Abschnitt zur PET beim KRK (Bewertung für rKRK nicht getrennt)	<u>Quellen:</u> Datenbanken MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE, Current Contents und BIOSIS sowie Handsuche in Referenzlisten der identifizierten Artikel <u>Suchstrategie:</u> Keine Stichwörter <u>Zeitraum:</u> Bis 12/1998	<u>Einschlusskriterien:</u> Artikel über Primärstudien (nur die aktuellste Publikation) zur PET beim KRK aus englischsprachigen Zeitschriften mit Peer Review. Mindestens 12 Patienten mit der Krankheit <u>Selektion:</u> Keine Angaben zur Selektion durch 2 Reviewer	Bewertung methodischer Qualität und entsprechende Einteilung in 4 Grade Im Falle mangelnder Qualität wurde die Studie als unzureichend für die Unterstützung der klinischen Entscheidungen eingestuft.	Die Informationssynthese erfolgte wegen mangelnder Studienqualität und hoher Studienheterogenität ausschließlich qualitativ.
Watson 2006 PET beim rKRK	<u>Quellen:</u> Datenbanken PubMed, MEDLINE und EMBASE sowie Handsuche in Referenzlisten der relevanten Artikel <u>Suchstrategie:</u> Stichwörter genannt <u>Zeitraum:</u> –	<u>Einschlusskriterien:</u> Artikel zur Anwendung der PET im Management des KRK <u>Ausschlusskriterien:</u> Abstract und nicht auf Englisch publizierte Studien <u>Selektion:</u> Keine Angaben zur Selektion durch 2 Reviewer	Zwar gibt es im Artikel Hinweise auf eine unterschiedliche Qualität und Heterogenität der Studien, jegliche Angaben zur Bewertung der Studiengültigkeit fehlen aber in der Publikation.	Trotz eines Hinweises auf die Heterogenität der Studien und der Ablehnung einer quantitativen Informationssynthese werden Durchschnittswerte für die Sensitivität und Spezifität PET versus konventionelle Diagnostik angegeben.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Fragestellung und Methodik der systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte (Fortsetzung)

Evidenzsynthese, Fragestellung	Literaturrecherche	Ein- / Ausschlusskriterien, Studienselektion	Studienbewertung	Informationssynthese
Wiering 2005 PET bei rezidivierenden Lebermetastasen des KRK	<u>Quellen:</u> Datenbanken MEDLINE und EMBASE <u>Suchstrategie:</u> 1. Suchstrategie mit MeSH-Terms (5 Suchblöcke in Publikation präsentiert), 2. Suchstrategie nach Mijnhout 2004 <u>Zeitraum:</u> Bis 01/2004	<u>Einschlusskriterien:</u> Impact der FDG-PET auf klinisches Management (KRK) oder Rezidivstaging (rKRK) <u>Selektion:</u> Keine Angaben zur Selektion durch 2 Reviewer	Für die Bewertung der Studienqualität (einschließlich Studienvalidität) wurde eine spezielle Checkliste mit 5 gewichteten Domänen und Items entwickelt und anhand des Scores bewertet.	Auswertungen ausschließlich läsionsbasiert: Berechnung der <i>gepoolten</i> Sensitivität und Spezifität (korrigiert für die unterschiedliche Patientenzahl je Studie) aus den Daten der Vierfeldertafel aller sowie der 6 Studien mit einem Score ≥ 10 Punkte über dem Mittelwert.
-: keine Angaben; VHA: Veterans Health Administration; EMA: European Medicines Agency a: Vorläufer des G-BA				

5.3.1.2 Methodische Qualität der Evidenzsynthesen

Die zusammenfassende Bewertung nach Oxman und Guyatt wird in Tabelle 12 präsentiert. 5 der eingeschlossenen 6 Evidenzsynthesen erhielten lediglich die Mindestpunktzahl von 5 im Bewertungsscore und haben sich damit nur knapp für den Einschluss in den vorliegenden Bericht qualifiziert. 1 Evidenzsynthese erzielte 6 Punkte (Dietlein/Weber 2003).

Die Angaben zur Suchmethodik waren in allen Evidenzsynthesen vorhanden, allerdings in 2 Evidenzsynthesen inkomplett: Bei ICSI 2001 und MDRC 1996/98 fanden sich keine Angaben zu Suchbegriffen. Angaben zum Zeitraum der Recherche fehlten wiederum bei ICSI 2001 und in Watson 2006. Explizite Angaben zu den Ein- und Ausschlusskriterien fehlten in 1 systematischen Übersicht (ICSI 2001) und in 2 weiteren (Dietlein/Weber 2003 und Watson 2006) wurden diese nicht ausreichend präzisiert. Diese waren jedoch aus der Fragestellung indirekt ableitbar. Die Durchführung einer umfassenden Literaturrecherche kann nur für die systematischen Übersichten Dietlein/Weber 2003 und Watson 2006 angenommen werden.

Die Frage, ob Bias bei der Studienselktion vermieden wurde, konnte für keine Evidenzsynthese sicher beantwortet werden, da in keiner Evidenzsynthese beschrieben wurde, dass die Studienselktion durch 2 unabhängige Reviewer vorgenommen wurde.

Die Validität der eingeschlossenen Studien wurde nur in der systematischen Übersicht Dietlein/Weber 2003 nach angemessenen Kriterien bewertet, für andere Publikationen war diese Frage nicht zu beantworten.

Angaben zu den Methoden der Informationssynthese relevanter Studien wurden in 2 Evidenzsynthesen nicht ausreichend berichtet (Dietlein/Weber 2003, Watson 2006, siehe auch Abschnitt 5.3.1.1). Bei Watson 2006 wurden trotz der Aussage über die Ablehnung einer statistischen Auswertung Mittelwerte berechnet. Bei Huebner 2000 wurden die Daten für die Sensitivität und Spezifität aus den Vierfeldertafeln einzelner Studien aufaddiert und daraus 95 %-Konfidenzintervalle für den Mittelwert abgeleitet. Dieses Vorgehen unterstellt eine Homogenität der Studien und scheint somit keine adäquate Methode darzustellen.

Die Informationssynthesen beruhen entweder auf einer qualitativen Beschreibung der Ergebnisse oder auf unsicheren quantitativen Verfahren, sodass die Informationssynthesen für keine Evidenzsynthese als quantitativ belastbar eingestuft werden konnten.

Tabelle 12: Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung der einbezogenen Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt

Evidenzsynthesen	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8	K9	Gesamt
Dietlein/Weber 2003	+	+	+/-	#	+	+	+/-	+/-	n. r.	6
Huebner 2000	+	#	+	#	+	#	+	#	n. r.	5
ICSI 2001	+/-	#	+/-	#	+	#	+	+	n. r.	5
MDRC 1996/98	+	#	+	#	+	#	+	+	n. r.	5
Watson 2006	+/-	+	+/-	#	+/-	#	+/-	#	n. r.	5
Wiering 2005	+	#	+	#	+	#	+	#	n. r.	5
+: Kriterium trifft zu (Antwortkategorie „yes“); -: Kriterium trifft nicht zu (Antwortkategorie „no“); +/-: Kriterium trifft teilweise zu (Antwortkategorie „partially“); #: nicht beantwortbar (Antwortkategorie „can't tell“); n. r.: Kriterium nicht relevant. K1–K9: Qualitätskriterien nach Oxman & Guyatt (Anhang D); K10: Gesamtbewertung (1–7 entsprechend „extensive flaws – minor flaws“)										

5.3.1.3 Datengrundlage der Evidenzsynthesen

Die in den Evidenzsynthesen berücksichtigten diagnostischen Studienpublikationen sind in der Tabelle 13 aufgelistet. Die genaue Zahl der eingeschlossenen Primärstudien ist wegen Mehrfach- und Folgepublikationen einiger Studien und wegen der unscharfen Trennung von Studien zur diagnostischen Güte und Studien ausschließlich mit Managementendpunkten nicht genau zu bestimmen. Einige Studienpublikationen wurden in alle Evidenzsynthesen einbezogen, die meisten nur in einigen. Hauptgrund für die fehlende Einbeziehung war das Datum bzw. der Zeitraum der Recherche. Weitere Gründe blieben überwiegend unklar, sind möglicherweise durch unterschiedliche Einschlusskriterien (z. B. minimale Patientenzahl) in den Evidenzsynthesen oder die Vorlage von Folgepublikationen für eine Studie zu erklären. Es wurde davon ausgegangen, dass alle relevanten Studien bis Ende 2002 bereits in den ausgewählten systematischen Übersichten identifiziert wurden.

Die Evidenzsynthesen MDRC 1996/98 und ICSI 2001 sowie die Evidenzsynthese Huebner 2000 hatten Studien bis 1998 bzw. 1999 einbezogen, die Evidenzsynthesen Dietlein/Weber 2003, Wiering 2005 und Watson 2006 Studien bis 2002 bzw. 2004. Eine der älteren Evidenzsynthesen, ICSI 2001, wurde bereits im April 2005 vom ICSI als inaktiviert gekennzeichnet, was bedeutet, dass keine weitere Aktualisierung der Übersicht erfolgen wird. Wesentliche Aspekte der einbezogenen Evidenzsynthesen sind in Tabelle 11 beschrieben.

Angaben zum Typ der einbezogenen Studien in Bezug auf das prospektives bzw. retrospektive Design wurden bei Dietlein/Weber 2003, ICSI 2001 und bei MDRC 1996/98 präsentiert (siehe Tabelle 14). In den gleichen 3 Evidenzsynthesen wurden in allen einbezogenen Studien Patienten mit Verdacht auf ein rKRK, in einigen Studien auch mit gesichertem rKRK untersucht, für weitere Evidenzsynthesen fehlten diese Angaben.

Tabelle 13: Studienspiegel der in die Evidenzsynthesen eingeschlossenen, analysierten Studien und für den vorliegenden Bericht relevanten Studien

Studie (chronologisch)	Evidenzsynthesen														
	ES mit Studien ≤ 1999 (Recherchezeitraum)						ES mit Studien ≤ 2003 (Recherchezeitraum)								
	MDRC 1996/98			Huebner 2000			ICSI 2001			Dietlein/ Weber 2003	Wiering 2005	Watson 2006			
	(≤ 12/1998)			(01/1990–04/1999)			(–)			(01/1997–03/2003)	(≤ 01/2004)	(–)			
Ein.	Anal.	Rel.	Ein.	Anal.	Rel.	Ein.	Anal.	Rel.	Ein.	Anal.	Rel.				
Strauss 1989	+	+	+	R			?		R		?	+	+	+	
Schlag 1989	+	+	+	R			?		R		?	+	+	+	
Ito 1992	+	+	+	?			?		R		?	+	+	+	
Falk 1994	+	+	- ^a	?			?		R		?	?			
Beets 1994	+	+	- ^d	+	-		+	+	- ^c	R		+	+	- ^d	
Schiepers 1995	+	+	- ^e	+	-		+	+	- ^e	R		+	+	- ^e	
Vitola 1996	+	+	+	+	+	+	?			R		+	+	- ^d	
Lai 1996	+	+	+	+	+	+	+	+	+	R		+	+	- ^d	
Delbeke 1997	+	+	- ^d	+	+	+	+	+	- ^d	+	+	- ^d	+	+	- ^d
Delbecke 1998	?			?			?			?		+	+	- ^d	
Keogan 1997	?			+	+	+	?			?		?			
Ogunbiyi 1997	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	- ^d	
Ruhlmann 1997	?			+	+	+	?			?		?			
Flanagan 1998	+	+	+	+	+	+	?			?		+	+	- ^d	
Yasuda 1998	?			?			?			?		+	+	- ^d	
Valk 1999	R			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	- ^d	
Boykin 1999	R			R?			R?			?		+	+	- ^d	
Flamen 1999	R			+	+	+	R?			+	-	+	+	- ^d	
Fong 1999	R			R?			R?			+	-	+	+	- ^d	
Whiteford 2000	R			R			R			+	+	+	+	- ^d	
Staib 2000	R			R			R			+	+	+	+	- ^d	
Imdahl 2000	R			R			R			+	-	+	+	- ^d	
Iwata 2000	R			R			R			?		+	+	-	

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Studienspiegel der in die Evidenzsynthesen eingeschlossenen, analysierten Studien und für den vorliegenden Bericht relevanten Studien (Fortsetzung)

Studie (chronologisch)	Evidenzsynthesen												
	ES mit Studien ≤ 1999 (Recherchezeitraum)						ES mit Studien ≤ 2003 (Recherchezeitraum)						
	MDRC 1996/98		Huebner 2000		ICSI 2001		Dietlein/Weber 2003		Wiering 2005		Watson 2006		
	(≤ 12/1998)		(01/1990–04/1999)		(–)		(01/1997–03/2003)		(≤ 01/2004)		(–)		
	Ein.	Anal.	Rel.	Ein.	Anal.	Rel.	Ein.	Anal.	Rel.	Ein.	Anal.	Rel.	
Zhuang 2000	R			R			?			+	+	– ^d	?
Imbriaco 2000	R			R			?			+	+	– ^d	?
Arulampalam 2001	R			R			+	+	+	+	+	– ^d	+
Hung 2001	R			R			?			+	+	– ^d	+
Johnson 2001	R			R			?			+	+	– ^d	?
Flamen 2001	R			R			+	–		+	+	– ^d	?
Strasberg 2001	R			R			?			+	+	– ^d	?
Topal 2001	R			R			?			+	+	– ^d	?
Lonneux 2002	R			R			+	+	+	+	+	– ^d	+
Langenhoff 2002	R			R			?			+	+	– ^d	?
Ruers 2002	R			R			+	–		+	+	– ^d	?
Rydzewski 2002	R			R			?			+	+	– ^d	?
Rohren 2002	R			R			?			+	+	– ^d	?
Kalff 2002	R			R			+	–		?			?
Simo 2002	R			R			+	–		+	+	– ^d	?
Desai 2003	R			R			R?			+	+	– ^d	?
Even-Sapir 2004	R			R			R			R			+
Gesamt:	11	11	7	11	9	9	6	6	3	14	6	5	32
–: keine Angaben; +: keinbezogen; ?: Gründe für fehlende Einbeziehung unklar; Anal.: analysierte Studien; Ein.: eingeschlossene Studien; ES: Evidenzsynthese; R: nicht erfasst durch Recherchezeitraum; R?: nicht erfasst durch Recherchezeitraum oder Gründe für fehlende Einbeziehung unklar; Rel.: für diesen Bericht relevante Studien a: Indikation Primärstaging b: Zielgröße Patientenmanagement c: Referenzstandard CT für den vorliegenden Bericht nicht akzeptabel d: Es wurde in der IS nur die Region berichtet, die auf Läsionen basiert ausgewertet wurde. e: Auswertung auf Basis von Untersuchungen mit mehreren Untersuchungen am gleichen Patienten Kursiv gesetzte Studien waren für den vorliegenden Bericht nicht relevant.													

Die Evidenzsynthese Dietlein/Weber 2003 schloss insgesamt 14 Studien ein, von denen 6 analysiert wurden. Von diesen lieferten 5 Studien Ergebnisse zur Ganzkörperuntersuchung auf Patientenbasis und wurden für den vorliegenden Bericht ausgewertet. Eine der eingeschlossenen Studien (Delbeke 1997) berichtete Ergebnisse auf Läsionenbasis, die im vorliegenden Bericht nicht dargestellt werden.

Bei Huebner 2000 wurden insgesamt 11 Studien eingeschlossen, 10 davon zur diagnostischen Güte. In einer Studie wurden mit dem Hinweis auf eine lediglich qualitative Analyse des Einflusses auf das Patientenmanagement (Beets 1994) die Ergebnisse in der Evidenzsynthese nicht dargestellt. Von den 10 Studien zur diagnostischen Güte lieferten 5 Studien Ergebnisse zur Rezidiverkennung, 4 zu Lebermetastasen und 4 Studien zu lokalen bzw. Beckenrezidiven. Zu den beiden letzteren Indikationen wurde jeweils 1 Studie nicht dargestellt, da die Ergebnisse nicht auf Patienten bezogen wurden, sondern auf durchgeführte Untersuchungen, die teilweise mehrfach am selben Patienten durchgeführt worden waren (Schiepers 1995), sodass letztlich 9 Studien in vorliegenden Bericht berücksichtigt werden konnten.

Die Evidenzsynthese ICSI 2001 hatte 6 Studien eingeschlossen. Von diesen konnten für den vorliegenden Bericht 3 Studien nicht berücksichtigt werden (Beets 1994, Schiepers 1995, Delbeke 1997). Die verbleibenden 3 Studien berichteten Ergebnisse zur diagnostischen Güte. Von diesen lieferte 1 Studie Ergebnisse zur Rezidiverkennung, 1 zu Lokalrezidiven und 1 zu Lebermetastasen. Zu allen Indikationen wurden die Ergebnisse mit jenen der CT verglichen.

Bei MDRC 1996/98 wurden 11 Studien zur PET eingeschlossen. Von den Studien, die Ergebnisse mit überlappenden Patientenkollektiven berichteten (2x), wurde in Tabelle 15 nur die jeweils aktuellere Studie betrachtet. Studien, die auf Basis von Läsionen bzw. von Untersuchungen (mit jeweils mehrfacher Auswertung der gleichen Patienten) ausgewertet wurden (2x), fanden keine Berücksichtigung im vorliegenden Bericht. Es verblieben 7 Studien, die für diesen Bericht relevant waren. Von diesen verglichen 4 die Ergebnisse der PET mit denen anderer diagnostischer Maßnahmen (Vergleich mit CT, CT-Portographie¹, MRI, Immunoszintigraphie²).

Bei Watson 2006 wurden zu 4 unterschiedlichen Indikationen insgesamt 21 Studien eingeschlossen, von denen 18 für den vorliegenden Bericht relevant waren (mit Überlappungen mit anderen Evidenzsynthesen): Fernmetastasen (9 x), Lokalrezidive allgemein (8 x), Lokalrezidive bei unklarer Raumforderung im CT (6 x, in Tabelle 15 als *Lokal / Narbe* bezeichnet) und Lebermetastasen (6 x). Da zahlreiche Studien mehr als eine Indikation analysierten, übersteigt die Summe der relevanten Ergebnisse die Summe der relevanten Studien. In der Evidenzsynthese wurden jeweils Durchschnittswerte für die Sensitivität und Spezifität berichtet (siehe Abschnitt 5.3.1.1). Da in allen Vergleichen auch Studien in die Auswertung

¹Eine auf die Pfortader beschränkte CT-Diagnostik nach vorausgehender Kontrastmittelgabe direkt in die Leber versorgenden Gefäße (Arteria mesenterica superior oder A. Lienalis)

² Entspricht der Szintigraphie mit radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpern

einbezogen wurden, die in diesem Bericht keine Berücksichtigung erfahren haben (z. B. Auswertung auf Basis von Läsionen / Untersuchungen), werden die jeweiligen Einzelstudien-ergebnisse ohne Durchschnittswerte in Tabelle 15 dargestellt.

Die Ergebnisse der Evidenzsynthese Wiering 2005 wurden auf Basis von Läsionen berechnet und werden deshalb in diesem Bericht nicht dargestellt.

Tabelle 14: Datengrundlage der systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte und der für diesen Bericht relevanten Studien

IS	Anzahl relevanter Studien, Design (Einschluss bis)	Patienten	Index-, Vergleichstest, Referenzstandard		
			Indextest	Vergleichstest	Referenztest
Dietlein / Weber 2003	5 von 6 3x prospektiv 2x retrospektiv (2002)	In allen Studien Pat. mit Verdacht auf rKRK, 2x auch gesichertes rKRK	PET	5x CT	4x Histologie / Verlauf, 1x Histologie / andere Bildgebung / Verlauf
Huebner 2000	9 von 11 – (1999)	–	PET	Nicht untersucht	–
ICSI 2001	3 von 6 1x retrospektiv 2x keine Angaben (1999)	In allen Studien Pat. mit Verdacht auf rKRK, 3x auch gesichertes rKRK	PET	6x CT	3x Histologie / Verlauf
MDRC 1996/98	7 von 11 6x retrospektiv 1x keine Angaben (1998)	In allen Studien Pat. mit Verdacht auf rKRK, 1x auch gesichertes rKRK	PET	1x Immunszintigraphie, 2x MRI, 1x CT, 1x CT-Portographie	7x Histologie / Verlauf
Watson 2006	18 von 21 – (2002)	–	PET	13x konv. Diagnostik (nicht näher definiert)	–
Wiering 2005	0 von 32 ^a – (2003)	– ^a	PET	24x CT	–
konv.: konventionell					
a: Auswertung basierte auf Läsionen					

5.3.2 Ergebnisse der Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT anhand von Evidenzsynthesen

Diagnostische Güte

Es wurden insgesamt 6 Evidenzsynthesen in den Bericht eingeschlossen. Die Auswertungen auf Läsionenbasis (bei Wiering 2005 ausschließlich) werden nicht dargestellt. Sofern in den systematischen Übersichten Einzelergebnisse aggregiert worden waren, werden die aggregierten Schätzer nur dann dargestellt, wenn alle zugrunde liegenden Studien zur

entsprechenden Fragestellung auch den unter Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien entsprachen (z. B. vollständig ableitbare Vierfeldertafeln) und nicht auf der Basis von Läsionen bzw. Untersuchungen ausgewertet worden waren. Andernfalls wurden stattdessen die Einzelergebnisse der geeigneten Primärstudien aus der Evidenzsynthese übernommen und dargestellt.

Die explizite Frage nach der Testgüte der PET bezüglich des Stagings von Rezidiven fand sich unter den eingeschlossenen systematischen Übersichten nicht. Vielmehr fand sich (teilweise) eine Unterscheidung zwischen Ganzkörperuntersuchungen und regional / organbegrenzten Untersuchungen zur Rezidivdiagnostik. Von insgesamt 6 eingeschlossenen Evidenzsynthesen lieferten nur 2 aggregierte Ergebnisse, die nicht auch Studien enthielten, die auf der Basis von Läsionen oder von Untersuchungen erstellt worden waren.

Insgesamt fanden sich hinsichtlich der berichteten Vierfeldertafeln keine Diskrepanzen zwischen den Evidenzsynthesen, sofern dieselbe Studie in mehr als einer Evidenzsynthese berichtet wurde. Detaillierte Ergebnisse der einzelnen Evidenzsynthesen finden sich in Tabelle 15.

Die gemeinsame Betrachtung aller Ergebnisse zu vergleichenden diagnostischen Studien sowohl aus den Evidenzsynthesen als auch aus den durch die Ergänzungsrecherche identifizierten Primärstudien wurden in Abschnitt 5.4 vorgenommen. In den Evidenzsynthesen wurden 12 vergleichende Studien identifiziert (Arulampalam 2001, Beets 1994, Flamen 1999, Fong 1999, Hung 2001, Keogan 1997, Lai 1996, Lonneux 2002, Ogunbiyi 1997, Staib 2000, Valk 1999, Whiteford 2000). Für 9 der Studien konnte aufgrund der (pauschalen) Einschätzung der Evidenzsynthesen zur Studienvalidität angenommen werden (siehe auch Abschnitt 6.2), dass diese ein überwiegend hohes Verzerrungspotenzial aufwiesen. Für 3 Studien (aus Watson 2006) lag keine Einschätzung Evidenzsynthese zur Studienvalidität vor. Insgesamt wurde angenommen, dass das Verzerrungspotenzial der 12 vergleichenden Studien aus den Evidenzsynthesen als überwiegend hoch einzuschätzen ist.

Prognostische Güte

Es gab keine Daten in den systematischen Übersichten zur prognostischen Güte der PET bei der Rezidivdiagnostik / dem Rezidivstaging des rKRK.

Tabelle 15: Ergebnisse der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET

ES	Studie	Region	Technik	Synthese ^c	Ergebnisse auf Patientenbasis									
					Vierfeldertafeln					Präv. ^a	Testgüte: Sensitivität, Spezifität in %			
					RP	FN	RN	FP	N		Sens.	95 %-KI	Spez.	95 %-KI
Dietlein 2003	Arulampalam 2001	Rezidiv ^b	PET		28	2	7	5	42	71,4	93,3	[77,9;99,2]	58,3	[27,7;84,8]
	Lonneux 2002				66	2	8	3	79	86,1	97,1	[89,8;99,6]	72,7	[39,0;94,0]
	Staib 2000				57	1	38	4	100	58,0	98,3	[90,8;100,0]	90,5	[77,4;97,3]
	Valk 1999				96	5	11	3	115	87,8	95,0	[88,8;98,4]	78,6	[49,2;95,3]
	Whiteford 2000				76	11	15	7	109	79,8	87,4	[78,5;93,5]	68,2	[45,1;86,1]
					Aggregiert ^c						94	[91;96]	78	[69;86]
Arulampalam 2001	Arulampalam 2001	Rezidiv ^b	CT		22	8	9	3	42	71,4	73,3	[54,1;87,7]	75,0	[42,8;94,5]
	Lonneux 2002				42	26	4	7	79	86,1	61,8	[49,2;73,3]	36,4	[10,9;69,2]
	Staib 2000				39	4	26	10	79	54,4	90,7	[77,9;97,4]	72,2	[54,8;85,8]
	Valk 1999				79	22	7	7	115	87,8	78,2	[68,9;85,8]	50,0	[23,0;77,0]
	Whiteford 2000				49	25	16	11	101	73,3	66,2	[54,3;76,8]	59,3	[38,8;77,6]
					Aggregiert ^c						73	[68;78]	62	[52;72]

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET (Fortsetzung)

ES	Studie	Region	Technik	Synthese ^e	Ergebnisse auf Patientenbasis									
					Vierfeldertafeln					Präv. ^a	Testgüte: Sensitivität, Spezifität in %			
					RP	FN	RN	FP	N		Sens.	95 %-KI	Spez.	95 %-KI
Huebner 2000	Delbeke 1997	Rezidiv	PET		54	1	5	1	61	90,2	98,2	[90,3;100,0]	83,3	[35,9;99,6]
	Flanagan 1998			15	0	5	2	22	68,2	100,0	[78,2;100,0]	71,4	[29,0;96,3]	
	Ruhlmann 1997			46	0	9	4	59	78,0	100,0	[92,3;100,0]	69,2	[38,6;90,9]	
	Valk 1999			96	5	11	3	115	87,8	95,0	[88,8;98,4]	78,6	[49,2;95,3]	
	Vitola 1996			18	1	4	1	24	79,2	94,7	[74,0;99,9]	80,0	[28,4;99,5]	
	Aggregiert ^c			22						97,0	[94,9;99,2]	75,6	[63,0;88,1]	
	Aggregiert ^d	9	7	34	11	281	83,4	97,1	-	77,1	-			
	Flamen 1999	Leber	PET		45	1	57	0	103	44,7	97,8	[88,5;99,9]	100,0	[93,7;100,0]
	Lai 1996			28	0	4	2	34	82,4	100,0	[87,7;100,0]	66,7	[22,3;95,7]	
	Ogunbiyi 1997			22	1	35	0	58	39,7	95,7	[78,1;99,9]	100,0	[90;100,0]	
Valk 1999	54			3	58	0	115	49,6	94,7	[85,4;98,9]	100,0	[93,8;100,0]		
			Spannweite							94,7-100,0		66,7-100,0		
Flamen 1999	Lokal / Becken	PET		31	2	69	0	102	32,4	93,9	[79,8;99,3]	100,0	[94,8;100,0]	
Keogan 1997			12	1	4	1	18	72,2	92,3	[64,0;99,8]	80,0	[28,4;99,5]		
Ogunbiyi 1997			19	2	26	0	47	44,7	90,5	[69,6;98,8]	100,0	[86,8;100,0]		
Valk 1999			30	1	81	3	115	27,0	96,8	[83,3;99,9]	96,4	[89,9;99,3]		
			Spannweite							92,3-96,8		80,0-100,0		

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET (Fortsetzung)

ES	Studie	Region	Technik	Synthese ^c	Ergebnisse auf Patientenbasis									
					Vierfeldertafeln					Präv. ^a	Testgüte: Sensitivität, Spezifität in %			
					RP	FN	RN	FP	N		Sens.	95 %-KI	Spez.	95 %-KI
ICSI 2001	Valk 1999	Rezidiv	PET		96	5	11	3	115	87,8	95,0	[88,8;98,4]	78,6	[49,2;95,3]
	Valk 1999		CT		79	22	7	7	115	87,8	78,2	[68,9;85,8]	50,0	[23,0;77,0]
	Ogunbiyi 1997	Lokal	PET		19	2	26	0	47	44,7	90,5	[69,6;98,8]	100,0	[86,8;100]
	Ogunbiyi 1997		CT		12	9	21	5	47	44,7	57,1	[34,0;78,2]	80,8	[60,6;93,4]
	Lai 1996	Leber	PET		25	2	4	3	34	79,4	92,6	[75,7;99,1]	57,1	[18,4;90,1]
	Lai 1996		CT		27	0	1	6	34	79,4	100,0	[87,2;100,0]	14,3	[0,4;57,9]
MDRC 1996/98	Ogunbiyi 1997	Leber	PET		22	1	35	0	58	39,7	95,7	[78,1;99,9]	100,0	[90,0;100,0]
	Vitola 1996				18	1	5	0	24	79,2	94,7	[74,0;99,9]	100,0	[47,8;100]
	Lai 1996				25	2	4	3	34	79,4	92,6	[75,7;99,1]	57,1	[18,4;90,1]
			Spannweite								92,6–95,7		57,1–100,0	
	Ogunbiyi 1997		CT		17	6	30	5	58	39,7	73,9	[51,6;89,8]	85,7	[69,7;95,2]
	Lai 1996		CT		27	0	1	6	34	79,4	100,0	[87,2;100,0]	14,3	[0,4;57,9]
	Vitola 1996		CT Portographie		19	0	2	3	24	79,2	100,0	[82,4;100,0]	40,0	[5,3;85,3]
	Lai 1996		MRT		27	0	6	1	34	79,4	100,0	[87,2;100,0]	85,7	[42,1;99,6]
			Spannweite								73,9–100,0		14,3–85,7	
	Flanagan 1998	Lokal	PET		15	0	5	2	22	68,2	100,0	[78,2;100,0]	71,4	[29;96,3]
	Strauss 1989	Loka l / Narbe	PET		20	1	8	0	29	72,4	95,2	[76,2;99,9]	100,0	[63,1;100,0]
	Schlag 1989				10	2	6	0	18	66,7	83,3	[51,6;97,9]	100,0	[54,1;100,0]
Ito 1992				11	0	4	0	15	73,3	100,0	[71,5;100,0]	100,0	[39,8;100,0]	
		Spannweite								83,3–100,0		100,0–100,0		
Schlag 1989	Lokal / Narbe	Immunszintigraphie		8	4	3	3	18	66,7	66,7	[34,9;90,1]	50,0	[11,8;88,2]	
Ito 1992		MRT		10	1	4	0	15	73,3	90,9	[58,7;99,8]	100,0	[39,8;100,0]	

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET (Fortsetzung)

ES	Studie	Region	Technik	Synthese	Ergebnisse auf Patientenbasis									
					Vierfeldertafeln					Präv. ^a	Testgüte: Sensitivität, Spezifität in %			
					RP	FN	RN	FP	N		Sens.	95 %-KI	Spez.	95 %-KI
Watson 2006	Beets 1994	Lokal / Narbe	PET		4	1	1	2	8	62,5	80,0	[28,4;99,5]	33,3	[0,8;90,6]
	Even-Sapir 2004				7	0	23	0	30	23,3	100,0	[59;100,0]	100,0	[85,2;100,0]
	Ito 1992				10	1	4	0	15	73,3	90,9	[58,7;99,8]	100,0	[39,8;100,0]
	Keogan 1997				1	0	3	0	4	25,0	100,0	[2,5;100,0]	100,0	[29,2;100,0]
	Schlag 1989				11	0	6	1	18	61,1	100,0	[71,5;100,0]	85,7	[42,1;99,6]
	Strauss 1989				20	1	8	0	29	72,4	95,2	[76,2;99,9]	100,0	[63,1;100,0]
	Spannweite										80,0–100,0		33,3–100,0	
	Beets 1994	Lokal	PET		14	1	19	1	35	42,9	93,3	[68,1;99,8]	95,0	[75,1;99,9]
	Flamen 1999				31	2	69	1	103	32,0	93,9	[79,8;99,3]	98,6	[92,3;100,0]
	Keogan 1997				12	1	5	0	18	72,2	92,3	[64,0;99,8]	100,0	[47,8;100,0]
	Lonneux 2002				15	0	62	1	78	19,2	100,0	[78,2;100,0]	98,4	[91,5;100,0]
	Ogunbiyi 1997				19	2	26	0	47	44,7	90,5	[69,6;98,8]	100,0	[86,8;100,0]
	Staib 2000				22	1	74	3	100	23,0	95,7	[78,1;99,9]	96,1	[89;99,2]
	Valk 1999				30	1	81	3	115	27,0	96,8	[83,3;99,9]	96,4	[89,9;99,3]
	Whiteford 2000		28	3	35	4	70	44,3	90,3	[74,2;98,0]	89,7	[75,8;97,1]		
Spannweite										90,3–100,0		89,7–100,0		
	Beets 1994	KON			8	7	18	2	35	42,9	53,3	[26,6;78,7]	90,0	[68,3;98,8]
	Flamen 1999				24	9	62	8	103	32,0	72,7	[54,5;86,7]	88,6	[78,7;94,9]
	Keogan 1997				11	2	2	3	18	72,2	84,6	[54,6;98,1]	40,0	[5,3;85,3]
	Lonneux 2002				11	4	61	2	78	19,2	73,3	[44,9;92,2]	96,8	[89,0;99,6]
	Valk 1999				21	10	76	8	115	27,0	67,7	[48,6;83,3]	90,5	[82,1;95,8]
Spannweite										90,3–100,0		89,7–100,0		

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET (Fortsetzung)

ES	Studie	Region	Technik	Synthese	Ergebnisse auf Patientenbasis									
					Vierfeldertafeln					Präv. ^a	Testgüte: Sensitivität, Spezifität in %			
					RP	FN	RN	FP	N		Sens.	95 %-KI	Spez.	95 %-KI
	Whiteford 2000				22	9	33	6	70	44,3	71,0	[52,0;85,8]	84,6	[69,5;94,1]
				Spannweite						53,3–95,7	40,0–100,0			
	Flamen 1999	Leber	PET		44	1	57	1	103	43,7	97,8	[88,2;99,9]	98,3	[90,8;100,0]
	Lai 1996				25	2	4	3	34	79,4	92,6	[75,7;99,1]	57,1	[18,4;90,1]
	Lonneux 2002				32	1	46	0	79	41,8	97,0	[84,2;99,9]	100,0	[92,3;100,0]
	Staib 2000				33	0	65	1	99	33,3	100,0	[89,4;100,0]	98,5	[91,8;100,0]
	Valk 1999				54	3	58	0	115	49,6	94,7	[85,4;98,9]	100,0	[93,8;100,0]
	Whiteford 2000				31	4	65	1	101	34,7	88,6	[73,3;96,8]	98,5	[91,8;100,0]
				Spannweite						88,6–100,0	57,1–100,0			
	Flamen 1999		KON		42	3	54	4	103	43,7	93,3	[81,7;98,6]	93,1	[83,3;98,1]
	Lai 1996				27	0	1	6	34	79,4	100,0	[87,2;100,0]	14,3	[0,4;57,9]
	Lonneux 2002				31	2	45	1	79	41,8	93,9	[79,8;99,3]	97,8	[88,5;99,9]
	Staib 2000				28	5	63	3	99	33,3	84,8	[68,1;94,9]	95,5	[87,3;99,1]
	Valk 1999				48	9	55	3	115	49,6	84,2	[72,1;92,5]	94,8	[85,6;98,9]
	Whiteford 2000				25	5	61	5	96	31,2	83,3	[65,3;94,4]	92,4	[83,2;97,5]
				Spannweite						83,3–100,0	14,3–97,5			
	Arulampalam 2001	Fernmetastasen	PET		28	2	7	5	42	71,4	93,3	[77,9;99,2]	58,3	[27,7;84,8]
	Flanagan 1998				15	2	5	0	22	77,3	88,2	[63,6;98,5]	100,0	[47,8;100,0]
	Fong 1999				15	4	19	2	40	47,5	78,9	[54,4;93,9]	90,5	[69,6;98,8]
	Hung 2001				15	0	15	3	33	45,5	100,0	[78,2;100,0]	83,3	[58,6;96,4]

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET (Fortsetzung)

ES	Studie	Region	Technik	Synthese	Ergebnisse auf Patientenbasis									
					Vierfeldertafeln					Präv. ^a	Testgüte: Sensitivität, Spezifität in %			
					RP	FN	RN	FP	N		Sens.	95 %-KI	Spez.	95 %-KI
	Lonneux 2002				66	2	8	3	79	86,1	97,1	[89,8;99,6]	72,7	[39,0;94,0]
	Ruhlman 1997				41	0	10	5	56	73,2	100,0	[91,4;100,0]	66,7	[38,4;88,2]
	Staib 2000				57	1	38	4	100	58,0	98,3	[90,8;100,0]	90,5	[77,4;97,3]
	Valk 1999				96	5	11	3	115	87,8	95,0	[88,8;98,4]	78,6	[49,2;95,3]
	Whiteford 2000				76	11	15	7	109	79,8	87,4	[78,5;93,5]	68,2	[45,1;86,1]
				Spannweite							78,9–100,0		58,3–100,0	
	Arulampalam 2001	Fernmetastasen	KON		22	8	9	3	42	71,4	73,3	[54,1;87,7]	75,0	[42,8;94,5]
	Fong 1999				6	13	17	4	40	47,5	31,6	[12,6;56,6]	81,0	[58,1;94,6]
	Hung 2001				12	3	11	7	33	45,5	80,0	[51,9;95,7]	61,1	[35,7;82,7]
	Lonneux 2002				42	26	4	7	79	86,1	61,8	[49,2;73,3]	36,4	[10,9;69,2]
	Staib 2000				39	4	26	10	79	54,4	90,7	[77,9;97,4]	72,2	[54,8;85,8]
	Valk 1999				79	22	7	7	115	87,8	78,2	[68,9;85,8]	50,0	[23,0;77,0]
	Whiteford 2000				49	25	16	11	101	73,3	66,2	[54,3;76,8]	59,3	[38,8;77,6]
				Spannweite							31,6–90,7		36,4–81,0	
Wiering 2005 ^e	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET (Fortsetzung)

–: keine Angaben; ES: Evidenzsynthese; KON: konventionelle Diagnostik; US: Ultraschall

a: Präv: Prävalenz geschätzt aus den vorliegenden Vierfeldertafeln

b: nicht näher spezifizierte Region: Lokalrezidive und / oder Fernmetastasen mit und ohne Ganzkörperuntersuchung

c: Pooling bedeutet hier eine ungewichtete Zusammenfassung der Vierfeldertafeln aller Studien, die Konfidenzintervalle basieren auf dieser unsicheren Auswertungsmethode

d: Auswertung auf Basis gewichteter Einzelstudienresultate

e: Es lagen nur auf Läsionen bezogene Ergebnisse vor.

Bei kursiven Zahlenangaben handelt es sich um eigene Berechnungen auf Basis der Angaben zu den Vierfeldertafeln der jeweiligen Studien in den Evidenzsynthesen.

5.3.3 Charakteristika der Primärstudien der Ergänzungsrecherche zur Bewertung der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT

Zusätzlich zu den in die Evidenzsynthesen eingeschlossenen Primärstudien wurden durch die Ergänzungsrecherche 15 Studien zur diagnostischen Güte und 1 Studie zur prognostischen Güte (siehe Abschnitt 5.3.5) von der PET bzw. PET/CT beim rKRC identifiziert.

5.3.3.1 Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Primärstudien

Bei den diagnostischen Studien handelte es sich um Querschnittstudien entsprechend der Evidenzstufe IIb nach dem G-BA (Tabelle 16).

Bei mehreren Studien wurde der retrospektive Charakter explizit genannt. 3 Studien (Rosa 2004, Selzner 2004, Fukunaga 2005) wurden als prospektiv bezeichnet, jedoch lagen bei keiner dieser Studien Daten zu einer prospektiven Festlegung der Fallzahl bzw. der Einschlusskriterien vor. Es ist deshalb unklar, was unter *prospektivem* Studiendesign in diesen Studien zu verstehen war.

Das angegebene Primärziel dieser Studien war die Bewertung der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT, ggf. auch die Änderung im Managementplan ggf. im Vergleich zu einer anderen bildgebenden Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf ein rKRC (betraf die Indikation Rezidivdiagnostik und ggf. Rezidivstaging) bzw. bei Patienten mit bereits diagnostiziertem rKRC (betraf die Indikation Rezidivstaging). Verschiedene aus der Vierfeldertafel ableitbare Parameter der diagnostischen Güte (z. B. Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte) waren für die vorliegende Bewertung relevante Zielgrößen dieser Studien.

Tabelle 16: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien

Studie (Land, Zeitraum)	Studiendesign	Studienziel^a	Zielgrößen^b
<i>Studien zur diagnostischen Güte</i>			
Bellomi 2007 (Italien, 2000–2004)	Querschnittstudie, retrospektiv	Vergleich diagnostische Güte der CT versus PET/CT zum Nachweis eines rKRK	Testgüte
Borrego Dorado 2004 (Spanien, –)	Querschnittstudie, retrospektiv	Untersuchung von Wirksamkeit und klinischem Impact der PET bei Patienten mit Rezidivverdacht des KRK	Testgüte
Even-Sapir 2004 (Israel, –)	Querschnittstudie, retrospektiv	Bewertung der Genauigkeit von kombinierter PET/CT bei Beckenrezidiven der KRK	Testgüte
Fukunaga 2005 (Japan, 2000–2003)	Querschnittstudie, prospektiv	Bewertung des klinischen und therapeutischen Impacts von fusionierter PET/CT versus PET versus CT beim Verdacht auf lokales rKRK	Testgüte
Kim 2005 (USA, 2002–2003)	Querschnittstudie, retrospektiv	Vergleich von PET versus PET/CT versus fusionierte PET und CT für Staging von rKRK	Testgüte
Kitajima 2009 (Japan, 2005–2008)	Querschnittstudie, retrospektiv	Bewertung der Genauigkeit der kontrastmittelverstärkten PET/CT beim Verdacht auf ein rKRK sowie deren Impact auf Managementänderung versus nicht verstärkte PET/CT versus verstärkte CT	Testgüte
Liu 2005 (Taiwan, 2001–2004)	Querschnittstudie, retrospektiv	Bewertung des Impacts einer PET bei KRK-Patienten nach Therapie und unklarer CEA-Erhöhung (bei unauffälligen Ergebnissen konventioneller Bildgebung)	Testgüte
Moore et al. 2003 (USA, 1995–2000)	Querschnittstudie, retrospektiv	Bewertung der Genauigkeit der PET bei Patienten nach Resektion und Strahlentherapie des KRK	Testgüte
Nakamoto 2007 (Japan, 2003–2004)	Querschnittstudie, retrospektiv	Vergleich der diagnostischen Güte von manuell fusionierter PET und CT versus PET versus CT versus Side-by-side-Review der PET und CT bei Patienten mit Verdacht auf ein rKRK	Testgüte
Potter 2009 (UK, 2004–2005)	Querschnittstudie, retrospektiv	Vergleich der Sensitivität und der Spezifität der CT bzw. MRT versus PET/CT bei Patienten mit (Verdacht oder nachgewiesenem) rKRK	Testgüte
Rosa 2004 (Deutschland, –)	Querschnittstudie, prospektiv	Impact PET versus konventionelles präoperatives Staging bei Patienten mit Verdacht auf Lebermetastasen (nach Resektion des primären KRK)	Konkordanz und Diskordanz
Schmidt 2009 (Deutschland, –)	Querschnittstudie, retrospektiv	Bewertung der Genauigkeit der MRT vs. PET/CT bei Patienten mit Verdacht auf ein rKRK	Testgüte

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie (Land, Zeitraum)	Studiendesign	Studienziel^a	Zielgrößen^b
Selzner 2004 (Schweiz, 2002–2003)	Querschnittstudie, prospektiv	Vergleich diagnostische Güte der mit Kontrastmittelverstärkten CT versus PET/CT bei Patienten mit (nicht „synchronen“) Lebermetastasen des KRK	Testgüte
Shen 2006 (Taiwan, –)	Querschnittstudie, retrospektiv	Impact einer PET zum Nachweis eines rKRK bei Patienten ohne Symptomatik, aber mit CEA-Erhöhung	Testgüte
Votrubova 2006 (Tschechien, –)	Querschnittstudie, retrospektiv	Bewertung des Impacts einer PET/CT zum Nachweis des rKRK bei Patienten nach Tumorresektion sowie Vergleich der Ergebnisse mit PET	Testgüte
FDG: Fluorodeoxyglukose; MRT: Magnetresonanztomographie; PET: Positronenemissionstomographie; rKRK: rezidivierendes kolorektales Karzinom a: wie von den Autoren der Publikation berichtet b: für den vorliegenden Bericht relevante Zielgrößen			

5.3.3.2 In die diagnostischen Studien eingeschlossene Patienten

Die Anzahl der je Studie eingeschlossenen Patienten betrug zwischen 24 und 170 (Tabelle 17). Bei 10 der 15 Studien wurde die Patientenselektion für die Studie nur ungenau beschrieben. So fehlten Angaben dazu, ob alle Patienten eines bestimmten Zeitraums (z. B. durch konsekutive Patientenauswahl) für den Einschluss in die Studie infrage kamen oder ob eine – und wenn ja, welche – Vorauswahl stattgefunden hatte.

Der Männeranteil war in allen Studien mit entsprechenden Angaben etwas größer als der von Frauen. Das Durchschnittsalter, als Mittelwert oder Median, lag in den Studien zwischen 56 und 66 Jahren, die Spannweite zwischen 22 und 90 Jahren (Angaben wurden nicht in allen Studien präsentiert).

Der Verdacht auf ein Rezidiv basierte in den Studien auf einer klinischen Symptomatik, CEA-Erhöhung, abnormalen Koloskopiebefunden oder einer konventionellen Bildgebung (CT, MRT). In Votrubova 2006 wurden die Verdachtsgründe nicht beschrieben. In 9 Studien wurden ausschließlich Patienten mit Verdacht auf ein rKRK betrachtet (Borrego Dorado 2004, Bellomi 2007, Fukunaga 2005, Kitajima 2009, Liu 2005, Nakamoto 2007, Schmidt 2009, Shen 2006, Votrubova 2006) und in 5 weiteren Studien wurden sowohl Patienten mit Verdacht auf ein rKRK als auch mit diagnostiziertem rKRK untersucht (Even-Sapir 2004, Kim 2005, Rosa 2004, Selzner 2004, Potter 2009, siehe Tabelle 17). In vielen Studien blieb unklar, ob es sich bei der Indikation Rezidivstaging des rKRK um ein histopathologisch oder mit anderen bildgebenden Verfahren diagnostiziertes rKRK handelte.

Angaben zur Vorbehandlung der Patienten fehlten bei 5 Studien (Borrego Dorado 2004, Nakamoto 2007, Potter 2009, Shen 2006, Votrubova 2006). In 7 weiteren Studien fanden sich Angaben zur Chemotherapie und zur Radiotherapie (Bellomi 2007, Even-Sapir 2004, Kim 2005, Kitajima 2009, Liu 2005, Schmidt 2009, Selzner 2004).

Bei Nakamoto 2007 wurden 18 von 63 Patienten ohne vorliegenden Rezidivverdacht untersucht, die für den vorliegenden Bericht nicht geeignet waren. Allerdings konnten für die übrigen 45 Patienten Vierfeldertafeln abgeleitet werden.

Tabelle 17: In die diagnostischen Studien eingeschlossene Patienten

Studie	Patientenfluss			Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter in Jahren (Median; Mittelwert; Spannweite)	Indikation	Vorbehandlung / Begleiterkrankung
	Geeignete ^a Patienten	Eingeschlossene Patienten	Ausgewertet				
Bellomi 2007	67	67	67	–	–; –; –	<u>Verdacht auf Rezidiv</u> : CEA-Erhöhung, CT-Radiographie, Koloskopie	Radiotherapie bei 25 Patienten, Chemotherapie bei 23 Patienten, Radio- und Chemotherapie bei 19 Patienten
Borrego Dorado 2004	?	85 ^b	85	54 / 31	–; 66; 22–81	<u>Verdacht auf Rezidiv</u> : erhöhte Tumormarker bei negativer konventioneller Bildgebung (n = 35), verdächtiger (n = 25) oder unklarer (n = 25) Befund in der konventionellen Bildgebung	–
Even-Sapir 2004	?	62	62	37 / 25	–; 62; 34–86	<u>Verdacht auf Rezidiv</u> : CEA-Erhöhung (n = 16), abnormales CT (n = 19), Koloskopie (3), unklarer Schmerz in Analregion (n = 1) <u>Rezidivstaging</u> vor Operation (n = 17) <u>Monitoring</u> des Therapieansprechens (n = 5) vermuteter <u>zweiter Tumor</u> (n = 1)	Chemotherapie bei 7 Patienten vor und bei 16 Patienten nach Operation, Radiotherapie bei 3 Patienten nach Operation
Fukunaga 2005	44	42	42	32 / 10	–; 61; 40–79	<u>Verdacht auf Rezidiv</u> : CT / MRT (n = 22), Lokalsymptomatik (n = 13), CEA-Erhöhung (n = 7)	Diabetiker und Patienten mit entzündlicher Enddarmkrankung wurden ausgeschlossen
Kim 2005	135	51	51	30 / 21	–; 65; –	<u>Verdacht auf Rezidiv</u> : 39 Patienten <u>Rezidivstaging</u> : 12 Patienten	Patienten nach Chemotherapie und / oder Radiotherapie < 4 Wochen vor PET / CT wurden ausgeschlossen

(Fortsetzung)

Tabelle 17: In die diagnostischen Studien eingeschlossene Patienten (Fortsetzung)

Studie	Patientenfluss			Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter in Jahren (Median; Mittelwert; Spannweite)	Indikation	Vorbehandlung / Begleiterkrankung
	Geeignete ^a Patienten	Einge- schlossene Patienten	Ausge- wertet				
Kitajima 2009	?	170	170	–	–; 56; 35–81	<u>Verdacht auf Rezidiv</u> : CEA-Erhöhung (n = 86), CEA-Erhöhung und abnormales CT und / oder MRT (n = 39), abnormales CT und / oder MRT (n = 28), ärztliche Untersuchung (n = 17)	Chemotherapie in der Zeit der PET-Untersuchung bei 59 Patienten
Liu 2005	37	37	37	23 / 14	–; 62,7; 37–90	<u>Verdacht auf Rezidiv</u> : CEA-Erhöhung und unauffällige konventionelle Bildgebung	Systematische Therapie erwähnt
Moore 2003	70	60	60	–	–; –; –	<u>Verdacht auf Rezidiv</u> : CEA-Erhöhung (n = 19), Radiologie (n = 9), CEA-Erhöhung + Radiologie (n = 6), klinische Symptomatik (n = 5), Krankheitsausprägung (n = 21)	Strahlentherapie bei allen Patienten ≥ 6 Monate vor PET
Nakamoto 2007	> 63	63 45 relevant 18 ohne Verdacht	45	38 / 25 –	–; –; 32–84 –; –; –	<u>Verdacht auf Rezidiv</u> : CT, MRT, CEA- bzw. CA- Erhöhung (n = 45) <u>Wunsch des Arztes oder Patienten</u> (n = 18, im Bericht nicht betrachtet)	–
Potter 2009	63	50	50	27 / 23	63,8; –; 29–83	<u>Verdacht auf Rezidiv</u> : CT / MRT (n = 20), CEA- Erhöhung (n = 17) <u>Bestätigtes und operables Rezidiv</u> (laut konventionalem CT / MRT [n = 13])	Keine Angaben zur Chemotherapie in der Zeit der PET-Untersuchung
Rosa 2004	?	58	58	34 / 24	–; –; 33–81	<u>Vermutete resektable Lebermetastasen</u> : klinisch, CEA-Erhöhung, Bauch-Ultraschall	Resektion des primären KRK
Schmidt 2009	?	24	24	–	62; –; 47–80	<u>Verdacht auf Rezidiv</u> : Bildgebung nicht näher definiert (14 Patienten), nicht beschrieben (10)	Patienten nach unmittelbar vorausgehender Chemotherapie ausgeschlossen
Shen 2006	?	50	50	32 / 18	–; –; 44–73	<u>Verdacht auf Rezidiv</u> : CEA-Erhöhung	–

(Fortsetzung)

Tabelle 17: In die diagnostischen Studien eingeschlossene Patienten (Fortsetzung)

Studie	Patientenfluss			Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter in Jahren (Median; Mittelwert; Spannweite)	Indikation	Vorbehandlung / Begleiterkrankung
	Geeignete ^a Patienten	Einge- schlossene Patienten	Ausge- wertet				
Selzner 2004	76	76	76	52 / 24	63; –; 35–78	<u>Vermutete resektable Lebermetastasen</u> (keine synchronen Metastasen, nicht näher definiert)	62 Patienten erhielten Chemotherapie (7 Tage bis 15 Monate vor PET/CT)
Votrubova 2006	?	84	84	54 / 30	–; 64; 41–78	<u>Verdacht auf Rezidiv:</u> (nicht näher definiert)	–

Gy: Gray; CEA: karzinoembryonales Antigen; –: keine Angabe; ?: unklare oder fehlende Angaben in der Publikation
a: den Einschlusskriterien entsprechende Patienten
b: Unter den 85 Patienten befanden sich 25, die zur Abklärung der Operabilität untersucht wurden.

5.3.3.3 Index-, Vergleichs- und Referenztests in den diagnostischen Studien

In den meisten Studien wurde die PET nach der Injektion von 111 bis 660 (am häufigsten 370) MBq FDG bzw. von 4,0 bis 7,8 MBq/kg durchgeführt. Die Bildinterpretation wurde überwiegend von Nuklearmedizinern und / oder Radiologen vorgenommen (Tabelle 18).

Angaben für die alleinige PET ohne CT wurden in 9 Studien präsentiert (Borrego Dorado 2004, Even-Sapir 2004, Fukunaga 2005, Kim 2005, Liu 2005, Moore 2003, Rosa 2004, Shen 2006, Votrubova 2006), für die PET-CT-Fusion in 2 Studien (Fukunaga 2005, Nakamoto 2007) und für die kombinierte PET/CT in 8 Studien (Bellomi 2007, Even-Sapir 2004, Kim 2005, Kitajima 2009, Potter 2009, Schmidt 2009, Selzner 2004, Votrubova 2006). Dabei wurde die CT insgesamt in 10 Studien mit einem Kontrastmittel oral und / oder intravenös verstärkt (Bellomi 2007 nur bei der PET/CT, Even-Sapir 2004, Fukunaga 2005, Kim 2005, Kitajima 2009, Schmidt 2009 mit und ohne Kontrastmittel, Nakamoto 2007, Potter 2009, Selzner 2004, Votrubova 2006; siehe Tabelle 18).

In 4 Studien (Borrego Dorado 2004, Liu 2005, Moore 2003, Shen 2006) wurde die PET bzw. PET/CT mit keiner weiteren Technologie verglichen. In 7 Studien wurde die PET bzw. PET/CT direkt mit mindestens einem anderen diagnostischen Test verglichen: in 4 Studien mit kontrastmittelverstärkter CT (Bellomi 2007, Fukunaga 2005, Kitajima 2009, Selzner 2004), in 1 Studie mit CT / MRT (Potter 2009), 1 Studie (Schmidt 2009) mit MRT und mit „konventioneller“ Diagnostik (Rosa 2004). In 6 Studien wurden verschiedene PET- bzw. PET/CT-Modifikationen mit und ohne CT-Anwendung untereinander verglichen (Even-Sapir 2004, Fukunaga 2005, Kim 2005, Kitajima 2009, Nakamoto 2007, Votrubova 2006).

Die Enddiagnose wurde in den Studien durch die Histopathologie und / oder durch die Nachuntersuchung nach 5 Monaten bis zu mehr als 3 Jahren gestellt.

Tabelle 18: Index- und Referenztest der diagnostischen Studien

Studie	Indextest ^a	Vergleichstest ^a	Referenztest
Bellomi 2007	PET/CT CT ohne Kontrastmittel <u>Tracer:</u> 18F-FDG, 5 MBq / kg <u>Interpretation:</u> erfahrene Nuklearmediziner mit Begleitinformation <u>Verblindung:</u> keine	CT mit i. v. Kontrastmittel <u>Interpretation:</u> erfahrene Radiologen mit Begleitinformation <u>Verblindung:</u> keine	Histopathologie, Nachuntersuchung (k. w. A.) ≥ 2 Jahre
Borrego Dorado 2004	PET <u>Tracer:</u> 18F-FDG, 370–520 MBq <u>Interpretation:</u> 3 Nuklearmediziner mit Begleitinformation <u>Verblindung:</u> unklar	–	Histopathologie (n = 29), klinische und bildgebende (konventionelle) Nachuntersuchung ≥ 12 Monate (n = 56)
Even- Sapir 2004	PET <u>Tracer:</u> 18F-FDG, 370–660 MBq <u>Interpretation:</u> 2 erfahrene Beurteiler ohne Begleitinformation <u>Verblindung:</u> unklar	PET/CT CT mit oralem Kontrastmittel (n = 42) <u>Tracer:</u> siehe Indextest <u>Interpretation:</u> siehe Indextest <u>Verblindung:</u> unklar	Histopathologie, Nachuntersuchung (CT, US, MRT, PET/CT, Koloskopie) ≥ 6 Monate
Fukunaga 2005	PET+CT (Fusion) CT mit Kontrastmittel, Softwarefusion <u>Tracer:</u> 18F-FDG, 370 MBq <u>Interpretation:</u> 2 Beurteiler ohne Begleitinformation <u>Verblindung:</u> ja	CT mit Kontrastmittelverstärkung <u>Interpretation:</u> 1 erfahrener Beurteiler <u>Verblindung:</u> ja PET <u>Tracer:</u> siehe Indextest <u>Interpretation:</u> 2 erfahrene Beurteiler <u>Verblindung:</u> ja	Histopathologie (n = 21), klinische und radiologische (k. w. A.) Nach- untersuchung ≥ 12,5 Monate (n = 21)
Kim 2005	PET <u>Tracer:</u> 18F-FDG, 7,77 MBq / kg <u>Interpretation:</u> jeweils 1 von 3 erfahrenen Nuklearmedizinern ohne Begleitinformation <u>Verblindung:</u> Referenztest ja, Index- / Vergleichstest unklar	PET/CT CT mit oralem Kontrastmittel <u>Tracer, Interpretation,</u> <u>Verblindung:</u> siehe Indextest PET+CT keine Testgüte als Zielgröße	Histopathologie, klinisch- radiologische (CT, MRT, PET/CT) Nachuntersuchung ≥ 6 Monate (verblindete Auswertung der Nachbeobachtungsbefunde)
Kitajima 2009	PET/CT Ganzkörper-PET/CT ohne Kontrastmittel <u>Tracer:</u> F18-FDG, 4,0 MBq / kg <u>Interpretation:</u> 2 erfahrene Radiologen ohne Begleitinformation <u>Verblindung:</u> ja	PET/CT Ganzkörper-PET/CT mit Kontrastmittel <u>Tracer, Interpretation,</u> <u>Verblindung:</u> siehe Indextest CT mit Kontrastmittel <u>Interpretation, Verblindung:</u> siehe Indextest	Histopathologie (n = 64), klinische Nachuntersuchung ≥ 6 Monate, CEA-Level und CT (n = 60), CEA-Level und PET/CT im Verlauf (n = 46)

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Index- und Referenztest der diagnostischen Studien (Fortsetzung)

Studie	Indextest ^a	Vergleichstest ^a	Referenztest
Liu 2005	PET <u>Tracer:</u> 18F-FDG, 370 MBq <u>Interpretation:</u> 3 erfahrene Nuklearmediziner mit Begleitinformation <u>Verblindung:</u> unklar	–	Histopathologie, Nachuntersuchung und Radiologie (k. w. A.) ≥ 12 Monate
Moore 2003	PET <u>Tracer:</u> 18F-FDG, 370 MBq <u>Interpretation:</u> Nuklearmediziner ohne Begleitinformation ^b <u>Verblindung:</u> ja	–	Histopathologie, Nachuntersuchung (einschließlich Radiologie) mit Median 15 Monate
Nakamoto 2007	PET+CT (Fusion) mit Kontrastmittel, Softwarefusion <u>Tracer:</u> 18F-FDG, 111–148 MBq <u>Interpretation:</u> 2 erfahrene Radiologen / Nuklearmediziner mit Kenntnis der unfusionierten Ergebnisse <u>Verblindung:</u> nein	PET, CT (nebeneinander) <u>Tracer:</u> siehe Indextest <u>Interpretation PET:</u> jeweils 2 erfahrene Radiologen / Nuklearmediziner ohne Begleitinformation <u>Interpretation CT:</u> 2 erfahrene Radiologen ohne Begleitinformation <u>Verblindung:</u> ja	Histopathologie (n = 18), Nachuntersuchung (CT, PET, MRT, Ultraschall) ≥ 6 Monate (n = 45), PET (n = 14)
Potter 2009	PET/CT ohne Kontrastmittel <u>Tracer:</u> 18F-FDG, 400 MBq <u>Interpretation:</u> 1 erfahrener Arzt mit Begleitinformation einschließlich CT- und MRT-Befunden <u>Verblindung:</u> nein	CT und / oder MRT CT mit Kontrastmittel, MRT 1,5-Tesla-System <u>Interpretation:</u> 3 erfahrene Radiologen mit Begleitinformation <u>Verblindung:</u> ja	Histopathologie (Angaben zur Chirurgie oder Nachuntersuchung für alle Patienten), klinische und bildgebende (k. w. A.) Nachuntersuchung ≥ 8 Monate
Rosa 2004	PET <u>Tracer:</u> 18F-FDG, 185 MBq (n = 43), 370 MBq (n = 15) <u>Interpretation:</u> mit Begleitinformation <u>Verblindung:</u> ja	Konventionelle Diagnostik Kontrastmittelverstärkte CT, Ultraschall, Koloskopie <u>Interpretation:</u> siehe Indextest <u>Verblindung:</u> siehe Indextest	Histopathologie, bildgebende (CT, PET) Nachuntersuchung ≥ 6 Monate
Schmidt 2009	PET/CT mit Kontrastmittel <u>Tracer:</u> 18F-FDG, 197–390 MBq <u>Interpretation:</u> je 1 erfahrener Radiologe und 1 Nuklearmediziner ohne Begleitinformation <u>Verblindung:</u> ja	MRT Ganzkörper-MRT mit 1,5-Tesla (n = 14), 3-Tesla (n = 10)	Histopathologie (bei Verdacht auf Lokalrezidiv), bildgebende Nachuntersuchung (PET/CT, CT, MRT etc.) ≥ 5 Monate (PET: n = 12)
Selzner 2004	PET/CT <u>Tracer:</u> 18F-FDG, 370 MBq <u>Interpretation:</u> 1 Beurteiler <u>Verblindung:</u> unklar	CT mit Kontrastmittelverstärkung <u>Interpretation:</u> siehe Indextest <u>Verblindung:</u> siehe Indextest	Histopathologie, Nachuntersuchung (fortlaufende CT) ≥ 6 Monate

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Index- und Referenztest der diagnostischen Studien (Fortsetzung)

Studie	Indextest ^a	Vergleichstest ^a	Referenztest
Shen 2006	PET Ganzkörper-PET <u>Tracer:</u> 18F-FDG, 370 MBq FDG <u>Interpretation:</u> 3 erfahrene Nuklearmediziner mit Begleitinformation <u>Verblindung:</u> nein	–	Histopathologie, bildgebende Nachunter- suchung \geq 12 Monate
Votrubova 2006	PET <u>Tracer:</u> 18F-FDG, 370 MBq/70 kg <u>Interpretation:</u> erfahrene Radiologen / Nuklearmediziner mit Begleitinformation <u>Verblindung:</u> ja	PET/CT mit i. v. / oralem Kontrastmittel (n = 30) <u>Tracer:</u> siehe Indextest <u>Interpretation:</u> gleiche Bewerter wie bei der PET mit Kenntnis der PET-Ergebnisse <u>Verblindung:</u> nein	Histopathologie, Nachuntersuchung (k. w. A.) \geq 5 Monate
<p>–: keine Angabe; CEA: Karzinoembryonales Antigen; FDG: [18F-]Fluordeoxyglukose; i. v.: intravenöse Gabe; k. w. A.: keine weiteren Angaben; MBq: Megabecquerel; MRT: Magnetresonanztomographie; PET: Positronenemissionstomographie</p> <p>a: Verblindung im Zusammenhang mit dem Index- / Vergleichstest bezieht sich auf die Verblindung gegenüber den Referenztest- bzw. Vergleichstestergebnissen</p> <p>b: Infos über Studienteilnahme lagen vor</p>			

5.3.3.4 Berichtsqualität und Studienvalidität der diagnostischen Studien

Bei der Bewertung nach dem QUADAS erfolgte die Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Studie als „hoch“, wenn bei der Bewertung zumindest ein QUADAS-Item zur Validität (F3, F4, F5, F10, F11, F13, F14) nicht erfüllt war oder mindestens 3 dieser Items unklar waren. Die Studienbewertung nach dem QUADAS wird in der Tabelle 19 detailliert dargestellt.

- F1 Repräsentativität der Patienten: Die Repräsentativität des Patientenkollektivs für die Versorgungspraxis in Deutschland kann für alle Studien angenommen werden.
- F2 Beschreibung der Selektionskriterien: Die Selektionskriterien wurden für alle, mit Ausnahme einer Studie (Votrubova 2006), klar beschrieben.
- F3 Güte des Referenztests: Bei allen Studien konnte die korrekte Klassifizierung der gesuchten Erkrankung durch den Referenzstandard mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden, der Referenztest (Histologie und Verlaufsuntersuchung) ist allerdings nur die am besten verfügbare Methode.
- F4 Zeitspanne zwischen Index- und Referenztest: Dieses Item wurde an die Fragestellung des Projekts angepasst. Nur bei 5 von 15 Studien (Bellomi 2007, Borrego Dorado 2004, Fukunaga 2005, Liu 2005, Shen 2006) kann die Zeitspanne zwischen dem Index- und Referenztest mit mindestens 12 Monaten Nachbeobachtung als lang genug zur Verifikation der Diagnose bezeichnet werden.
- F5 Vermeidung partieller Verifikation: Bei allen Studien wurde die gesamte Stichprobe mit dem Referenztest, der Histopathologie (Resektat bzw. Biopsie) und / oder der Nachbeobachtung (Verlaufsuntersuchung) untersucht.
- F6 Vermeidung differenzieller Verifikation: Nur bei 1 Studie (Liu 2005) wurden alle Patienten klinisch nachbeobachtet, bei weiteren Studien wurden die Patienten je nach Testergebnis mit der Histopathologie oder mit der klinischen Nachbeobachtung verfolgt. Die Relevanz dieses Items für die Gesamtbewertung des Verzerrungspotenzials im vorliegenden Bericht wurde bei genügend langer Nachbeobachtung (Item F4) als gering eingestuft.
- F7 Vermeidung eines Incorporation Bias: Dieser entsteht, wenn der Indextest ein Teil des Referenzstandards ist. Bei keiner der Studien wurde explizit ausgeschlossen, dass die PET bzw. PET/CT bzw. der Vergleichstest in der Nachbeobachtung eingesetzt wurde. Bei 8 Studien (Even-Sapir 2004, Kim 2005, Kitajima 2009, Moore 2003, Nakamoto 2007, Schmidt 2009, Selzner 2004, Rosa 2004) wurden diese Indexverfahren in Kombination mit einer anderen Diagnostik zur Bewertung der Tumorentwicklung in der Nachbeobachtung bei einem Teil der Patienten oder bei allen Patienten eingesetzt. Der Einsatz der Vergleichstechnologie in der Nachuntersuchung konnte in keiner derartigen Studie ausgeschlossen werden. Bei den übrigen 7 Studien konnte ein

- Incorporation Bias nicht sicher ausgeschlossen werden, wenn beispielsweise vom Einsatz *bildgebender Verfahren* in der Nachbeobachtung die Rede war.
- F8 Beschreibung des Indextests: Die Beschreibung des Indextests ermöglicht mehr oder weniger genau die Testreplikation in allen Studien.
- F9 Beschreibung des Referenztests: Die Beschreibung des Referenztests ermöglicht mehr oder weniger genau die Testreplikation in allen Studien.
- F10 Verblindung des Indextests: Explizite Angaben zur Auswertung des Indextests ohne das Wissen um die Ergebnisse des Referenztests konnten nur für 1 Studie (Liu 2005) gefunden werden. Da die Erhebung des Referenztests (Histopathologie in Kombination mit der Nachbeobachtung) zeitlich nach dem (den) Indextest(s) erfolgte, wurde dieser Aspekt bei prospektiven Studien als mit einem geringen Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft.
- F11 Verblindung des Referenztests: Explizite Angaben zur Auswertung des Referenztests ohne das Wissen um die Interpretation des Indextests konnten für 1 Studie (Kim 2005) extrahiert werden, für weitere Studien fehlen genaue Angaben.
- F12 Vorliegen der Daten bei der Bildinterpretation wie in der Alltagspraxis: In 5 Studien standen bei der PET- bzw. PET/CT-Bewertung nicht, wie in der realen Versorgungssituation, die klinischen Daten zur Verfügung, in 1 Studie fanden sich hierzu keine Angaben (Selzner 2004).
- F13 Nicht interpretierbare / grenzwertige Ergebnisse: Die Beurteilung dieses Items hängt von der vollständigen Einbeziehung aller den Einschlusskriterien entsprechenden Patienten ab. Sofern dieser Aspekt nicht explizit genannt wurde, konnte für Studien, die z. B. einen konsekutiven Einschluss aller geeigneten Patienten beschrieben, dieser Punkt als gegeben betrachtet werden. In allen anderen Fällen wurde dieses Item als unklar bewertet. Bei Kim 2005 fehlten die Daten für einige Körperregionen.
- F14 Studienabbrüche: Die Beurteilung dieses Items hängt, wie auch die von Item 13, von der vollständigen Einbeziehung aller den Einschlusskriterien entsprechenden Patienten ab. Bei 5 Studien fehlten offensichtlich Patienten in der Auswertung (Fukunaga 2005¹, Kim 2005, Moore 2003, Nakamoto 2007, Potter 2009). In weiteren 8 Studien war die Studienpopulation nicht sicher beurteilbar (Borrego Dorado 2004, Even-Sapir 2004, Kitajima 2009, Liu 2005², Rosa 2004, Schmidt 2009, Shen 2006, Votrubova 2006). In 2 Studien wurden alle geeigneten Patienten eingeschlossen und ausgewertet (Bellomi 2007, Selzner 2004).

¹ In dieser Studie fehlten 2 Patienten in der Auswertung mit Nennung der Ausschlussgründe. Dies führte bei der Bewertung nach dem QUADAS nicht zu einer Abwertung.

² Dieser Punkt führte bei der Bewertung nach dem QUADAS nicht zu einer Abwertung, da die gleiche Unsicherheit bereits mit Item 13 erfasst wurde.

Insgesamt wurden bei der Bewertung der Studienvalidität die Ergebnisse für 13 diagnostische Studien als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft, davon für 12 Studien mit mindestens einem nicht erfüllten relevanten QUADAS-Item zur Validität und für 1 Studie (Borrego Dorado 2004) mit mindestens 3 unklaren Items. Für 2 Studien (Fukunaga 2005, Liu 2005) wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Tabelle 19: Qualität der diagnostischen Studien nach dem QUADAS

Studie	Übertragbarkeit		Berichterstattung		Bias										Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
	F1	F2	F8	F9	F3 ^a	F4 ^{a,b}	F5 ^a	F6	F7	F10 ^a	F11 ^a	F12	F13 ^a	F14 ^a	
Bellomi 2007	+	+	+	+	+	+	+	-	?	-	?	+	+	+	Hoch
Borrego Dorado 2004	+	+	+	+	+	+	+	-	?	?	?	+	?	?	Hoch
Even-Sapir 2004	+	+	+	+	+	-	+	-	-	?	?	-	?	?	Hoch
Fukunaga 2005	+	+	+	+	+	+	+	-	?	+,? ^c	?	-	+	+	Niedrig
Kim 2005	+	+	+	+	+	-	+	-	-	?	+	-	-	-	Hoch
Kitajima 2009	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+/? ^c	?	-	?	?	Hoch
Liu 2005	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	?	+	?	? ^d	Niedrig
Moore 2003	+	+	+	+	+	-	+	-	-	?	?	?	?	-	Hoch
Nakamoto 2007	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+/- ^e ,?	?	-	?	-	Hoch
Potter 2009	+	+	+	+	+	-	+	-	?	+/- ^e ,?	?	+	?	-	Hoch
Rosa 2004	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+,? ^f	?	+	?	?	Hoch
Schmidt 2009	+	+	+	+	+	-	+	+	-	?	?	-	?	?	Hoch
Selzner 2004	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	?	?	+	+	Hoch
Shen 2006	+	+	+	+	+	+	+	-	?	-	?	+	?	?	Hoch
Votrubova 2006	+	?	+	+	+	-	+	-	?	+/-, ^g ?	?	+	?	?	Hoch

+: Kriterium erfüllt; -: Kriterium nicht erfüllt; +/-: Kriterium nicht vollständig erfüllt; ?: Kriterium unklar
 a: Die Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Studie als „hoch“ erfolgte, wenn bei der Bewertung zumindest 1 QUADAS-Item zur Validität (F3, F4, F5, F10, F11, F13, F14) nicht erfüllt war oder mindestens 3 dieser Items unklar waren.
 b: Frage F4 wurde an die Fragestellung des Projekts angepasst (siehe Beschreibung im Text)
 c: Verblindung des Indextests gegenüber dem Vergleichstest; Verblindung gegenüber Referenztest unklar
 d: Dieser Punkt führte bei der Bewertung nach dem QUADAS nicht zu einer Abwertung, da die gleiche Unsicherheit bereits mit Item 13 erfasst wurde.
 e: keine Verblindung des Indextests gegenüber dem Vergleichstest; Verblindung des Vergleichstests gegenüber dem Indextest; Verblindung gegenüber Referenztest unklar
 f: Verblindung des Indextests gegenüber dem Vergleichstest und vice versa; Verblindung gegenüber Referenztest unklar
 g: Verblindung des Indextests gegenüber dem Vergleichstest; keine Verblindung des Vergleichstests gegenüber dem Indextest; Verblindung gegenüber Referenztest unklar

5.3.4 Ergebnisse zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien

Eine Übersicht über die Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudien mit Angaben zur Sensitivität, Spezifität und zu den 95 %-Konfidenzintervallen findet sich in Tabelle 20.

Primär wurden die Ergebnisse einer Ganzkörperuntersuchung zur Rezidivdiagnostik berichtet. In einigen Studien fanden sich Auswertungen zur Testgüte (auf Patientenbasis), aufgeschlüsselt nach einzelnen Körperregionen (siehe Tabelle 20). Regionsspezifische Ergebnisse wurden für Lokalrezidive, Lebermetastasen, extrahepatische Metastasen und Lungenmetastasen dargestellt. Alleine anhand der Angaben zur diagnostischen Güte bzgl. der Rezidivdiagnostik einzelner Regionen lässt sich keine eindeutige Stadieneinteilung der einzelnen Patienten vornehmen. Daher konnten aus dieser Art diagnostischer Information keine klare Aussagen zum Staging von Rezidiven abgeleitet werden.

Die einzelnen Ergebnisse zur Testgüte werden in der Tabelle 20 dieses Abschnitts dargestellt. 10 der 15 Studien waren direkt vergleichende Studien. Die vergleichenden Studien aus der Ergänzungsrecherche wurden zusammen mit den vergleichenden Studien aus den Evidenzsynthesen gemeinsam, nach Indikationen gruppiert, in bivariaten Meta-Analysen mit zufälligen Effekten aggregiert. Diese zusammengefassten Ergebnisse werden in Abschnitt 5.4 dargestellt.

Auf der Basis von Läsionen berechnete Ergebnisse werden in den Ergebnistabellen wegen der vermutlichen Verletzung der Voraussetzung für die Unabhängigkeit der Läsionen nicht dargestellt.

Tabelle 20: Ergebnisse zur Testgüte der diagnostischen Studien

Studie	Referenztest			Indextest							Sensitivität % [95%-KI] ^a	Spezifität % [95%-KI] ^a
	Typ	Falldefinition	Falldefinition	Typ	RP	FN	RN	FP	N			
Bellomi 2007	Histo / FU	<u>Lokalrezidiv</u> Histo: -, FU: -	Morphologische Zeichen, kein SUV	PET/CT:	14	1	51	1	67	93 [68,100]	98 [90,100]	
				K-CT:	15	0	51	1	67	100 [78,100]	98 [90,100]	
		<u>Lebermetastasen</u> Histo: -, FU: -		PET/CT:	17	0	50	0	67	100 [80,100]	100 [93,100]	
				K-CT:	17	0	50	0	67	100 [80,100]	100 [93,100]	
		<u>Lungenmetastasen</u> Histo: -, FU: -		PET/CT:	6	2	0	0	8	75 [35,97]	-	
				K-CT:	8	0	0	0	8	100 [63,100]	-	
Borrego Dorado 2004	Histo / FU	<u>Rezidive^b</u> Histo: -, FU: -	Nach FDG-Uptake (SUV- Werte)	PET:	72	4	7	2	85	95 [87, 99] ^c	78 [40,97] ^c	
Even-Sapir 2004	Histo / FU	<u>Lokalrezidiv</u> Histo: -, FU: Änderung Tumor- größe	5-stufige Skala: 1-2 (-), 3-5 (+) nach FDG-Uptake und Lokalisation	PET/K-CT:	23	1	34	4	62	96 [79,100]	89 [75,97]	
				PET:	21	3	28	10	62	88 [68,97]	74 [57,87]	
				<u>Vergleiche:</u>	PET vs. PET/K-CT				p > 0,05	p < 0,05		
Fukunaga 2005	Histo / FU	<u>Lokalrezidiv</u> Histo: -, FU: -	4-stufige Skala zur Prüfung der Übereinstimmung: 0-1 (inkorrekt), 2-3 (korrekt)	PET+K-CT:	31	2	9	0	42	94 [80,99]	100 [66,100]	
				PET:	28	5	9	0	42	85 [68,95]	100 [66,100]	
				K-CT:	26	7	7	2	42	79 [61,91]	78 [40,97]	
				<u>Vergleiche:</u>	PET+K-CT versus PET PET+K-CT versus K-CT				Genauigkeit ^d : p = 0,0156 p = 0,0138			
Kim 2005	Histo / FU	<u>Rezidive^{b,e}</u> Histo: -, FU: Änderung Tumor- größe (PET/CT, CT, MRT)	5-stufige Skala: 1-2 (-), 3-5 (+) nach FDG-Uptake, mehrere Lungenknoten < 1 cm, nicht degenerative Knochenläsionen	PET/K-CT:	20	4	25	2	51	83 [63,95]	93 [76,99]	
				PET:	16	8	20	7	51	67 [45,84]	74 [54,89]	
				<u>Vergleich:</u>	PET vs. PET/K-CT				Genauigkeit ^d : p = 0,01			

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergebnisse zur Testgüte der diagnostischen Studien (Fortsetzung)

Studie	Referenztest			Indextest						Sensitivität % [95%-KI] ^a	Spezifität % [95%-KI] ^a
	Typ	Falldefinition	Falldefinition	Typ	RP	FN	RN	FP	N		
Kitajima 2009	Histo / FU	<u>Rezidive</u> Histo: -, FU: Änderung Tumorgröße / FDG-Uptake	Nach FDG-Uptake und Dimension im CT, Lymphknoten nur nach FDG- Uptake	PET/CT:	66	8	91	5	170	89 [80,95]	95 [88,98]
				PET/K-CT:	69	5	92	4	170	93 [85,98]	96 [90,99]
				K-CT:	59	15	90	6	170	80 [69,88]	94 [87,98]
				<u>Vergleiche:</u>	PET/K-CT versus K-CT			p = 0,005		} p = 0,157 ^f	
					PET/CT versus K-CT			p = 0,025			
					PET/K-CT vs. PET/CT			n. s.			
		<u>Lokalrezidiv</u> Histo: -, FU: Änderung Tumorgröße / FDG-Uptake		PET/CT:	27	3	138	2	170	90 [74,98]	99 [95,100]
	PET/K-CT:			29	1	139	1	170	97 [83,100]	99 [96,100]	
	K-CT:			24	6	136	4	170	80 [61,92]	97 [93,99]	
		<u>Lebermetastasen</u> Histo: -, FU: Änderung Tumorgröße / FDG-Uptake		PET/CT:	25	5	137	3	170	83 [65,94]	98 [94,100]
PET/K-CT:	28			2	138	2	170	93 [78,99]	99 [95,100]		
K-CT:	28			2	138	2	170	93 [78,99]	99 [95,100]		
	<u>Lungenmetastasen</u> Histo: -, FU: Änderung Tumorgröße / FDG-Uptake		PET/CT:	23	2	142	3	170	92 [74,99]	98 [94,100]	
PET/K-CT:			24	1	142	3	170	96 [80,100]	98 [94,100]		
K-CT:			24	1	143	2	170	96 [80,100]	99 [95,100]		
Liu 2005	Histo / FU	<u>Rezidive</u> Histo: -, FU: Änderung Tumorgröße + CEA-Levels	5-stufige Skala: 0-2 (-), 3-4 (+)	PET	25	3	8	1	37	89 [72,98]	89 [52,100]
Moore 2003	Histo / FU	<u>Lokalrezidive</u> Histo: -, FU: Änderung der Tumorgröße	Anwendung 5-stufige Skala: 1-3 (-), 4-5 (+)	PET	16	3	36	5	60	84 [60,97]	88 [74,96] ^g
Nakamoto 2007	Histo / FU	<u>Rezidive</u> Histo: -, FU: Änderung im CT / PET	5-stufige Skala: 0-2 (-), 3-4 (+)	PET+K-CT:	26	3	15	1	45	90 [73,98]	94 [70,100]
				PET, K-CT side by side:	21	8	15	1	45	72 [53,87]	94 [70,100]

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergebnisse zur Testgüte der diagnostischen Studien (Fortsetzung)

Studie	Referenztest			Indextest						Sensitivität % [95%-KI] ^a	Spezifität % [95%-KI] ^a
	Typ	Falldefinition	Falldefinition	Typ	RP	FN	RN	FP	N		
Potter 2009	Histo / FU	<u>Rezidive</u> Histo: -, FU: Tumor- wachstum / -verkleinerung / CEA-Senkung im Follow-up	-	PET/CT	20	3	26	1	50	87 [66,97] ^g	96 [81,100] ^g
				K-CT/MRT	19	4	27	0	50	83 [61,95] ^g	100 [87,100] ^g
				<u>Vergleich:</u>	PET/CT vs. K-CT/MRT						n. s.
Rosa 2004	Histo / FU	<u>Extrahepatische Metastasen</u> Histo: -, FU: -	FDG Uptake (Herunter- oder Höherstufung)	PET	14	0	43	1	58	100 [77,100]	98 [88,100]
				K-CT + US + Koloskopie	2	12	43	1	58	14 [2,43]	98 [88,100]
				<u>Vergleich:</u>	PET vs. K-CT + US + Koloskopie						n. s.
Selzner 2004	Histo / FU	<u>Lokalrezidive</u> Histo: -, FU: -	-	PET/CT	14	1	60	1	76	93 [68,100]	98 [91,100]
				K-CT	8	7	60	1	76	53 [27,79]	98 [91,100]
				<u>Vergleich:</u>	PET/CT vs. K-CT						p = 0,03 ^h
		<u>Lebermetastasenⁱ</u> Histo: -, FU: -	-	PET/CT	60	6	9	1	76	91 [81,97]	90 [55,100]
				K-CT	61	5	7	3	76	92 [83,97]	70 [35,93]
		<u>Vergleich:</u>	PET/CT vs. K-CT						n. s.	-	
<u>Nichtlebermetastasen</u> Histo: -, FU: -	-	-	PET/CT	32	4	38	2	76	89 [74,97]	95 [83,99]	
			K-CT	23	13	39	1	76	64 [46,79]	98 [87,100]	
			<u>Vergleich:</u>	PET/CT vs. K-CT						p = 0,02	-
Schmidt 2009 ⁱ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Shen 2006	Histo / FU	<u>Rezidive^b</u> Histo: -, FU: -	FDG Uptake	PET	43	2	3	2	50	96 [85,99]	60 [15,95]
Votrubova 2006	Histo / FU	<u>Rezidive</u> Histo: -, FU: -	FDG Uptake und ggf. CT- Knoten < 1 cm in Leber / Lunge	PET/K-CT	40	5	36	3	84	89 [76,96]	92 [79,98]
				PET	36	9	27	12	84	80 [65,90]	69 [52,83]
				<u>Vergleich:</u>	PET/K-CT vs. PET						p > 0,05
										Genauigkeit ^d : p ≤ 0,05	

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergebnisse zur Testgüte der diagnostischen Studien (Fortsetzung)

–: keine Angabe; (+): positiver Befund (Rezidiv); (–): negativer Befund (kein Rezidiv); FU: Follow-up; Läs.: Läsionen; Histo: histopathologischer Befund; K-CT bzw. K-PET/CT: mit kontrastmittelverstärkte CT bzw. PET/CT; PET/CT: gleichzeitig erzeugte und fusionierte PET- und CT-Bilder; PET+CT: nicht gleichzeitig erzeugte, aber fusionierte PET- und CT-Bilder; PET,CT: nicht gleichzeitig erzeugte und nicht fusionierte PET- und CT-Bilder

a: eigene Berechnungen

b: Ganzkörperuntersuchung

c: Summe für alle Patienten

d: Genauigkeit ausgedrückt als Verhältnis der richtigen zu den falschen Diagnosen

e: Als richtig positiv wird bei der Auswertung ein korrektes Staging eingestuft.

f: Q-Test als Globaltest für alle Paarvergleiche

g: Berechnung weicht von Angabe in der Publikation ab

h: unklar, ob der richtige statistische Test (McNemar) durchgeführt wurde

i: widersprüchliche Zahlen in Tabelle 1 und im dazugehörigen Text

j: es wurden nur Ergebnisse auf Basis von Läsionen berichtet.

Abgeleitete Patientenzahlen der Vierfeldertafeln wurden kursiv dargestellt.

5.3.5 Charakteristika der Studie zur Bewertung der prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

Die einzige identifizierte prognostische Studie (Scott 2008) kann als eine prospektive Längsschnittstudie bezeichnet werden. Das Studienziel war die Untersuchung des Einflusses einer PET bzw. PET/CT (= PET[/CT]) auf Änderungen im Managementplan und des Einflusses der Änderung im Managementplan auf das progressionsfreie Überleben. Als Tracer wurden 120 bis 400 MBq F18-FDG appliziert. Als Referenztest dienten die Histopathologie und die Nachuntersuchung mit bildgebenden Verfahren über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten. Bei den eingeschlossenen Patienten bestand nach der konventionellen Diagnostik entweder ein Verdacht auf ein KRK-Rezidiv (Gruppe A) oder es war eine potenziell resezierbare Metastasierung mittels CT, Ultraschall oder MRT in Leber oder Lunge festgestellt worden (Gruppe B). Die PET diente entweder dazu, den Rezidivverdacht abzuklären (Gruppe A), oder aber dazu, ein Rezidivstaging durchzuführen, um die Sinnhaftigkeit einer Metastasektomie bewerten zu können (Gruppe B). Die Zielgröße war das progressionsfreie Überleben.

5.3.5.1 Eingeschlossene Patienten in der prognostischen Studie

Die Patienten, die zur Abklärung der Resezierbarkeit von Lungen- bzw. Lebermetastasen kamen, wurden über ca. 1 Jahr (2003–2004) rekrutiert. Insgesamt wurden 191 Patienten in 2 Gruppen aufgeteilt: In der Gruppe A fanden sich die Patienten, die mit Verdacht auf ein rKRK (z. B. durch CT, Ultraschall, MRT) untersucht wurden (93 Patienten, 58 % Männer, 42 % Frauen, Alter 26–85 Jahre). Der Gruppe B wurden Patienten zugeteilt, die gemäß der konventionellen Bildgebung potenziell resezierbare Leber- oder Lungenmetastasen aufwiesen (98 Patienten, 65 % Männer, 35 % Frauen, Alter 45–82 Jahre). Patienten nach Chemotherapie mit einem unter 1 Monat liegenden Abstand zur PET(/CT)-Untersuchung wurden aus der Studie ausgeschlossen. Ausgeschlossen wurden ferner Schwangere, Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre), Patienten mit Bauchoperationen innerhalb von 6 Wochen vor der PET-Untersuchung und Diabetiker.

Die PET(/CT)-Untersuchung wurde nach 6-stündigem Fasten und 45 Minuten nach i. v. Injektion von 120 bis 400 MBq FDG durchgeführt. Die Bildinterpretation erfolgte durch erfahrene PET-Spezialisten. Die Enddiagnose wurde durch eine Untersuchung mit bildgebenden Verfahren nach über 6 Monaten, ggf. auch durch die Histopathologie, bestätigt.

5.3.5.2 Berichtsqualität und Studienvalidität der prognostischen Studie

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der prognostischen Studie wurde analog der Bewertung des Verzerrungspotenzials für Diagnosestudien mit dem QUADAS-Instrument vorgenommen. Hierzu wurde dieses um 1 Item zum Umgang mit Confoundern ergänzt (siehe Anhang E). Das Verzerrungspotenzial von Scott 2008 wurde aus mehreren Gründen als hoch eingestuft. So unterschied sich die Therapie zwischen den Patienten in Abhängigkeit von den untersuchten prognostischen Faktoren (kurativer versus palliativer Ansatz). Beispielsweise wurden aufgrund der zusätzlich durch die PET-Untersuchung gefundenen Läsionen in der Gruppe A 14 % und in der Gruppe B 21,5 % der zuvor als kurativ eingestuften Patienten

anschließend nur noch als palliativ behandelbar eingestuft. Diese Therapieänderung könnte unabhängig von der PET die unterschiedlichen Rezidivraten erklären, womit die Prognose nicht mehr alleine mit der PET als prognostischem Merkmal verknüpfbar ist. Potenzielle Confounder wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt, beispielsweise durch eine stratifizierte Auswertung oder ein multifaktorielles Modell. Außerdem war unklar, ob den Studienteilnehmern und / oder Untersuchern die prognostische Information bekannt war. Angaben für 4 Patienten fehlten bei der Auswertung. In der Publikation zur Studie wurde als Zielgröße das krankheitsfreie Überleben in der Zusammenfassung und im Methodenteil genannt, dieses aber im Methodenteil als progressionsfreies Überleben operationalisiert und als solches im Ergebnisteil beschrieben. Eine Definition, was unter „Progress“ verstanden wurde, findet sich in der Studie nicht, weil diese Beurteilung in dieser multizentrischen Studie dem jeweils zuweisenden Arzt überlassen wurde.

5.3.6 Ergebnisse zur prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

Zur Beurteilung der prognostischen Güte der PET wurden 2 prognostische Merkmale zu Studienbeginn hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens im Verlauf der Studie untersucht: Zum Ersten wurden Patienten mit zusätzlich durch die PET entdeckten Läsionen (+) mit solchen Patienten verglichen, die keine zusätzlichen Läsionen hatten (-), jeweils für die Gruppe A und B getrennt. Für die Gruppe A (Indikation Rezidivverdacht) zeigten sich mit 60,5 % (+) versus 36,2 % (-) häufiger Progressionsereignisse in der Gruppe mit zusätzlichen Läsionen ($p = 0,04$). In der Gruppe B (Abklärung Operabilität) fand sich ein ähnliches Ergebnis mit 65,9 % (+) versus 39,2 % (-) ($p = 0,01$).

Zum Zweiten wurde das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von der diagnostischen Einschätzung des Tumors als *kurativ* behandelbar oder nur noch *palliativ* behandelbar untersucht, jeweils für die PET und für die konventionelle Diagnostik. Der Vergleich der Patienten, die durch die konventionelle Diagnostik als kurativ bzw. palliativ behandelbar eingestuft wurden, zeigte jeweils keine Unterschiede im progressionsfreien Überleben (sowohl Gruppe A, als auch B: $p = 0,32$ bzw. $p = 0,92$). Die gleiche Stratifizierung der Patienten anhand der zusätzlichen PET zeigte einen signifikanten Unterschied in beiden Indikationsgruppen (A: $p = 0,01$, B: $p < 0,001$) mit einem jeweils besseren progressionsfreien Überleben in der Gruppe der kurativ zu behandelnden Patienten.

Tabelle 21: Qualität der prognostischen Studie

Studie	Übertragbarkeit		Berichterstattung		Bias											Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
	F1	F2	F8	F9	F3 ^a	F4 ^{a,b}	F5 ^a	F6	F7	F10 ^a	F11 ^a	F12	F13 ^a	F14 ^a	F15 ^c	
Scott 2008	+	+	+	?	+	+/- ^d	+	+	+	+	+	?	-	-	-	hoch

+: Kriterium erfüllt; -: Kriterium nicht erfüllt; +/-: Kriterium nicht vollständig erfüllt; ?: Kriterium unklar
a: Die Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Studie als „hoch“ erfolgte, wenn bei der Bewertung zumindest 1 Item zur Validität (F3, F4, F5, F10, F11, F13, F14) nicht erfüllt war oder mindestens 3 dieser Items unklar waren.
b: Frage F4 wurde an die Fragestellung des Projekts angepasst (siehe Beschreibung im Text)
c: Dieses Item zur Bewertung von wesentlichen Confoundern wurde für Prognosestudien zusätzlich zu den QUADAS-Items ergänzt.
d: Überleben ≥ 12 Monate, Tumorentdeckung ≥ 6 Monate

Tabelle 22: Ergebnisse der prognostischen Studie Scott 2008

Scott 2008	Patientenfluss			Progressionsfreies Überleben nach 1 Jahr in Abhängigkeit vom prognostischen Merkmal (univariate Analyse)					
	Geeignete Patienten	Eingeschlossene Patienten	Ausgewertete Patienten	Zusätzliche PET-Läsionen (%): ja / nein	p-Wert	Intention vor PET: kurativ (%) / palliativ	p-Wert	Intention nach PET: kurativ (%) / palliativ	p-Wert
Insgesamt:	204	191	187						
Gruppe A:		93	91	39 / 62	0,04	55 / 48	0,32	65 / 37	0,01
Gruppe B:		98	96	35 / 62	0,01	50 / 50	0,92	60 / 26	< 0,001

Kursiv gesetzte Angaben wurden der Kaplan-Meier-Kurve der Publikation entnommen.

5.4 Zusammenfassung

5.4.1 Bewertung des patientenrelevanten Nutzens

Die einzige identifizierte Studie zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET beim rKRK untersuchte den Nutzen der Zusatzdiagnostik einer alleinigen PET-Untersuchung nach einer vorausgehenden Diagnostik mit kontrastmittelverstärkter CT für die Indikation *Abklärung potenziell operabler Metastasen*. Diese Studie wies sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Auf dieser Basis konnte weder für die Zielgrößen im Zusammenhang mit dem Überleben (*krankheitsfreies Überleben*, *Gesamtüberleben*) noch für die Zielgröße *Reduktion der Rate überflüssiger Laparotomien* ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für die Zielgröße *Reduktion der Rate überflüssiger Laparotomien* ergab sich jedoch ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

5.4.2 Bewertung der diagnostischen Güte

Die Bewertung der diagnostischen Güte der PET bzw. der PET/CT wurde auf der Basis von 6 systematischen Übersichten mit einem Bewertungsscore von 6 (1 x) bzw. von 5 (5 x) nach Oxman / Guyatt und auf der Basis von 15 Primärstudien (davon 13 mit hohem Verzerrungspotenzial) durchgeführt.

Für 4 Indikationen (davon 3 Subindikationen) konnten anhand der Anzahl vergleichender Studien eigene bivariate Meta-Analysen gerechnet werden, die in allen Fällen zu stabilen¹ Schätzern führten (Erkennung von Rezidiven, Erkennung von Lokalrezidiven, Erkennung von Lebermetastasen, Erkennung von Fernmetastasen). Der Studienpool an vergleichenden Studien umfasste 20 Studien. 12 von diesen wurden über die Evidenzsynthesen identifiziert (Arulampalam 2001, Beets 1994, Flamen 1999, Fong 1999, Hung 2001, Keogan 1997, Lai 1996, Lonneux 2002, Ogunbiyi 1997, Staib 2000, Valk 1999, Whiteford 2000), 8 Studien über die Ergänzungsrecherche (Bellomi 2007, Even-Sapir 2004, Fukunaga 2005, Kim 2005, Kitajima 2009, Nakamoto 2007, Potter 2009, Rosa 2004, Selzner 2004, Votrubova 2006). Für die Analysen wurde die Diagnostik mit der PET und PET/CT gemeinsam betrachtet. Ebenso wurde als Komparator die CT-Diagnostik mit der nicht näher differenzierten konventionellen Diagnostik gemeinsam untersucht. Letztere bestand überwiegend aus CT-Untersuchungen (soweit das für Studien aus Evidenzsynthesen nachvollziehbar war), es kamen aber auch andere Technologien wie z. B. die MRT zum Einsatz.

¹ Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann ggf. keinen Schätzer liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert oder zu unrealistischen Schätzern führt, d. h. zu Schätzern mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzintervallen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass (1) zu wenige Studien vorliegen oder (2) einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Zu (2) wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um solche Studien zu identifizieren. Letzteres führte allerdings zu keinen Ergebnissen. Daher wurden zu (1) für die bivariaten Analysen Studien, die die PET oder PET/CT und eine weitere Vergleichstechnik (CT, MRT ...) durchgeführt hatten, zusammen analysiert.

Einen Überblick über den gesamten Studienpool (vergleichende und nicht vergleichende Studien) geben Tabelle 15 (Studien aus Evidenzsynthesen) und Tabelle 20 (Studien aus der Ergänzungsrecherche) sowie Abbildung 3 bis Abbildung 10 (ausschließlich vergleichende Studien aus den Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche).

Diagnostische Güte für die Rezidivdiagnostik

Insgesamt wurden 8 Studien mit direkten Vergleichen identifiziert. Davon wurden 5 Studien durch die Evidenzsynthesen gefunden und 3 durch die Ergänzungsrecherche (entsprechend: Arulampalam 2001, Lonneux 2002, Staib 2000, Valk 1999, Whiteford 2000 und Kim 2005, Kitajima 2009, Votrubova 2006). Abbildung 3 zeigt die Studien mit direkten Vergleichen und die jeweiligen univariaten Ergebnisse zur Sensitivität und Spezifität. 2 dieser Studien verglichen die PET mit der PET/CT (Kim 2005, Votrubova 2006). 6 weitere Studien lieferten Daten zu direkten Vergleichen der alleinigen PET bzw. der PET/CT mit der CT. Die Ergebnisse der bivariaten Analyse dieser 6 direkten Vergleiche sind in Abbildung 4 grafisch dargestellt.

Die bivariate Meta-Analyse zeigte für die PET-PET/CT-Gruppe eine bessere Testgüte hinsichtlich der Kombination aus Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur CT-Gruppe bei einem p -Wert $\leq 0,05$, da sich die 97,5 %-Konfidenzregionen¹ nicht schnitten (Abbildung 4). Der gleichen Abbildung konnte entnommen werden, dass der Unterschied eher durch die höhere Sensitivität als durch die höhere Spezifität bedingt war.

Die SHROC-Kurve zeigte zusätzlich, dass die höhere Testgüte für den gesamten Betrachtungsbereich galt, für den Studienergebnisse vorlagen. Die bivariate Meta-Analyse errechnete die Sensitivität und Spezifität [95 %-Konfidenzintervall] für die PET-PET/CT-Gruppe mit 94,0 % [89,6; 96,1] und 81,2 % [66,4; 90,4]. Die Sensitivität und Spezifität der CT-Gruppe betragen 75,4 % [67,4; 81,9] und 69,0 % [49,9; 83,2].

Insgesamt zeigten die Ergebnisse für die Rezidivdiagnostik auf der Basis von Studien mit überwiegend hohem Verzerrungspotenzial eine bessere Testgüte der PET bzw. PET/CT gegenüber einer Diagnostik mit der CT. Für den Vergleich der alleinigen PET und der PET/CT konvergierte das Modell nicht. Die beiden Studien mit direkten Vergleichen hierzu (Kim 2005, Votrubova 2006) wiesen beide ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Sie zeigten einzeln betrachtet jeweils eine statistisch signifikant höhere Genauigkeit der PET/CT gegenüber der PET (siehe Tabelle 20).

¹ Für eine grafische Abschätzung der statistischen Signifikanz zum 5 %-Niveau wurden die 97,5 %-Konfidenzregionen aus den bivariaten Meta-Analysen herangezogen. Diese wurden im Bericht nicht dargestellt.

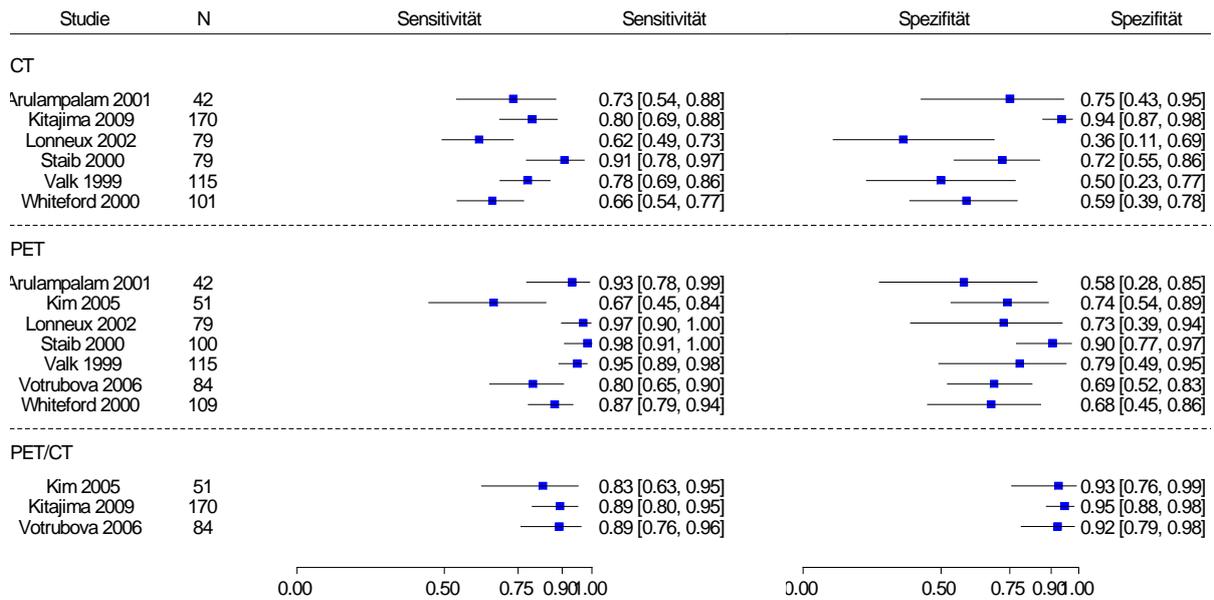
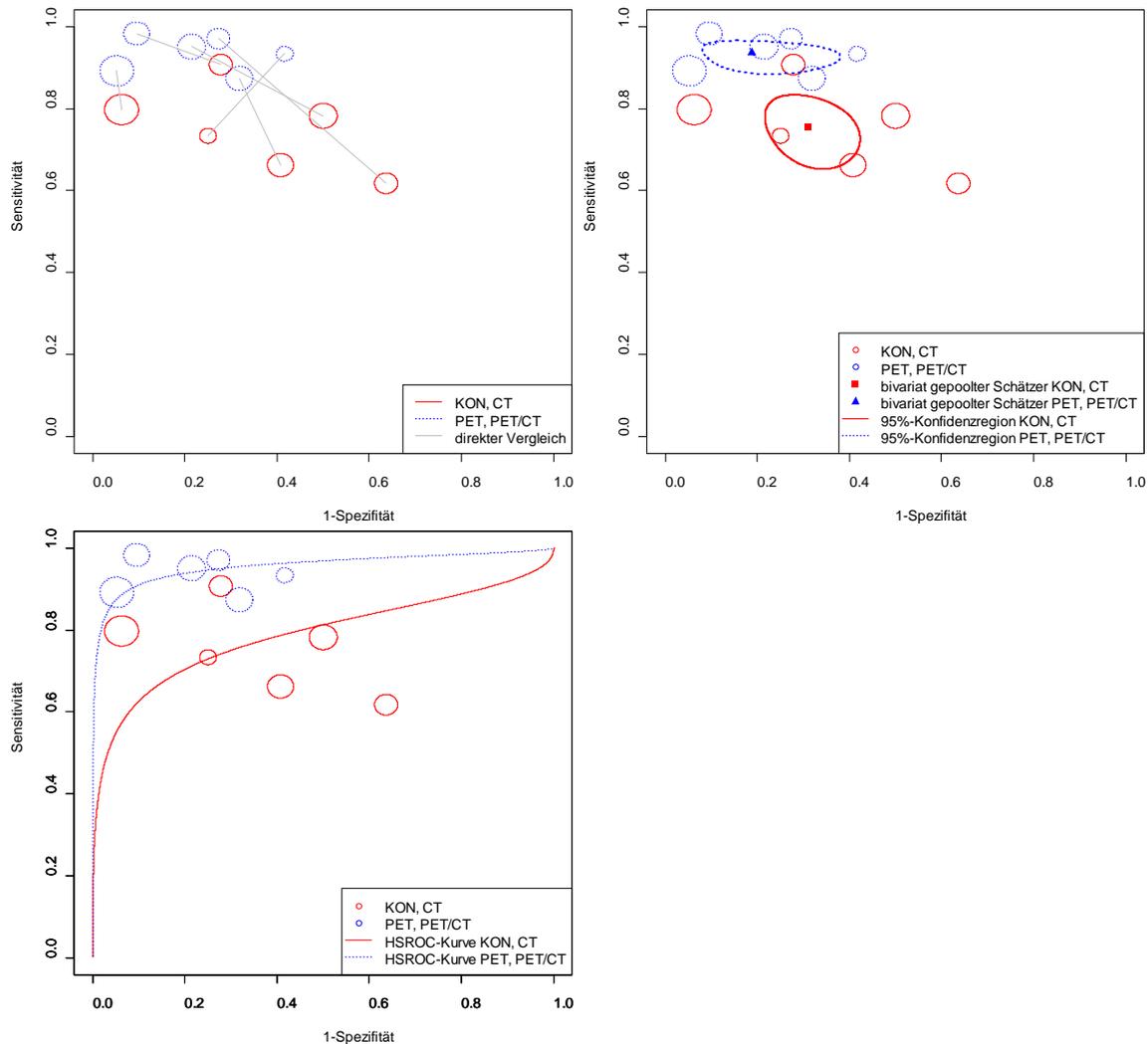


Abbildung 3: Studien mit direkten Vergleichen der PET/CT und CT bei der Indikation Rezidivdiagnostik



Darstellung der direkten Vergleiche (oben links), bivariate Sensitivitäts- / Spezifitätspunktschätzer mit Konfidenzellipsen (oben rechts) und HSROC-Kurven (unten links)

Abbildung 4: Ergebnisse der bivariaten Meta-Analyse zur Rezidivdiagnostik für PET-PET/CT versus CT

Diagnostische Güte bei der Erkennung von Lokalrezidiven

Insgesamt 11 Studien mit direkten Vergleichen konnten in die Meta-Analyse einbezogen werden. Davon wurden 7 durch die Evidenzsynthesen identifiziert und 4 durch die Ergänzungsrecherche (entsprechend: Beets 1994, Flamen 1999, Keogan 1997, Lonneux 2002, Ogunbiyi 1997, Valk 1999, Whiteford 2000 und Bellomi 2007, Fukunaga 2005, Kitajima 2009, Selzner 2004). Abbildung 5 zeigt die Studien mit den jeweiligen univariaten Ergebnissen zur Sensitivität und Spezifität. Die Ergebnisse der bivariaten Analyse sind in Abbildung 6 grafisch dargestellt.

Die bivariate grafische Darstellung zeigte für die PET-PET/CT-Gruppe eine bessere Testgüte hinsichtlich der Kombination aus Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur CT-Gruppe bei

einem p-Wert $p \leq 0,05$, da sich die 97,5 %-Konfidenzregionen¹ nicht schnitten (Abbildung 6). Dies galt für praktisch alle einbezogenen Studien. Die SHROC-Kurve zeigte den gefundenen Vorteil der PET-PET/CT-Gruppe für den ganzen Betrachtungsbereich. Bis auf 1 Studie hatte die PET-PET/CT-Gruppe eine höhere Sensitivität bei vergleichbarer oder höherer Spezifität. Die Sensitivität und Spezifität [95 %-Konfidenzintervall] der PET-PET/CT-Gruppe betragen 93,1 % [88,8; 95,9] und 97,4 % [95,2; 98,6]. Die Sensitivität und Spezifität der CT-konventionelle-Diagnostik-Gruppe betragen 72,6 % [66,2; 78,1] und 91,8 % [85,6; 95,5].

Insgesamt zeigte sich für die Diagnostik des Lokalrezidivs auf der Basis von Studien mit einem überwiegend hohen Verzerrungspotenzial eine bessere Testgüte der PET bzw. PET/CT gegenüber einer Diagnostik mit der CT bzw. der konventionellen Diagnostik (überwiegend bestehend aus der CT). Für den Vergleich der alleinigen PET und der PET/CT konnte auf der Basis der Ergebnisse aus 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial (Even-Sapir 2004, siehe Tabelle 20) keine belastbare Aussage abgeleitet werden.

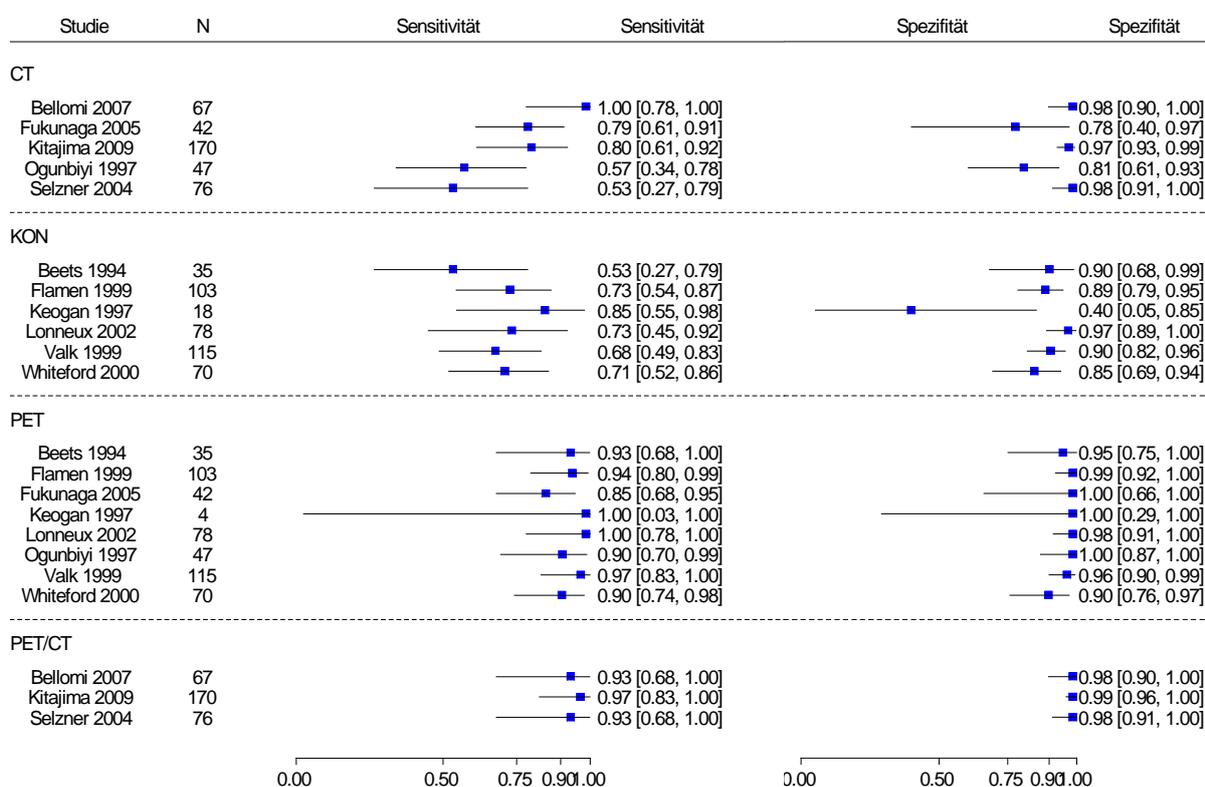
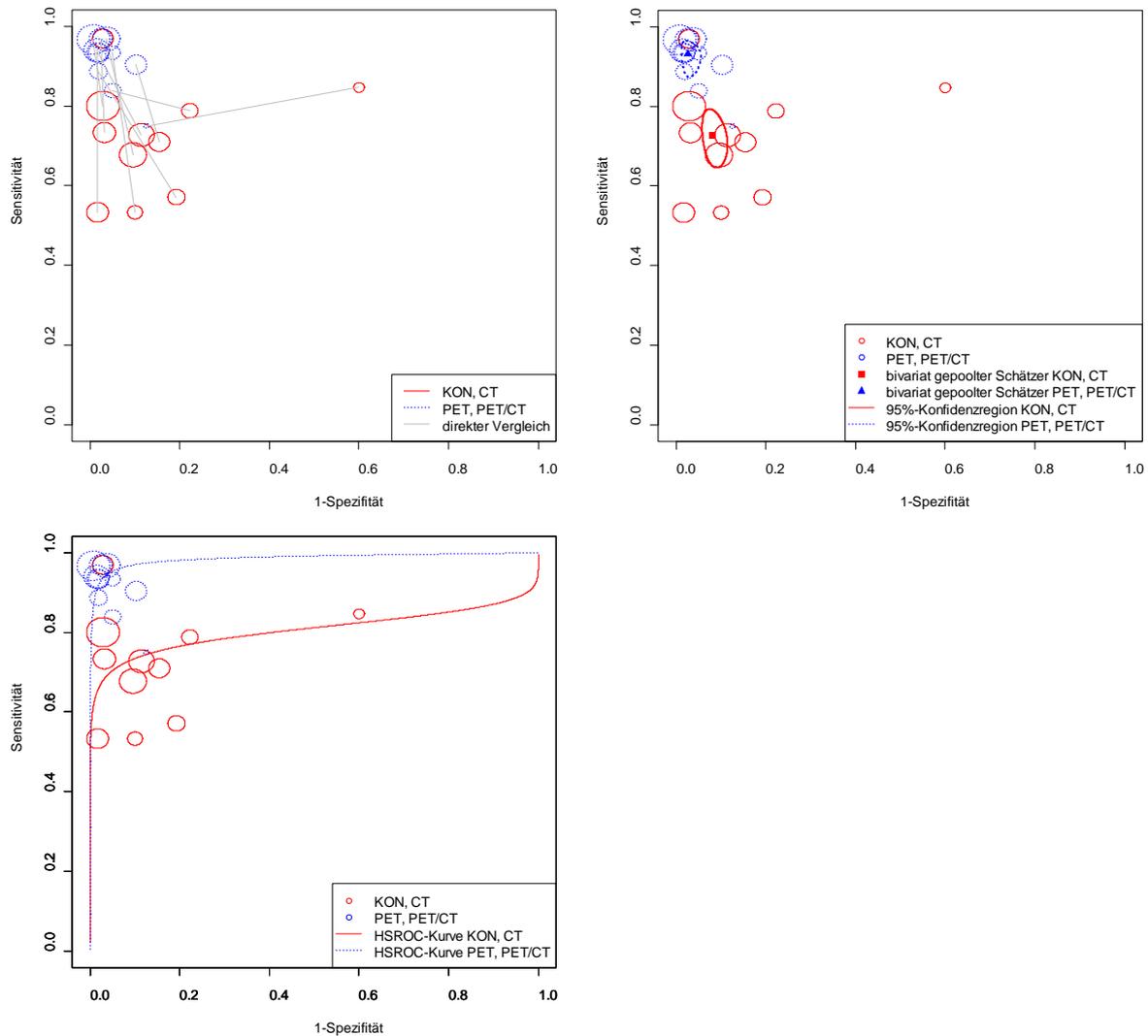


Abbildung 5: Studienbasis für die bivariate Meta-Analyse zur PET, PET/CT versus CT, konventionelle Diagnostik bei der Indikation Lokalrezidiv

¹ ¹ Für eine grafische Abschätzung der statistischen Signifikanz zum 5 %-Niveau wurden die 97,5 %-Konfidenzregionen aus den bivariaten Meta-Analysen herangezogen. Diese wurden im Bericht nicht dargestellt.



Darstellung der direkten Vergleiche (oben links), bivariate Sensitivitäts- / Spezifitätspunktschätzer mit Konfidenzellipsen (oben rechts) und HSROC-Kurven (unten links)

Abbildung 6: Ergebnisse der bivariaten Meta-Analyse zur Lokalrezidivdiagnostik für die PET-PET/CT versus CT, konventionelle Diagnostik

Diagnostische Güte bei der Erkennung von Lebermetastasen

Insgesamt 10 Studien mit direkten Vergleichen konnten in die Meta-Analyse einbezogen werden. Davon wurden 7 Studien durch die Evidenzsynthesen identifiziert und 3 durch die Ergänzungsrecherche (entsprechend: Flamen 1999, Lai 1996, Lonneux 2002, Ogunbiyi 1997, Staib 2000, Valk 1999, Whiteford 2000 und Bellomi 2007, Kitajima 2009, Selzner 2004).

Abbildung 7 zeigt die einbezogenen Studien mit den jeweiligen univariaten Ergebnissen zur Sensitivität und Spezifität. Die grafischen Ergebnisse der bivariaten Analyse sind in Abbildung 8 dargestellt. Die bivariate Meta-Analyse zeigte für die PET-PET/CT-Gruppe keine bessere Testgüte hinsichtlich der Kombination aus Sensitivität und Spezifität im

Vergleich zur CT-konventionelle-Diagnostik-Gruppe, da sich die 97,5 %-Konfidenzregionen¹ überlappten (Abbildung 8). numerisch betrachtet erwies sich das Produkt aus Sensitivität und Spezifität für die PET-PET/CT-Gruppe in allen bivariaten Betrachtungen als höher. Die Sensitivität und Spezifität [95 %-Konfidenzintervall] der PET-PET/CT-Gruppe betragen 94,8 % [91,5; 97,8] und 98,4 % [94,5; 99,5]. Die Sensitivität und Spezifität der CT-konventionelle-Diagnostik-Gruppe betragen 90,1 % [85,9; 93,1] und 93,3 % [80,9; 97,5].

Insgesamt zeigte sich für die Erkennung von Lebermetastasen keine bessere Testgüte der PET bzw. PET/CT gegenüber einer CT-Diagnostik bzw. konventionellen Diagnostik (bestehend überwiegend aus der CT). Auch für diesen Vergleich zeigten die zugrunde liegenden Studien ein hohes Verzerrungspotenzial. Für den Vergleich einer alleinigen PET mit der PET/CT fanden sich keine vergleichenden Studien.

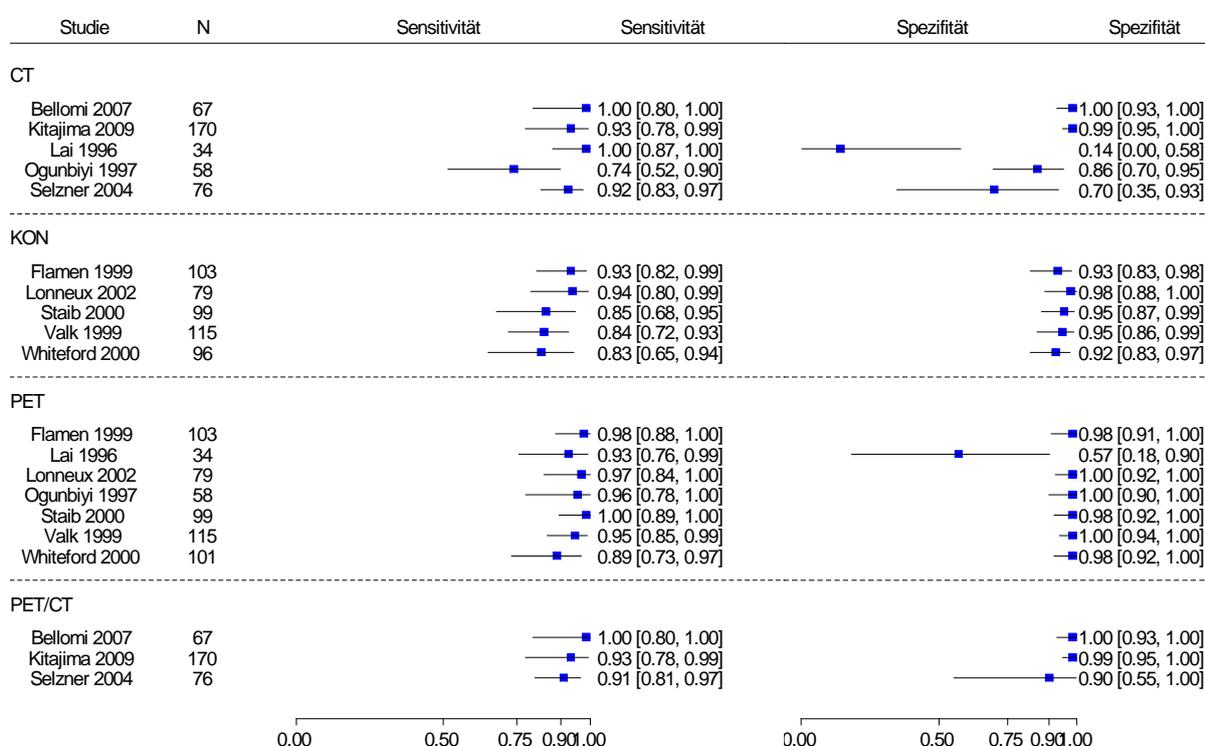
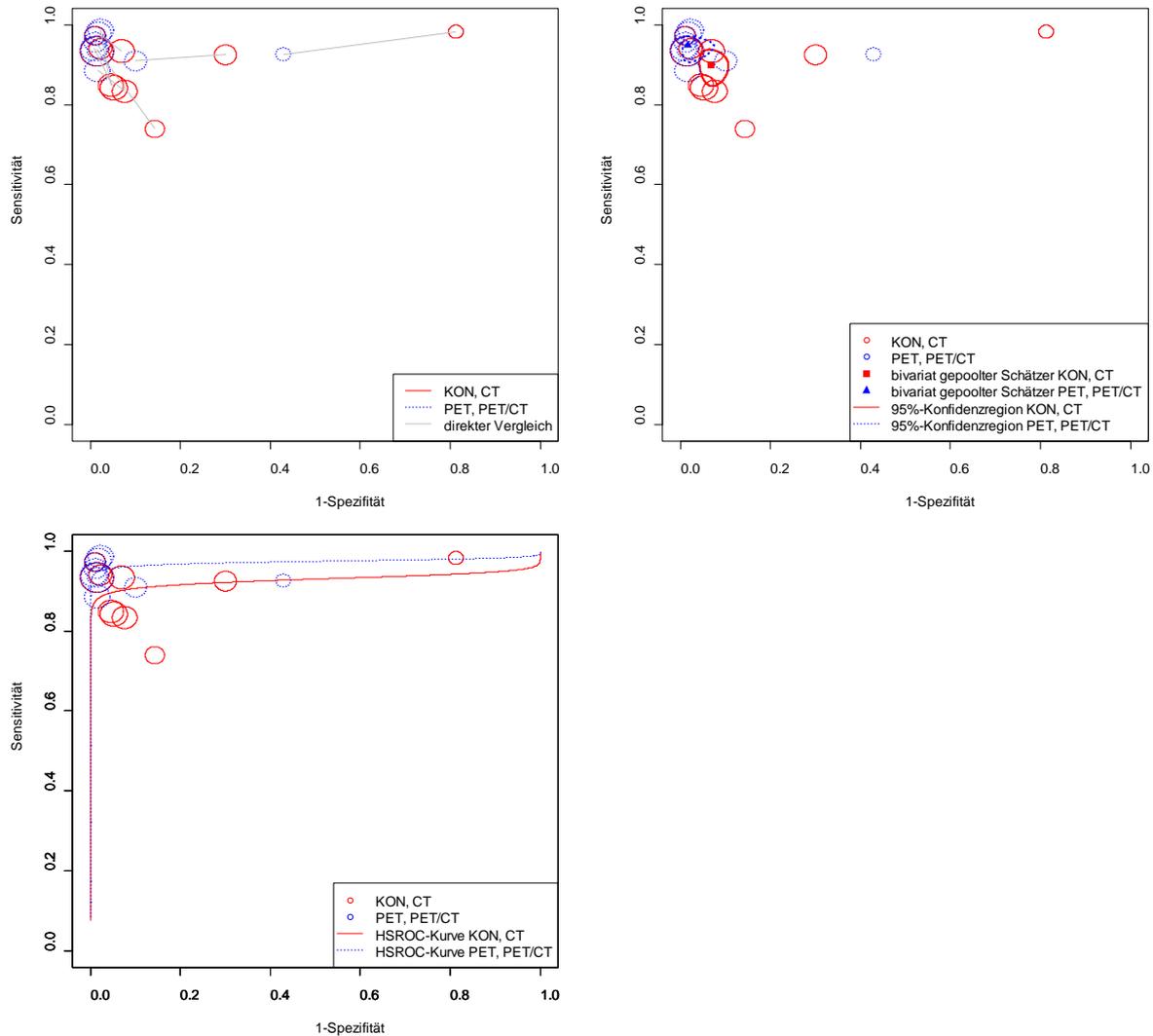


Abbildung 7: Studienbasis für die bivariate Meta-Analyse zur PET, PET/CT versus CT, konventionelle Diagnostik bei der Indikation Lebermetastasen

¹ ¹ Für eine grafische Abschätzung der statistischen Signifikanz zum 5 %-Niveau wurden die 97,5 %-Konfidenzregionen aus den bivariaten Meta-Analysen herangezogen. Diese wurden im Bericht nicht dargestellt.



Darstellung der direkten Vergleiche (oben links), bivariate Sensitivitäts- / Spezifitätspunktschätzer mit Konfidenzellipsen (oben rechts) und HSROC-Kurven (unten links)

Abbildung 8: Ergebnisse der bivariaten Meta-Analyse zur Diagnostik von Lebermetastasen für die PET-PET/CT versus CT, konventionelle Diagnostik

Diagnostische Güte bei der Erkennung von Fernmetastasen

Insgesamt 7 Studien mit direkten Vergleichen konnten in die Meta-Analyse einbezogen werden. Davon wurden alle 7 Studien (Arulampalam 2001, Fong 1999, Hung 2001, Lonneux 2002, Staib 2000, Valk 1999, Whiteford 2000) durch 1 Evidenzsynthese (Watson 2006) identifiziert. Alle 7 Studien untersuchten die alleinige PET.

Abbildung 9 zeigt die einbezogenen Studien mit den jeweiligen univariaten Ergebnissen zur Sensitivität und Spezifität. Die Ergebnisse der bivariaten Analyse sind in Abbildung 10 grafisch dargestellt.

Die bivariate Meta-Analyse zeigte für die PET-Gruppe eine bessere Testgüte hinsichtlich der Kombination aus Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur Konventionelle-Diagnostik-Gruppe mit einem p-Wert $\leq 0,05$, da sich die 97,5 %-Konfidenzregionen¹ nicht überlappten (Abbildung 10). Die gleiche Abbildung zeigt darüber hinaus, dass der Unterschied zwischen den Technologien eher durch eine höhere Sensitivität als durch eine höhere Spezifität erklärt wird. Die Sensitivität und Spezifität [95 %-Konfidenzintervall] der PET-Gruppe betragen 94,0 % [88,1; 97,0] und 80,6 % [73,0; 86,4]. Die Sensitivität und Spezifität der Konventionelle-Diagnostik-Gruppe betragen 71,8 % [57,7; 82,5] und 64,6 % [56,2; 72,2].

Insgesamt zeigte sich für die Erkennung von Fernmetastasen auf der Basis von Studien mit überwiegend hohem Verzerrungspotenzial eine bessere Testgüte der alleinigen PET gegenüber einer konventionellen Diagnostik (bestehend überwiegend aus der CT). Vergleichende Studien zur PET/CT fanden sich für diese Indikation nicht.

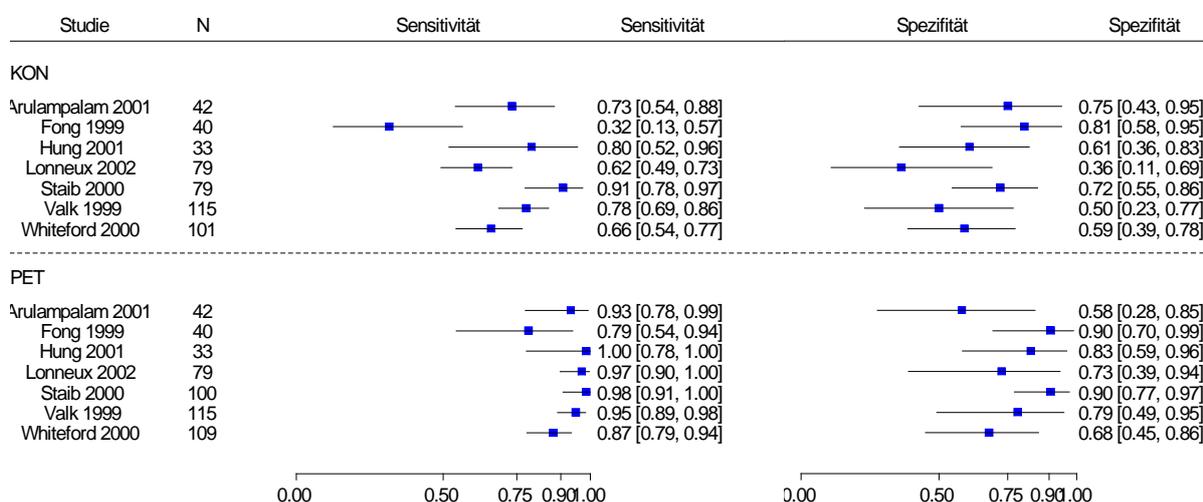
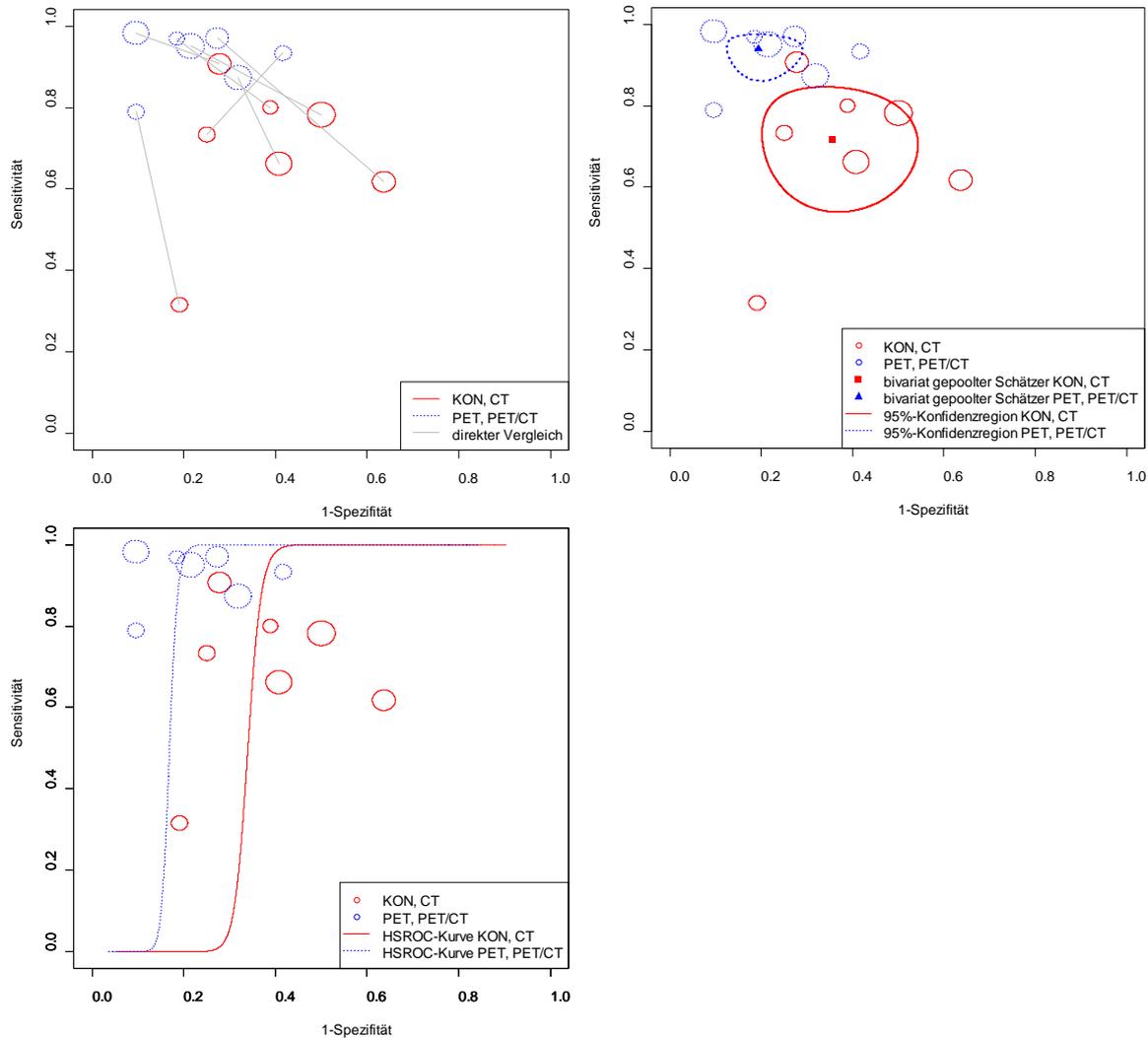


Abbildung 9: Studienbasis für die bivariate Meta-Analyse zur PET versus konventionelle Diagnostik bei der Indikation Fernmetastasen

¹ ¹ Für eine grafische Abschätzung der statistischen Signifikanz zum 5 %-Niveau wurden die 97,5 %-Konfidenzregionen aus den bivariaten Meta-Analysen herangezogen. Diese wurden im Bericht nicht dargestellt.



Darstellung der direkten Vergleiche (oben links), bivariate Sensitivitäts- / Spezifitätspunktschätzer mit Konfidenzellipsen (oben rechts) und HSROC-Kurven (unten links)

Abbildung 10: Ergebnisse der bivariaten Meta-Analyse zur Diagnostik von Fernmetastasen für die PET versus konventionelle Diagnostik

Ergebnisse zu sonstigen Körperregionen

Zur Rezidivdiagnostik sonstiger Körperregionen fanden sich 2 vergleichende Studien (Bellomi 2007, Kitajima 2009), beide gefunden mit der Ergänzungsrecherche, die die PET/CT mit der CT bezüglich der Erkennung von Lungenmetastasen verglichen. Numerisch zeigte sich hier eine niedrigere Testgüte der PET/CT hinsichtlich der Sensitivität auf der Basis von 8 Patienten bei Bellomi 2007 und hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität auf der Basis von 25 Patienten bei Kitajima 2009. Die Spezifität konnte bei Bellomi 2007 wegen fehlender *krankheitsfreier* Patienten nicht bestimmt werden.

Diagnostische Güte für das Rezidivstaging

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

5.4.3 Bewertung der prognostischen Güte

Es lagen keine Daten aus systematischen Übersichten zur prognostischen Güte der PET beim rKRR vor.

Die Bewertung der prognostischen Güte der PET stützt sich auf eine Primärstudie mit Daten von 91 Patienten mit Verdacht auf ein rKRR (Gruppe A) und 96 Patienten mit diagnostiziertem rKRR (Gruppe B). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als hoch eingestuft.

Es zeigte sich für beide Patientengruppen (A, B) ein statistisch signifikant unterschiedliches (niedrigeres) progressionsfreies Überleben bei Patienten mit versus ohne zusätzliche, durch die PET entdeckte Läsionen ($p = 0,04$ und $p = 0,01$). Für die Einschätzung des Krankheitsstatus (aufgrund der PET) als ein *palliativ* versus ein *kurativ* zu behandelnder zeigte sich im Unterschied zur konventionellen Diagnostik für beide Gruppen (A, B) ein statistisch signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben (für die Gruppe A: p-Wert für konventionelle Diagnostik = 0,32, p-Wert der PET = 0,01; Gruppe B: p-Wert für konventionelle Diagnostik = 0,92, p-Wert der PET < 0,001). Diese Ergebnisse waren weder für andere prognostische Faktoren noch für bekannte Störvariablen adjustiert.

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.

6 Diskussion

6.1 Bewertung des patientenrelevanten Nutzens

Die Studie Ruers 2009

Für die Bewertung des Nutzens / Zusatznutzens der PET war ein abgestuftes Vorgehen hinsichtlich der zu berücksichtigenden Ergebnissicherheit vorgesehen. Ausgehend von randomisierten Studien (höchste Ergebnissicherheit) sollte für den Fall, dass solche nicht oder nicht in ausreichender Zahl zu finden sein würden, auch nicht randomisierte prospektiv geplante Interventionsstudien betrachtet werden (siehe Abschnitt 4.2.1.4). Von den mit der Literaturrecherche identifizierten 3 RCTs (Ruers 2009, Sobhani 2008, Strobel 2007) genügte nur 1 (Ruers 2009) den vorab festgelegten Einschlusskriterien dieses Berichts. Bei Strobel 2007 wurden unterschiedliche Tumorentitäten gemeinsam betrachtet. Nur 6 von 36 Patienten hatten nicht näher bezeichnete gastrointestinale Tumoren, sodass hieraus keine Aussagen zum *kolorektalen Karzinom* ableitbar waren. Bei Sobhani 2008 war es die routinemäßige Diagnostik im Sinne eines Screenings auf Rezidive, die nicht die Frage nach dem Nutzen der PET im Verdachtsfalle beantworten konnte. Mit Hinblick auf prospektive nicht randomisierte Designs ließen sich 2 weitere Studien identifizieren [59,60], welche aufgrund fehlender Ergebnisse zum *rezidivierenden kolorektalen Karzinom* die diesem Bericht zugrunde liegende Forschungsfrage nicht beantworten konnten. Somit verblieb für die Bewertung des Nutzens / Zusatznutzens alleine die Studie von Ruers et al. (Ruers 2009).

Wenngleich die Studie Ruers 2009 ein gutes Beispiel ist, wie ein Zusatznutzennachweis jenseits der Zielgröße Gesamtüberleben möglich sein könnte¹, indem die Vermeidung überflüssiger Laparotomien als patientenrelevante Zielgröße beobachtet wird, so zeigte die Studie auch die Grenzen des konkret gewählten Designs und die Problematik einer der Studienregistrierung widersprechenden Durchführung der Studie. Es war überwiegend letzterer Aspekt, der das Vertrauen in die Belastbarkeit der Ergebnisse relativierte. So wurde der Wechsel des primären Endpunkts vom *krankheitsfreien Überleben* hin zu den *überflüssigen Laparotomien* ohne weitere Erklärung vorgenommen. Eine durch die konkreten Ergebnisse beeinflusste Auswahl dieses primären Endpunkts konnte so nicht sicher ausgeschlossen werden (sog. Outcome Reporting Bias). Die Berücksichtigung der Alpha-Fehler-Inflation in der Auswertung, wie sie bei einer multiplen Interpretation der Daten zu fordern wäre, hätte möglicherweise keinen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der kombinierten Diagnostik gezeigt (PET als Add-on nach CT versus CT alleine führte zu einer Reduktion überflüssiger Laparotomien von relativ 38 %, p-Wert = 0,042).

Designbedingt ließen die Ergebnisse der Studie die Frage unbeantwortet, welcher Anteil an den vermiedenen überflüssigen Laparotomien *spezifisch* der PET zugeordnet werden könnte. In der Publikation selbst wurde auf die Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms hingewiesen, welche binnen 1 Jahres nach der kurativen Entfernung des Tumors bei 50 % der

¹ Dies gilt zumindest, solange eine Nichtunterlegenheit für alle Nutzenendpunkte (z. B. Gesamtüberleben) besteht.

Patienten extrahepatische Rezidive finden lässt. Somit wäre auch vorstellbar, dass alleine die zeitliche Verzögerung einer zweiten Diagnostik Tumoren entdecken ließ, die zum ersten Zeitpunkt nicht entdeckbar waren, unabhängig davon, ob die zweite Diagnostik mit der PET oder beispielsweise mit einer erneuten CT-Diagnostik durchgeführt worden wäre. Der Zeitraum zwischen der CT- und PET-Untersuchung könnte von relevanter Größenordnung gewesen sein. Immerhin wurde die PET-Untersuchung 1 bis 5 Wochen nach der Randomisierung durchgeführt, die wiederum erst nach einer Beurteilung der Eignung der Patienten durch ein multidisziplinäres Onkologenteam vorgenommen wurde. Auch wäre vorstellbar, dass alleine die zweimalige Vorstellung der gleichen CT-Bilder beim oben erwähnten Onkologenteam, im Falle von diskrepanten Bewertungen, zu einer verbesserten Diagnostik hatte führen können, indem die Befunde der CT-Untersuchung und die Befunde der PET-Untersuchung durch das Onkologenteam im Zusammenhang beurteilt wurden. Dabei gab es offensichtlich keinen festgelegten Entscheidungsalgorithmus (z. B. believe the negative), d. h. eine Neubewertung der ursprünglichen CT-Befunde im Lichte der PET-Aufnahmen bzw. durch einen anderen Bewerter war möglich. Ob die Entscheidung gegen eine potenziell überflüssige Laparotomie konkret auf dem PET-Ergebnis beruhte oder auf dem nochmals beurteilten CT-Ergebnis, wurde in der Studie nicht thematisiert¹. Letztlich könnte von diesem Studiendesign prinzipiell auf den Nutzen der diagnostischen Kombination der 2 Tests geschlossen werden, nicht aber auf den spezifischen Beitrag einer der Komponenten. Wünschenswert wäre daher bei derartigen Studien der Vergleich einer zeitlich versetzten PET-Untersuchung mit einer zeitgleichen Wiederholung der konventionellen Diagnostik. Aus diesen Ergebnissen ließe sich dann der Zusatznutzen der PET eindeutig herauslesen.

Das bei Ruers 2009 beobachtete Potenzial einer *Managementänderung* wurde des Weiteren durch eine auf dem ASCO Annual Meeting 2011 vorgestellte multizentrische randomisierte Studie [61] infrage gestellt. Die Studie untersuchte die Häufigkeit von Managementänderungen nach PET/CT-Diagnostik im Vergleich zu einer Diagnostik ohne PET bei Patienten mit operablen Lebermetastasen des primären Kolonkarzinoms. Dabei wurden 404 Patienten in den Jahren 2005 bis 2010 im Verhältnis 2:1 (270 Patienten im PET/CT-Arm) randomisiert. Der primäre Endpunkt war eine Änderung der Behandlung im Vergleich zur vor der Randomisierung intendierten Leberoperation. Dazu zählte auch eine Ausdehnung der Operation über das geplante Ausmaß hinaus. In beiden Gruppen wurde die geplante Leberoperation in 93 % der Fälle durchgeführt. Somit zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Managementänderung. Obgleich eine Managementänderung ohne eine Verbindung zu einem patientenrelevanten Endpunkt keine relevante Zielgröße für diesen Bericht darstellte, so kann sie doch als notwendige Voraussetzung für eine wie auch immer vorteilhafte Diagnostik mittels der PET/CT betrachtet werden. Sollte die abschließende Publikation bei diesem Ergebnis bleiben erübrigte sich in diesem speziellen Fall gar keiner Managementänderung die

¹ Beispielsweise findet sich im Ergebnisteil der Publikation der Hinweis: „*The multidisciplinary team disregarded the 18F-FDG PET result in 3 cases after assessment of all available data*“ und „*a reassessment of the CT scan confirmed extrahepatic disease in 1 patient with multiple mediastinal and pulmonary metastases and in both patients with abdominal extrahepatic (i.e., nodal) disease. In these 3 patients, futile laparotomy was avoided.*“

Frage nach der Patientenrelevanz dieses Surrogats, sofern die Randomisierung ordnungsgemäß vollzogen wurde.

Die Studie Sobhani 2008

Wie oben erwähnt, wurde die Studie Sobhani 2008 wegen der Verletzung des vorab spezifizierten Einschlusskriteriums bezüglich der Indikationsstellung (*bei begründetem Verdacht*) von der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens ausgeschlossen. Somit stellte sich die Frage, welchen Unterschied diese Erweiterung der Fragestellung ausmachen könnte. Bei Sobhani 2008 wurden 130 Patienten nach erfolgter Therapie mit kurativer Intention in eine Gruppe mit PET-Nachsorgediagnostik und eine Gruppe mit konventioneller Nachsorgediagnostik randomisiert – ein klarer Screeningeinsatz beider Diagnostika mit dem Ziel, die konventionelle Diagnostik zu ersetzen (= Replacement-Situation). Die Intention-to-Treat-Analyse fand in der ersten Gruppe 25 von 46 Rezidiven, in der zweiten Gruppe 23 von 46 Rezidiven, ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis (p-Wert = 0,55). Nun ist das bloße Erkennen eines Rezidivs genauso wenig von Relevanz für den Patienten wie die Zeit bis zur Erkennung des Rezidivs – ein weiterer Endpunkt der Studie, der einen statistisch signifikanten Vorteil der PET (im Mittel 12,1 Monate) gegenüber der konventionellen Diagnostik (im Mittel 15,4 Monate) zeigte (p-Wert = 0,01). Erst wenn die frühere Diagnostik zu einer besseren Behandelbarkeit führt (z. B. gemessen am Gesamtüberleben), wäre dies ein klarer Vorteil für die Patienten. *Solange* diese Verbindung nicht gelingt, stellen die Endpunkte Rezidivhäufigkeit und Zeit bis zum Erkennen des Rezidivs kein valides Surrogat für das eigentlich (aus Patientensicht) interessierende Ergebnis dar. Gleiches gilt für den in derselben Studie erhobenen Endpunkt *tumorrandfreie Resektion*, der statistisch signifikant häufiger in der Gruppe der PET-Nachsorge aufgetreten war (p-Wert = 0,01).

5 Patienten wurden von allen diesen Analysen ausgeschlossen (mit Ausnahme der ITT-Analyse des primären Endpunkts *Zeit bis zum Rezidiv*). Diese waren allesamt der PET-Gruppe zuzuordnen. Gründe für das Fehlen der Daten dieser Patienten wurden nicht genannt. Die Sensitivität / Spezifität der PET-Nachsorgeuntersuchung zeigte mit 96 % / 92 % vergleichbare Werte wie die konventionelle Nachsorgediagnostik mit 91 % / 93 %.

Letztlich ließ sich auf Basis der einzigen eingeschlossenen Studie (Ruers 2009) weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der PET-Nachsorgediagnostik ableiten.

6.2 Bewertung der diagnostischen Güte

Vorausgehende Berichte zu PET bzw. PET/CT hatten gezeigt, dass Vergleiche von diagnostischen Methoden, die nicht am selben Patientenkollektiv durchgeführt wurden, zu verzerrten Ergebnissen führten. Solche indirekten Vergleiche waren aus diesem Grund nicht vorgesehen. Die Bewertung der diagnostischen Güte beruhte ausschließlich auf vergleichenden diagnostischen Studien. Diese wurden einerseits auf der Basis hochwertiger Evidenzsynthesen identifiziert und andererseits durch eine Ergänzungsrecherche gefunden, die den von den Evidenzsynthesen nicht abgedeckten Zeitraum umfasste.

Sofern keine Präferenz weder für die Sensitivität noch für die Spezifität angenommen wird, kann die bestmögliche Testgüte als Maximierung der Sensitivität *und* Spezifität definiert werden (= sog. Accuracy oder Minimierung des Abstands zur oberen linken Ecke der ROC-Kurve). Für dieses Kriterium zeigten die durchgeführten bivariaten Analysen sowohl anhand der grafischen Darstellung als auch konkretisiert durch die bivariat berechneten aggregierten Punktschätzer für alle gefundenen Indikationen (Rezidivdiagnostik, Erkennung von Lokalrezidiven, Erkennung von Lebermetastasen, Erkennung von Fernmetastasen) eine Überlegenheit der Diagnostik mit einer PET bzw. PET/CT. Da sich die SHROC-Kurven in keinem Fall überschneiden traf diese Überlegenheit für alle Werte der Sensivität bzw. Spezifität zu (zumindest für den Wertebereich der durch Beobachtungen gestützt wurde).

Die Anwendung unterschiedlicher diagnostischer Strategien (alleinige PET, PET/CT, Fusion von PET und CT) für eine Vielzahl unterschiedlicher Indikationen (siehe oben) führte dazu, dass das angewendete statistische Modell zu keinen stabilen Ergebnissen der jeweils möglichen Einzelvergleiche führte (z. B. aufgrund einer sehr geringen Anzahl von einbezieharen Studien). Somit wurden die verschiedenen PET-Technologien (alleinige PET, PET/CT) zusammengenommen mit den ebenfalls zusammengenommenen Komparator-technologien verglichen (alleinige CT oder sog. konventionelle Diagnostik bestehend aus CT, MRT, US und anderen).

In allen betrachteten Indikationen erwiesen sich die Sensitivität und Spezifität der PET bzw. PET/CT numerisch höher als für die jeweilige Vergleichstechnologie:

- Erkennung von Rezidiven:
Sensitivität PET-PET/CT / konventionell 94,0 % / 75,4 %, Spezifität 81,2 % / 69,0 %
 - Erkennung von Lokalrezidiven:
Sensitivität PET-PET/CT / konventionell 93,1 % / 72,6 %, Spezifität 97,4 % / 91,8 %
 - Erkennung von Lebermetastasen:
Sensitivität PET-PET/CT / konventionell 94,8 % / 90,1 %, Spezifität 98,4 % / 93,3 %
 - Erkennung von Fernmetastasen:
Sensitivität PET-PET/CT / konventionell 94,0 % / 71,8 %, Spezifität 80,6% / 64,6%
 - Erkennung von Lungenmetastasen:
Sensitivität PET/CT / CT 75,0–96,0 % / 96,0–100,0 %, Spezifität 97,9 % / 98,6 %

Unter den 6 eingeschlossenen Evidenzsynthesen fand sich keine, die explizit die Fragen nach der Testgüte der PET bezüglich des Rezidivstagings beantwortete (sieht man von Wiering 2005 ab, dessen Ergebnisse aufgrund der läsionsbasierten Auswertung nicht berücksichtigt wurden). Auch mit der Ergänzungsrecherche wurden hierzu keine Studien identifiziert. Für explizite Aussagen zum korrekten Rezidivstaging wären die Ergebnisse bzgl. einer korrekten Zuordnung der Patienten beispielsweise zu entsprechenden TNM-Stadien von Bedeutung. Solche Ergebnisse lagen in den Studien nicht vor.

Ein direkter Vergleich der Testgüte der PET und der PET/CT bei der Erkennung von Rezidiven fand sich nur in 3 vergleichenden Studien (2 Studien zur Indikation *Rezidivdiagnostik*, 1 Studie zur Indikation *Lokalrezidive*). Eine metaanalytische Aggregation gelang nicht (das bivariate Modell lieferte keinen stabilen Schätzer). Deskriptiv ließ sich aus den Ergebnissen der Studien eine höhere Testgüte der PET/CT im Vergleich zur PET ableiten (Sensitivität PET/CT versus PET: 83–96 % versus 67–88 %; Spezifität: 89–93 % versus 69–74 %).

Das Verzerrungspotenzial der diagnostischen Studien wurde für die Primärstudien der Ergänzungsrecherche als überwiegend hoch eingestuft (nur 2 von 15 Studien wurden als mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet). Für die Studien, die über die Evidenzsynthesen identifiziert worden waren, konnte das Verzerrungspotenzial nur indirekt abgeschätzt werden. Nur 2 Evidenzsynthesen präsentierten aggregierte Auswertungen (Dietlein/Weber 2003, Huebner 2000). Der Verzicht auf aggregierte Schätzer wurde von den übrigen Evidenzsynthesen im Wesentlichen mit der Heterogenität der Studiendurchführung und der mangelnden Studienqualität begründet. Eine eingeschränkte Informationsbasis wurde von allen Evidenzsynthesen, die zur Studienqualität im Sinne der Validität Stellung genommen hatten, mehr oder weniger bemängelt. Bei MDRC 1996/98 heißt es: „*All of these studies had significant methodologic biases and insufficient reporting of fundamental design elements that preclude definitive assessment of study validity*“. Und weiter heißt es: „*The accuracy estimates from these studies should be interpreted with caution*“. Huebner 2000 bezeichnete die Verfügbarkeit der erforderlichen Informationen als „*less than ideal*“. Dietlein/Weber 2003 entdeckten, dass ein Großteil der Studien mit unterschiedlichen Bias belastet war (vor allem Selektionsbias, Verifikationsbias und Reviewerbias [= Verblindung der Ergebnisse des jeweiligen Vergleichstests]) und bezogen aus diesem Grund von 14 eingeschlossenen Studien nur 6 in die Auswertung ein. Bei Watson 2006 gab es in der Publikation Hinweise auf unterschiedliche Qualität und Heterogenität der Studien, jegliche Angaben zur Bewertung der Studienvalidität fehlten. Dennoch folgerten die Autoren: „*all of these potential biases tend to inflate the estimates of sensitivity and specificity of the selected diagnostic tests*“. Und sie schließen mit der Feststellung: „*The findings of this review should be viewed as optimistic assessments of the utility of PET.*“

Methodische Probleme

Die Beschränkung der Studienpopulation auf Patienten mit einem Rezidivverdacht führte hinsichtlich der Testgüte in vergleichenden diagnostischen Studien zu einer möglicherweise schwierigen Interpretierbarkeit der Ergebnisse. Diese ergab sich aus der Unsicherheit darüber, wie in der jeweiligen Studie konkret ein *begründeter Verdacht* definiert wurde. Betroffen waren die Studien, die für die verdachtsbegründende Diagnostik möglicherweise¹ bzw. explizit die gleiche Technologie benutzten (z. B. CT), die später als Komparator für den Vergleich mit der PET diente (Bellomi 2007, Even-Sapir 2004, Fukunaga 2005, Kitajima

¹ Oft wurde die Vergleichsdiagnostik in den Publikationen nicht näher definiert und mit Formulierungen wie beispielsweise *konventionelle Diagnostik* beschrieben.

2009, Nakamoto 2007, Potter 2009). Kitajima 2009 war eine der wenigen Studien, die klar beschrieb, dass alle auffälligen Befunde (inkl. unzweifelhafter Befunde) in den Patientenpool eingingen. In vielen Publikationen blieb unklar, ob den Befunden der Verdachtsdiagnostik prinzipiell misstraut wurde oder ob nur jene Befunde als verdächtig bewertet wurden, die keine eindeutige Diagnose erlaubten. Sofern letzteres Vorgehen zugrunde liegen sollte, hätte dies zur Konsequenz, dass die so für den Vergleich der Testgüte der PET und CT definierte Studienpopulation mit jenen Patienten angereichert wäre, welche die CT nicht bzw. nicht eindeutig klassifizieren konnte, und gleichzeitig um jene Patienten bereinigt wäre, welche die CT eindeutig klassifizieren konnte. Vergleiche der Testgüte der PET und CT wären in solchen Studien schwer zu interpretieren bzw. die Fragestellung wäre eine andere.

Bezüglich der Rezidivdiagnostik fand sich (teilweise) eine Unterscheidung zwischen Ganzkörperuntersuchungen und der regional / organbegrenzten Rezidivdiagnostik (z. B. Beckenrezidive, Lebermetastasen). Wohlwissend, dass eine organbegrenzte Rezidivdiagnostik im Falle eines negativen Befundes keinen sicheren Ausschluss eines Rezidivs an anderer Stelle ermöglicht, schien dies doch eine pragmatische klinische Fragestellung im Rahmen einer Verdachtsabklärung zu sein. Selbst wenn man den negativen Befund einer regional begrenzten Diagnostik als Surrogat für Rezidivfreiheit akzeptierte (z. B. weil sich damit Strahlenbelastung vermeiden ließe), stellt sich bei einem positiven Befund praktisch immer die Frage nach der weiteren Tumorausdehnung (= Staging), die in der Regel mit der regional / lokal begrenzten Diagnostik alleine nicht beantwortet werden kann. Hinsichtlich der Frage nach der Testgüte für die Rezidivdiagnostik scheint folglich die Ganzkörperuntersuchung der prinzipiell weiter führende Ansatz zu sein. Im ungünstigsten Fall wurden in den Evidenzsynthesen unter dem Begriff der Rezidivdiagnostik auch Einzelstudien subsumiert, die mehr oder weniger regionale Untersuchungen vorgenommen hatten und damit bezüglich der Rezidivdiagnostik im eigentlichen Sinne (siehe oben) entsprechend ungenau sein könnten (zu wenige falsch negative Befunde = Überschätzung der Sensitivität).

Sowohl in den Übersichten als auch in den Publikationen zu den Primärstudien fand sich keine einheitliche Verwendung der Bezeichnung „Ganzkörperuntersuchung“. Damit konnte auch eine Untersuchung gemeint sein, die beispielsweise auf den Bereich zwischen Kinn und Mitte des Oberschenkels beschränkt war. Für die Zusammenführung dieser Ergebnisse in einer Meta-Analyse wurde angenommen, dass dies keinen relevanten Unterschied bedeutete.

Auch in den neueren Studien zur diagnostischen Güte, die im Rahmen der Ergänzungsrecherche identifiziert wurden, fand sich – ohne erkennbare Not – eine häufige Verletzung wesentlicher Prinzipien einer fairen Bewertung wie beispielsweise der Verblindung der zu vergleichenden Tests bzw. der Verblindung der / des Indextests gegenüber dem Referenzstandard und umgekehrt. In 9 von 15 Studien fanden sich hierzu keine Angaben bzw. wurde explizit nicht verblindet. Auch die nachvollziehbare Darstellung der Patientenselektion bzw. der Studienabbrecher war nur in 2 von 15 Studien klar beschrieben. Diese und weitere Aspekte der Studienqualität summierten sich zu einer Bewertung des

Verzerrungspotenzials des eingeschlossenen Studienpools als überwiegend hoch. Nur 2 der 15 diagnostischen Studien konnte ein niedriges Verzerrungspotenzial attestiert werden.

Die tendenziell sehr hohen Werte bezüglich der Testgüte sind möglicherweise auch unter dem Aspekt zu sehen, dass bei der Beurteilung der Bildgebung teilweise mehrere Bewerter bis hin zu fachübergreifenden Expertentreffen eingesetzt wurden, was in der klinischen Realität nicht regelhaft der Fall sein muss.

Die zuvor erwähnten, möglicherweise systematisch verzerrenden Einflüsse lassen vermuten, dass die gefundenen Ergebnisse zur Testgüte eher überschätzt sein könnten.

Auch fanden sich bei der Selektion der Studienteilnehmer Kriterien, die tendenziell die Achillesferse der PET-Technologie verschleiern könnten. Es ist bekannt, dass die PET-Untersuchung Entzündungsprozesse kaum von malignen Prozessen unterscheiden kann, eine Situation, die in zeitlich engem Zusammenhang beispielsweise mit einer vorausgehenden Strahlentherapie auftritt [62]. So wurde in einigen Studien entweder ein entsprechender zeitlicher Abstand für die PET gewählt oder Patienten mit der erwähnten Therapie wurden gänzlich ausgeschlossen. Beispielsweise wurden bei Rosa 2004 nur Patienten nach einer operativen Resektion eingeschlossen, bei Moore 2003 wurden nur die Patienten eingeschlossen, die frühestens 6 Monate nach der Strahlentherapie eine PET-Untersuchung bekamen. Bei Fukunaga 2005 wurden keine Diabetiker und keine Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen eingeschlossen.

Der aus Sicht der PET optimierte Patienteneinschluss einiger Studien begrenzt die Übertragbarkeit der gefundenen Ergebnisse zur Testgüte auf den spezifischen Kontext der jeweiligen Studien.

6.3 Vergleich der Ergebnisse des vorliegenden Berichts mit den Ergebnissen aus den Evidenzsynthesen

Alle systematischen Übersichten fanden eine tendenziell höhere Testgüte der PET im Vergleich zu alternativen diagnostischen Methoden bzw. der PET als Add-on zu einer Strategie ohne PET. Der Studienspiegel (Tabelle 13) zeigte ebenfalls, nicht alle von den Evidenzsynthesen gefundenen Studien für diesen Bericht relevant waren, da die im vorliegenden Bericht definierten Einschlusskriterien enger gefasst waren als in den Evidenzsynthesen. Dennoch stehen die Gesamtergebnisse des zugrunde liegenden Berichts weitgehend im Einklang mit den *Schlussfolgerungen* der Autoren der Evidenzsynthesen.

Die Autoren der Evidenzsynthese Dietlein/Weber 2003 sahen eine diagnostische Überlegenheit in der Kombination einer Verdachtsdiagnostik mit der PET als Add-on-Diagnostik gegenüber keinem Add-on. Die Autoren sahen den Evidenzgrad IIa gemäß dem

Ausschuss Krankenhaus¹ und Grad B gemäß den Kriterien der Veterans Health Administration² als erfüllt an – ein Ergebnis, das in Einklang mit den in diesem Bericht dargestellten Ergebnissen steht.

Auch die Schlussfolgerungen bei ICSI 2001 stimmen mit den hier dargestellten numerischen Ergebnissen überein. Die Autoren fanden eine höhere Testgüte der PET hinsichtlich der Detektion lokaler Rezidive und hinsichtlich der Detektion extrahepatischer Metastasen und eine vergleichbare Testgüte für die Entdeckung von Lebermetastasen.

Die Autoren der Evidenzsynthese Huebner 2000 sahen einen möglichen Hinweis auf einen Nutzen der PET, ohne dabei konkret zu spezifizieren, für welchen Endpunkt der Nutzen möglich sein und im Vergleich zu welcher Alternative er gelten soll. Eingeschlossen wurden lediglich Studien zur diagnostischen Güte der PET, aus denen ein patientenrelevanter Nutzen der PET nicht ableitbar war. Dass die berichtete alleinige Änderung im Patientenmanagement – ohne Verknüpfung zu einem patientenrelevanten Endpunkt – einen patientenrelevanten Nutzen implizieren soll, ist nicht überzeugend.

Die Evidenzsynthese MDRC 1996/98 orientierte sich bei der Einordnung der gefundenen Evidenz am Schema von Fryback und Thornbury (1991). So kategorisiert fanden die Autoren, dass keine der 5 Studien über die diagnostische Güte hinaus z. B. patientenrelevante Endpunkte untersucht hätte. Bezüglich des präoperativen Stagings fanden die Autoren keine Wirksamkeitsstudien, sondern ausschließlich Testgütestudien. Die Autoren interpretierten die Ergebnisse der zusätzlichen PET hinsichtlich der Unterscheidung eines Rezidivs von operationsbedingten Veränderungen als erhöhte Sensitivität. Im Unterschied dazu zeigten die für diesen Bericht relevanten Studien für die PET im Vergleich zur MRT eher keinen Unterschied. Im Vergleich zur Immunszintigraphie kann die Aussage bzgl. einer höheren Sensitivität der PET nachvollzogen werden. Die Autoren hielten die PET hinsichtlich eines besseren präoperativen Stagings (im Sinne einer Auswahl geeigneterer Patienten für die Resektion) nicht für empfehlenswert.

Die Autoren von Watson 2006 sahen einen diagnostischen Vorteil für die Anwendung der PET im Verbund mit der konventionellen Diagnostik für das präoperative Staging hinsichtlich der Operabilität von Leber- und Lungenmetastasen. Auch diese Schlussfolgerung bzgl. der Lebermetastasen steht im Einklang mit den in diesem Bericht dargestellten numerischen Ergebnissen. Die diskrepante Aussage zu Lungenmetastasen stützten die Autoren alleine auf Einzelfallberichte, die keinen Eingang in diesen Bericht fanden.

¹ Evidenz aufgrund prospektiver Studien mit validierten Zielgrößen, die unter klinischen Routinebedingungen durchgeführt wurden und in denen Berechnungen zur Sensitivität, Spezifität und zu den prädiktiven Werten durchgeführt wurden

² Studien mit geringerer allgemeiner Übertragbarkeit und nur wenigen Mängeln, die gut beschrieben sind (und deren Bedeutung für die Schlussfolgerungen bewertet werden kann)

Von allen Übersichten kam Wiering 2005 zu der positivsten Bewertung der PET. Diese Übersicht hatte die am weitesten spezifizierte Fragestellung und beschränkte sich auf den Einsatz der PET bei der Auswahl von geeigneten Patienten für die Resektion von kolorektalen Lebermetastasen. Hierbei spielt die Frage nach extrahepatischen Metastasen eine zentrale Rolle, was möglicherweise erklärt, warum ausschließlich Ergebnisse auf der Basis von Läsionen und nicht auf der Basis von Patienten ausgewertet wurden. Aufgrund der schwierigen Interpretierbarkeit solcher Ergebnisse hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Patienten wurden diese Ergebnisse der Evidenzsynthesen nicht im Bericht dargestellt. Eine weiter reichende Auseinandersetzung mit der Interpretation läsionenbasierter Ergebnisse findet sich weiter unten in der Diskussion. Trotz der positiven Einschätzung der PET hielten es die Autoren für erforderlich darauf hinzuweisen, dass randomisierte Studien notwendig seien, um den wahren Einfluss der PET beispielsweise auf Überlebensparameter zu untersuchen.

Eine neuere Evidenzsynthese von Nickel und Kollegen [63] beschränkte sich auf prospektive Studien zu Patienten mit kolorektalen Karzinomen, die im Verlauf der Nachsorge einer PET- bzw. PET/CT-Untersuchung unterzogen wurden. Die Evidenzsynthese wurde nicht in den vorliegenden Bericht eingeschlossen, da keine Unterscheidung zwischen Primärstaging und Rezidivstaging möglich war.

Im Unterschied zu dem vorliegenden Bericht wurde von Nickel et al. gleichzeitig nach Studien zur diagnostischen Güte der MRT oder CT recherchiert, um diese dann indirekt zu vergleichen. Die Indikation war auf das Erkennen von Lebermetastasen beschränkt. Die Ergebnisse auf Basis von Patienten zeigten interessanterweise für alle Technologien eine deutlich höhere Sensitivität als die läsionenbasierten Ergebnisse, die für die PET mit 94,1 %, für die CT mit 83,6 % und für die MRT mit 88,2 % angegeben wurden (läsionenbasiert: 81,4 %, 74,4 %, 80,3 %). Die Autoren empfahlen auf dieser Basis die MRT-Diagnostik an erster Stelle, weil diese im Unterschied zur PET auch anatomische Details erkennen lässt. Sie stellten fest, dass die Evidenz zur neueren Variante der PET, der PET/CT, begrenzt war. Der Komparator MRT fehlte im vorliegenden Bericht, sofern er in den Studien nicht als direkter Vergleich zur PET eingesetzt wurde. Die einzige identifizierte vergleichende Studie (Potter 2009) mit dem Komparator MRT fand ein ähnliches Ergebnis, allerdings für ein Mischkollektiv aus CT- und MRT-Diagnostik. Die Sensitivität fiel bei Potter 2009 für die MRT / CT mit 83 % etwas geringer aus, die Spezifität von 100 % erwies sich im Vergleich zur PET/CT als besser.

6.4 Vergleich der Ergebnisse des vorliegenden Berichts mit nationalen / internationalen Empfehlungen

Die im Hintergrund des vorliegenden Berichts bereits erwähnte evidenzbasierte (S3-)Leitlinie von Schmiegel et al. [1] schätzte den Stellenwert der PET eher zurückhaltend ein. Mit Hinblick auf eine programmierte Nachsorge sahen die Autoren für die alleinige PET keinen

Stellenwert (Empfehlungsgrad B², Evidenzstärke 5¹, starker Konsens²). Bei der Begründung für den fehlenden Stellenwert der PET bei der präoperativen Diagnostik findet sich der interessante Hinweis, dass eine Mikrometastasendiagnostik bisher ohne therapeutische Konsequenz und kein unabhängiger prognostischer Parameter sei. Lediglich für Patienten mit primär resektablen Leber- und / oder Lungenmetastasen und einem Fong-Score > 2 empfehlen die Autoren, präoperativ eine PET/CT durchzuführen, *„da dies in etwa 25 % der Patienten, bedingt durch den Nachweis weiterer Metastasen, eine Änderung der therapeutischen Strategie zur Folge hat (Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 3, starker Konsens)²“*. Gerade diese *Managementänderung* wurde jedoch durch die oben erwähnte, auf dem ASCO Annual Meeting 2011 vorgestellte multizentrische randomisierte Studie [61] infrage gestellt (siehe Abschnitt 6.1). Eine Evidenzsynthese der kanadischen Zulassungsbehörde [64] empfahl den Einsatz der PET zur Abklärung potenziell resektabler Lebermetastasen und als Add-on zur klinischen Praxis bei erhöhten Tumormarkern. Diese Evidenzsynthese fand im Ergebnisteil des vorliegenden Berichts wegen der fehlenden Vierfeldertafeln zur diagnostischen Güte keine Berücksichtigung. Dieselbe Evidenzsynthese suchte auch explizit nach evidenzbasierten Leitlinien, die auf Basis einer systematischen Literaturrecherche erstellt worden waren, und fand lediglich eine Publikation aus dem Jahr 2007 [65]. In dieser Leitlinie heißt es: *„The role of FDG-PET for the detection of liver metastases and determining the resectability is limited and should therefore not be performed routinely. In case of doubt concerning lesion characterisation on CT and MRI examination, an additional FDG-PET could be helpful“*.

Insgesamt fallen die Empfehlungen zum Einsatz einer Diagnostik mit der PET eher zurückhaltend aus und widersprachen einem routinemäßigen Einsatz. Keine der Empfehlungen konnte sich auf Evidenz stützen, die über die diagnostische Güte bzw. über Änderungen im Patientenmanagement hinaus auf Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten basierte.

6.5 Lässt sich aus den Ergebnissen zur Testgüte ein Vorteil für die Patienten ableiten?

Gemäß der Fragestellung dieses Berichts, die nach der diagnostischen Güte der PET im Kontext einer Add-on-Anwendung mit einer zeitlich vorgeschalteten Verdachtsdiagnostik fragte, wurden nur Studien eingeschlossen, die Patienten mit *Rezidivverdacht* als Studienpopulation definiert hatten. Die Anzahl der verdächtigen Fälle, die tatsächlich gemäß dem Referenzstandard ein Rezidiv darstellten, entsprach der Prävalenz, bei der die PET als Add-on-Diagnostik angewendet wurde (Bereich in den vergleichenden Studien 19–88 %). Die in diesem Zusammenhang wichtige Abwägung der Sensitivität und Spezifität hinsichtlich falsch negativer und richtig negativer Diagnosen (= negativer prädiktiver Wert) hängt wesentlich von dieser Prävalenz ab. Nimmt man beispielsweise eine Prävalenz von 80 % an, ließen sich die in der Meta-Analyse errechneten (hohen) Testgüteregebnisse der PET bzw. PET/CT

¹ Evidenzstärke 5 (= niedrigste): Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen / Laborforschung

² Grade A, B, C entsprechen den Formulierungen „soll“, „sollte“, „kann“. Evidenzstärke 3 basiert auf Fall-Kontroll-Studien. Starker Konsens entspricht einer Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer.

folgendermaßen übersetzen: Bei einer Prävalenz von 80 %, einer Sensitivität von 93,1 % und einer Spezifität von 97,4 % (siehe Ergebnisse der Meta-Analyse zu Lokalrezidiven, Abbildung 6), kämen auf 1 übersehenes Rezidiv (Schadensaspekt falsch negativer Befunde) 3,5 Fälle¹, bei denen ein falscher Verdacht korrigiert würde (potenzieller Nutzen). Im Kontext der bei Ruers 2009 verwendeten Nutzenkategorien hieße das, dass 1 übersehene Therapiechance (potenzieller Schaden) durch die Vermeidung von 4 überflüssigen Laparotomien (Nutzen richtig negativer Befunde) mehr als aufgewogen sein müsste – eine Abwägung, die bei einer potenziell tödlichen Erkrankung und beim Vorliegen potenziell kurativer Behandlungsmöglichkeiten nicht ohne Weiteres als Nutzen für den Patienten interpretierbar wäre. Hier wäre eine definierte Nichtunterlegenheitsschranke auf der Skala patientenrelevanter Endpunkte hilfreich. Letztlich führt die spezielle Situation der Add-on-Diagnostik im Verdachtsfall anschaulich vor Augen, welche Berechtigung der Forderung nach einer Verknüpfung der für sich alleine für die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens in der Regel wertlosen diagnostischen Information mit für den Patienten relevanten Endpunkten zukommt.

6.6 Bewertung der diagnostischen Güte auf der Basis von Läsionen

1 Evidenzsynthese (Wiering 2005) berichtete ausschließlich Ergebnisse zur Testgüte, die auf der Basis von Läsionen und nicht auf der Basis betroffener Patienten errechnet wurden.

Dass beide Betrachtungsweisen miteinander korrelieren, ist zu erwarten, dennoch können die auf Läsionen beruhenden Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf Patienten übertragen werden. Eine hohe Testgüte für Läsionen kann eine niedrige Testgüte für betroffene Patienten bedeuten, und umgekehrt kann sich eine niedrige Testgüte für Läsionen in einer hohen Testgüte für Patienten zeigen, wie das oben diskutierte Beispiel von Nickel und Kollegen anschaulich demonstrierte [63]. Dies hängt von der Korrelation bzgl. der Entdeckbarkeit der Läsionen innerhalb desselben Patienten und von der Verteilung aller Läsionen über alle Patienten ab. Letzterer Aspekt ist für die Übertragbarkeit läsionenbasierter Ergebnisse auf Patienten maßgeblich. Man stelle sich eine diagnostische Methode vor, die mit einer hohen Sensitivität (z. B. 90 %) Läsionen entdeckt, die so unter den Patienten verteilt sind (z. B. 200 Läsionen, 100 Patienten), dass wenige Patienten viele Läsionen haben (10 Patienten mit je 11 Läsionen) und viele Patienten wenige Läsionen (90 Patienten mit je 1 Läsion). Wenn die 10 % falsch negativer Diagnosen (20 Läsionen) tendenziell die Patienten betreffen, die wenige Läsionen haben, kann die Sensitivität auf Patientenbasis durchaus weniger als 90 % betragen (im Beispiel minimal $100 - 20 = 80$ %). Eine schlüssige Interpretation der läsionenbasierten Testgüte ist folglich nur unter bestimmten Annahmen möglich. Andererseits liegen in Studien mit läsionenbasierten Ergebnissen immer auch alle Informationen für eine patientenbasierte Auswertung vor, weshalb es unverständlich bleibt, warum letztere Ergebnisse nicht regelhaft dargestellt werden.

¹ Der numerische Vorteil der PET/CT, ausgedrückt als Verhältnis richtig negativer Diagnosen (RN) zu den falsch negativen Diagnosen (FN), für das ein Verhältnis >1 einen numerischen Vorteil bedeutet: $RN / FN = [Spezifität \times (1 - \text{Prävalenz})] / [(1 - \text{Sensitivität}) \times \text{Prävalenz}] = (0,974 \times 0,20) / (0,069 \times 0,80) = 0,195 / 0,055 = 3,529$

Mit Hinblick auf die *Rezidivdiagnostik* macht eine läsionenbasierte Testgüte schon deshalb keinen Sinn, weil sich der Rezidivstatus definitionsgemäß (in aller Regel) auf Patienten bezieht.

Auch für die *Stagingdiagnostik* (siehe obiges Beispiel Wiering 2005) ist die Aussagekraft läsionenbasierter Ergebnisse zweifelhaft. Zwar interessiert im Rahmen des Stagings durchaus die Testgüte hinsichtlich der Entdeckung möglichst aller Metastasen (Läsionen) eines Patienten, allerdings kann von der läsionenbasierten Auswertung einer Population nicht ohne Weiteres auf die läsionenbasierte Testgüte eines einzelnen Patienten geschlossen werden. Dies wäre nur unter bestimmten Annahmen möglich, die in der Regel kaum überprüfbar sein dürften. Beispielsweise müsste angenommen werden, dass die Korrelation zwischen den Diagnosen jeder einzelnen Läsion eines Patienten für alle Patienten und alle Läsionen (große wie kleine, hochmaligne wie niedrigmaligne etc.) gleichermaßen gilt. Ein weiteres Problem der läsionenbasierten Auswertung kann in der Analyse der Spezifität gesehen werden, deren Berechnung (wie bei jeder Rate) eine Bezugsgröße erfordert (= Anzahl *nicht vorhandener Läsionen*), die hier nicht ohne Weiteres gegeben ist und folglich *definiert* werden muss. Je nachdem, ob das definierende Verfahren mehr oder weniger willkürlich mehr oder weniger *nicht vorhandene Läsionen* festlegt, wird dadurch die Spezifität eher höher oder niedriger ausfallen. Letztlich ist auch in diesem Kontext nicht erkennbar, warum die läsionenbasierte Auswertung der patientenbasierten vorzuziehen wäre, obwohl alle Informationen für eine patientenbasierte Auswertung vorhanden sind. Darüber hinaus wäre eine patientenbasierte Auswertung beispielsweise erkannter Metastasen (Läsionen) auch unmittelbar mit z. B. Stagingkategorien verknüpfbar (z. B. mit der Kategorie, die die Grenze zwischen der kurativen und palliativen Weiterbehandlung markiert), welche unter der Annahme einer stadienadaptierten Behandlung einen nachvollziehbaren Fingerzeig auf den letztlich interessierenden Patientennutzen gäbe.

6.7 Strahlenschutzüberlegungen

Ein wichtiger Aspekt der PET könnte eine Reduktion der Strahlenbelastung im Vergleich zu konventionellen bildgebenden Verfahren sein. Eine Reduktion der Strahlendosis wird jedoch nur dann erzielt, wenn die PET bzw. PET/CT andere diagnostische Verfahren ersetzt, deren Strahlenbelastung höher ist. Bedingt durch die Fragestellung des vorliegenden Berichts wird die PET jedoch als zusätzliche Diagnostik (Add-on-Test) eingesetzt. Die Strahlenbelastung der Diagnostik kann daher nur zunehmen.

Eine Reduktion der Strahlenbelastung ist darüber hinaus nur in den Fällen relevant, in denen eine neuere diagnostische Methode nicht mit Verschlechterungen anderer patientenrelevanter Endpunkte einhergeht. Diese Effekte der Diagnostik sind jedoch nur in vergleichenden Studien mit patientenrelevanten Endpunkten messbar.

Es fand sich keine Studie, die den patientenrelevanten Nutzen unterschiedlicher diagnostischer Alternativen gegen ihren strahlenbedingten Schaden abgewogen hätte. Hier

besteht noch Forschungsbedarf. Solange derartige Studien nicht vorliegen, kann aus der alleinigen Aussage, dass die PET mit weniger Strahlenbelastung verbunden ist als beispielsweise die CT, nicht unmittelbar auf einen höheren Nutzen dieser Technologie geschlossen werden.

7 Fazit

Für die Bewertung des Nutzens der PET als Ergänzung zur konventionellen CT-Diagnostik für die Indikation *Abklärung potenziell operabler Lebermetastasen* wurde eine randomisierte Studie mit hohem Verzerrungspotenzial gefunden. Aus dieser ließ sich ein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Zusatznutzen hinsichtlich der *Vermeidung überflüssiger Laparatomien* ableiten. Für weitere Indikationen wurden keine geeigneten vergleichenden Studien identifiziert.

Die erweiterte Fragestellung des Berichts hinsichtlich der diagnostischen und prognostischen Güte wurde anhand der Daten aus 6 eingeschlossenen Evidenzsynthesen und 16 durch die Ergänzungsrecherche identifizierten Primärstudien beantwortet. Die auf vergleichenden diagnostischen Studien aus beiden Informationsquellen beruhenden bivariaten Meta-Analysen fanden für die Indikation *Rezidivdiagnostik* sowie für die Subindikationen *Erkennung von Lokalrezidiven* und *Erkennung von Fernmetastasen* eine höhere Testgüte für die gemeinsam betrachtete PET und PET/CT gegenüber einer konventionellen Diagnostik. Letztere bestand ausschließlich aus der CT (gültig nur für die Indikation *Rezidivdiagnostik*) bzw. überwiegend aus der CT (gültig für alle anderen genannten Subindikationen).

Für den Vergleich der PET mit der PET/CT fand sich auf der Basis von 3 vergleichenden diagnostischen Studien für die Indikationen *Rezidivdiagnostik* und *Lokalrezidive* eine höhere Testgüte der PET/CT.

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

Trotz einer nahezu durchgehend gefundenen höheren Testgüte der PET bzw. PET/CT blieb für die vorliegende Frage nach der Wertigkeit der PET-Technologie unbeantwortet, wie sich eine höhere Testgüte auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt. Für den Fall des Einsatzes der PET als Add-on zu einer verdachtsbegründenden Diagnostik muss in künftigen Studien noch untersucht werden, wie beispielsweise eine verpasste Therapiechance (falsch negativer Befund) gegen die Vermeidung einer überflüssigen Behandlungsmaßnahme (richtig negativer Befund) abgewogen werden soll.

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

8 Liste der eingeschlossenen Studien

8.1 Primärstudien zur Nutzenbewertung

Ruers 2009

Ojen WJG. Utility of FDG-PET scan on the selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases [online]. In: Clinicaltrials.gov. 30.08.2005 [Zugriff: 20.12.2010]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00119899>.

Ruers TJ, Wiering B, Van der Sijp JR, Roumen RM, de Jong KP, Comans EF et al. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (¹⁸F)-FDG PET: a randomized study. J Nucl Med 2009; 50(7): 1036-1041.

8.2 Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte

MDRC 1996/98

Adams E, Flynn K, Alligood E, Cheslog J. Positron Emission Tomography: descriptive analysis of experience with PET in VA; a systematic review update of FDG-PET as a diagnostic test in cancer and Alzheimer's disease [online]. 12.1998 [Zugriff: 18.07.2011]. (MDRC Technology Assessment Program Reports; Band 10). URL: <http://www.va.gov/VATAP/docs/PositronEmissionTomographyUpdate1998tm.pdf>.

Flynn K, Adams E, Anderson DRN. Positron emission tomography: descriptive analysis of experience with PET in VA; systematic reviews: FDG-PET as a diagnostic test for cancer and Alzheimer's disease [online]. 10.1996 [Zugriff: 21.07.2011]. URL: <http://www.va.gov/VATAP/docs/PositronEmissionTomography1996tporm.pdf>.

Weber/Dietlein 2003

Dietlein M, Weber W, Schwaiger M, Schicha H. ¹⁸F-Fluordeoxyglukose-Positronenemissionstomographie in der Rezidivdiagnostik des kolorektalen Karzinoms: evidenzbasierte Empfehlungen und Kosten/Nutzenabwägungen. Nuklearmedizin 2003; 42(4): 145-156.

Weber W, Dietlein M, Redaelli R, Lauterbach KW. Gutachten zum Antrag nach §137c SGB V: Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18 FDG (FDG-PET) zum Staging des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms und Rezidivdiagnostik / Restaging des kolorektalen Karzinoms; zur Vorlage beim Ausschuss Krankenhaus, Arbeitsausschuss Methodenbewertung [unveröffentlicht]. 2003.

Huebner 2000

Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J, Czernin J, Phelps ME et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. J Nucl Med 2000; 41(7): 1177-1189.

ICSI 2001

Institute for Clinical Systems Improvement. PET scans for solitary pulmonary nodules, non-small cell lung cancer, recurrent colorectal cancer, lymphoma, and recurrent melanoma. Bloomington: ICSI; 2001. (ICSI Technology Assessment Reports; Band 54).

Watson 2006

Watson AJM, Lolohea S, Robertson GM, Frizelle FA. The role of positron emission tomography in the management of recurrent colorectal cancer: a review. *Dis Colon Rectum* 2006; 50(1): 102-114.

Wiering 2005

Wiering B, Krabbe PFM, Jager GJ, Oyen WJG, Ruers TJM. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer* 2005; 104(12): 2658-2670.

8.3 Primärstudien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte

Bellomi M, Rizzo S, Travaini LL, Bazzi L, Trifiro G, Zampino MG et al. Role of multidetector CT and FDG-PET/CT in the diagnosis of local and distant recurrence of resected rectal cancer. *Radiol Med (Torino)* 2007; 112(5): 681-690.

Borrego Dorado I, Gomez Camarero P, Ruiz Franco-Baux J, Vazquez Albertino R. Evaluation of efficacy and clinical impact of FDG-PET in patients with suspicion of recurrent colorectal cancer [Spanisch]. *Rev Esp Med Nucl* 2004; 23(5): 313-323.

Even-Sapir E, Parag Y, Lerman H, Gutman M, Levine C, Rabau M et al. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after abdominoperineal or anterior resection. *Radiology* 2004; 232(3): 815-822.

Fukunaga H, Sekimoto M, Ikeda M, Higuchi I, Yasui M, Seshimo I et al. Fusion image of positron emission tomography and computed tomography for the diagnosis of local recurrence of rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(7): 561-569.

Kim JH, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Halpern BS, Fueger BJ, Hecht JR et al. Comparison between ¹⁸F-FDG PET, in-line PET/CT, and software fusion for restaging of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2005; 46(4): 587-595.

Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Domeki Y, Tsubaki M, Sunagawa M et al. Performance of integrated FDG PET/contrast-enhanced CT in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with integrated FDG PET/non-contrast-enhanced CT and enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(9): 1388-1396.

Liu FY, Chen JS, Changchien CR, Yeh CY, Liu SH, Ho KC et al. Utility of 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in managing patients of colorectal cancer with unexplained carcinoembryonic antigen elevation at different levels. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(10): 1900-1912.

Moore HG, Akhurst T, Larson SM, Minsky BD, Mazumdar M, Guillem JG. A case-controlled study of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of pelvic recurrence in previously irradiated rectal cancer patients. *J Am Coll Surg* 2003; 197(1): 22-28.

Nakamoto Y, Sakamoto S, Okada T, Senda M, Higashi T, Saga T et al. Clinical value of manual fusion of PET and CT images in patients with suspected recurrent colorectal cancer. *Am J Roentgenol* 2007; 188(1): 257-267.

Potter KC, Husband JE, Houghton SL, Thomas K, Brown G. Diagnostic accuracy of serial CT/magnetic resonance imaging review vs. positron emission tomography/CT in colorectal cancer patients with suspected and known recurrence. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(2): 253-259.

Rosa F, Meimarakis G, Stahl A, Bumm R, Hahn K, Tatsch K et al. Colorectal cancer patients before resection of hepatic metastases: impact of ¹⁸F-FDG PET on detecting extrahepatic disease. *Nucl Med (Stuttg)* 2004; 43(4): 135-140.

Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Haug A, Utzschneider S, Becker CR, Tiling R et al. Whole-body MRI at 1.5 T and 3 T compared with FDG-PET-CT for the detection of tumour recurrence in patients with colorectal cancer. *Eur Radiol* 2009; 19(6): 1366-1378.

Scott AM, Gunawardana DH, Kelley B, Stuckey JG, Byrne AJ, Ramshaw JE et al. PET changes management and improves prognostic stratification in patients with recurrent colorectal cancer: results of a multicenter prospective study. *J Nucl Med* 2008; 49(9): 1451-1457.

Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien PA. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg* 2004; 240(6): 1027-1034.

Shen YY, Liang JA, Chen YK, Tsai CY, Kao CH. Clinical impact of ¹⁸F-FDG-PET in the suspicion of recurrent colorectal cancer based on asymptotically elevated serum level of carcinoembryonic antigen (CEA) in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2006; 53(69): 348-350.

Votrubova J, Belohlavek O, Jaruskova M, Oliverius M, Lohynska R, Trskova K et al. The role of FDG-PET/CT in the detection of recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(7): 779-784.

9 Literatur

1. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R et al. S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“: Aktualisierung 2008; Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (8.–9. Juni 2007). *Z Gastroenterol* 2008; 46(8): 799-840.
2. Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A et al. Krebs in Deutschland 2003-2004: Häufigkeiten und Trends. Berlin: Robert Koch-Institut; 2008. URL: <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/kid2008.pdf>.
3. Excellence NIOc. Guidance on Cancer Services. Improving Outcomes in Colorectal Cancers. Manual Update [online]. 2004.
4. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J (Ed). *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill Professional; 2001.
5. Ahnen DJ, Macrae FA. Clinical manifestations, diagnosis, and staging of colorectal cancer [online]. December 13, 2010 [Zugriff: 07-28]. URL: http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer?source=search_result&selectedTitle=1~150#H13.
6. Sobin LH, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. Hoboken: Wiley; 2002.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 20.11.2011 [Zugriff: 11.08.2011]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-548/VerfO_2011-08-04.pdf.
8. Deutsche Forschungsgemeinschaft PET-CT [online]. 2009 [Zugriff: 29.10.2009]. URL: http://www.dfg.de/forschungsfoerderung/wissenschaftliche_infrastruktur/wgi/download/pet_ct_stellungnahme_050209.pdf.
9. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991; 11(2): 88-94.
10. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen. *Nuklearmedizin* 1989; 28: 255-260.
11. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.
12. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 657-662.
13. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.

14. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44.
15. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
16. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
17. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA et al. Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(1): 91-98.
18. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3: 25.
19. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
20. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990.
21. Egger M, Davey Smith G, G. AD (Ed). *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. London: BMJ Publishing Group; 2001.
22. Unidad de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias Agencia Lain Entralgo. TEP-CT vs TEP cost-effectiveness study in the treatment of colorectal cancer: project record [online]. In: HTA Database. 10.05.2006 [Zugriff: 21.07.2011]. URL: <http://www.crd.york.ac.uk/cms2web/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32006000457>.
23. Pellet O, Blanchet MC, Rivoire M, Cotton F, Kaemerlen P, Giammarile F. Comparative study of PET-scan and conventional imaging for the diagnosis and characterization of hepatic metastases of colorectal cancer. *Electronic Journal of Oncology* 2002; (1): 17-21.
24. Hayes. *Positron emission tomography (PET) for colorectal cancer*. Lansdale: Hayes; 2000.
25. Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment. Dedicated PET or coincidence gamma camera PET for diagnostics in recurrent colorectal cancer (funded by DIHTA): clinical guidelines; project record [online]. In: HTA Database. 25.07.2001 [Zugriff: 13.07.2011]. URL: <http://www.crd.york.ac.uk/CMS2Web/ShowRecord.asp?View=Full&ID=32001000516>.
26. FDG positron emission tomography in colorectal cancer. *Tecnologica MAP Suppl* 2000: 6-8.

27. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002; 224(3): 748-756.
28. Arulampalam TH, Costa DC, Loizidou M, Visvikis D, Ell PJ, Taylor I. Positron emission tomography and colorectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88(2): 176-189.
29. Arulampalam TH, Costa DC, Bomanji JB, Ell PJ. The clinical application of positron emission tomography to colorectal cancer management. *Q J Nucl Med* 2001; 45(3): 215-230.
30. Flynn K, Adams E, Anderson DRN. Positron emission tomography: descriptive analysis of experience with PET in VA; systematic reviews: FDG-PET as a diagnostic test for cancer and Alzheimer's disease [online]. 10.1996 [Zugriff: 21.07.2011]. URL: <http://www.va.gov/VATAP/docs/PositronEmissionTomography1996tporm.pdf>.
31. Adams E, Flynn K, Alligood E, Cheslog J. Positron Emission Tomography: descriptive analysis of experience with PET in VA; a systematic review update of FDG-PET as a diagnostic test in cancer and Alzheimer's disease [online]. 12.1998 [Zugriff: 18.07.2011]. (MDRC Technology Assessment Program Reports; Band 10). URL: <http://www.va.gov/VATAP/docs/PositronEmissionTomographyUpdate1998tm.pdf>.
32. Dietlein M, Weber W, Schwaiger M, Schicha H. ¹⁸F-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie in der Rezidivdiagnostik des kolorektalen Karzinoms: evidenzbasierte Empfehlungen und Kosten/Nutzenabwägungen. *Nuklearmedizin* 2003; 42(4): 145-156.
33. Weber W, Dietlein M, Redaelli R, Lauterbach KW. Gutachten zum Antrag nach §137c SGB V: Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18 FDG (FDG-PET) zum Staging des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms und Rezidivdiagnostik / Restaging des kolorektalen Karzinoms; zur Vorlage beim Ausschuss Krankenhaus, Arbeitsausschuss Methodenbewertung [unveröffentlicht]. 2003.
34. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use: results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(11): 1707-1723.
35. Zhang C, Chen Y, Xue H, Zheng P, Tong J, Liu J et al. Diagnostic value of FDG-PET in recurrent colorectal carcinoma: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124(1): 167-173.
36. Ruers TJ, Wiering B, Van der Sijp JR, Roumen RM, De Jong KP, Comans EF et al. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with ¹⁸F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med* 2009; 50(7): 1036-1041.
37. Ojen WJG. Utility of FDG-PET scan on the selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 30.08.2005 [Zugriff: 20.12.2010]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00119899>.

38. Institute for Clinical Systems Improvement. PET scans for solitary pulmonary nodules, non-small cell lung cancer, recurrent colorectal cancer, lymphoma, and recurrent melanoma. Bloomington: ICSI; 2001. (ICSI Technology Assessment Reports; Band 54).
39. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J, Czernin J, Phelps ME et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000; 41(7): 1177-1189.
40. Wiering B, Krabbe PFM, Jager GJ, Oyen WJG, Ruers TJM. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer* 2005; 104(12): 2658-2670.
41. Watson AJM, Lolohea S, Robertson GM, Frizelle FA. The role of positron emission tomography in the management of recurrent colorectal cancer: a review. *Dis Colon Rectum* 2006; 50(1): 102-114.
42. Bellomi M, Rizzo S, Travaini LL, Bazzi L, Trifiro G, Zampino MG et al. Role of multidetector CT and FDG-PET/CT in the diagnosis of local and distant recurrence of resected rectal cancer. *Radiol Med (Torino)* 2007; 112(5): 681-690.
43. Borrego Dorado I, Gomez Camarero P, Ruiz Franco-Baux J, Vazquez Albertino R. Evaluation of efficacy and clinical impact of FDG-PET in patients with suspicion of recurrent colorectal cancer [Spanisch]. *Rev Esp Med Nucl* 2004; 23(5): 313-323.
44. Even-Sapir E, Parag Y, Lerman H, Gutman M, Levine C, Rabau M et al. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after abdominoperineal or anterior resection. *Radiology* 2004; 232(3): 815-822.
45. Fukunaga H, Sekimoto M, Ikeda M, Higuchi I, Yasui M, Seshimo I et al. Fusion image of positron emission tomography and computed tomography for the diagnosis of local recurrence of rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(7): 561-569.
46. Kim JH, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Halpern BS, Fueger BJ, Hecht JR et al. Comparison between ¹⁸F-FDG PET, in-line PET/CT, and software fusion for restaging of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2005; 46(4): 587-595.
47. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Domeki Y, Tsubaki M, Sunagawa M et al. Performance of integrated FDG PET/contrast-enhanced CT in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with integrated FDG PET/non-contrast-enhanced CT and enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(9): 1388-1396.
48. Liu FY, Chen JS, Changchien CR, Yeh CY, Liu SH, Ho KC et al. Utility of 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in managing patients of colorectal cancer with unexplained carcinoembryonic antigen elevation at different levels. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(10): 1900-1912.
49. Moore HG, Akhurst T, Larson SM, Minsky BD, Mazumdar M, Guillem JG. A case-controlled study of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of

pelvic recurrence in previously irradiated rectal cancer patients. *J Am Coll Surg* 2003; 197(1): 22-28.

50. Nakamoto Y, Sakamoto S, Okada T, Senda M, Higashi T, Saga T et al. Clinical value of manual fusion of PET and CT images in patients with suspected recurrent colorectal cancer. *Am J Roentgenol* 2007; 188(1): 257-267.

51. Potter KC, Husband JE, Houghton SL, Thomas K, Brown G. Diagnostic accuracy of serial CT/magnetic resonance imaging review vs. positron emission tomography/CT in colorectal cancer patients with suspected and known recurrence. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(2): 253-259.

52. Rosa F, Meimarakis G, Stahl A, Bumm R, Hahn K, Tatsch K et al. Colorectal cancer patients before resection of hepatic metastases: impact of ¹⁸F-FDG PET on detecting extrahepatic disease. *Nucl Med (Stuttg)* 2004; 43(4): 135-140.

53. Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Haug A, Utzschneider S, Becker CR, Tiling R et al. Whole-body MRI at 1.5 T and 3 T compared with FDG-PET-CT for the detection of tumour recurrence in patients with colorectal cancer. *Eur Radiol* 2009; 19(6): 1366-1378.

54. Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien PA. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg* 2004; 240(6): 1027-1034.

55. Shen YY, Liang JA, Chen YK, Tsai CY, Kao CH. Clinical impact of ¹⁸F-FDG-PET in the suspicion of recurrent colorectal cancer based on asymptotically elevated serum level of carcinoembryonic antigen (CEA) in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2006; 53(69): 348-350.

56. Votrubova J, Belohlavek O, Jaruskova M, Oliverius M, Lohynska R, Trskova K et al. The role of FDG-PET/CT in the detection of recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(7): 779-784.

57. Scott AM, Gunawardana DH, Kelley B, Stuckey JG, Byrne AJ, Ramshaw JE et al. PET changes management and improves prognostic stratification in patients with recurrent colorectal cancer: results of a multicenter prospective study. *J Nucl Med* 2008; 49(9): 1451-1457.

58. Langenhoff BS, Oyen WJG, Jager GJ, Strijk SP, Wobbes T, Corstens FHM et al. Efficacy of fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography in detecting tumor recurrence after local ablative therapy for liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002; 20(22): 4453-4458.

59. Siegel R, Dresel S, Koswig S, Gebauer B, Hunerbein M, Schneider W et al. Response to preoperative short-course radiotherapy in locally advanced rectal cancer: value of f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Onkologie* 2008; 31(4): 166-172.

60. Lubezky N, Metser U, Geva R, Nakache R, Shmueli E, Klausner JM et al. The role and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan

and computerized tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases following neoadjuvant chemotherapy: comparison with operative and pathological findings. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(4): 472-478.

61. Moulton C, Levine MN, Law C, Hart R, Ruo L, Gu C et al. An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized controlled trial (RCT) assessing FDG PET/CT in resectable liver colorectal adenocarcinoma metastases (CAM). *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl): Abstract 3520.

62. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH et al. Recommendations on the use of ¹⁸F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008; 49(3): 480-508.

63. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010; 257(3): 674-684.

64. Mujoomdar M, Moulton K, Nkansah E. Positron Emission Tomography (PET) in oncology: a systematic review of clinical effectiveness and indications for use. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2010. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/M0001_PET_for_Oncology_L3_e.pdf.

65. Bipat S, Van Leeuwen MS, Ijzermans JNM, Comans EFI, Planting AST, Bossuyt PMM et al. Evidence-base guideline on management of colorectal liver metastases in the Netherlands. *Neth J Med* 2007; 65(1): 5-14.

Anhang A: Suchstrategien**1. EMBASE****Suchoberfläche: Ovid**

- EMBASE 1980 to 2009 August 25

#	Searches
1	exp Colon Cancer/
2	exp Rectum Cancer/
3	((colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) and (cancer? or metastas* or tumor? or tumour? or carcinom*)).ab,ti.
4	or/1-3
5	positron emission tomography/
6	*Fluorodeoxyglucose F 18/
7	(pet or petscan or positron).ab,ti.
8	(pet* and (deoxy* or fluor* or fdg* or tracer*)).ab,ti.
9	or/5-8
10	and/4,9

2. MEDLINE**Suchoberfläche: Ovid**

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations
- Ovid MEDLINE(R) Daily
- Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present

#	Searches
1	exp Colorectal Neoplasms/
2	((colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) and (cancer? or metastas* or tumor? or tumour? or carcinom*)).ab,ti.
3	or/1-2
4	Fluorodeoxyglucose F18/du
5	Tomography, Emission-Computed/
6	Positron-Emission Tomography/
7	(pet or petscan or positron).ab,ti.
8	(pet* and (fluor* or fdg* or deoxy* or tracer*)).ab,ti.
9	or/4-8
10	and/3,9

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Most Recent Queries
#6	Search (colorectal*[TIAB] OR rectal*[TIAB] OR colon*[TIAB] OR sigma*[TIAB] OR sigmo*[TIAB] OR rectum*) and (cancer*[TIAB] OR metastas*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR carcinom*[TIAB])
#7	Search pet[TIAB] OR petscan[TIAB] OR positron[TIAB]
#8	Search pet*[TIAB] and (deoxy*[TIAB] OR fluor*[TIAB] OR fdg*[TIAB] OR tracer*[TIAB])
#9	Search #6 and (#7 or #8)
#10	Search in process[sb] OR publisher[sb]
#11	Search #9 and #10

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

ID	Search
#1	MeSH descriptor Colorectal Neoplasms explode all trees
#2	((colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) and (cancer* or metastas* or tumor* or tumour* or carcinom*)):ti,ab
#3	(#1 OR #2)
#4	MeSH descriptor Fluorodeoxyglucose F18 explode all trees
#5	MeSH descriptor Tomography, Emission-Computed explode all trees
#6	MeSH descriptor Positron-Emission Tomography explode all trees
#7	(pet or petscan or positron):ti,ab
#8	(pet* and (fluor* or fdg* or deoxy* or tracer*)):ti,ab
#9	(#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)
#10	(#3 AND #9)

Anhang B: Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen

Bezeichnung der Ausschlussgründe:

E1–5: Bezeichnung des nicht erfüllten Einschlussgrunds gemäß Abschnitt 4.2

a: Bezeichnung von Primärstudien bzgl. der Nutzenbewertung

b: Bezeichnung von Evidenzsynthesen bzgl. diagnostischer / prognostischer Güte

c: Bezeichnung von Primärstudien bzgl. diagnostischer / prognostischer Güte

OK: Eingeschlossene Publikation

PY (Publikationsjahr): Bezeichnung von Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche, die gemäß ihres Publikationsjahrs durch den Recherchezeitraum der Evidenzsynthesen erfasst wurden und deshalb nicht berücksichtigt wurden.

Die Liste enthält auch die Referenzen, die im Rahmen der Handsuche identifiziert wurden bzw. deren Volltexte nicht beschaffbar waren.

Ausgeschlossene Primärstudien (N = 282)

1. PET scans superior to CT for detection of colon cancer spread. *Oncology* (Williston Park) 2003; 17(9): 1224. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

2. MRI better than FDG-PET at detecting liver tumors. *Oncology* (Williston Park) 2005; 19(9): 1176. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

3. Adie S, Yip C, Chu F, Morris DL. Resection of liver metastases from colorectal cancer: does preoperative chemotherapy affect the accuracy of PET in preoperative planning? *ANZ J Surg* 2009; 79(5): 358-361. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

4. Akhurst T, Kates TJ, Mazumdar M, Yeung H, Riedel ER, Burt BM et al. Recent chemotherapy reduces the sensitivity of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8713-8716. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

5. Amthauer H, Denecke T, Hildebrandt B, Ruhl R, Miersch A, Nicolaou A et al. Evaluation of patients with liver metastases from colorectal cancer for locally ablative treatment with laser induced thermotherapy: impact of PET with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose on therapeutic decisions. *Nucl Med (Stuttg)* 2006; 45(4): 177-184. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

6. Anderson C, Koshy M, Staley C, Esiashvili N, Ghavidel S, Fowler Z et al. PET-CT fusion in radiation management of patients with anorectal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(1): 155-162. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

7. Anderson GS, Brinkmann F, Soulen MC, Alavi A, Zhuang H. FDG positron emission tomography in the surveillance of hepatic tumors treated with radiofrequency ablation. *Clin Nucl Med* 2003; 28(3): 192-197. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

8. Andrieux A, Switsers O, Chajari MH, Jacob JH, Delozier T, Gervais R et al. Clinical impact of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cancer patients: a

comparative study between dedicated camera and dual-head coincidence gamma camera. Q J Nucl Med Mol Imaging 2006; 50(1): 68-77. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

9. Arulampalam T, Costa D, Visvikis D, Boulos P, Taylor I, Ell P. The impact of FDG-PET on the management algorithm for recurrent colorectal cancer. Eur J Nucl Med 2001; 28(12): 1758-1765. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

10. Arulampalam THA, Francis DL, Visvikis D, Taylor I, Ell PJ. FDG-PET for the pre-operative evaluation of colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 2004; 30(3): 286-291. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

11. Badiie S, Franc BL, Webb EM, Chu B, Hawkins RA, Coakley F. Role of IV iodinated contrast material in ¹⁸F-FDG PET/CT of liver metastases. Am J Roentgenol 2008; 191(5): 1436-1439. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

12. Bassi MC, Turri L, Sacchetti G, Loi G, Cannillo B, La Mattina P et al. FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in preoperative conformal radiotherapy of rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70(5): 1423-1426. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

13. Beets G, Penninckx F, Schiepers C, Filez L, Mortelmans L, Kerremans R et al. Clinical value of whole-body positron emission tomography with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose in recurrent colorectal cancer. Br J Surg 1994; 81(11): 1666-1670. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

14. Bellomi M, Rizzo S, Travaini LL, Bazzi L, Trifiro G, Zampino MG et al. Role of multidetector CT and FDG-PET/CT in the diagnosis of local and distant recurrence of resected rectal cancer. Radiol Med (Torino) 2007; 112(5): 681-690. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**

15. Blokhuis TJ, Van der Schaaf MC, Van den Tol MP, Comans EFI, Manoliu RA, Van der Sijp JRM. Results of radio frequency ablation of primary and secondary liver tumors: long-term follow-up with computed tomography and positron emission tomography-18F-deoxyfluoroglucose scanning. Scand J Gastroenterol Suppl 2004; (241): 93-97. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

16. Bohdiewicz PJ, Scott GC, Juni JE, Fink-Bennett D, Wilner F, Nagle C et al. Indium-111 OncoScint CR/OV and F-18 FDG in colorectal and ovarian carcinoma recurrences: early observations. Clin Nucl Med 1995; 20(3): 230-236. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

17. Bohdiewicz PJ, Wong CYO, Kondas D, Gaskill M, Dworkin HJ. High predictive value of F-18 FDG PET patterns of the spine for metastases or benign lesions with good agreement between readers. Clin Nucl Med 2003; 28(12): 966-970. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

18. Bohm B, Voth M, Geoghegan J, Hellfritsch H, Petrovich A, Scheele J et al. Impact of positron emission tomography on strategy in liver resection for primary and secondary liver tumors. J Cancer Res Clin Oncol 2004; 130(5): 266-272. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

19. Borrego Dorado I, Gomez Camarero P, Ruiz Franco-Baux J, Vazquez Albertino R. Evaluation of efficacy and clinical impact of FDG-PET in patients with suspicion of recurrent colorectal cancer [Spanisch]. *Rev Esp Med Nucl* 2004; 23(5): 313-323. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**
20. Boykin KN, Zibari GB, Lilien DL, McMillan RW, Aultman DF, McDonald JC. The use of FDG-positron emission tomography for the evaluation of colorectal metastases of the liver. *Am Surg* 1999; 65(12): 1183-1185. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
21. Bystrom P, Berglund A, Garske U, Jacobsson H, Sundin A, Nygren P et al. Early prediction of response to first-line chemotherapy by sequential [¹⁸F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009; 20(6): 1057-1061. – **Ausschlussgrund: E1a,E4b,E1c**
22. Calvo FA, Domper M, Matute R, Martinez-Lazaro R, Arranz JA, Desco M et al. ¹⁸F-FDG positron emission tomography staging and restaging in rectal cancer treated with preoperative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(2): 528-535. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
23. Campbell JM, Wong CO, Muzik O, Marples B, Joiner M, Burmeister J. Early dose response to yttrium-90 microsphere treatment of metastatic liver cancer by a patient-specific method using single photon emission computed tomography and positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(1): 313-320. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
24. Cantwell CP, Setty BN, Holalkere N, Sahani DV, Fischman AJ, Blake MA. Liver lesion detection and characterization in patients with colorectal cancer: a comparison of low radiation dose non-enhanced PET/CT, contrast-enhanced PET/CT, and liver MRI. *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32(5): 738-744. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
25. Capirci C, Rubello D, Chierichetti F, Crepaldi G, Carpi A, Nicolini A et al. Restaging after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal adenocarcinoma: role of F18-FDG PET. *Biomed Pharmacother* 2004; 58(8): 451-457. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
26. Capirci C, Rubello D, Chierichetti F, Crepaldi G, Fanti S, Mandoliti G et al. Long-term prognostic value of ¹⁸F-FDG PET in patients with locally advanced rectal cancer previously treated with neoadjuvant radiochemotherapy. *Am J Roentgenol* 2006; 187(2): W202-W208. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
27. Capirci C, Rubello D, Pasini F, Galeotti F, Bianchini E, Del Favero G et al. The role of dual-time combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in the staging and restaging workup of locally advanced rectal cancer, treated with preoperative chemoradiation therapy and radical surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(5): 1461-1469. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

28. Carnaghi C, Tronconi MC, Rimassa L, Tondulli L, Zuradelli M, Rodari M et al. Utility of ^{18}F -FDG PET and contrast-enhanced CT scan in the assessment of residual liver metastasis from colorectal cancer following adjuvant chemotherapy. Nucl Med Rev Cent East Eur 2007; 10(1): 12-15. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
29. Cascini GL, Avallone A, Delrio P, Guida C, Tatangelo F, Marone P et al. ^{18}F -FDG PET is an early predictor of pathologic tumor response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. J Nucl Med 2006; 47(8): 1241-1248. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
30. Charron M, Beyer T, Bohnen NN, Kinahan PE, Dachille M, Jerin J et al. Image analysis in patients with cancer studied with a combined PET and CT scanner. Clin Nucl Med 2000; 25(11): 905-910. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
31. Chen LB, Tong JL, Song HZ, Zhu H, Wang YC. ^{18}F -DG PET/CT in detection of recurrence and metastasis of colorectal cancer. World J Gastroenterol 2007; 13(37): 5025-5029. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
32. Chessin DB, Akhurst T, Yeung H, Shia J, Riedel E, Paty PB et al. Positron emission tomography during preoperative combined modality therapy for rectal cancer may predict ultimate pathologic response: a prospective analysis. J Clin Oncol 2005; 23(16 Suppl Pt 1): 274. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
33. Choi MY, Lee KM, Chung JK, Lee DS, Jeong JM, Park JG et al. Correlation between serum CEA level and metabolic volume as determined by FDG PET in postoperative patients with recurrent colorectal cancer. Ann Nucl Med 2005; 19(2): 123-129. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
34. Chua SC, Groves AM, Kayani I, Menezes L, Gacinovic S, Du Y et al. The impact of ^{18}F -FDG PET/CT in patients with liver metastases. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34(12): 1906-1914. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
35. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, Reiner B, Burger C, Davis JB et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57(3): 853-863. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
36. Ciernik IF, Huser M, Burger C, Davis JB, Szekely G. Automated functional image-guided radiation treatment planning for rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62(3): 893-900. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
37. Coenegrachts K, De Geeter F, Ter Beek L, Walgraeve N, Bipat S, Stoker J et al. Comparison of MRI (including SS SE-EPI and SPIO-enhanced MRI) and FDG-PET/CT for the detection of colorectal liver metastases. Eur Radiol 2009; 19(2): 370-379. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

38. Coha B, Radmilovic K, Gardasanic J, Dakovic M, Stefanic M, Latic A et al. Comparison of ^{18}F -FDG positron emission tomography and computed tomography in patients with colorectal carcinoma and lymphoma: our initial clinical experience. *Acta Clin Croat* 2009; 48(1): 35-39. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
39. Cohade C, Osman M, Leal J, Wahl RL. Direct comparison of ^{18}F -FDG PET and PET/CT in patients with colorectal carcinoma. *J Nucl Med* 2003; 44(11): 1797-1803. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
40. Cooper GS, Kou TD, Reynolds HL Jr. Receipt of guideline-recommended follow-up in older colorectal cancer survivors : a population-based analysis. *Cancer* 2008; 113(8): 2029-2037. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
41. Cotter SE, Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Malyapa RS, Fleshman JW et al. FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(3): 720-725. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
42. Cronin V, Galantowicz P, Nabi HA. Development of oncology protocol using fluorine-18-FDG: one center's experience. *J Nucl Med Technol* 1997; 25(1): 66-69. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
43. De Geus-Oei LF, Van Laarhoven HWM, Visser EP, Hermsen R, Van Hoorn BA, Kamm YJL et al. Chemotherapy response evaluation with FDG-PET in patients with colorectal cancer. *Ann Oncol* 2008; 19(2): 348-352. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
44. De Geus-Oei LF, Wiering B, Krabbe PFM, Ruers TJM, Punt CJA, Oyen WJG. FDG-PET for prediction of survival of patients with metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2006; 17(11): 1650-1655. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
45. Delbeke D, Vitola JV, Sandler MP, Arildsen RC, Powers TA, Wright JK Jr et al. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. *J Nucl Med* 1997; 38(8): 1196-1201. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**
46. Delrio P, Lastoria S, Avallone A, Ravo V, Guida C, Cremona F et al. Early evaluation using PET-FDG of the efficiency of neoadjuvant radiochemotherapy treatment in locally advanced neoplasia of the lower rectum [Italienisch]. *Tumori* 2003; 89(4 Suppl): 50-53. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
47. Denecke T, Ruhl R, Hildebrandt B, Stelter L, Grieser C, Stiepani H et al. Planning transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques. *Eur Radiol* 2008; 18(5): 892-902. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
48. Denecke T, Steffen I, Hildebrandt B, Ruhl R, Streitparth F, Lehmkuhl L et al. Assessment of local control after laser-induced thermotherapy of liver metastases from colorectal cancer:

contribution of FDG-PET in patients with clinical suspicion of progressive disease. Acta Radiol 2007; 48(8): 821-830. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

49. Desai DC, Arnold M, Saha S, Hinkle G, Soble D, Fry J et al. Correlative whole-body FDG-PET and intraoperative gamma detection of FDG distribution in colorectal cancer. Clin Positron Imaging 2000; 3(5): 189-196. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

50. Desai DC, Zervos EE, Arnold MW, Burak WE Jr, Mantil J, Martin EW Jr. Positron emission tomography affects surgical management in recurrent colorectal cancer patients. Ann Surg Oncol 2003; 10(1): 59-64. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E2c**

51. Dietz DW, Dehdashti F, Grigsby PW, Malyapa RS, Myerson RJ, Picus J et al. Tumor hypoxia detected by positron emission tomography with ⁶⁰Cu-ATSM as a predictor of response and survival in patients undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal carcinoma: a pilot study. Dis Colon Rectum 2008; 51(11): 1641-1648. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

52. Dimitrakopoulou A, Strauss LG, Clorius JH, Ostertag H, Schlag P, Heim M et al. Studies with positron emission tomography after systemic administration of fluorine-18-uracil in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. J Nucl Med 1993; 34(7): 1075-1081. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

53. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Schlag P, Hohenberger P, Irngartinger G, Oberdorfer F et al. Intravenous and intra-arterial oxygen-15-labeled water and fluorine-18-labeled fluorouracil in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. J Nucl Med 1998; 39(3): 465-473. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

54. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Schlag P, Hohenberger P, Mohler M, Oberdorfer F et al. Fluorine-18-fluorouracil to predict therapy response in liver metastases from colorectal carcinoma. J Nucl Med 1998; 39(7): 1197-1202. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

55. Dirisamer A, Halpern BS, Flory D, Wolf F, Beheshti M, Mayerhoefer ME et al. Performance of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in the staging and restaging of colorectal cancer: comparison with PET and enhanced CT. Eur J Radiol 2009; 73(2): 324-328. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

56. Dirisamer A, Halpern BS, Schima W, Heinisch M, Wolf F, Beheshti M et al. Dual-time-point FDG-PET/CT for the detection of hepatic metastases. Mol Imaging Biol 2008; 10(6): 335-340. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

57. Donckier V, Van Laethem JL, Goldman S, Van Gansbeke D, Feron P, Ickx B et al. [F-18] fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a tool for early recognition of incomplete tumor destruction after radiofrequency ablation for liver metastases. J Surg Oncol 2003; 84(4): 215-223. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

58. Drenth JP, Nagengast FM, Oyen WJ. Evaluation of (pre-)malignant colonic abnormalities: endoscopic validation of FDG-PET findings. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(12): 1766-1769. –

Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c

59. D'Souza MM, Sharma R, Mondal A, Jaimini A, Tripathi M, Saw SK et al. Prospective evaluation of CECT and ¹⁸F-FDG-PET/CT in detection of hepatic metastases. *Nucl Med Commun* 2009; 30(2): 117-125. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

60. Engenhardt R, Kimmig BN, Strauss LG, Hover KH, Romahn J, Haberkorn U et al. Therapy monitoring of presacral recurrences after high-dose irradiation: value of PET, CT, CEA and pain score. *Strahlenther Onkol* 1992; 168(4): 203-212. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

61. Even-Sapir E, Lerman H, Figer A, Rabau M, Livshitz G, Inbar M et al. Role of ¹⁸F-FDG dual-head gamma-camera coincidence imaging in recurrent or metastatic colorectal carcinoma. *J Nucl Med* 2002; 43(5): 603-609. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

62. Even-Sapir E, Lerman H, Miller E, Gutman M, Livshitz G, Inbar M et al. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose (FDG) dual-head gamma camera coincidence imaging in patients with colorectal cancer and unexplained rising levels of carcinoembryonic antigen (CEA). *Gastrointestinal Oncology* 2002; 4(2-3): 133-138. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

63. Even-Sapir E, Parag Y, Lerman H, Gutman M, Levine C, Rabau M et al. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after abdominoperineal or anterior resection. *Radiology* 2004; 232(3): 815-822. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**

64. Falk PM, Gupta NC, Thorson AG, Frick MP, Boman BM, Christensen MA et al. Positron emission tomography for preoperative staging of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1994; 37(2): 153-156. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

65. Faneyte IF, Dresen RC, Edelbroek MAL, Nieuwenhuijzen GAP, Rutten HJT. Pre-operative staging with positron emission tomography in patients with pelvic recurrence of rectal cancer. *Dig Surg* 2008; 25(3): 202-207. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E2c**

66. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004; 240(3): 438-447. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

67. Finkelstein SE, Fernandez FG, Dehdashti F, Siegel BA, Hawkins WG, Linehan DC et al. Unique site- and time-specific patterns of recurrence following resection of colorectal carcinoma hepatic metastases in patients staged by FDG-PET. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15(5): 483-487. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

68. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, Stroobants S et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of

colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). Eur J Cancer 2001; 37(7): 862-869. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

69. Flamen P, Stroobants S, Van Cutsem E, Dupont P, Bormans G, De Vadder N et al. Additional value of whole-body positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose in recurrent colorectal cancer. J Clin Oncol 1999; 17(3): 894-901. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

70. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, Kodner IJ, Siegel BA. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. Ann Surg 1998; 227(3): 319-323. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

71. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, Macapinlac H, Yeung H, Finn RD et al. Utility of ¹⁸F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. Am J Surg 1999; 178(4): 282-287. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

72. Francis DL, Visvikis D, Costa DC, Arulampalam THA, Townsend C, Luthra SK et al. Potential impact of [¹⁸F]3'-deoxy-3'-fluorothymidine versus [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in positron emission tomography for colorectal cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30(7): 988-994. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

73. Franke J, Rosenzweig S, Reinartz P, Hoer J, Kasperk R, Schumpelick V. Die Wertigkeit der Positronen-Emissionstomographie (¹⁸F-FDG-PET) in der Diagnostik von Rectum-Rezidivcarcinomen. Chirurg 2000; 71(1): 80-85. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

74. Fu CG, Wang HT, Kong LS, Cui B. Application of positron emission tomography in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer [Chinesisch]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi 2005; 8(1): 17-19. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

75. Fukunaga H, Sekimoto M, Ikeda M, Higuchi I, Yasui M, Seshimo I et al. Fusion image of positron emission tomography and computed tomography for the diagnosis of local recurrence of rectal cancer. Ann Surg Oncol 2005; 12(7): 561-569. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**

76. Fukunaga H, Sekimoto M, Tatsumi M, Ikenaga M, Ohue M, Seshimo I et al. Clinical relevance of fusion images using ¹⁸F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in local recurrence of rectal cancer. Int J Oncol 2002; 20(4): 691-695. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

77. Garin E, Devillers A, Prigent F, Bouriel C, Girault S, Boudjema K et al. Contribution of coregistrated PET/CT for patients with suspected recurrence of colo-rectal cancer [Französisch]. Medecine Nucleaire 2003; 27(12): 665-675. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E2c**

78. Goldberg MA, Lee MJ, Fischman AJ, Mueller PR, Alpert NM, Thrall JH. Fluorodeoxyglucose PET of abdominal and pelvic neoplasms: potential role in oncologic imaging. *Radiographics* 1993; 13(5): 1047-1062. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
79. Gollub MJ, Hong R, Sarasohn DM, Akhurst T. Limitations of CT during PET/CT. *J Nucl Med* 2007; 48(10): 1583-1591. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
80. Gomez-Leon N, Pinilla I, Rodriguez-Vigil B, Hernandez D, Reza M, Madero R. Integrated PET/CT scanner in oncology applications: a radiologic perspective [Spanisch]. *Radiologia* 2007; 49(1): 29-36. – **Ausschlussgrund: E1a,E4b,E1c**
81. Goshen E, Davidson T, Aderka D, Zwas ST. PET/CT detects abdominal wall and port site metastases of colorectal carcinoma. *Br J Radiol* 2006; 79(943): 572-577. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
82. Goshen E, Davidson T, Zwas ST, Aderka D. PET/CT in the evaluation of response to treatment of liver metastases from colorectal cancer with bevacizumab and irinotecan. *Technol Cancer Res Treat* 2006; 5(1): 37-43. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
83. Grassetto G, Fornasiero A, Bonciarelli G, Banti E, Rampin L, Marzola MC et al. Additional value of FDG-PET/CT in management of "solitary" liver metastases: preliminary results of a prospective multicenter study. *Mol Imaging Biol* 2009; 12(2): 139-144. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
84. Gulec SA, Hoenie E, Hostetter R, Schwartzentruber D. PET probe-guided surgery: applications and clinical protocol. *World Journal of Surgical Oncology* 2007; 5: 65. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
85. Gupta NC, Falk PM, Frank AL, Thorson AM, Frick MP, Bowman B. Pre-operative staging of colorectal carcinoma using positron emission tomography. *Nebr Med J* 1993; 78(2): 30-35. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
86. Hagiwara S, Murakami K, Yamazaki E, Fujita M, Ito Y, Watanabe O et al. The diagnosis of colorectal cancer by FDG-PET and PET-3DCT angiography [Japanisch]. *Rinsho Hoshasen* 2006; 51(12): 1709-1717. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
87. Hansen IL, Bruun E. Positron-emission tomography with gamma camera in patients with colorectal and anal cancer: preliminary results [Dänisch]. *Ugeskr Laeger* 1999; 161(45): 6185-6191. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
88. Ho CL, Yu SCH, Yeung DWC. ¹¹C-acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses. *J Nucl Med* 2003; 44(2): 213-221. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
89. Hocht S, Hammad R, Thiel HJ, Wiegel T, Siegmann A, Willner J et al. Recurrent rectal cancer within the pelvis: a multicenter analysis of 123 patients and recommendations for

adjuvant radiotherapy. *Coloproctology* 2004; 26(1): 21-27. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E3c**

90. Höcht S, Hammad R, Thiel HJ, Wiegel T, Siegmann A, Willner J et al. Recurrent rectal cancer within the pelvis: a multicenter analysis of 123 patients and recommendations for adjuvant radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2004; 180(1): 15-20. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E3c**

91. Hocht S, Mann B, Germer CT, Hammad R, Siegmann A, Wiegel T et al. Pelvic sidewall involvement in recurrent rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19(2): 108-113. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E3c**

92. Hoegerle S, Juengling F, Otte A, Althoefer C, Moser EA, Nitzsche EU. Combined FDG and [F-18]fluoride whole-body PET: a feasible two-in-one approach to cancer imaging? *Radiology* 1998; 209(1): 253-258. – **Ausschlussgrund: E1a,E4b,E1c**

93. Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA, Dahlbom M, Tse NY, Hoffman EJ et al. Cancer detection with whole-body PET using 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17(4): 582-589. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

94. Horst S, Kocak E, Young D, Mantil J, Martin EW Jr. Abdominal positron-emission tomography lesions with increased standardized uptake values correlate with intraoperative findings. *Am J Surg* 2006; 191(1): 39-44. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

95. Hosten N, Kreissig R, Puls R, Amthauer H, Beier J, Rohlfing T et al. Fusion von CT- und PET-Daten: Methode und klinische Bedeutung am Beispiel der Planung der laserinduzierten Thermoerapie von Lebermetastasen. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 2000; 172(7): 630-635. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

96. Huguet EL, Old S, Praseedom RK, Balan KK, Gibbs P, Jamieson NV. F18-FDG-PET evaluation of patients for resection of colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2007; 54(78): 1667-1671. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

97. Huguier M, Barrier A, Zacharias T, Valinas R. Positron emission tomography of gastrointestinal carcinomas [Französisch]. *Bull Acad Natl Med* 2006; 190(1): 75-84. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E3c**

98. Huguier M, Houry S, Barrier A. Local recurrence of cancer of the rectum. *Am J Surg* 2001; 182(5): 437-439. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

99. Hung GU, Shiau YC, Tsai SC, Chao TH, Ho YJ, Kao CH. Value of ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of recurrent colorectal cancer. *Anticancer Res* 2001; 21(2B): 1375-1378. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

100. Hustinx R, Paulus P, Daenen F, Detroz B, Honore P, Jacquet N et al. Clinical value of positron emission tomography in the detection and staging of recurrent colorectal cancer

[Französisch]. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23(3): 323-329. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

101. Iagaru A, Kundu R, Jadvar H, Nagle D. Evaluation by ^{18}F -FDG-PET of patients with anal squamous cell carcinoma. Hell J Nucl Med 2009; 12(1): 26-29. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

102. Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, Tahara T, Yoshikai T, Fukumura T et al. Assessment of response to cancer therapy using fluorine-18-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. J Nucl Med 1991; 32(9): 1655-1660. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

103. Ikeuchi H, Nakano H, Uchino M, Nakamura M, Matsuoka H, Fukuda Y et al. Intestinal cancer in Crohn's disease. Hepatogastroenterology 2008; 55(88): 2121-2124. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

104. Imbriaco M, Akhurst T, Hilton S, Yeung HW, Macapinlac HA, Mazumdar M et al. Whole-body FDG-PET in patients with recurrent colorectal carcinoma: a comparative study with CT. Clin Positron Imaging 2000; 3(3): 107-114. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

105. Imdahl A, Reinhardt MJ, Nitzsche EU, Mix M, Dingeldey A, Einert A et al. Impact of ^{18}F -FDG-positron emission tomography for decision making in colorectal cancer recurrences. Langenbecks Arch Surg 2000; 385(2): 129-134. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

106. Inoue K, Okada K, Taki Y, Goto R, Kinomura S, Kaneta T et al. Increase of serum CA19-9 level without an evident lesion on conventional imaging is insufficient for justification of ^{18}F FDG-PET examination. Hepatogastroenterology 2008; 55(81): 46-49. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**

107. Inoue K, Sato T, Kitamura H, Ito M, Tsunoda Y, Hirayama A et al. Improvement of the diagnostic accuracy of lymph node metastases of colorectal cancer in ^{18}F -FDG-PET/CT by optimizing the iteration number for the image reconstruction. Ann Nucl Med 2008; 22(6): 465-473. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

108. Inoue K, Sato T, Kitamura H, Ito M, Tsunoda Y, Hirayama A et al. Diagnosis supporting algorithm for lymph node metastases from colorectal carcinoma on ^{18}F -FDG PET/CT. Ann Nucl Med 2008; 22(1): 41-48. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

109. Israel O, Mor M, Guralnik L, Hermoni N, Gaitini D, Bar-Shalom R et al. Is ^{18}F -FDG PET/CT useful for imaging and management of patients with suspected occult recurrence of cancer? J Nucl Med 2004; 45(12): 2045-2051. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

110. Ito K, Kato T, Ohta T, Tadokoro M, Yamada T, Ikeda M et al. Fluorine-18 fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in recurrent rectal cancer: relation to tumour size and cellularity. Eur J Nucl Med 1996; 23(10): 1372-1377. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

111. Ito K, Kato T, Tadokoro M, Ishiguchi T, Oshima M, Ishigaki T et al. Recurrent rectal cancer and scar: differentiation with PET and MR imaging. *Radiology* 1992; 182(2): 549-552. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

112. Ito M, Tsunoda Y, Koda T, Saito N, Fujii H. Clinical merits of FDG-PET/CT for treatment of colorectal cancer [Japanisch]. *Rinsho Hoshasen* 2008; 53(4): 508-516. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

113. Janssen MH, Ollers MC, Riedl RG, Van den Bogaard J, Buijsen J, Van Stiphout RG et al. Accurate prediction of pathological rectal tumor response after two weeks of preoperative radiochemotherapy using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-computed tomography imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 77(2): 392-399. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

114. Jarnagin WR, Fong Y, Ky A, Schwartz LH, Paty PB, Cohen AM et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer: assessing the risk of occult irresectable disease. *J Am Coll Surg* 1999; 188(1): 33-42. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

115. Jingu K, Takeda K, Metoki T, Ogawa Y, Ariga H, Yamada S et al. The difference between gross tumor volume and biological target volume in postoperative local recurrent rectal cancer: a preliminary study of PET/CT radiation therapy planning [Japanisch]. *Journal of JASTRO* 2008; 20(3): 127-131. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

116. Johnson K, Bakhsh A, Young D, Martin TE Jr, Arnold M. Correlating computed tomography and positron emission tomography scan with operative findings in metastatic colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(3): 354-357. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

117. Joo HO, Yoo IR, Sung HK, Hyung SS, Soo KC. Clinical significance of small pulmonary nodules with little or no ¹⁸F-FDG uptake on PET/CT images of patients with nonthoracic malignancies. *J Nucl Med* 2007; 48(1): 15-21. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

118. Joyce DL, Wahl RL, Patel PV, Schulick RD, Gearhart SL, Choti MA. Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Arch Surg* 2006; 141(12): 1220-1226. – **Ausschlussgrund: E1a,E4b,E1c**

119. Juergens KU, Oei ML, Weckesser M, Franzius C, Wormanns D, Schober O et al. Whole-body imaging of oncologic patients using 16-channel PET-CT: evaluation of an IV contrast enhanced MDCT protocol. *Nuklearmedizin* 2008; 47(1): 30-36. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

120. Kalff V, Duong C, Drummond EG, Matthews JP, Hicks RJ. Findings on ¹⁸F-FDG PET scans after neoadjuvant chemoradiation provides prognostic stratification in patients with locally advanced rectal carcinoma subsequently treated by radical surgery. *J Nucl Med* 2006; 47(1): 14-22. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

121. Kalff V, Hicks RJ, Ware RE, Hogg A, Binns D, McKenzie AF. The clinical impact of ¹⁸F-FDG PET in patients with suspected or confirmed recurrence of colorectal cancer: a prospective study. *J Nucl Med* 2002; 43(4): 492-499. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**
122. Kalff V, Ware R, Heriot A, Chao M, Drummond E, Hicks RJ. Radiation changes do not interfere with postchemoradiation restaging of patients with rectal cancer by FDG PET/CT before curative surgical therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(1): 60-66. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
123. Kalff VV, Hicks R, Ware R, Binns D, McKenzie A. F-18 FDG PET for suspected or confirmed regional recurrence of colon cancer: a prospective study of impact and outcome. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(4): 183. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
124. Kamel EM, Thumshirn M, Truninger K, Schiesser M, Fried M, Padberg B et al. Significance of incidental ¹⁸F-FDG accumulations in the gastrointestinal tract in PET/CT: correlation with endoscopic and histopathologic results. *J Nucl Med* 2004; 45(11): 1804-1810. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
125. Kamel IR, Cohade C, Neyman E, Fishman EK, Wahl RL. Incremental value of CT in PET/CT of patients with colorectal carcinoma. *Abdom Imaging* 2004; 29(6): 663-668. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
126. Kantorova I, Lipska L, Belohlavek O, Visokai V, Trubac M, Schneiderova M. Routine ¹⁸F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med* 2003; 44(11): 1784-1788. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
127. Kanyari Z, Orosz L, Juhasz B, Tanyi M, Nemeth E, Tron L et al. The role of positron emission tomography (PET) in the detection of local recurrence and metastases of colorectal cancer [Ungarisch]. *Magyar Sebeszet* 2005; 58(3): 179-183. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
128. Kawada K, Murakami K, Sato T, Kojima Y, Ebi H, Mukai H et al. Prospective study of positron emission tomography for evaluation of the activity of lapatinib, a dual inhibitor of the ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, in patients with advanced tumors. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37(1): 44-48. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
129. Keogan MT, Lowe VJ, Baker ME, McDermott VG, Lyerly HK, Coleman RE. Local recurrence of rectal cancer: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET imaging. *Abdom Imaging* 1997; 22(3): 332-337. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**
130. Khan S, Tan YM, John A, Isaac J, Singhvi S, Guest P et al. An audit of fusion CT-PET in the management of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(5): 564-567. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E2c**

131. Kim JH, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Halpern BS, Fueger BJ, Hecht JR et al. Comparison between ¹⁸F-FDG PET, in-line PET/CT, and software fusion for restaging of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2005; 46(4): 587-595. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**
132. Kinner S, Antoch G, Bockisch A, Veit-Haibach P. Whole-body PET/CT-colonography: a possible new concept for colorectal cancer staging. *Abdom Imaging* 2007; 32(5): 606-612. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
133. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Domeki Y, Tsubaki M, Sunagawa M et al. Performance of integrated FDG PET/contrast-enhanced CT in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with integrated FDG PET/non-contrast-enhanced CT and enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(9): 1388-1396. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**
134. Koizumi M, Saga T, Yoshikawa K, Suzuki K, Yamada S, Hasebe M et al. ¹¹C-methionine-PET for evaluation of carbon ion radiotherapy in patients with pelvic recurrence of rectal cancer. *Mol Imaging Biol* 2008; 10(6): 374-380. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
135. Kong G, Jackson C, Koh DM, Lewington V, Sharma B, Brown G et al. The use of ¹⁸F-FDG PET/CT in colorectal liver metastases: comparison with CT and liver MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(7): 1323-1329. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
136. Konski A, Hoffman J, Sigurdson E, Haluszka O, Engstrom P, Cheng JD et al. Can molecular imaging predict response to preoperative chemoradiation in patients with rectal cancer? A Fox Chase Cancer Center prospective experience. *Semin Oncol* 2005; 32(6 Suppl 9): S63-S67. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
137. Konski A, Li T, Sigurdson E, Cohen SJ, Small W Jr, Spies S et al. Use of molecular imaging to predict clinical outcome in patients with rectal cancer after preoperative chemotherapy and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(1): 55-59. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
138. Kosugi C, Saito N, Murakami K, Ochiai A, Koda K, Ono M et al. Positron emission tomography for preoperative staging in patients with locally advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma in lymph node metastasis. *Hepatogastroenterology* 2008; 55(82-83): 398-402. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
139. Kristiansen C, Loft A, Berthelsen AK, Graff J, Lindebjerg J, Bisgaard C et al. PET/CT and histopathologic response to preoperative chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(1): 21-25. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
140. Kubota K, Itoh M, Ozaki K, Ono S, Tashiro M, Yamaguchi K et al. Advantage of delayed whole-body FDG-PET imaging for tumour detection. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(6): 696-703. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

141. Kuehl H, Antoch G, Stergar H, Veit-Haibach P, Rosenbaum-Krumme S, Vogt F et al. Comparison of FDG-PET, PET/CT and MRI for follow-up of colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation: initial results. *Eur J Radiol* 2008; 67(2): 362-371. –

Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c

142. Kuehl H, Stattaus J, Hertel S, Hunold P, Kaiser G, Bockisch A et al. Mid-term outcome of positron emission tomography/computed tomography-assisted radiofrequency ablation in primary and secondary liver tumours; a single-centre experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; 20(3): 234-240. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

143. Kuker RA, Mesoloras G, Gulec SA. Optimization of FDG-PET/CT imaging protocol for evaluation of patients with primary and metastatic liver disease. *Int Semin Surg Oncol* 2007; 4: 17. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

144. Kula Z, Pietrzak T, Malkowski B. Initial evaluation of combined positron emission tomography and computed tomography by using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor patients. *Gastroenterologia Polska* 2006; 13(5): 349-353. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

145. Kula Z, Szefer J, Zuchora Z, Romanowicz G, Pietrzak T. Evaluation of positron emission tomography by using F-18-fluorodeoxyglucose in diagnosis of recurrent colorectal cancer [Polnisch]. *Pol Merkuriusz Lek* 2004; 17(Suppl 1): 63-66. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

146. Kunishima S, Taniguchi H, Yamaguchi A, Koh T, Yamagishi H. Evaluation of abdominal tumors with [F-18] fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(3): 91-96. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

147. Lai DT, Fulham M, Stephen MS, Chu KM, Solomon M, Thompson JF et al. The role of whole-body positron emission tomography with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose in identifying operable colorectal cancer metastases to the liver. *Arch Surg* 1996; 131(7): 703-707. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

148. Lan XL, Zhang YX, Wu ZJ, Jia Q, Wei H, Gao ZR. The value of dual time point ¹⁸F-FDG PET imaging for the differentiation between malignant and benign lesions. *Clin Radiol* 2008; 63(7): 756-764. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

149. Langenhoff BS, Oyen WJG, Jager GJ, Strijk SP, Wobbes T, Corstens FHM et al. Efficacy of fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography in detecting tumor recurrence after local ablative therapy for liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002; 20(22): 4453-4458. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

150. Lee JC, Hartnett GF, Hughes BGM, Ravi Kumar AS. The segmental distribution and clinical significance of colorectal fluorodeoxyglucose uptake incidentally detected on PET-CT. *Nucl Med Commun* 2009; 30(5): 333-337. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

151. Lee ST, Tan T, Poon AMT, Toh HB, Gill S, Berlangieri SU et al. Role of low-dose, noncontrast computed tomography from integrated positron emission tomography/computed tomography in evaluating incidental 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-d-glucose-avid colon lesions. *Mol Imaging Biol* 2008; 10(1): 48-53. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
152. Lehner B, Schlag P, Strauss L, Dimitrakopoulou A, Herfarth C. Die Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie für die Diagnostik des Rektumkarzinom-Rezidivs. *Zentralbl Chir* 1990; 115(13): 813-817. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**
153. Lewandowski RJ, Thurston KG, Goin JE, Wong CYO, Gates VL, Van Buskirk M et al. ⁹⁰Y microsphere (TheraSphere) treatment for unresectable colorectal cancer metastases of the liver: response to treatment at targeted doses of 135-150 Gy as measured by [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomographic imaging. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16(12): 1641-1651. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
154. Libutti SK, Alexander HR Jr, Choyke P, Bartlett DL, Bacharach SL, Whatley M et al. A prospective study of 2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron emission tomography scan, ^{99m}Tc-labeled arcitumomab (CEA-scan), and blind second-look laparotomy for detecting colon cancer recurrence in patients with increasing carcinoembryonic antigen levels. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(10): 779-786. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**
155. Liehn JC, Loboguerrero A, Perault C, Demange L. Superimposition of computed tomography and single photon emission tomography immunoscintigraphic images in the pelvis: validation in patients with colorectal or ovarian carcinoma recurrence. *Eur J Nucl Med* 1992; 19(3): 186-194. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E2c**
156. Liu FY, Chen JS, Changchien CR, Yeh CY, Liu SH, Ho KC et al. Utility of 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in managing patients of colorectal cancer with unexplained carcinoembryonic antigen elevation at different levels. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(10): 1900-1912. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**
157. Liu RS. Clinical application of [C-11]acetate in oncology. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(4): 185. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
158. Llamas-Elvira JM, Rodriguez-Fernandez A, Gutierrez-Sainz J, Gomez-Rio M, Bellon-Guardia M, Ramos-Font C et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(6): 859-867. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
159. Lonneux M, Delval D, Bausart R, Moens R, Willockx R, Van Mael P et al. Can dual-headed ¹⁸F-FDG SPET imaging reliably supersede PET in clinical oncology? A comparative study in lung and gastrointestinal tract cancer. *Nucl Med Commun* 1998; 19(11): 1047-1054. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

160. Lonneux M, Reffad AM, Detry R, Kartheuser A, Gigot JF, Pauwels S. FDG-PET improves the staging and selection of patients with recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(7): 915-921. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**
161. Lubezky N, Metser U, Geva R, Nakache R, Shmueli E, Klausner JM et al. The role and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan and computerized tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases following neoadjuvant chemotherapy: comparison with operative and pathological findings. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(4): 472-478. – **Ausschlussgrund: E1a,E4b,E1c**
162. Ludwig V, Komori T, Kolb D, Martin WH, Sandler MP, Delbeke D. Cerebral lesions incidentally detected on 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose positron emission tomography images of patients evaluated for body malignancies. *Mol Imaging Biol* 2002; 4(5): 359-362. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
163. Mainenti PP, Mancini M, Mainolfi C, Camera L, Maurea S, Manchia A et al. Detection of colo-rectal liver metastases: prospective comparison of contrast enhanced US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticulo-endothelial cell specific contrast agents. *Abdom Imaging* 2009; 35(5): 511-521. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
164. Maldonado A, Sancho F, Cerdan J, Lozano A, Mohedano N, Jimenez J et al. FDG-PET in the detection of recurrence in colorectal cancer based on rising CEA level: experience in 72 patients. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(4): 170. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
165. Malik HZ, Gomez D, Wong V, Al-Mukthar A, Toogood GJ, Lodge JPA et al. Predictors of early disease recurrence following hepatic resection for colorectal cancer metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(8): 1003-1009. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E2c**
166. Martinelli M, Townsend D, Meltzer C, Villemagne VV. Survey of results of whole body imaging using the PET/CT at the University of Pittsburgh Medical Center PET Facility. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(4): 161. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
167. Massardo T, Jofre MJ, Sierralta P, Canessa J, Gonzalez P, Humeres P et al. Chilean experience with the use of ¹⁸F-deoxyglucose positron emission tomography [Spanisch]. *Rev Med Chil* 2007; 135(3): 375-383. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
168. Melton GB, Lavelly WC, Jacene HA, Schulick RD, Choti MA, Wahl RL et al. Efficacy of preoperative combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography for assessing primary rectal cancer response to neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(8): 961-969. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
169. Miller E, Lerman H, Gutman M, Figer A, Livshitz G, Even-Sapir E. The clinical impact of camera-based positron emission tomography imaging in patients with recurrent colorectal cancer. *Invest Radiol* 2004; 39(1): 8-12. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E2c**

170. Moehler M, Dimitrakopoulou-Strauss A, Gutzler F, Raeth U, Strauss LG, Stremmel W. ^{18}F -labeled fluorouracil positron emission tomography and the prognoses of colorectal carcinoma patients with metastases to the liver treated with 5-fluorouracil. *Cancer* 1998; 83(2): 245-253. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
171. Monig SP, Schroder W, Baldus SE, Holscher AH. Preoperative lymph-node staging in gastrointestinal cancer: correlation between size and tumor stage. *Onkologie* 2002; 25(4): 342-344. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
172. Monteil J, Mahmoudi N, Leobon S, Roudaut PY, El Badaoui A, Verbeke S et al. Chemotherapy response evaluation in metastatic colorectal cancer with FDG PET/CT and CT scans. *Anticancer Res* 2009; 29(7): 2563-2568. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
173. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, De Beco V, Younsi N, Tofighi M et al. Detection of recurrences of colorectal cancer using [F-18]FDG scintigraphy performed on a dual-head coincidence gamma-camera (CDET) [Französisch]. *Medecine Nucleaire* 2001; 25(3): 141-151. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**
174. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Younsi N, Petegnief Y, De Beco V et al. Detection of recurrent colorectal carcinoma by ^{18}F -FDG: comparison of the clinical performances of FDG PET and FDG CDET. *Nucl Med Commun* 2004; 25(2): 105-113. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
175. Montravers F, Grahek D, Younsi N, Kerrou K, Gausachs L, Talbot JN. Coincidence detection camera; II: oncology ^{18}F -FDG experience with more than 200 patients [Französisch]. *Revue Europeenne de Technologie Biomedicale* 1998; 20(7): 132-141. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E2c**
176. Moore HG, Akhurst T, Larson SM, Minsky BD, Mazumdar M, Guillem JG. A case-controlled study of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of pelvic recurrence in previously irradiated rectal cancer patients. *J Am Coll Surg* 2003; 197(1): 22-28. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**
177. Munoz Llarena A, Carrera Revilla S, Gil-Negrete Laborda A, Pac Ferrer J, Barcelo Galindez R, Lopez ViVanco G. Prognostic factors associated with resectable pulmonary metastases from colorectal cancer [Spanisch]. *Arch Bronconeumol* 2007; 43(6): 309-316. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E2c**
178. Nahas CSR, Akhurst T, Yeung H, Leibold T, Riedel E, Markowitz AJ et al. Positron emission tomography detection of distant metastatic or synchronous disease in patients with locally advanced rectal cancer receiving preoperative chemoradiation. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(3): 704-711. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
179. Nakamoto Y, Sakamoto S, Okada T, Senda M, Higashi T, Saga T et al. Clinical value of manual fusion of PET and CT images in patients with suspected recurrent colorectal cancer. *Am J Roentgenol* 2007; 188(1): 257-267. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**

180. Nguyen BT, Joon DL, Khoo V, Quong G, Chao M, Wada M et al. Assessing the impact of FDG-PET in the management of anal cancer. *Radiother Oncol* 2008; 87(3): 376-382. –

Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c

181. Nomayr A, Romer W, Hothorn T, Pfahlberg A, Hornegger J, Bautz W et al. Anatomical accuracy of lesion localization: retrospective interactive rigid image registration between ¹⁸F-FDG-PET and X-ray CT. *Nuklearmedizin* 2005; 44(4): 149-155. – **Ausschlussgrund:**

E4a,E4b,E1c

182. Ogunbiyi OA, Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA, Trask DD, Birnbaum EH et al. Detection of recurrent and metastatic colorectal cancer: comparison of positron emission tomography and computed tomography. *Ann Surg Oncol* 1997; 4(8): 613-620. –

Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc

183. Ojen WJG. Utility of FDG-PET scan on the selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 30.08.2005 [Zugriff: 20.12.2010]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00119899>. – **Ausschlussgrund: oka,e4b,e4c**

184. Oku S, Nakagawa K, Momose T, Kumakura Y, Abe A, Watanabe T et al. FDG-PET after radiotherapy is a good prognostic indicator of rectal cancer. *Ann Nucl Med* 2002; 16(6): 409-416. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

185. Orlacchio A, Schillaci O, Fusco N, Broccoli P, Maurici M, Yamgoue M et al. Role of PET/CT in the detection of liver metastases from colorectal cancer. *Radiol Med* 2009; 114(4): 571-585. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

186. Osman MM, Cohade C, Nakamoto Y, Marshall LT, Leal JP, Wahl RL. Clinically significant inaccurate localization of lesions with PET/CT: frequency in 300 patients. *J Nucl Med* 2003; 44(2): 240-243. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

187. Paskeviciute B, Bolling T, Brinkmann M, Rudykina G, Ernst I, Stegger L et al. Impact of ¹⁸F-FDG-PET/CT on staging and irradiation of patients with locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol* 2009; 185(4): 260-265. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

188. Patel DA, Chang ST, Goodman KA, Quon A, Thorndyke B, Gambhir SS et al. Impact of integrated PET/CT on variability of target volume delineation in rectal cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6(1): 31-36. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

189. Pauleit D, Stoffels G, Schaden W, Hamacher K, Bauer D, Tellmann L et al. PET with O-(2-¹⁸F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine in peripheral tumors: first clinical results. *J Nucl Med* 2005; 46(3): 411-416. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

190. Pecking AP, Corone Mechelany C, Alberini JL, Bertrand Kermorgant F, Pallud C, Floiras JL et al. FDG-PET and detection of occult disease in oncology [Französisch]. *Immuno-Analyse et Biologie Specialisee* 2002; 17(5): 287-292. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

191. Pecking AP, Corone-Mechelany C, Alberini JL, Gutman F, Sarandi F, Bertrand-Kermorgant F et al. Positrons Emission Tomography (PET) using ^{18}F FDG and occult diseases in cancerology: the experiment of the Rene Huguenin Center [Französisch]. *Immuno-Analyse et Biologie Specialisee* 2004; 19(5 Spec Iss): 269-273. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

192. Pellet O, Blanchet MC, Rivoire M, Cotton F, Kaemerlen P, Giammarile F. Comparative study of PET-scan and conventional imaging for the diagnosis and characterization of hepatic metastases of colorectal cancer. *Electronic Journal of Oncology* 2002; (1): 17-21. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c (nicht erhalten)**

193. Philpott GW, Schwarz SW, Anderson CJ, Dehdashti F, Connett JM, Zinn KR et al. RadioimmunoPET: detection of colorectal carcinoma with positron-emitting copper-64-labeled monoclonal antibody. *J Nucl Med* 1995; 36(10): 1818-1824. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

194. Potter KC, Husband JE, Houghton SL, Thomas K, Brown G. Diagnostic accuracy of serial CT/magnetic resonance imaging review vs. positron emission tomography/CT in colorectal cancer patients with suspected and known recurrence. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(2): 253-259. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**

195. Ramos E, Martinez L, Gamez C, Torras J, Valls C, Rafecas A et al. Use of PET-CT in pre-surgical staging of colorectal cancer hepatic metastases [Spanisch]. *Cirurgia Espanola* 2008; 84(2): 71-77. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

196. Rappeport ED, Loft A, Berthelsen AK, Von der Recke P, Larsen PN, Mogensen AM et al. Contrast-enhanced FDG-PET/CT vs. SPIO-enhanced MRI vs. FDG-PET vs. CT in patients with liver metastases from colorectal cancer: a prospective study with intraoperative confirmation. *Acta Radiol* 2007; 48(4): 369-378. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

197. Reinhardt MJ, Wiethoelter N, Matthies A, Joe AY, Strunk H, Jaeger U et al. PET recognition of pulmonary metastases on PET/CT imaging: impact of attenuation-corrected and non-attenuation-corrected PET images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(2): 134-139. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

198. Riedl CC, Akhurst T, Larson S, Stanziale SF, Tuorto S, Bhargava A et al. ^{18}F -FDG PET scanning correlates with tissue markers of poor prognosis and predicts mortality for patients after liver resection for colorectal metastases. *J Nucl Med* 2007; 48(5): 771-775. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

199. Roels S, Slagmolen P, Nuyts J, Lee JA, Loeckx D, Maes F et al. Biological image-guided radiotherapy in rectal cancer: is there a role for FMISO or FLT, next to FDG? *Acta Oncol* 2008; 47(7): 1237-1248. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

200. Roels S, Slagmolen P, Nuyts J, Lee JA, Loeckx D, Maes F et al. Biological image-guided radiotherapy in rectal cancer: challenges and pitfalls. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(3): 782-790. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

201. Rohren EM, Paulson EK, Hagge R, Wong TZ, Killius J, Clavien PA et al. The role of F-18 FDG positron emission tomography in preoperative assessment of the liver in patients being considered for curative resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Clin Nucl Med* 2002; 27(8): 550-555. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
202. Rollins G. PET scans improve management decisions, reduce unnecessary surgery in recurrent colorectal cancer. *Rep Med Guidel Outcomes Res* 2002; 13(9): 7-9. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**
203. Roman CD, Martin WH, Delbeke D. Incremental value of fusion imaging with integrated PET-CT in oncology. *Clin Nucl Med* 2005; 30(7): 470-477. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
204. Rosa F, Meimarakis G, Stahl A, Bumm R, Hahn K, Tatsch K et al. Colorectal cancer patients before resection of hepatic metastases: impact of ¹⁸F-FDG PET on detecting extrahepatic disease. *Nucl Med (Stuttg)* 2004; 43(4): 135-140. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**
205. Ruers TJ, Wiering B, Van der Sijp JR, Roumen RM, De Jong KP, Comans EF et al. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with ¹⁸F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med* 2009; 50(7): 1036-1041. – **Ausschlussgrund: OKa,E4b,E3c**
206. Ruers TJM, Langenhoff BS, Neeleman N, Jager GJ, Strijk S, Wobbes T et al. Value of positron emission tomography with [F-18]fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002; 20(2): 388-395. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**
207. Ruhlmann J, Schomburg A, Bender H, Oehr P, Robertz-Vaupel GM, Vaupel H et al. Fluorodeoxyglucose whole-body positron emission tomography in colorectal cancer patients studied in routine daily practice. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(10): 1195-1204. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**
208. Sahani DV, Kalva SP, Fischman AJ, Kadavigere R, Blake M, Hahn PF et al. Detection of liver metastases from adenocarcinoma of the colon and pancreas: comparison of mangafodipir trisodium-enhanced liver MRI and whole-body FDG PET. *Am J Roentgenol* 2005; 185(1): 239-246. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
209. Sarikaya I, Bloomston M, Povoski SP, Zhang J, Hall NC, Knopp MV et al. FDG-PET scan in patients with clinically and/or radiologically suspicious colorectal cancer recurrence but normal CEA. *World Journal of Surgical Oncology* 2007; 5: 64. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E2c**
210. Sarikaya I, Povoski SP, Al-Saif OH, Kocak E, Bloomston M, Marsh S et al. Combined use of preoperative ¹⁸F FDG-PET imaging and intraoperative gamma probe detection for

accurate assessment of tumor recurrence in patients with colorectal cancer. *World Journal of Surgical Oncology* 2007; 5: 80. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E3c**

211. Scheer MGW, Stollman TH, Boerman OC, Verrijp K, Sweep FCGJ, Leenders WPJ et al. Imaging liver metastases of colorectal cancer patients with radiolabelled bevacizumab: lack of correlation with VEGF-A expression. *Eur J Cancer* 2008; 44(13): 1835-1840. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

212. Schiepers C, Penninckx F, De Vadder N, Merckx E, Mortelmans L, Bormans G et al. Contribution of PET in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with conventional imaging. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21(5): 517-522. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

213. Schlag P, Lehner B, Strauss LG, Georgi P, Herfarth C. Scar or recurrent rectal cancer: positron emission tomography is more helpful for diagnosis than immunoscintigraphy. *Arch Surg* 1989; 124(2): 197-200. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

214. Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Haug A, Utzschneider S, Becker CR, Tiling R et al. Whole-body MRI at 1.5 T and 3 T compared with FDG-PET-CT for the detection of tumour recurrence in patients with colorectal cancer. *Eur Radiol* 2009; 19(6): 1366-1378. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**

215. Schussler-Fiorenza CM, Mahvi DM, Niederhuber J, Rikkers LF, Weber SM. Clinical risk score correlates with yield of PET scan in patients with colorectal hepatic metastases. *J Gastrointest Surg* 2004; 8(2): 150-157. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

216. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Myerson RJ, Fleshman JW, Grigsby PW. Tumor response and survival predicted by post-therapy FDG-PET/CT in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(1): 180-186. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

217. Scott AM, Gunawardana DH, Kelley B, Stuckey JG, Byrne AJ, Ramshaw JE et al. PET changes management and improves prognostic stratification in patients with recurrent colorectal cancer: results of a multicenter prospective study. *J Nucl Med* 2008; 49(9): 1451-1457. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**

218. Selvaggi F, Cuocolo A, Sciaudone G, Maurea S, Giuliani A, Mainolfi C. FGD-PET in the follow-up of recurrent colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2003; 5(5): 496-500. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

219. Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien PA. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg* 2004; 240(6): 1027-1034. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**

220. Shen YY, Liang JA, Chen YK, Tsai CY, Kao CH. Clinical impact of ¹⁸F-FDG-PET in the suspicion of recurrent colorectal cancer based on asymptotically elevated serum level

of carcinoembryonic antigen (CEA) in Taiwan. Hepatogastroenterology 2006; 53(69): 348-350. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**

221. Shibata D, Paty PB, Guillem JG, Wong WD, Cohen AM. Surgical management of isolated retroperitoneal recurrences of colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 2002; 45(6): 795-801. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

222. Siegel R, Dresel S, Koswig S, Gebauer B, Hunerbein M, Schneider W et al. Response to preoperative short-course radiotherapy in locally advanced rectal cancer: value of f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Onkologie 2008; 31(4): 166-172. – **Ausschlussgrund: E1a,E4b,E1c**

223. Simo M, Cirera L, Garcia-Garzon JR, Bastus R, Soler M, Serra M et al. Clinical impact of PET-¹⁸F-DG in selecting the therapy of oncologic patients [Spanisch]. Oncologia 2006; 29(4): 18-25. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E3c**

224. Simo M, Lomena F, Setoain J, Perez G, Castellucci P, Costansa JM et al. FDG-PET improves the management of patients with suspected recurrence of colorectal cancer. Nucl Med Commun 2002; 23(10): 975-982. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

225. Sobhani I, Tiret E, Lebtahi R, Aparicio T, Itti E, Montravers F et al. Early detection of recurrence by ¹⁸F-DG-PET in the follow-up of patients with colorectal cancer. Br J Cancer 2008; 98(5): 875-880. – **Ausschlussgrund: E1a,E4b,E1c**

226. Sorensen M, Mortensen FV, Hoyer M, Vilstrup H, Keiding S. FDG-PET improves management of patients with colorectal liver metastases allocated for local treatment: a consecutive prospective study. Scand J Surg 2007; 96(3): 209-213. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

227. Sorensen M, Mortensen FV, Hoyer M, Vilstrup H, Keiding S. Value of FDG-PET scan before treatment of liver metastases from colorectal cancer: a secondary publication [Dänisch]. Ugeskr Laeger 2008; 170(16): 1364-1366. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

228. Soyka JD, Veit-Haibach P, Strobel K, Breitenstein S, Tschopp A, Mende KA et al. Staging pathways in recurrent colorectal carcinoma: is contrast-enhanced ¹⁸F-FDG PET/CT the diagnostic tool of choice? J Nucl Med 2008; 49(3): 354-361. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E3c**

229. Squillaci E, Manenti G, Mancino S, Ciccio C, Calabria F, Danieli R et al. Staging of colon cancer: whole-body MRI vs. whole-body PET-CT; initial clinical experience. Abdom Imaging 2008; 33(6): 676-688. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

230. Staib L, Schirrmeister H, Reske SN, Beger HG. Is ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent colorectal cancer a contribution to surgical decision making? Am J Surg 2000; 180(1): 1-5. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

231. Strasberg SM, Dehdashti F, Siegel BA, Drebin JA, Linehan D. Survival of patients evaluated by FDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a prospective database study. *Ann Surg* 2001; 233(3): 293-299. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
232. Strauss LG, Clorius JH, Schlag P, Lehner B, Kimmig B, Engenhardt R et al. Recurrence of colorectal tumors: PET evaluation. *Radiology* 1989; 170(2): 329-332. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**
233. Strobel K, Rudy M, Treyer V, Veit-Haibach P, Burger C, Hany TF. Objective and subjective comparison of standard 2-D and fully 3-D reconstructed data on a PET/CT system. *Nucl Med Commun* 2007; 28(7): 555-559. – **Ausschlussgrund: E1a,E4b,E1c**
234. Strunk H, Bucorius J, Jaeger U, Joe A, Flacke S, Reinhardt M et al. PET-CT in der Nachsorge des kolorektalen Karzinoms: Einfluss der Bildfusion auf die Staginggenauigkeit. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 2005; 177(9): 1235-1241. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
235. Suzuki A, Kawano T, Takahashi N, Lee J, Nakagami Y, Miyagi E et al. Value of ¹⁸F-FDG PET in the detection of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(10): 1413-1420. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
236. Takahashi S, Kuroki Y, Nasu K, Nawano S, Konishi M, Nakagohri T et al. Positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose in evaluating colorectal hepatic metastasis down-staged by chemotherapy. *Anticancer Res* 2006; 26(6C): 4705-4711. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
237. Takeuchi O, Saito N, Koda K, Sarashina H, Nakajima N. Clinical assessment of positron emission tomography for the diagnosis of local recurrence in colorectal cancer. *Br J Surg* 1999; 86(7): 932-937. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
238. Talbot JN, Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Gutman F, Cailleux N. FDG PET and its impact on patient's management in oncology [Französisch]. *Presse Med* 2006; 35(9 Pt 2): 1339-1346. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
239. Talbot JN, Montravers F, Grahek D, Vaylet C, Itti E, Peker C et al. One year activity of the TRP AP-HP center: impact of [F-18]-FDG PET on the medical decision-making in oncology [Französisch]. *Medecine Nucleaire* 2001; 25(10): 609-619. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
240. Talbot JN, Rain JD, Meignan M, Askienazy S, Grall Y, Bok B et al. Impact of [¹⁸F]-FDG-PET on medical decision making in oncology: evaluation by the referring physicians during the opening year [Französisch]. *Bull Cancer (Paris)* 2002; 89(3): 313-321. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**

241. Tan MCB, Castaldo ET, Gao F, Chari RS, Linehan DC, Wright JK et al. A prognostic system applicable to patients with resectable liver metastasis from colorectal carcinoma staged by positron emission tomography with [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose: role of primary tumor variables. *J Am Coll Surg* 2008; 206(5): 857-868. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
242. Tanaka T, Kawai Y, Kanai M, Taki Y, Nakamoto Y, Takabayashi A. Contribution of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection and evaluation of peritoneal metastasis in colorectal cancer [Japanisch]. *Nihon Shokaki Geka Gakkai Zasshi* 2001; 34(11): 1577-1581. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
243. Tanaka T, Kawai Y, Kanai M, Taki Y, Nakamoto Y, Takabayashi A. Usefulness of FDG-positron emission tomography in diagnosing peritoneal recurrence of colorectal cancer. *Am J Surg* 2002; 184(5): 433-436. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**
244. Tateishi U, Maeda T, Morimoto T, Miyake M, Arai Y, Kim EE. Non-enhanced CT versus contrast-enhanced CT in integrated PET/CT studies for nodal staging of rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(10): 1627-1634. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
245. Teague BD, Morrison CP, Court FG, Chin VT, Costello SP, Kirkwood ID et al. Role of FDG-PET in surgical management of patients with colorectal liver metastases. *ANZ J Surg* 2004; 74(8): 646-652. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
246. Thie JA, Hubner KF, Smith GT. The diagnostic utility of the lognormal behavior of PET standardized uptake values in tumors. *J Nucl Med* 2000; 41(10): 1664-1672. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
247. Thireou T, Strauss LG, Dimitrakopoulou-Strauss A, Kontaxakis G, Pavlopoulos S, Santos A. Performance evaluation of principal component analysis in dynamic FDG-PET studies of recurrent colorectal cancer. *Comput Med Imaging Graph* 2003; 27(1): 43-51. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E3c**
248. Timm S, Sailer MA, Baum RP, Debus S, Thiede A. Die Wertigkeit der Positronenemissionstomographie (PET) in der Nachsorge des Rektumkarzinoms. *Coloproctology* 2002; 24(4): 197-202. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**
249. Topal B, Flamen P, Aerts R, D'Hoore A, Filez L, Van Cutsem E et al. Clinical value of whole-body emission tomography in potentially curable colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27(2): 175-179. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
250. Toumpanakis C, Standish RA, Baishnab E, Winslet MC, Caplin ME. Goblet cell carcinoid tumors (Adenocarcinoid) of the appendix. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(3): 315-322. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E2c**
251. Trampal C, Maldonado A, Carreras JL, Calvo FA, Gonzalez Baron M, Lopez Fernandez G et al. Role of FDG-PET in the management of the patient with colorectal cancer [Spanisch]. *Oncologia* 1999; 22(6): 33-40. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

252. Trampal C, Maldonado A, Sancho Cuesta F, Morales S, Senor de Uria C, Panades G et al. Role of the positron emission tomography (PET) in suspected tumor recurrence when there is increased serum tumor markers [Spanisch]. *Rev Esp Med Nucl* 2000; 19(4): 279-287. –

Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc

253. Trautmann TG, Zuger JH. Positron Emission Tomography for pretreatment staging and posttreatment evaluation in cancer of the anal canal. *Mol Imaging Biol* 2005; 7(4): 309-313. –

Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c

254. Travaini LL, Trifiro G, Ravasi L, Monfardini L, Della Vigna P, Bonomo G et al. Role of [¹⁸F]FDG-PET/CT after radiofrequency ablation of liver metastases: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(7): 1316-1322. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

255. Truant S, Huglo D, Hebbar M, Ernst O, Steinling M, Pruvot FR. Prospective evaluation of the impact of [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography of resectable colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2005; 92(3): 362-369. – **Ausschlussgrund:**

E4a,E4b,E1c

256. Tsunoda Y, Ito M, Fujii H, Kuwano H, Saito N. Preoperative diagnosis of lymph node metastases of colorectal cancer by FDG-PET/CT. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38(5): 347-353. –

Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c

257. Tucker R, Coel M, Ko J, Morris P, Druger G, McGuigan P. Impact of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography on patient management: first year's experience in a clinical center. *J Clin Oncol* 2001; 19(9): 2504-2508. – **Ausschlussgrund:**

E4a,E4b,E1c

258. Ueno Y, Ha-Kawa S, Sawada S. The clinical contribution of FDG-PET in the peritoneal metastasis from colorectal or ovarian cancer [Japanisch]. *Rinsho Hoshasen* 2008; 53(12): 1717-1722. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

259. Valk PE, Abella-Columna E, Haseman MK, Pounds TR, Tesar RD, Myers RW et al. Whole-body PET imaging with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. *Arch Surg* 1999; 134(5): 503-511. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

260. Valk PE, Pounds TR, Tesar RD, Hopkins DM, Haseman MK. Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. *Nucl Med Biol* 1996; 23(6): 737-743. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

261. Veit P, Antoch G, Stergar H, Bockisch A, Forsting M, Kuehl H. Detection of residual tumor after radiofrequency ablation of liver metastasis with dual-modality PET/CT: initial results. *Eur Radiol* 2006; 16(1): 80-87. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

262. Veit P, Kuhle C, Beyer T, Kuehl H, Herborn CU, Borsch G et al. Whole body positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) tumour staging with integrated

PET/CT colonography: technical feasibility and first experiences in patients with colorectal cancer. *Gut* 2006; 55(1): 68-73. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

263. Veit-Haibach P, Treyer V, Strobel K, Soyka JD, Husmann L, Schaefer NG et al. Feasibility of integrated CT-liver perfusion in routine FDG-PET/CT. *Abdom Imaging* 2009; 35(5): 528-536. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

264. Veronesi G, Landoni C, Pelosi G, Picchio M, Sonzogni A, Leon ME et al. Fluoro-deoxy-glucose uptake and angiogenesis are independent biological features in lung metastases. *Br J Cancer* 2002; 86(9): 1391-1395. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

265. Vitola JV, Delbeke D, Sandler MP, Campbell MG, Powers TA, Wright JK et al. Positron emission tomography to stage suspected metastatic colorectal carcinoma to the liver. *Am J Surg* 1996; 171(1): 21-26. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

266. Votrubova J, Belohlavek O, Jaruskova M, Oliverius M, Lohynska R, Trskova K et al. The role of FDG-PET/CT in the detection of recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(7): 779-784. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**

267. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(6): 759-767. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

268. Wieder H, Ott K, Zimmermann F, Nekarda H, Stollfuss J, Watzlowik P et al. PET imaging with [¹¹C]methyl- L-methionine for therapy monitoring in patients with rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(6): 789-796. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

269. Wieder HA, Geinitz H, Rosenberg R, Lordick F, Becker K, Stahl A et al. PET imaging with [¹⁸F]3'-deoxy-3'-fluorothymidine for prediction of response to neoadjuvant treatment in patients with rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(6): 878-883. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

270. Wiering B, Krabbe PFM, Dekker HM, Oyen WJG, Ruers TJM. The role of FDG-PET in the selection of patients with colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2): 771-779. – **Ausschlussgrund: E1a,E4b,E1c**

271. Wiering B, Ruers TJM, Krabbe PFM, Dekker HM, Oyen WJG. Comparison of multiphase CT, FDG-PET and intra-operative ultrasound in patients with colorectal liver metastases selected for surgery. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2): 818-826. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

272. Wilke R, Rohrborn A, Hautzel H, Roher HD. Einfluss der Positronen-Emissionstomographie (¹⁸F-FDG-PET) auf das chirurgische Therapiemanagement beim Rektumkarzinomrezidiv. *Viszeralchirurgie* 2002; 37(6): 398-403. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

273. Willkomm P, Bender H, Bangard M, Decker P, Grunwald F, Biersack HJ. FDG PET and immunoscintigraphy with ^{99m}Tc-labeled antibody fragments for detection of the recurrence of colorectal carcinoma. J Nucl Med 2000; 41(10): 1657-1663. – **Ausschlussgrund:**

E4a,E4b,EPYc

274. Wong CYO, Salem R, Qing F, Wong KT, Barker D, Gates V et al. Metabolic response after intraarterial ⁹⁰Y-glass microsphere treatment for colorectal liver metastases: comparison of quantitative and visual analyses by ¹⁸F-FDG PET. J Nucl Med 2004; 45(11): 1892-1897. –

Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c

275. Wong CYO, Salem R, Raman S, Gates VL, Dworkin HJ. Evaluating ⁹⁰Y-glass microsphere treatment response of unresectable colorectal liver metastases by [¹⁸F]FDG PET: a comparison with CT or MRI. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29(6): 815-820. –

Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c

276. Yang M, Martin DR, Karabulut N, Frick MP. Comparison of MR and PET imaging for the evaluation of liver metastases. J Magn Reson Imaging 2003; 17(3): 343-349. –

Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c

277. Yang QM, Bando E, Kawamura T, Tsukiyama G, Nemoto M, Yonemura Y et al. The diagnostic value of PET-CT for peritoneal dissemination of abdominal malignancies. Gan To Kagaku Ryoho 2006; 33(12): 1817-1821. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

278. Yasuda S, Ide M, Takagi S, Shohtsu A, Mitomi T, Kobayashi S et al. Cancer detection with whole-body FDG PET images without attenuation correction [Japanisch]. Kaku Igaku 1996; 33(4): 367-373. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

279. Yasuda S, Makuuchi Y, Sadahiro S, Mukai M, Tokunaga N, Tajima T et al. Colorectal cancer recurrence in the liver: detection by PET. Tokai J Exp Clin Med 1998; 23(4): 167-171. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

280. Zervos EE, Badgwell BD, Burak WE Jr, Arnold MW, Martin EW. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography as an adjunct to carcinoembryonic antigen in the management of patients with presumed recurrent colorectal cancer and nondiagnostic radiologic workup. Surgery 2001; 130(4): 636-643. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**

281. Zervos EE, Desai DC, DePalatis LR, Soble D, Martin EW. ¹⁸F-labeled fluorodeoxyglucose positron emission tomography-guided surgery for recurrent colorectal cancer: a feasibility study. J Surg Res 2001; 97(1): 9-13. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

282. Zhuang H, Sinha P, Pourdehnad M, Duarte PS, Yamamoto AJ, Alavi A. The role of positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in identifying colorectal cancer metastases to liver. Nucl Med Commun 2000; 21(9): 793-798. – **Ausschlussgrund:**

E4a,E4b,E1c

Ausgeschlossene Evidenzsynthesen (N = 56)

1. Clinical results of the first year of experience in hybrid imaging PET/CT Symposium: 4 April 2002, Davos, Switzerland. Eur J Nucl Med 2002; 29(8): 1104. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
2. Abir F, Alva S, Longo WE, Audiso R, Virgo KS, Johnson FE. The postoperative surveillance of patients with colon cancer and rectal cancer. Am J Surg 2006; 192(1): 100-108. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
3. Arulampalam TH, Costa DC, Bomanji JB, Ell PJ. The clinical application of positron emission tomography to colorectal cancer management. Q J Nucl Med 2001; 45(3): 215-230. – **Ausschlussgrund: E5a,E3b,E5c**
4. Arulampalam TH, Costa DC, Loizidou M, Visvikis D, Ell PJ, Taylor I. Positron emission tomography and colorectal cancer. Br J Surg 2001; 88(2): 176-189. – **Ausschlussgrund: E5a,E3b,E5c**
5. Ben-Haim S, Ell P. ¹⁸F-FDG PET and PET/CT in the evaluation of cancer treatment response. J Nucl Med 2009; 50(1): 88-99. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
6. Bipat S, Van Leeuwen MS, Comans EFI, Pijl MEJ, Bossuyt PMM, Zwinderman AH et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis; meta-analysis. Radiology 2005; 237(1): 123-131. – **Ausschlussgrund: E4a,E1b,E4c**
7. Bipat S, Van Leeuwen MS, Ijzermans JNM, Comans EFI, Planting AST, Bossuyt PMM et al. Evidence-base guideline on management of colorectal liver metastases in the Netherlands. Neth J Med 2007; 65(1): 5-14. – **Ausschlussgrund: E4a,E1b,E4c**
8. Bond J, Tuckey M. An evaluation of current methods of diagnosing colorectal cancer in the United Kingdom. Radiography 2009; 15(2): 106-112. – **Ausschlussgrund: E4a,E1b,E4c**
9. Borrego Dorado I, Vazquez Albertino R. A proposal for the rational use of the PET in oncology [Spanisch]. Rev Esp Med Nucl 2002; 21(3): 163-173. – **Ausschlussgrund: E4a,E1b,E4c**
10. Czernin J, Allen-Auerbach M, Schelbert HR. Improvements in cancer staging with PET/CT: literature-based evidence as of September 2006. J Nucl Med 2007; 48(1 Suppl): 78S-88S. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
11. De Geus-Oei LF, Oyen WJG. Predictive and prognostic value of FDG-PET. Cancer Imaging 2008; 8: 70-80. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
12. De Geus-Oei LF, Vriens D, Van Laarhoven HWM, Van der Graaf WTA, Oyen WJG. Monitoring and predicting response to therapy with ¹⁸F-FDG PET in colorectal cancer: a systematic review. J Nucl Med 2009; 50(Suppl 1): 43S-54S. – **Ausschlussgrund: E4a,E1b,E4c**

13. Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. *Health Technol Assess* 2007; 11(44): iii-iv, xi-267. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
14. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH et al. Recommendations on the use of ¹⁸F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008; 49(3): 480-508. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
15. Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 31(1): 19-31. – **Ausschlussgrund: E1b**
16. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001; (42 Suppl): 1S-93S. – **Ausschlussgrund: E3b**
17. Garcea G, Ong SL, Maddern GJ. The current role of PET-CT in the characterization of hepatobiliary malignancies. *HPB (Oxford)* 2009; 11(1): 4-17. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
18. Herbertson RA, Scarsbrook AF, Lee ST, Tebbutt N, Scott AM. Established, emerging and future roles of PET/CT in the management of colorectal cancer. *Clin Radiol* 2009; 64(3): 225-237. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
19. Heriot AG, Grundy A, Kumar D. Preoperative staging of rectal carcinoma. *Br J Surg* 1999; 86(1): 17-28. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
20. Heron DE, Andrade RS, Beriwal S, Smith RP. PET-CT in radiation oncology: the impact on diagnosis, treatment planning, and assessment of treatment response. *Am J Clin Oncol* 2008; 31(4): 352-362. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
21. Hoh CK, Schiepers C, Seltzer MA, Gambhir SS, Silverman DH, Czernin J et al. PET in oncology: will it replace the other modalities? *Semin Nucl Med* 1997; 27(2): 94-106. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
22. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography (PET) in oncology: a systematic review; investigative report quarterly update [online]. 01.01.2004 [Zugriff: 18.07.2011]. URL: <http://www.ices.on.ca/file/Feb2003-2.pdf>. – **Ausschlussgrund: E4a,E5b,E4c**
23. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography (PET) in oncology: a systematic review; investigative report quarterly update [online]. 01.02.2003 [Zugriff: 18.07.2011]. URL: http://www.ices.on.ca/file/Pet_jan20041.pdf. – **Ausschlussgrund: E3b**

24. Israel O, Kuten A. Early detection of cancer recurrence: ^{18}F -FDG PET/CT can make a difference in diagnosis and patient care. *J Nucl Med* 2007; 48(1 Suppl): 28S-35S. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
25. Jorg L, Heinisch M, Rechberger E, Kurz F, Klug R, Aufschneider M et al. ^{18}F -Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie beim kolorektalen Karzinom: Wertigkeit in Primärstaging und Follow-up. *Acta Med Austriaca* 2002; 29(5): 176-179. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
26. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002; 224(3): 748-756. – **Ausschlussgrund: E4a,E1b,E4c**
27. Laupacis A, Paszat L, Hodgson D. Health technology assessment of Positron Emission Tomography (PET): a systematic review; ICES investigative report [online]. 05.2001 [Zugriff: 22.07.2011]. URL: http://www.ices.on.ca/file/Health_Technology_Assessment-Pet_May-2001.pdf. – **Ausschlussgrund: E4a,E5b,E4c**
28. Lejeune C, Bismuth MJ, Conroy T, Zanni C, Bey P, Bedenne L et al. Use of a decision analysis model to assess the cost-effectiveness of ^{18}F -FDG PET in the management of metachronous liver metastases of colorectal cancer. *J Nucl Med* 2005; 46(12): 2020-2028. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
29. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography (PET) review: colorectal, melanoma and ovarian cancer; project record [online]. In: HTA Database. 17.11.2006 [Zugriff: 21.07.2011]. URL: <http://www.crd.york.ac.uk/cms2web/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32006001305&UserID=0>. – **Ausschlussgrund: E4a,E5b,E4c**
30. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography for recurrent colorectal cancer: assessment report; MSAC reference 35a. Canberra: MSAC; 2007. URL: [http://msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/\\$File/MSAC35a_PET_CRC_print250608new.pdf](http://msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/MSAC35a_PET_CRC_print250608new.pdf). – **Ausschlussgrund: E4a,E5b,E4c**
31. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography for recurrent colorectal cancer: assessment report; MSAC reference 35a. Canberra: MSAC; 2007. URL: [http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/\\$File/MSAC35a_PET_CRC_print250608new.pdf](http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/MSAC35a_PET_CRC_print250608new.pdf). – **Ausschlussgrund: E4b**
32. Miles KA. An approach to demonstrating cost-effectiveness of diagnostic imaging modalities in Australia illustrated by positron emission tomography. *Australas Radiol* 2001; 45(1): 9-18. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**

33. Montravers F, Kerrou K, Grahek D, Zerbib E, Mabile L, Younsi N et al. Value of [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography in digestive cancerology [Französisch]. *Presse Med* 2002; 31(33): 1560-1568. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
34. Mujoomdar M, Moulton K, Nkansah E. Positron Emission Tomography (PET) in oncology: a systematic review of clinical effectiveness and indications for use. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2010. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/M0001_PET_for_Oncology_L3_e.pdf. – **Ausschlussgrund: E4b**
35. Papagrigroriadis S. Follow-up of patients with colorectal cancer: the evidence is in favour but we are still in need of a protocol. *Int J Surg* 2007; 5(2): 120-128. – **Ausschlussgrund: E4a,E2b,E4c**
36. Pelosi E, Deandreis D. The role of ¹⁸F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the management of patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(1): 1-6. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
37. Perleth MP, Gerhardus A, Velasco-Garrido M. Positronen-Emissions-Tomographie: systematische Übersichten zur Wirksamkeit bei ausgewählten Indikationen. Sankt Augustin: Asgard-Verlag; 2003. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 60). URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta060_bericht_de.pdf. – **Ausschlussgrund: E4b**
38. Podoloff DA, AdVani RH, Allred C, Benson AB 3rd, Brown E, Burstein HJ et al. NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5(Suppl): S1-S22. – **Ausschlussgrund: E4b (rg)**
39. Podoloff DA, Ball DW, Ben-Josef E, Benson AB 3rd, Cohen SJ, Coleman RE et al. NCCN Task Force report: clinical utility of PET in a variety of tumor types. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7(Suppl 2): S21-S26. – **Ausschlussgrund: E4b (rg)**
40. Ratko TA, Singh A, Cummings JP, Matuszewski KA. Use of dual-modality positron emission tomography/computed tomography in oncology. *J Clin Outcomes Manag* 2006; 13(3): 157-175, 182-183. – **Ausschlussgrund: E4a,E3b,E4c**
41. Reske SN, Bares R, Bull U, Guhlmann A, Moser E, Wannemacher MF. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. *Nucl Med (Stuttg)* 1996; 35(2): 42-52. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
42. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use: results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(11): 1707-1723. – **Ausschlussgrund: E4a,E3b,E4c**

43. Sachelarie I, Kerr K, Ghesani M, Blum RH. Integrated PET-CT: evidence-based review of oncology indications. *Oncology (Williston Park)* 2005; 19(4): 481-490. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
44. Schaefer O, Langer M. Detection of recurrent rectal cancer with CT, MRI and PET/CT. *Eur Radiol* 2007; 17(8): 2044-2054. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
45. Sloka JS, Hollett PD. Cost effectiveness of positron emission tomography in Canada. *Med Sci Monit* 2005; 11(10): PH1-6. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
46. Sloka JS, Hollett PD, Mathews M. Cost-effectiveness of positron emission tomography in recurrent colorectal cancer in Canada. *Mcgill J Med* 2004; 7(2): 165-174. – **Ausschlussgrund: E4a,E3b,E4c**
47. Strauss LG. Application of positron emission tomography in colorectal carcinoma. *Onkologie* 1993; 16(4): 232-244. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
48. Tang G, Kuang A. Fluorine-18-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in colorectal cancer [Chinesisch]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* 2005; 22(1): 193-196. – **Ausschlussgrund: E4a,E5b,E4c**
49. Townsend DW, Beyer T. A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *Br J Radiol* 2002; 75(Spec No): S24-S30. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
50. Vogl TJ, Pegios W, Bechstein WO, Floeter J. Radiologische Diagnostik des Rektumkarzinoms: Nachsorge und Rezidivdiagnostik. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 2006; 178(10): 970-978. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
51. Vriens D, De Geus-Oei LF, Van der Graaf WT, Oyen WJ. Tailoring therapy in colorectal cancer by PET-CT. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53(2): 224-244. – **Ausschlussgrund: E4a,E3b,E4c**
52. Wald C, Scheirey CD, Tran TM, Erbay N. An update on imaging of colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 2006; 86(4): 819-847. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
53. Yan TD, Sim J, Morris DL. Selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(6): 1807-1817. – **Ausschlussgrund: E4a,E1b,E4c**
54. Zhang C, Chen Y, Xue H, Zheng P, Tong J, Liu J et al. Diagnostic value of FDG-PET in recurrent colorectal carcinoma: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124(1): 167-173. – **Ausschlussgrund: E4a,E3b,E4c**
55. Zubeldia J, Bednarczyk E, Nabi H. Positron Emission Tomography in the presurgical evaluation of patients with resectable liver metastases from colorectal carcinoma detected by

computed tomography with arterial portography: a cost analysis. Clin Positron Imaging 2000; 3(4): 164. – **Ausschlussgrund: E4a,E5b,E4c**

56. Zubeldia JM, Bednarczyk EM, Baker JG, Nabi HA. The economic impact of ¹⁸F-FDG positron emission tomography in the surgical management of colorectal cancer with hepatic metastases. Cancer Biother Radiopharm 2005; 20(4): 450-456. – **Ausschlussgrund: E4a,E1b,E4c**

Anhang C: Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens an den G-BA übersandt wurden (N = 6)

Es werden nur die Dokumente gelistet, die das Krankheitsbild des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms betrafen.

1. Akhurst T, Larson SM. Positron emission tomography imaging of colorectal cancer. *Semin Oncol* 1999; 26(5): 577-583. – **Ausschlussgrund: E4b**
2. August DA, Ottow RT, Sugarbaker PH. Clinical perspective of human colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1984; 3(4): 303-324. – **Ausschlussgrund: e2c**
3. Beart RW. Colon and rectum. In: Abeloff MD, Armitage JQ, Lichter AS (Ed). *Clin Oncol*. New York: Churchill Livingstone; 1995. S. 1267-1286. – **Ausschlussgrund: E4b**
4. Schlag PM, Amthauer H, Stroszczyński C, Felix R. Einfluss der Positronenemissionstomographie auf die chirurgische Therapieplanung beim kolorektalen Rezidivtumor. *Chirurg* 2001; 72(9): 995-1002. – **Ausschlussgrund: E4b**
5. Taylor I. Liver metastases from colorectal cancer: lessons from past and present clinical studies. *Br J Surg* 1996; 83(4): 456-460. – **Ausschlussgrund: E4b**
6. Thoeni RF. Colorectal cancer: radiologic staging. *Radiol Clin North Am* 1997; 35(2): 457-485. – **Ausschlussgrund: E4b**

Anhang D: Oxman und Guyatt Kriterien zur Bewertung von Evidenzsynthesen

Item	Frage	+	-	+/-	#
1	Wurde die Suchmethodik zur Aufsuchung der Evidenz angegeben?				
2	Wurde eine umfassende Literatursuche durchgeführt?				
3	Wurden die Einschlusskriterien für die Primärstudien benannt?				
4	Wurden Bias bei der Studienselektion vermieden?				
5	Wurden die Kriterien zur Bewertung der Validität eingeschlossener Studien berichtet?				
6	Wurde die Validität eingeschlossener Studien nach angemessenen Kriterien bewertet?				
7	Wurden die Methoden zur Informationssynthese von relevanten Studien berichtet?				
8	Wurde die Informationssynthese der relevanten Studien angemessen durchgeführt?				
9	Wurden die Schlussfolgerungen der Autoren durch die Daten und/oder die Analyse gestützt?			Nicht relevant	
10	Wie wird die wissenschaftliche Gesamtqualität der Übersicht bewertet?			Score: 1–7	
+: Kriterium trifft zu (Antwortkategorie „yes“); -: Kriterium trifft nicht zu (Antwortkategorie „no“); +/-: Kriterium trifft teilweise zu (Antwortkategorie „partially“); #: Nicht beantwortbar (Antwortkategorie „can't tell“)					

Anhang E: QUADAS-Kriterien zur Bewertung diagnostischer und prognostischer Studien

Item	Frage	+	-	+/-	?
F1	Repräsentativität der Patienten				
F2	Beschreibung der Selektionskriterien				
F3	Güte des Referenztest				
F4	Zeitspanne zwischen Index- und Referenztest ^a				
F5	Vermeidung differenzieller Verifikation				
F6	Differenzielles Verifikationsbias				
F7	Vermeidung eines Inkorporationsbias				
F8	Beschreibung des Indextests				
F9	Beschreibung des Referenztests				
F10	Verblindung des Indextests				
F11	Verblindung des Referenztests				
F12	Übertragbarkeit auf die Praxis				
F13	Nicht interpretierbare/grenzwertige Ergebnisse				
F14	Studienabbrüche ^a				
F15	Wurden alle wichtigen Störgrößen adäquat berücksichtigt? ^b				
+: Kriterium erfüllt; -:Kriterium nicht erfüllt; +/-: Kriterium nicht vollständig erfüllt; ?: Kriterium unklar a: Frage wurde angepasst an die Fragestellung des Berichts b: Nur bei Prognosestudien angewendet					