

Type oppsummering:

- Metodevarsel
- Metodevurdering
- Systematisk oversikt
- Hurtigoversikt

Tidlig vurdering
Diagnostikk
og behandling

Nr. 3 juni 2010

Hva er et metodevarsel?

Metodevarsel er resultat av systematisk oppsummering av kunnskapsstatus og mulige kostnader for *ny diagnostikk og behandling*.

Metodevarslene er tilgjengelige i databasen MedNytt: www.mednytt.no

Oppsummering ved:

Elisabeth Jeppesen,
Lene Kristine Juvet,
*Nasjonalt kunnskapssenter
for helsetjenesten*

Fagfellevurdering ved:

Kristian Bartnes, UNN
Anne Nalsund,
Rikshospitalet
Alexandru Naum,
Haukeland
universitetssjukehus

Oppdragsgiver:

Helsedirektoratet

ISBN 978-82-8121-344-9

Klinisk nytte av PET integrert med CT for ikke-småcellet lungekreft

Sammendrag

Positronemisjonstomografi er en nukleærmedisinsk avbildningsmetode som integrert med computertomografi (PET-CT) kan benyttes ved utredning av lungekreft. For pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) er kirurgi den dominerende kurative behandlingsmetoden. Operasjon er imidlertid sjelden til hjelp ved spredning utenfor lungen. PET-CT-undersøkelser øker muligheten til å påvise spredning og kan bidra til å identifisere pasienter som ikke har nytte av kirurgi.

Spørsmål: Hvilken klinisk nytteverdi har PET-CT sammenlignet med konvensjonell utredning for pasienter med NSCLC.

Systematisk søk: Vi søkte i aktuelle databaser 1. september 2009 og inkluderte én systematisk oversikt og to randomiserte studier.

Klinisk effekt: Én av seks NSCLC-pasienter som ikke ville ha nytte av kirurgi på grunn av for langt fremskredet sykdom, kan med bruk av PET-CT unngå operasjon. Én av 24 pasienter ble trolig feildiagnostisert og ekskludert fra en potensiell kurativ kirurgi. Studiene viste ingen effekt på overlevelse. PET-CT øker presisjonen i stadiebestemmelse ved NSCLC. Når det gjelder diagnostisk egenskaper for PET ved svulster mindre enn 1 cm og monitorering av behandlingsrespons, er forskningsdokumentasjonen ikke tilstrekkelig for å kunne konkludere om PET-CT gir bedre diagnostisk nøyaktighet enn alternative diagnostiseringsverktøy.

Pågående studier: Det pågår randomiserte kontrollerte studier av den kliniske nytten ved PET-CT for NSCLC. Resultater fra disse studiene vil kunne gi viktig kunnskap om klinisk nytte av PET-CT for NSCLC.

Konklusjon: Bruk av PET-CT for å bestemme sykdomsstadiet før operasjon reduserer trolig én av seks torakotomier hos pasienter med NSCLC. Én av 24 pasienter ble trolig feildiagnostisert og ekskludert fra en potensiell kurativ kirurgi. Bruk av PET-CT påvirker trolig ikke overlevelsen. Den diagnostiske nøyaktigheten er bedre ved bruk av PET-CT enn konvensjonelle metoder ved stadiebestemmelse hos pasienter med NSCLC og ved utredning av maligne solitære lungeinfiltrater større enn 1 cm. Det er ikke grunnlag for å konkludere om nytten av PET-CT ved monitorering av behandlingsrespons. PET-CT er trolig bedre enn eksisterende metoder til å påvise maligne lymfeknuter og fjern-metastaser.

Bakgrunn

I Norge diagnostiseres rundt 2500 nye tilfeller av lungekreft hvert år, av disse er 80 % ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (1). Lungekreft kan oppdages tilfeldig i forbindelse med røntgenundersøkelse som gjøres rutinemessig i annen sammenheng, men diagnostiseres oftest sent i forløpet fordi sykdommen gir få og vage symptomer. Langtidsoverlevelsen er rundt 10 % ved NSCLC med begrenset sykdom. For dem som får operasjon ved tidlig oppdaget lungekreft er overlevelsen etter fem år bedret (femårsoverlevelse 50 %) (1).

Positronemisjonstomografi (PET) er en nukleærmedisinsk avbildningsmetode der det radiofarmasøytiske preparatet som benyttes er en positronemitter (2). Den vanligste positronemitteren som benyttes er ¹⁸F-FDG (fluoro-2-deoksiglukose). ¹⁸F-FDG er et glukosederivat som akkumuleres i celler som en funksjon av deres metabolske aktivitet. Mange svulster kjennetegnes av høy metabolisme, og PET anvendes i dag for kreftrelaterte problemstillinger innen primærdiagnostikk, stadiebestemmelse, evaluering av tilbakefall av sykdom (residiv), planlegging av behandling (stråle- og kjemoterapi) samt ved vurdering av behandlingseffekt. PET integreres som regel med CT (PET-CT) for å gi bedre anatomisk lokalisasjon av kreftsvulsten. Det finnes studier på PET og diagnostisk nøyaktighet i den preoperative diagnostiseringen, mens for PET integrert med CT finnes det foreløpig få studier (3).

Konvensjonell radiologisk utredning består av røntgentoraks og CT-undersøkelse av brystkassen og øvre del av magen og eventuelt hodet (magnetresonanstomografi (MR) kan benyttes som supplerende undersøkelse).

For pasienter med NSCLC er kirurgi den dominerende kurative behandlingsmetoden, ofte i kombinasjon med cellegiftbehandling. Svulstens utbredelse på diagnosetidspunktet og pasientens eventuelle andre sykdommer er avgjørende for om pasienten er aktuell for kirurgi. Det er et mål å unngå unødvendige torakotomier (operasjoner i brysthulen). Unødvendige torakotomier kan defineres som kirurgi som ikke fører til bedret prognose, f.eks i tilfeller der sykdommen er i et for langt kommet stadium til at kirurgi vil kunne være til hjelp. Disse pasientene tilbys da strålebehandling med kurativ intensjon. Riktig stadiebestemmelse er avgjørende i utvelgelsen av hvilke pasienter som kan ha nytte av operasjon. PET-CT-undersøkelser kan ha diagnostisk betydning i denne prosessen.

Tabell 1. Stadieinndeling av ikke-småcellet lungekreft basert på TNM-klassifisering¹

Stadium 0	Stadium I		Stadium II		Stadium III		Stadium IV
	A	B	A	B	A	B	
Carcinoma in situ	T1 N0 M0	T2a N0 M0	T1-2a N1 M0	T2b N1 M0	T1-3 N2 M0	T1-4 N3 M0	T1-4 N0-3 M1
			T3 N0 M0	T3 N1 M0	T4 N2 M0		
				T4N0-1M0			

PET-CT er et bildediagnostisk verktøy (eller en test) som kan brukes sammen med konvensjonelle stadieinndelingsverktøy. Ved bruk som tilleggstest bør den gi en økt sensitivitet i forhold til de konvensjonelle stadieinndelingsverktøyene (CT eller MR), og dermed gjøre at færre pasienter tester falsk negativt. En ny tilleggstest bør også gi økt spesifisitet slik at færre pasienter tester falsk

¹ "T" betegner utbredelsen av den lokale tumoren. "N" (node) uttrykker om det er spredning til lymfeknuter. "M" uttrykker fjermetastaser. Kilde: www.oncolex.no

positivt. For å studere diagnostisk nøyaktighet (sensitivitet, spesifisitet) er en tverrsnittstudie det foretrukne studiedesign. Dersom en tilleggstest gir bedret diagnostisk nøyaktighet, kan det være rimelig å anta at dette i sin tur vil føre til positive kliniske effekter, men dette er ikke uten videre gitt. Det kan f.eks. være at tilleggstesten også har negative virkninger. Derfor bør også de kliniske effektene evalueres. Dette kan gjøres ved å vurdere om pasientene gjennomgår færre invasive prosedyrer, om de unngår unødvendige behandlinger eller får økt overlevelse etter innføring av nytt diagnostiseringsverktøy. Randomiserte kontrollerte studier (RCT) er foretrukket studiedesign for å kunne svare på om tilleggsdiagnostikken gir de ønskede kliniske effektene.

En avbildning med PET og CT innebærer stråling fra injisert radioaktivt materiale og røntgenstråling fra CT. Deler av strålingen vekselvirker mellom pasienten og omgivelsene, og medfører at helsepersonell får en viss strålebelastning. Ioniserende stråling, som det er snakk om i dette tilfellet, kan gi kreft, men dette avhenger av dosen. Vi er daglig omgitt av flere naturlige strålingskilder, og mottar årlig en stråledose på ca 4 millisievert (mSv). For yrkeseksponerte tillates det en årlig dose på 20 mSv (Strålevernforskriften, Statens strålevern). For at helsepersonell som har tette kontakt med det radioaktive materialet skal ligge under denne grensen, går de i delt turnus. Pasientene mottar en større dose, og det er vist at denne varierer mellom 1 og 10 mSv for nukleærmedisinske undersøkelser (7). En typisk PET-undersøkelse der det er injisert 370 millibecquerel ¹⁸F-FDG gir en strålebelastning på ca 7 mSv. Vanligvis kombineres PET-avbildning og CT-avbildning, og dosen blir dermed høyere (7).

Oppdragsgiver og formål

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i mai 2009 i oppdrag fra Helsedirektoratet å undersøke klinisk effekt av PET-CT for pasienter med NSCLC. Dette oppdraget kom i forbindelse med arbeidet med å lage nasjonale retningslinjer for lungekreft. Vi har samarbeidet med en fagekspertgruppe ved utforming av problemstillingen, og gruppen har fått anledning til å være fagfeller. Fagekspertgruppen har bestått av:

Kristian Bartnes, UNN

Anne Nalsund, Rikshospitalet

Alexandru Naum, Haukeland universitetssjukehus

Nina Helbekkmo, UNN

Jan Gunnar Fjeld, Rikshospitalet

Resultater

Kvantitet og kvalitet på dokumentasjonen

Vi inkluderte en oppdatert systematisk oversikt av høy kvalitet og to randomiserte kontrollerte studier. Den inkluderte systematiske oversikten er en HTA (Health Technology Assessment)-rapport fra 2009, utgitt av Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) (tabell 2) (4). Den rapporterer funn fra en rekke studier av den diagnostiske nøyaktigheten ved bruk av PET og PET-CT, men ingen studier ble funnet der man hadde sett på de kliniske effektene av PET-CT. Dokumentasjonsgrunnlaget som omhandler lungekreft i denne systematiske oversikten er fem systematiske oversikter og 26 primærstudier. De fleste studiene i den inkluderte systematiske oversikten (4) er med PET uten CT integrert. I sine konklusjoner har de sammenfattet studier med PET uavhengig om CT er integrert eller ikke.

Tabell 2: Inkludert systematisk oversikt.

<i>Tittel</i>	<i>Utgiver</i>	<i>Metode</i>	<i>Dokumentasjonsgrunnlag</i>	<i>Kvalitet</i>
Positron Emissie Tomografi: een update KCE reports 110A (4)	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. Centre fédéral d'expertise des soins de santé. Belgium. KCE, 2009	Inklusjonskriterier: Populasjon: ingen begrensning Intervensjon: PET eller PET og CT Control: annen utredning Outcome: diagnostisk nøyaktighet, klinisk nytte, kostnad-nytte Studiedesign: HTA-rapporter, andre systematiske oversikter, RCT-er og observasjonsstudier Søkedato: Til mars 2009	Inkludert: HTA-rapporter, systematiske Høy oversikter, randomiserte kontrollerte studier og observasjonsstudier. Seleksjon for studier på diagnostisk nøyaktighet er tverrsnittstudier. Seleksjon av studier for klinisk nytte var prospektive studier. Ekskludert: Kasuistikker, redaksjonelle kommentarer og brev til tidsskrifter.	

Fra søk i Medline og EMBASE fikk vi til sammen 140 treff, hvorav to randomiserte kontrollerte studier ble inkludert som hadde evaluert kliniske effekter av PET-CT. For søkestrategi vises til metodekapitlet.

Studiene har vurdert kliniske nytte av PET-CT for NSCLC med overlevelse, unødvendige torakotomier og presisjon i stadiestemmelse som utfallsmål (tabell 3). Risikoen for systematiske skjevheter (bias) i de to randomiserte kontrollerte studiene vurderte vi som lav (tabell 3 og vedlegg 2).

Tabell 3: Inkluderte RCT på klinisk nytte av PET-CT for NSCLC

<i>Studie</i>	<i>Design</i>	<i>N</i>	<i>Utfall</i>	<i>Risiko for bias</i>
Fischer 2009 (5)	RCT	189	Unødvendige torakotomier, og overlevelse	Lav risiko for bias for alle utfall
Maziak 2009 (6)	RCT	337	Presisjon i stadiestemmelse, unødvendige torakotomier, overlevelse	Lav risiko for bias for alle utfall

Den ene studien ble gjennomført i Danmark og inkluderte 189 pasienter (5). Pasientene var henvist til preoperativ stadiestemmelse og var rekruttert i perioden 2002 til 2007. Pasientene var mellom 18 og 80 år og hadde nydiagnostisert eller mistenkt NSCLC. Det ble vurdert om pasientene var operable etter en konvensjonell stadiestemmelse basert på sykehistorie, klinisk undersøkelse, blodprøver, kontrastforsterket CT av brysthulen og øvre abdomen samt bronkoskopi. Pasienter med annen alvorlig sykdom som eksempelvis diabetes type I eller dårlig lungefunksjon (estimert FEV₁ <30 % etter torakotomi) ble ekskludert. Oppfølgingstiden var minst 12 måneder. Studien ble stoppet tidligere enn planlagt på grunn av lav inklusjonsrate. Resultatene er derfor basert på en interimanalyse 12 måneder etter behandlingsstart. I studien ble torakotomier klassifisert som unødvendige hvis de fant en godartet svulst, sykdom i stadium IIIA, IIIB eller IV, inoperabel T3 eller T4 sykdom, samt ved residiv eller død uansett årsak innen ett år etter randomisering.

Den andre studien ble gjort på fem PET-sentre i Canada og inkluderte 334 pasienter med NSCLC i klinisk stadium I, II eller IIIA, rekruttert i perioden 2004–2007 (6). Pasientene var voksne (over 18 år) og vurdert operable etter histologisk eller cytologisk verifisering samt CT av toraks. Pasien-

ter ble ekskludert dersom de hadde dårlig lungefunksjon, andre typer kreft eller dårlig funksjonstilstand (ECOG grad 3 og 4). Oppfølgingstiden var minst 12 måneder. Torakotomier ble klassifisert som unødvendige hvis man fant sykdom i stadium IIIA eller stadium IIIB under operasjonen eller lokalt tilbakefall av sykdom eller metastaser innen ett år etter operasjonen.

Diagnostisk nøyaktighet

KCE-rapporten (4) inkluderte fem systematiske oversikter og 26 primærstudier om diagnostisk nøyaktighet og nytten av PET ved lungekreft og konkluderte som følger:

Diagnostisering og stadieinndeling

- PET har bedre diagnostisk nøyaktighet enn CT ved diagnostisering av solide svulster > 1cm.
- Det er ikke grunnlag for konklusjon om diagnostisk egenskaper for PET ved svulster <1 cm.
- PET-CT kan gi sikrere stadiebestemmelse hos pasienter med NSCLC sammenlignet med konvensjonelle metoder.
- PET med eller uten integrert CT er kostnadseffektiv i primær stadiebestemmelse.

Planlegging av behandling

- PET-CT kan ha betydning for planlegging av stråledose og strålefelt, men dokumentasjonsgrunnlaget er begrenset.

Evaluering av behandlingsrespons

- Det er ikke grunnlag for konklusjon om bruk av PET-CT i evaluering av behandlingsrespons.

Påvisning av tilbakefall

- Det er ikke grunnlag for å konkludere om nytten av PET-CT ved påvisning av tilbakefall.

Det finnes dokumentasjon for at PET-CT kan gi sikrere stadiebestemmelse av NSCLC enn konvensjonelle metoder alene. Mye tyder også på at PET har høyere sensitivitet ved påvisning av lymfeknutemetastaser og fjerne metastaser ved NSCLC sammenlignet med konvensjonelle metoder. Når det gjelder diagnostisk egenskaper for PET ved svulster <1 cm og monitorering av behandlingsrespons er forskningsdokumentasjonen for begrenset til at det kan konkluderes.

Klinisk effekt

Resultatene fra de to nye RCT-ene (5;6) viser at bruk av PET-CT bedret den preoperative stadiebestemmelsen, som trolig fører til redusert andel av unødvendige torakotomier. Bruk av PET-CT kan trolig medføre at noen kreftpasienter som kunne ha hatt nytte av operasjon blir oversett. Bruk av PET-CT påvirker trolig ikke overlevelsen (tabell 4).

Tabell 4: Kliniske effekter av PET-CT for NSCLC

Studie	N	Presisjon i stadi- inndeling	Unødvendige torakotomier per totalt antall utfør- te torakotomier	Unødvendige torakotomier per totalt antall pasienter	Overlevelse
Fischer 2009 (5;6)	189		Færre unødvendi- ge torakotomier i PET-CT-gruppen (35 % vs 52 %) P=0.05	Færre unødven- dige torakoto- mier i PET-CT- gruppen (21 % vs 42 %)	Ingen signifikant forskjell i overle- velse mellom gruppene (61 % døde i PET-CT-gruppen og 51% døde i kontrollgruppen (p=0,15)
Maziak 2009 (6)	337	Sykdom som ble korrekt stadiestemt i PET- CT-gruppen (13,8 % vs 6,8 %), P=0,046. Andelen som fikk feilak- tig høy stadiestem- melse var høyere i PET-CT-gruppen (4,8 % vs 0,6%), (P=0,037	Færre unødvendi- ge torakotomier i PET-CT-gruppen (18 % vs 37 %), P=0.002	Færre unødven- dige torakoto- mier i PET-CT- gruppen (15 % vs 30 %), P=0.002	Ingen signifikant forskjell i overle- velse mellom gruppene HR 0,88 (95 % CI 0,61-1,29).

Presisjon i stadiestemmelse.

Kun én av studiene hadde presisjon i stadiestemmelse (TNM-klassifisering) som utfallsmål. Resultatene viste at preoperativ stadiestemmelse ved bruk av PET-CT identifiserte flere pasienter med en riktigere stadiestemmelse (23 av 167, 13,8 %) sammenlignet med de pasientene som fikk konvensjonell stadiestemmelse (11 av 162, 6,8 %), p=0,046 (6). Det var spesielt for høyere stadium av NSCLC at PET-CT gav en riktigere bestemmelse av kreftstadium. I PET-CT-gruppen fikk åtte av 167 (4,8 %) pasienter feilaktig høyere stadiestemmelse og ble trolig ekskludert fra en potensiell kurativ kirurgi. I kontrollgruppen fikk én av 162 (0,6 %) feilaktig høyere stadiestemmelse (6). Forskjellen var på 4,2 % (KI 0,5-8,6 %), p= 0,037. Dette tilsvarer et Number needed to harm (NNH) på 24 (KI 13-140).

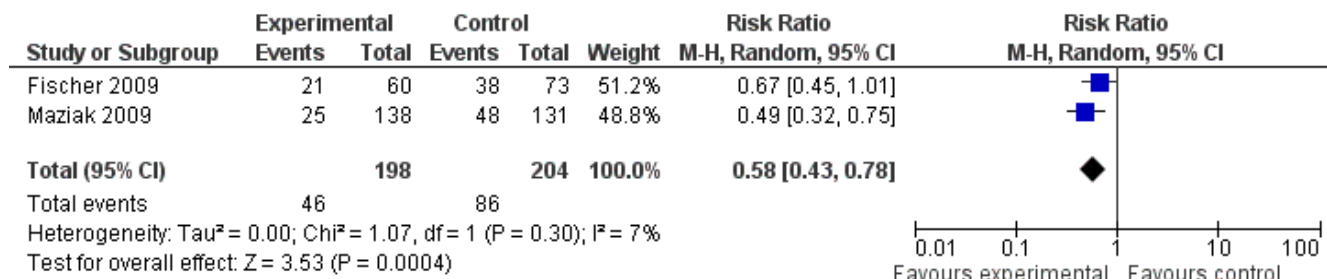
Dette viser at flere pasienter i PET-CT-gruppen ble riktig diagnostisert for tumorutbredelse, men også at én av 24 pasienter i PET-CT-gruppen ble feil diagnostisert og trolig ekskludert fra en potensiell kurativ kirurgi.

Unødvendige torakotomier:

Begge de inkluderte studiene rapporterte unødvendige torakotomier etter 12 mnd som sine primære utfallsmål. Fischer og medarbeidere rapporterte unødvendige torakotomier per totalt antall torakotomier, mens Maziak og medarbeidere rapporterte unødvendige torakotomier per pasientantall i de to gruppene.

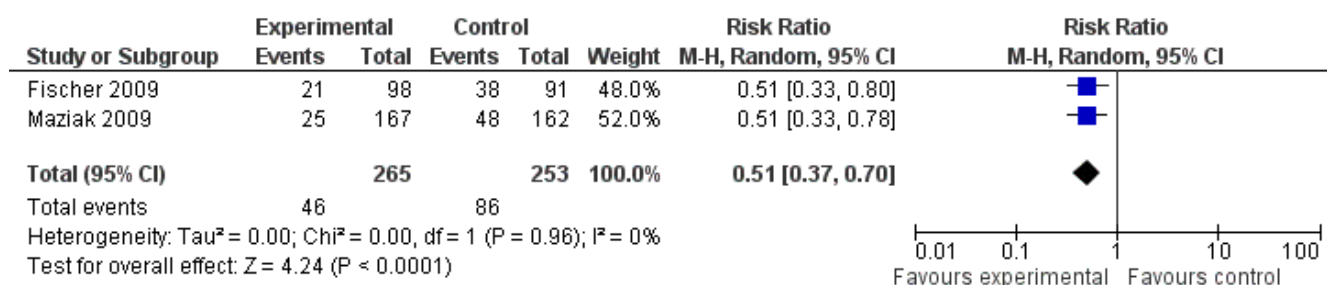
Sammenstilling av resultatene viser en relativ risiko for unødvendige torakotomier i favør av PET-CT på 0,58 (95 % KI 0,43-0,78) i forhold til alle torakotomier som ble gjort i studiene (figur 1). Dette tilsvarer et Number needed to treat (NNT) på 6 (95% KI 3,6-10,0).

Figur 1. Effekt av PET – CT på unødvendige torakotomier pr antall utførte torakotomier



Når studiene settes sammen i en metaanalyse for unødvendige torakotomier i forhold til hele pasientgrunnlaget i studiene, blir den relative risikoen 0,51 (95 % KI 0,37-0,70) i favør av PET – CT (figur 2). Dette tilsvarer en NNT på 6 (95% KI 4,1-10,8).

Figur 2. Effekt av PET-CT på unødvendige torakotomier pr antall pasienter i studiene.

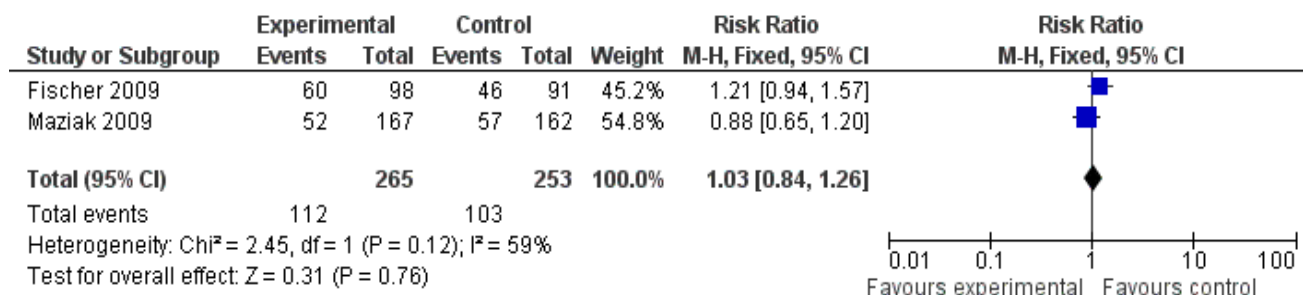


Bruk av PET-CT kan trolig føre til en riktigere stadiebestemmelse slik at operasjon kan unngås hos én av seks pasienter med NSCLC som ikke vil ha nytte av operasjon på grunn av for langt frem-skredet kreft. Analysene av unødvendige torakotomier viser at det er stor grad av homogenitet i disse to studiene, men resultatene baserer seg på relativt få hendelser, noe som tilsier at man bør tolke resultatene med noen grad av forsiktighet.

Overlevelse:

Ingen av studiene hadde overlevelse som primært utfallsmål, men begge studiene har oppgitt tall for overlevelse. Studiene viste ingen forskjell i overlevelse for gruppen som fikk PET-CT som tilleggsgdiagnostikk. Over 80 % av dødsfallene i studiene skyldtes lungekreft. Studiene rapporter forskjellig oppfølgingstid. Fischer og medarbeidere rapporterer en median oppfølgingstid på 27 måneder for begge gruppene (5). Maziak og medarbeidere rapporterer en median oppfølgingstid på 22 måneder (6). Til tross for at PET-CT kan gi en riktigere stadiebestemmelse og dermed føre til at noen pasienter med NSCLC unngår unødvendig operasjon, ser det trolig ikke ut til at dette gir bedret overlevelse.

Figur 3. Effekt av PET-CT på overlevelse.



Sikkerhet

Sikkerhet ble ikke rapportert i disse studiene.

Kostnader

Økonomiske aspekter er ikke analysert i dette metodevarselet. PET-CT er en kostbar teknologi som stiller spesielle krav til bygningsmasse, utstyr, personell og kompetanse (8). Studier har vist at PET med eller uten integrert CT er kostnadseffektiv i primær stadiebestemmelse av NSCLC (4).

Status for bruk og godkjenning

Utstyr for PET-CT har CE-merking for markedsføring i Europa.

Nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av lungekreft i Norge er under utarbeidelse og forventes ferdigstilt i 2010.

Nasjonale retningslinjer i England, Canada, Skottland, Finland og Nederland anbefaler FDG-PET-skanning av NSCLC-pasienter som er aktuelle for kirurgisk behandling. Svenske nasjonale retningslinjer er under utarbeidelse og skal ferdigstilles i 2010.

National Institute for Clinical Excellence (NICE) retningslinje² fra 2005 anbefaler at alle pasienter med NSCLC som kan være aktuelle for kirurgisk behandling undersøkes med FDG-PET-skanner.

“Patients who are staged as candidates for surgery on CT should have an FDG-PET scan to look for involved intrathoracic lymph nodes and distant metastases.[A(DS)]”

Pågående forskning

Ved søk i WHO ICTRP Search Portal fant vi tre registrerte pågående studier der klinisk effekt av PET-CT ved NSCLC evalueres (vedlegg 3). En av studiene ser ut til å være avsluttet, men ikke publisert. Studien til Maziak og medarbeidere, som vi har oppsummert resultater fra (6), pågår fortsatt og det forventes flere studier med lengre oppfølgingstid fra dette materialet. Resultater fra disse og fra en ny, stor RCT om nytten av PET-CT ved stadium III NSCLC vil kunne gi viktig kunnskap om klinisk nytte av PET-CT for denne pasientgruppen. Metodevarselet bør oppdateres når disse studiene er ferdige.

² <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cgo24fullguideline.pdf>

Kommentar

Vår gjennomgang basert på en systematisk oversikt fra 2009 viser at det er publisert en rekke studier om diagnostisk nøyaktighet for PET eller PET-CT i utredning av NSCLC. To nyere RCT-er viser at PET-CT i utredning av NSCLC kan føre til færre unødvendige torakotomier. Definisjonen av unødvendige torakotomier er kontroversiell, og det varierer om død innen 12 måneder etter operasjon skal inkluderes i denne kategorien. Studiene samsvarer i stor grad, tross noe ulik bruk av begrepet unødvendige torakotomier. Den ene studien viste også til at det var flere i PET-CT-gruppen som ble feildiagnostisert og ekskluderte disse pasientene fra en potensiell kurativ kirurgi (6). Dette vil i tillegg gi ulemper for pasienter i form av tidkrevende utredning, plager for pasientene, eventuelle komplikasjoner i utredningen og omkostninger.

Begge studiene er utført på noen utvalgte PET-CT-skannere i en studie-setting, og overførbarheten til rutinediagnostikk kan diskuteres.

To tidligere randomiserte kontrollerte studier har vurdert den kliniske effekten av PET sammenlignet med konvensjonell stadieinndeling for NSCLC. I studien fra van Tinteren og medarbeidere ble unødvendige torakotomier redusert med 50 % (9). Mens i den andre studien var det likt antall unødvendige torakotomier etter tilleggsdiagnostikk med PET (10).

Konklusjon

Bruk av PET-CT ved preoperativ stadiebestemmelse reduserer trolig én av seks thorakotomier hos pasienter med NSCLC. En av 24 pasienter ble trolig feildiagnostisert og ekskludert fra en potensiell kurativ kirurgi. Bruk av PET-CT påvirker trolig ikke overlevelsen.

Den diagnostiske nøyaktigheten ved bruk av PET-CT er bedre enn konvensjonelle metoder ved stadiebestemmelse hos pasienter med NSCLC, og ved utredning av maligne solitære lungeinfiltrater større enn 1 cm. Det er ikke grunnlag for å konkludere om nytten av PET-CT ved monitorering av behandlingsrespons. PET-CT er bedre enn eksisterende metoder for påvisning av maligne lymfeknuter og fjernmetastaser.

Metode for utforming av varselet

Vi søkte innledningsvis etter nye systematiske oversikter på nettsidene til noen av Kunnskapssenterets internasjonale samarbeidspartnere (juni 2009):

SBU	www.sbu.se/en/
NICE	www.nice.org.uk/
DACEHTA	www.sst.dk/english/dacehta.aspx?sc_lang=en
KCE:	www.kce.fgov.be
MSAC	www.msac.gov.au/
HAS	www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil
AHRQ	www.ahrq.gov/
CADTH	www.cadth.ca/index.php/en/home
IQWIG	www.iqwig.de/index.2.en.html

De innledende søkene ledet oss til en HTA-rapport fra Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) som ble publisert i juni 2009. For å identifisere publikasjoner av nyere dato gjennomførte vi et litteratursøk etter randomiserte kontrollerte studier i Medline og EMBASE den 1. september 2009. Søket ble avgrenset fra januar 2009 og til søkedato 01.09.2009, og ble utarbeidet ved å sammenstille ulike termer for PET kombinert med termer for CT og ikke-småcellet lungekreft. Søkestrategi følger i vedlegg 1.

Vi søkte etter pågående studier i WHO ICTRP Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/>) i desember 2009 med søkeordene "Non small cell lung cancer AND PET OR positron-emission tomography".

Vi benyttet spesifikke kriterier for utvelgelse av relevante studier:

Inklusjonskriterier	
Populasjon	Pasienter med ikke-småcellet lungekreft som vurderes for kurativ behandling (tentativt cTNM IA til IIIA)
Intervensjon/tiltak	PET-CT
Sammenligning	Standard behandling (konvensjonell stadieinndeling eller utredning)
Utfall	Presisjon i stadiebestemmelse, målvolumdefinisjon for strålebehandling, oppfølging etter behandling Pasientbaserte utfall: overlevelse (sykdomsfri overlevelse og progresjonsfri overlevelse), gjennomsnittstid, unødvendige prosedyrer, livskvalitet, komplikasjoner
Studiedesign	Systematiske oversikter: Den mest oppdaterte systematiske oversikten av høy kvalitet. Randomiserte kontrollerte studier
Språk	Engelskspråklig
Tidsavgrensing	2009

Vurdering av kvalitet og risiko for systematiske feil i studiene:

To personer kvalitetsvurderte den inkluderte HTA-rapporten uavhengig av hverandre ved hjelp av Kunnskapssenterets sjekklister for systematiske oversikter. To personer vurderte uavhengig av hverandre risiko for systematiske feil hos de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene ved bruk av "Risk of Bias"-skjema (vedlegg 2).

Analysen og sammenstilling:

En prosjektmedarbeider beskrev de inkluderte studienes populasjon, sammenligningsbetingelser, utfall og hovedresultater. En annen prosjektmedarbeider gikk gjennom beskrivelsene for å sikre at all relevant informasjon er kommet med. Resultater fra inkluderte randomiserte kontrollerte studier ble sammenstilt tabellarisk og i metaanalyser.

Referanseliste

1. Kreft i Norge 2008. Kreftregisteret. 2009.
2. Bach-Gansmo T, Bogsrud TV. Vurdering av ny medisinsk teknologi Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin , ny række 2009;129(7):646.
3. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. Journal of nuclear medicine : official publication , Society of Nuclear Medicine 2008;49(3):480-508.
4. KCE: Positron Emissie Tomografie: een update. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. Centre fédéral d'expertise des soins de santé. Belgium. KCE; 2009. KCE reports 110A.
5. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. The New England journal of medicine 2009;361(1):32-9.

6. Maziak DE, Darling GE, Inculet RI, Gulenchyn KY, Driedger AA, Ung YC, et al. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2009;151(4):221-48.
7. Doseberegninger, Kompetansesenteret for diagnostisk fysikk, Ullevål universitetssykehus. 2007.
8. Bjørn Anton Graff, Elisabeth Jeppesen, Espen Movik, Inger Natvig Norderhaug. Estimering av behovet for PET/CT i 2020. Kunnskapssenteret Notat 2009.
9. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359(9315):1388-93.
10. Viney RC, Boyer MJ, King MT, Kenny PM, Pollicino CA, McLean JM, et al. Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004;22(12):2357-62.

Vedlegg 1: Search strategies

We searched for studies in the Medline and EMBASE in September 2009.

Medline og Embase søk 1. september 2009:

1 Fluorodeoxyglucose OR 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose OR FDG OR 18FDG positron emission tomography\$ OR positron-emission tomography OR PET

2 Computed tomography OR computerized tomography OR computer tomograph\$ OR computed tomograph\$ OR computed x ray tomograph\$ OR computer assisted tomograph\$ OR CT OR CAT scan\$

3 non-small-cell lung cancer OR non small cell lung cancer OR lung non small cell cancer OR non small cell lung neoplasms OR non small cell carcinoma OR NSCLC

4 #1 AND #2 AND #3

Vedlegg 2: Inkluderte studier

Inkludert systematisk oversikt: Beskrivelse og kvalitetsvurdering av KCE-rapporten 2009.

Det belgiske kunnskapssenteret Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), publiserte i juni 2009 rapporten "Positron Emissie Tomografie: een update KCE reports 110A" (4). Rapporten tar for seg kunnskapsgrunnlaget for bruk av PET innenfor onkologi, nevrologi og infeksjonssykdommer. Rapporten oppsummerer diagnostisk nøyaktighet og klinisk nytte av PET eller PET-CT ved forskjellig krefttyper. Rapporten oppsummer også hvilke andre indikasjoner enn kreft hvor PET eller PET og CT kan ha nytteverdi. Systematiske oversikter ble funnet ved et systematisk søk i databasene CRD (inkludert DARE, HTA og NHS EED), OVID Medline og EMBASE i januar 2009. I tillegg ble det søkt i websidene til internasjonale HTA-organisasjoner. Søk etter primærstudier ble gjort i OVID Medline begrenset til år 2005–2009.

Studieseleksjon: Seleksjon av studier for diagnostisk nøyaktighet er primært tverrsnittstudier, men også retrospektive studier med referansestandard. Seleksjon av studier for klinisk nytte var prospektive studier. Studier over kasuistikker, redaksjonelle kommentarer og brev til tidsskrifter ble ekskludert. Utfall var diagnostisk nøyaktighet og klinisk nytte av PET eller PET-CT.

Den systematiske oversikten ble vurdert til å ha høy kvalitet ved bruk av Kunnskapssenterets sjekklister for kritisk vurdering av systematiske oversikter. Vurderingen ble gjort av to personer, og alle spørsmålene i sjekklisten ble besvart med ja.

Inkluderte RCT på klinisk nytte av PET-CT for NSCLC

Studie	Design	Utfallsmål	Resultater	Risiko for bias
Fischer et al. 2009 (5)	RCT Blokkrandomisert Populasjon: Konvensjonell stadieinndeling: n=91 PET-CT sammen med konvensjonell stadieinndeling: n=98 Studien ble stoppet tidligere pga lav tilvekst og er basert på en interimanalyse 12 mnd etter behandlingsstart.	Unødvendige torakotomier i hver gruppe. Overlevelse.	21 torakotomier i PET-CT-gruppen var unødvendige, mot 38 i den konvensjonell stadieinndelingsgruppen etter 12 mnd (P=0.05). Ingen signifikante forskjeller på overlevelse mellom gruppene etter 27 mnd.	Lav risiko for bias

Maziak et al. 2009 (6)	RCT Populasjon: Konvensjonell stadieinndeling: n=162 PET-CT sammen med konvensjonell stadieinndeling: n=167 Power analyse: 322 pasienter.	Presisjon i stadieinndeling. Unødvendige torakotomier i hver gruppe. Overlevelse.	25 torakotomier i PET-CT-gruppen var unødvendige, mot 48 i den konvensjonelle stadieinndelingsgruppen etter 12 mnd. Flere "Incorrectly upstaged" patients i PET-CT-gruppen ifht kontrollgruppen. Ingen signifikante forskjeller på overlevelse mellom gruppene etter 22 mnd.	Lav risiko for bias
-------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------

Risk of Bias for inkluderte RCT

Artikkel	Fischer 2009 (5)	Maziak 2009 (6)
Adekvat generering av fordelingssekvens	Ja	Ja
Skjult allokering	Ja	Ja
Blinding av deltakere, personell og dem som målte utfallene – unødvendige torakotomier	Nei	Nei
Blinding av deltakere, personell og dem som målte utfallene - overlevelse	Ja	Ja
Ufullstendig oppfølging av utfallsdata – alle utfallsmål	Ja	Ja
Fri for selektiv rapportering – alle utfallsmål	Ja	Ja
Fri for andre typer systematiske feil	Ja	Ja

Vedlegg 3: Pågående studier

<i>Study</i>	<i>Design</i>	<i>N</i>	<i>Intervention</i>	<i>Period</i>	<i>Country</i>
The Impact of Positron Emission Tomography (PET) Imaging in Staging Potentially Surgically Resectable Non-small Cell Lung Cancers: A Prospective Multicentre Randomized Clinical Trial NCT00136890 Maziak 2009 (6) er publisert fra denne studien.	Diagnostic, Randomized, Open Label, Parallel Assignment, Safety/Efficacy Study	337	Procedure: PET Imaging	07/2004-08/2012 This study is ongoing, but not recruiting participants	Canada
The Impact of Positron Emission Tomography (PET) Imaging in Stage III Non-small Cell Lung Cancer: A Prospective Randomized Clinical Trial (PET START Trial) NCT00136864	Diagnostic, Randomized, Open Label, Active Control, Parallel Assignment, Safety/Efficacy Study	400	Procedure: PET Diagnostic Imaging	08/2004-05/2011	Canada
Follow-up of Patients With Curative-Intent Surgical Resection for NSCLC: CT Scanning Versus 18 FDG Imaging. NCT00199615	Diagnostic, Randomized, Open Label, Uncontrolled, Parallel Assignment	73	Procedure: PET	09/2005- Finished, but not published	France