

IQWiG-Berichte – Nr. 140

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

Abschlussbericht

Auftrag: D06-01C
Version: 1.0
Stand: 28.08.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2006

Interne Auftragsnummer:

D06-01C

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

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. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewer zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang G dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige:

- Vitali Gorenoi, Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Hannover
- Anja Hagen, Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Hannover
- Matthias Schönermark, Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Hannover

Externes Review des Vorberichts:

- Ulrich Hacker, Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln, Köln

Das IQWiG dankt dem externen Reviewer für seine Kommentare zum Vorbericht. Der externe Reviewer war jedoch nicht in die Erstellung des Abschlussberichts eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen im Abschlussbericht nicht notwendigerweise die Meinung dieser Person wieder.

Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Yvonne Zens, Robert Großelfinger
- Lars Beckmann
- Elke Hausner
- Tatjana Janzen
- Stefan Sauerland
- Fülöp Scheibler
- Milly Schröer-Günther

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------------|
| Tabellenverzeichnis | ix |
| Abbildungsverzeichnis | x |
| Abkürzungsverzeichnis..... | xi |
| Kurzfassung | xiii |
| 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 | 6 |
| 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 Projektbearbeitung..... | 10 |
| 3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts | 10 |
| 3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf | 11 |
| 4 Methoden..... | 13 |
| 4.1 Konzept der Bewertung / Auswahl der Evidenzebene | 15 |
| 4.2 Kriterien für den Einschluss von Studien und Evidenzsynthesen in die Untersuchung | 16 |
| 4.2.1 Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. der PET/CT anhand von Primärstudien | 16 |
| 4.2.1.1 Population | 16 |
| 4.2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention | 17 |
| 4.2.1.3 Zielgrößen..... | 17 |
| 4.2.1.4 Studientypen | 18 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.2.1.5 | Sonstige Charakteristika | 18 |
| 4.2.1.6 | Tabellarische Zusammenfassung der Einschlusskriterien | 19 |
| 4.2.2 | Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT anhand von Evidenzsynthesen | 19 |
| 4.2.2.1 | Population | 19 |
| 4.2.2.2 | Prüftechnologie, ggf. Vergleichstechnologie und Referenzstandard | 19 |
| 4.2.2.3 | Zielgrößen | 20 |
| 4.2.2.4 | Den Evidenzsynthesen zugrunde liegende Studientypen | 20 |
| 4.2.2.5 | Sonstige Charakteristika | 20 |
| 4.2.2.6 | Tabellarische Zusammenfassung der Einschlusskriterien | 21 |
| 4.2.3 | Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien..... | 21 |
| 4.2.3.1 | Population | 21 |
| 4.2.3.2 | Prüftechnologie, ggf. Vergleichstechnologie (Komparator) und Referenzstandard | 21 |
| 4.2.3.3 | Zielgrößen..... | 22 |
| 4.2.3.4 | Studientypen | 22 |
| 4.2.3.5 | Sonstige Charakteristika | 22 |
| 4.2.3.6 | Tabellarische Zusammenfassung der Einschlusskriterien | 22 |
| 4.3 | Informationsbeschaffung..... | 23 |
| 4.3.1 | Bibliografische Literaturrecherche | 23 |
| 4.3.2 | Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten relevanten Informationen | 23 |
| 4.3.2.1 | Evidenzsynthesen | 23 |
| 4.3.2.2 | Durch den G-BA übermittelte Unterlagen..... | 24 |
| 4.3.2.3 | Öffentlich zugängliche Studienregister | 24 |
| 4.3.2.4 | Datenbanken der Leitlinienanbieter..... | 24 |
| 4.3.2.5 | Handsuche..... | 24 |
| 4.3.3 | Selektion relevanter Studien und Evidenzsynthesen..... | 25 |
| 4.3.4 | Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien | 25 |
| 4.3.5 | Nutzung von Informationen aus der Anhörung..... | 25 |
| 4.4 | Bewertung der einzelnen Studien | 25 |
| 4.4.1 | Bewertung von Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens..... | 26 |
| 4.4.2 | Bewertung von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte | 27 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.4.3 | Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte | 27 |
| 4.5 | Informationssynthese..... | 27 |
| 4.5.1 | Nutzenbewertung der PET bzw. der PET/CT | 28 |
| 4.5.1.1 | Kriterien zum Einschluss in die Informationssynthese | 28 |
| 4.5.1.2 | Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 28 |
| 4.5.1.3 | Meta-Analysen..... | 28 |
| 4.5.1.4 | Sensitivitätsanalysen..... | 29 |
| 4.5.1.5 | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 29 |
| 4.5.2 | Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT..... | 30 |
| 4.5.2.1 | Kriterien zum Einschluss in die Informationssynthese | 30 |
| 4.5.2.2 | Gegenüberstellung der Ergebnisse der Evidenzsynthesen sowie der Primärstudien | 30 |
| 4.5.2.3 | Meta-Analysen..... | 31 |
| 4.5.2.4 | Sensitivitätsanalysen..... | 31 |
| 4.5.2.5 | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 32 |
| 4.6 | Dokumentation der Änderungen der Methodik im Projektverlauf..... | 32 |
| 5 | Ergebnisse..... | 33 |
| 5.1 | Ergebnisse der Informationsbeschaffung..... | 33 |
| 5.1.1 | Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche | 33 |
| 5.1.2 | Weitere publizierte und nicht publizierte Studien | 34 |
| 5.1.2.1 | Evidenzsynthesen | 34 |
| 5.1.2.2 | Unterlagen des G-BA | 35 |
| 5.1.2.3 | Studienregister | 35 |
| 5.1.2.4 | Datenbanken der Leitlinienanbieter..... | 35 |
| 5.1.2.5 | Handsuche..... | 35 |
| 5.1.3 | Anfrage an Autoren | 36 |
| 5.1.4 | Informationen aus der Anhörung..... | 36 |
| 5.1.5 | Resultierender Pool der Studien und Evidenzsynthesen | 38 |
| 5.2 | Nutzenbewertung der PET bzw. der PET/CT anhand von Primärstudien..... | 40 |
| 5.3 | Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT | 41 |
| 5.3.1 | Charakteristika der Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT..... | 41 |
| 5.3.1.1 | Fragestellungen und Methodik der einbezogenen Evidenzsynthesen | 41 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 5.3.1.2 | Methodische Qualität der Evidenzsynthesen..... | 46 |
| 5.3.1.3 | Datengrundlage der Evidenzsynthesen..... | 47 |
| 5.3.2 | Ergebnisse der Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT anhand von Evidenzsynthesen | 52 |
| 5.3.3 | Charakteristika der Primärstudien der Ergänzungsrecherche zur Bewertung der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT | 61 |
| 5.3.3.1 | Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Primärstudien | 61 |
| 5.3.3.2 | In die diagnostischen Studien eingeschlossene Patienten | 64 |
| 5.3.3.3 | Index-, Vergleichs- und Referenztests in den diagnostischen Studien..... | 68 |
| 5.3.3.4 | Berichtsqualität und Studienvalidität der diagnostischen Studien..... | 74 |
| 5.3.4 | Ergebnisse zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien..... | 79 |
| 5.3.5 | Informationssynthese und -analyse zur diagnostischen Güte..... | 85 |
| 5.3.5.1 | Diagnostische Güte bei der Erkennung von Rezidiven (unabhängig von der Region) | 86 |
| 5.3.5.2 | Diagnostische Güte bei der Erkennung von Lokalrezidiven | 90 |
| 5.3.5.3 | Diagnostische Güte bei der Erkennung von Lebermetastasen | 94 |
| 5.3.5.4 | Diagnostische Güte bei der Erkennung von Fernmetastasen | 97 |
| 5.3.5.5 | Diagnostische Güte bei der Rezidiverkennung in sonstigen Körperregionen | 100 |
| 5.3.5.6 | Diagnostische Güte für das Rezidivstaging..... | 101 |
| 5.3.6 | Charakteristika der Studie zur Bewertung der prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT | 101 |
| 5.3.6.1 | Eingeschlossene Patienten in der prognostischen Studie | 102 |
| 5.3.6.2 | Betrachtete Technologie in der prognostischen Studie..... | 102 |
| 5.3.6.3 | Berichtsqualität und Studienvalidität der prognostischen Studie | 102 |
| 5.3.7 | Ergebnisse zur prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT | 103 |
| 5.3.8 | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren | 105 |
| 5.4 | Zusammenfassung der Beleglage..... | 106 |
| 5.4.1 | Bewertung des patientenrelevanten Nutzens..... | 106 |
| 5.4.2 | Bewertung der diagnostischen Güte..... | 106 |
| 6 | Diskussion..... | 111 |
| 6.1 | Diskussion des Abschlussberichts..... | 111 |
| 6.1.1 | Bewertung des patientenrelevanten Nutzens..... | 111 |
| 6.1.2 | Bewertung der diagnostischen Güte..... | 115 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 6.1.3 | Vergleich der Ergebnisse des vorliegenden Berichts mit den Ergebnissen aus den Evidenzsynthesen | 119 |
| 6.1.4 | Vergleich der Ergebnisse des vorliegenden Berichts mit nationalen / internationalen Empfehlungen..... | 122 |
| 6.1.5 | Lässt sich aus den Ergebnissen zur Testgüte ein Vorteil für die Patienten ableiten?..... | 123 |
| 6.1.6 | Bewertung der diagnostischen Güte auf der Basis von Läsionen | 124 |
| 6.1.7 | Strahlenschutzüberlegungen..... | 125 |
| 6.2 | Würdigung der Anhörung zum Vorbericht | 126 |
| 6.2.1 | Bewertung und Interpretation der in den Vorbericht eingeschlossenen Studie Ruers 2009..... | 126 |
| 6.2.2 | Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien..... | 127 |
| 6.2.3 | Verweis auf andere qualitativ angemessene Unterlagen | 128 |
| 6.2.4 | Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik | 128 |
| 6.2.4.1 | Eingrenzung der berücksichtigten Population entspricht nicht der Beauftragung durch den G-BA | 128 |
| 6.2.4.2 | Bewertung der PET bzw. PET/CT in der Indikation Rezidivstaging entspricht nicht der Beauftragung durch den G-BA..... | 129 |
| 6.2.4.3 | Vorwurf der Inkonsistenz in der Methodik | 129 |
| 6.2.4.4 | Bewertung der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT auf Basis von Evidenzsynthesen | 129 |
| 6.2.4.5 | Inkonsistenz der Analysen von Primärstudien und Evidenzsynthesen..... | 130 |
| 6.2.4.6 | Ergänzung der diagnostischen Güte anderer Verfahren | 130 |
| 6.2.5 | Sonstiges..... | 131 |
| 6.2.5.1 | Ausschluss von Dokumenten..... | 131 |
| 6.2.5.2 | Inkorrekte Verwendung des Begriffs <i>Subindikation</i> | 132 |
| 7 | Fazit..... | 133 |
| 8 | Liste der eingeschlossenen Studien | 134 |
| 8.1 | Primärstudien zur Nutzenbewertung..... | 134 |
| 8.2 | Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte | 134 |
| 8.3 | Primärstudien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte... | 135 |
| 9 | Literatur | 138 |
| | Anhang A – Suchstrategien | 147 |
| | Anhang B – Liste der gesichteten Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen.... | 151 |

| | |
|---|------------|
| Anhang C – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen, der vom G-BA übermittelten Unterlagen (N = 41)..... | 197 |
| Anhang D – Zusammenfassende Dokumentation der Anfragen an die Autoren..... | 201 |
| Anhang E – Oxman und Guyatt Kriterien zur Bewertung von Evidenzsynthesen | 202 |
| Anhang F – QUADAS-Kriterien zur Bewertung diagnostischer und prognostischer Studien | 203 |
| Anhang G – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer..... | 204 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Inzidenz und Mortalität pro 100 000 Einwohner in Deutschland 2008 nach Geschlecht | 1 |
| Tabelle 2: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren..... | 14 |
| Tabelle 3: Evidenzklassifizierung des G-BA ^a für Unterlagen zu diagnostischen Methoden... | 15 |
| Tabelle 4: Einschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung | 19 |
| Tabelle 5: Einschlusskriterien für Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte | 21 |
| Tabelle 6: Einschlusskriterien für Primärstudien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte | 23 |
| Tabelle 7: Eingeschlossene Studie zur Nutzenbewertung..... | 38 |
| Tabelle 8: Eingeschlossene Evidenzsynthesen zur diagnostischen bzw. prognostischen Güte | 38 |
| Tabelle 9: Eingeschlossene Primärstudien zur diagnostischen Güte aus der Ergänzungsrecherche | 39 |
| Tabelle 10: Eingeschlossene Studie zur prognostischen Güte | 39 |
| Tabelle 11: Fragestellung und Methodik der Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte | 44 |
| Tabelle 12: Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung der einbezogenen Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt | 47 |
| Tabelle 13: Studienspiegel der in die Evidenzsynthesen eingeschlossenen und analysierten Studien und für den vorliegenden Bericht relevanten sowie nicht relevanten Studien..... | 48 |
| Tabelle 14: Datengrundlage der Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte und der für diesen Bericht relevanten Studien | 52 |
| Tabelle 15: Ergebnisse der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET | 54 |
| Tabelle 16: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien..... | 62 |
| Tabelle 17: In die diagnostischen Studien eingeschlossene Patienten..... | 65 |
| Tabelle 18: Index- und Referenztest der diagnostischen Studien | 69 |
| Tabelle 19: Qualität der diagnostischen Studien nach dem QUADAS..... | 77 |
| Tabelle 20: Ergebnisse zur Testgüte der diagnostischen Studien | 80 |
| Tabelle 21: Qualität der prognostischen Studie Scott 2008 | 104 |
| Tabelle 22: Ergebnisse der prognostischen Studie Scott 2008 | 104 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Abbildung 1: Ergebnisse der Suche in bibliografischen Datenbanken – Stufe 1: potenziell relevante Publikationen, die im Volltext geprüft wurden | 36 |
| Abbildung 2: Ergebnisse der Suche in bibliografischen Datenbanken – Stufe 2: Selektion der relevanten Publikationen und resultierender Studienpool..... | 37 |
| Abbildung 3: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität aus den Studien mit direkten Vergleichen der PET mit der PET/CT sowie PET bzw. PET/CT mit CT zur Rezidivdiagnostik (unabhängig von der Region)..... | 88 |
| Abbildung 4: (A) Darstellung der direkten Vergleiche der PET bzw. PET/CT und CT zur Erkennung von Rezidiven (unabhängig von der Region). Durchmesser der Kreise sind proportional zur jeweiligen Studiengröße. (B) 95 %-Konfidenzregionen und Punktschätzer für Sensitivität und Spezifität aus der BMA | 89 |
| Abbildung 5: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität aus den Studien mit direkten Vergleichen der PET mit der PET/CT sowie PET bzw. PET/CT mit CT bzw. KON zur Erkennung von Lokalrezidiven..... | 92 |
| Abbildung 6: (A) Darstellung der direkten Vergleiche der PET bzw. PET/CT und CT bzw. KON zur Erkennung von Lokalrezidiven. Durchmesser der Kreise sind proportional zur jeweiligen Studiengröße. (B) 95 %-Konfidenzregionen und Punktschätzer für Sensitivität und Spezifität aus der BMA | 93 |
| Abbildung 7: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität aus den Studien mit direkten Vergleichen der PET bzw. PET/CT mit CT bzw. KON zur Erkennung von Lebermetastasen. | 95 |
| Abbildung 8: (A) Darstellung der direkten Vergleiche der PET bzw. PET/CT und CT bzw. KON zur Erkennung von Lebermetastasen. Durchmesser der Kreise sind proportional zur jeweiligen Studiengröße. (B) 95 %-Konfidenzregionen und Punktschätzer für Sensitivität und Spezifität aus der BMA | 96 |
| Abbildung 9: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität aus den Studien mit direkten Vergleichen der PET mit KON zur Erkennung von Fernmetastasen. | 98 |
| Abbildung 10: (A) Darstellung der direkten Vergleiche der PET bzw. PET/CT und KON zur Erkennung von Fernmetastasen. Durchmesser der Kreise sind proportional zur jeweiligen Studiengröße. (B) 95 %-Konfidenzregionen und Punktschätzer für Sensitivität und Spezifität aus der BMA | 99 |
| Abbildung 11: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität aus den Studien mit direkten Vergleichen der PET/CT mit CT zur Erkennung von Lungenmetastasen. | 100 |
| Abbildung 12: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität aus den Studien mit direkten Vergleichen der PET bzw. PET/CT mit CT bzw. KON zur Erkennung von extrahepatischen Metastasen. | 101 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|-----------------------------------|--|
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| BMA | bivariate Meta-Analyse |
| CEA | carzinoembryonales Antigen |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CT | Computertomographie |
| DFS | Disease-free survival (krankheitsfreies Überleben) |
| EMA | European Medicines Agency |
| ES | Evidenzsynthese |
| FDG | 2-[¹⁸ F]Fluor-Deoxy-D-Glukose |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| G-I-N | Guidelines International Network (internationales Leitlinien-Netzwerk) |
| GLMM | generalisiertes lineares gemischtes Modell |
| 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 |
| i. v. | intravenös |
| K-CT | kontrastmittelverstärkte Computertomographie |
| KI | Konfidenzintervall |
| KON | konventionelle Diagnostik |
| KRK | Kolorektalkarzinom |
| LR ⁺ / LR ⁻ | Positives / negatives Likelihood Ratio |
| LRT | Likelihood-Ratio-Test |
| MBq | Megabecquerel (1 x 10 ⁶ Zerfälle pro Sekunde) |
| MDRC | Management Decision and Research Center |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NGC | National Guideline Clearinghouse (US-nationales Leitlinien-Clearingzentrum) |
| NHS | National Health Service |
| NICE | National Institute for Health and Clinical Excellence |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| NLMM | nichtlineares gemischtes Modell |
| OG | Oxman und Guyatt |
| OP | Operation |
| OS | Overall survival (Gesamtüberleben) |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| PETCAM | PET/CT in resectable liver colorectal adenocarcinoma metastases |
| PET/CT | Integration von PET und CT in einem Untersuchungsgerät |
| pTNM | Histopathologische TNM-Klassifikation |
| QUADAS | Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies |
| R0-Resektion | Resektion mit tumorfreien Schnitträndern |
| RCT | randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| RFA | Radiofrequenzablation |
| rKRK | Rezidivierendes Kolorektalkarzinom |
| ROC | Receiver Operating Characteristic (Methode zur Bewertung und Optimierung von Analysestrategien) |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| 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 |

Kurzfassung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Methoden

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

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

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

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

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

Ergebnisse

Patientenrelevanter Nutzen

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

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

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

Diagnostische Güte

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

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

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

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

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

Erkennung von Rezidiven (unabhängig von Region)

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

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

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

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

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

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

Erkennung von Lokalrezidiven

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

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

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

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

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

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

Erkennung von Lebermetastasen

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

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

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

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

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

Erkennung von Fernmetastasen

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

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

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

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

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

Rezidiverkennung in sonstigen Körperregionen

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

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

Staging von Rezidiven

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

Prognostische Güte

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

Fazit

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 Ursprungslokalisierung 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 65 000 Neuerkrankungen und ca. 26 000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland einer der häufigsten malignen Tumoren [1]. In der 10. Ausgabe der Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) wird Darmkrebs als bösartige Neubildung folgender Organe eingeteilt: Kolon (C18), rektosigmoidaler Übergang (C19), Rektum (C20) sowie Anus und Analkanal (C21) [2]. Im engeren Sinn umfasst das kolorektale Karzinom (KRK) nur die Einträge C18 bis C20. Bei der Erfassung von Inzidenz- und Mortalitätsraten wird jedoch vielfach der Eintrag C21 mit eingeschlossen [1].

Darmkrebs ist bei beiden Geschlechtern die zweithäufigste Krebserkrankung. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland wird 2008 für Männer auf über 35 000 und für Frauen auf etwa 30 000 geschätzt. Männer erkranken im Mittel mit 71, Frauen mit 75 Jahren. Darmkrebs ist darüber hinaus sowohl für Frauen als auch für Männer die zweithäufigste Krebstodesursache [1]. Die geschätzte altersstandardisierte Erkrankungsrate von Männern bleibt nach einem seit 1980 zunehmenden Trend in den letzten 10 Jahren nahezu unverändert. Demgegenüber nimmt jene von Frauen leicht ab. Im Gegensatz zur Entwicklung der Inzidenz nehmen die Sterberaten für Darmkrebs für beide Geschlechter stetig ab [1].

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

Tabelle 1: Inzidenz und Mortalität pro 100 000 Einwohner in Deutschland 2008 nach Geschlecht

| Erkrankung | Männer | | Frauen | |
|--|-----------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
| | Inzidenz ^a | Mortalität ^b | Inzidenz ^a | Mortalität ^b |
| Darmkrebs (ICD-10: C18–C21) ^c | 87,9 | 34,1 | 71,7 | 30,9 |
| a: rohe Neuerkrankungsrate b: rohe Sterberate c: nach Robert Koch-Institut [1] | | | | |

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. Im Allgemeinen sollten über den Zeitpunkt 5 Jahre hinaus lediglich Koloskopien zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms erfolgen [3].

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 [4].

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 [5,6]. Da die Symptome anfangs häufig nicht schwerwiegend sind und zahlreiche andere Ursachen haben können, erschweren sie eine frühe Erkennung der Erkrankung [5]. 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 [5]. Diese Schmerzen können durch teilweisen Darmverschluss, Peritonealkarzinose oder Darmperforation, die zu einer Peritonitis führt, verursacht sein [7]. Das kolorektale Karzinom kann sich im Verlauf auf andere Organe ausbreiten. Metastasen bilden sich primär in lokoregionären Lymphknoten, der Leber, Lunge und Bauchfell [5-7].

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) [8]:

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

- TX – Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 – kein Anhalt für Primärtumor
- Tis – Carcinoma in situ: intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria
- T1 – Tumor infiltrierte Submucosa
- T2 – Tumor infiltrierte Muscularis propria
- T3 – Tumor infiltrierte durch die Muscularis propria in die Submucosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
- T4 – Tumor infiltrierte direkt in andere Organe oder Strukturen und / oder perforierte das viszerale Peritoneum

N – regionäre Lymphknoten:

- NX – regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 – keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 – Metastase / n in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
- N2 – Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
- N3 – Metastasen entlang einem benannten Gefäßstamm und / oder apikale Lymphknotenmetastasen

M – Fernmetastasen:

- M0 – keine Fernmetastasen
- M1 – Fernmetastasen

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 rKRC 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“ [3] 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“ [3] 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.

Bei isolierten Knochenmetastasen sollte bei Schmerzsymptomatik eine lokale Strahlentherapie eingeleitet werden.

Bei isolierten Hirnmetastasen sollte falls möglich eine operative Resektion erfolgen.

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 der Bestimmung von 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 [9].

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 [10].

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 eine PET 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 4.0).

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 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher 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 kolorektalem Karzinom* beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden 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.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 29.08.2011, wurde am 05.09.2011 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 04.10.2011 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 15.11.2011 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Diskussion“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

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

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Durch die Anhörung, das externe Review, die Aktualisierung der Informationsbeschaffung und durch während der Erstellung des Abschlussberichts aufgefallene Aspekte ergaben sich im Abschlussbericht die nachfolgend dokumentierten Änderungen im Vergleich zum Vorbericht. Änderungen, die die Methodik betreffen, finden sich in Abschnitt 4.6.

- Aktualisierung der Abschnitte 1.2, 1.5 und 1.7
- Wiederaufnahme von Textpassagen aus dem Berichtsplan zwecks Dokumentation nicht zum Einsatz gekommener, aber ursprünglich geplanter Methodik in einem Dokument (siehe Abschnitte 4.5.1.3, 4.5.1.4 und 4.5.1.5) sowie Ergänzung des infolgedessen resultierenden Abschnitts im Kapitel Ergebnisse (siehe Abschnitt 5.3.8)
- Erläuterung des Vorgehens bei bivariaten Meta-Analysen in Abschnitt 4.5.2.3 und Sensitivitätsanalysen in Abschnitt 4.5.2.4
- Erläuterung des Vorgehens bei der Identifikation von potenziell relevanten Evidenzsynthesen im Rahmen der Nachrecherche in Abschnitt 5.1.1
- Redaktionelle Änderungen in Abschnitt 1.4, 4.6, Tabelle 16 und Abschnitt 5.3.6
- Berücksichtigung der Ergebnisse der Nachrecherche zur Informationsbeschaffung
- Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde Kritik an der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie Ruers 2009 geübt. Zur Klärung der Kritikpunkte wurde eine Anfrage an die Autoren gestellt. Die zusätzlich von den Autoren bereitgestellten Informationen machten eine Neubewertung der Studie notwendig. Diese hatte fazitrelevante Änderungen bezüglich der Einschätzung der Aussagekraft der Studie und damit der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens zur Folge. Die Dokumentation der Autorenanfrage findet sich in Abschnitt 5.1.3 sowie in Anhang D. Die neuen Erkenntnisse hatten Änderungen in den Kapiteln / Abschnitten 5.2, 5.4.1, 6.1, dem Fazit sowie der Kurzfassung zur Folge.
- Löschen der Inhalte zu Wiering 2005 und Schmidt 2009 und entsprechende Anpassung der Abschnitte 5.1 und 5.3.1 zugunsten einer besseren Lesbarkeit. Es handelt sich hierbei lediglich um Publikationen zu läsionsbasierten (und nicht patientenbezogenen) Auswertungen. Diese wurden und werden aufgrund der schon im Vorbericht in Abschnitt 6.1.2 diskutierten Aspekte nicht berücksichtigt.
- Präzisierung der Dokumentation zum Thema Verblindung sowie Reorganisation der Zuordnung Indextest bzw. Vergleichstest in Tabelle 18

- Änderung der Einschätzung des QUADAS-Items F7 für die Studie Potter 2009 von „Kriterium unklar“ in „Kriterium nicht erfüllt“
- Änderung der Einschätzung des QUADAS-Items F10 für die Studie Selzner 2001 von „Kriterium nicht erfüllt“ in „Verblindung des Indextests gegenüber dem Vergleichstest und vice versa; Verblindung gegenüber Referenztest unklar“
- Reorganisation der Analysen zur Informationssynthese zur diagnostischen Güte im Sinne einer Ergänzung des Unterkapitels 5.3.5 und entsprechende redaktionelle Überarbeitung des Unterkapitels 5.4 (im Vorbericht *Zusammenfassung*)
- Berücksichtigung der im Zusammenhang mit dem Anhörungsverfahren vorgebrachten Argumente in der Diskussion
- Aktualisierung der Liste der gesichteten Dokumente mit Ausschlussgründen (Anhang B)
- Überarbeitung der Kurzfassung unter Berücksichtigung der vorgenommenen Änderungen im Abschlussbericht

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 bei der Bewertung diagnostischer Tests (2. Kapitel, § 11 Abs. 2) dieser Sichtweise angeschlossen [11].

In Tabelle 2 sind verschiedene Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren gegenübergestellt. Neben der Einteilung von Fryback und Thornbury [12] und der Evidenzklassifizierung des G-BA (siehe Tabelle 3) wurde auch das Phasenschema nach Köbberling et al. [13] 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. [13] | Fryback und Thornbury [12] | G-BA [11] |
|--|---|--|------------------|
| 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 | Evidenzstufe IV |

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 [11] | |

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 erfolgte 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 handelte, 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 [14].

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 Reduktion der 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 kontrollierte 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 ggf. 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 Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [15] oder des TREND-Statements [16] 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

| Einschlusskriterien | |
|----------------------------|--|
| 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 mussten 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. [13])

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 Studie, 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

| Einschlusskriterien | |
|----------------------------|--|
| 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. [13])

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 Studie, der den Kriterien des STARD-Statements [17], TREND-Statements [16] oder STROBE-Statements [18] 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

| Einschlusskriterien | |
|----------------------------|---|
| 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 Publikationen wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten Evidenzsynthesen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche 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 Recherche wurde während der Projektbearbeitung aktualisiert. Die letzte Suche wurde am 21.10.2011 durchgeführt.

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 Evidenzsynthesen

Da im Rahmen von Berichten auf Basis von Evidenzsynthesen die Nachrecherche dazu dient, die Ergänzungsrecherche nach Primärliteratur zu aktualisieren, wurden Evidenzsynthesen, die im Rahmen der Nachrecherche identifiziert wurden, nicht zur Ergebnisextraktion genutzt. Sie wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

4.3.2.2 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.

4.3.2.3 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 letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 25.01.2012 statt.

4.3.2.4 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)
- National Guideline Clearinghouse (NGC).

Die letzte Suche in den oben genannten Datenbanken der Leitlinienanbieter fand in der Zeit vom 02.02.2012 bis zum 06.02.2012 statt.

4.3.2.5 Handsuche

Fanden sich relevante HTA-Berichte, welche die Einschlusskriterien für systematische Übersichten erfüllten, war geplant, dass die jeweiligen HTA-Organisationen angeschrieben werden sollten, 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.

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 umfassenden Recherche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen und dem Zeitpunkt der Recherche dieses Berichts schloss (sogenannte Ergänzungsrecherche).

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 und des Vorberichts erfolgte eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen konnte. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen 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 Evidenztabellen. 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
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnigesteuerte 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 fanden 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 [19,20]. 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 [21] 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

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

Methoden der quantitativen Informationssynthese (Meta-Analyse, Sensitivitätsanalyse und Subgruppenanalyse) eingesetzt. Abschließend erfolgte eine qualitative zusammenfassende Gesamtbewertung aller Informationen.

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“ sollte nicht zum Ausschluss aus der Informationssynthese der Nutzenbewertung führen. 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 [22]. 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 musste 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 sollten im Bericht vergleichend beschrieben werden. Weiterhin sollte eine Abschätzung der Heterogenität der Ergebnisse innerhalb der jeweiligen Fragestellung erfolgen.

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

4.5.1.3 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, war geplant, die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammenzufassen. Für die statistische Auswertung sollten primär die Ergebnisse aus

Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden.

Die Meta-Analysen sollten i. d. R. auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten (engl.: random-effects-model) erfolgen [23]. In begründeten Ausnahmefällen sollten Modelle mit festen Effekten (engl.: fixed-effects-model) eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, sollten diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen sollte die Mittelwertdifferenz, ggf. standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollten Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios und beim Vergleich von Überlebenszeiten anhand des Hazard Ratios durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen konnten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen.

Zunächst sollten die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend sollte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität erfolgen [24]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), sollte der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollten die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem sollte untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren 4.5.1.4 und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren 4.5.1.5.

4.5.1.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ sollte hierfür verwendet werden. Weitere methodische Faktoren konnten aus den im Rahmen der Informationsbewertung aufgefallenen Merkmalen abgeleitet werden, z. B. die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen hätte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen können. Ein als nicht robust eingestuftes Effekt hätte z. B. dazu führen können, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

4.5.1.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es war geplant, die Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren – d. h. Faktoren, die je nach Ausprägung die Effektstärke unterschiedlich beeinflussen – zu untersuchen. Dies

konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.5.1.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitätstest (bzw. Interaktionstest) basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren sollten die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen werden. Außerdem sollten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter

Sollten aufgrund der verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren vorliegen, war geplant, diese ebenfalls begründet einzubeziehen. Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren sollte ggf. eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Beispielsweise hätte der Beleg eines (Zusatz-)Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden können.

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 [19,20].

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

Diagnosestudien

Die Effektschätzer und dazugehörige univariate 95 %-Konfidenzintervalle [25] aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Außerdem wurde, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt waren, für die Testgütekriterien eine Meta-Analyse anhand der Sensitivität und Spezifität in einer bivariaten Analyse durchgeführt [26]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgte über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [27,28]. 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. In diesen Fällen wurden die Ergebnisse der bivariaten Meta-Analysen nicht dargestellt. Wenn zu wenig vergleichende Studien für eine bestimmte Technologie vorlagen, konnten Technologien, z. B. die PET und PET/CT, in den bivariaten Meta-Analysen zusammengelegt werden, falls die Analyse eine sinnvolle Interpretation zuließ.

Zusätzlich wurden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität zweidimensional grafisch dargestellt. Studien, in denen Technologien direkt verglichen wurden, wurden gekennzeichnet. Des Weiteren wurden die aus der bivariaten Meta-Analyse gewonnenen Schätzer für die Erwartungswerte als gepoolte Paare der Sensitivität und der Spezifität mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzregionen dargestellt [29].

Auf einen Unterschied in der diagnostischen Güte zwischen 2 Technologien wurde mit dem Likelihood-Ratio-Test (LRT) getestet. Die Differenzierung zwischen einer „höheren diagnostischen Güte“ und einer „vermutlich höheren diagnostischen Güte“ wurde anhand der grafischen Darstellungen vorgenommen.

Das Vorliegen von Heterogenität wurde untersucht anhand von Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen.

Prognosestudien

Die Meta-Analysen prognostischer Studien entsprechen dem Vorgehen bei der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens.

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 [21] (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.

Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt hinsichtlich der in den eingeschlossenen Studien zum Einsatz gekommenen Technologien. Des Weiteren wurden 95 %-Prädiktionsregionen bestimmt, um Ausreißer zu identifizieren.

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 sollte analog dem in Abschnitt 4.5.1.5 beschriebenen Vorgehen erfolgen.

4.6 Dokumentation der Änderungen der Methodik im Projektverlauf

Vorbericht 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.

Änderungen der Methodik im Vergleich zum Vorbericht

Die bivariaten Meta-Analysen wurden nicht wie im Vorbericht als nichtlineares gemischtes Modell (NLMM), sondern als generalisiertes lineares gemischtes Modell (GLMM) angepasst. Dazu wurde statt der SAS-Prozedur nlmixed [30] die SAS-Prozedur glimmix verwendet [28]. Beide Ansätze stehen gleichberechtigt nebeneinander, wenn nur ein diagnostischer Test betrachtet wird [28,31]. Eigene Sensitivitätsanalysen weisen jedoch darauf hin, dass bei direkten Vergleichen zweier diagnostischer Tests ein GLMM validere Ergebnisse liefert.

Die Konfidenzregionen für die gepoolten Schätzer von Sensitivität und Spezifität wurden nach der Formel basierend auf der T^2 -Verteilung nach Hotelling berechnet [29,32,33]. Auf einen Unterschied in der diagnostischen Güte zwischen 2 Technologien wurde mit dem Likelihood-Ratio-Test getestet.

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 1565 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 3643 zu screenenden Treffern.

3182 Treffer wurden von beiden Reviewern nach einer Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen.

Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 461 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 (385 Treffer) oder Evidenzsynthesen (71 Treffer) bezeichnet. 5 weitere Treffer [34-38] konnten nicht zugeordnet werden, da kein Abstract vorhanden war und sie im Volltext nicht beschaffbar waren. 3 der 71 Evidenzsynthesen [39-41] präsentierten auch Primärdaten aus ihrer Institution; diese erfüllten jedoch nicht die Anforderungen für eigenständige Studienpublikationen (siehe Abschnitt 4.2.3.5).

Suche nach Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens

Von den verbleibenden 385 Treffern wurden für die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens zunächst 374 aufgrund fehlender Relevanz sicher ausgeschlossen. Zusammen mit einer durch die Handsuche identifizierten Publikation ergaben sich 12 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 3 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 71 Treffern zu Evidenzsynthesen wurden zunächst 30 aufgrund fehlender Relevanz sicher ausgeschlossen. Zusammen mit 10 durch die Handsuche identifizierten Evidenzsynthesen ergaben sich 51 potenziell relevante Publikationen. Von diesen erwiesen sich 42 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 im Rahmen der Informationsbeschaffung zum Vorbericht verbliebenen 7 Publikationen zu 5 Evidenzsynthesen erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Vorbericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss (sowohl der Bericht MDRC 1996 [42] und das Update von 1998 [43] als auch die Publikationen Dietlein et al. 2003 [44] und Weber et al. 2003 [45] wurden jeweils als eine Evidenzsynthese betrachtet). Die 5 Evidenzsynthesen identifizierten 20 Studien, die den Einschlusskriterien dieses Berichts genügten (davon verglichen 12 die PET mit einem Komparatortest).

Da im Rahmen von Berichten auf Basis von Evidenzsynthesen die Nachrecherche dazu dient, die Ergänzungsrecherche nach Primärliteratur zu aktualisieren, wurden Evidenzsynthesen, die im Rahmen der Nachrecherche identifiziert wurden, nicht zur Ergebnisextraktion genutzt. Sie dienen vielmehr der Identifikation weiterer Primärstudien und sollten darüber hinaus in der Diskussion gewürdigt werden. Durch die Nachrecherche wurden 2 relevante Evidenzsynthesen identifiziert (siehe Abschnitt 5.1.2.1).

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 5.3.1). Referenzen mit einem Publikationsjahr vor 2003 wurden mit dem Ausschlussgrund EPY (Publikationsjahr) ausgeschlossen (sofern kein anderer Ausschlussgrund vergeben wurde). Die in den einbezogenen Evidenzsynthesen bereits berücksichtigten Studien wurden nicht nochmals separat ausgewertet.

Von den 385 im Volltext zu überprüfenden Treffern wurden für die diagnostische / prognostische Güte zunächst 308 aufgrund fehlender Relevanz sicher ausgeschlossen. Somit ergaben sich 77 potenziell relevante Publikationen. 56 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 20 Studien (21 Publikationen) erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Vorbericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss. Davon betrafen 19 Studien (20 Publikationen) die Bewertung der diagnostischen Güte und 1 Studie die Bewertung der prognostischen Güte.

5.1.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien

5.1.2.1 Evidenzsynthesen

Im Rahmen der bibliografischen Nachrecherche wurden 2 relevante Evidenzsynthesen [46,47] identifiziert. Deren Sichtung ergab keine weiteren relevanten Publikationen bzw. Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

5.1.2.2 Unterlagen des G-BA

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

Keine Referenz erfüllte nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien für den Studieneinschluss zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens.

Hinsichtlich der Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte wurden 41 Referenzen von beiden Reviewern im Rahmen der Volltexttsichtung nach einer Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen als nicht relevant ausgeschlossen. Die Zitate der ausgeschlossenen Referenzen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang C.

Bei weiteren 2 Referenzen handelte es sich um Referenzen zu einer relevanten Evidenzsynthese (Weber / Dietlein 2003), die auch über andere Suchquellen identifiziert wurden.

5.1.2.3 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.

5.1.2.4 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.

5.1.2.5 Handsuche

Von 11 Publikationen zu Evidenzsynthesen stellte 1 keine systematische Übersicht dar, sodass aus der Handsuche 10 Publikationen dem Pool potenziell relevanter Evidenzsynthesen und 1 Publikation dem Pool potenziell relevanter Primärstudien zugeordnet wurden. Die Zitate der 7 als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Bei den 4 verbleibenden Treffern handelte es sich um 3 Publikationen zu 2 relevanten Evidenzsynthesen bzw. 1 Treffer zu einer bereits über die bibliografische Literaturrecherche identifizierten relevanten Studie.

5.1.3 Anfragen an Autoren

Bezüglich der Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT wurden am 07.12.2011 zur Klärung einer wesentlichen Frage die Autoren der einzigen für diese Fragestellung eingeschlossenen Studie [48] angeschrieben.

Bezüglich zweier Evidenzsynthesen [49,50] wurde am 12.04.2010 jeweils eine Anfrage an die Autoren hinsichtlich der Daten zu Vierfeldertafeln für einzelne Diagnosestudien gerichtet. Beide Anfragen blieben ohne Rückmeldung, sodass die Übersichten nicht den geforderten Einschlusskriterien entsprachen und folglich nicht eingeschlossen werden konnten (siehe Anhang B).

Die Anfragen und Antworten sind in Anhang D dokumentiert. Die Informationen aus den Anfragen sind (sofern zutreffend) in die Studienbewertung eingeflossen (siehe Abschnitt 5.2).

5.1.4 Informationen aus der Anhörung

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

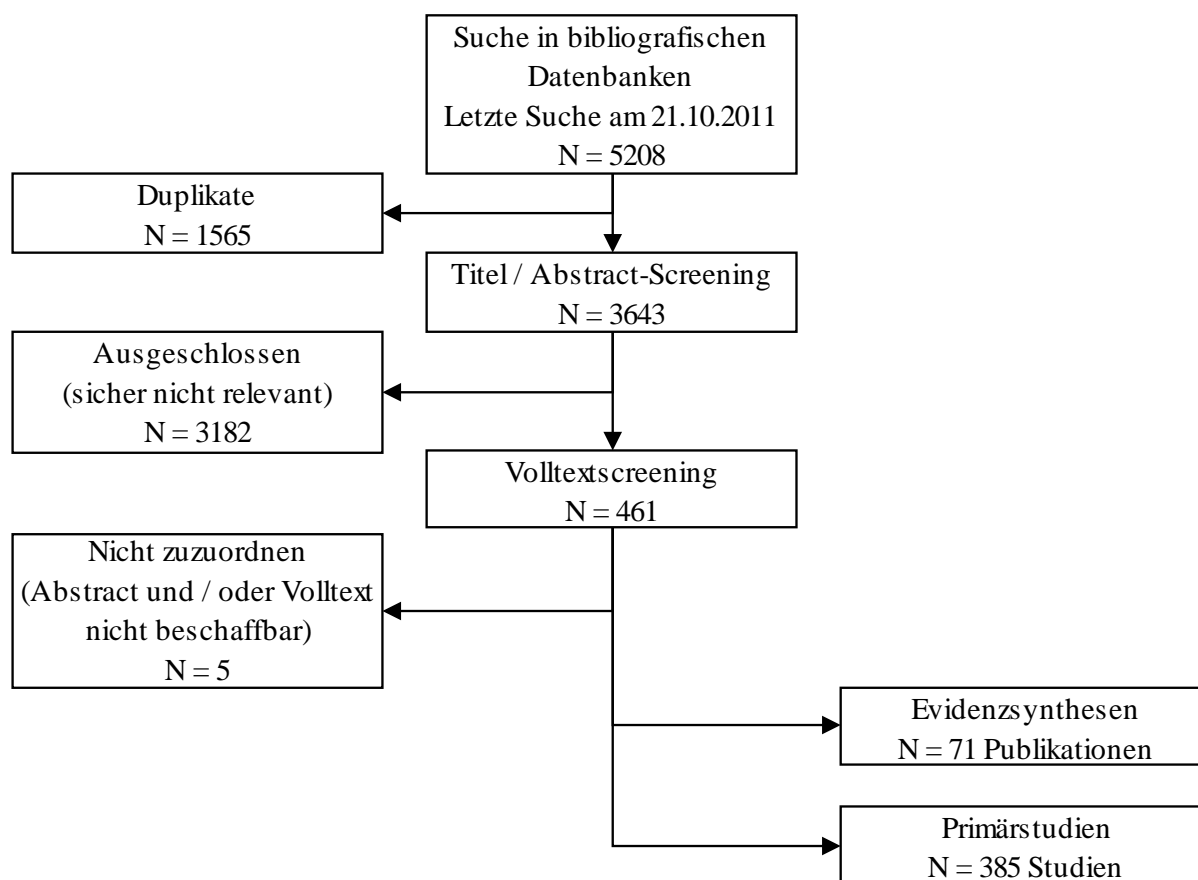


Abbildung 1: Ergebnisse der Suche in bibliografischen Datenbanken – Stufe 1: potenziell relevante Publikationen, die im Volltext geprüft wurden

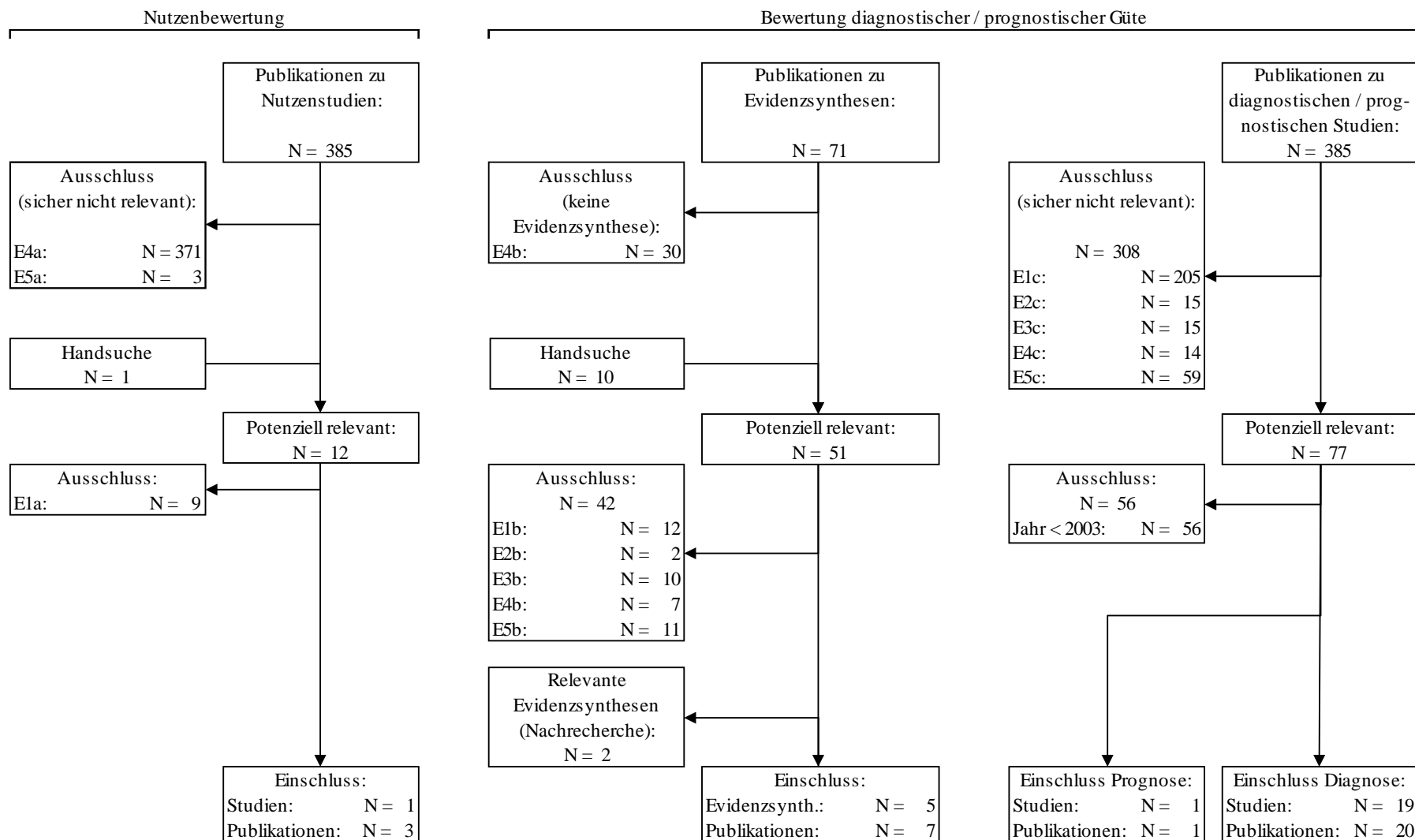


Abbildung 2: Ergebnisse der Suche in bibliografischen Datenbanken – Stufe 2: Selektion der relevanten Publikationen und resultierender Studienpool

5.1.5 Resultierender Pool der Studien und Evidenzsynthesen

Es wurden 1 Studie zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens (Tabelle 7), 5 Evidenzsynthesen (Tabelle 8) bzw. 19 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. | [48] |
| | | Ojen WJG. Utility of FDG-PET scan on the selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases [online]; 30.08.2005. | [51] |
| | | Wiering B et al. Nucl Med Commun 2010; 31(11): 938-944. | [52] |

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. | [43] |
| | | Flynn K et al. Positron emission tomography. 1996. | [42] |
| 2 | ICSI 2001 | Institute for Clinical Systems Improvement. 2001. Update 2004, Inactivation 2005. | [53] |
| 3 | Huebner 2000 | Huebner RH et al. J Nucl Med 2000; 41(7): 1177-1189. | [54] |
| 4 | Weber / Dietlein 2003 | Dietlein M et al. Nuklearmedizin 2003; 42(4): 145-156. | [44] |
| | | Weber W et al. 2003. | [45] |
| 5 | Watson 2006 | Watson AJM et al. Dis Colon Rectum 2006; 50(1): 102-114. | [55] |

Tabelle 9: 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. | [56] |
| 2 | Borrego Dorado 2004 | Borrego Dorado I et al. Rev Esp Med Nucl 2004; 23(5): 313-323. | [57] |
| 3 | Deleau 2011 | Deleau C et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011; 23(3): 275-281. | [58] |
| 4 | Fiocchi 2011 | Fiocchi F et al. Clin Imaging 2011; 35(4): 266-273. Fiocchi F et al. Radiol Med (Torino) 2010; 115(6): 906-919. | [59] [60] |
| 5 | Even-Sapir 2004 | Even-Sapir E et al. Radiology 2004; 232(3): 815-822. | [61] |
| 6 | Fukunaga 2005 | Fukunaga H et al. Ann Surg Oncol 2005; 12(7): 561-569. | [62] |
| 7 | Kim 2005 | Kim JH et al. J Nucl Med 2005; 46(4): 587-595. | [63] |
| 8 | Kitajima 2009 | Kitajima K et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36(9): 1388-1396. | [64] |
| 9 | Liu 2005 | Liu FY et al. Dis Colon Rectum 2005; 48(10): 1900-1912. | [65] |
| 10 | Liu 2009 | Liu YN et al. Hepatogastroenterology 2009; 56(93): 968-970. | [66] |
| 11 | Moore 2003 | Moore HG et al. J Am Coll Surg 2003; 197(1): 22-28. | [67] |
| 12 | Nakamoto 2007 | Nakamoto Y et al. Am J Roentgenol 2007; 188(1): 257-267. | [68] |
| 13 | Potter 2009 | Potter KC et al. Dis Colon Rectum 2009; 52(2): 253-259. | [69] |
| 14 | Rosa 2004 | Rosa F et al. Nuklearmedizin 2004; 43(4): 135-140. | [70] |
| 15 | Selzner 2004 | Selzner M et al. Ann Surg 2004; 240(6): 1027-1034. | [71] |
| 16 | Shen 2006 | Shen YY et al. Hepatogastroenterology 2006; 53(69): 348-350. | [72] |
| 17 | Smeets 2010 | Smeets P et al. Q J Nucl Med Mol Imaging 2010; 54(3): 327-332. | [73] |
| 18 | Sun 2009 | Sun L et al. World J Gastrointest Oncol 2009; 1(1): 55-61. | [74] |
| 19 | Votrubova 2006 | Votrubova J et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33(7): 779-784. | [75] |

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. | [76] |

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

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde eine zunächst relevant erscheinende Studie zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET beim rKRK identifiziert.

Diese Studie sollte die Frage untersuchen, ob in der Indikation Abklärung potenziell operabler Lebermetastasen eine zusätzliche PET-Untersuchung einen (Zusatz-)Nutzen gegenüber einer alleinigen Routine-Diagnostik mit CT hat.

Wie das Institut anlässlich einer Autorenanfrage während der Erstellung des Abschlussberichts erfahren hat, hatte das Beratungskomitee der Studie aufgrund ethischer Bedenken zu Beginn der Studie davon abgeraten, die PET-Ergebnisse entscheidungsleitend zum weiteren Management der Patienten (Operation oder nicht) heranzuziehen. Diese Information war weder der Publikation noch dem Studienregistereintrag zu entnehmen. Die Kenntnis über das Votum musste zu einer veränderten Einschätzung der Aussagekraft der Studie führen.

Mit der Umsetzung dieses Votums verlor die Studie ihren zentralen Zweck, nämlich den (Zusatz-)Nutzen der PET-Ergebnisse bei Managemententscheidungen zu untersuchen. Die in der Publikation dokumentierten Ergebnisse sind daher für eine Nutzenbewertung der PET offensichtlich ungeeignet und eine Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET beim rKRK ist anhand dieser Studie nicht möglich.

Eine Diskussion der Studie findet sich in Abschnitt 6.1.1.

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

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

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 diesen beiden Quellen resultierenden Ergebnisse finden sich in Abschnitt 5.3.5).

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

Insgesamt wurden 7 Publikationen zu 5 Evidenzsynthesen in die Analyse der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT einbezogen.

5.3.1.1 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 beiden Evidenzsynthesen MDRC 1996/98 und ICSI 2001 untersuchten die PET bei verschiedenen Tumoren bzw. Karzinomen. Die Evidenzsynthese ICSI 2001 beinhaltete 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 3 Evidenzsynthesen, weitere Datenbanken wurden nur vereinzelt recherchiert. Es wurden jeweils eigene, ggf. auf anderen Evidenzsynthesen basierte Suchstrategien verwendet. Bei Dietlein/Weber 2003 wurde ergänzend die Suchstrategie von Mijnhout et al. 2000 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 wurde 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 Einschluss-

kriterium in Bezug auf ein prospektives bzw. retrospektives Design wurde in keiner Evidenzsynthese verwendet.

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Primärstudien innerhalb der Evidenzsynthesen

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 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 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 2 Evidenzsynthesen (Huebner 2000, Watson 2006). 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, da die Informationssynthese jeweils ausschließlich qualitativ erfolgte. 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 in dieser Evidenzsynthese 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 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 zufälligen Effekten [23]) mit adäquaten Konfidenzintervallen. Dies machte die Auswertung der Daten der Primärstudien im Rahmen der Informationssynthese und -analyse erforderlich (siehe Abschnitt 5.3.5).

Tabelle 11: Fragestellung und Methodik der Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte

| Evidenzsynthese, Fragestellung | Literaturrecherche | Ein- / Ausschlusskriterien, Studienselektion | Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Primärstudien innerhalb der Evidenzsynthesen | Informationssynthese |
|---|---|--|---|---|
| <p>Dietlein/Weber 2003 FDG-PET beim rKRR</p> | <p><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</p> | <p><u>Einschlusskriterien:</u> Studienpublikationen zur PET bei Rezidivdiagnostik / Rezidivstaging des rKRR (laut Fragestellung) <u>Ausschlusskriterien:</u> Comments, Editorials, Letters, tierexperimentelle Studien, Studien mit ≤ 35 Patienten <u>Selektion:</u> Keine Angaben zur Selektion durch 2 Reviewer</p> | <p>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</p> | <p>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</p> |
| <p>Huebner 2000 FDG-PET zur Erkennung eines rKRR</p> | <p><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</p> | <p><u>Einschlusskriterien:</u> Artikel über Primärstudien zur PET bei der Diagnostik des rKRR (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</p> | <p>Die Validitätsbewertung erfolgte indirekt anhand von 7 speziell entwickelten Checklisten zur Berichtsqualität. Bewertung unabhängig durch 5 Reviewer, Uneinigkeiten wurden durch Konsensus aufgelöst</p> | <p>2 Methoden zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Addition der Daten aller Vierfeldertafeln und anschließende Auswertung • Aggregation der gewichteten Mittelwerte für Sensitivität und Spezifität <p>Die Berechnung der ROC-Kurve war ebenfalls geplant, aber für die vorliegenden Daten nicht anwendbar.</p> |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Fragestellung und Methodik der Evidenzsynthesen 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. |
| –: keine Angaben; VHA: Veterans Health Administration; EMA: European Medicines Agency a: Eine der Vorläuferinstitutionen des G-BA | | | | |

5.3.1.2 Methodische Qualität der Evidenzsynthesen

Die zusammenfassende Bewertung nach Oxman und Guyatt wird in Tabelle 12 präsentiert. 4 der eingeschlossenen 5 Evidenzsynthesen erhielten die Mindestpunktzahl von 5 im Bewertungsscore und haben sich damit 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. Die Durchführung einer umfassenden Literaturrecherche kann nur für die Evidenzsynthese Dietlein/Weber 2003 und Watson 2006 angenommen werden. Explizite Angaben zu den Ein- und Ausschlusskriterien fehlten in 1 Evidenzsynthese (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 Frage, ob Bias bei der Studienselektion vermieden wurde, konnte für keine Evidenzsynthese sicher beantwortet werden, da in keiner Evidenzsynthese beschrieben wurde, dass die Studienselektion durch 2 unabhängige Reviewer vorgenommen wurde.

Die Validität der eingeschlossenen Studien wurde nur in der Evidenzsynthese 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 Dietlein/Weber 2003 wurden die mittlere Sensitivität und Spezifität und dazugehörige 95 %-KI berechnet, die Methode aber nicht beschrieben. 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. ICSI 2001 und MDRC 1996/98 liefern jeweils ausschließlich eine qualitative Informationssynthese.

Die Informationssynthesen beruhten 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 [19,20]

| Evidenzsynthesen | OG1 | OG2 | OG3 | OG4 | OG5 | OG6 | OG7 | OG8 | OG9 | 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 |
| OG1–OG9: Qualitätskriterien nach Oxman und Guyatt (Anhang E); +: Kriterium erfüllt; -: Kriterium nicht erfüllt; +/-: Kriterium teilweise erfüllt; ?: unklar; n. r.: nicht relevant | | | | | | | | | | |

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 einige. 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 für den Vorbericht ausgewählten Evidenzsynthesen 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 und Watson 2006 Studien bis 2002. 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 prospektive 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 und analysierten Studien und für den vorliegenden Bericht relevanten sowie nicht 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 | | | Watson 2006 | | |
| | (≤ 12/1998) | | | (01/1990–04/1999) | | | (–) | | | (01/1997–03/2003) | | | (–) | | |
| Ein. | Anal. | Rel. | Ein. | Anal. | Rel. | Ein. | Anal. | Rel. | Ein. | Anal. | Rel. | Ein. | Anal. | Rel. | |
| Strauss 1989 | + | + | + | R | | | ? | | | R | | | + | + | + |
| Schlag 1989 | + | + | + | R | | | ? | | | R | | | + | + | + |
| Ito 1992 | + | + | + | ? | | | ? | | | R | | | + | + | + |
| <i>Falk 1994</i> | + | + | – ^a | ? | | | ? | | | R | | | ? | | |
| Beets 1994 | + | + | – ^d | + | – | | + | + | – ^c | R | | | + | + | + |
| <i>Schiepers 1995</i> | + | + | – ^e | + | – | | + | + | – ^e | R | | | + | + | – ^e |
| Vitola 1996 | + | + | + | + | + | + | ? | | | R | | | + | + | – ^d |
| Lai 1996 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | R | | | + | + | + |
| Delbeke 1997 | + | + | – ^d | + | + | + | + | + | – ^d | + | + | – ^d | + | + | – ^d |
| <i>Delbecke 1998</i> | ? | | | ? | | | ? | | | ? | | | ? | | |
| Keogan 1997 | ? | | | + | + | + | ? | | | ? | | | + | + | + |
| Ogunbiyi 1997 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | – | | + | + | + |
| Ruhlmann 1997 | ? | | | + | + | + | ? | | | ? | | | + | + | + |
| Flanagan 1998 | + | + | + | + | + | + | ? | | | ? | | | + | + | + |
| <i>Yasuda 1998</i> | ? | | | ? | | | ? | | | ? | | | ? | | |
| Valk 1999 | R | | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| <i>Boykin 1999</i> | R | | | R? | | | R? | | | ? | | | ? | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Studienspiegel der in die Evidenzsynthesen eingeschlossenen und analysierten Studien und für den vorliegenden Bericht relevanten sowie nicht 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 | | | Watson 2006 | | | |
| | (≤ 12/1998) | | | (01/1990–04/1999) | | | (–) | | | (01/1997–03/2003) | | | (–) | | | |
| Ein. | Anal. | Rel. | Ein. | Anal. | Rel. | Ein. | Anal. | Rel. | Ein. | Anal. | Rel. | Ein. | Anal. | Rel. | | |
| Flamen 1999 | R | | | + | + | + | R? | | | | + | – | | + | + | + |
| Fong 1999 | R | | | R? | | | R? | | | | + | – | | + | + | + |
| Whiteford 2000 | R | | | R | | | R | | | | + | + | + | + | + | + |
| Staib 2000 | R | | | R | | | R | | | | + | + | + | + | + | + |
| Imdahl 2000 | R | | | R | | | R | | | | + | – | | ? | | |
| Iwata 2000 | R | | | R | | | R | | | | ? | | | ? | | |
| Zhuang 2000 | R | | | R | | | R | | | | ? | | | ? | | |
| Imbriaco 2000 | R | | | R | | | R | | | | ? | | | ? | | |
| Arulampalam 2001 | R | | | R | | | R | | | | + | + | + | + | + | + |
| Hung 2001 | R | | | R | | | R | | | | ? | | | + | + | + |
| Johnson 2001 | R | | | R | | | R | | | | ? | | | ? | | |
| Flamen 2001 | R | | | R | | | R | | | | + | – | | ? | | |
| Strasberg 2001 | R | | | R | | | R | | | | ? | | | ? | | |
| Topal 2001 | R | | | R | | | R | | | | ? | | | ? | | |
| Lonneux 2002 | R | | | R | | | R | | | | + | + | + | + | + | + |
| Langenhoff 2002 | R | | | R | | | R | | | | ? | | | ? | | |
| Ruers 2002 | R | | | R | | | R | | | | + | – | | ? | | |
| Rydzewski 2002 | R | | | R | | | R | | | | ? | | | ? | | |
| Rohren 2002 | R | | | R | | | R | | | | ? | | | ? | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Studienspiegel der in die Evidenzsynthesen eingeschlossenen und analysierten Studien und für den vorliegenden Bericht relevanten sowie nicht 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 | | | Watson 2006 | | | |
| | (≤ 12/1998) | | | (01/1990–04/1999) | | | (–) | | | (01/1997–03/2003) | | | (–) | | | |
| | Ein. | Anal. | Rel. | Ein. | Anal. | Rel. | Ein. | Anal. | Rel. | Ein. | Anal. | Rel. | Ein. | Anal. | Rel. | |
| <i>Kalff 2002</i> | R | | | R | | | R | | | + | – | | ? | | | |
| <i>Simo 2002</i> | R | | | R | | | R | | | + | – | | ? | | | |
| <i>Desai 2003</i> | R | | | R | | | R | | | R? | | | ? | | | |
| <i>Even-Sapir 2004</i> | R | | | R | | | R | | | R | | | + | + | + | |
| Gesamt: | 11 | 11 | 7 | 11 | 9 | 9 | 6 | 6 | 3 | 14 | 6 | 5 | 21 | 21 | 18 | |
| –: keine Angaben; +: einbezogen; ?: 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 <i>Kursiv gesetzte Studien waren für den vorliegenden Bericht nicht relevant.</i> | | | | | | | | | | | | | | | | |

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 im 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 (2-mal), 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 (2-mal), 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, MRT, 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 sowie im Gegensatz zu Huebner 2000 bzw. ICSI 2001 gemäß Beschreibung der Autoren relevanten Daten zu Beets 1994): Fernmetastasen (9-mal), Lokalrezidive allgemein (8-mal), Lokalrezidive bei unklarer Raumforderung im CT (6-mal, in Tabelle 15 als *Lokal / Narbe* bezeichnet) und Lebermetastasen (6-mal). Da zahlreiche Studien mehr als eine Region analysierten, übersteigt die Summe der relevanten Ergebnisse die Summe der relevanten Studien. In der Evidenzsynthese wurden jeweils Durchschnittswerte

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

für die Sensitivität und Spezifität berichtet (siehe Abschnitt 5.3.1.1). Da in allen Vergleichen auch Studien in die Auswertung einbezogen wurden, die in diesem Bericht keine Berücksichtigung erfahren haben (z. B. Auswertung auf Basis von Läsionen / Untersuchungen), werden die jeweiligen Einzelstudienresultate ohne Durchschnittswerte in Tabelle 15 dargestellt.

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

| IS | Anzahl relevanter Studien, Design (Einschluss bis) | Patienten | Index-, Vergleichstest, Referenztest | | |
|-----------------------------|---|---|--------------------------------------|--|--|
| | | | 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) | – |
| konv.: konventionell | | | | | |

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

Diagnostische Güte

Es wurden insgesamt 5 Evidenzsynthesen in den Bericht eingeschlossen. Die Auswertungen auf Läsionen- bzw. Untersuchungsbasis werden nicht dargestellt. Sofern in den Evidenzsynthesen 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 Beantwortung der Frage nach der Testgüte der PET bezüglich des Stagings von Rezidiven fand sich unter den eingeschlossenen Evidenzsynthesen nicht. Vielmehr fand sich (teilweise) eine Unterscheidung zwischen Ganzkörperuntersuchungen und regional / organbegrenzten Untersuchungen zur Rezidivdiagnostik. Alleine anhand der Angaben zur diagnostischen Güte bezüglich der Rezidivdiagnostik einzelner Regionen lässt sich jedoch keine eindeutige Stadieneinteilung nach der anatomischen Ausdehnung eines Tumors (siehe TNM-Klassifikationsschema) der einzelnen Patienten vornehmen. Daher konnten aus dieser Art diagnostischer Information keine klaren Aussagen zum Staging von Rezidiven abgeleitet werden. Von insgesamt 5 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 zu direkten Vergleichen keine Diskrepanzen zwischen den Evidenzsynthesen, sofern derselbe Vergleich 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 wurde in Abschnitt 5.3.5 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 6.1.2), dass diese ein überwiegend hohes Verzerrungspotenzial aufwiesen. Für 3 Studien (aus Watson 2006) lag keine Einschätzung 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 Evidenzsynthesen 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 | 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 | 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 | 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 | | | 229 | 7 | 34 | 11 | 281 | 83,4 | 97,0 | [94,9;99,2] | 75,6 | [63,0;88,1] |
| | | Aggregiert ^d | | | | | | | | | 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 ^e | | | | | | | | | | | 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 ^e | | | | | | | | | 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 | 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 ^c | | | | | | | | | 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 ^c | | | | | | | | | 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 | Lokal / 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 ^c | | | | | | | | | 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 ^c | | | | | | 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 ^c | | | | | | 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] |

(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 |
| (Fortsetzung) | Watson 2006 | Whiteford 2000 | | | 22 | 9 | 33 | 6 | 70 | 44,3 | 71,0 | [52,0;85,8] | 84,6 | [69,5;94,1] |
| | | | | | Spannweite ^e | | | | | | 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 ^e | | | | | | 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 ^e | | | | | | 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] | |

(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 (Fort- setzung) | Hung 2001 | | | | 15 | 0 | 15 | 3 | 33 | 45,5 | 100,0 | [78,2;100,0] | 83,3 | [58,6;96,4] |
| | 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 ^c | | | | | | | | | | 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 ^c | | | | | | | | | | 31,6–90,7 | | 36,4–81,0 | | |

(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: Spannweite der aus den Evidenzsynthesen für den Bericht relevanten Daten; Aggregierte Daten der Evidenzsynthese in diesem Fall aufgrund Berücksichtigung von zusätzlichen für den vorliegenden Bericht nicht relevanten Daten nicht zutreffend

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 19 Studien zur diagnostischen Güte und 1 Studie zur prognostischen Güte (siehe Abschnitt 5.3.6) von der PET bzw. PET/CT beim rKRK identifiziert.

5.3.3.1 Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Primärstudien

Bei den diagnostischen Studien handelte es sich um diagnostische Kohortenstudien 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 rKRK (betrifft die Indikation Rezidivdiagnostik und ggf. Rezidivstaging) bzw. bei Patienten mit bereits diagnostiziertem rKRK (betrifft 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^a |
|--|--|---|-------------------------------|
| Bellomi 2007 (Italien, 2000–2004) | Diagnostische Kohortenstudie, retrospektiv | Vergleich diagnostische Güte der PET/CT versus CT zum Nachweis eines rKRK | Testgüte |
| Borrego Dorado 2004 (Spanien, –) | Diagnostische Kohortenstudie, retrospektiv | Untersuchung von Wirksamkeit und klinischem Impact der PET bei Patienten mit Rezidivverdacht des KRK | Testgüte |
| Deleau 2011 (Frankreich, 2002–2006) | Diagnostische Kohortenstudie, retrospektiv | Vergleich diagnostische Güte der PET/CT versus kontrastmittelverstärkte CT bei Patienten mit Verdacht auf rKRK | Testgüte |
| Even-Sapir 2004 (Israel, –) | Diagnostische Kohortenstudie, retrospektiv | Bewertung der Genauigkeit von kombinierter PET/CT bei Beckenrezidiven der KRK | Testgüte |
| Fiocchi 2011 (Italien, 2000–2010) | Diagnostische Kohortenstudie retrospektiv | Vergleich diagnostische Güte der PET/CT versus CEA versus MRT bei Patienten mit Verdacht auf Lokalrezidiv des KRK | Testgüte |
| Fukunaga 2005 (Japan, 2000–2003) | Diagnostische Kohortenstudie, 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) | Diagnostische Kohortenstudie, retrospektiv | Vergleich von PET versus PET/CT versus fusionierte PET und CT für Staging von rKRK | Testgüte |
| Kitajima 2009 (Japan, 2005–2008) | Diagnostische Kohortenstudie, 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) | Diagnostische Kohortenstudie, retrospektiv | Bewertung des Impacts einer PET bei KRK-Patienten nach Therapie und unklarer CEA-Erhöhung (bei unauffälligen Ergebnissen konventioneller Bildgebung) | Testgüte |
| Liu 2009 (China, 2004–2006) | Diagnostische Kohortenstudie, retrospektiv | Bewertung des Impacts der PET/CT versus CT bei Patienten mit Verdacht auf postoperative Metastase nach radikaler KRK-Resektion | Testgüte |

(Fortsetzung)

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

| Studie (Land, Zeitraum) | Studiendesign | Studienziel ^a | Zielgrößen ^b |
|--|--|--|---------------------------|
| Moore et al. 2003 (USA, 1995–2000) | Diagnostische Kohortenstudie, retrospektiv | Bewertung der Genauigkeit der PET bei Patienten nach Resektion und Strahlentherapie des KKK | Testgüte |
| Nakamoto 2007 (Japan, 2003–2004) | Diagnostische Kohortenstudie, 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 rKCK | Testgüte |
| Potter 2009 (UK, 2004–2005) | Diagnostische Kohortenstudie, retrospektiv | Vergleich der Sensitivität und der Spezifität der PET/CT versus CT bzw. MRT bei Patienten mit (Verdacht oder nachgewiesenem) rKCK | Testgüte |
| Rosa 2004 (Deutschland, –) | Diagnostische Kohortenstudie, prospektiv | Impact PET versus konventionelles präoperatives Staging bei Patienten mit Verdacht auf Lebermetastasen (nach Resektion des primären KCK) | Konkordanz und Diskordanz |
| Selzner 2004 (Schweiz, 2002–2003) | Diagnostische Kohortenstudie, prospektiv | Vergleich diagnostische Güte der PET/CT versus kontrastmittelverstärkte CT bei Patienten mit (nicht „synchronen“) Lebermetastasen des KCK | Testgüte |
| Shen 2006 (Taiwan, –) | Diagnostische Kohortenstudie, retrospektiv | Impact einer PET zum Nachweis eines rKCK bei Patienten ohne Symptomatik, aber mit CEA-Erhöhung | Testgüte |
| Smeets 2010 (Belgien, k. A.) | Diagnostische Kohortenstudie, retrospektiv | Bewertung der diagnostischen Güte der PET/CT beim Verdacht auf perianastomotisches Rezidiv (Lokalrezidiv) des KCK | Testgüte |
| Sun 2009 (China, 2007–2008) | Diagnostische Kohortenstudie, retrospektiv | Impact einer PET/CT beim Verdacht eines Rezidivs nach Resektion des KCK. | Testgüte |
| Votrubova 2006 (Tschechien, –) | Diagnostische Kohortenstudie, retrospektiv | Bewertung des Impacts einer PET/CT zum Nachweis des rKCK bei Patienten nach Tumorresektion sowie Vergleich der Ergebnisse mit PET | Testgüte |
| CEA: Karzinoembryonales Antigen; CT: Computertomographie; FDG: Fluordeoxyglukose; MRT: Magnetresonanztomographie; PET: Positronenemissionstomographie; rKCK: rezidivierendes kolorektales Karzinom | | | |
| a: für den vorliegenden Bericht relevanter Teilaspekt der Studie bzw. relevante Zielgröße | | | |

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 13 der 19 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 fast allen Studien mit entsprechenden Angaben etwas größer als der von Frauen (Ausnahme Deleau 2011 und Liu 2009). 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- bzw. alkalischen Phosphatase-Erhöhung, abnormalen Koloskopiebefunden oder einer konventionellen Bildgebung (CT, MRT). In Votrubova 2006 wurden die Verdachtsgründe nicht beschrieben. In 12 Studien wurden ausschließlich Patienten mit Verdacht auf ein rKRK betrachtet (Borrego Dorado 2004, Bellomi 2007, Deleau 2011, Fiocchi 2011, Fukunaga 2005, Kitajima 2009, Liu 2005, Liu 2009, Nakamoto 2007, Shen 2006, Sun 2009, Votrubova 2006) und in 6 weiteren Studien wurden sowohl Patienten mit Verdacht auf ein rKRK als auch mit diagnostiziertem rKRK untersucht (Even-Sapir 2004, Kim 2005, Potter 2009, Rosa 2004, Selzner 2004, Smeets 2010, 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 6 Studien (Borrego Dorado 2004, Nakamoto 2007, Potter 2009, Shen 2006, Sun 2009, Votrubova 2006). In 10 weiteren Studien fanden sich Angaben zur Chemotherapie und zur Radiotherapie (Bellomi 2007, Even-Sapir 2004, Deleau 2011, Fiocchi 2011, Kim 2005, Kitajima 2009, Liu 2005, Liu 2009, Selzner 2004, Smeets 2010).

Bei Nakamoto 2007 wurden 18 von 63 Patienten ohne einen 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 | Einge- schlossene Patienten | Ausge- wertet | | | | |
| 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 | – |
| Deleau 2011 | 92 | 78 | 78 | 37 / 41 | –; 64; 33–86 | <u>Verdacht auf Rezidiv</u> : CT (n = 82) bzw. lokale Schmerzen, Erhöhung des CEA oder der alkalischen Phosphatase (n = 10) | Radiotherapie bei 27 Patienten, Chemotherapie bei 57 Patienten, RFA bei 1 Patienten |
| 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 |
| Fiocchi 2011 | 71 | 71 | 71 | 41 / 30 | –; 66; – | <u>Verdacht auf Lokalrezidiv</u> : verdächtiges oder hoch indikatives Bauch-Becken-CT | Bei allen Patienten neoadjuvante Therapie, basierend auf Chemotherapie und / oder Radiotherapie |
| 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 |

(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 | | | | |
| 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 |
| Kitajima 2009 | ? | 170 | 170 | – | –; 56; 35–81 | <u>Verdacht auf Rezidiv</u> : CEA-Erhö- hung (n = 86), CEA-Erhö- hung 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-Erhö- hung und unauffällige konventionelle Bildgebung | Systematische Therapie erwähnt |
| Liu 2009 | ? | 15 | 15 | 7 / 8 | –; 58; 38–73 | <u>Verdacht auf Rezidiv</u> : kontrastmittelverstärkte CT und / oder CEA-Erhö- hung | Keine Chemotherapie < 1 Monat vor PET/CT |
| Moore 2003 | 70 | 60 | 60 | – | –; –; – | <u>Verdacht auf Rezidiv</u> : CEA-Erhö- hung (n = 19), Radiologie (n = 9), CEA-Erhö- hung + 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-Erhö- hung (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- Erhö- hung (n = 17) <u>Bestätigtes und operables Rezidiv</u> (laut konventionalem CT / MRT [n = 13]) | Keine Angaben zur Chemotherapie in der Zeit der PET-Untersuchung |

(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 | | | | |
| Rosa 2004 | ? | 58 | 58 | 34 / 24 | –; –; 33–81 | <u>Vermutete resektable Lebermetastasen</u> ; klinisch, CEA-Erhöhung, Bauch-Ultraschall | Resektion des primären KRK |
| 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) |
| Shen 2006 | ? | 50 | 50 | 32 / 18 | –; –; 44–73 | <u>Verdacht auf Rezidiv</u> : CEA-Erhöhung | – |
| Smeets 2010 | ? | 70 | 70 | 43 / 27 | –; 65; 46–80 | <u>Verdacht auf Rezidiv</u> : CEA-Erhöhung (n = 39), bildgebende Verfahren (n = 19), Restaging vor Lebermetastasenresektion (n = 4), Therapiemonitoring (n = 4), Staging des zweiten Primärtumors (n = 4) | Preoperative Radiochemotherapie bei allen Patienten Patienten ohne chronisch entzündliche Darmerkrankung oder Komplikationen nach der OP bzw. Radiochemotherapie |
| Sun 2009 | ? | 21 | 21 | 14 / 7 | –; 58; 27–78 | <u>Verdacht auf Rezidiv</u> : CEA-Erhöhung (n = 4), Schmerz (n = 3), Zeichen in CT bzw. MRT (n = 7), Koloskopie (n = 2), Follow-up (n = 5). | – |
| Votrubova 2006 | ? | 84 | 84 | 54 / 30 | –; 64; 41–78 | <u>Verdacht auf Rezidiv</u> : (nicht näher definiert) | – |

CEA: Karzinoembryonales Antigen; CT: Computertomographie; Gy: Gray; KRK: kolorektales Karzinom; MRT: Magnetresonanztomographie; OP: Operation; PET: Positronenemissionstomographie; RFA: Radiofrequenzablation; –: 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 666 (am häufigsten 370) MBq FDG bzw. von 4,0 bis 7,8 MBq/kg FDG durchgeführt. Die Bildinterpretation wurde überwiegend von Nuklearmedizinern und / oder Radiologen vorgenommen (Tabelle 18).

Angaben für die alleinige PET ohne Kombination mit 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 (siehe Abschnitt 1.8) in 2 Studien (Fukunaga 2005, Nakamoto 2007) und für die kombinierte PET/CT in 12 Studien (Bellomi 2007, Deleau 2011, Even-Sapir 2004, Fiocchi 2011, Kim 2005, Kitajima 2009, Liu 2009, Potter 2009, Selzner 2004, Smeets 2010, Sun 2009, Votrubova 2006). Dabei wurde die in Kombination mit der PET durchgeführte CT gemäß expliziten Angaben der Autoren insgesamt in 7 Studien mit einem Kontrastmittel oral und / oder intravenös verstärkt (Even-Sapir 2004, Fukunaga 2005, Kim 2005, Kitajima 2009, Nakamoto 2007, Smeets 2010, Votrubova 2006; siehe Tabelle 18).

In 6 Studien (Borrego Dorado 2004, Liu 2005, Moore 2003, Shen 2006, Smeets 2010, Sun 2009) wurde die PET bzw. PET/CT mit keiner weiteren Technologie verglichen. In 9 Studien wurde die PET bzw. PET/CT direkt mit mindestens einem anderen diagnostischen Test verglichen: in 6 Studien mit kontrastmittelverstärkter CT (Bellomi 2007, Deleau 2011, Fukunaga 2005, Kitajima 2009, Liu 2009, Selzner 2004), in 1 Studie mit CT / MRT (Potter 2009), 1 Studie (Fiocchi 2011) 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 3 Monaten bis zu mehr als 3 Jahren gestellt. Für Moore 2003 und Smeets 2010 blieb der Mindestzeitraum für die Nachuntersuchung unklar.

Tabelle 18: Index- und Referenztest der diagnostischen Studien

| Studie | Indextest (PET bzw. PET/CT) | Vergleichstest | Referenztest |
|---------------------------|---|--|---|
| Bellomi 2007 | PET/CT CT ohne Kontrastmittel <u>Tracer:</u> ^{18}F -FDG, 5 MBq / kg <u>Interpretation:</u> erfahrene Nuklearmediziner mit Begleitinformation <u>Verblindung:</u> nein für Vergleichstest k. A. ^a für Referenztest | CT mit i. v. Kontrastmittel <u>Interpretation:</u> erfahrene Radiologen mit Begleitinformation <u>Verblindung:</u> nein für Vergleichstest k. A. ^a für Referenztest | Histopathologie, Nachuntersuchung (k. w. A.) ≥ 2 Jahre |
| Borrego Dorado 2004 | PET <u>Tracer:</u> ^{18}F -FDG, 370–520 MBq <u>Interpretation:</u> 3 Nuklearmediziner mit Begleitinformation <u>Verblindung:</u> k. A. ^a | – | Histopathologie (n = 29), klinische und bildgebende (konventionelle) Nachuntersuchung ≥ 12 Monate (n = 56) |
| Deleau 2011 | PET/CT CT ohne Kontrastmittel <u>Tracer:</u> ^{18}F -FDG, 6 MBq/ kg <u>Interpretation:</u> 2 Nuklearmediziner mit Kenntnisnahme der klinischen Daten und Ergebnissen anderer bildgebenden Verfahren <u>Verblindung:</u> nein für Vergleichstest k. A. ^a für Referenztest | CT mit Kontrastmittelverstärkung <u>Interpretation:</u> k. A. ^a <u>Verblindung:</u> k. A. ^a | Histopathologie oder radiologische Nachuntersuchung ≥ 6 Monate (signifikante Tumor- progression) |
| Even- Sapir 2004 | PET <u>Tracer:</u> ^{18}F -FDG, 370–660 MBq <u>Interpretation:</u> 2 erfahrene Beurteiler ohne Begleitinformation <u>Verblindung:</u> k. A. ^a PET/CT CT mit oralem Kontrastmittel (n = 42) <u>Tracer:</u> siehe Indextest <u>Interpretation:</u> siehe Indextest <u>Verblindung:</u> k. A. ^a | – | Histopathologie, Nachuntersuchung (CT, US, MRT, PET/CT, Koloskopie) ≥ 6 Monate |
| Fiocchi 2011 | PET/CT <u>Tracer:</u> ^{18}F -FDG, 3,7 MBq/ kg ohne Kontrastmittelverstärkung. <u>Interpretation:</u> mit CT-Befund <u>Verblindung:</u> ja für Vergleichstest k. A. ^a für Referenztest | MRT Becken-MRT mit 1,5-Tesla <u>Interpretation:</u> mit CT-Befund <u>Verblindung:</u> ja für Vergleichstest k. A. ^a für Referenztest | Histopathologie (n = 43), Nachuntersuchung nach 6 und 12 Monaten (n = 28) |

(Fortsetzung)

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

| Studie | Indextest ^a | Vergleichstest ^a | Referenztest |
|------------------|---|---|---|
| Fukunaga 2005 | <p>PET <u>Tracer:</u> siehe Indextest <u>Interpretation:</u> 2 erfahrene Beurteiler <u>Verblindung:</u> ja für Vergleichstest k. A.^a für Referenztest</p> <p>PET+CT (Fusion) CT mit Kontrastmittel, Softwarefusion <u>Tracer:</u> ¹⁸F-FDG, 370 MBq <u>Interpretation:</u> 2 Beurteiler ohne Begleitinformation <u>Verblindung:</u> siehe PET</p> | <p>CT mit Kontrastmittelverstärkung <u>Interpretation:</u> 1 erfahrener Beurteiler <u>Verblindung:</u> ja für Vergleichstest k. A.^a für Referenztest</p> | <p>Histopathologie (n = 21), klinische und radiologische (k. w. A.) Nachuntersuchung ≥ 12,5 Monate (n = 21)</p> |
| Kim 2005 | <p>PET <u>Tracer:</u> ¹⁸F-FDG, 7,77 MBq / kg <u>Interpretation:</u> jeweils 1 von 3 erfahrenen Nuklearmedizinern ohne Begleitinformation <u>Verblindung:</u> ja für Referenztest</p> <p>PET/CT CT mit oralem Kontrastmittel <u>Tracer, Interpretation, Verblindung:</u> siehe PET</p> <p>PET+CT keine Testgüte als Zielgröße</p> | – | <p>Histopathologie, klinisch-radiologische (CT, MRT, PET/CT) Nachuntersuchung ≥ 6 Monate</p> |
| Kitajima 2009 | <p>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 für Vergleichstest k. A.^a für Referenztest</p> <p>PET/CT Ganzkörper-PET/CT mit Kontrastmittel <u>Tracer, Interpretation, Verblindung:</u> siehe Indextest</p> | <p>CT mit Kontrastmittel <u>Interpretation:</u> 2 erfahrene Radiologen ohne Begleitinformation <u>Verblindung:</u> ja für Vergleichstest k. A.^a für Referenztest</p> | <p>Histopathologie (n = 64), klinische Nachuntersuchung ≥ 6 Monate, CEA-Level und CT (n = 60), CEA-Level und PET/CT im Verlauf (n = 46)</p> |
| Liu 2005 | <p>PET <u>Tracer:</u> ¹⁸F-FDG, 370 MBq <u>Interpretation:</u> 3 erfahrene Nuklearmediziner mit Begleitinformation <u>Verblindung:</u> ja für Referenztest</p> | – | <p>Histopathologie, Nachuntersuchung und Radiologie (k. w. A.) ≥ 12 Monate</p> |

(Fortsetzung)

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

| Studie | Indextest ^a | Vergleichstest ^a | Referenztest |
|---------------|--|---|---|
| Liu 2009 | PET/CT Ganzkörper-PET/CT <u>Tracer:</u> ¹⁸ F-FDG, keine Angaben zur Dosis <u>Interpretation:</u> k. A. <u>Verblindung:</u> k. A. ^a für Vergleichstest k. A. ^a für Referenztest | CT mit Kontrastmittelverstärkung <u>Interpretation:</u> k. A. <u>Verblindung:</u> k. A. ^a für Vergleichstest k. A. ^a für Referenztest | Histopathologie, Nachuntersuchung (fortlaufende CT) ≥ 3 Monate |
| Moore 2003 | PET <u>Tracer:</u> ¹⁸ F-FDG, 370 MBq <u>Interpretation:</u> Nuklearmediziner ohne Begleitinformation ^b <u>Verblindung:</u> k. A. ^a | – | Histopathologie, Nachuntersuchung (einschließlich Radiologie) mit Median 15 Monate |
| Nakamoto 2007 | PET+CT (Fusion) mit Kontrastmittel, Softwarefusion <u>Tracer:</u> ¹⁸ F-FDG, 111–148 MBq <u>Interpretation:</u> 2 erfahrene Radiologen / Nuklearmediziner mit Kenntnis der unfusionierten Ergebnisse <u>Verblindung:</u> nein für Vergleichstest k. A. ^a für Referenztest 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 für Vergleichstest k. A. ^a für Referenztest | – | Histopathologie (n = 18), Nachuntersuchung (CT, PET, MRT, US) ≥ 6 Monate (n = 45), PET (n = 14) |
| Potter 2009 | PET/CT ohne Kontrastmittel <u>Tracer:</u> ¹⁸ F-FDG, 400 MBq <u>Interpretation:</u> 1 erfahrener Arzt mit Begleitinformation einschließlich CT- und MRT-Befunden <u>Verblindung:</u> nein für Vergleichstest k. A. ^a für Referenztest | CT und / oder MRT CT mit Kontrastmittel, MRT 1,5-Tesla-System <u>Interpretation:</u> 3 erfahrene Radiologen mit Begleitinformation <u>Verblindung:</u> ja für Vergleichstest k. A. ^a für Referenztest | Histopathologie (Angaben zur Chirurgie oder Nachuntersuchung für alle Patienten), klinische und bildgebende (k. w. A.) Nachuntersuchung ≥ 8 Monate |

(Fortsetzung)

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

| Studie | Indextest ^a | Vergleichstest ^a | Referenztest |
|-----------------|--|--|---|
| Rosa 2004 | PET <u>Tracer:</u> ¹⁸ F-FDG, 185 MBq (n = 43), 370 MBq (n = 15) <u>Interpretation:</u> mit Begleitinformation <u>Verblindung:</u> ja für Vergleichstest k. A. ^a für Referenztest | Konventionelle Diagnostik Kontrastmittelverstärkte CT, Ultraschall, Koloskopie <u>Interpretation:</u> mit Begleitinformation <u>Verblindung:</u> ja für Vergleichstest k. A. ^a für Referenztest | Histopathologie, bildgebende (CT, PET) Nachuntersuchung ≥ 6 Monate |
| Selzner 2004 | PET/CT <u>Tracer:</u> ¹⁸ F-FDG, 370 MBq <u>Interpretation:</u> 1 Beurteiler <u>Verblindung:</u> k. A. ^a für Vergleichstest k. A. ^a für Referenztest | CT mit Kontrastmittelverstärkung <u>Interpretation:</u> 1 Beurteiler <u>Verblindung:</u> k. A. ^a für Vergleichstest k. A. ^a für Referenztest | Histopathologie, Nachuntersuchung (fortlaufende CT) ≥ 6 Monate |
| Shen 2006 | PET Ganzkörper-PET <u>Tracer:</u> ¹⁸ F-FDG, 370 MBq FDG <u>Interpretation:</u> 3 erfahrene Nuklearmediziner mit Begleitinformation <u>Verblindung:</u> k. A. ^a für Referenztest | – | Histopathologie, bildgebende Nachuntersuchung ≥ 12 Monate |
| Smeets 2010 | PET/CT Ganzkörper-PET/CT mit i. v. Kontrastmittel <u>Tracer:</u> ¹⁸ F-FDG, 3,7 MBq/kg <u>Interpretation:</u> 2 Beurteiler ohne Kenntnisnahme der klinischen Daten. <u>Verblindung:</u> k. A. ^a für Referenztest | – | Histopathologie oder Follow-up (klinisches bzw. mit bildgebenden Verfahren) Mindestzeitraum nach PET/CT unklar |
| Sun 2009 | PET/CT <u>Tracer:</u> ¹⁸ F-FDG, 370–666 MBq <u>Interpretation:</u> 2 erfahrene Nuklearmediziner mit Kenntnisnahme der klinischen Daten und Ergebnissen anderer bildgebender Verfahren <u>Verblindung:</u> k. A. ^a für Referenztest | – | Histopathologie (n = 12) oder klinisches Follow- up ggf. mit bildgebenden Verfahren ≥ 11 Monate (n = 9) |

(Fortsetzung)

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

| Studie | Indextest ^a | Vergleichstest ^a | Referenztest |
|--|---|-----------------------------|--|
| Votrubova 2006 | <p>PET</p> <p><u>Tracer:</u> ¹⁸F-FDG, 370 MBq/70 kg</p> <p><u>Interpretation:</u> erfahrene Radiologen / Nuklearmediziner mit Begleitinformation</p> <p><u>Verblindung:</u> ja für Vergleichstest k. A.^a für Referenztest</p> <p>PET/CT</p> <p>mit i. v. / oralem Kontrastmittel (n = 30)</p> <p><u>Tracer:</u> siehe Indextest</p> <p><u>Interpretation:</u> gleiche Bewerter wie bei der PET mit Kenntnis der PET- Ergebnisse</p> <p><u>Verblindung:</u> nein für Vergleichstest k. A.^a für Referenztest</p> | – | Histopathologie, Nachuntersuchung (k. w. A.) ≥ 5 Monate |
| <p>–: keine Angabe; CEA: Karzinoembryonales Antigen; CT: Computertomographie; FDG: [¹⁸F-]-Fluorodeoxyglukose; i. v.: intravenöse Gabe; kg: Kilogramm; k. w. A.: keine weiteren Angaben; MBq: Megabecquerel; MRT: Magnetresonanztomographie; PET: Positronenemissionstomographie; US: Ultraschall</p> <p>a: impliziert sowohl keine Angaben als auch unklare Angaben</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 6 von 19 Studien (Bellomi 2007, Borrego Dorado 2004, Fiocchi 2011, 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 9 Studien (Even-Sapir 2004, Kim 2005, Kitajima 2009, Liu 2009, Moore 2003, Nakamoto 2007, Potter 2009, Rosa 2004, Selzner 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 10 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 6 Studien (Even-Sapir 2004, Fukunaga 2005, Kim 2005, Kitajima 2009, Nakamoto 2007, Smeets 2010) standen bei der PET- bzw. PET/CT-Bewertung nicht, wie in der realen Versorgungssituation, die klinischen Daten zur Verfügung, in 3 Studien fanden sich hierzu keine Angaben (Liu 2009, Moore 2003, 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 6 Studien fehlten offensichtlich Patienten in der Auswertung (Deleau 2011, Fukunaga 2005¹, Kim 2005, Moore 2003, Nakamoto 2007, Potter 2009). In weiteren 10 Studien war die Studienpopulation nicht sicher beurteilbar (Borrego Dorado 2004, Even-Sapir 2004, Kitajima 2009, Liu 2005², Liu 2009, Rosa 2004, Shen 2006, Smeets 2010, Sun 2009, Votrubova 2006). In 3 Studien wurden alle geeigneten Patienten eingeschlossen und ausgewertet (Bellomi 2007, Fiocchi 2011, Selzner 2004).

Insgesamt wurden bei der Bewertung der Studienvalidität die Ergebnisse für 16 Diagnosestudien als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft, davon für 14 Studien mit mindestens einem nicht erfüllten relevanten QUADAS-Item zur Validität und für

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.

2 Studien (Borrego Dorado 2004, Smeets 2010) mit mindestens 3 unklaren Items. Für 3 Studien (Fiocchi 2011, 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 |
| Deleau 2011 | + | + | + | + | + | - | + | - | ? | -/? ^c ,? | ? | + | - | - | Hoch |
| Even-Sapir 2004 | + | + | + | + | + | - | + | - | - | ? | ? | - | ? | ? | Hoch |
| Fiocchi 2011 | + | + | + | + | + | + | + | - | ? | +,? ^d | ? | + | + | + | Niedrig |
| Fukunaga 2005 | + | + | + | + | + | + | + | - | ? | +,? ^e | ? | - | + | + | Niedrig |
| Kim 2005 | + | + | + | + | + | - | + | - | - | ? | + | - | - | - | Hoch |
| Kitajima 2009 | + | + | + | + | + | - | + | - | - | +/? ^e | ? | - | ? | ? | Hoch |
| Liu 2005 | + | + | + | + | + | + | + | + | ? | + | ? | + | ? | ? ^f | Niedrig |
| Liu 2009 | + | + | + | + | + | - | + | - | - | ?/? ^g | ? | ? | ? | ? | Hoch |
| Moore 2003 | + | + | + | + | + | - | + | - | - | ? | ? | ? | ? | - | Hoch |
| Nakamoto 2007 | + | + | + | + | + | - | + | - | - | +/-,? ^h | ? | - | ? | - | Hoch |
| Potter 2009 | + | + | + | + | + | - | + | - | - | +/-,? ^h | ? | + | ? | - | Hoch |
| Rosa 2004 | + | + | + | + | + | - | + | - | - | +,? ^d | ? | + | ? | ? | Hoch |
| Selzner 2004 | + | + | + | + | + | - | + | - | - | ?/? ^{g,i} | ? | ? | + | + | Hoch |
| Shen 2006 | + | + | + | + | + | + | + | - | ? | - | ? | + | ? | ? | Hoch |
| Smeets 2010 | + | + | + | + | + | ? | + | - | ? | ? | ? | - | ? | ? | Hoch |
| Sun 2009 | + | + | + | + | + | - | + | - | ? | ? | ? | + | ? | ? | Hoch |
| Votrubova 2006 | + | ? | + | + | + | - | + | - | ? | +/-,? ⁱ | ? | + | ? | ? | Hoch |

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Qualität der diagnostischen Studien nach dem QUADAS (Fortsetzung)

| |
|--|
| <p>+: Kriterium erfüllt; -: Kriterium nicht erfüllt; +/-: Kriterium nicht vollständig erfüllt; ?: Kriterium unklar</p> <p>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.</p> <p>b: Frage F4 wurde an die Fragestellung des Projekts angepasst (siehe Beschreibung im Text)</p> <p>c: keine Verblindung des Indextests gegenüber dem Vergleichstest; Verblindung des Vergleichstests gegenüber dem Indextest unklar; Verblindung gegenüber Referenztest unklar</p> <p>d: Verblindung des Indextests gegenüber dem Vergleichstest und vice versa; Verblindung gegenüber Referenztest unklar</p> <p>e: Verblindung des Indextests gegenüber dem Vergleichstest; Verblindung gegenüber Referenztest unklar</p> <p>f: Dieser Punkt führte bei der Bewertung nach dem QUADAS nicht zu einer Abwertung, da die gleiche Unsicherheit bereits mit Item 13 erfasst wurde.</p> <p>g: Verblindung des Indextests gegenüber dem Vergleichstest und vice versa unklar; Verblindung gegenüber Referenztest unklar</p> <p>h: keine Verblindung des Indextests gegenüber dem Vergleichstest; Verblindung des Vergleichstests gegenüber dem Indextest; Verblindung gegenüber Referenztest unklar</p> <p>i: widersprüchliche Angaben hinsichtlich der Verblindung der Vergleichstests untereinander</p> <p>j: Verblindung des Indextests gegenüber dem Vergleichstest; keine Verblindung des Vergleichstests gegenüber dem Indextest; Verblindung gegenüber Referenztest unklar</p> |
|--|

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 jedoch keine eindeutige Stadieneinteilung nach der anatomischen Ausdehnung eines Tumors (siehe TNM-Klassifikationsschema) der einzelnen Patienten vornehmen. Daher konnten aus dieser Art diagnostischer Information keine klaren Aussagen zum Staging von Rezidiven abgeleitet werden.

Die einzelnen Ergebnisse zur Testgüte werden in der Tabelle 20 dieses Abschnitts dargestellt. 13 der 19 Studien waren direkt vergleichende Studien.

Läsions- bzw. untersuchungsbasierte Ergebnisse, die neben den patientenbasierten Ergebnissen in den Publikationen zu den relevanten Studien berichtet wurden, blieben analog zum Vorgehen bei den Evidenzsynthesen in der Dokumentation unberücksichtigt (siehe hierzu auch Abschnitt 6.1.2).

Die Testgütedaten aus vergleichenden Studien aus der Ergänzungsrecherche wurden zusammen mit den Testgütedaten aus vergleichenden Studien aus den Evidenzsynthesen gemeinsam, nach Regionen gruppiert, in bivariaten Meta-Analysen mit zufälligen Effekten aggregiert. Diese zusammengefassten Ergebnisse werden in Abschnitt 5.3.5 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 |
| | | | | | | | | | | | |
| Deleau 2011 | Histo / FU | <u>Rezidive^b</u> Histo: –, FU: radiologische Tumorprogression | Mäßig bis deutlich erhöhter FDG-Uptake | PET/CT: | 70 | 1 | 7 | 0 | 78 | 99 [92;100] | 100 [59;100] |
| | | | | K-CT: | 58 | 13 | 3 | 4 | 78 | 82 [71;90] | 43 [10;82] |
| 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 | | |
| Fiocchi 2011 | Histo / FU | <u>Lokalrezidive</u> Histo: –, FU: Tumorprogression | Erhöhter FDG-Uptake in / nahe OP-Gebiet | PET/CT: | 17 | 1 | 39 | 14 | 71 | 94 [73;100] ^d | 74 [60; 85] ^d |
| | | | | MRT | 16 | 2 | 39 | 14 | 71 | 89 [65; 99] ^d | 74 [60; 85] ^d |
| 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 ^e : p = 0,0156 p = 0,0138 | | | |

(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 | | | |
| Kim 2005 | Histo / FU | <u>Rezidive</u> ^{b,f} Histo: -, FU: Änderung Tumorgröße (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 ^e : p = 0,01 | | | | | |
| Kitajima 2009 | Histo / FU | <u>Rezidive</u> ^b 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 PET/CT versus K-CT PET/K-CT vs. PET/CT | | | | p = 0,005 p = 0,025 n. s. | } p = 0,157 ^g |
| | | | | <u>Lokalrezidiv</u> | PET/CT: | 27 | 3 | 138 | 2 | 170 | 90 [74;98] | 99 [95;100] | | |
| | | | | Histo: -, FU: Änderung Tumorgröße / FDG-Uptake | 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> | PET/CT: | 25 | 5 | 137 | 3 | 170 | 83 [65;94] | 98 [94;100] | | |
| | | | | Histo: -, FU: Änderung Tumorgröße / FDG-Uptake | 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> | PET/CT: | 23 | 2 | 142 | 3 | 170 | 92 [74;99] | 98 [94;100] | | | | | | |
| Histo: -, FU: Änderung Tumorgröße / FDG-Uptake | 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] | | | |

(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 | | |
| Liu 2009 | Histo / FU | <u>Lebermetastasen</u> Histo: -, FU: Änderung im CT | FDG-Uptake | PET/CT | 5 | 0 | 10 | 0 | 15 | 100 [48;100] | 100 [69;100] |
| | | | | K-CT | 4 | 1 | 10 | 0 | 15 | 80 [28;100] | 100 [69;100] |
| | | | | <u>Vergleich:</u> | PET/CT vs. K-CT | | | | p = 0,009 ^h | | |
| | | <u>Extrahepatische Rezidive:</u> Histo: -, FU: Änderung im CT | FDG-Uptake | PET/CT | 11 | 0 | 3 | 1 | 15 | 100 [72;100] | 75 [19;99] |
| | | | | K-CT | 7 | 4 | 2 | 2 | 15 | 64 [31;89] | 50 [7;93] |
| | | | | <u>Vergleich:</u> | PET/CT vs. K-CT | | | | p = 0,0177 ^h | | |
| 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] ^d |
| 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] |
| 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] ^d | 96 [81;100] ^d |
| | | | | K-CT/MRT | 19 | 4 | 27 | 0 | 50 | 83 [61;95] ^d | 100 [87;100] ^d |
| | | | | <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] |

(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 | | | |
| 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 | - | | |
| Shen 2006 | Histo / FU | <u>Rezidive^b</u> Histo: -, FU: - | FDG Uptake | PET | 43 | 2 | 3 | 2 | 50 | 96 [85;99] | 60 [15;95] | |
| Smeets 2010 | Histo / FU | <u>Lokalrezidive^b</u> Histo: -, FU: - | Erhöhter FDG-Uptake | PET/CT | 11 | 0 | 43 | 16 | 70 | 100 [72;100] | 73 [60;84] | |
| Sun 2009 | Histo / FU | <u>Rezidive^b</u> Histo: -, FU: - | Mäßig bis deutlich erhöhter FDG-Uptake | PET/CT | 17 | 0 | 2 | 2 | 21 | 100 [81;100] | 50 [7;93] | |
| 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 | p ≤ 0,05 | | |
| | | | | | | | | Genauigkeit ^e : p ≤ 0,05 | | | | |

(Fortsetzung)

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

–: keine Angabe; (+): positiver Befund (Rezidiv); (–): negativer Befund (kein Rezidiv); CEA: Karzinoembryonales Antigen; CT: Computertomographie; FDG: Fluorodeoxyglukose; FU: Follow-up; Histo: histopathologischer Befund; K-CT bzw. K-PET/CT: mit Kontrastmittelverstärkte CT bzw. PET/CT; Läs.: Läsionen; MRT: Magnetresonanztomographie; OP: Operation; PET: Positronenemissionstomographie; 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; SUV: Standardized Uptake Value

a: eigene Berechnungen

b: Bestimmung durch Ganzkörperuntersuchung

c: Summe für alle Patienten

d: Berechnung weicht von Angabe in der Publikation ab

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

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

g: Q-Test als Globaltest für alle Paarvergleiche (McNemar-Test für paarweise Vergleiche)

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

i: widersprüchliche Zahlen in Tabelle 1 und im dazugehörigen Text

Abgeleitete Patientenzahlen der Vierfeldertafeln wurden kursiv dargestellt.

5.3.5 Informationssynthese und -analyse zur diagnostischen Güte

Die Bewertung der diagnostischen Güte der PET bzw. der PET/CT wurde auf der Basis der Ergebnisse von Primärstudien aus 5 Evidenzsynthesen mit einem Bewertungsscore von 6 (1-mal) bzw. von 5 (4-mal) nach Oxman / Guyatt und auf der Basis von 13 Primärstudien (davon 11 mit hohem Verzerrungspotenzial) durchgeführt. Auf die weitere Berücksichtigung der 6 Studien ohne direkten Vergleich der PET bzw. PET/CT mit einer weiteren Technologie (Borrego Dorado 2004, Liu 2005, Moore 2003, Shen 2006, Smeets 2010, Sun 2009) wurde vor dem Hintergrund der verfügbaren Datenlagen hinsichtlich direkter Vergleiche im Rahmen der Informationssynthese und -analyse zur diagnostischen Güte verzichtet.

Für die Rezidivdiagnostik (unabhängig von der Region) und die 3 separat dokumentierten Regionen Erkennung von Lokalrezidiven, Erkennung von Lebermetastasen, Erkennung von Fernmetastasen konnten anhand der Anzahl vergleichender Studien eigene bivariate Meta-Analysen durchgeführt werden, die in allen Fällen zu stabilen¹ Schätzern führten. Diese Kategorisierung folgt der jeweiligen Dokumentation der eingeschlossenen Evidenzsynthesen bzw. Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche². Der Studienpool an vergleichenden Studien umfasste 28 Studien. 15 von diesen wurden über die Evidenzsynthesen identifiziert (Arulampalam 2001, Beets 1994, Flamen 1999, Fong 1999, Hung 2001, Ito 1992, Keogan 1997, Lai 1996, Lonneux 2002, Ogunbiyi 1997, Schlag 1989, Staib 2000, Valk 1999, Vitola 1996, Whiteford 2000), 13 Studien über die Ergänzungsrecherche (Bellomi 2007, Deleau 2001, Even-Sapir 2004, Fiocchi 2011, Fukunaga 2005, Kim 2005, Kitajima 2009, Liu 2009, Nakamoto 2007, Potter 2009, Rosa 2004, Selzner 2004, Votrubova 2006).

Die diagnostischen Tests wurden in der bivariaten Meta-Analyse aufgrund der geringen Anzahl an vergleichenden Studien hinsichtlich der technischen Varianten zusammenfassend betrachtet. Die Diagnostik mit der PET, PET/CT und PET/K-CT wurde gemeinsam betrachtet und zusammenfassend als „PET bzw. PET/CT“ bezeichnet. Ebenso wurde als Komparator die CT-Diagnostik mit der nicht näher differenzierten konventionellen Diagnostik (KON) 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. Als zusammenfassende Bezeichnung für die

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.

² 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 (siehe hierzu in der Diskussion Abschnitt Methodische Probleme).

CT- oder K-CT-Diagnostik mit der nicht näher differenzierten konventionellen Diagnostik wurde „CT bzw. KON“ verwendet.

Direkte Vergleiche der PET oder PET/CT mit MRT (zum Beispiel Ito 1992) oder Immunszintigraphie (zum Beispiel Schlag 1989) alleine wurden vor dem Hintergrund der verfügbaren direkten Vergleiche für CT bzw. KON und zugunsten einer besseren Interpretierbarkeit der Daten separat betrachtet. Eine graphische Aufbereitung dieser Daten erfolgte vor dem Hintergrund der wenigen verfügbaren Vergleiche nicht.

Berichteten Studien zum Vergleich mit K-CT sowohl Daten für PET/CT als auch für PET/K-CT, wurden zugunsten eines aussagekräftigen Vergleichs die PET/K-CT-Daten für die Analysen verwendet (siehe Kitajima 2009).

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 12 (ausschließlich vergleichende Studien aus den Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche).

Nachfolgend erfolgt je Region eine Informationssynthese und –analyse inklusive Schlussfolgerung für

- Direkte Vergleiche der PET bzw. PET/CT mit MRT und Immunszintigraphie (sofern zutreffend)
- Direkte Vergleiche der PET mit PET/CT (sofern zutreffend)
- Direkte Vergleiche der PET bzw. PET/CT mit CT bzw. KON

5.3.5.1 Diagnostische Güte bei der Erkennung von Rezidiven (unabhängig von der Region)

Insgesamt wurden 10 Studien mit direkten Vergleichen identifiziert. Davon wurden 5 Studien durch die Evidenzsynthesen gefunden und 5 durch die Ergänzungsrecherche (entsprechend: Arulampalam 2001, Lonneux 2002, Staib 2000, Valk 1999, Whiteford 2000 und Deleau 2001, Kim 2005, Kitajima 2009, Potter 2009, Votrubova 2006).

Eine Studie (Potter 2009) verglich PET/CT und CT und / oder MRT. Diese Daten wurden zugunsten eines aussagekräftigen Vergleichs nicht mit den nachfolgend gemeinsam betrachteten Daten aggregiert. Bei Potter 2009 betrug die Sensitivität und Spezifität [95 %-Konfidenzintervall] der PET/CT 87 % [66; 97] und 96 % [81; 100]. Die Sensitivität und Spezifität [95 %-Konfidenzintervall] der CT und / oder MRT betrug 83 % [61; 95] und 100 % [87; 100]. Diese Studie wies ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Insgesamt konnte für den Vergleich der PET/CT und der CT und / oder MRT auf der Basis der Ergebnisse aus 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial keine belastbare Aussage abgeleitet werden.

Abbildung 3 zeigt die Studien mit den direkten Vergleichen der PET mit der PET/CT sowie der PET bzw. PET/CT mit der CT und die jeweiligen univariaten Ergebnisse zur Sensitivität und Spezifität.

2 dieser Studien verglichen die PET mit der PET/K-CT (Kim 2005, Votrubova 2006). Beide Studien wiesen ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Sie zeigten einzeln betrachtet jeweils eine statistisch signifikant höhere Genauigkeit der PET/CT gegenüber der PET (siehe Tabelle 20). Eine bivariate Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da 2 Studien zu wenig waren, um stabile Schätzer zu berechnen. Zusammengefasst konnte für den Vergleich der alleinigen PET und der PET/CT auf der Basis der Ergebnisse aus 2 Studien mit hohem Verzerrungspotenzial keine belastbare Aussage abgeleitet werden.

7 Studien lieferten Daten zu direkten Vergleichen der alleinigen PET bzw. der PET/CT mit der CT. Die Ergebnisse der bivariaten Analyse dieser 7 direkten Vergleiche sind in Abbildung 4 grafisch dargestellt.

Der LRT ergab einen signifikanten Unterschied zwischen PET bzw. PET/CT und CT ($p = 0,0003$). Bei 6 von 7 Studien zeigten die Einzelstudienergebnisse für die PET bzw. PET/CT-Gruppe jeweils sowohl eine höhere Sensitivität als auch eine höhere Spezifität. In einem direkten Vergleich (Arulampalam 2001) fand sich eine höhere Sensitivität bei einer niedrigeren Spezifität für die PET bzw. PET/CT-Gruppe im Vergleich zur CT-Gruppe (Abbildung 4 A). Die Beobachtungen spiegeln sich auch in der Lage der 95 %-Konfidenzregionen wider (Abbildung 4 B).

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

Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen anhand der 95 %-Prädiktionsregionen wurden keine Ausreißer identifiziert (Ergebnisse nicht dargestellt).

Der LRT ergab einen signifikanten Unterschied zwischen PET bzw. PET/CT und CT ($p = 0,0003$). Insgesamt zeigen die Ergebnisse für die Rezidivdiagnostik (unabhängig von der Region) eine höhere Testgüte der PET bzw. PET/CT gegenüber einer Diagnostik mit der CT. Die Daten weisen darauf hin, dass die höhere Testgüte der PET bzw. PET/CT auf eine höhere Sensitivität sowie eine höhere Spezifität zurückzuführen ist. Diese Ergebnisse beruhen auf Studien mit überwiegend hohem Verzerrungspotenzial.

Rezidiv

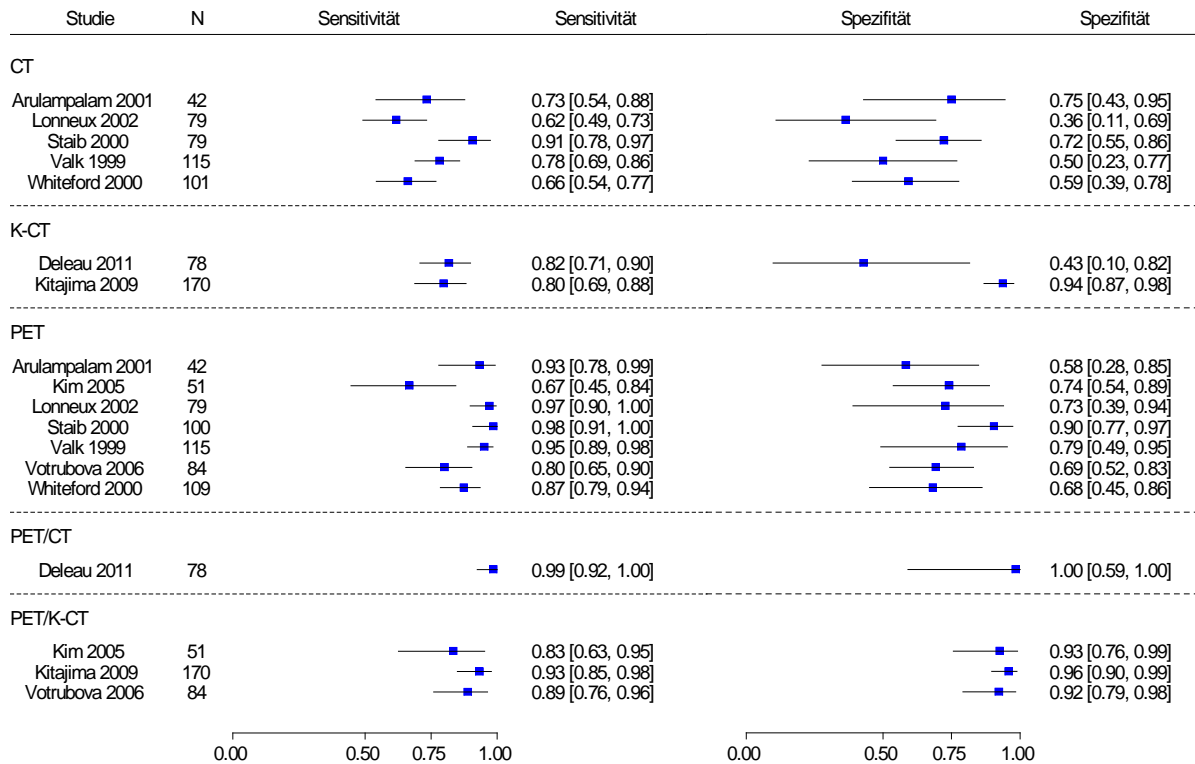


Abbildung 3: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität aus den Studien mit direkten Vergleichen der PET mit der PET/CT sowie PET bzw. PET/CT mit CT zur Rezidivdiagnostik (unabhängig von der Region).

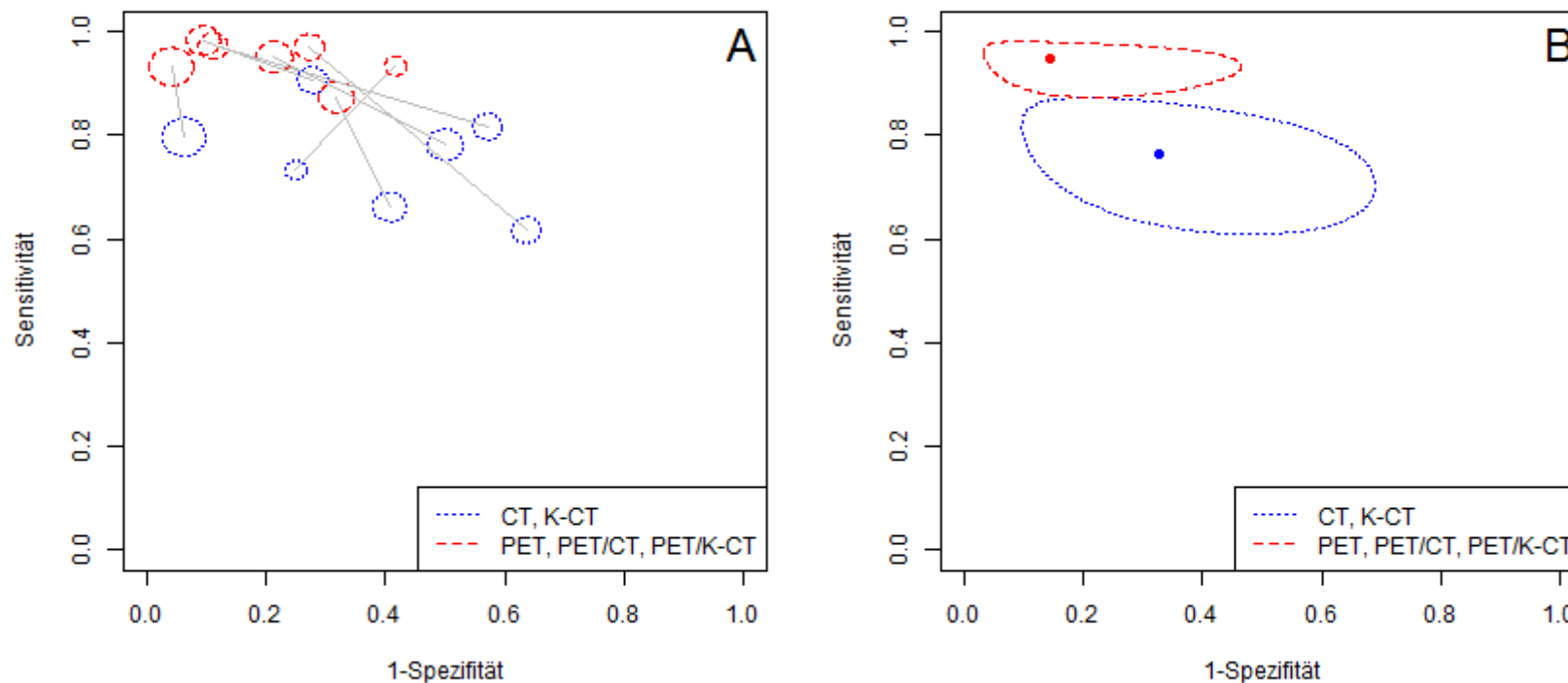


Abbildung 4: (A) Darstellung der direkten Vergleiche der PET bzw. PET/CT und CT zur Erkennung von Rezidiven (unabhängig von der Region). Durchmesser der Kreise sind proportional zur jeweiligen Studiengröße. (B) 95 %-Konfidenzregionen und Punktschätzer für Sensitivität und Spezifität aus der BMA

5.3.5.2 Diagnostische Güte bei der Erkennung von Lokalrezidiven

Insgesamt wurden 15 Studien mit direkten Vergleichen identifiziert. Davon wurden 9 durch die Evidenzsynthesen identifiziert und 6 durch die Ergänzungsrecherche (entsprechend: Beets 1994, Flamen 1999, Ito 1992, Keogan 1997, Lonneux 2002, Ogunbiyi 1997, Schlag 1989, Valk 1999, Whiteford 2000 und Bellomi 2007, Even-Sapir 2004, Fiocchi 2011, Fukunaga 2005, Kitajima 2009, Selzner 2004).

2 Studien (Fiocchi 2001 und Ito 1992) verglichen die PET bzw. PET/CT und MRT und eine Studie (Schlag 1989) verglich die PET und die Immunszintigraphie. Die Daten dieser 3 Studien wurden zugunsten einer besseren Interpretierbarkeit der Daten nicht mit den nachfolgend gemeinsam betrachteten Daten aggregiert. Eine bivariate Meta-Analyse wurde für den Vergleich mit der MRT nicht durchgeführt, da 2 Studien zu wenig waren, um stabile Schätzer zu berechnen. Für Ito 1992 betrug die Sensitivität und Spezifität [95 %-Konfidenzintervall] der PET 100 % [71,5; 100,0] und 100,0 % [39,8; 100,0]. Die korrespondierenden Schätzer für die MRT betragen 90,9 % [58,7; 99,8] und 100,0 % [39,8; 100,0]. Für Fiocchi 2011 betrug die Sensitivität und Spezifität [95 %-Konfidenzintervall] der PET/CT 94 % [73; 100] und 74 % [60; 85]. Bei identischen Schätzern für die Spezifität betrug die Sensitivität der MRT 89 % [65; 99]. Größere Unterschiede hinsichtlich dieser Schätzer zeigten sich beim Vergleich der PET mit der Immunszintigraphie (Schlag 1989). Die Sensitivität und Spezifität [95 %-Konfidenzintervall] der PET betrug 83,3 % [51,6; 97,9] und 100,0 % [54,1; 100,0]. Die korrespondierenden Schätzer für die Immunszintigraphie betragen 66,7 % [34,9; 90,1] und 50,0 % [11,8; 88,2]. Für Ito 1992 und Schlag 1989 wurde ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Fiocchi 2011 wurde ein niedriges Verzerrungspotenzial attestiert. Zusammengefasst konnte für den Vergleich der PET bzw. PET/CT und der MRT auf der Basis der Ergebnisse aus 2 Studien mit jeweils einmal hohem und einmal niedrigem Verzerrungspotenzial keine belastbare Aussage abgeleitet werden. Selbiges gilt für den Vergleich PET und Immunszintigraphie.

Abbildung 5 zeigt die Studien mit den direkten Vergleichen der PET mit der PET/CT sowie der PET bzw. PET/CT mit CT bzw. KON und den jeweiligen univariaten Ergebnissen zur Sensitivität und Spezifität.

2 dieser Studien verglichen (davon eine auch mit Daten zur CT) die PET mit PET/CT (Even-Sapir 2004: PET/CT und Fukunaga 2005: PET + CT [Fusion]). Eine bivariate Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da 2 Studien zu wenig waren, um stabile Schätzer zu berechnen. Even-Sapir 2004 wies ein hohes und Fukunaga 2005 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Even-Sapir 2004 dokumentierte eine statistisch signifikant höhere Spezifität der PET/CT gegenüber der PET, nicht jedoch für die Sensitivität. Für Fukunaga 2005 wurde eine statistisch signifikant höhere statistische Genauigkeit der PET/CT gegenüber der PET berichtet. Insgesamt konnte für den Vergleich PET und PET/CT auf Basis der Ergebnisse aus 2 Studien keine belastbare Aussage abgeleitet werden.

11 Studien lieferten Daten zu direkten Vergleichen der alleinigen PET bzw. der PET/CT mit der CT bzw. KON. Die Ergebnisse der bivariaten Analyse dieser 11 Studien sind in Abbildung 6 grafisch dargestellt.

Der LRT ergab einen signifikanten Unterschied zwischen PET bzw. PET/CT und CT bzw. KON ($p < 0,0001$). Bis auf 1 Studie (Bellomi 2007) zeigten die Einzelstudienresultate für die PET bzw. PET/CT-Gruppe jeweils eine höhere Sensitivität bei vergleichbarer oder höherer Spezifität (siehe Abbildung 6 A). Die Beobachtungen spiegeln sich auch in der Lage der 95 %-Konfidenzregionen wider (Abbildung 6 B).

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

Es wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse aus der bivariaten Meta-Analyse auf der Basis der hinsichtlich der technischen Varianten zusammengefassten vergleichenden Studien einschätzen zu können. Es wurde eine bivariate Meta-Analyse durchgeführt, bei der die PET bzw. PET/CT und die alleinige CT in einem Modell gerechnet wurden (Ergebnisse nicht dargestellt). Des Weiteren wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen die Studie Keogan 1997 anhand der 95 %-Prädiktionsregionen als Ausreißer identifiziert (Ergebnisse nicht dargestellt). Zusammenfassend konnten aus den Sensitivitätsanalysen keine relevanten Unterschiede zu der Hauptanalyse abgeleitet werden.

Der LRT ergab einen signifikanten Unterschied zwischen PET bzw. PET/CT und CT bzw. KON ($p < 0,0001$). Insgesamt zeigt sich für die Diagnostik des Lokalrezidivs eine höhere Testgüte der PET bzw. PET/CT gegenüber einer Diagnostik mit der CT bzw. KON (überwiegend bestehend aus der CT). Die Daten weisen darauf hin, dass die höhere Testgüte der PET bzw. PET/CT hauptsächlich auf eine höhere Sensitivität zurückzuführen ist. Diese Ergebnisse beruhen auf Studien mit überwiegend hohem Verzerrungspotenzial.

Lokal

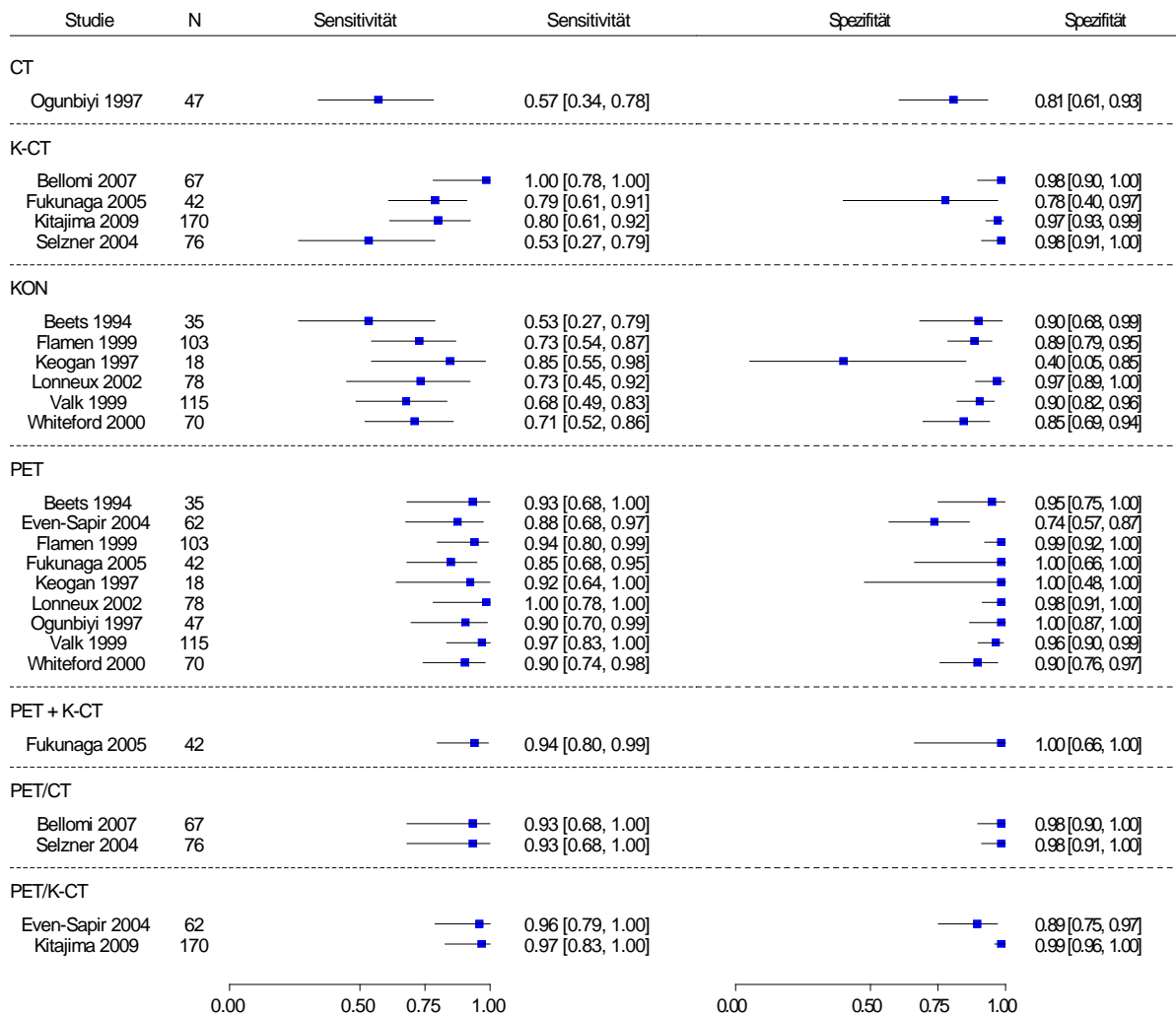


Abbildung 5: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität aus den Studien mit direkten Vergleichen der PET mit der PET/CT sowie PET bzw. PET/CT mit CT bzw. KON zur Erkennung von Lokalrezidiven.

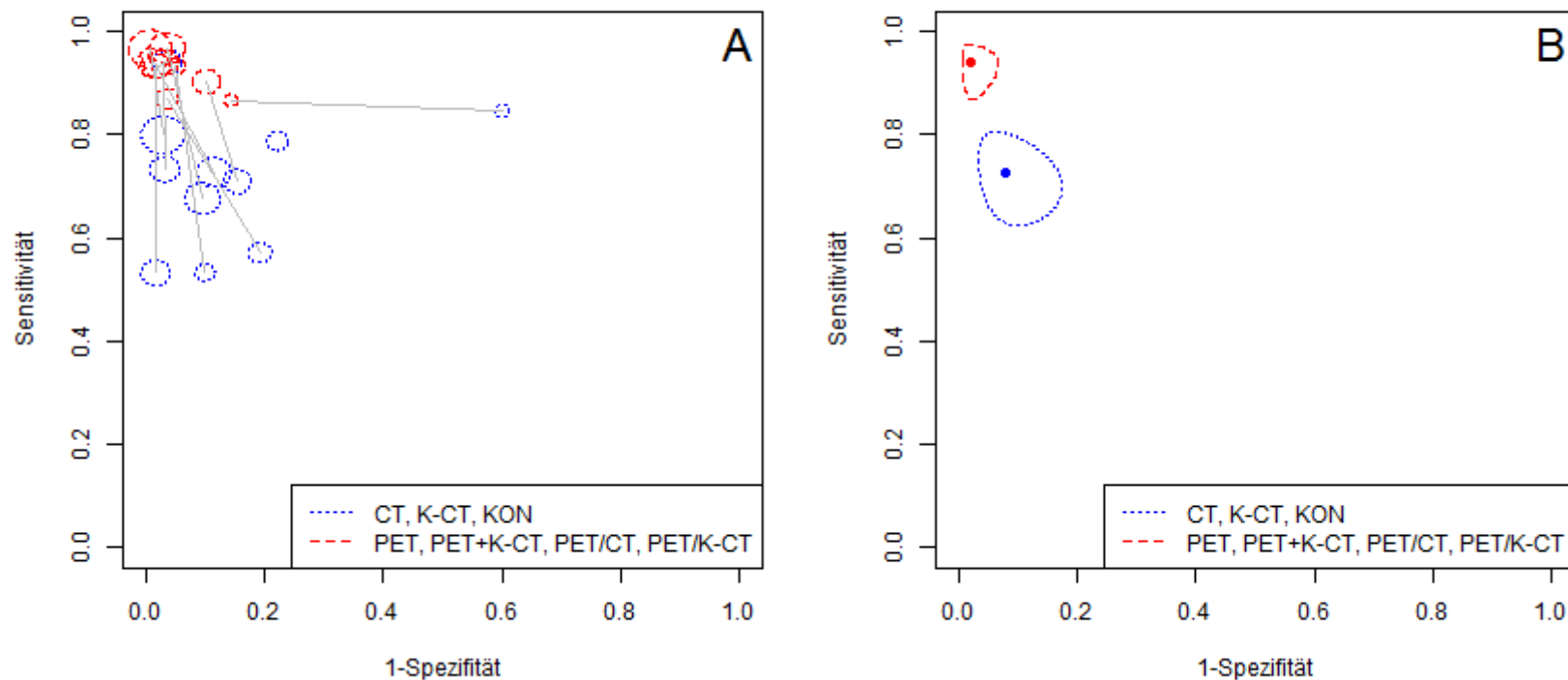


Abbildung 6: (A) Darstellung der direkten Vergleiche der PET bzw. PET/CT und CT bzw. KON zur Erkennung von Lokalrezidiven. Durchmesser der Kreise sind proportional zur jeweiligen Studiengröße. (B) 95 %-Konfidenzregionen und Punktschätzer für Sensitivität und Spezifität aus der BMA

5.3.5.3 Diagnostische Güte bei der Erkennung von Lebermetastasen

Insgesamt wurden 12 Studien mit direkten Vergleichen identifiziert. Davon wurden 8 Studien durch die Evidenzsynthesen identifiziert und 4 durch die Ergänzungsrecherche (entsprechend: Flamen 1999, Lai 1996, Lonneux 2002, Ogunbiyi 1997, Staib 2000, Valk 1999, Vitola 1996, Whiteford 2000 und Bellomi 2007, Kitajima 2009, Liu 2009, Selzner 2004). Alle 12 Studien lieferten Daten zu direkten Vergleichen der alleinigen PET bzw. der PET/CT mit der CT bzw. KON.

Abbildung 7 zeigt alle identifizierten Studien mit direkten Vergleichen und die jeweiligen univariaten Ergebnisse zur Sensitivität und Spezifität. Es lagen keine direkten Vergleiche der PET und PET/CT zur Erkennung von Lebermetastasen vor. Die grafischen Ergebnisse der bivariaten Analyse sind in Abbildung 8 dargestellt.

Der LRT ergab einen signifikanten Unterschied zwischen PET bzw. PET/CT und CT bzw. KON ($p = 0,0139$). Bei 6 von 12 Studien wurden sowohl für die Sensitivität als auch für die Spezifität für die PET bzw. PET/CT höhere Werte im Vergleich zu der CT bzw. KON-Gruppe beobachtet. In einem Vergleich fand sich eine höhere Sensitivität bei einer vergleichbaren Spezifität für die PET bzw. PET/CT-Gruppe im Vergleich zur CT bzw. KON-Gruppe. Bei 2 Studien wurden für die Sensitivität als auch für die Spezifität für die PET bzw. PET/CT-Gruppe vergleichbare Werte im Vergleich zu der CT bzw. KON-Gruppe beobachtet. In 3 Vergleichen fand sich eine niedrigere Sensitivität bei einer höheren Spezifität für die PET bzw. PET/CT-Gruppe im Vergleich zur CT bzw. KON-Gruppe. Die beschriebenen direkten Vergleiche sind in Abbildung 8 A dargestellt. Die Beobachtungen spiegeln sich auch in der Lage der 95 %-Konfidenzregionen wider (Abbildung 8 B).

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

Es wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse aus der bivariaten Meta-Analyse auf der Basis der hinsichtlich der technischen Varianten zusammengefassten vergleichenden Studien einschätzen zu können. Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen anhand der 95 %-Prädiktionsregionen zeigten sich keine Ausreißer (Ergebnisse nicht dargestellt). Des Weiteren wurde eine bivariate Meta-Analyse durchgeführt, bei der die PET bzw. PET/CT und die alleinige CT in einem Modell gerechnet wurden (Ergebnisse nicht dargestellt). Zusammenfassend konnten aus den Sensitivitätsanalysen keine relevanten Unterschiede zu der Hauptanalyse abgeleitet werden.

Der LRT ergab einen signifikanten Unterschied zwischen PET bzw. PET/CT und CT bzw. KON ($p = 0,0139$). Insgesamt zeigt sich für die Erkennung von Lebermetastasen eine vermutlich höhere Testgüte der PET bzw. PET/CT gegenüber einer Diagnostik mit CT bzw. KON (bestehend überwiegend aus der CT). Es bleibt jedoch unklar, ob hierzu eher eine

höhere Sensitivität und / oder Spezifität beiträgt. Auch für diesen Vergleich zeigten die zugrunde liegenden Studien ein hohes Verzerrungspotenzial.

Leber

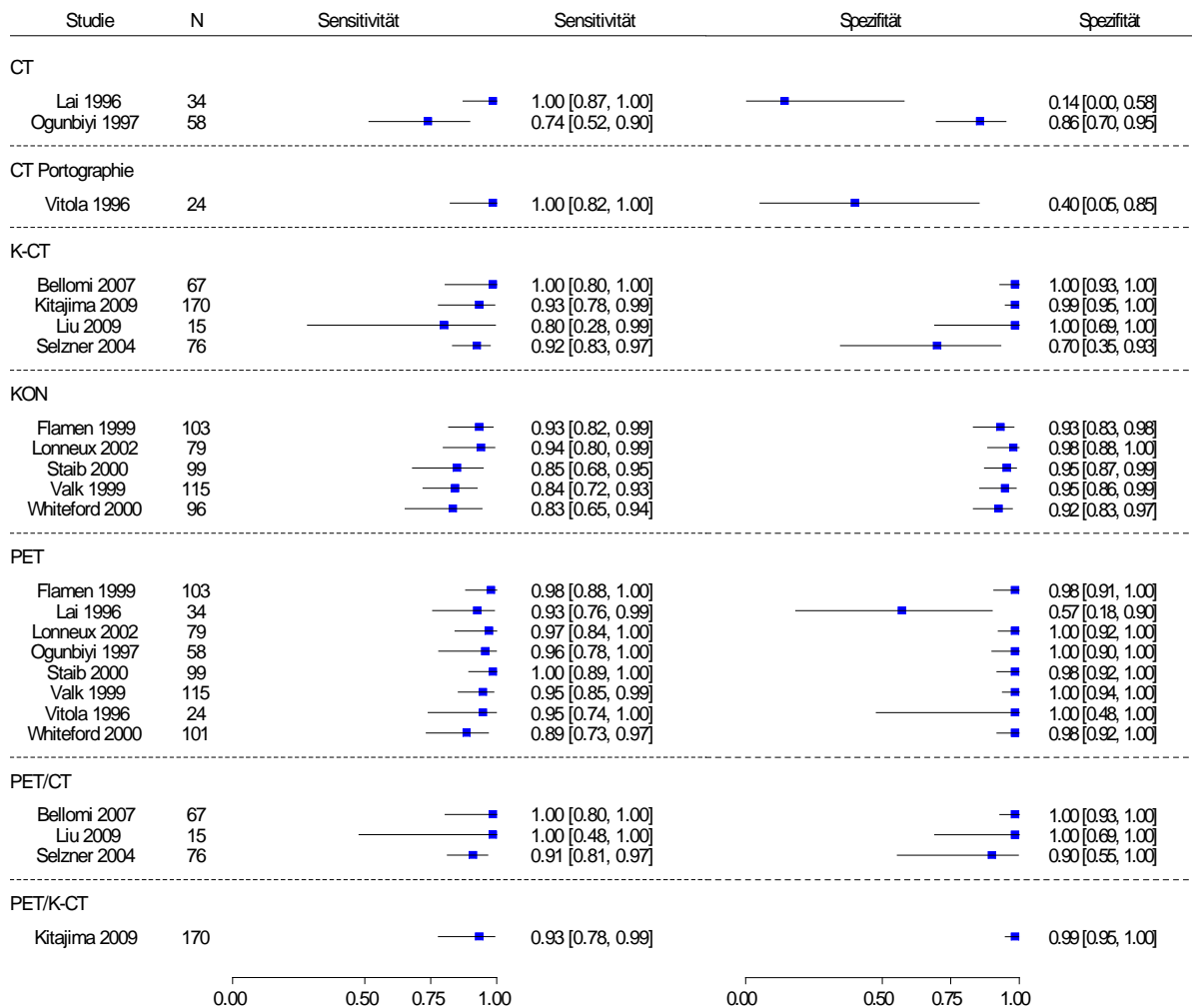


Abbildung 7: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität aus den Studien mit direkten Vergleichen der PET bzw. PET/CT mit CT bzw. KON zur Erkennung von Lebermetastasen.

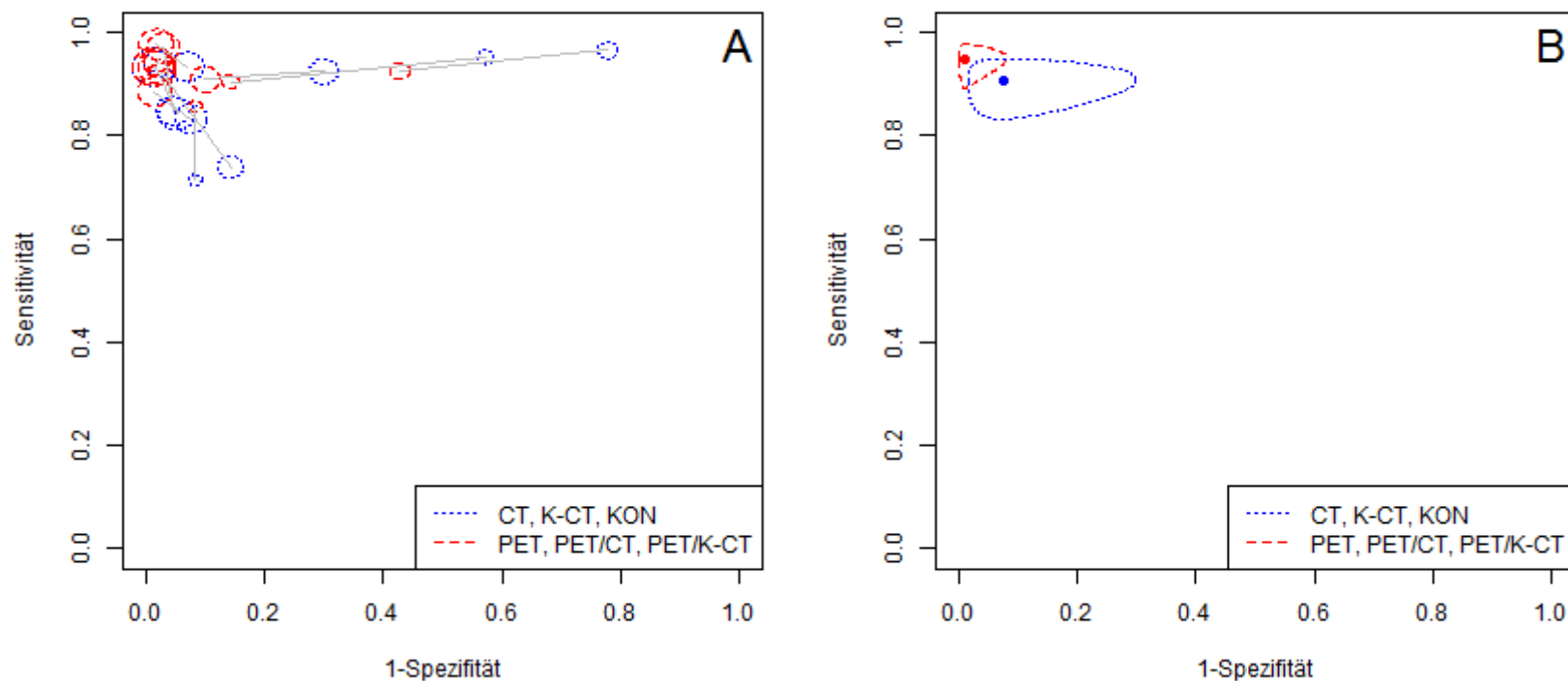


Abbildung 8: (A) Darstellung der direkten Vergleiche der PET bzw. PET/CT und CT bzw. KON zur Erkennung von Lebermetastasen. Durchmesser der Kreise sind proportional zur jeweiligen Studiengröße. (B) 95 %-Konfidenzregionen und Punktschätzer für Sensitivität und Spezifität aus der BMA

5.3.5.4 Diagnostische Güte bei der Erkennung von Fernmetastasen

Insgesamt wurden 7 Studien mit direkten Vergleichen identifiziert. 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 lieferten Daten zu direkten Vergleichen der alleinigen PET mit der KON (siehe Tabelle 15). Vergleichende Studien zur PET/CT fanden sich für diese Fragestellung nicht.

Abbildung 9 zeigt alle identifizierten Studien mit direkten Vergleichen und den jeweiligen univariaten Ergebnissen zur Sensitivität und Spezifität. Es lagen keine direkten Vergleiche der PET und PET/CT zur Erkennung von Fernmetastasen vor. Die Ergebnisse der bivariaten Analyse sind in Abbildung 10 grafisch dargestellt.

Der LRT ergab einen signifikanten Unterschied zwischen PET und KON ($p = 0,0011$). Bei 6 von 7 direkten Vergleichen war sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität für die PET-Gruppe höher als in der KON-Gruppe. In einem direkten Vergleich (Arulampalam 2001) fand sich eine höhere Sensitivität bei einer niedrigeren Spezifität für die PET-Gruppe im Vergleich zur KON-Gruppe (Abbildung 10 A). Die Beobachtungen spiegeln sich auch in der Lage der 95 %-Konfidenzregion wider (Abbildung 10 B).

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

Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen anhand der 95 %-Prädiktionsregionen wurden keine Ausreißer identifiziert (Ergebnisse nicht dargestellt).

Der LRT ergab einen signifikanten Unterschied zwischen PET und KON ($p = 0,0011$). Insgesamt zeigt sich für die Erkennung von Fernmetastasen eine höhere Testgüte der alleinigen PET gegenüber einer Diagnostik mit KON (bestehend überwiegend aus der CT). Die Daten weisen darauf hin, dass die höhere Testgüte der PET auf eine höhere Sensitivität und höhere Spezifität zurückzuführen ist. Diese Ergebnisse beruhen auf Studien mit überwiegend hohem Verzerrungspotenzial.

Fernmetastase

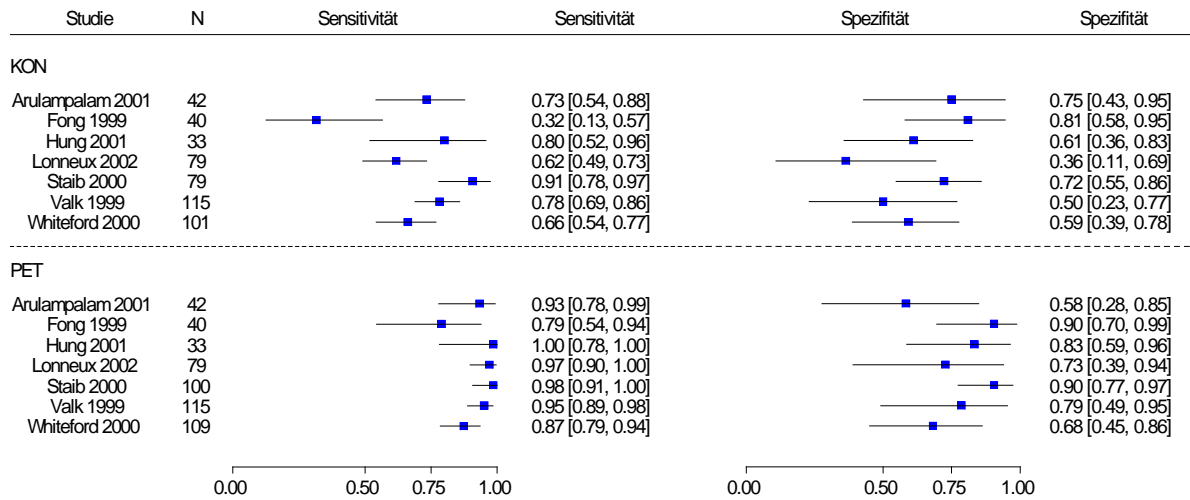


Abbildung 9: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität aus den Studien mit direkten Vergleichen der PET mit KON zur Erkennung von Fernmetastasen.

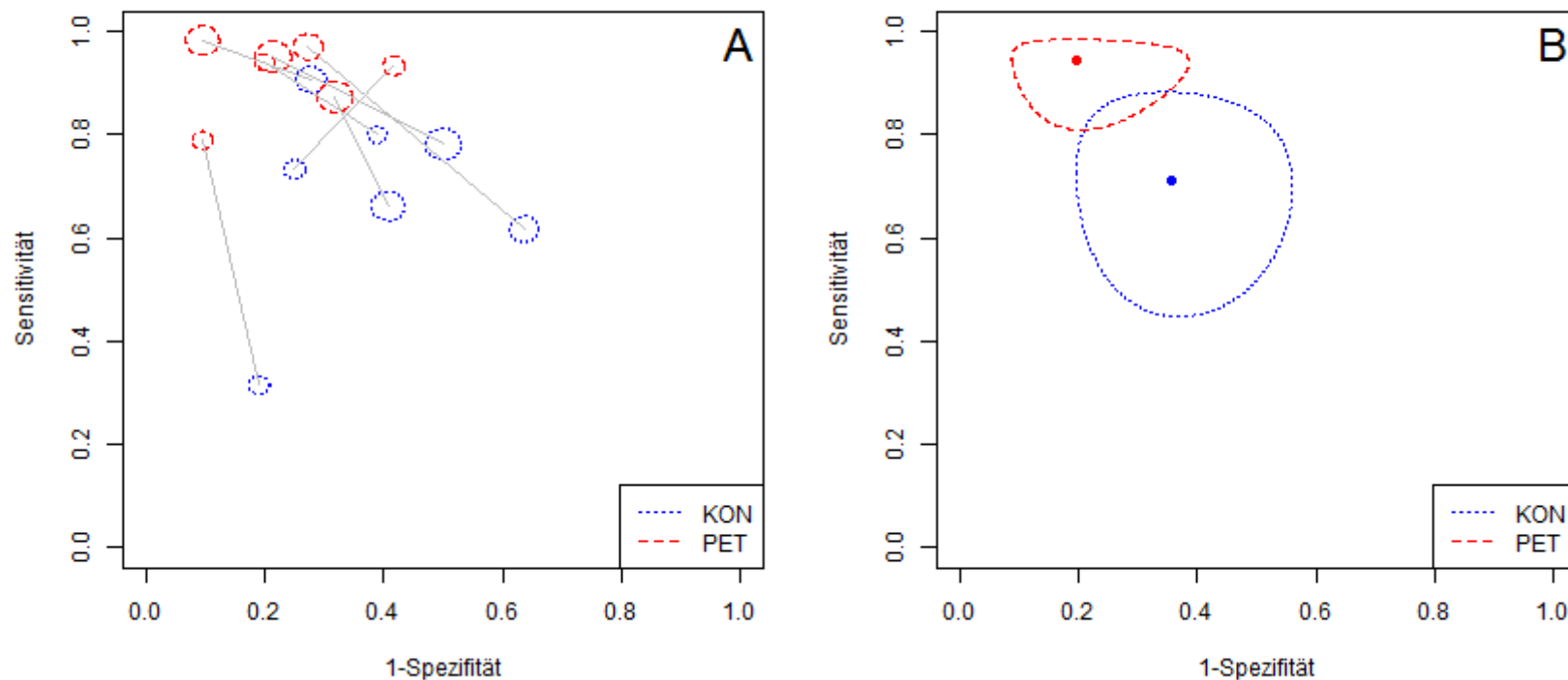


Abbildung 10: (A) Darstellung der direkten Vergleiche der PET bzw. PET/CT und KON zur Erkennung von Fernmetastasen. Durchmesser der Kreise sind proportional zur jeweiligen Studiengröße. (B) 95 %-Konfidenzregionen und Punktschätzer für Sensitivität und Spezifität aus der BMA

5.3.5.5 Diagnostische Güte bei der Rezidiverkennung in sonstigen Körperregionen

Zur Rezidivdiagnostik sonstiger Körperregionen fanden sich in der Ergänzungsrecherche 2 vergleichende Studien (Bellomi 2007, Kitajima 2009), die die PET/CT mit der CT bezüglich der Erkennung von Lungenmetastasen verglichen. Eine bivariate Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da 2 Studien zu wenig waren, um stabile Schätzer zu berechnen.

Abbildung 11 zeigt die beiden direkten Vergleiche und die jeweiligen univariaten Ergebnisse zur Sensitivität und Spezifität. Beide Studien wiesen ein hohes Verzerrungspotenzial auf. 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 170 Patienten bei Kitajima 2009. Die Spezifität konnte bei Bellomi 2007 wegen fehlender *krankheitsfreier* Patienten nicht bestimmt werden. Zusammengefasst konnte für den Vergleich der PET/CT und der CT auf der Basis der Ergebnisse aus 2 Studien mit hohem Verzerrungspotenzial keine belastbare Aussage abgeleitet werden.

Lunge

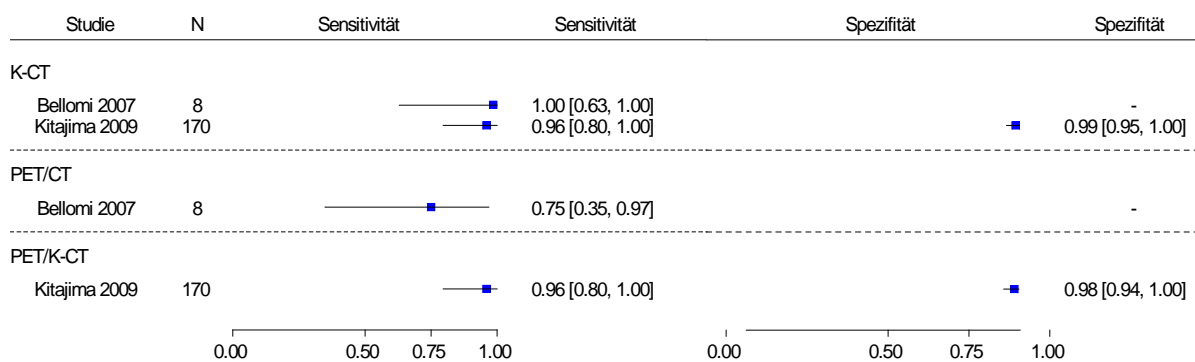


Abbildung 11: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität aus den Studien mit direkten Vergleichen der PET/CT mit CT zur Erkennung von Lungenmetastasen.

Zur Rezidivdiagnostik sonstiger Körperregionen fanden sich zudem 3 direkte Vergleiche zur Erkennung von extrahepatischen Metastasen (Liu 2009, Rosa 2004, Selzner 2004, siehe Tabelle 20). Eine bivariate Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da 3 Studien hierfür zu wenig waren, um stabile Schätzer zu berechnen. Alle 3 Studien wurden durch die Ergänzungsrecherche identifiziert und verglichen die PET bzw. PET/CT mit der CT bzw. KON (bestehend aus CT, Ultraschall und Koloskopie).

Abbildung 12 zeigt die identifizierten direkten Vergleiche und die jeweiligen univariaten Ergebnisse zur Sensitivität und Spezifität. Alle 3 Studien wiesen ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Liu 2009 berichtete eine höhere Testgüte der PET/CT hinsichtlich der Sensitivität bei identischer Spezifität im Vergleich zur CT. Selbiges trifft für Rosa 2004 zu. Selzner 2004 beobachtete ebenfalls eine höhere Testgüte der PET/CT bei vergleichbarer

Spezifität im Vergleich zur CT. Zusammengefasst konnte für den Vergleich der PET bzw. PET/CT und der CT bzw. KON auf der Basis der Ergebnisse aus 3 Studien mit hohem Verzerrungspotenzial keine belastbare Aussage abgeleitet werden.

Extrahepatische Metastasen

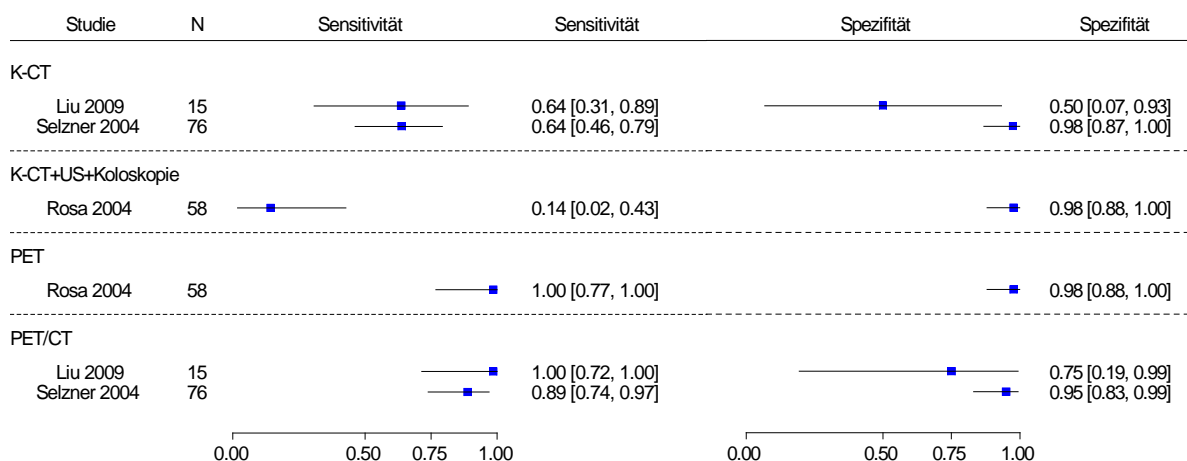


Abbildung 12: Forest Plot der univariaten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität aus den Studien mit direkten Vergleichen der PET bzw. PET/CT mit CT bzw. KON zur Erkennung von extrahepatischen Metastasen.

5.3.5.6 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.

5.3.6 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. Bei den eingeschlossenen Patienten bestand nach der konventionellen Diagnostik entweder ein Verdacht auf ein rKRK (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).

5.3.6.1 Eingeschlossene Patienten in der prognostischen Studie

Die Patienten wurden über ca. 1 Jahr (2003 bis 2004) rekrutiert. Insgesamt wurden 191 Patienten in 2 Gruppen aufgeteilt: In der Gruppe A fanden sich die Patienten, die mit Verdacht auf ein rKRR (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 bis 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.

5.3.6.2 Betrachtete Technologie in der prognostischen Studie

Die PET(/CT)-Untersuchung wurde nach 6-stündigem Fasten und 45 Minuten nach i. v. Injektion von 120 bis 400 MBq F18-FDG durchgeführt. Die Bildinterpretation erfolgte durch erfahrene PET-Spezialisten. Als Referenztest dienten die Histopathologie und die Nachuntersuchung mit bildgebenden Verfahren über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten.

5.3.6.3 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 F). 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 palliativen 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.

5.3.7 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.

Zusammengefasst kann aufgrund der Überlagerung von Therapie- und Diagnoseeinflüssen aus den Ergebnissen dieser einen Studie mit hohem Verzerrungspotenzial keine überlegene Klassifizierung der Patienten in prognostische Gruppen durch die PET gegenüber der konventionellen Diagnostik abgeleitet werden.

Tabelle 21: Qualität der prognostischen Studie Scott 2008

| 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 ^{a,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, F15) 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

| Studie | Patientenfluss | | | Progressionsfreies Überleben nach 1 Jahr in Abhängigkeit vom prognostischen Merkmal (univariate Analyse) | | | | | |
|------------|---------------------|---------------------------|------------------------|--|--------|--|--------|---|---------|
| | Geeignete Patienten | Eingeschlossene Patienten | Ausgewertete Patienten | Zusätzliche Läsionen mit PET-Diagnostik (%): 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.

5.3.8 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht, um mögliche Unterschiede hinsichtlich der diagnostischen Güte zwischen Patientensubgruppen und Interventionsspezifika aufzudecken.

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Geschlecht und Alter lagen keine verwertbaren Daten vor. Aus den verfügbaren Informationen konnten bedingt durch die Datenlage keine weiteren Effektmodifikatoren identifiziert werden.

5.4 Zusammenfassung der Beleglage

5.4.1 Bewertung des patientenrelevanten Nutzens

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

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

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

5.4.2 Bewertung der diagnostischen Güte

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

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

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

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

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

Erkennung von Rezidiven (unabhängig von der Region)

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

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

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

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

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

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

Erkennung von Lokalrezidiven

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

2 Studien verglichen die PET bzw. PET/CT und die MRT und eine Studie verglich die PET und die Immunszintigraphie. Die Daten dieser 3 Studien wurden zugunsten eines aussagekräftigen Vergleichs nicht mit den CT- bzw. KON-Vergleichen aggregiert. Insgesamt konnte für den Vergleich der PET bzw. PET/CT und der MRT auf der Basis der Ergebnisse

aus 2 Studien mit jeweils einmal hohem und einmal niedrigem Verzerrungspotenzial keine belastbare Aussage abgeleitet werden. Selbiges gilt für den Vergleich PET und Immunszintigraphie.

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

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

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

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

Erkennung von Lebermetastasen

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

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

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

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

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

Erkennung von Fernmetastasen

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

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

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

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

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

Rezidiverkennung in sonstigen Körperregionen

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

Zur Rezidivdiagnostik sonstiger Körperregionen fanden sich zudem 3 direkte Vergleiche zur Erkennung von extrahepatischen Metastasen. Alle 3 Studien wurden durch die Ergänzungsrecherche identifiziert und verglichen die PET bzw. PET/CT mit der CT bzw. KON

(bestehend aus CT, Ultraschall und Koloskopie). Insgesamt konnte für den Vergleich der PET bzw. PET/CT und der CT bzw. KON auf der Basis der Ergebnisse aus 3 Studien mit hohem Verzerrungspotenzial keine belastbare Aussage abgeleitet werden.

Staging von Rezidiven

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

Bewertung der prognostischen Güte

Es lagen keine Daten aus Evidenzsynthesen zur prognostischen Güte der PET beim rKRK vor.

Die Bewertung der prognostischen Güte der PET stützt 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.

6 Diskussion

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert. Sofern thematisch zutreffend werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. Eine Liste aller wesentlichen Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht findet sich in Abschnitt 6.2. Außerdem werden in diesem Abschnitt die Aspekte gewürdigt, die im Abschnitt 6.1 noch nicht adressiert wurden.

6.1 Diskussion des Abschlussberichts

6.1.1 Bewertung des patientenrelevanten Nutzens

Für die Bewertung des Nutzens der PET war ein abgestuftes Vorgehen hinsichtlich der zu berücksichtigenden Ergebnissicherheit vorgesehen. Ausgehend von randomisierten Studien (höchste Ergebnissicherheit) sollten 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). Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden 3 RCTs identifiziert: Ruers 2009, Sobhani 2008 und Strobel 2007. Keine der identifizierten Studien konnte zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET herangezogen werden.

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 wurde die PET im Kontext eines Screenings auf Rezidive überprüft und nicht, wie für die Fragestellung des vorliegenden Berichts definiert, als Maßnahme zur Abklärung von Verdachtsfällen. In der Studie von Ruers et al. (Ruers 2009), die zunächst aufgrund des publizierten Studiendesigns zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens geeignet erschien, konnte die PET nicht wie ursprünglich geplant zu Managemententscheidungen herangezogen werden.

Des Weiteren wurden in Hinblick auf prospektive nicht randomisierte Designs weitere Studien identifiziert [77,78], welche aufgrund fehlender Ergebnisse zum *rezidivierenden kolorektalen Karzinom* die diesem Bericht zugrunde liegende Forschungsfrage nicht beantworten konnten. Somit verblieb für die Bewertung des (Zusatz-)Nutzens zunächst die Studie von Ruers et al. (Ruers 2009).

In den folgenden Abschnitten erfolgen nach der Diskussion der Ruers-Studie eine Aktualisierung der Darstellung einer potenziell relevanten bisher nicht vollständig publizierten Studie (PETCAM) und die Würdigung der eingegangenen Stellungnahme zur Sobhani-Studie.

Die Studie Ruers 2009

Die Studie Ruers 2009 wurde im Rahmen der Informationsbeschaffung zum Vorbericht identifiziert, im Vorbericht ausführlich dargestellt und zur Nutzenbewertung herangezogen [79]. Erst im Rahmen der Erstellung des vorliegenden Abschlussberichts hat das Institut

anlässlich einer Autorenanfrage erfahren, dass sich die berichteten Daten aus dieser Studie infolge einer gegenüber der Studienplanung veränderten Studiendurchführung nicht für eine Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET beim rKRK eignen (vgl. Abschnitt 5.2 des vorliegenden Abschlussberichts). Eine Würdigung der Argumente, die nur zu der im Vorbericht vorgenommenen Bewertung der Studie geäußert worden sind, erfolgt daher nicht an dieser Stelle, sondern in Abschnitt 6.2.1. In den folgenden Abschnitten findet sich eine Darstellung der wesentlichen Kritikpunkte der Studie, insbesondere derer, die erst im Rahmen der Erstellung des Abschlussberichts bekannt geworden sind.

Die Studie Ruers 2009 sollte die Frage untersuchen, ob in der Indikation Abklärung potenziell operabler Lebermetastasen eine zusätzliche PET-Untersuchung einen (Zusatz-)Nutzen gegenüber einer alleinigen Routine-Diagnostik mit CT hat. Hierzu wurden Patientinnen und Patienten (im folgenden Patienten) für eine Strategie ohne PET versus eine Strategie mit einer PET randomisiert. Während bei den Patienten, die für die Strategie ohne PET-Diagnostik randomisiert worden waren, gemäß Indikation direkt die Laparotomie und ggf. anschließende Leberresektion durchgeführt werden sollten, sollten die für die Strategie mit der PET randomisierten Patienten stattdessen zuerst mit einer PET untersucht werden. Unter Hinzuziehung der PET-Ergebnisse sollte die ursprüngliche Indikationsstellung überprüft, d.h. die Möglichkeit gegeben werden, die ursprüngliche Entscheidung zur Laparotomie zu revidieren. Unter Laparotomie sollte in beiden Gruppen je nach Befund für oder gegen eine weitere Therapie (Leberresektion) entschieden werden. Alle Patienten sollten für mindestens 3 Jahre nach der Randomisierung beobachtet werden. Es wurden Ergebnisse zur Vermeidung futiler (vergeblicher / überflüssiger) Laparotomien („futile laparotomy“) sowie zur Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (disease free survival, DFS) und des Gesamtüberlebens (OS) berichtet.

Ausgehend von den publizierten Informationen zu dieser Studie wurden Mängel festgestellt, die eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Studie und in Folge das aller Studienergebnisse als hoch zur Folge hatten. Dies betraf die fehlende Verblindung (sowohl der Patienten, als auch des behandelnden Personals) und die Änderung des primären Endpunktes in Kenntnis der Ergebnisse. Insbesondere der Wechsel des primären Endpunktes mit Neudefinition des primären Endpunktes (potenziell datengetriebene Analyse) wurde aus methodischer Sicht als gravierend eingeschätzt (Outcome Reporting Bias) [80-83]. Die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgebrachte Kritik an der Einschätzung des IQWiG hinsichtlich des vorgenommenen Endpunktwechsels veranlasste eine Anfrage an die Autoren der Publikation (Dokumentation siehe Anhang D). Die Autoren bestätigten, dass es sich bei DFS und „futile laparotomy“ um 2 unterschiedliche Endpunkte handelt. Darüber hinaus wurde geantwortet, dass die Änderung des Endpunkts aus den vom ethischen Beratungskomitee der Studie geäußerten ethischen Bedenken resultiere: „You are right that DFS and futile laparotomy are indeed different. DFS as the initial outcome measure was put forward in the proposed protocol from 2001 (attached) and is reflected on clinicalTrials.gov. The changed outcome was actually not sought for, but the direct consequence of the position

of the ethical review board, who considered it a step too far to refrain from surgery with PET serving as the decisive imaging modality.“ [84]. Das Beratungskomitee der Studie riet also bereits zu Beginn der Studie davon ab, die PET-Ergebnisse entscheidungsleitend zum weiteren Management der Patienten (Operation oder nicht) heranzuziehen. Mit der Umsetzung dieses Votums verlor die Studie ihren zentralen Zweck, nämlich den (Zusatz-) Nutzen der PET-Ergebnisse bei Managemententscheidungen zu untersuchen. Die in der Publikation dokumentierten Ergebnisse sind daher für eine Nutzenbewertung der PET offensichtlich ungeeignet und eine Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET beim rKRK ist anhand dieser Studie nicht möglich.

Dass die vom Beratungskomitee geäußerten ethischen Bedenken zum Studienvorhaben bzw. die entsprechenden Konsequenzen für den Studienverlauf weder im Studienregistereintrag, noch in der Studienpublikation dokumentiert worden sind, ist im höchsten Maße kritisch anzusehen. Der Patienteneinschluss für die Ruers-Studie begann im Mai 2002, sodass ein gemäß Beratungskomitee überarbeitetes Studienprotokoll ebenfalls schon im Jahr 2002 vorgelegen haben muss. Die Studienregistrierung erfolgte im Juli und August 2005, dokumentierte aber unverständlicherweise weiterhin die initiale Studienplanung (Beschreibung der Prozesse für die Interventionsgruppe, Formulierung der Studienhypothesen) aus 2001.

Die PETCAM-Studie

Das bei Ruers 2009 berichtete Potenzial einer Managementänderung wurde mittlerweile durch eine auf dem ASCO Annual Meeting 2011 vorgestellte multizentrische randomisierte kanadische Studie [85] 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. Die auf dem diesjährigen ASCO Annual Meeting vorgestellten Daten zum Gesamtüberleben der in die Studie eingeschlossenen Patienten deuten darauf hin, dass sich im Rahmen eines medianen Follow-ups von 2,8 Jahren kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich dieses patientenrelevanten Endpunktes ergibt (HR 0,85, 95 %-KI [0,57; 1,3]; $p = 0,41$) [86].

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. 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, bei dem sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die 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 einem patientenrelevanten Nutzen 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 patientenrelevante Endpunkte 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). Dem widersprechend, wurde in einer Stellungnahme postuliert, dass die Erzielung einer R0-Resektion infolge der Anwendung der PET ein valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Morbidität darstellt. Die Stellungnehmenden argumentieren: „Ein R1-Status nach einer Rezidivoperation impliziert eine adjuvante Therapie, z. B. eine perkutane Strahlentherapie, die mit einer erheblichen Morbidität assoziiert ist. Daher ist die Häufigkeit eines R0- oder R1-Status als valider Surrogatmarker und wegen des Bezugs zur Morbidität als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.“ Dieser Einschätzung kann insofern nicht gefolgt werden, als sich erst zeigen muss, inwieweit ein vollzogener Verzicht auf eine Strahlentherapie aufgrund einer angenommenen R0-Resektion tatsächlich indiziert ist. Hierfür bedarf es des Nachweises, dass sich hieraus keine Verschlechterung hinsichtlich der krankheitsspezifischen Mortalität für diese Patienten ergibt. Solche Daten werden für die Studie Sobhani 2008 jeweils nicht berichtet.

Somit lässt sich – entgegen der Behauptung durch eine stellungnehmende Organisation – bei Erweiterung der Fragestellung des vorliegenden Berichts auf Basis dieser Studie aus den genannten Gründen kein Beleg¹ für einen (Zusatz-)Nutzen der PET-Nachsorgediagnostik ableiten.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass der patientenrelevante Nutzen und Schaden der PET bzw. der PET/CT beim rKRK aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden kann.

¹ Dies inkludiert ebenfalls keinen Hinweis auf und keinen Anhaltspunkt für einen (Zusatz-)Nutzen der PET-Nachsorgediagnostik.

6.1.2 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.

Hätte man für jeden der untersuchten Indextests (alleinige PET, PET/CT etc.) und jeden Vergleichstest (CT, MRT etc.) in jeder Einzelfragestellung (Lokalrezidiv, Lebermetastase etc.) einzelne Analysen durchgeführt, hätte die statistische Analyse der dann in jedem Einzelvergleich wenigen vorhandenen Daten keine stabilen Ergebnisse ergeben. Somit wurden die verschiedenen PET-Technologien (alleinige PET, PET/CT) zusammengenommen mit den ebenfalls zusammengenommenen Komparatortechnologien verglichen (alleinige CT oder sog. konventionelle Diagnostik bestehend aus CT, MRT, US und anderen). Auf eine Unterscheidung zwischen Technologien mit und ohne Kontrastmittelverstärkung wurde aus ebendiesen Gründen ebenfalls verzichtet. Über diese Aggregation der identifizierten Daten wurde eine aussagekräftige Interpretation der Analysen als möglich erachtet. Aus den Sensitivitätsanalysen ergaben sich keine relevanten Unterschiede zu den Hauptanalysen, sodass sich keine Gegenargumente für das gewählte Vorgehen zur Datenaggregation ergaben.

Für 4 Auswertungskategorien (Erkennung von Rezidiven unabhängig von der Region, Erkennung von Lokalrezidiven, Erkennung von Lebermetastasen, Erkennung von Fernmetastasen) konnten anhand der Anzahl vergleichender Studien bivariate Meta-Analysen durchgeführt werden, die in allen Fällen zu stabilen Schätzern führten. Diese Kategorisierung folgt der jeweiligen Dokumentation der eingeschlossenen Evidenzsynthesen bzw. Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche. Der Studienpool an vergleichenden Studien umfasste 28 Studien. 15 von diesen wurden über die Evidenzsynthesen identifiziert, 13 Studien über die Ergänzungsrecherche. Den Daten lag mehrheitlich ein hohes Verzerrungspotenzial zugrunde.

Für alle betrachteten Regionen ergab die statistische Analyse (LRT) einen signifikanten Unterschied in der diagnostischen Güte zwischen PET bzw. PET/CT und CT (Erkennung von Rezidiven unabhängig von der Region) / CT bzw. KON (Erkennung von Lokalrezidiven, Erkennung von Lebermetastasen, Erkennung von Fernmetastasen). Die bivariaten Meta-Analysen errechneten für alle 4 Regionen jeweils höhere Schätzer hinsichtlich der Sensitivität und der Spezifität für die PET bzw. PET/CT im Vergleich zur CT / CT bzw. KON:

Unter Berücksichtigung der direkten Vergleiche und der Lage der 95 %-Konfidenzregionen konnte für die Erkennung von Rezidiven (unabhängig von der Region), die Erkennung von Lokalrezidiven und die Erkennung von Fernmetastasen auf eine höhere Testgüte im Sinne einer wenigstens höheren Sensitivität der PET bzw. PET/CT gegenüber einer Diagnostik mit

der CT bzw. KON (überwiegend bestehend aus der CT) geschlossen werden. Für die Erkennung von Lebermetastasen konnte aus den direkten Vergleichen und der Lage der 95 %-Konfidenzregionen lediglich eine vermutlich höhere Testgüte abgeleitet werden.

Für den Vergleich der PET/CT und der CT zur Erkennung von Lungenmetastasen konnte auf der Basis der Ergebnisse aus 2 Studien mit hohem Verzerrungspotenzial keine belastbare Aussage abgeleitet werden. Ebenso konnte für den Vergleich der PET bzw. PET/CT und der CT bzw. KON zur Erkennung von extrahepatischen Metastasen auf der Basis der Ergebnisse aus 3 Studien mit hohem Verzerrungspotenzial keine belastbare Aussage abgeleitet werden.

Unter den 5 eingeschlossenen Evidenzsynthesen fand sich keine, die explizit die Fragen nach der Testgüte der PET bezüglich des Rezidivstaging beantwortete. 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 (unabhängig von der Region) fand sich nur in 4 vergleichenden Studien (je 2 Studien zur *Rezidivdiagnostik* und *Erkennung von Lokalrezidiven*). Bivariate Meta-Analysen wurden hierzu jeweils nicht durchgeführt, da die identifizierten Studien zu wenig waren, um stabile Schätzer zu berechnen. Die beiden Studien zur Rezidivdiagnostik zeigten einzeln betrachtet jeweils eine statistisch signifikant höhere Genauigkeit der PET/CT gegenüber der PET. Für die Erkennung von Lokalrezidiven berichtete eine Studie (Fukunaga 2005) eine statistisch signifikant höhere statistische Genauigkeit der PET/CT gegenüber der PET. Die zweite Studie (Even-Sapir 2004) dokumentierte eine statistisch signifikant höhere Spezifität der PET/CT gegenüber der PET, nicht jedoch für die Sensitivität. Insgesamt konnte für den Vergleich PET und PET/CT weder für die Rezidivdiagnostik (unabhängig von der Region) noch für die Erkennung von Lokalrezidiven basierend auf den Ergebnissen aus je 2 Studien eine belastbare Aussage abgeleitet werden.

Methodische Probleme hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Daten

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, Deleau 2011, Even-Sapir 2004, Fukunaga 2005, Kitajima 2009, Liu 2009, Nakamoto 2007, Potter 2009, Rosa 2004). Kitajima 2009 war eine

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

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). Wohl wissend, 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 weiterführende 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).

Es sei darauf hingewiesen, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass in den einzelnen eingeschlossenen Primärstudien und Evidenzsynthesen bei einer identisch bezeichneten regionenspezifischen Analyse (siehe insbesondere Rezidiv und Fernmetastasen) tatsächlich verschiedene Körperregionen zusammengefasst wurden. So fand sich beispielsweise sowohl in den Übersichten als auch in den Publikationen zu den Primärstudien 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.

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.“*

Auch in den neueren Studien zur diagnostischen Güte, die im Rahmen der Ergänzungsrecherche identifiziert wurden, fanden sich wesentliche Mängel wie beispielsweise der Verblindung der zu vergleichenden Tests bzw. der Verblindung der / des Indextests gegenüber dem Referenzstandard und umgekehrt. In 18 von 19 Studien fanden sich hierzu in wenigstens einem von beiden Fällen keine Angaben bzw. wurde explizit nicht verblindet. Auch die nachvollziehbare Darstellung der Patientenselektion bzw. der Studienabbrecher war nur in 3 von 19 Studien klar beschrieben. Diese und weitere Aspekte der Studienqualität summierten sich zu einer Bewertung des Verzerrungspotenzials des eingeschlossenen Studienpools als überwiegend hoch. Nur 3 der 19 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 FDG-PET-Untersuchung Entzündungsprozesse kaum von malignen Prozessen unterscheiden kann, eine Situation, die in zeitlich engem Zusammenhang beispielsweise mit einer vorausgehenden Strahlentherapie auftritt [87]. 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. Letzteres Ausschlusskriterium galt auch für Smeets 2010.

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

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

Alle in diesen Bericht eingeschlossenen Evidenzsynthesen fanden eine tendenziell höhere Testgüte der PET im Vergleich zu alternativen diagnostischen Methoden. Der Studienspiegel (Tabelle 13) zeigte ebenfalls, dass 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.

Auch die Schlussfolgerungen bei ICSI 2001 stimmen mit den hier dargestellten numerischen Ergebnissen überein. Die Autoren der Evidenzsynthese ICSI 2001 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

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)

– 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 kategorisierten 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. 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. Die Aussage der Autoren zu Lungenmetastasen stützte sich alleine auf Einzelfallberichte, die keinen Eingang in diesen Bericht fanden.

Die nicht in den vorliegenden Bericht eingeschlossene Übersicht Wiering 2005 kam 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 weiterreichende 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 [88] 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. Für die diagnostische Testgüte bei der Erkennung von Lebermetastasen konnten für den vorliegenden Bericht keine Studien mit direkten Vergleichen der PET bzw. PET/CT und MRT identifiziert werden.

2 weitere aktuelle Meta-Analysen, die im Rahmen der Nachrecherche identifiziert wurden und deren Ergebnisse daher nicht in die Auswertungen des vorliegenden Abschlussberichts einfließen konnten, untersuchten die diagnostische Güte von Ganzkörper-Bildgebungsverfahren bei Patienten mit Verdacht auf ein Rezidiv des kolorektalen Karzinoms [46] bzw. die diagnostische Güte der PET/CT im präoperativen Staging des kolorektalen Karzinoms [47].

Brush 2011 gliederten ihre Untersuchung in 3 Teile orientiert an der zu betrachtenden Population: Patienten mit primärem KRK, rezidivierendem KRK und metastasiertem KRK. Die für den vorliegenden Bericht relevante Unterfragestellung dieser Evidenzsynthese war der Vergleich zwischen PET/CT und der CT des Körperstamms (beide auch in Kombination mit MRT) im Rahmen des präoperativen Stagings bei Patienten mit rKRK. Die Ergebnisse der Informationsbeschaffung des vorliegenden Berichts bestätigend, wurden von den Autoren keine Studien identifiziert, die explizit das Staging von Rezidiven untersuchten. Infolgedessen wurden die gefundenen Studien, die Patienten mit Verdacht auf ein Rezidiv und einer PET/CT im Rahmen des präoperativen Stagings unterzogen wurden, analysiert. Mit Verweis auf die mögliche Verzerrung der Ergebnisse berichten die Autoren für die PET/CT die univariat gepoolten Schätzer [95 %-Konfidenzintervall] für die Sensitivität (91 % [87; 95]) und die Spezifität (91 % [85; 95]). Die Ergebnisse beruhen auf 5 retrospektiven Studien. Vergleichende Tests mit anderen Technologien wurden nicht durchgeführt. Im Rahmen einer weiteren Fragestellung wurde zudem die diagnostische Güte der PET/CT im präoperativen Staging bei Patienten mit Metastasen des KRK untersucht. Hierbei erfolgte in den zusammenfassenden Analysen jedoch keine Unterscheidung hinsichtlich solcher Metastasen, die dem Primärtumor zuzuordnen sind, und jenen, die ein Rezidiv eines R0-resezierten KRK darstellen. Folglich sind die hierzu berichteten Ergebnisse für den vorliegenden Bericht nicht von Relevanz.

Maas 2011 sah unter Einbezug vorrangig läsionsbasierter Daten in deren gerechneten univariaten Meta-Analysen jeweils eine höhere diagnostische Güte der PET bzw. der PET/CT im Vergleich zur CT. Berechnet wurden die sogenannten diagnostischen Odds Ratios [95 %-Konfidenzintervall]: PET 55,2 [23,2; 131,2], PET/CT 55,3 [15,9; 191,8] und CT 9,8 [4,2; 22,8]. Für die MRT berichteten die Autoren unter Einbezug einer Studie ein diagnostisches Odds Ratio [95 %-Konfidenzintervall] von 35,1 [13,5; 90,4]. Obwohl deren quantitative Analysen keine Überlegenheit der PET/CT gegenüber der PET ergaben, kommen die Autoren

zu dem Schluss, dass die PET/CT anstelle der CT als Ganzkörper-Bildgebungsverfahren für Patienten mit Verdacht auf ein lokales oder metastasiertes Rezidiv (klinisch begründet oder CEA-Erhöhung) empfohlen werden sollte. Die Begründung hierfür bleibt allerdings unklar. Die Autoren verweisen lediglich einerseits auf die Unterlegenheit der CT bezüglich falsch-negativer Befunde und andererseits auf die unausweichliche Hinzuziehung der PET/CT bei unklaren CT-Befunden. Hinsichtlich der ebenfalls betrachteten MRT zeigen sie die Notwendigkeit weiterer Studien auf, um die Rolle dieser Technologie beurteilen zu können.

6.1.4 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. [3] schätzt 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 (PETCAM) [85] infrage gestellt (siehe Abschnitt 6.1.1). Eine Evidenzsynthese der kanadischen Zulassungsbehörde [89] 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 [90]. 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.*“ Im zwischenzeitlich publizierten Update der kanadischen Leitlinien [91] wird die Empfehlung zum Einsatz der PET zur Abklärung potenziell resektabler Lebermetastasen zunächst beibehalten. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass diese Empfehlung im Fall der Bestätigung der bisher verfügbaren Daten zur PETCAM-

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.

Studie revidiert würde. Die PET wird nicht für die Routinenachsorge kurativ behandelter Patienten empfohlen. Hingegen wird die PET für die Bestimmung der Lokalisation eines Rezidivs bei erhöhten Tumormarkern und gleichzeitig nicht eindeutigen Befunden der konventionellen Diagnostik empfohlen.

Das NICE ist in seinen aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung des kolorektalen Karzinoms [92] hinsichtlich der PET noch zurückhaltender: „*If the CT scan shows the patient may have extra-hepatic metastases that could be amenable to further radical surgery, an anatomical site-specific MDT (Anmerkung der Autoren des Berichts: multidisciplinary team) should decide whether a PET-CT scan of the whole body is appropriate.*“. SIGN wiederum empfiehlt den Einsatz der PET/CT für 3 spezifische klinische Situationen: (1) Abklärung potenziell resektabler Lebermetastasen, (2) Abklärung bei erhöhten Tumormarkern und gleichzeitig nicht eindeutigen oder negativen Befunden der konventionellen Diagnostik sowie (3) Bewertung eines möglichen Rezidivs im Becken und bei präsakralen Raumforderungen nach Behandlung. Die in der Verantwortung der Society of Nuclear Medicine im Jahr 2008 publizierten Empfehlungen decken sich im Wesentlichen mit den klinischen Situationen (1) und (2) [87].

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

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

Gemäß der Fragestellung dieses Berichts, die nach dem patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT im Kontext einer zeitlich vorgeschalteten Verdachtsdiagnostik fragte, wurden nur Studien eingeschlossen, die Patienten mit *Rezidivverdacht* als Studienpopulation definiert hatten. Der patientenrelevante Nutzen und Schaden der PET bzw. der PET/CT beim rKRK konnte aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden. Deshalb erfolgte eine systematische Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT. In diesem Zusammenhang muss allerdings die Frage aufgeworfen werden, ob sich allein aus den Ergebnissen dieser nachgeschalteten Bewertung ein Vorteil hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ableiten lässt. 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 bis 91 %, Median 46 %). 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 90 % an, ließen sich die in der Meta-Analyse errechneten (hohen) Testgüteregebnisse der PET bzw. PET/CT folgendermaßen übersetzen: Bei einer Prävalenz

von 90 %, einer Sensitivität von 95 % und einer Spezifität von 85 % (siehe Ergebnisse der Meta-Analyse zu Rezidive, Abbildung 4), kämen auf 1 übersehenes Rezidiv (Schadensaspekt falsch-negativer Befunde) 2 Fälle¹, bei denen ein falscher Verdacht korrigiert würde (potenzieller Nutzen). Im Kontext des Einsatzes der PET zur Abklärung potenziell resektabler Lebermetastasen hieße das, dass 1 übersehene Therapiechance (potenzieller Schaden) durch die Vermeidung von 4 überflüssigen Laparotomien (Nutzen richtig-negativer Befunde)² 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 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.

6.1.6 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 [88]. 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

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: $RN / FN = [\text{Spezifität} \times (1 - \text{Prävalenz})] / [(1 - \text{Sensitivität}) \times \text{Prävalenz}] = (0,85 \times 0,10) / (0,05 \times 0,90) = 0,085 / 0,045 = 1,889$

² Zahlen sind beispielhaft aus den berichteten Daten der Studie Ruers 2009 entnommen, die aus den dargelegten Gründen in Abschnitt 6.1.1 nicht verwendbar sind.

patientenbasierte Auswertung vor, weshalb es unverständlich bleibt, warum letztere Ergebnisse nicht regelhaft dargestellt werden.

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.

6.1.7 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.

6.2 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 2 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden folgende Aspekte angesprochen, die bereits in Abschnitt 6.1.1 adressiert wurden:

- Bewertung und Interpretation der im Vorbericht ausgeschlossenen Studie Sobhani 2008

Die Stellungnahmen zu weiteren Aspekten werden in den folgenden Abschnitten 6.2.1 bis 6.2.5 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt 3.2 dargestellt.

6.2.1 Bewertung und Interpretation der in den Vorbericht eingeschlossenen Studie Ruers 2009

Da die Studie Ruers 2009 offensichtlich nicht für eine Nutzenbewertung der PET geeignet ist (siehe Abschnitt 5.2 und Abschnitt 6.1.1), werden die zur im Rahmen des Vorberichts vorgenommenen Bewertung dieser Studie eingegangenen Stellungnahmen an dieser Stelle gewürdigt.

Hinsichtlich der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurde im Vorbericht die fehlende Verblindung (sowohl der Patienten als auch des behandelnden Personals) für die Gruppenzugehörigkeit angemerkt. Eine stellungnehmende Organisation kritisierte diesbezüglich, dass „im Bericht weder erläutert (wird), wie diese fehlende Verblindung hätte vermieden werden können, noch welches tatsächliches, also nicht theoretisches Verzerrungspotenzial von diesem Umstand ausging.“ Hierzu ist zu sagen, dass eine fehlende Verblindung unabhängig von ihrer Machbarkeit grundsätzlich die Ergebnissicherheit

einschränken kann, wenn wie im vorliegenden Fall verschiedene Bewertungen und Entscheidungen im Rahmen der zu untersuchenden Intervention von subjektiven Einschätzungen abhängen und durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit möglicherweise beeinflusst werden. Darum ist grundsätzlich wenigstens eine Verblindung von Teilaspekten (z. B. bei der Endpunkterhebung) auch in schwer zu verblindenden Studien wünschenswert und in der Regel machbar.

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials dieser Studie war im Rahmen der Erstellung des Vorberichts von maßgeblicher Bedeutung, dass der primäre Endpunkt rückwirkend geändert wurde (Outcome Reporting Bias). Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht wurde diese Einschätzung kritisiert. Es wurde argumentiert: „Der tatsächlich in der Studienplanung genannte primäre Endpunkt *Disease-free survival after 9 months after hepatic resection* ist nicht, wie häufig an anderer Stelle, in dem Sinne gemeint, dass durch die in Frage stehende Methode die Anzahl der Patienten mit einem krankheitsfreien Überleben erhöht werden könnte, sondern als Maß für eine entweder überflüssigerweise oder aber berechtigterweise durchgeführte Operation (Lebermetastasenchirurgie).“ Die sich hieraus ergebende Fehleinschätzung hinsichtlich des vermeintlichen Endpunktwechsels und damit die Bewertung des Verzerrungspotenzials dieser Studie müssten korrigiert werden und infolgedessen zu einer Änderung der zusammenfassenden Einschätzung führen.

Die vorgebrachte Kritik der Stellungnehmenden veranlasste eine Anfrage an die Autoren der Publikation (Dokumentation siehe Anhang D). Die Autoren bestätigten, dass es sich bei Disease-free survival (DFS) und „futile laparotomy“ um 2 unterschiedliche Endpunkte handelt. Es wurde geantwortet: „You are right that DFS and futile laparotomy are indeed different.“ [84].

6.2.2 Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Im Rahmen einer Stellungnahme zum Vorbericht wurden 7 Studien genannt, die nicht im Vorbericht genannt wurden und nach Auffassung der Stellungnehmenden in den Bericht eingeschlossen werden sollten. Dabei handelte es sich jeweils um Studien, die durch den dem Vorbericht zugrunde liegenden Recherchezeitraum nicht abgedeckt waren.

Alle 7 Studien wurden im Rahmen der regelhaften Aktualisierung der bibliografischen Recherche für den Abschlussbericht identifiziert. Hiervon wurden 3 Studien (Mittal 2011, Sahin 2011, Wong 2010) aufgrund fehlender Relevanz sicher ausgeschlossen. Die Dokumentation des jeweiligen Ausschlussgrundes findet sich in Anhang B. Bei Maas 2011 handelte es sich um eine relevante Evidenzsynthese. Da im Rahmen von Berichten auf Basis von Evidenzsynthesen die Nachrecherche dazu dient, die Ergänzungsrecherche nach Primärliteratur zu aktualisieren, wurde diese Arbeit nicht zur Ergebnisextraktion genutzt. Sie diente vielmehr der Identifikation weiterer Primärstudien und wurde darüber hinaus in der Diskussion (siehe Abschnitt 6.1.3) gewürdigt. Die Studien Deleau 2011 und Fiocchi 2011 erfüllten die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss und wurden in die Bewertung der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT einbezogen. Die Publikation

Wiering 2010 wurde der bereits im Rahmen des Vorberichts eingeschlossenen Studie Ruers 2009 zugeordnet.

6.2.3 Verweis auf andere qualitativ angemessene Unterlagen

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass aktuell an der Aktualisierung „einer S3-Leitlinie zur Versorgung von Patientinnen und Patienten mit kolorektalen Karzinomen“ gearbeitet würde. Zudem sollten „eine Reihe von Leitlinien und HTA-Berichten aus dem Ausland zur Versorgung von Patienten mit kolorektalen Karzinomen“ Berücksichtigung finden. Eine Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und insbesondere Validität wurde nicht genannt.

Eine Überprüfung der Website der AWMF bestätigte, dass eine Aktualisierung für die aktuell gültige S3-Leitlinie in Bearbeitung ist [93], eine aktualisierte Fassung lag jedoch zum Zeitpunkt der Fertigstellung des vorliegenden Berichts nicht vor.

Auch soll an dieser Stelle darauf hingewiesen sein, dass bereits im Rahmen des zur Stellungnahme gestellten Vorberichts Evidenzsynthesen in einem separaten Abschnitt der Diskussion gewürdigt wurden. Darüber hinaus erfolgte eine Dokumentation internationaler Empfehlungen hinsichtlich der PET bzw. PET/CT und der dem vorliegenden Bericht zugrunde liegenden Fragestellung. Beide Abschnitte wurden im Rahmen der Erstellung des Abschlussberichts um Informationen aus neueren Veröffentlichungen aktualisiert. Ein Anspruch auf Vollständigkeit wird für diese Einordnung der Ergebnisse des vorliegenden Berichts nicht erhoben.

Erfüllten solche Evidenzsynthesen bzw. Leitlinien die für die Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT formulierten Kriterien zum Einschluss, wurden diese im Rahmen der Erstellung des Vorberichts eingeschlossen und extrahiert. Dies traf jedoch nicht für die von den Stellungnehmenden genannten Dokumente [3,87,94,95] zu. Da im Rahmen von Berichten auf Basis von Evidenzsynthesen die Nachrecherche dazu dient, die Ergänzungsrecherche nach Primärliteratur zu aktualisieren, wurden Evidenzsynthesen, die im Rahmen der Nachrecherche identifiziert wurden, nicht zur Ergebnisextraktion genutzt. Sie dienen vielmehr der Identifikation weiterer Primärstudien (siehe Abschnitt 5.1.2.1) und sollten darüber hinaus in der Diskussion gewürdigt werden.

6.2.4 Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

6.2.4.1 Eingrenzung der berücksichtigten Population entspricht nicht der Beauftragung durch den G-BA

Eine stellungnehmende Organisation kritisierte mit Bezug auf den Ausschluss der Studie Sobhani 2008 aus der Nutzenbewertung die nicht sachgemäße Bearbeitung der Beauftragung durch den G-BA und führt aus: „Es gibt bei diesem Beratungsthema keine Beschränkung auf klinische Situationen mit begründetem Rezidivverdacht.“ Eine dem IQWiG vorliegende Konkretisierung besagt im Gegensatz dazu jedoch: „Nachweis von Rezidiven (bei

begründetem Verdacht) bei kolorektalen Karzinomen“. Folglich ist keine Änderung der Einschätzung hinsichtlich der Relevanz der Studie Sobhani 2008 für die zu bearbeitende Fragestellung des vorliegenden Berichts vorzunehmen. Im Übrigen sei darauf hingewiesen, dass diese Eingrenzung der zu betrachtenden Population bereits im vorläufigen Berichtsplan erfolgte und im Rahmen der hierzu erfolgten Anhörung keine diesbezüglichen Stellungnahmen abgegeben wurden.

6.2.4.2 Bewertung der PET bzw. PET/CT in der Indikation Rezidivstaging entspricht nicht der Beauftragung durch den G-BA

Die gleiche stellungnehmende Organisation merkte an, dass die Bewertung der PET bzw. PET/CT im Kontext des Rezidivstaging nicht Gegenstand „des Beratungsthemas des G-BA“ sei und damit die Ausführungen im Bericht zu diesem Thema „hinfällig“ seien. Eine dem IQWiG vorliegende Konkretisierung besagt im Gegensatz dazu: „Bestimmung des Tumorstadiums von rezidivierenden kolorektalen Karzinomen“. Ein Änderungsbedarf für den Abschlussbericht ergab sich nicht.

6.2.4.3 Vorwurf der Inkonsistenz in der Methodik

In einer Stellungnahme wird die Verwendung von Abstractdaten im Rahmen der Diskussion des Nutzens der PET bzw. PET/CT als „Inkonsistenz in der Methodik“ bezeichnet und ein einheitliches Vorgehen hinsichtlich der zum Tragen kommenden Anforderungen an Daten gefordert. Die Stellungnehmenden beziehen sich in diesem Fall auf den Abschnitt Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der Diskussion des Vorberichts bzw. vorliegenden Berichts, in dem die verfügbaren Informationen einer auf dem ASCO Annual Meeting 2011 vorgestellten Studie adressiert werden. Das IQWiG weist darauf hin, dass es sich hierbei um keine Inkonsistenz in der Methodik handelt. Die Diskussion einer wissenschaftlichen Arbeit dient der Einordnung der erarbeiteten Ergebnisse aus der Nutzenbewertung in einen Gesamtzusammenhang. In diesem Zusammenhang ist es durchaus üblich, bereits bekannte potenziell relevante Studien zu adressieren. Im gegebenen Fall liegt zum Zeitpunkt der Fertigstellung des vorliegenden Berichts noch keine Vollpublikation zu dieser Studie vor, die erst eine abschließende Einschätzung hinsichtlich ihrer Relevanz ermöglichen wird. Demgegenüber sind Studien, die den Kriterien zum Einschluss in die Bewertung genügen, in die systematische Bewertung, die ausschließlich im Ergebnisteil erfolgt, aufzunehmen. Im Übrigen sei darauf hingewiesen, dass die potenzielle Relevanz dieser Studie auch bereits von anderen Arbeitsgruppen betont wurde (siehe Abschnitt 6.1.4). Eine Änderung für den Abschlussbericht ergab sich nicht.

6.2.4.4 Bewertung der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT auf Basis von Evidenzsynthesen

Eine stellungnehmende Organisation fordert „eine genaue Prüfung der Zeiträume von Evidenzsynthesen“ auf Primärstudien mit der Begründung, dass „einzelne Evidenzsynthesen nicht das gleiche Indikationsgebiet wie der hier beauftragte Nutzenbericht betrachten“ und „sich damit Lücken ergeben“. Studien, auf die dieses Argument aus Sicht der

Stellungnehmenden zutrifft, wurden nicht genannt. Die betrachteten Indikationen im vorliegenden Bericht wurden bereits an anderer Stelle diskutiert (siehe 6.2.4.1 bzw. 6.2.4.2). Wie in Abschnitt 5.3.1.1 festgehalten, war die Indikation Rezidivstaging Gegenstand mehrerer in diesen Bericht eingeschlossenen Evidenzsynthesen. Hinsichtlich der Ergebnisse bzw. deren Einschätzung siehe Abschnitt 5.3.2. Darüber hinaus ist diese Methode Bestandteil der Allgemeinen Methoden des Instituts [96] und steht daher im Rahmen der Anhörung zum vorliegenden Bericht nicht zur Diskussion. Vielmehr müsste eine Kritik an dieser Methodik im Rahmen der Überarbeitung der Allgemeinen Methoden vorgebracht werden. Da es sich bei den eingeschlossenen Evidenzsynthesen gemäß den a priori formulierten Anforderungen um qualitativ hochwertige Publikationen handelt, wird davon ausgegangen, dass eine neue Bewertung für den durch die Evidenzsynthesen abgedeckten Zeitraum auf Basis von Primärstudien nicht zu anderen Schlussfolgerungen käme als die Bewertung auf Basis der Daten aus den eingeschlossenen Evidenzsynthesen. Eine Änderung für den Abschlussbericht ergab sich nicht.

6.2.4.5 Inkonsistenz der Analysen von Primärstudien und Evidenzsynthesen

In einer Stellungnahme wurde angenommen, dass hinsichtlich der berücksichtigten Studiendesigns der Studien in den eingeschlossenen Evidenzsynthesen und denjenigen, die für die metaanalytische Zusammenfassung des vorliegenden Berichts berücksichtigt wurden, eine zu behebbende Inkonsistenz vorliege. Während für die Evidenzsynthesen sowohl Studien mit prospektiver als auch retrospektiver Patientenrekrutierung akzeptiert würden, läge bei den durchgeführten Meta-Analysen des Berichts eine Einschränkung auf solche Studien mit ausschließlich prospektiver Patientenrekrutierung vor. Hier liegt offensichtlich ein Missverständnis vor. Tatsächlich wurden jeweils Studien mit direkten Vergleichen, unabhängig davon ob es sich um solche prospektiver oder aber retrospektiver Patientenrekrutierung handelte, einer gemeinsamen Informationssynthese zugeführt. Darüber hinaus sei darauf hingewiesen, dass im Rahmen der Erstellung des Vorberichts lediglich 3 Studien (Fukunaga 2005, Rosa 2004, Selzner 2004) mit prospektiven Elementen identifiziert wurden. Um weiteren Missverständnissen hinsichtlich der in den Meta-Analysen aggregierten Daten vorzubeugen, wurde Abschnitt 5.3.5 ergänzt.

6.2.4.6 Ergänzung der diagnostischen Güte anderer Verfahren

Durch eine stellungnehmende Organisation wurde kritisiert, dass im Rahmen der Bewertung der diagnostischen Güte Evidenzsynthesen, „die ausschließlich die Alternativverfahren wie CT oder MRT analysieren“, keine Berücksichtigung finden. Solche Daten sollten Eingang in die quantitativen Analysen finden. Die von den Stellungnehmenden geforderte Methodik der indirekten Vergleiche wurde bereits im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht PET und PET/CT bei Ovarialkarzinom diskutiert [97] und soll an dieser Stelle lediglich der Vollständigkeit halber wiederholt werden. Die Methodik der indirekten Vergleiche birgt ein erhebliches Verzerrungspotenzial. Einerseits finden diese Vergleiche kaum zeitlich parallel statt. Zeitliche Verschiebungen können aber in Veränderungen in der Durchführung der Indextests oder Referenztests oder der verabreichten Medikamente, durchgeführten

Operationen etc. resultieren, was zu Verzerrungen in den Ergebnissen zur diagnostischen Güte führen kann [98]. Noch wesentlicher ist aber andererseits die Tatsache, dass indirekte Vergleiche immer auf unterschiedlichen Patientenkollektiven basieren, was ein erhebliches Verzerrungspotenzial bedingt durch klinische und methodische Heterogenität birgt. Ein aktueller HTA-Bericht des NHS zur Rezidiverkennung bei Brustkrebs wendet die gleiche Methode wie das IQWiG an und kommentiert die Problematik indirekter Vergleiche ausführlich [98]. Im vorliegenden Bericht wurden daher ausschließlich die direkten Vergleiche der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren für die Bewertung der diagnostischen Güte analysiert.

6.2.5 Sonstiges

6.2.5.1 Ausschluss von Dokumenten

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass der Ausschluss der Publikation Wiering 2007 [99] „trotz der Angabe der Ausschlussgründe (E1a, E4b, E1c) nicht nachvollziehbar“ sei. Die Recherchen für die Nutzenbewertung und die Bewertung der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT wurden gleichzeitig durchgeführt. Die resultierenden Treffer wurden gemeinsam hinsichtlich ihrer Relevanz für die einzelnen Fragestellungen gesichtet. Gegeben den Fall, dass ein Kriterium zum Einschluss für die jeweilige Fragestellung nicht erfüllt war, wurde dieses dokumentiert. Dabei erfolgt jeweils eine Beschränkung auf die Dokumentation eines zutreffenden Ausschlussgrundes, auch wenn weitere Kriterien nicht erfüllt sind. Der Ausschlussgrund E4b wurde dokumentiert, weil es sich offensichtlich um keine Evidenzsynthese handelt. Die Studie wurde für die Nutzenbewertung (E1a) bzw. die Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte (E1c) der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien nicht als relevant klassifiziert, da basierend auf dem Volltext nicht geschlossen werden kann, dass es sich um eine Population mit einem begründeten Verdacht auf ein Rezidiv handelt. Es finden sich keine Angaben, dass die im Fokus der Studie stehenden Lebermetastasen ausschließlich oder aber wenigstens überwiegend Ausdruck eines Rezidivs des kolorektalen Karzinoms sind. Ein Änderungsbedarf für den Abschlussbericht ergab sich nicht.

Die gleiche stellungnehmende Organisation äußerte Unverständnis für die Dokumentation der Ausschlussgründe E5a und E5c für die beiden Referenzen der Autorengruppe Arulampalam et al. aus dem Jahr 2001 (siehe Abschnitt Ausgeschlossene Evidenzsynthesen im Anhang B) und verwies auf die Verfügbarkeit der Volltexte zu diesen beiden Dokumenten. Hintergrund der getroffenen Einschätzung ist, dass in diesen beiden jeweils ausgeschlossenen Evidenzsynthesen über die recherchierten Studien hinaus bisher nicht publizierte Daten präsentiert wurden. Diese entsprachen jedoch nicht den unter 4.2.1.5 bzw. 4.2.3.5 a priori definierten Kriterien zum Einschluss in die jeweiligen Bewertungen des vorliegenden Berichts. Ein Änderungsbedarf für den Abschlussbericht ergab sich nicht.

Im Zusammenhang mit der Dokumentation zum Ausschluss von Dokumenten kritisierten die Stellungnehmenden den Ausschluss von Informationsquellen aufgrund der dokumentierten

Nichtbeschaffbarkeit von Volltexten bei gleichzeitiger Hinterlegung einer URL mit Verlinkung auf einen Volltext. Betroffen sind die im Vorbericht auf den Seiten 148 und 149 Referenzen / Referenzpaare 22 und 23 bzw. 27 bzw. 29 und 30. Die Überprüfung der kritisierten Referenzen ergab, dass hinsichtlich der Dokumentation (nicht jedoch hinsichtlich des Ausschlusses) ein Fehler vorlag. Für die Referenzen 22, 27, 29 und 30 wäre der im Rahmen der Informationsbeschaffung identifizierte Datenbankeintrag zu dokumentieren gewesen, der auf das eigentlich interessierende Dokument, den Volltext, verweist und unter der Referenz 23 bzw. 31 im Vorbericht dokumentiert ist. Da ein reiner Datenbankeintrag nicht die Kriterien zum Einschluss in den vorliegenden Bericht erfüllt, wurden diese Dokumente mit dem Ausschlussgrund E5b (kein Volltext verfügbar) versehen. Die verlinkten Volltexte (Referenz 23 bzw. 31) wurden dann im nächsten Schritt hinsichtlich ihrer Relevanz überprüft und sofern zutreffend mit einem Ausschlussgrund versehen (Referenz 23 bzw. 31). Für den Abschlussbericht wurden die betreffenden Referenzen korrigiert (siehe Anhang B).

6.2.5.2 Inkorrekte Verwendung des Begriffs *Subindikation*

Eine stellungnehmende Organisation wies darauf hin, dass die im Vorbericht erfolgte Verwendung des Begriffs *Subindikation* inkorrekt sei. Im Rahmen der Erstellung des Vorberichts wurde der Begriff *Subindikation* an mehreren Stellen für die nähere Kategorisierung der von den Studienautoren berichteten Datenreihen zu bestimmten Körperregionen (beispielsweise Lokalrezidive, Fernmetastasen, Lebermetastasen) im Rahmen der Rezidivdiagnostik verwendet. Für den Abschlussbericht wurde deshalb in den zutreffenden Textabschnitten eine Formulierung gewählt, die eine korrekte Einordnung der berichteten Daten erlaubt: *Region*.

7 Fazit

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

Die erweiterte Fragestellung des Berichts hinsichtlich der diagnostischen und prognostischen Güte wurde anhand der Daten aus 5 eingeschlossenen Evidenzsynthesen und 13 durch die Ergänzungsrecherche identifizierten Primärstudien beantwortet. Den Daten lag mehrheitlich ein hohes Verzerrungspotenzial zugrunde. Die auf vergleichenden diagnostischen Studien aus beiden Informationsquellen beruhenden bivariaten Meta-Analysen zeigen für die Erkennung von Rezidiven (unabhängig von der Region), die Erkennung von Lokalrezidiven und die Erkennung von Fernmetastasen eine höhere Testgüte für die gemeinsam betrachtete PET und PET/CT gegenüber einer konventionellen Diagnostik. Letztere bestand überwiegend aus der CT. Für die Erkennung von Lebermetastasen zeigen die Ergebnisse der bivariaten Meta-Analysen eine vermutlich höhere Testgüte der PET bzw. PET/CT gegenüber einer Diagnostik mit der CT bzw. einer nicht näher differenzierten konventionellen Diagnostik. Auf der Basis der wenigen Studien mit hohem Verzerrungspotenzial zur Erkennung von Lungen- bzw. extrahepatischen Metastasen können für diese beiden Regionen keine belastbaren Aussagen zur Testgüte abgeleitet werden.

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

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

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

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

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

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

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.

Wiering B, Adang EMM, Van der Sijp JRM, Roumen RM, De Jong KP, Comans EFI et al. Added value of positron emission tomography imaging in the surgical treatment of colorectal liver metastases. Nucl Med Commun 2010; 31(11): 938-944.

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.

8.3 Primärstudien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte**Bellomi 2007**

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 2004

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.

Deleau 2011

Deleau C, Buecher B, Rousseau C, Kraeber-Bodéré F, Flamant M, Des Varannes SB et al. Clinical impact of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scan/computed tomography in comparison with computed tomography on the detection of colorectal cancer recurrence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23(3): 275-281.

Even-Sapir 2001

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.

Fiocchi 2011

Fiocchi F, Iotti V, Ligabue G, Malavasi N, Luppi G, Bagni B et al. Role of carcinoembryonic antigen, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography-computed tomography in the evaluation of patients with suspected local recurrence of colorectal cancer. *Clin Imaging* 2011; 35(4): 266-273.

Fiocchi F, Iotti V, Ligabue G, Pecchi A, Luppi G, Bagni B et al. Contrast-enhanced MRI and PET-CT in the evaluation of patients with suspected local recurrence of rectal carcinoma. *Radiol Med (Torino)* 2010; 115(6): 906-919.

Fukunaga 2005

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 2005

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 2009

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 2005

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.

Liu 2009

Liu YN, Huang MX, An Q, Wei JM. The impact of PET/CT on therapeutic strategy of patients with colorectal cancer metastasis. *Hepatogastroenterology* 2009; 56(93): 968-970.

Moore 2003

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 2007

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 2009

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 2004

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

Scott 2008

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 2004

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 2006

Shen YY, Liang JA, Chen YK, Tsai CY, Kao CH. Clinical impact of ^{18}F -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.

Smeets 2010

Smeets P, Ham H, Ceelen W, Boterberg T, Verstraete K, Goethals I. Differentiation between peri-anastomotic inflammatory changes and local recurrence following neoadjuvant radiochemotherapy surgery for colorectal cancer using visual and semiquantitative analysis of PET-CT data. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54(3): 327-332.

Sun 2009

Sun L, Guan YS, Pan WM, Luo ZM, Wei JH, Zhao L et al. Clinical value of F-FDG PET/CT in assessing suspicious relapse after rectal cancer resection. *World J Gastrointest Oncol* 2009; 1(1): 55-61.

Votrubova 2006

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. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Baras N, Barnes B, Bertz J et al. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: Robert Koch-Institut; 2012. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?__blob=publicationFile.
2. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; German modification. Köln: DIMDI; 2011. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icd-10-gm/version2011/systematik>.
3. 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.
4. 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>.
5. National Institute of Clinical Excellence. Guidance on cancer services: improving outcomes in colorectal cancers; manual update. London: NICE; 2004. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CSGCCfullguidance.pdf>.
6. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Ed). Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill Professional; 2001.
7. Ahnen DJ, Macrae FA. Clinical manifestations, diagnosis, and staging of colorectal cancer [online]. In: UpToDate. 13.12.2010 [Zugriff: 28.07.2011]. URL: <http://www.uptodate.com>.
8. Wittekind C, Meyer HJ. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010.
9. 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.
10. Deutsche Forschungsgemeinschaft. PET-CT [online]. 09.02.2005 [Zugriff: 29.10.2009]. URL: http://www.dfg.de/download/pdf/foerderung/programme/wgi/pet_ct_stellungnahme_050209.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.01.2012 [Zugriff: 03.05.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-598/VerfO_2012-01-19.pdf.
12. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making 1991; 11(2): 88-94.

13. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen. *Nuklearmedizin* 1989; 28: 255-260.
14. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin.Trials* 1986; 7(3): 177-188.
24. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
25. Leemis LM, Trivedi KS. A comparison of approximate interval estimators for the Bernoulli parameter. *Am Stat* 1996; 50(1): 63-68.
26. 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.
27. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332.

28. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-64.
29. Hotelling H. The generalization of student's ratio. *Ann Math Statist* 1931; 2(3): 360-378.
30. Takwoingi Y. Diagnostic test accuracy meta-analysis: bivariate and HSROC models; SAS macro [online]. 30.07.2010 [Zugriff: 16.01.2012]. URL: http://srdta.cochrane.org/sites/srdta.cochrane.org/files/uploads/METADAS_v1.3_txt.txt.
31. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, Harbord RM, Y. T. Chapter 10: analysing and presenting results [online]. In: Cochrane Collaboration. *Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy: version 1.0*. 23.12.2011 [Zugriff: 15.11.2011]. URL: <http://srdta.cochrane.org/sites/srdta.cochrane.org/files/uploads/Chapter%2010%20-%20Version%201.0.pdf>.
32. Chew V. Confidence, prediction, and tolerance regions for the multivariate normal distribution. *J Am Stat Assoc* 1966; 61(315): 605-617.
33. Owen A. Empirical likelihood ratio confidence-regions. *Ann Stat* 1990; 18(1): 90-120.
34. 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>.
35. 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.
36. Hayes. *Positron emission tomography (PET) for colorectal cancer*. Lansdale: Hayes; 2000.
37. 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>.
38. FDG positron emission tomography in colorectal cancer. *Tecnologica MAP Suppl* 2000: 6-8.
39. 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.
40. 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.
41. 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.

42. 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>.
43. 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>.
44. 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.
45. 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.
46. Maas M, Rutten IJ, Nelemans PJ, Lambregts DM, Cappendijk VC, Beets GL et al. What is the most accurate whole-body imaging modality for assessment of local and distant recurrent disease in colorectal cancer? A meta-analysis: imaging for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(8): 1560-1571.
47. Brush J, Boyd K, Chappell F, Crawford F, Dozier M, Fenwick E et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011; 15(35): iii-iv, 1-192.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Ojen WJG. Utility of FDG-PET scan on the selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases [online]. In: [Clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). 30.08.2005 [Zugriff: 20.12.2010]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00119899>.

52. Wiering B, Adang EMM, Van der Sijp JRM, Roumen RM, De Jong KP, Comans EFI et al. Added value of positron emission tomography imaging in the surgical treatment of colorectal liver metastases. *Nucl Med Commun* 2010; 31(11): 938-944.
53. 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).
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Deleau C, Buecher B, Rousseau C, Kraeber-Bodéré F, Flamant M, Des Varannes SB et al. Clinical impact of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scan/computed tomography in comparison with computed tomography on the detection of colorectal cancer recurrence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23(3): 275-281.
59. Fiocchi F, Iotti V, Ligabue G, Malavasi N, Luppi G, Bagni B et al. Role of carcinoembryonic antigen, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography-computed tomography in the evaluation of patients with suspected local recurrence of colorectal cancer. *Clin Imaging* 2011; 35(4): 266-273.
60. Fiocchi F, Iotti V, Ligabue G, Pecchi A, Luppi G, Bagni B et al. Contrast-enhanced MRI and PET-CT in the evaluation of patients with suspected local recurrence of rectal carcinoma. *Radiol Med (Torino)* 2010; 115(6): 906-919.
61. 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.
62. 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.
63. 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.

64. 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.
65. 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.
66. Liu YN, Huang MX, An Q, Wei JM. The impact of PET/CT on therapeutic strategy of patients with colorectal cancer metastasis. *Hepatogastroenterology* 2009; 56(93): 968-970.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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. *Nuklearmedizin* 2004; 43(4): 135-140.
71. 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.
72. 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.
73. Smeets P, Ham H, Ceelen W, Boterberg T, Verstraete K, Goethals I. Differentiation between peri-anastomotic inflammatory changes and local recurrence following neoadjuvant radiochemotherapy surgery for colorectal cancer using visual and semiquantitative analysis of PET-CT data. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54(3): 327-332.
74. Sun L, Guan YS, Pan WM, Luo ZM, Wei JH, Zhao L et al. Clinical value of F-FDG PET/CT in assessing suspicious relapse after rectal cancer resection. *World J Gastrointest Oncol* 2009; 1(1): 55-61.

75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalen Karzinom: Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); Auftrag D06-01C [online]. 29.08.2011 [Zugriff: 08.09.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/D06-01C_Vorbericht_PET_und_PET-CT_bei_rezidivierendem_kolorektalen_Karzinom.pdf.
80. Chan A, Altman DG. Identifying outcome reporting bias in randomised trials on PubMed: review of publications and survey of authors. *BMJ* 2005; 330(7494): 753.
81. Chan A, Hróbjartsson A, Haahr M, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004; 291(20): 2457-2465.
82. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA* 2009; 302(9): 977-984.
83. Kirkham J, Dwan K, Altman DG, Gamble C, Dodd S, Smyth R et al. The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ* 2010; 340: c365.
84. Oyen WJG (Radboud University Nijmegen Medical Centre: Department of Nuclear Medicine). RE: Your paper in *J Nucl Med* (2009). E-Mail an Schröer-Günther M (IQWiG). 11.12.2011.
85. Moulton C, Levine MN, Law C, Hart R, Ruo L, Gu C et al. An Ontario Clinical Oncology Group (COG) randomized controlled trial (RCT) assessing FDG PET/CT in resectable liver colorectal adenocarcinoma metastases (CAM). *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl): Abstract 3520.

86. Moulton C, Levine MN, Law C, Hart R, Ruo L, Gu C et al. Survival analysis of PETCAM: a multicenter randomized controlled trial of PET/CT versus no PET/CT for patients with resectable liver colorectal adenocarcinoma metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30(Suppl): Abstract 390.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. Chan K, Welch S, Walker-Dilks C, Raifu A. Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in colorectal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24(4): 232-249.
92. National Institute of Clinical Excellence. Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer; full guideline [online]. 11.2011 [Zugriff: 06.02.2012]. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13597/56957/56957.pdf>.
93. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Kolorektales Karzinom: Registernummer 021 - 007OL [online]. In: AWMF online: angemeldete Leitlinien. [Zugriff: 01.06.2012]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/021-007OL.html>.
94. 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).
95. 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.

96. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 26.10.2011]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.

97. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ovarialkarzinom: Abschlussbericht; Auftrag D06-01I [online]. 27.03.2012 [Zugriff: 23.05.2012]. (IQWiG-Berichte; Band 123). URL: https://www.iqwig.de/download/D06-01I_Abschlussbericht_PET_und_PET-CT_bei_Ovarialkarzinom.pdf.

98. Pennant M, Takwoingi Y, Pennant L, Davenport C, Fry-Smith A, Eisinga A et al. A systematic review of positron emission tomography (PET) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for the diagnosis of breast cancer recurrence. *Health Technol Assess* 2010; 14(50): 1-103.

99. 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.

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

- EMBASE 1980 to 2011 October 20

| # | 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) 1948 to October Week 2 2011
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update October 20, 2011
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations October 20, 2011

| # | 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 |
|--------|---|
| #1 | 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]) |
| #2 | Search pet[TIAB] OR petscan[TIAB] OR positron[TIAB] |
| #3 | Search pet*[TIAB] and (deoxy*[TIAB] OR fluor*[TIAB] OR fdg*[TIAB] OR tracer*[TIAB]) |
| #4 | Search #1 AND (#2 OR #3) |
| #5 | Search #4 NOT medline[sb] |

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 10, 2011
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 10, 2011
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 4, 2011
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 4, 2011

| 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 gesichteten Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen

Bezeichnung der Ausschlussgründe:

E1 bis E5: 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 (sofern kein anderer Ausschlussgrund vergeben wurde).

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

Gesichtete Primärstudien (N = 386)

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. Ainsworth A, Pless T, Petersen H, Svolgaard B, Hoeilund-Carlsen PF, Nielsen H. Evaluation of PET/CT, EUS and laparoscopic ultrasonography in the preoperative assessment of resectability in patients with liver tumors. *HPB* (Oxford) 2010; 12(Suppl 1): 85. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
5. 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**
6. Amin A, Jha M, Reddy A. The role of positron emission tomography in patients with colorectal cancer. *Surg Endosc* 2011; 25(Suppl 1): S266. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
7. 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**

8. 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**
9. 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**
10. 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**
11. 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**
12. 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**
13. Bacigalupo L, Aufort S, Eberle MC, Assenat E, Ychou M, Gallix B. Assessment of liver metastases from colorectal adenocarcinoma following chemotherapy: SPIO-MRI versus FDG-PET/CT. *Radiol Med (Torino)* 2010; 115(7): 1087-1100. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
14. 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**
15. Bamba Y, Itabashi M, Kameoka S. Management of local recurrence of colorectal cancer: the role of PET/CT. *Abdom Imaging* 2011; 36(3): 322-326. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
16. 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**
17. 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**
18. 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**

19. 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**
20. 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**
21. 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**
22. 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**
23. 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**
24. Boswell W, Wiesmann H, White D, Smethurst A. PET CT in the pre-operative assessment of colorectal liver metastases. *Nucl Med Commun* 2011; 32(5): 436-437. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
25. 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**
26. Briggs RH, Chowdhury FU, Lodge JP, Scarsbrook AF. Clinical impact of FDG PET-CT in patients with potentially operable metastatic colorectal cancer. *Clin Radiol* 2011; 66(12): 1167-1174. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
27. 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**
28. 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**

29. 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**
30. 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**
31. 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**
32. 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**
33. 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**
34. Carnaghi C, Tronconi MC, Rimassa L, Tondulli L, Zuradelli M, Rodari M et al. Utility of ¹⁸F-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**
35. Cascini GL, Avallone A, Delrio P, Guida C, Tatangelo F, Marone P et al. ¹⁸F-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**
36. 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**
37. Chen LB, Tong JL, Song HZ, Zhu H, Wang YC. ¹⁸F-DG PET/CT in detection of recurrence and metastasis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13(37): 5025-5029. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
38. 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**

39. 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**
40. Chua SC, Groves AM, Kayani I, Menezes L, Gacinovic S, Du Y et al. The impact of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(12): 1906-1914. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
41. 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**
42. 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**
43. 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**
44. Coha B, Radmilovic K, Gardasanic J, Dakovic M, Stefanic M, Latic A et al. Comparison of ¹⁸F-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**
45. Cohade C, Osman M, Leal J, Wahl RL. Direct comparison of ¹⁸F-FDG PET and PET/CT in patients with colorectal carcinoma. *J Nucl Med* 2003; 44(11): 1797-1803. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
46. 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**
47. 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**
48. 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**
49. 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**

50. 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**
51. 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**
52. Deleau C, Buecher B, Rousseau C, Kraeber-Bodéré F, Flamant M, Des Varannes SB et al. Clinical impact of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scan/computed tomography in comparison with computed tomography on the detection of colorectal cancer recurrence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23(3): 275-281. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**
53. 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**
54. 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**
55. 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**
56. 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**
57. 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**
58. 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**
59. 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**

60. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Schlag P, Hohenberger P, Irgartinger 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**
61. 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**
62. 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**
63. 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**
64. 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**
65. 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**
66. 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**
67. Eiber M, Fingerle AA, Brügel M, Gaa J, Rummeny EJ, Holzapfel K. Detection and classification of focal liver lesions in patients with colorectal cancer: retrospective comparison of diffusion-weighted MR imaging and multi-slice CT. *Eur J Radiol* 2011; 81(4): 683-691. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
68. 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**
69. Ercolani G, Zanello M, Rojas L, Ravaioli M, Cescon M, Gaudio MD et al. A prospective comparative evaluation of pre-and intraoperative imaging techniques in chemo-pretreated or not pretreated patients with colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 2011; 13(Suppl 2): 25-26. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

70. Eveno C, Pautrat K, Soyer P, Valleur P, Pocard M. False-positive FDG-PET in peritoneal carcinomatosis from colo-rectal cancer: the difference between radiological significance and clinical relevance. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(9): 866. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
71. 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**
72. 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**
73. 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**
74. 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**
75. 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**
76. 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**
77. 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**
78. Fiocchi F, Iotti V, Ligabue G, Malavasi N, Luppi G, Bagni B et al. Role of carcinoembryonic antigen, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography-computed tomography in the evaluation of patients with suspected local recurrence of colorectal cancer. *Clin Imaging* 2011; 35(4): 266-273. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**
79. Fiocchi F, Iotti V, Ligabue G, Pecchi A, Luppi G, Bagni B et al. Contrast-enhanced MRI and PET-CT in the evaluation of patients with suspected local recurrence of rectal carcinoma. *Radiol Med (Torino)* 2010; 115(6): 906-919. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**

80. Fischer MA, Nanz D, Hany T, Reiner CS, Stolzmann P, Donati OF et al. Diagnostic accuracy of whole-body MRI/DWI image fusion for detection of malignant tumours: a comparison with PET/CT. *Eur Radiol* 2011; 21(2): 246-255. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E2c**
81. 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**
82. 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**
83. 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**
84. 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,EPYc**
85. 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**
86. 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**
87. 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**
88. 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**
89. 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**

90. 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**
91. Georgiou P, Tan E, Chua S, Purkayasth S, Brown G, Tekkis P. Diagnostic precision of positron emission tomography compared to conventional diagnostic investigation in diagnosing recurrent colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(11): 1211. – **Ausschlussgrund: E4a,E5b,E4c**
92. Georgiou P, Tan E, Chua S, Purkayastha S, Brown G, Tekkis PP. Diagnostic precision of positron emission tomography compared to conventional diagnostic investigation in managing recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis* 2009; 11(Suppl 1): 10. – **Ausschlussgrund: E4a,E5b,E4c**
93. Georgiou PA, Tekkis PP, Chua S, Cook G, Constantinides VA, Antoniou A et al. Accuracy of ¹⁸F-FDG-PET/CT and MRI in predicting local tumour invasion within different pelvic compartments in recurrent and locally advanced primary rectal cancer. *Colorectal Dis* 2010; 12(Suppl s1): 9. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
94. Georgiou PA, Tekkis PP, Chua S, Cook G, Constantinides VA, Antoniou A et al. Diagnostic accuracy of 18-FDG-PET/CT and MRI in predicting local tumour invasion within different pelvic compartments in recurrent and locally advanced primary rectal cancer. *Colorectal Dis* 2010; 12(Suppl s3): 18. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
95. Glazer ES, Beaty K, Abdalla EK, Vauthey JN, Curley SA. Effectiveness of positron emission tomography for predicting chemotherapy response in colorectal cancer liver metastases. *Arch Surg* 2010; 145(4): 340-345. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
96. 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**
97. 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**
98. 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**
99. 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**
100. 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**

101. 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**
102. 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**
103. 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**
104. Gupta S, Heilbrun LK, Smith D, Shields AF, Philip PA. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) as a predictive biomarker in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl): e14120. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
105. 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**
106. Han A, Xue J, Zhu D, Zheng J, Yue J, Yu J. Clinical value of ¹⁸F-FDG PET/CT in postoperative monitoring for patients with colorectal carcinoma. *Cancer Epidemiol* 2011; 35(5): 497-500. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
107. 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**
108. Hebert JC. Positron emission tomography for colorectal cancer liver metastases: where's the value? *Arch Surg* 2010; 145(4): 345. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
109. Hendlisz A, Emonts P, Covas A, Ameye L, Paesmans M, Castany Prado Maria del Rosario R et al. Is positron emission tomography (PET) with FDG an early predictor of the RECIST morphological response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients (mCRC)? *J Clin Oncol* 2009; 27(15 Suppl): 2533. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
110. Herrmann K, Bundschuh RA, Rosenberg R, Schmidt S, Praus C, Souvatzoglou M et al. Comparison of different SUV-based methods for response prediction to neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer by FDG-PET and MRI. *Mol Imaging Biol* 2011; 13(5): 1011-1019. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
111. Hiraoka A, Kume M, Miyagawa M, Tazuya N, Ichiryu M, Ochi H et al. Diagnostic value of sonazoid for hepatic metastasis: comparison with FDG PET/CT. *Hepatogastroenterology* 2010; 57(102-103): 1237-1240. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
112. 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**

113. 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**
114. 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**
115. 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**
116. 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**
117. 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**
118. 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**
119. 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 Thermo-therapie von Lebermetastasen. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 2000; 172(7): 630-635. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
120. 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**
121. 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**
122. 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**
123. Huh J, Oh B, Joo J, Kim H, Kim Y. The predictive role of sequential FDG-PET/ CT in response of locally advanced rectal cancer to neoadjuvant chemoradiation. *Dis Colon Rectum* 2010; 53(4): 524. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
124. Huh JW, Min JJ, Lee JH, Kim HR, Kim YJ. The predictive role of sequential FDG-PET/CT in response of locally advanced rectal cancer to neoadjuvant chemoradiation. *Am J Clin Oncol* 18.03.2011 [Epub ahead of print]. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

125. Hundt W, La Fougère C, Vogtmann J, Steinbach S, Burbelko M, Tiling R. Evaluation of contrast medium enhancement and [¹⁸F]-FDG uptake of liver metastasis in PET/CT prior to therapy. *Eur J Radiol* 2011; 81(4): 652-657. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
126. 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**
127. Hur H, Kim NK, Yun M, Min BS, Lee KY, Keum KC et al. ¹⁸Fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography in assessing tumor response to preoperative chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer. *J Surg Oncol* 2011; 103(1): 17-24. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
128. 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**
129. Iagaru A, Kundu R, Jadvar H, Nagle D. Evaluation by ¹⁸F-FDG-PET of patients with anal squamous cell carcinoma. *Hell J Nucl Med* 2009; 12(1): 26-29. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
130. 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**
131. 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**
132. 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**
133. Imdahl A, Reinhardt MJ, Nitzsche EU, Mix M, Dingeldey A, Einert A et al. Impact of ¹⁸F-FDG-positron emission tomography for decision making in colorectal cancer recurrences. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385(2): 129-134. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**
134. 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 ¹⁸F-FDG-PET examination. *Hepatogastroenterology* 2008; 55(81): 46-49. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
135. 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 ¹⁸F-FDG-PET/CT by optimizing the iteration number for the image reconstruction. *Ann Nucl Med* 2008; 22(6): 465-473. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

136. 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 ¹⁸F-FDG PET/CT. *Ann Nucl Med* 2008; 22(1): 41-48. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
137. Ishikawa H, Watanabe A, Mukogawa T, Inoue T, Nishiwada S, Kunishige T et al. FDG-pet oriented surgery for recurrent colorectal cancer. *Gut* 2011; 60(Suppl 1): A66-A67. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
138. Ishikawa H, Watanabe A, Ohyama T, Mukogawa T, Inoue T, Kinoshita S et al. Clinical significance of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recurrent colorectal cancer. *Gut* 2009; 58(Suppl 1): A86. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
139. Israel O, Mor M, Guralnik L, Hermoni N, Gaitini D, Bar-Shalom R et al. Is ¹⁸F-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**
140. 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**
141. 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**
142. 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**
143. Janssen M, Lammering G, Aerts H, Buijssen J, Lambin P, IJers M. Dual PET-CT and perfusion-CT imaging in rectal cancer: correlation of FDG uptake with tumor perfusion. *Radiother Oncol* 2010; 96(Suppl 1): S385. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
144. Janssen M, Öllers M, Van Stiphout R, Van den Bogaard J, Buijssen J, Lambin P et al. PET-based pathological treatment response evaluation in rectal cancer: prediction and validation. *Radiother Oncol* 2010; 96(Suppl 1): S68-S69. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
145. Janssen MH, Öllers MC, Riedl RG, Van den Bogaard J, Buijssen 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**
146. Janssen MH, Öllers MC, Van Stiphout RG, Riedl RG, Van den Bogaard J, Buijssen J et al. PET-based treatment response evaluation in rectal cancer: prediction and validation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 82(2): 871-876. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

147. 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**
148. 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**
149. 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**
150. Jonas E, Nilsson H, Larsson J, Freedman J. Detection of colorectal cancer liver metastases: an assessment of four imaging modalities. *HPB (Oxford)* 2011; 13(Suppl 2): 24. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
151. 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**
152. 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**
153. 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**
154. 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**
155. 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**
156. 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**

157. 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**

158. 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**

159. 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**

160. 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**

161. 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**

162. Kau T, Reinprecht P, Eicher W, Lind P, Starlinger M, Hausegger KA. FDG PET/CT in the detection of recurrent rectal cancer. *Int Surg* 2009; 94(4): 315-324. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

163. 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**

164. Keogan MT, Lowe VJ, Baker ME, McDermott VG, Lysterly 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**

165. 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**

166. Kim DJ, Kim JH, Ryu YH, Jeon TJ, Yu JS, Chung JJ. Nodal staging of rectal cancer: high-resolution pelvic MRI versus ¹⁸F-FDGPET/CT. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35(5): 531-534. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

167. 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**

168. 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**

169. 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**

170. Kochhar R, Liong S, Manoharan P. The role of FDG PET/CT in patients with colorectal cancer metastases. *Cancer Biomark* 2010; 7(4): 235-248. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

171. 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**

172. 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**

173. 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**

174. 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**

175. Korytko TP, Kim EY, Congeni JP, Bloomston M, Mayr NA. Positron emission tomography response as an outcome predictor after ⁹⁰Y liver microsphere brachytherapy for metastatic colorectal carcinoma. *Brachytherapy* 2010; 9(Suppl 1): S43-S44. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

176. 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**

177. 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**

178. 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**

179. 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

180. 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**

181. 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**

182. 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**

183. 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**

184. Kume M, Mizukami Y, Hiraoka A, Tazuya N, Hidaka S, Uehara T et al. Comparison with contrast enhance ultrasonography with sonazoid and FDG PET-CT for hepatic metastasis from gastrointestinal tract cancer. *Gastroenterology* 2010; 138(5 Suppl 1): S187. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

185. Kundel Y, Brenner B, Asman Y, Vaserberg N. The role of postoperative PET-CT in the evaluation of patients with high-risk stage III colon cancer (CC). *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl): e14089. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

186. 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**

187. Kyoto Y, Momose M, Kondo C, Itabashi M, Kameoka S, Kusakabe K. Ability of ¹⁸F-FDG PET/CT to diagnose recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA concentrations. *Ann Nucl Med* 2010; 24(5): 395-401. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E3c**

188. Lacin S, Kucuk O, Elhan A, Gecim E. SIRT treatment enhances the survival in colorectal cancer patients with isolated liver metastases. *Colorectal Dis* 2010; 12(Suppl s3): 42. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

189. Lacin S, Kucuk O, Gecim E. ¹⁸F-FDG PET/CT for preoperative staging in patients with rectal cancer. *Colorectal Dis* 2010; 12(Suppl s3): 14. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

190. 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

191. Lambrecht M, Deroose C, Roels S, Mortelmans L, Penninckx F, Van Cutsem E et al. The role of ¹⁸FDG-PET-CT in response prediction before, during and after neoadjuvant chemoradio-therapy for rectal cancer. *Radiother Oncol* 2010; 94(Suppl 1): S13. –

Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c

192. Lambrecht M, Deroose C, Roels S, Vandecaveye V, Penninckx F, Sagaert X et al. The use of FDG-PET/CT and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for response prediction before, during and after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Acta Oncol* 2010; 49(7): 956-963. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

193. Lammering G, Janssen MHM, IJers MC, Riedl RG, Van den Bogaard J, Van Stiphout RGPM et al. The value of PET-CT during radiochemotherapy in the tumour response prediction for rectal cancer. *European Journal of Cancer Supplements* 2009; 7(2): 328. –

Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c

194. Lammering G, Van Stiphout R, Janssen M, Van den Bogaard J, Leccisotti L, Coco C et al. A novel nomogram based on clinical and PET variables to accurately predict the tumor response to radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: towards individualized treatment. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 1): i59. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

195. 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**

196. 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**

197. Lau L, Kwok M, Lee ST, Goodwin M, Surendran V, Fink M et al. ¹⁸F-FDG PET for colorectal liver metastases: total glycolytic volume and metabolic tumor volume predicts prognosis. *HPB (Oxford)* 2011; 13(Suppl 3): 146-147. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

198. 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**

199. Lee JH, Park SG, Jee KN, Park DG, Namgung H, Song IH. Performance of FDG PET/CT in postoperative colorectal cancer patients with a suspected recurrence and a normal CEA level. *Nucl Med Commun* 2010; 31(6): 576-582. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E3c**

200. Lee JW, Kim SK, Lee SM, Moon SH, Kim TS. Detection of hepatic metastases using dual-time-point FDG PET/CT scans in patients with colorectal cancer. *Mol Imaging Biol* 2011; 13(3): 565-572. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
201. 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**
202. 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**
203. Leibold T, Akhurst TJ, Chessin DB, Yeung HW, Macapinlac H, Shia J et al. Evaluation of ¹⁸F-FDG-PET for early detection of suboptimal response of rectal cancer to preoperative chemoradiotherapy: a prospective analysis. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(10): 2783-2789. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
204. 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**
205. Liberale G, Lecocq C, Garcia C, Muylle K, Covas A, Andry G et al. The role of FDG PET (CT) for diagnosis of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *European Journal of Cancer Supplements* 2009; 7(2): 169. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
206. 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**
207. 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**
208. Liska D, Ding P, Goodman KA, Saltz L, Guillem JG, Paty P et al. Patterns of recurrence in rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy and TME. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl): 3644. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
209. 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**

210. Liu RS. Clinical application of [C-11]acetate in oncology. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(4): 185. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
211. Liu YN, Huang MX, An Q, Wei JM. The impact of PET/CT on therapeutic strategy of patients with colorectal cancer metastasis. *Hepatogastroenterology* 2009; 56(93): 968-970. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**
212. Liu ZY, Chang ZH, Lu ZM, Guo QY. Early PET/CT after radiofrequency ablation in colorectal cancer liver metastases: is it useful? *Chin Med J (Engl)* 2010; 123(13): 1690-1694. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
213. 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**
214. 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**
215. 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**
216. 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**
217. Luboldt W, Volker T, Wiedemann B, Zöphel K, Wehrmann U, Koch A et al. Detection of relevant colonic neoplasms with PET/CT: promising accuracy with minimal CT dose and a standardised PET cut-off. *Eur Radiol* 2010; 20(9): 2274-2285. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
218. 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**
219. 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**

220. Mak D, Joon DL, Chao M, Wada M, Joon ML, See A et al. The use of PET in assessing tumor response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Radiother Oncol* 2010; 97(2): 205-211. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
221. 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**
222. 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**
223. 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**
224. Martoni AA, Di Fabio F, Pinto C, Castellucci P, Pini S, Ceccarelli C et al. Prospective study on the FDG-PET/CT predictive and prognostic values in patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy and radical surgery for locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2011; 22(3): 650-656. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
225. 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**
226. 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**
227. Metrard G, Morel O, Girault S, Soulie P, Guerin-Meyer V, Lorimier G et al. Impact of ¹⁸F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in recurrent colorectal cancer [Französisch]. *Médecine Nucléaire* 2009; 33(9): 547-552. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E3c**
228. Metser U, You J, McSweeney S, Freeman M, Hendler A. Assessment of tumor recurrence in patients with colorectal cancer and elevated carcinoembryonic antigen level: FDG PET/CT versus contrast-enhanced 64-MDCT of the chest and abdomen. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194(3): 766-771. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E3c**
229. 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**
230. Mittal BR, Senthil R, Kashyap R, Bhattacharya A, Singh B, Kapoor R et al. ¹⁸F-FDG PET-CT in evaluation of postoperative colorectal cancer patients with rising CEA level. *Nucl Med Commun* 2011; 32(9): 789-793. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E2c**

231. Moehler M, Dimitrakopoulou-Strauss A, Gutzler F, Raeth U, Strauss LG, Stremmel W. ¹⁸F-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,EPYc**
232. 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**
233. 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**
234. 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,E2c**
235. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Younsi N, Petegnief Y, De Beco V et al. Detection of recurrent colorectal carcinoma by ¹⁸F-FDG: comparison of the clinical performances of FDG PET and FDG CDET. *Nucl Med Commun* 2004; 25(2): 105-113. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
236. Montravers F, Grahek D, Younsi N, Kerrou K, Gausachs L, Talbot JN. Coincidence detection camera; II: oncology ¹⁸F-FDG experience with more than 200 patients [Französisch]. *Revue Europeenne de Technologie Biomedicale* 1998; 20(7): 132-141. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,EPYc**
237. 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**
238. 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**
239. 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**
240. 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**

241. 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

242. 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

243. 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

244. 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**

245. 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**

246. 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**

247. 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**

248. Palma P, Conde-Muñoz R, Rodríguez-Fernández A, Segura-Jiménez I, Sánchez-Sánchez R, Martín-Cano J et al. The value of metabolic imaging to predict tumour response after chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol* 2010; 5(1): 119. –

Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c

249. Palma P, Muñoz RC, Jiménez IS, Rodríguez A, Del Moral R, Zurita M et al. Use of molecular imaging to predict response after preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Colorectal Dis* 2009; 11(Suppl 2): 24. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

250. Palma P, Segura I, Conde R, Rodríguez A, Del Moral R, González E et al. Chemoradiation response monitoring in locally advanced rectal cancer: role of ¹⁸F-FDG PET. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 1): i58. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

251. 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**

252. 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**
253. 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**
254. 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**
255. Pecking AP, Corone-Mechelany C, Alberini JL, Gutman F, Sarandi F, Bertrand-Kermorgant F et al. Positrons Emission Tomography (PET) using ¹⁸FDG 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**
256. Petersen H, Nielsen MJ, Hoilund-Carlsen M, Gerke O, Vach W, Hoilund-Carlsen PF. PET/CT may change diagnosis and treatment in cancer patients. *Dan Med Bull* 2010; 57(9): A4178. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
257. Philip PA, Gupta S, Heilbrun L, Smith D, El-Rayes B, Shields A. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) as a prognostic and predictive biomarker in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2009; 27(15 Suppl): e15037. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
258. 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**
259. Pinto C, Di Fabio F, Pini S, Cuicchi D, Iacopino B, Di Tullio P et al. Predictive role of ¹⁸F-FDG-PET in locally advanced rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy (Bologna project). *European Journal of Cancer Supplements* 2009; 7(2): 335. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
260. Pommeri F, Pucciarelli S, Maretto I, Zandona M, Del Bianco P, Amadio L et al. Prospective assessment of imaging after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Surgery* 2011; 149(1): 56-64. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
261. 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**

262. Powell GA, Haughton DN, Bartlett R, Pathak S, Malik HZ, Fenwick SW et al. Does FDG-PET improve selection in patients coming to hepatectomy (HPX) for colorectal liver metastases (CRLM)? *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(9): 898. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

263. 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**

264. Ramos E, Valls C, Martinez L, Lladó L, Torras J, Ruiz S et al. Preoperative staging of patients with liver metastases of colorectal carcinoma: does PET/CT really add something to multidetector CT? *Ann Surg Oncol* 2011; 18(9): 2654-2661. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

265. 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**

266. 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**

267. Riedl CC, Akhurst T, Larson S, Stanziale SF, Tuorto S, Bhargava A et al. ¹⁸F-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**

268. 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**

269. 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**

270. 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**

271. Rojas Llimpe F, Di Fabio F, Ercolani G, Giampalma E, Serra C, Castellucci P et al. Presurgical comparative imaging evaluation in patients with colorectal cancer liver metastasis (PROMETEO Study). *J Clin Oncol* 2009; 27(15 Suppl): e15010. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

272. Rojas Llimpe F, Di Fabio F, Ercolani G, Giampalma E, Serra C, Castellucci P et al. Prospective comparative study on pre-operative diagnostic accuracy of different imaging techniques in colorectal cancer patients with liver metastases candidates to surgical resection (Italian PROMETEO study). *European Journal of Cancer Supplements* 2009; 7(2): 348. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
273. Rojas Llimpe F, Di Fabio F, Giorgio EG, Giampalma E, Serra C, Castellucci P et al. Diagnostic accuracy of five imaging procedures before surgery in chemo-naive (group A) or chemo-pretreated (group B) patients with colorectal liver metastases (Italian prometeo study). *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 6): vi77-vi78. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
274. Rojas Llimpe FL, Di Fabio F, Ercolani G, Serra C, Castellucci P, Pini S et al. Presurgical diagnostic accuracy of five imaging procedures in chemotherapy-naive (group A) or chemotherapy-pretreated (group B) patients with colorectal liver metastases (Italian PROMETEO Study). *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl): 3621. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
275. 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**
276. 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**
277. 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. *Nuklearmedizin* 2004; 43(4): 135-140. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**
278. Ruers T, Wiering B, Krabbe P, Van der Sijp J, Roumen R, De Jong K et al. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with FDG-PET: results of the randomized Dutch polem study. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 1): i26. – **Ausschlussgrund: E5a,E4b,E4c**
279. Ruers T, Wiering B, Krabbe P, Van der Sijp J, Roumen R, De Jong K et al. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with FDG-PET: a randomized multicentre study. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(9): 841. – **Ausschlussgrund: E5a,E4b,E4c**
280. Ruers T, Wiering B, Paul K, Van der Sijp J, Roumen R, De Jong K et al. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with FDG-pet: a randomized multicentre study. *Ann Oncol* 2009; 20(Suppl 7): 21. – **Ausschlussgrund: E5a,E4b,E4c**

281. 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**
282. 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**
283. 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**
284. 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**
285. Sahin DA, Agcaoglu O, Chretien C, Siperstein A, Berber E. The utility of PET/CT in the management of patients with colorectal liver metastases undergoing laparoscopic radiofrequency thermal ablation. *Ann Surg Oncol* 2011; 19(3): 80-85. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
286. 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**
287. 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**
288. Sasatomi T, Ogata Y. DWIBS (diffusion weighted whole body imaging with background signal suppression) scan for colorectal cancer and its evaluation: comparison with CT or PET scans. *J Clin Oncol* 2009; 27(15 Suppl): e15140. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
289. 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**
290. 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**

291. Schimmelpenning H, Leibecke T. Diagnostische Genauigkeit von serieller CT/MRT im Vergleich zur PET/CT bei vermuteten und bekannten Rezidiven kolorektaler Karzinome. *Coloproctology* 2010; 32(5): 298-299. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
292. 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**
293. 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,E3c**
294. 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**
295. 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**
296. 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**
297. 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**
298. 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**
299. Seo HJ, Kim MJ, Lee JD, Chung WS, Kim YE. Gadoxetate disodium-enhanced magnetic resonance imaging versus contrast-enhanced ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of colorectal liver metastases. *Invest Radiol* 2011; 46(9): 548-555. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
300. Shamim SA, Kumar R, Halanaik D, Shandal V, Reddy RM, Bal CS et al. Role of FDG-PET/CT in detection of recurrent disease in colorectal cancer. *Nucl Med Commun* 2010; 31(6): 590-596. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E3c**
301. Shamim SA, Kumar R, Shandal V, Halanaik D, Kumar G, Bal CS et al. FDG PET/CT evaluation of treatment response in patients with recurrent colorectal cancer. *Clin Nucl Med* 2011; 36(1): 11-16. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E2c**

302. Shanmugan S, Arrangoiz R, Nitzkowski J, Yu M, Li T, Konski A et al. Predicting pathological response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer using FDG PET/CT. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(Suppl 1): S30-S31. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
303. 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**
304. 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**
305. Shyn PB, Madan R, Wu C, Ertürk ŞM, Silverman SG. PET/CT pattern analysis for surgical staple line recurrence in patients with colorectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194(2): 414-421. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
306. 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**
307. Simo M, Cirera L, Garcia-Garzon JR, Bastus R, Soler M, Serra M et al. Clinical impact of PET-¹⁸FDG in selecting the therapy of oncologic patients [Spanisch]. *Oncologia* 2006; 29(4): 18-25. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E3c**
308. 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**
309. Smeets P, Ham H, Ceelen W, Boterberg T, Verstraete K, Goethals I. Differentiation between peri-anastomotic inflammatory changes and local recurrence following neoadjuvant radiochemotherapy surgery for colorectal cancer using visual and semiquantitative analysis of PET-CT data. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54(3): 327-332. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**
310. Sobhani I, Tiret E, Lebtahi R, Aparicio T, Itti E, Montravers F et al. Early detection of recurrence by ¹⁸FDG-PET in the follow-up of patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2008; 98(5): 875-880. – **Ausschlussgrund: E1a,E4b,E1c**
311. Song I, Kim SH, Lee SJ, Choi JY, Kim MJ, Rhim H. Value of diffusion-weighted imaging in the detection of viable tumour after neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: comparison with T2-weighted and PET/CT imaging. *Br J Radiol* 22.02.2011 [Epub ahead of print]. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

312. 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**
313. 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**
314. 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**
315. Spatz J, Holl G, Sciuk J, Anthuber M, Arnholdt HM, Märkl B. Neoadjuvant chemotherapy affects staging of colorectal liver metastasis: a comparison of PET, CT and intraoperative ultrasound. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26(2): 165-171. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
316. 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**
317. 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**
318. Steffen IG, Wust P, Rühl R, Grieser C, Schnapauff D, Lüdemann L et al. Value of combined PET/CT for radiation planning in CT-guided percutaneous interstitial high-dose-rate single-fraction brachytherapy for colorectal liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(4): 1178-1185. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
319. 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,EPYc**
320. 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**
321. 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**

322. Strunk H, Bucerius 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**

323. Suga T, Nakamoto Y, Saga T, Higashi T, Hara T, Ishizu K et al. Prevalence of positive FDG-PET findings in patients with high CEA levels. Ann Nucl Med 2010; 24(6): 433-439. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

324. Sun L, Guan YS, Pan WM, Luo ZM, Wei JH, Zhao L et al. Clinical value of F-FDG PET/CT in assessing suspicious relapse after rectal cancer resection. World J Gastrointest Oncol 2009; 1(1): 55-61. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,OKc**

325. 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**

326. 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**

327. 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**

328. Talanow R, Shrikanthan S, Sunkar M, Shah S. FDG PET/CT in the evaluation of presacral soft tissue in restaging of rectal cancer patients. Am J Roentgenol 2011; 196(5 Suppl): A262. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

329. 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**

330. 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**

331. 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**

332. 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**

333. 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**
334. 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**
335. 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**
336. 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**
337. 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**
338. 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**
339. 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**
340. 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**
341. 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**
342. 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**
343. Trampal C, Maldonado A, Sancho Cuesta F, Morales S, Senior 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**

344. 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**
345. 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**
346. 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**
347. 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**
348. 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**
349. 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**
350. 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**
351. 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**
352. Van Stiphout R, Aerts H, Janssen M, Lammering G, Postma E, Lambin P. The added value of texture-and shape-based features from CT-imaging for response prediction in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 2011; 99(Suppl 1): S64-S65. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
353. Van Stiphout R, Janssen M, Van den Bogaard J, Leccisotti L, Coco C, Lambrecht M et al. Development of nomograms for prediction of pathologic complete response in locally advanced rectum cancer: a multicentric study using PET before, during and after neoadjuvant chemoradiotherapy. *European Journal of Cancer Supplements* 2009; 7(2): 335-336. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**

354. Van Stiphout RGPM, Lammering G, Buijsen J, Janssen MHM, Gambacorta MA, Slagmolen P et al. Development and external validation of a predictive model for pathological complete response of rectal cancer patients including sequential PET-CT imaging. *Radiother Oncol* 2011; 98(1): 126-133. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
355. 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**
356. 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**
357. 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**
358. 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**
359. 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**
360. 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**
361. Wasserberg N, Asman Y, Brenner B. The role of postoperative PET-CT in the evaluation of patients with high risk stage III colorectal cancer (CRC). *Tech Coloproctol* 2010; 14(1): 87. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
362. 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**
363. 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**
364. 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**

365. Wiering B, Adang EMM, Van der Sijp JRM, Roumen RM, De Jong KP, Comans EFI et al. Added value of positron emission tomography imaging in the surgical treatment of colorectal liver metastases. *Nucl Med Commun* 2010; 31(11): 938-944. – **Ausschlussgrund: OKa,E4b,E4c**

366. 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**

367. 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**

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

369. 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**

370. Wong CYO, Gates VL, Tang B, Campbell J, Qing F, Lewandowski RJ et al. Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography predicts extrahepatic metastatic potential of colorectal metastasis: a practical guide for yttrium-90 microsphere liver-directed therapy. *Cancer Biother Radiopharm* 2010; 25(2): 233-236. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**

371. 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**

372. 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**

373. 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**

374. 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**

375. Yang ZY, Hu SL, Shi W, Zhu BL, Xu JY, Zhang YJ. The clinical value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in postoperative patients with gastrointestinal mucinous adenocarcinoma. *Nucl Med Commun* 2011; 32(11): 1018-1025. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
376. 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**
377. 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**
378. Yavuz M, Pehlivan B, Aydin M, Topkan E, Onal C, Reyhan M et al. Comparison of CT-guided and PET-CT guided radiotherapy planning in patients with rectum cancer treated preoperatively. *European Journal of Cancer Supplements* 2009; 7(2): 329. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
379. Yavuz MN, Topkan E, Yavuz AA, Aydin M, Onal C, Reyhan M et al. FDG-PET/CT imaging-based target volume delineation for preoperative conformal radiotherapy of rectal carcinoma. *International Journal of Hematology and Oncology* 2010; 20(2): 67-74. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
380. Yeh CL, Chen YK. Interesting image: utility of FDG metabolism to differentiate synchronous metastatic liver lesions from synchronous colon cancer; nonmucinous versus mucinous adenocarcinoma. *Clin Nucl Med* 2010; 35(1): 44-46. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
381. Yoon HJ, Lee JJ, Kim YK, Kim SE. FDG-PET/CT is superior to enhanced CT in detecting recurrent subcentimeter lesions in the abdominopelvic cavity in colorectal cancer. *Nucl Med Mol Imaging* 2011; 45(2): 132-138. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E2c**
382. Yoon M, Nam T, Ahn S, Chung W, Nah B, Song J et al. The metabolic response using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and carcinoembryonic antigen as a predictive factor of tumor response to preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(3 Suppl): S299-S300. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E5c**
383. Yoon MS, Ahn SJ, Nah BS, Chung WK, Song JY, Jeong JU et al. The metabolic response using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography and the change in the carcinoembryonic antigen level for predicting response to pre-operative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Radiother Oncol* 2011; 98(1): 134-138. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E1c**
384. 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**

385. 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**

386. 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,EPYc**

Gesichtete Evidenzsynthesen (N = 81)

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. 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>. – **Ausschlussgrund: OKb**
4. 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**
5. 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**
6. Bamba Y, Itabashi M, Tada Y, Miyake K, Hashimoto T, Hirosawa T et al. Roles of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in the management of colorectal cancer [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2009; 36(13): 2521-2525. – **Ausschlussgrund: E4a,E5b,E4c**
7. 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**
8. 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**
9. 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**
10. 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**
11. 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**

12. Brush J, Boyd K, Chappell F, Crawford F, Dozier M, Fenwick E et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011; 15(35): iii-iv, 1-192. – **Ausschlussgrund: E4a,OKb,E4c (Nachrecherche)**
13. Brush J, Boyd K, Chappell F, Crawford F, Dozier M, Fenwick E et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation; structured abstract [online]. In: *Health Technology Assessment Database*. [Zugriff: 24.01.2012]. URL: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clhta/articles/HTA-32010000294/frame.html>. – **Ausschlussgrund: E4a,E5b,E4c**
14. 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**
15. De Geus-Oei LF, Oyen WJG. Predictive and prognostic value of FDG-PET. *Cancer Imaging* 2008; 8: 70-80. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
16. 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**
17. Delbeke D, Martin WH. FDG PET and PET/CT for colorectal cancer. In: Juweid ME, Hoekstra OS (Ed). *Positron emission tomography*. New York: Humana Press; 2011. S. 77-103. (Methods in Molecular Biology; Band 727). – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
18. Department of Science and Technology - Brazilian Health Technology Assessment General Coordination. HTA on the use of Positron Emission Tomography (PET) in the diagnosis, staging and re-staging of colon and rectal cancer [Spanisch] [online]. 07.2009 [Zugriff: 02.05.2012]. URL: <http://portal2.saude.gov.br/rebrats/visao/estudo/detEstudo.cfm?codigo=80&evento=6&v=true> . – **Ausschlussgrund: E4a,E5b,E4c**
19. Department of Science and Technology - Brazilian Health Technology Assessment General Coordination, National Health Surveillance Agency, National Supplementary Health Agency. Positron Emission Tomography (PET) in the diagnosis, staging and restaging of patients with colorectal cancer [Portugiesisch] [online]. (Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde; Band 11). URL: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/BRATS11.pdf>. – **Ausschlussgrund: E4a,E5b,E4c**
20. 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. – **Ausschlussgrund: OKb**

21. 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**
22. 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**
23. 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* 2010; 31(1): 19-31. – **Ausschlussgrund: E4a,E1b,E4c**
24. 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>. – **Ausschlussgrund: E4a,okb,E4c**
25. 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**
26. 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**
27. Grassetto G, Capirci C, Marzola MC, Rampin L, Chondrogiannis S, Musto A et al. Colorectal cancer: prognostic role of ¹⁸F-FDG-PET/CT. *Abdom Imaging* 17.08.2011 [Epub ahead of print]. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
28. 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**
29. Heriot AG, Grundy A, Kumar D. Preoperative staging of rectal carcinoma. *Br J Surg* 1999; 86(1): 17-28. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
30. 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**
31. 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**
32. 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. – **Ausschlussgrund: E4a,OKb,E4c**

33. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography in oncology: a systematic review; structured abstract [online]. In: Health Technology Assessments Database. [Zugriff: 02.12.2009]. URL: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clhta/articles/HTA-32004000003/frame.html>. – **Ausschlussgrund: E4a,E5b,E4c**
34. 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**
35. 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). – **Ausschlussgrund: E4a,okb,E4c**
36. Israel O, Kuten A. Early detection of cancer recurrence: ¹⁸F-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**
37. Jörg L, Heinisch M, Rechberger E, Kurz F, Klug R, Aufschneider M et al. ¹⁸F-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie beim kolorektalen Karzinom: Wertigkeit in Primärstaging und Follow-up. Acta Med Austriaca 2002; 29(5): 176-179. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
38. 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**
39. Laupacis A, Paszat L, Hodgson D. Health technology assessment of positron emission tomography in oncology: a systematic review; structured abstract [online]. In: Health Technology Assessment Database. [Zugriff: 02.12.2009]. URL: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clhta/articles/HTA-32002000810/frame.html>. – **Ausschlussgrund: E4a,E5b,E4c**
40. 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 ¹⁸F-FDG PET in the management of metachronous liver metastases of colorectal cancer. J Nucl Med 2005; 46(12): 2020-2028. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
41. Lin M. Molecular imaging using positron emission tomography in colorectal cancer. Discov Med 2011; 11(60): 435-447. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
42. Lin M, Wong K, Ng WL, Shon IH, Morgan M. Positron emission tomography and colorectal cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2011; 77(1): 30-47. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**

43. Lizarazu A, Enríquez-Navascués JM, Placer C, Carrillo A, Sainz-Lete A, Elósegui JL. Surgical approach to the locoregional recurrence of cancer of the rectum [Spanisch]. *Cir Esp* 2011; 89(5): 269-274. – **Ausschlussgrund: E4a,E2b,E4c**
44. Maas M, Rutten IJ, Nelemans PJ, Lambregts DM, Cappendijk VC, Beets GL et al. What is the most accurate whole-body imaging modality for assessment of local and distant recurrent disease in colorectal cancer? A meta-analysis: imaging for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(8): 1560-1571. – **Ausschlussgrund: E4a,OKb,E4c (Nachrecherche)**
45. Mahnken AH, Bruners P, Temur Y. PET and PET-CT after treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32(Suppl 2): 215. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
46. Mahnken AH, Isfort P. What is the role of PET and PET-CT after treatment? *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33(Suppl 2): 168. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
47. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography (PET) review: colorectal, melanoma and ovarian cancer; ref 35; project record [online]. In: Health Technology Assessment Database. [Zugriff: 02.12.2009]. URL: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clhta/articles/HTA-32006001305/frame.html>. – **Ausschlussgrund: E4a,E5b,E4c**
48. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography (PET) review: colorectal, melanoma and ovarian cancer; structured abstract [online]. In: Health Technology Assessment Database. [Zugriff: 02.12.2009]. URL: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clhta/articles/HTA-32008100137/frame.html>. – **Ausschlussgrund: E4a,E5b,E4c**
49. 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**
50. 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**
51. 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**
52. 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**

53. 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. – **Ausschlussgrund: E4a,E1b,E4c**
54. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Imaging for colorectal liver metastases: a metaanalysis. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 1): i32. – **Ausschlussgrund: E4a,E5b,E4c**
55. 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**
56. Parnaby C, Bailey W, Balasingam A, Beckert L, Eglinton T, Fife J et al. Pulmonary staging in colorectal cancer: a review. *Colorectal Dis* 17.03.2011 [Epub ahead of print]. – **Ausschlussgrund: E4a,E1b,E4c**
57. Patel S, McCall M, Ohinmaa A, Bigam D, Dryden DM. Positron emission tomography/computed tomographic scans compared to computed tomographic scans for detecting colorectal liver metastases: a systematic review. *Ann Surg* 2011; 253(4): 666-671. – **Ausschlussgrund: E4a,E1b,E4c**
58. 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**
59. 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**
60. 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**
61. 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**
62. 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**
63. 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**

64. 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**
65. 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**
66. 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**
67. Sloka JS, Hollett PD. Cost effectiveness of positron emission tomography in Canada. Med Sci Monit 2005; 11(10): PH1-6. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
68. 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**
69. Strauss LG. Application of positron emission tomography in colorectal carcinoma. Onkologie 1993; 16(4): 232-244. – **Ausschlussgrund: E4a,E4b,E4c**
70. 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**
71. 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**
72. 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**
73. 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**
74. 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**
75. 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. – **Ausschlussgrund: E4a,OKb,E4c**
76. 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. – **Ausschlussgrund: OKb**

77. 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. – **Ausschlussgrund: E4a,E3b,E4c**
78. 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**
79. 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**
80. 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**
81. 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, der vom G-BA übermittelten Unterlagen (N = 41)

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

Keine Referenz erfüllte nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien für den Studieneinschluss zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens (Ausschlussgründe nicht dargestellt).

Die 41 Referenzen wurden in Primärstudien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte (37 Referenzen) und nicht-Primärstudien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte (4 Referenzen) eingeteilt und unter Anwendung der Einschlusskriterien für Primärstudien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte (siehe Tabelle 6) bzw. der Einschlusskriterien für Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte (siehe Tabelle 5) bewertet.

1. Akhurst T, Larson SM. Positron emission tomography imaging of colorectal cancer. *Semin Oncol* 1999; 26(5): 577-583. – **Ausschlussgrund: E4b**
2. Amthauer H, Hosten N, Mueller-York A, Venz S, Puls R, Kreissig R et al. Whole body FDG-PET before laser induced thermotherapy (LITT) in patients with hepatic metastases of colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000; 41(5 Suppl): 35P. – **Ausschlussgrund: EPY**
3. 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: EPY**
4. August DA, Ottow RT, Sugarbaker PH. Clinical perspective of human colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1984; 3(4): 303-324. – **Ausschlussgrund: E2b**
5. Beart RW. Colon and rectum. In: Abeloff MD, Armitage JQ, Lichter AS (Ed). *Clinical Oncology*. New York: Churchill Livingstone; 1995. S. 1267-1286. – **Ausschlussgrund: E4b**
6. 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: EPY**
7. 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: EPY**
8. Findlay M, Young H, Cunningham D, Iveson A, Cronin B, Hickish T et al. Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metastases: correlation with tumor response to fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996; 14(3): 700-708. – **Ausschlussgrund: EPY**

9. 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: EPY**
10. 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: EPY**
11. 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: EPY**
12. 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: EPY**
13. 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: EPY**
14. Guillem JG, Puig-La Calle J Jr, Akhurst T, Tickoo S, Ruo L, Minsky BD et al. Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(1): 18-24. – **Ausschlussgrund: EPY**
15. Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, Engenhart R, Oberdorfer F, Ostertag H et al. PET studies of fluorodeoxyglucose metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med* 1991; 32(8): 1485-1490. – **Ausschlussgrund: EPY**
16. Hohenberger P, Strauss LG, Lehner B, Frohmüller S, Dimitrakopoulou A, Schlag P. Perfusion of colorectal liver metastases and uptake of fluorouracil assessed by H₂¹⁵O and [¹⁸F]uracil positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer* 1993; 29A(12): 1682-1686. – **Ausschlussgrund: EPY**
17. Imdahl A, Reinhardt MJ, Nitzsche EU, Mix M, Dingeldey A, Einert A et al. Impact of ¹⁸F-FDG-positron emission tomography for decision making in colorectal cancer recurrences. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385(2): 129-134. – **Ausschlussgrund: EPY**
18. 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: EPY**
19. Kuwert T, Bartenstein P, Grünwald F, Herholz K, Larisch R, Sabri O et al. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie in der Neuromedizin: Positionspapier zu den Ergebnissen einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. *Nervenarzt* 1998; 69(12): 1045-1060. – **Ausschlussgrund: EPY**

20. Mitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Schlag P, Hohenberger P, Möhler 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: EPY**
21. Moehler M, Dimitrakopoulou-Strauss A, Gutzler F, Raeth U, Strauss LG, Stremmel W. ¹⁸F-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: EPY**
22. Müller F, Hentschel M, Rau B, Vlad J, Farahati J, Amthauer H et al. Responsekontrolle von Rektumkarzinomen vor und nach neoadjuvanter Therapie mit Hyperthermie durch F-18-FDG-PET. *Nuklearmedizin* 2000; 39(2): A74-A75. – **Ausschlussgrund: EPY**
23. 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: EPY**
24. 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: EPY**
25. 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: EPY**
26. Schäfers M. Methoden und klinische Anwendung der Nuklearkardiologie: Positionsbericht. *Nuklearmedizin* 2002; 41(1): 3-13. – **Ausschlussgrund: EPY**
27. 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: EPY**
28. Schlag PM, Amthauer H, Stroszczyński C, Felix R. Einfluss der Positronenemissionstomographie auf die chirurgische Therapieplanung beim colorektalen Rezidivtumor. *Chirurg* 2001; 72(9): 995-1002. – **Ausschlussgrund: E4b**
29. 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: EPY**
30. Soyer P, Bluemke DA, Hruban RH, Sitzmann JV, Fishman EK. Hepatic metastases from colorectal cancer: detection and false-positive findings with helical CT during arterial portography. *Radiology* 1994; 193(1): 71-74. – **Ausschlussgrund: EPY**

31. Staib L, Schirrmeister H, Reske SN, Beger HG. Is ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent colorectal cancer a contribution to surgical decision making? *Am J Surg* 2000; 180(1): 1-5. – **Ausschlussgrund: EPY**
32. 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: EPY**
33. Taylor I. Liver metastases from colorectal cancer: lessons from past and present clinical studies. *Br J Surg* 1996; 83(4): 456-460. – **Ausschlussgrund: E4b**
34. Thoeni RF. Colorectal cancer: radiologic staging. *Radiol Clin North Am* 1997; 35(2): 457-485. – **Ausschlussgrund: E4b**
35. Tomiyoshi K, Inoue T, Higuchi T, Ahmed K, Sarwar M, Alyafei S et al. Metabolic studies of [^{18}F - α -methyl]tyrosine in mice bearing colorectal carcinoma LS-180. *Anticancer Drugs* 1999; 10(3): 329-336. – **Ausschlussgrund: EPY**
36. Valk PE, Abella-Columna E, Haseman MK, Pounds TR, Tesar RD, Myers RW et al. Whole-body PET imaging with [^{18}F]fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. *Arch Surg* 1999; 134(5): 503-511. – **Ausschlussgrund: EPY**
37. 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: EPY**
38. Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP, Soderberg C. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg* 1996; 131(3): 322-329. – **Ausschlussgrund: EPY**
39. 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): 759-770. – **Ausschlussgrund: EPY**
40. Willkomm P, Bender H, Bangard M, Decker P, Grunwald F, Biersack HJ. FDG PET and immunoscintigraphy with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled antibody fragments for detection of the recurrence of colorectal carcinoma. *J Nucl Med* 2000; 41(10): 1657-1663. – **Ausschlussgrund: EPY**
41. 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: EPY**

Anhang D – Zusammenfassende Dokumentation der Anfragen an die Autoren

| Studie / Evidenzsynthese | Inhalt der Anfrage | Antwort eingegangen ja / nein | Inhalt der Antwort |
|-------------------------------------|--|--|--|
| Ruers et al., 2009 | Zeitpunkt und Grund für die Änderung des primären Endpunkts | ja | Folge geäußerter ethischer Bedenken durch ein Beratungskomitee |
| | Übermittlung des Studienprotokolls | | Übermittlung eines Förderantrags zur Studie |
| Reske et al., 2001 | Übermittlung der Ergebnisse zur methodischen Bewertung der Primärstudien und die Vierfeldertafeln zur Berechnung der diagnostischen Güte der Primärstudien | nein | |
| Zhang et al., 2009 | Übermittlung der Vierfeldertafeln zur Berechnung der diagnostischen Güte der Primärstudien | nein | |

Anhang E – 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 F – 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 | | | | | |

Anhang G – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|-----------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Schönemark, Matthias ¹ | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Hagen, Anja ¹ | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Gorenoi, Vitali ¹ | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

Externer Reviewer

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|-----------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Hacker, Ulrich ² | nein | nein | ja | nein | nein | nein |

¹ Formblatt Version 12/2006

² Formblatt Version 06/2011

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt (Stand 12/2006):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma¹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut² finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³ beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?⁴

Frage 4: Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

¹ Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z. B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

² Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

³ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁴ Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 06/2011):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung¹, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

¹ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.