

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 21.12.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur Positronen-emissionstomographie (PET), auch als Integrationsgerät von PET und Computertomographie (PET/CT), bei 14 verschiedenen Krankheitsbildern beauftragt. Der vorliegende Abschlussbericht bezieht sich auf den Teilauftrag zu Ösophaguskarzinomen.

## **Fragestellung**

Der vorliegende Bericht verfolgte 2 Ziele:

### 1) Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT

Das primäre Ziel des Berichts war die Beschreibung des patientenrelevanten Nutzens, den Ärzte und Patienten beim Primärstaging, beim Restaging und bei der Rezidivdiagnostik von Ösophaguskarzinomen von einer PET bzw. PET/CT erwarten können. 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.

### 2) Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

Sollten zu wenige aussagekräftige Studien zur Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens identifiziert werden (Ziel 1), so sollte zusätzlich eine Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT vorgenommen werden (Ziel 2). 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. PET/CT das Primärstaging, das Restaging oder die Erkennung von Rezidiven? Ebenso sollte geprüft werden, ob sich mittels PET bzw. PET/CT zuverlässigere prognostische Aussagen im Rahmen der genannten Indikationen treffen lassen, als es mit den bisherigen diagnostischen Standardverfahren möglich ist.

## **Methoden**

Für die Nutzenbewertung sollten im Rahmen einer systematischen Übersicht (randomisierte) kontrollierte Studien – z. B. Strategie mit vs. ohne PET bzw. PET/CT – 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, dienen. Für den Zeitraum und die Fragestellungen, die die aktuellste Evidenzsynthese mit ihrer Literatursuche nicht abdeckte, sollte die relevante Primärliteratur (prospektive Kohorten- und Querschnittsstudien) durch eigene Ergänzungsrecherchen 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: EMBASE, MEDLINE 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 letzte Suche fand am 18.05.2012 statt.

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. Daneben wurde in 4 Kongressbänden recherchiert. Die Literaturverzeichnisse potenziell relevanter Evidenzsynthesen wurden ebenfalls durchsucht.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig durchgeführt. Nach der Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Fragestellungen geordnet und beschrieben. Darüber hinaus wurden die Studien, die im Rahmen der Ergänzungsrecherche eingeschlossen wurden, im Hinblick auf ihre Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext bewertet.

## **Ergebnisse**

### ***Patientenrelevanter Nutzen***

Durch die systematische Recherche nach publizierter Literatur konnte für keine Fragestellung des vorliegenden Berichts eine vergleichende Studie identifiziert werden, die eine Aussage zum patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen der PET bzw. PET/CT für die Fragestellungen des Primärstaging, des Restaging und der Rezidivdiagnostik ermöglicht hätte. Auch die Suche in Kongressbänden lieferte keine Hinweise auf noch laufende vergleichende Studien. In den Studienregistern konnten 4 laufende Studien identifiziert werden.

### ***Diagnostische und prognostische Güte***

3 Evidenzsynthesen und 37 Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche entsprachen den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Aus den Evidenzsynthesen, die ausschließlich die Indikation Restaging untersuchten, entsprachen 11 Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Damit basiert der Bericht auf insgesamt 48 Primärstudien: Primärstaging (n = 25), Restaging (n = 19) und Rezidivdiagnostik (n = 4).

#### ***Primärstaging***

Für das N-Staging wurden direkte Vergleiche zwischen PET und CT in 12 Studien untersucht. In den bivariaten Meta-Analysen für das N-Staging konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der diagnostischen Güte von PET und CT festgestellt werden.

Für das M-Staging wurden direkte Vergleiche zwischen PET und CT in 7 Studien untersucht. Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse wurden nicht dargestellt, da die Daten dieser 7 Studien

nicht geeignet waren, um präzise Schätzungen zu berechnen. Auch in Sensitivitätsanalysen ergaben sich keine präzisen Schätzungen.

In einer prognostischen Studie wurde ein direkter Vergleich von FDG-PET und TI-SPECT durchgeführt. Keiner der PET- sowie SPECT relevanten Merkmale zeigte nach der multifaktoriellen Modellierung einen statistisch signifikanten Zusammenhang.

### *Restaging*

Für das Restaging nach Abschluss einer neoadjuvanten Therapie wurden in 3 Studien direkte Vergleiche durchgeführt:

Der Vergleich PET/CT versus Endosonographie (EUS) wurde in der Studie von Cerfolio 2005 untersucht. Es zeigte sich für die PET/CT eine Sensitivität von 86,7 %, (95 %-KI [59,7; 98,3]) und eine Spezifität von 87,9 %, (95 %-KI [71,8; 96,6]). Im Gegensatz dazu hatte die EUS eine Sensitivität von 20 %, (95 %-KI [4; 48]) und eine Spezifität von 94 %, (95 %-KI [79,8; 99,3]). In der Studie von Roedl 2009 wurde PET versus PET/CT untersucht. Hier zeigte sich für die PET eine Sensitivität von 59 %, (95 %-KI [36,4; 79,3]) und eine Spezifität von 100 %, (95 %-KI [87,2; 100]). Die PET/CT erreichte eine Sensitivität von 68 %, (95 %-KI [45,1; 86,1]) und eine Spezifität von 100 %, (95 %-KI [87,2; 100]). In der Studie von Kroep 2003 wurde die PET mit der EUS und der CT basierend auf 10 bzw. 11 eingeschlossenen Patienten verglichen. Für die PET zeigte sich eine Sensitivität von 100 %, (95 %-KI [39,8; 100]) und eine Spezifität von 100 % (95 %-KI [54,1; 100]). Die Vergleichstechnologie EUS hatte ebenfalls eine Sensitivität von 100 % (95 %-KI [47,8; 100]) und eine Spezifität von 100 % (95 %-KI [54,1; 100]). Im Gegensatz dazu hatte die CT eine Sensitivität von 50 % (95 %-KI [6,8; 93,2]) und eine Spezifität von 71 % (95 %-KI [29,0; 96,3]).

### *Interimsstaging*

Für das Interimsstaging lag 1 direkter Vergleich diagnostischer Technologien vor:

In der Studie von Kroep 2003 wurde die PET mit der EUS und der CT basierend auf 11 eingeschlossenen Patienten verglichen. Die PET hatte eine Sensitivität von 100 % (95 %-KI [39,8; 100]) und eine Spezifität von 85,7 % (95 %-KI [42,1; 99,6]). Die Vergleichstechnologie EUS hatte eine Sensitivität von 100 % (95 %-KI [47,8; 100]) und eine Spezifität von 100 % (95 %-KI [54,1; 100]). Im Gegensatz dazu hatte die CT eine Sensitivität von 50 % (95 %-KI [6,8; 93,2]) und eine Spezifität von 71 % (95 %-KI [29,0; 96,3]).

Da es in der Indikation Interimsstaging während einer neoadjuvanten Chemotherapie bzw. Chemoradiotherapie nur eine Studie gibt, die einen direkten Vergleich auf Basis von nur 11 Patienten untersucht, werden hier auch ergänzend die Ergebnisse der nicht-vergleichenden Studien dargestellt. In den 7 Studien lagen die Punktschätzungen der Sensitivität für die PET bzw. PET/CT im Bereich von 44 % (zugehörige Spezifität 52 %) bis 88,9 % (zugehörige Spezifität 61,4 %). Die Punktschätzungen der Spezifität lagen im Bereich von 52 %

(zugehörige Sensitivität 44 %) bis 78 % (zugehörige Sensitivität 80 %). Für alle Punktschätzungen waren weite Konfidenzintervalle zu beobachten.

### ***Rezidivdiagnostik***

Im Rahmen der Ergänzungsrecherche wurden 4 Primärstudien eingeschlossen. Alle 4 Studien untersuchten die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT. Eine Studie untersuchte zusätzlich die prognostische Güte.

Zum direkten Vergleich zwischen PET bzw. PET/CT und konventioneller Diagnostik lagen keine Ergebnisse vor.

### **Fazit**

Der patientenrelevante Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Ösophaguskarzinomen ist nicht belegt. Es konnten weder laufende noch abgeschlossene vergleichende Interventionsstudien zum patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Ösophaguskarzinomen identifiziert werden. Ob der Einsatz der PET bzw. PET/CT auch zu einer Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte führt, ist bisher in keiner der 3 Indikationen untersucht worden.

Zu der 2. Fragestellung des Berichts, der diagnostischen und prognostischen Güte, konnten aus 3 eingeschlossenen Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche insgesamt 48 Primärstudien eingeschlossen werden. Über alle Indikationen hinweg, wurde in 19 Studien ein direkter Vergleich der PET bzw. PET/CT mit einem anderen bildgebenden Verfahren durchgeführt. In einer Studie wurde der Tracer FDG mit dem Tracer <sup>11</sup>C-Cholin direkt verglichen.

Die meisten Studien wurden in der Indikation Primärstaging durchgeführt. Zwölf Studien verglichen die PET direkt mit der CT beim N-Staging und 7 Studien untersuchten den direkten Vergleich von PET mit CT beim M-Staging. Beim N-Staging konnte in der bivariaten Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der diagnostischen Güte von PET und CT festgestellt werden. Beim M-Staging ergab die bivariate Meta-Analyse keine präzisen Schätzungen, sodass auch hier keine Aussage bezüglich der diagnostischen Güte von PET und CT getroffen werden kann. Zu den Indikationen Restaging und Rezidivdiagnostik liegen bisher zu wenige hochwertige Studien vor, um eine verlässliche Aussage zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET oder PET/CT treffen zu können. Unklar bleibt insbesondere der Vorteil dieses metabolischen Verfahrens gegenüber den morphologischen bildgebenden Verfahren. Bisher konnten keine abgeschlossenen parallel vergleichende Studien zum patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Ösophaguskarzinomen identifiziert werden. Methodisch hochwertige Studien sind (insbesondere bezüglich der Fragestellung des Behandlungsansprechens neoadjuvanter Therapien) dringend erforderlich, um den patienten-relevanten Nutzen oder Schaden der PET bzw. PET/CT von Ösophaguskarzinomen verlässlich bewerten zu können.

**Schlagwörter:** Positronenemissionstomographie, Computertomographie, Ösophagustumoren, Staging, Rezidiv, Systematische Übersicht

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