

## Kurzfassung

### Hintergrund

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

### Fragestellung

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

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

### Methoden

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

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

Im Rahmen der Ergänzungsrecherche wurde eine systematische Literaturrecherche nach prospektiv vergleichenden Interventionsstudien und nach Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Zur Ermittlung von Evidenzsynthesen wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken recherchiert: Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other

Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 26.08.2009. Darüber hinaus wurden die vom G-BA übermittelten Unterlagen, öffentlich zugängliche Studienregister und die im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan übermittelten Unterlagen durchsucht. Die Literaturverzeichnisse potenziell relevanter Evidenzsynthesen wurden ebenfalls durchsucht.

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

## **Ergebnisse**

### ***Patientenrelevanter Nutzen***

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

### ***Diagnostische Güte***

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

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

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

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

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

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

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

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

### ***Prognostische Güte***

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

### **Fazit**

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

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

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

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

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

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

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

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

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