

Somatostatinreceptor PET/CT vid neuroendokrina tumörer: systematisk översikt och metaanalys

Håkan Geijer^{1,2} och Lars Breimer^{1,3}

¹Centrum för evidensbaserad medicin och utvärdering av medicinska metoder i Örebro läns landsting (CAMTÖ)

²Röntgenkliniken / Nuklearmedicin

³Laboratoriemedicinska länskliniken

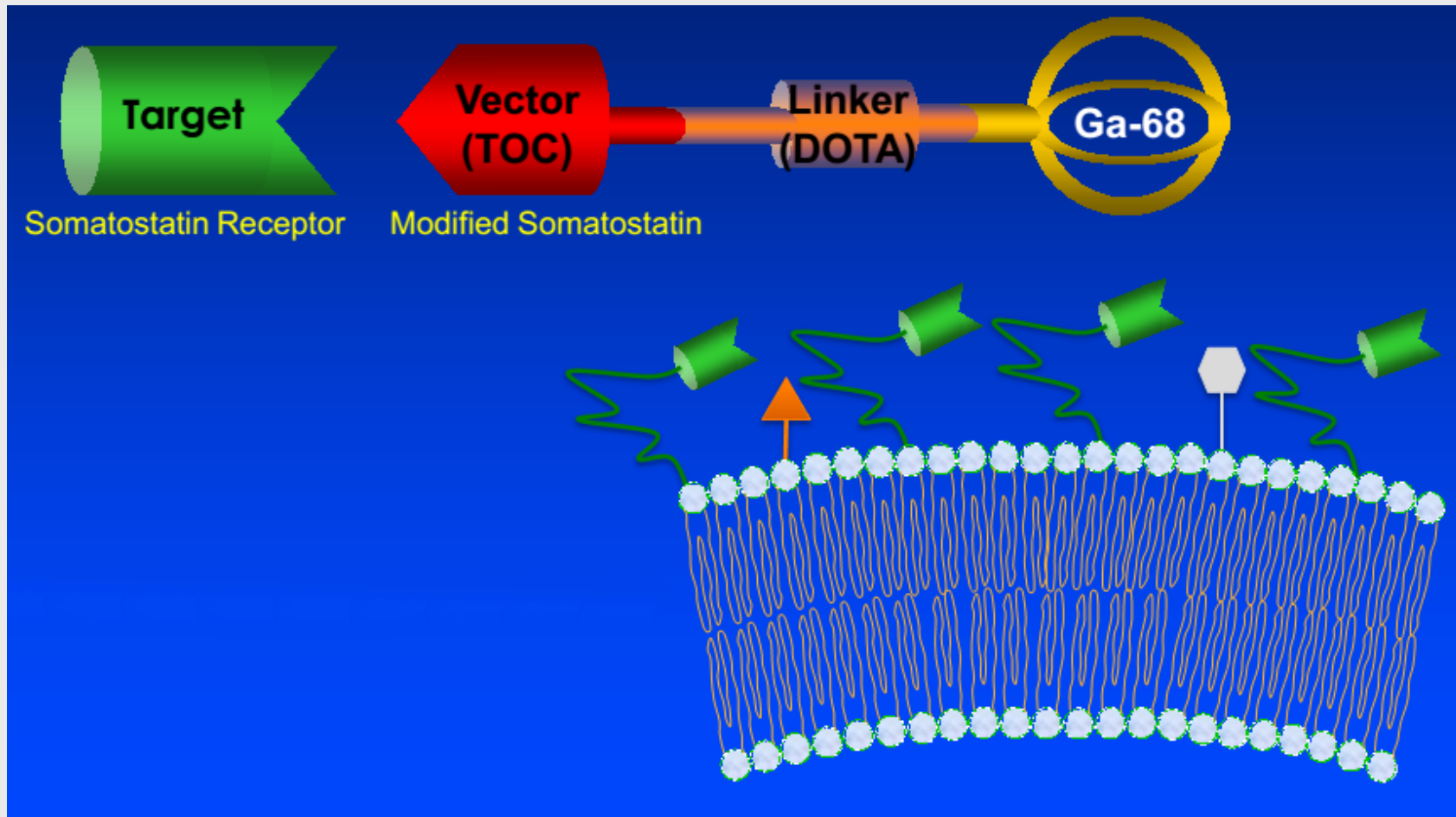
Universitetssjukhuset Örebro

Bakgrund

- Neuroendokrina tumörer (carcinoid mm) är ovanliga
- Många olika lokalisationer i kroppen
- Långsamväxande – kräver uppföljning med många undersökningar
- CT och octreotidscintigrafi (SRS)

- Somatostatinreceptor-PET (SMSR-PET)

Ga-DOTATOC



Systematisk översikt och metaanalys

- Uppdatering av metaanalys publicerad 2012
 - Treglia et al. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *Endocrine* 2012;42(1):80-7
- Sammanställning av känd kunskap
- Undvika bias och subjektiva bedömningar

Preciserad fråga/problem

- **Population**
 - Patienter med känd eller misstänkt neuroendokrin tumör i thorax-buk
- **Indextest**
 - SMSR-PET eller PET/CT
- **Comparison (referenstest)**
 - Klinisk uppföljning, biopsi eller annan bilddiagnostik såsom CT, MR eller SRS
- **Outcome**
 - Diagnostisk träffsäkerhet uttryckt som sensitivitet och specificitet
 - Inverkan på val av terapi
 - Kostnadseffektivitet

Reproducerbarhet

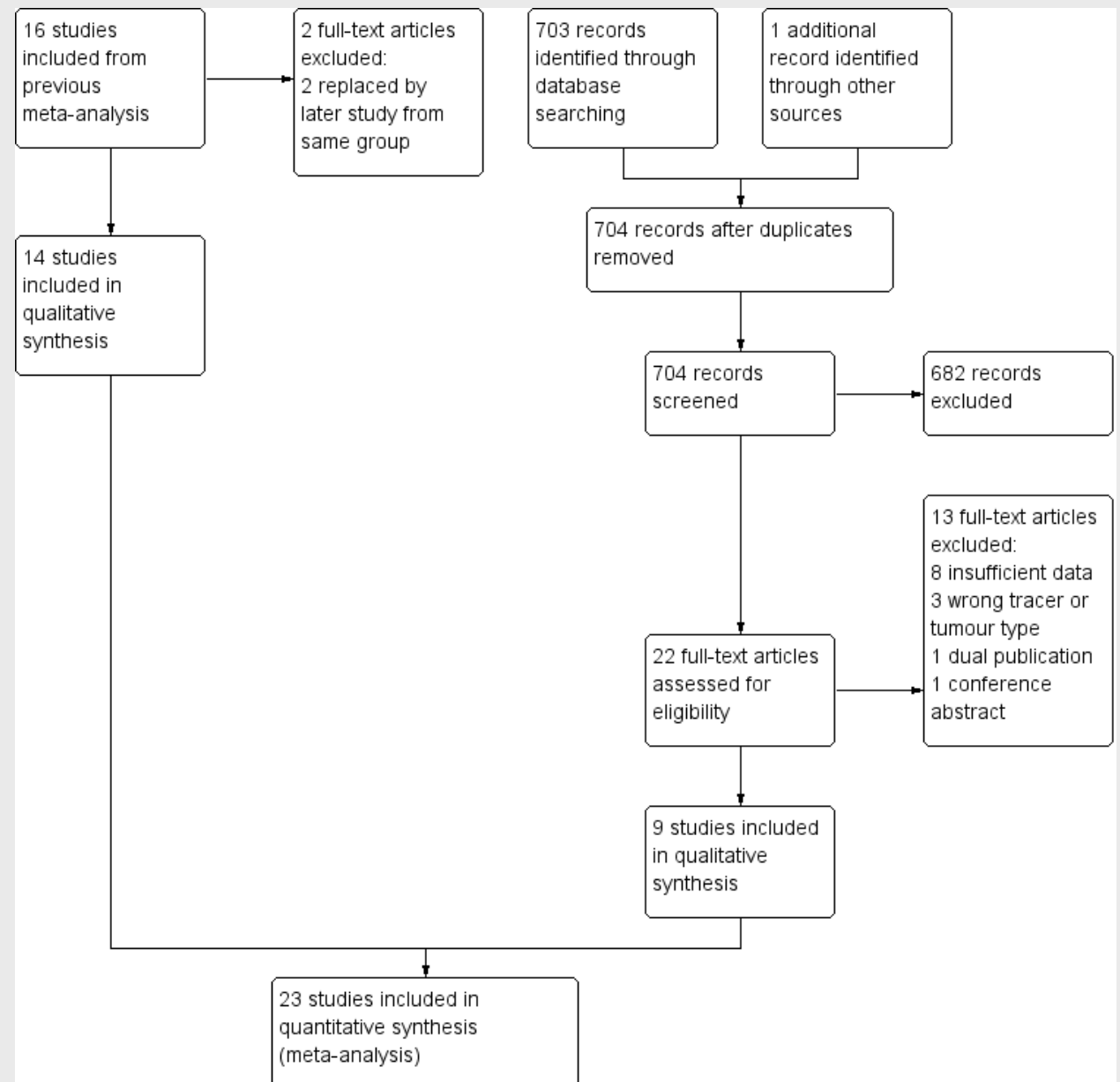
- Redovisning av urvalskriterier
 - För att sälla fram den relevanta litteraturen
 - Strategier för sökning och kvalitetsgranskning
- Inklusionskriterier
 - SMSR-PET eller PET/CT utförd på patient med NET i thorax eller buk
 - Studiestorlek minst 8 patienter
- Exklusionskriterier
 - Artiklar inom annat ämne
 - Översiktsartiklar, ledare, kommentarer eller kongressbidrag
 - Fallbeskrivningar
 - Studier innefattande enbart patienter med medullär tyreoideacancer och/eller paragangliom eller andra tumörer utgående från nervsträngen
 - Otillräckliga data för att kunna beräkna sensitivitet och specificitet på patientnivå
 - Dubbla publikationer av samma data

Litteratursökning

- Bred sökning – utnyttja proffsen!
- Flera databaser
 - PubMed/MEDLINE
 - Embase
 - The Cochrane Library
 - Trip
 - International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)
 - Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
 - Pågående studier söktes via ClinicalTrials.gov
- PET, positron emission tomography, NET, neuroendocrine
- Sökdatum 2011-11-01 – 2012-12-31

Urvalsprocessen

- Flera bedömare
- Läs titel och abstract
 - 703 träffar
- Välj ut för läsning i fulltext inkl referenslistor
 - 22 artiklar
- Applicera inklusions- och exklusionkriterier
 - 9 kvar
 - 14 adderade från tidigare metaanalys



Kvalitetsgranskning – QUADAS-2 (Cochrane)

DOMAIN 2: INDEX TEST(S)

If more than one index test was used, please complete for each test.

A. Risk of Bias

Describe the index test and how it was conducted and interpreted:

- | | |
|---|----------------|
| ❖ Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? | Yes/No/Unclear |
| ❖ If a threshold was used, was it pre-specified? | Yes/No/Unclear |

Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?

RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR

B. Concerns regarding applicability

Is there concern that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?

CONCERN: LOW /HIGH/UNCLEAR

QUADAS-2

- Patient selection
- Index test
- Reference standard
- Flow and timing

- Risk för bias och
bristande applicerbarhet

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Ambrosini 2012	+	+	?	+	+	+	+
Buchmann 2007	+	+	?	+	+	+	+
Frilling 2010	+	?	?	+	+	+	+
Gabriel 2007	+	+	+	+	+	+	+
Haug 2009	?	-	?	?	+	+	+
Haug 2012	+	?	?	+	+	+	+
Hofman 2012	+	+	+	+	+	+	+
Hofmann 2001	?	?	?	+	+	+	+
Jindal 2010	?	+	+	+	+	+	+
Kabasakal 2012	?	+	+	+	+	+	+
Kayani 2008	+	?	+	+	+	+	+
Kayani 2009	+	?	?	+	+	+	+
Koukouraki 2006	?	?	?	?	+	?	+
Krausz 2011	?	+	?	+	+	+	+
Kumar 2011	?	+	+	+	+	+	+
Mayerhoefer 2012	+	+	?	+	+	+	+
Naswa 2011	+	+	?	+	+	+	+
Pfeifer 2012	?	+	+	+	+	?	+
Putzer 2009	+	+	+	?	+	+	?
Putzer 2012	?	?	+	+	+	+	+
Ruf 2011	+	+	?	+	+	+	+
Srirajakanthan 2010	+	?	?	+	+	+	+
Versari 2010	+	?	?	+	+	+	+

- High
 ? Unclear
 + Low

Extraktion av data

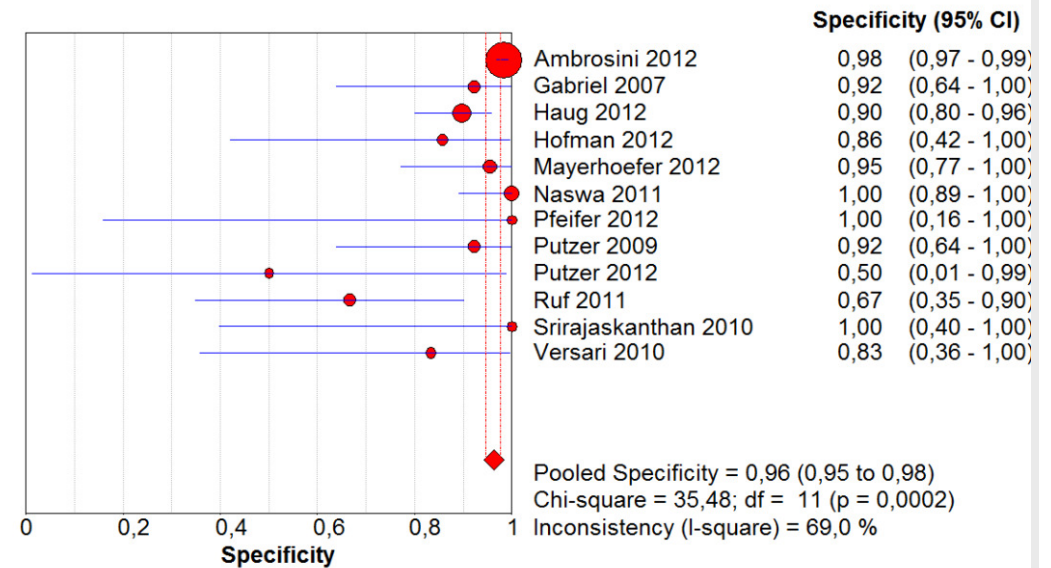
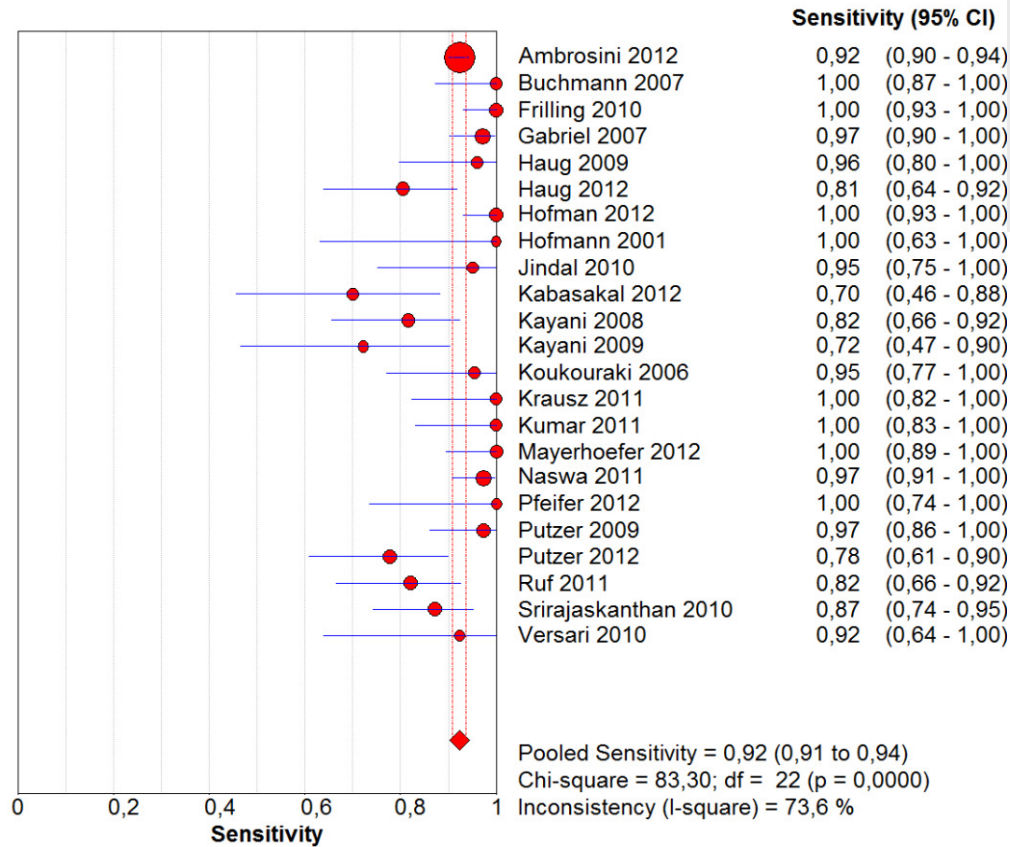
- Tabellering från de studier som har kvalitetsgranskats
- Bakgrundsdata
- Resultat av studierna

Author	Year	Primary tumour: No. of patients included	True positive	False positive	False negative	True negative	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Ambrosini ¹⁵	2012	1239	652	9	54	524	92% (90-94)	98% (97-99)
Buchmann ¹⁶	2007	27	27	0	0	0	100% (87-100)	NC
Frilling ¹⁷	2010	52	52	0	0	0	100% (93-100)	NC
Gabriel ¹⁸	2007	84	69	1	2	12	97% (90-100)	92% (64-100)
Haug ¹⁹	2009	25	24	0	1	0	96% (80-100)	NC
Haug ²⁰	2012	104	29	7	7	61	81% (64-92)	90% (80-96)
Hofman ⁵	2012	59	52	1	0	6	100% (93-100)	86% (42-100)
Hofmann ²¹	2001	8	8	0	0	0	100% (63-100)	NC
Jindal ²²	2010	20	19	0	1	0	95% (75-100)	NC
Kabasakal ²³	2012	20	14	0	6	0	70% (46-88)	NC
Kayani ²⁴	2008	38	31	0	7	0	82% (66-92)	NC
Kayani ²⁵	2009	18	13	0	5	0	72% (47-90)	NC
Koukouraki ²⁶	2006	22	21	0	1	0	95% (77-100)	NC
Krausz ²⁷	2011	19	19	0	0	0	100% (82-100)	NC
Kumar ²⁸	2011	20	20	0	0	0	100% (83-100)	NC
Mayerhoefer ²⁹	2012	55	33	1	0	21	100% (89-100)	95% (77-100)
Naswa ³⁰	2011	109	75	0	2	32	97% (91-100)	100% (89-100)
Pfeifer ³¹	2012	14	12	0	0	2	100% (74-100)	100% (16-100)
Putzer ¹⁴	2009	51	37	1	1	12	97% (86-100)	92% (64-100)
Putzer ³²	2012	38	28	1	8	1	78% (61-90)	50% (1-99)
Ruf ³³	2011	51	32	4	7	8	82% (66-92)	67% (35-90)
Srirajaskanthan ³⁴	2010	51	41	0	6	4	87% (74-95)	100% (40-100)
Versari ³⁵	2010	19	12	1	1	5	92% (64-100)	83% (36-100)
All studies		2143					92% (91-94)	96% (95-98)

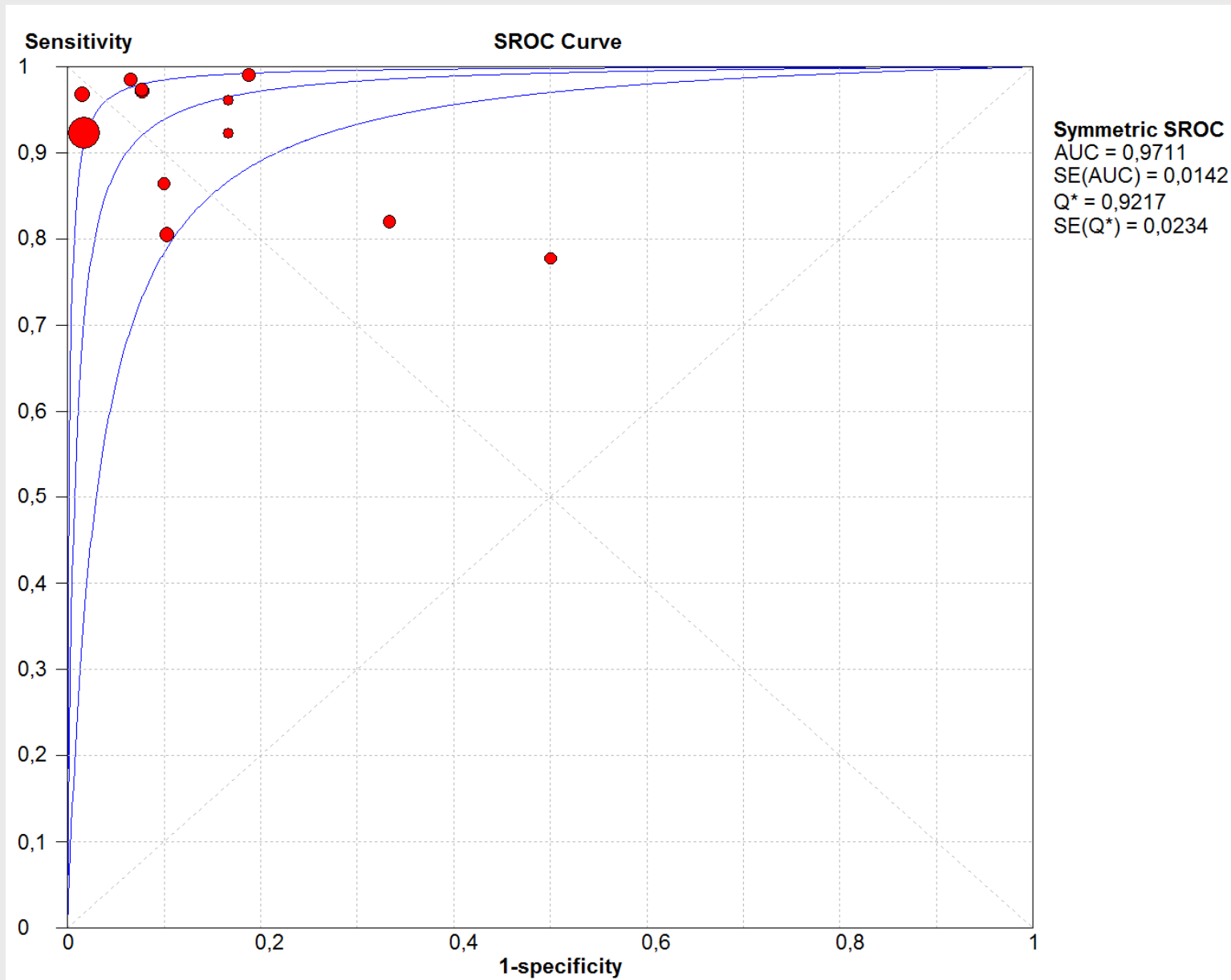
Sammanvägning av resultaten i en metaanalys

- 2143 patienter, över hälften från en studie
- Sensitivitet 70 till 100%
- Poolad sensitivitet 92% (95% CI 91-94%)
- Specificitet 50 till 100%
- Poolad specificitet 96% (95% CI 95-98%)

Metaanalys – Forest plot



Metaanalys – SROC-kurva



Evidensgradering

- En bedömning av hur välgrundade resultaten är
- Ingen klar metodik för diagnostik-studier
- Rekommendation: analysera alla inkluderade studier, gör en värdering av resultaten

Jämfört med andra metoder

- SMSR-PET bättre än SRS i alla jämförande studier
 - SMSR-PET sens 92%
 - SRS 52%
 - CT 61%
 - Gabriel et al. J Nucl Med 2007;48(4):508-18
- SMSR-PET/CT kunde påvisa lesioner hos 41 av 47 patienter med normal eller tveksam SRS
 - Srirajaskanthan et al. J Nucl Med 2010;51(6):875-82

Påverkan på handläggningen

- Kraftig påverkan (byte av behandlingsmetod) i 47% av 59 PET-undersökningar och måttlig påverkan i 10%
- I andra studier fann man påverkan på handläggningen i 48% respektive 60% av undersökningarna
- Hofman et al. J Med Imaging Radiat Oncol 2012;56(1):40-7
- Frilling et al. Ann Surg 2010;252(5):850-6
- Froeling et al. Ann Nucl Med 2012;26(9):738-43

Kostnadseffektivitet

- En tysk studie
- 22 SRS och 29 SMSR-PET under 6 mån
- Genomsnittlig kostnad 826,51 € för SRS och 548,46 € för SMSR-PET
- Fler kompletterande undersökningar (ex CT, MR) vid SRS

- Schreiter et al. EJNMMI 2012;39(1):72-82

...och för patienten...?

	<u>SRS</u>	<u>SMSR-PET</u>
■ Undersökningstid	> 24 h	2 h
■ Stråldos	9 mSv	3 mSv
■ Diagnostisk kvalitet		bättre...
■ Kostnad		lägre?