

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ovarialkarzinom

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: D06-01I
Version: 1.0
Stand: 11.07.2011

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ovarialkarzinom

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2006

Interne Auftragsnummer:

D06-01I

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

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. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Zu diesem Vorbericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

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 Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur Positronenemissionstomographie (PET), auch als Integrationsgerät von PET und Computertomographie (PET/CT), bei 14 verschiedenen Krankheitsbildern beauftragt. Der vorliegende Vorbericht bezieht sich auf den Teilauftrag zu Ovarialkarzinomen.

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 bei der Primärdiagnostik, beim Primärstaging, beim Restaging und bei der Rezidivdiagnostik von Ovarialkarzinomen von dem bildgebenden Verfahren 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 systematische 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 die Primärdiagnostik, das Primärstaging, das Restaging oder der korrekte Ausschluss von Rezidiven? Ebenso sollte geprüft werden, ob sich mittels PET und PET/CT zuverlässigere prognostische Aussagen im Rahmen der eben 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 (RCTs) – z. B. Strategie mit vs. ohne PET – 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, dienen. Für den Zeitraum und Fragestellungen, die die aktuellste Evidenzsynthese mit ihrer Literatursuche nicht abdeckt, sollte die relevante Primärliteratur (prospektive Kohorten- und Querschnittsstudien) durch eigene Ergänzungsrecherchen zusätzlich identifiziert werden.

Im Rahmen der Ergänzungsrecherche wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCTs und 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 Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 16.02.2010. Eine Aktualisierung der Recherche ist für den Zeitraum nach Publikation des Vorberichts geplant. 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 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 keine vergleichende Studie identifiziert werden, die eine Aussage zum patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen der PET bzw. PET/CT im Krankheitsbild der Ovarialkarzinome ermöglicht hätte. Auch die Suche in Kongressbänden und Studienregistern lieferte keine Hinweise auf noch laufende vergleichende Studien.

Diagnostische und prognostische Güte

Die Suche nach diagnostischen und prognostischen Studien erfolgte zweischrittig. Zunächst wurde systematisch nach methodisch hochwertigen Evidenzsynthesen gesucht, die vorhandene Studien in den jeweiligen Indikationen zusammenfassten. Diese Suche wurde durch eine weitere Recherche ergänzt, um Primärstudien zu identifizieren, die nach dem Einschlusszeitraum der eingeschlossenen Evidenzsynthesen publiziert wurden (Ergänzungsrecherche).

6 Evidenzsynthesen und 7 Primärstudien entsprachen den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Die Evidenzsynthesen enthielten insgesamt 31 Primärstudien, sodass dieser Bericht auf insgesamt 38 Studien basiert (Primärdiagnostik [n = 4], Primärstaging [n = 2], Restaging [n = 4], Rezidiverkennung [n = 28], indikationsübergreifend [n = 2]; eine Studie liefert Daten zu 2 Indikationen).

Primärdiagnostik

Für die Indikation der Primärdiagnostik von Ovarialkarzinomen konnten 2 Primärstudien aus den Evidenzsynthesen und weitere 2 aus der Ergänzungsrecherche identifiziert werden. Der bivariat gepoolte Schätzer für die Sensitivität der FDG-PET/CT (**3 Studien**) lag bei 92,6 %, jener für die Spezifität bei 89,0 %. Als Referenztest dienten jeweils die Operationsergebnisse und die Histologie. Die Sensitivität der (nicht-integrierten) PET betrug in der Studie von **Kawahara 2004** 78,3 %, die Spezifität 86,7 %. Die Konfidenzintervalle dieser Schätzer waren aufgrund der geringen Fallzahlen relativ weit. Nur 1 der 4 Studien (**Nam 2010**) stellte Vergleiche zwischen der PET/CT, der Kombination aus CT und MRT sowie dem Doppler-Ultraschall an. Die PET/CT erzielte dabei eine Sensitivität von 91,7 % bei einer Spezifität von 92,0 %. Die Ergebnisse zur Kombination aus CT und MRT können aufgrund der hohen Anzahl fehlender Werte nicht interpretiert werden, weshalb keine Bewertung und Darstellung erfolgt. Der Doppler-Ultraschall hatte eine geringere Sensitivität (76,4 %) aber eine höhere Spezifität (94,4 %) als die PET/CT.

Primärstaging

2 Evidenzsynthesen enthielten für die Indikation Primärstaging insgesamt 1 Primärstudie. Diese entsprach allerdings nicht den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts, weil sie nur läsionsbasierte Angaben enthielt. Die Ergänzungsrecherche identifizierte 2 Primärstudien, die die diagnostische Güte der PET/CT beim Primärstaging untersuchten.

In der Studie von **Kitajima 2008b** wurden durch die PET/CT 34 von 40 Patientinnen in die korrekten Stadien eingeteilt (85 %). 3 Patientinnen (7,5 %) wurden aufgrund der PET zu hoch und 3 zu niedrig eingestuft. Im Vergleich dazu wurden durch die CT 27 (67,5 %) Patientinnen richtig, 5 (12,5 %) zu hoch und 8 (20,0 %) zu niedrig eingestuft.

Die Studie von **Nam 2010** untersuchte neben der Primärdiagnostik auch die diagnostische Güte der PET/CT beim primären Staging. Bei 71 von 91 Patientinnen (78,0 %) wurde durch die PET/CT das korrekte Stadium ermittelt. In 14 Fällen (15,4 %) wurde ein zu hohes Stadium, in 6 Fällen (6,6 %) ein zu niedriges Stadium diagnostiziert. Ein Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren fand in dieser Studie in der Indikation des Primärstagings nicht statt.

Restaging

Aus den 3 Evidenzsynthesen entsprachen 2 Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts und der Indikation des Restaging. Die nicht integrierte PET wies in der Studie von **Piccio 2003** eine Sensitivität von 69,2 % und eine Spezifität von 91,7 % auf. Die Sensitivität der PET/CT erreichte in der Studie von **Sironi 2004** einen Wert von 52,9 %, die Spezifität 85,7 %. Auch hier dienten Operationsergebnisse und Histologie als Referenztest. Aufgrund der geringen Fallzahlen in beiden Studien waren die Präzisionen aller Schätzungen sehr gering und die Konfidenzintervalle entsprechend weit.

Die in diesen Studien angestellten Vergleiche zwischen der PET bzw. PET/CT (integriert oder Seite an Seite), der CT und dem CA 125 zeigten keine eindeutigen Unterschiede hinsichtlich der diagnostischen Güte.

In der Ergänzungsrecherche wurden weitere 2 Primärstudien identifiziert. Beide Studien waren als Prognosestudien angelegt, beide wiesen ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Anhand der Angaben der Studie von **Kurosaki 2006** („prognostic accuracy study“; Endpunkt 2-Jahres-Überleben) konnte die Sensitivität berechnet werden und erreichte einen Wert von 45,5 %. Die Spezifität lag bei 85,7 %. In der Prognosestudie von **Risum 2010** wurde die PET/CT eingesetzt, um das klinische Stadium IV vom Stadium III zu unterscheiden. In einem multivariaten Modell, welches neben dem Ergebnis der PET/CT (Stadium IV oder niedriger), die komplette chirurgische Tumorentfernung sowie eine Bewertung im Leistungsindex der Gynecologic Oncology Group (GOG) einschloss (>2), war die prognostische Aussagekraft der PET/CT nicht statistisch signifikant (keine Angabe zur Effektgröße).

In den beiden Studien fanden sich weder Vergleiche der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren noch Ergebnisse zu Subgruppen oder anderen Effektmodifikatoren.

Rezidiverkennung

Aus den 6 Evidenzsynthesen entsprachen 25 Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts in der Indikation der Rezidiverkennung. Darüber hinaus wurden über die Ergänzungsrecherche 2 weitere Primärstudien identifiziert. Von den 27 identifizierten Primärstudien wiesen 7 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Aus 7 Studien, die die PET/CT und 4 Studien, die die PET direkt mit der Kombination aus CT und MRT verglichen, ließ sich eine bessere diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT erkennen. In drei Studien wurde die PET mit dem CA 125 direkt verglichen. Hier zeigte sich eine höhere Sensitivität der PET bei vergleichbarer Spezifität. Der direkte Vergleich zwischen PET/CT und CA 125 wurde nur in einer Studie angestellt und lieferte gleichwertige Ergebnisse zur diagnostischen Güte.

In den indirekten bivariaten Vergleichen erzielte die PET die höchste gepoolte Sensitivität (91,1 %) bei gleichzeitig hoher Spezifität (94,2 %). Die höchste gepoolte Spezifität erreichte das CA 125 (95,0 %) bei einer Sensitivität von 74,7 %. Die PET/CT erzielte geringfügig niedrigere Werte, als die nicht integrierte PET (Se = 90,3 %; Sp = 89,8 %). Die Kombination aus CT und MRT lieferte eine gepoolte Sensitivität von 66,1 % und eine Spezifität von 83,3 %.

Die indirekten bivariaten Analysen konnten keine Unterschiede in der diagnostischen Güte von PET und PET/CT finden. Im Vergleich zur CT in Kombination mit der MRT fiel die diagnostische Güte sowohl der PET als auch der PET/CT besser aus (p-Wert ≤ 10 %). Auf Grundlage des indirekten Vergleichs der PET mit dem CA 125 kann eine höhere

diagnostische Güte der PET weder belegt noch ausgeschlossen werden. Hier überlappten sich die Konfidenzregionen nur geringfügig. Der indirekte bivariate Vergleich zwischen der PET/CT und dem CA 125 konnte keinen Unterschied in der diagnostischen Güte zeigen.

Die univariaten Analysen deuten an, dass in Subgruppen von Patientinnen, in denen bereits ein Verdacht auf ein Rezidiv besteht, die Sensitivität der PET bzw. PET/CT höher sein könnte als in gemischten Kollektiven.

Die Robustheit dieser gepoolten Ergebnisse wurde in mehreren Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Fazit

Der Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Ovarialkarzinomen ist nicht belegt.

Zu der 2. Fragestellung des Berichts, der diagnostischen und prognostischen Güte, konnten aus 6 eingeschlossenen Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche insgesamt 38 Primärstudien eingeschlossen werden.

Zu den Indikationen Primärdiagnostik, Primärstaging und Restaging 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.

Aus 11 Studien, die die PET bzw. PET/CT direkt mit einer Kombination aus CT und MRT bei der Rezidiverkennung verglichen, zeigte sich eine bessere diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT. Die meisten dieser Studien wurden bei Patientinnen mit Verdacht auf ein Rezidiv (steigender Tumormarker oder positive bzw. unklare konventionelle Bildgebung) durchgeführt. Zur Rezidiverkennung bei Patientinnen ohne Verdacht ist die Testgüte der PET bzw. PET/CT gegenüber der morphologischen Bildgebung bisher nicht ausreichend untersucht. Ob die bessere diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT bei Patientinnen mit Verdacht auf ein Rezidiv auch zu einer Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte führt, ist bisher nicht untersucht.

Weitere methodisch hochwertige Studien sind dringend erforderlich, um den patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der PET bzw. PET/CT (speziell bei der Rezidivdiagnostik) von Ovarialkarzinomen verlässlich bewerten zu können. Bisher konnten weder laufende noch abgeschlossene vergleichende Studien zum patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Ovarialkarzinomen identifiziert werden.

Schlagwörter: Positronenemissionstomographie, Computertomographie, Primärdiagnostik, Staging, Restaging, Rezidiv, systematische Übersicht, Ovarialkarzinom

Keywords: Positron-Emission Tomography; Tomography, X-Ray Computed; Diagnosis; Staging; Recurrence; Systematic Review; Ovarian Neoplasms

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Impressum	i
Kurzfassung	iv
Tabellenverzeichnis	xvi
Abbildungsverzeichnis	xx
Abkürzungsverzeichnis	xxi
1 Hintergrund	1
1.1 Definition des Krankheitsbildes	1
1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast	1
1.3 Ursache der Erkrankung	2
1.4 Verlauf der Erkrankung	3
1.5 Klassifikation	3
1.6 Diagnostische Verfahren	7
1.7 Derzeit übliche therapeutische Verfahren	7
1.8 PET und PET/CT	8
1.9 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Ovarialkarzinomen	10
2 Ziele der Untersuchung	11
3 Projektbearbeitung	13
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	13
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	14
4 Methoden	15
4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT	17
4.1.1 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Evidenzsynthesen	18
4.1.2 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien.....	18
4.1.2.1 Population	18
4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention	18
4.1.2.3 Zielgrößen.....	19
4.1.2.4 Studientypen	19
4.1.2.5 Sonstige Studiencharakteristika.....	20
4.1.3 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Nutzenstudien“).....	20

4.2	Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT	21
4.2.1	Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Evidenzsynthesen.....	21
4.2.1.1	Population	21
4.2.1.2	Prüftechnologie, Vergleichstechnologie („Komparator“) und Referenztest ..	21
4.2.1.3	Zielgrößen.....	22
4.2.1.4	Den Evidenzsynthesen zugrunde liegende Studientypen	22
4.2.1.5	Sonstige Charakteristika der Evidenzsynthesen	23
4.2.1.6	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte)	24
4.2.2	Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Primärstudien („Ergänzungsrecherche“).....	24
4.2.2.1	Population	24
4.2.2.2	Prüftechnologie (Indextest I), Vergleichstechnologie (Indextest II) und Referenztest	24
4.2.2.3	Zielgrößen.....	25
4.2.2.4	Studientypen	25
4.2.2.5	Sonstige Studiencharakteristika.....	25
4.2.2.6	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Ergänzungsrecherche“ nach Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte)	25
4.2.3	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	26
4.3	Informationsbeschaffung.....	26
4.3.1	Bibliografische Literaturrecherche.....	26
4.3.2	Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien und Evidenzsynthesen	26
4.3.2.1	Suche in potenziell relevanten Evidenzsynthesen	26
4.3.2.2	Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern	26
4.3.2.3	Suche in durch den G-BA übermittelten Unterlagen.....	27
4.3.2.4	Suche in Kongressbänden.....	27
4.3.2.5	Suche in den Datenbanken der Leitlinienanbieter	27
4.3.3	Selektion relevanter Studien und Evidenzsynthesen.....	28
4.3.4	Nutzung von Informationen aus der Anhörung.....	28
4.4	Informationsbewertung	28
4.4.1	Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden	28
4.4.2	Bewertung von systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte	30
4.4.3	Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte	30

4.5	Informationssynthese und -analyse	30
4.5.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	31
4.5.1.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse von (Primär-)Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens	31
4.5.1.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte	32
4.5.1.3	Gegenüberstellung der Ergebnisse von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte („Ergänzungsrecherche“)	32
4.5.1.4	Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche („Robustheitsprüfung“)	33
4.5.2	Meta-Analysen	33
4.5.3	Sensitivitätsanalysen	34
4.5.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	34
4.6	Änderungen der Methodik	35
5	Ergebnisse	36
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	36
5.1.1	Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche	36
5.1.2	Weitere publizierte und nicht publizierte Studien	38
5.1.2.1	Evidenzsynthesen	38
5.1.2.2	Studienregister	38
5.1.2.3	Suche in den Datenbanken der Leitlinienanbieter	38
5.1.2.4	Unterlagen des G-BA	39
5.1.2.5	Kongressbände	39
5.1.2.6	Informationen aus der Anhörung	40
5.1.3	Resultierender Studienpool	40
5.1.3.1	Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens	40
5.1.3.2	Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte	40
5.1.3.3	Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)	44
5.2	Teilziel 1: patientenrelevanter Nutzen	45
5.3	Teilziel 2a: diagnostische und prognostische Güte bei der Primärdiagnostik	45
5.3.1	Diagnostische und prognostische Güte bei der Primärdiagnostik auf Grundlage in die Bewertung eingeflossener Evidenzsynthese	45
5.3.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Evidenzsynthese	45
5.3.1.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Evidenzsynthese	48
5.3.1.3	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien aus der Evidenzsynthese	48

5.3.1.4	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage der Evidenzsynthese	48
5.3.2	Diagnostische und prognostische Güte bei der Primärdiagnostik auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche).....	49
5.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien	49
5.3.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien	54
5.3.2.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf den deutschen Versorgungskontext	54
5.3.3	Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte aus der eingeschlossenen Evidenzsynthese und der eingeschlossenen Primärstudie (Ergänzungsrecherche)	54
5.4	Teilziel 2b: diagnostische und prognostische Güte beim Primärstaging	58
5.4.1	Diagnostische und prognostische Güte beim Primärstaging auf Grundlage in die Bewertung eingeflossener Evidenzsynthesen.....	58
5.4.2	Diagnostische und prognostische Güte beim Primärstaging auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche).....	59
5.4.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien	59
5.4.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien	63
5.4.2.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf den deutschen Versorgungskontext	64
5.4.2.4	Primärstudien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche)	64
5.5	Teilziel 2c: diagnostische und prognostische Güte beim Restaging	66
5.5.1	Diagnostische und prognostische Güte beim Restaging auf Grundlage in die Bewertung eingeflossener Evidenzsynthesen.....	66
5.5.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Evidenzsynthesen	66
5.5.1.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Evidenzsynthesen	70
5.5.1.3	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien aus den Evidenzsynthesen	70
5.5.1.4	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage der Evidenzsynthesen	70
5.5.2	Diagnostische und prognostische Güte beim Restaging auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche)	74
5.5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien	74
5.5.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien	79

5.5.2.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf den deutschen Versorgungskontext	79
5.5.2.4	Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)	80
5.6	Teilziel 2d: diagnostische und prognostische Güte bei der Rezidivdiagnostik....	83
5.6.1	Diagnostische und prognostische Güte bei der Rezidivdiagnostik auf Grundlage in die Bewertung eingeflossener Evidenzsynthesen.....	83
5.6.2	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Evidenzsynthesen	83
5.6.2.1	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Evidenzsynthesen	88
5.6.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien aus den Evidenzsynthesen.....	88
5.6.2.3	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage der Evidenzsynthesen	89
5.6.3	Diagnostische und prognostische Güte bei der Rezidivdiagnostik auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche).....	89
5.6.3.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien	89
5.6.3.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien	94
5.6.3.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf den deutschen Versorgungskontext	94
5.6.3.4	Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik (Evidenzsynthesen und Ergänzungsrecherche)	95
5.7	Teilziel 2e: diagnostische und prognostische Güte bei gemischten Indikationen.....	116
5.7.1	Diagnostische und prognostische Güte bei gemischten Indikationen auf Grundlage der in die Bewertung eingeflossenen Evidenzsynthese.....	116
5.7.2	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Evidenzsynthese	116
5.7.2.1	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Evidenzsynthese	116
5.7.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien aus der Evidenzsynthese.....	118
5.7.2.3	Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte bei gemischten Indikationen aus der Evidenzsynthese.....	118
5.8	Zusammenfassung der Beleglage.....	120
6	Diskussion.....	123
6.1	Studien zur Untersuchung des patientenrelevanten Nutzens	123
6.2	Diagnostische und prognostische Güte der PET und PET/CT in den verschiedenen Indikationen	125

6.2.1	Primärdiagnostik, Primärstaging und Restaging	125
6.2.2	Rezidiverkennung	125
6.3	Vergleich der PET mit der PET/CT	127
6.4	Vergleich mit den Ergebnissen hochwertiger Evidenzsynthesen	127
6.5	Vergleich mit den Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Ovarialkarzinomen.....	129
6.6	Strahlenschutzüberlegungen.....	131
6.7	Allgemeine methodische Probleme.....	131
7	Fazit.....	133
8	Liste der eingeschlossenen Studien	134
9	Literatur	136
Anhang A:	Suchstrategien.....	147
Anhang B:	Liste der ausgeschlossenen Evidenzsynthesen mit Ausschlussgründen	162
Anhang C:	Liste der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen.....	166
Anhang D:	Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens an den G-BA übersandt wurde für das Krankheitsbild der Ovarialkarzinome	174
Anhang E:	Beurteilung der Qualität von Evidenzsynthesen und Primärstudien.....	175
Anhang E-1:	Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach den Kriterien von Oxman und Guyatt [45,46].....	175
Anhang E-2:	Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt [45,46].....	176
Anhang E-3:	Bewertung des Verzerrungspotenzials von diagnostischen Primärstudien auf Basis von QUADAS-Kriterien	177
Anhang E-4:	Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse von diagnostischen Primärstudien.....	178
Anhang E-5:	Bewertung des Verzerrungspotenzials von prognostischen Primärstudien	179
Anhang E-5 (Fortsetzung):	Bewertung des Verzerrungspotenzials von prognostischen Primärstudien	180
Anhang E-6:	Einschätzung der Übertragbarkeit der prognostischen Primärstudien ..	181

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Inzidenz und Mortalität nach Altersgruppen in Deutschland 2004 [1].....	2
Tabelle 2: WHO-Klassifikation von Tumoren der Eierstöcke [15]	3
Tabelle 3: Stadieneinteilung nach der UICC-Klassifikation [17] und der TNM-Klassifikation [16].....	6
Tabelle 4: Indikationen für den Einsatz der PET im Rahmen der Diagnostik von Ovarialkarzinomen	12
Tabelle 5: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren.....	16
Tabelle 6: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden....	17
Tabelle 7: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT	20
Tabelle 8: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT	24
Tabelle 9: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Ergänzungsrecherche).....	25
Tabelle 10: Suche nach RCTs in Kongressbänden	39
Tabelle 11: Evidenzsynthesen zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bei Ovarialkarzinomen	41
Tabelle 12: Überblick über die Primärstudien aus den Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden (n = 31; chronologisch geordnet)	42
Tabelle 13: Studienpool zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche).....	44
Tabelle 14: Fragestellung und Methodik der systematischen Übersicht zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT beim Primärstaging von Ovarialkarzinomen.....	47
Tabelle 15: Ergebnisse der Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Evidenzsynthese nach Oxman und Guyatt [45]	48
Tabelle 16: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Ergänzungsrecherche).....	50
Tabelle 17: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Ergänzungsrecherche).....	51

Tabelle 18: Eingeschlossene Patientinnen der eingeschlossenen Studien zum primären Staging (Ergänzungsrecherche).....	52
Tabelle 19: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Primärstudien (Ergänzungsrecherche).....	53
Tabelle 20: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudien (Ergänzungsrecherche).....	53
Tabelle 21: Ergebnisse der Studien zur Primärdiagnostik von Ovarialkarzinomen	55
Tabelle 22: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien zum primären Staging (Ergänzungsrecherche).....	60
Tabelle 23: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zum primären Staging (Ergänzungsrecherche).....	61
Tabelle 24: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien zum primären Staging (Ergänzungsrecherche).....	62
Tabelle 25: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zum Primärstaging (Ergänzungsrecherche).....	63
Tabelle 26: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zum Primärstaging (Ergänzungsrecherche):	64
Tabelle 27: Ergebnisse der Studie von Kitajima 2008b zum Primärstaging von Ovarialkarzinomen mittels PET/CT (n = 40).....	64
Tabelle 28: Ergebnisse der Studie von Kitajima 2008b zum Primärstaging von Ovarialkarzinomen mittels CT (n = 40)	65
Tabelle 29: Ergebnisse der Studie von Nam 2010 zum Primärstaging von Ovarialkarzinomen mittels PET/CT (n = 91).....	65
Tabelle 30: Fragestellung und Methodik der systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT beim Restaging.....	68
Tabelle 31: Ergebnisse der Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt [45]	70
Tabelle 32: Ergebnisse der Studien zum Restaging von Ovarialkarzinomen	72
Tabelle 33: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien zum Restaging (Ergänzungsrecherche).....	76
Tabelle 34: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zum Restaging (Ergänzungsrecherche).....	77
Tabelle 35: Eingeschlossene Patientinnen der eingeschlossenen Studien zum Restaging (Ergänzungsrecherche).....	78

Tabelle 36: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zum Primärstaging (Ergänzungsrecherche).....	78
Tabelle 37: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zum Restaging (Ergänzungsrecherche).....	80
Tabelle 38: Ergebnisse der Studie zur „prognostic accuracy“ der PET beim Restaging von Ovarialkarzinomen (Ergänzungsrecherche).....	82
Tabelle 39: Ergebnisse der Prognosestudie zur PET beim Restaging von Ovarialkarzinomen (Ergänzungsrecherche).....	82
Tabelle 40: Fragestellung und Methodik der systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT bei der Rezidiverkennung..	85
Tabelle 41: Ergebnisse der Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt [45].....	88
Tabelle 42: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien zur Rezidiverkennung (Ergänzungsrecherche).....	91
Tabelle 43: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur Rezidiverkennung (Ergänzungsrecherche).....	92
Tabelle 44: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien zur Rezidiverkennung (Ergänzungsrecherche).....	93
Tabelle 45: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zur Rezidiverkennung (Ergänzungsrecherche).....	94
Tabelle 46: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zur Rezidiverkennung (Ergänzungsrecherche).....	95
Tabelle 47: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der PET und anderer Indextests bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen (Evidenzsynthesen und Ergänzungsrecherche).....	96
Tabelle 48: Ergebnisse der bivariaten Meta-Analysen (gepoolte Schätzer; indirekte Vergleiche).....	109
Tabelle 49: Ergebnisse der Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche zu Managementänderungen bei der Rezidivdiagnostik durch die PET/CT.....	115
Tabelle 50: Ergebnisse der Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Evidenzsynthese nach Oxman und Guyatt [45].....	116
Tabelle 51: Fragestellung und Methodik der systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT bei gemischten Indikationen.....	117
Tabelle 52: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der PET und anderer Indextests bei gemischten Indikationen (Evidenzsynthesen).....	119

Tabelle 53: Fazit der eingeschlossenen Evidenzsynthesen zur Rezidiverkennung bei Ovarialkarzinomen 129

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung.....	36
Abbildung 2: Forestplot Primärdiagnostik.....	56
Abbildung 3: Bivariates, gepooltes ROC-Space-Plot / Primärdiagnostik.....	57
Abbildung 4: Forestplot zum Restaging von Ovarialkarzinomen.....	73
Abbildung 5: Forestplot der univariaten Ergebnisse für die diagnostische Güte der PET bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren	101
Abbildung 6: Forestplot der univariaten Ergebnisse für die diagnostische Güte der PET/CT bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren.....	102
Abbildung 7: Forestplot der univariaten Ergebnisse für die diagnostische Güte der Kombination aus CT und MRT bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren	103
Abbildung 8: Forestplot der univariaten Ergebnisse für die diagnostische Güte des CA 125 bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren	104
Abbildung 9: PET versus CT bzw. MRT bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren (direkte Vergleiche).....	105
Abbildung 10: PET/CT versus CT bzw. MRT bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren (direkte Vergleiche)	106
Abbildung 11: PET versus CA 125 bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren (direkte Vergleiche).....	107
Abbildung 12: PET/CT versus CA 125 bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren (direkter Vergleich)	108
Abbildung 13: PET versus PET/CT bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren (bivariate Meta-Analysen).....	110
Abbildung 14: PET versus CT bzw. MRT bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren (bivariate Meta-Analysen).....	110
Abbildung 15: PET/CT versus CT bzw. MRT bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren (bivariate Meta-Analysen)	111
Abbildung 16: PET versus CA 125 bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren (bivariate Meta-Analysen).....	112
Abbildung 17: PET/CT versus CA 125 bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren (bivariate Meta-Analysen).....	112

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
FDG	2-[¹⁸ F]Fluor-Deoxy-D-Glukose
AFP	Alpha-1-Fetoprotein
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
avai-la-t	Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BEP-Schema	Kombination aus Bleomycin, Etoposid und Cisplatin
BRCA2	Brustkrebs-Tumorsuppressorgen
CA	Cancer Antigen
CCO	Cancer Care Ontario
CEA	Karzinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EANM	European Association of Nuclear Medicine
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
FDG-PET	Positronenemissionstomographie, durchgeführt mit Fluor-deoxyglukose
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (International Federation of Gynecology and Obstetrics)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCIG OCCC	International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference
GM	German Modification
hCG	Humanes Choriongonadotropin
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
ICD-O	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten für Onkologie, 3. Revision

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
MRT	Magnetresonanztomographie
NCI	National Cancer Institute
p53	Tumorsuppressorgen
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Integration von PET und CT in einem Untersuchungsgerät
QUADAS	Quality assessment tool for diagnostic accuracy studies
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RMI	Risk of Malignancy Index
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNM-Klassifikation	Tumorstadieneinteilung nach Tumorausdehnung (T = Tumor), Lymphknotenbefall (N = Nodi lymphatici) und Metastasierung (M = Metastase)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer, deutsch: Internationale Vereinigung gegen Krebs
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

1 Hintergrund

1.1 Definition des Krankheitsbildes

Als Eierstockkrebs bezeichnet man eine bösartige Neubildung, die in verschiedenen Strukturen der Eierstöcke entstehen kann. Dabei gehen knapp 90 % der Eierstocktumoren von Epithelzellen (Ovarialkarzinom) aus. Weitere Tumoren der Eierstöcke sind unter anderem seröse Kystadenome, muzinöse Kystadenome, endometrioide Tumoren, Brenner-Tumoren, Ovarialdysgerminome, Fibrome und Leydigzelltumoren sowie Keimzelltumoren wie das Terratom.

1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast

Tumoren der Eierstöcke machen in Deutschland 4,7 % aller Krebserkrankungen bei Frauen aus [1]. Damit ist Eierstockkrebs der fünfthäufigste Tumor bei Frauen. Eierstockkrebs weist die fünfthöchste Sterblichkeitsrate aller Krebsarten bei Frauen [1] sowie die häufigste Sterblichkeitsrate aller Krebsarten im Bereich der weiblichen Fortpflanzungsorgane auf [2,3]. Tumoren der Eierstöcke haben in der Europäischen Union eine Inzidenz von etwa 18/100 000 jährlich mit einer Mortalität von ca. 12/100 000 pro Jahr [1]. In Deutschland beträgt die Inzidenz 15,9/100 000 und die Mortalität 8/100 000 [1].

Die Inzidenz des epithelialen Eierstockkrebses, der häufigsten Form von Tumoren der Eierstöcke, steigt mit dem Alter mit einem Gipfel in der ersten Hälfte des 9. Lebensjahrzehnts (vgl. Tabelle 1).

Nicht epitheliale Neubildungen machen etwa 10 % der Krebserkrankungen der Eierstöcke aus. Dabei machen Keimzelltumoren 80 % aller Tumoren der Eierstöcke bei Kindern und Jugendlichen und etwa 5 % aller Ovarialtumoren aus. Die adjustierte Inzidenzrate beträgt 3,7/100 000 jährlich [4].

Tabelle 1: Inzidenz und Mortalität nach Altersgruppen in Deutschland 2004 [1]

Alter in Jahren	Inzidenz	Mortalität
bis unter 15	0,0	0,0
15 bis unter 35	3,1	0,3
35 bis unter 40	7,2	1,0
40 bis unter 45	12,0	2,6
45 bis unter 50	16,3	5,3
50 bis unter 55	27,3	9,1
55 bis unter 60	33,7	14,5
60 bis unter 65	43,2	23,6
65 bis unter 70	51,7	29,9
70 bis unter 75	54,5	40,5
75 bis unter 80	66,9	50,5
80 bis unter 85	80,3	59,4
85 und älter	64,4	62,6

1.3 Ursache der Erkrankung

Die genaue Ursache des Eierstockkrebses ist unklar. Jedoch wird eine Reihe von Faktoren beschrieben, die einen Einfluss auf die Entstehung der Erkrankung haben.

10 % aller Tumoren der Eierstöcke sind auf genetische Faktoren zurückzuführen (z. B. BRCA1 und BRCA2) [5-7]. Vorausgegangene Krebserkrankungen von Mamma, Gebärmutter und Darm scheinen ebenfalls einen Einfluss zu haben [1]. Hormonelle Faktoren wie Unfruchtbarkeitsbehandlung und Hormonersatztherapie spielen ebenfalls eine Rolle [8,9]. Aktuelle Forschungsergebnisse legen einen Zusammenhang zwischen der postmenopausalen Einnahme von Hormonpräparaten und dem Auftreten von Eierstockkrebs nahe. So soll jährlich eine zusätzliche Krebserkrankung der Eierstöcke unter 8300 Frauen auftreten, die Hormonpräparate einnehmen [8]. Weitere mögliche Faktoren sind Übergewicht und Rauchen [10].

Dagegen gelten Schwangerschaften, die Einnahme von hormonellen Ovulationshemmern sowie Stillen als Faktoren mit einer schützenden Wirkung [1,10].

Relativ wenig ist über die Entstehung von nicht epithelialen Tumoren der Eierstöcke bekannt und in manchen Fällen sind die Forschungsergebnisse widersprüchlich. So führen nach einer älteren Analyse, die zwölf Fall-Kontroll-Studien einschloss, Schwangerschaften zu einem erhöhten Risiko von Keimzelltumoren [11]. Nach den Ergebnissen einer neueren Arbeit sinkt

das Risiko dagegen [12]. Die Einnahme von oralen Verhütungsmitteln soll zu einem Anstieg von nicht epithelialen Tumoren führen [ebd.].

1.4 Verlauf der Erkrankung

Das US-amerikanische National Cancer Institute (NCI) gibt das 5-Jahres-Überleben für den Zeitraum von 1999 bis 2005 mit 46 % an. Dabei hängt die Prognose vom Alter ab. Mit höherem Alter beim Auftreten sinkt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Rate variiert zudem durch das Stadium der Erkrankung: Sie beträgt 93,8 %, wenn der Tumor lokal begrenzt ist, 72,8 % bei regionaler Begrenzung und 28,2 % bei Vorliegen von Fernmetastasen. Bei Vorliegen von Tumoren der Eierstöcke, die nicht einem Stadium zugeordnet wurden, beträgt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 27,3 % [13].

Ähnliche Daten werden für Deutschland berichtet. Demnach beträgt die Überlebensrate nach 5 Jahren 47,0-48,0 % und nach 10 Jahren 43,8 % [1,14].

1.5 Klassifikation

Histologisch lassen sich die Tumoren der Eierstöcke durch die WHO-Klassifikation einteilen [15].

Tabelle 2: WHO-Klassifikation von Tumoren der Eierstöcke [15]

1.) Seröse Tumoren (1) gutartig Kystadenom und papilläres Kystadenom Oberflächiges Papillom Adenofibrom und Kystadenofibrom (2) grenzwertig bösartig (geringes malignes Potenzial) Zystischer Tumor und papillärer zystischer Tumor Oberflächiger papillärer Tumor Adenofibrom und Kystadenofibrom (3) bösartig Adenokarzinom, papilläres Adenokarzinom und papilläres Kystadenokarzinom Oberflächiges papilläres Adenokarzinom Adenokarzinofibrom und Kystadenokarzinofibrom (malignes Adenofibrom und Kystadenofibrom)
2.) Muzinöse Tumoren, endozervikalartige und intestinale Tumoren (1) gutartig Kystadenom Adenofibrom und Kystadenofibrom

(Fortsetzung)

Tabelle 2: WHO-Klassifikation von Tumoren der Eierstöcke [15] (Fortsetzung)

(2) grenzwertig bösartig (geringes malignes Potenzial) Zystischer Tumor Adenofibrom und Kystadenofibrom
(3) bösartig Adenokarzinom und Kystadenokarzinom Adenokarzinofibrom und Kystadenokarzinofibrom (malignes Adenofibrom und Kystadenofibrom)
3.) Endometrioide Tumoren
(1) gutartig Kystadenom Kystadenom mit squamösen Anteilen Adenofibrom und Kystadenofibrom Adenofibrom und Kystadenofibrom mit squamösen Anteilen
(2) grenzwertig bösartig (geringes malignes Potenzial) Zystischer Tumor Zystischer Tumor mit squamösen Anteilen Adenofibrom und Kystadenofibrom Adenofibrom und Kystadenofibrom mit squamösen Anteilen
(3) bösartig Adenokarzinom und Kystadenokarzinom Adenokarzinom und Kystadenokarzinom mit squamösen Anteilen Adenokarzinofibrom und Kystadenokarzinofibrom (malignes Adenofibrom und Kystadenofibrom) Adenokarzinofibrom und Kystadenokarzinofibrom mit squamösen Anteilen (malignes Adenofibrom und Kystadenofibrom mit squamösen Anteilen)

(Fortsetzung)

Tabelle 2: WHO-Klassifikation von Tumoren der Eierstöcke [15] (Fortsetzung)

(4) bindegewebig und gemischt epithelial-bindegewebig Adenosarkom, homo- und heterolog Mesodermaler gemischter Tumor (Karzinosarkom), homo- und heterolog Bindegewebssarkome
4.) Klarzelltumoren
(1) gutartig Kystadenom Adenofibrom und Kystadenofibrom (2) grenzwertig bösartig (geringes malignes Potenzial) Zystischer Tumor Adenofibrom und Kystadenofibrom (3) bösartig Adenokarzinom Adenokarzinofibrom und Kystadenokarzinofibrom (malignes Adenofibrom und Kystadenofibrom)
5.) Tumoren von Übergangszellen
Brenner-Tumor Brenner-Tumor grenzwertiger Malignität (wuchernd) Bösartiger Brenner-Tumor Karzinome aus Übergangszellgewebe (ohne Brenner-Tumor)
6.) Plattenzelltumoren
7.) Gemischte epitheliale Tumoren (spezifische Formen)
(1) gutartig (2) grenzwertig bösartig (geringes malignes Potenzial) (3) bösartig
8.) Undifferenzierte Karzinome

Klinisch-pathologisch lassen sich Tumoren der Eierstöcke nach dem TNM-Schema einteilen [16]. Dabei beschreibt das „T“ (Tumor) die Ausdehnung des Primärtumors. Das „N“ (Knoten von lateinisch nodus) gibt an, ob naheliegende Lymphknoten befallen sind, und das „M“ (Metastasen) definiert, ob und wo Absiedlungen des Primärtumors vorhanden sind. Gebräuchlicher ist die Verwendung der Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique (FIGO). In Tabelle 3 sind beide Einteilungen für Ovarialkarzinome gegenübergestellt.

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach der UICC-Klassifikation [17] und der TNM-Klassifikation [16]

FIGO	TNM	Beschreibung
	Tx	Primärtumor kann nicht bestimmt werden.
0	T0	Kein Nachweis eines Primärtumors.
I	T1	Ausdehnung auf die Eierstöcke begrenzt.
I A	T1a	Tumor auf ein Ovar beschränkt. Kapsel intakt.
		Kein Nachweis des Tumors an der Oberfläche.
		Kein Nachweis von malignen Zellen im Bauchwasser oder nach Bauchspülung.
I B	T1b	Tumor auf ein Ovar beschränkt. Kapsel intakt.
		Kein Nachweis des Tumors an der Oberfläche.
		Kein Nachweis von malignen Zellen im Bauchwasser oder nach Bauchspülung.
I C	T1c	Tumor in einem Eierstock oder in beiden Eierstöcken, wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen zutrifft:
		Kapsel eingerissen
		Nachweis des Tumors an der Oberfläche.
		Nachweis von malignen Zellen im Bauchwasser oder nach Bauchspülung.
II	T2	Ausdehnung auf das kleine Becken beschränkt.
II A	T2a	Ausdehnung in die Gebärmutter und/oder den Eileiter und/oder Implantate in der Gebärmutter und/oder dem Eileiter.
		Kein Nachweis von malignen Zellen im Bauchwasser oder nach Bauchspülung.
II B	T2b	Ausdehnung in andere Organe im Bereich des Beckens.
		Kein Nachweis von malignen Zellen im Bauchwasser oder nach Bauchspülung.
II C	T2c	II A/B mit Nachweis von malignen Zellen im Bauchwasser oder nach Bauchspülung.
III	T3 und / oder N1	Metastasen außerhalb des kleinen Beckens intraperitoneal und/oder in Lymphknoten.
III A	T3a	Mikroskopischer Nachweis von intraperitonealen Metastasen außerhalb des Beckens.
III B	T3b	Makroskopischer Nachweis von intraperitonealen Metastasen außerhalb des Beckens, max. 2 cm in der größten Ausdehnung.
III C	T3c und / oder N1	Intraperitoneale Metastasen außerhalb des Beckens, über 2 cm in der größten Ausdehnung und/oder Ausbreitung auf regionale Lymphknoten.
IV	M1	Fernmetastasen außerhalb des Peritoneums.

1.6 Diagnostische Verfahren

Tumoren im Bereich der Eierstöcke werden häufig erst spät entdeckt, da sie üblicherweise lange keine Beschwerden verursachen. Zu den frühesten Anzeichen gehören ein Völlegefühl im Bauchraum, Rückenschmerzen, Müdigkeit, Druckgefühl im Bereich des Beckens sowie Unregelmäßigkeiten in der Monatsblutung von prämenopausalen Frauen [18].

Die Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) beinhalten eine chirurgische Probengewinnung und pathologische Klassifizierung, um einen Verdacht auf das Vorliegen eines Tumors der Eierstöcke zu bestätigen [4]. Zum Staging wird eine Laparotomie benötigt, um die Bauchhöhle zu inspizieren. Sollte der Tumor auf die Eierstöcke begrenzt sein, sollten nach den Empfehlungen der ESMO u. a. Biopsien des Zwerchfells, des Bauchfells des Beckens und verschiedener regionaler Lymphknoten sowie eine Spülung der Bauchhöhle erfolgen. Darüber hinaus sind vor Therapiebeginn CT-Untersuchungen von Bauch und Becken, eine Röntgenaufnahme des Brustkorbes sowie die Bestimmung des klinischen Labors von Blutbild, CA 125 und der Leber- und Nierenwerte empfohlen [4].

Bei Verdacht auf einen Tumor der Eierstöcke von nicht epithelialeem Ursprung bei jüngeren Patientinnen wird außerdem die Bestimmung von hCG, AFP und LDH sowie ggf. Inhibin empfohlen [4].

Weiter wird eine Verlaufskontrolle unter Verwendung von CA 125 und CT empfohlen [4].

1.7 Derzeit übliche therapeutische Verfahren

Die Therapie von Tumoren der Eierstöcke epithelialen Ursprunges erfolgt in erster Linie chirurgisch. Die Auswahl des chirurgischen Vorgehens und der nachfolgenden Chemotherapie basiert dabei im Wesentlichen auf dem Zustand der Patientin und dem Krankheitsstadium [4]. Darüber hinaus kommt auch der Risk of Malignancy Index (RMI) zum Einsatz, um die Diagnose eines Ovarialtumors zu sichern und die Operabilität einer Patientin zu bestimmen [19].

Im Frühstadium wird üblicherweise eine Entfernung beider Eierstöcke und Eileiter sowie weiterer nahe gelegener Strukturen (wie Lymphknoten, Halteapparat und Anteile der Vagina) durchgeführt (totale Hysterektomie). Gleichzeitig wird eine Reihe von Lymphknoten entfernt und begutachtet. Wird eine Erhaltung der Fruchtbarkeit angestrebt, kann eine nur einseitige Entfernung von Eierstock und Eileiter in Erwägung gezogen werden. Eine nachfolgende Chemotherapie (z. B. mit Carboplatin und Paclitaxel) wird bei gutem Allgemeinzustand und dem Fehlen sonstiger Kontraindikationen in der Regel erwogen [4].

Die Behandlung von weiter fortgeschrittenen, nicht metastasierten Tumoren epithelialen Ursprunges erfolgt unter ähnlichen Gesichtspunkten. Eine neoadjuvante Chemotherapie kann bei Patientinnen notwendig sein, wenn eine chirurgische Entfernung schwierig ist [4].

Bei Vorliegen von Metastasen kann eine umfassende operative Entfernung von Tumorgewebe erfolgen, um eine Lebenszeitverlängerung zu erreichen. Auch diese wird im Regelfall durch eine adjuvante Chemotherapie begleitet [4].

Die Mehrzahl der Keimzelltumoren (60 bis 70 %) kann im frühen Stadium diagnostiziert und oftmals ausschließlich chirurgisch behandelt werden. Bei Patientinnen, die erst in einem späteren Stadium diagnostiziert werden, sollte eine Reduktion des Tumors durch eine neoadjuvante Chemotherapie angestrebt werden. Keimzelltumoren sprechen sehr gut auf eine Chemotherapie an. Üblicherweise wird dabei das BEP-Schema verwendet, in dem Bleomycin, Etoposid und ein platinhaltiges Chemotherapeutikum, Cisplatin, zum Einsatz kommen [20].

1.8 PET und PET/CT

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein minimalinvasives diagnostisches Verfahren, das freigesetzte Photonen registriert. Dazu werden radioaktive Substanzen (sogenannte Tracer) über eine Vene appliziert. Durch den Zerfall des Tracers werden Positronen freigesetzt. Diese kollidieren mit Elektronen und setzen bei ihrer Annihilation 2 Photonen frei, die in entgegengesetzter Richtung (180 Grad) fortfliegen. Mittels ringförmig um den Patientinnen angeordneter Photonendetektoren werden diese erfasst. Aus der räumlichen Verteilung der registrierten Photonen wird auf die räumliche Verteilung der radioaktiven Substanz im Körperinneren geschlossen.

In der Anfangszeit der PET wurden sogenannte Nichtvollringsysteme hergestellt. Die Empfindlichkeit der später entwickelten Vollring-PET-Systeme war derjenigen der ursprünglichen so stark überlegen, dass ausschließlich diese neueren 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 weiter gesteigert wurde.

Im Gegensatz zu den klassischen bildgebenden Verfahren, bei denen Informationen über die anatomische Struktur und damit die Lokalisation von Läsionen erhoben werden (sogenannte morphologische Bildgebung), kann die PET dazu Funktion und Metabolismus der Gewebe charakterisieren (sogenannte metabolische Bildgebung). Dadurch können biochemische und physiologische Prozesse sichtbar gemacht werden, weswegen man die PET zu den Verfahren der funktionellen Bildgebung zählt.

Als Tracer finden unterschiedliche radioaktiv markierte Substanzen Verwendung, die bei den verschiedensten Stoffwechselfvorgängen eine Rolle spielen. Je nach Fragestellung variiert die Auswahl des Tracers. Als häufigster Tracer für die PET wird derzeit die Fluordeoxyglukose ($[^{18}\text{F}]$ -FDG / FDG) eingesetzt.

Zur Befundung wird unter anderem die Stoffwechselaktivität eines bestimmten Areal mit der des umliegenden Gewebes verglichen. Aufgrund von Unterschieden in der physiologischen

Aufnahme des Tracers in verschiedenen Körperregionen kann die Zuordnung einer bestimmten Region als potenziell pathologischer sogenannter „erhöhter Uptake“ schwierig sein und erfordert eine erhebliche Expertise des Untersuchers. Um bei der Interpretation eine gewisse Standardisierung zu erreichen, kann der Metabolismus als Standardized Uptake Value (SUV) wiedergegeben werden. Allerdings ist ein erhöhter Umsatz nicht malignom-spezifisch, vielmehr können sich auch andere Prozesse mit erhöhtem Stoffwechsel dahinter verbergen (z. B. Entzündungen).

Die Aktivitätsanreicherungen bei der PET lassen sich anatomisch jedoch nicht immer präzise lokalisieren, da in PET-Bildern in erster Linie Stoffwechselprozesse abgebildet werden; hinzu kommt die im Vergleich zur CT geringere Ortsauflösung von etwa 4 bis 6 mm. Eine technische Weiterentwicklung stellt eine Kombination der PET und der Computertomographie (CT) in einem Untersuchungsgerät (PET/CT) dar. Hier wird der Patient in einem Untersuchungsgang durch die beiden Detektorringsysteme von CT und PET gefahren. Die entstehenden Bilder werden im Computer fusioniert. Üblicherweise wird die CT-Information in Graustufen abgebildet und von der PET-Information farbig überlagert. Mit dieser Methode wird die hohe Auflösung der CT (Ortsauflösung < 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 Neuan-schaffungen in deutschen Krankenhäusern [21].

Mittels moderner Software lässt sich eine Überlagerung (sogenannte Soft-Fusion bzw. Koregistrierung) von CT-Bildern und PET-Daten auch aus separaten Untersuchungsschritten berechnen. Dies geschieht mithilfe gemeinsamer Referenzpunkte wie etwa Knochenstrukturen oder anhand externer Positionsdaten. Die Bildqualität eines durch eine solche Rekonstruktion von PET- und CT-Daten entstehenden Bildes ist allerdings i. d. R. schlechter als die einer kombinierten PET/CT.

Zu berücksichtigen sind des Weiteren die Weiterentwicklungen der bildlichen Auflösung sowohl der PET als auch der CT. In der PET-Technologie werden heute High-Definition-, High-Resolution- und Time-of-Flight-Systeme eingesetzt. Im Vergleich zu den vor 5 bis 10 Jahren produzierten PET-Systemen, die eine Ortsauflösung von 5 bis 6 mm erzielten, liegt die Ortsauflösung heute bei einer Größenordnung von 3 bis 4 mm. Durch die Time-of-Flight-Systeme kann das Rauschen reduziert und die Ortsauflösung gesteigert werden. Dadurch können zunehmend kleinere Tumormanifestationen nachgewiesen werden. Eine vergleichbare Entwicklung gab es auch bei der CT [22].

1.9 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Ovarialkarzinomen

Die Empfehlungen zum Einsatz der Positronenemissionstomographie sind uneinheitlich.

In dem im Jahr 2004 veröffentlichten Abschlussdokument der International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIIG OCCC 2004) wird die PET nicht erwähnt [23].

Auch in der interdisziplinären Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die im Jahr 2000 und im Mai 2007 letztmalig aktualisiert wurde, wird die PET nicht erwähnt. Nach formaler Konsensfindung („Entwicklungsstufe 2k“) wird unter den bildgebenden Verfahren die transvaginale Sonographie als das Verfahren mit dem höchsten Stellenwert gesehen [24].

Die ESMO empfiehlt in ihrer Veröffentlichung aus dem Jahr 2009 die FDG-PET/CT für das initiale Staging von Ovarialkarzinomen nicht. Allerdings könnte die PET/CT gegenüber der CT besser geeignet sein, kleine operable Rezidive im Rahmen von Nachuntersuchungen zu entdecken [4].

In den im Jahr 2009 publizierten Empfehlungen von Cancer Care Ontario (CCO) wird weder die PET noch die PET/CT für die Diagnose, das Staging oder in der Diagnostik bei Verdacht auf ein Rezidiv einer Krebserkrankung der Eierstöcke empfohlen [25].

In den 2007 veröffentlichten Empfehlungen des American College of Radiology (ACR) zur Stadieneinteilung und der Nachuntersuchung von Krebserkrankungen der Eierstöcke wird eine FDG-PET/CT von Bauch und Becken bei Frauen mit klinischem Verdacht auf ein Rezidiv ausdrücklich empfohlen, wenn eine zuvor durchgeführte CT keinen Befund zeigte. Eine FDG-PET/CT sollte nach diesen Empfehlungen auch in der Behandlungsplanung zum Einsatz kommen, wenn sich in der Computertomographie verschiedene Metastasen gezeigt haben. Die Empfehlungen beziehen sich auf den Einsatz von Geräten, die PET und CT in einem Gerät vereinen, um eine höhere räumliche Auflösung zu erzielen [26].

Von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V., der Deutschen Röntgen-gesellschaft e. V. und den Vertretern onkologischer Fachgesellschaften wurde im Rahmen der Konsensuskonferenz Onko-PET III für die Rezidivdiagnostik des Ovarialkarzinoms konstatiert, dass die FDG-PET „in Einzelfällen hilfreich“ sei [27].

2 Ziele der Untersuchung

Die vorliegende Untersuchung sollte als Erstes prüfen, welcher patientenrelevante Nutzen oder Schaden mit der bildgebenden Diagnostik mittels PET bzw. PET/CT im Vergleich oder in Ergänzung zur konventionellen Diagnostik beim Krankheitsbild des Ovarialkarzinoms verbunden ist.

Unter konventioneller diagnostischer Strategie wurde im vorliegenden Bericht der Tumormarker CA 125, die CT, die MRT oder die Histologie verstanden. Es sollen aber darüber hinaus alle weiteren in den gefundenen Studien angestellten diagnostischen Vergleiche dargestellt werden.

Falls dies aufgrund der vorliegenden Datenlage nicht möglich ist, weil keine oder zu wenige aussagekräftige Studien vorliegen, sollte als Zweites untersucht werden, ob sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT die prognostische bzw. diagnostische Güte der Diagnosestrategie verbessert.

Alle Fragestellungen sollten auch im Rahmen der deutschen Strahlenschutzgesetzgebung erörtert werden.

Folgende Technologievergleiche 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.

Es erfolgte keine Eingrenzung der Fragestellungen auf bestimmte Tracer.

Allgemeine Voraussetzungen für Studien zur Nutzenbewertung („Nutzenstudien“)

Unter „patientenrelevanter Nutzen und Schaden“ (im Weiteren kurz als „Nutzen und Schaden“ bezeichnet) wurden Veränderungen verstanden, die für den Patienten fassbare Konsequenzen haben, wie z. B. die Auswirkung auf die Mortalität, Morbidität (darunter auch das Auftreten erneuter Rezidive) und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Mit dem Begriff „Nutzen“ wurden kausal begründete positive Effekte, mit dem Begriff „Schaden“ kausal begründete negative Effekte einer medizinischen Intervention auf patientenrelevante Endpunkte 4.1.2.3) bezeichnet. Der Begriff „Nutzenbewertung“ bezeichnet den gesamten Prozess der Evaluation medizinischer Interventionen hinsichtlich ihrer kausal begründeten positiven und negativen Effekte im Vergleich mit einer klar definierten anderen Intervention, einem Placebo oder keiner Intervention [28].

Allgemeine Voraussetzungen für Studien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte

Im Fall, dass ausreichend Evidenz zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden vorgelegen hätte, wäre eine Nutzenbewertung alleine anhand der Beantwortung dieser Fragestellung möglich gewesen. In diesem Fall wäre die Nutzenbewertung abgeschlossen gewesen. Falls jedoch keine ausreichende Evidenz zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens vorlag, sollte eine Bewertung der diagnostischen und der prognostischen Güte der PET bzw. der PET/CT erfolgen.

Unter „diagnostische Güte“ wird eine korrekte Zuordnung der Patienten zum jeweiligen Gesundheitszustand verstanden, unter „prognostische Güte“ eine korrekte Vorhersage der patientenrelevanten Zielgrößen.

Indikationen für den Einsatz der PET bzw. PET/CT laut Konkretisierungen des G-BA

In Tabelle 4 sind die laut Konkretisierung des G-BA festgelegten Indikationen für den Einsatz der PET und PET/CT dargestellt. Im Rahmen des vorliegenden Berichts soll sowohl der patientenrelevante Nutzen (Fragestellung 1) als auch die diagnostische und prognostische Güte (Fragestellung 2) für die in Tabelle 4 angegebenen Indikationen untersucht werden.

Tabelle 4: Indikationen für den Einsatz der PET im Rahmen der Diagnostik von Ovarialkarzinomen

Erkrankung	Indikation			
	Primär- diagnostik	Primär- staging	Restaging ^a	Rezidiv- diagnostik
Ovarialkarzinom	X	X	X	X

a: Das Restaging beinhaltet auch die Interims-PET.

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 Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur Positronenemissionstomographie (PET), auch als Integrationsgerät von PET und Computertomographie (PET/CT), bei 14 verschiedenen Krankheitsbildern beauftragt.

Die endgültigen Konkretisierungsunterlagen wurden dem Institut mit dem Schreiben des G-BA vom 19.06.2008 übersandt.

Der dem vorliegenden Vorbericht zugrunde liegende Berichtsplan bezog sich auf den Teilauftrag zu 7 onkologischen Krankheitsbildern (23 Indikationen bei Adenokarzinom des Pankreas, malignem Melanom, Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und Knochen- und Weichteiltumoren) [29]. Der vorliegende Vorbericht bezieht sich auf den Teilauftrag zum Ovarialkarzinom. Die restlichen 6 Krankheitsbilder werden in separaten Berichten bearbeitet. Spezifische Passagen für diese 6 Krankheitsbilder wurden in dem vorliegenden Vorbericht nicht berücksichtigt.

Zur Erstellung des (für die o. g. 7 Krankheitsbilder gemeinsamen) Berichtsplans wurden am 04.09.2009 Patientenvertreter konsultiert. Für das Krankheitsbild der Ovarialkarzinome konnten jedoch keine Patientenvertreterinnen zur Konsultation im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte gewonnen werden.

Der vorläufige (gemeinsame) Berichtsplan in der Version 1.0 vom 16.02.2010 wurde am 24.02.2010 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 07.04.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden am 11.05.2010 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 in der Version 1.0 vom 05.07.2010 wurde am 12.07.2010 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Der vorliegende Vorbericht wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser

Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

In der Tabelle 9 (Darstellung der Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT) wurde der Einschlussgrund E7c „Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nicht abgedeckt“ hinzugefügt.

Die Einschlusskriterien für vergleichende Studien zur Bewertung des Nutzens und des potenziellen Schadens wurden vereinfacht (vgl. Abschnitt 4.1.2.3).

Der Abschnitt 4.2.3 „Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen“ wurde ergänzt.

4 Methoden

In der Vergangenheit verband man mit dem Denken über die Bewertung von diagnostischen Tests primär die Beschreibung der technischen Merkmale des Tests und die Evaluation seiner diagnostischen Güte, d. h. seiner Fähigkeit, kranke von gesunden Personen zu unterscheiden [30]. Damit verband man die Erwartung, dass sich eine bessere diagnostische Güte automatisch in eine bessere Patientenversorgung umsetzen würde. Seitdem hat sich das Denken über den Stellenwert diagnostischer Tests im therapeutischen Management weiterentwickelt, wobei neben der verbesserten diagnostischen Güte die Konsequenzen, die aus dem diagnostischen Test für den Arzt, den Patienten und die Gesellschaft resultieren, in das Zentrum der Betrachtung rücken [31,32]. Fryback und Thornbury haben dazu in ihrer Publikation „The efficacy of diagnostic imaging“ von 1991 [31] 6 Stufen identifiziert, die von den technischen Auswirkungen („technical efficacy“) als unterste Stufe über die diagnostische Genauigkeit („diagnostic accuracy efficacy“) als 2. Stufe bis hin zu den therapeutischen Auswirkungen („therapeutic efficacy“) als 4. Stufe und den patientenrelevanten Auswirkungen („patient outcome efficacy“) als 5. Stufe reichen. Als oberste Stufe betrachten sie schließlich die gesellschaftlichen Konsequenzen („societal efficacy“) der diagnostischen Technologie (s. auch Tabelle 5).

Tabelle 5: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren

	Köbberling et al. [32]	Fryback & Thornbury [31]	Evidenzklassifi- zierung G-BA [33]
Patientenrelevante Zielgrößen	Phase 4: Wirksamkeit	6. Stufe: Auswirkung auf Systemebene	Evidenzstufe I
		5. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte	
Surrogatzielgröße (Management- änderung)		4. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das therapeutische Denken des Behandelnden	Evidenzstufe II
		3. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das (differenzial)diagnostische Denken („ <i>Nachtst- wahrscheinlichkeit</i> “)	
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR), prädiktive Werte	Phase 3: Diagnostische Genauigkeit bei nicht bekanntem Krankheitsstatus	2. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf Diskriminationsfähigkeit	Evidenzstufe III
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR)	Phase 2: Diagnostische Genauigkeit bei bekanntem Krankheitsstatus		
Analytische Sensitivität, Spezifität, Reproduzierbarkeit	Phase 1: Technische Voruntersuchungen	1. Stufe: Technische Auswirkungen	Evidenzstufe IV

Diese erweiterte Betrachtungsweise findet zunehmend ihren Niederschlag in der klinischen Forschung, wo 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 werden. Die Mehrzahl der westlichen Gesundheitssysteme zieht Überlegungen zu den Konsequenzen und dem Nutzen und Schaden diagnostischer Tests für Arzt, Patient und Gesellschaft in Betracht, wenn sie über den Wert eines diagnostischen Verfahrens nachdenkt. Auch der G-BA hat sich in seiner Verfahrensordnung von 2006 bei der Bewertung diagnostischer Tests (§ 18 Abs. 7) dieser Sichtweise

angeschlossen [33]. In Tabelle 5 sind verschiedene Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren einander gegenübergestellt. Neben der Einteilung von Fryback und Thornbury und der Evidenzklassifizierung des G-BA (s. Tabelle 6) wurde auch das Phasenschema nach Köbberling et al. [32] mit aufgenommen.

Tabelle 6: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden

Evidenzklasse nach G-BA [33]	Kriterien
I a	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b
I b	Randomisierte kontrollierte Studien
I c	Andere Interventionsstudien
II a	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit der Evidenzstufe II b
II b	Querschnitt- und Kohortenstudien, aus denen sich alle diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, positiver und negativer prädiktiver Wert) berechnen lassen
III	Andere Studien, aus denen 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

4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT

Um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der bildgebenden diagnostischen Technologien PET bzw. PET/CT für die Behandlung von Patienten mit Ovarialkarzinomen zu bewerten, genügt es nicht festzustellen, inwieweit die PET bzw. die PET/CT den gängigen diagnostischen Methoden hinsichtlich einer korrekten Identifizierung des Tumors oder des Rezidivs (bzw. seiner Ausbreitung im Körper) überlegen ist. Vielmehr geht es bei einer erweiterten Bewertung darum festzustellen, inwieweit sich eine präzisere Diagnosestellung auf die Behandlung und das weitere Management der Patientinnen auswirkt und inwieweit, in letzter Konsequenz, das veränderte Management patientenrelevante Endpunkte wie z. B. Mortalität, Morbidität oder die Lebensqualität beeinflusst.

Diese Fragen lassen sich beispielsweise durch Studien untersuchen, in denen die Patientinnen z. B. je nach PET-Befund randomisiert entweder der bisherigen, von der PET unabhängigen Standardtherapie oder einer aufgrund des PET-Befundes adaptierten Therapie zugeteilt werden (sogenannte „Managementstudien“). Aber auch andere Studiendesigns kommen

infrage [34]. Wie sich die Behandlungsoptionen (z. B. aggressiveres oder weniger aggressives Vorgehen, Chemo- oder Strahlentherapie oder beides) verändern und welche Auswirkungen die unterschiedlichen Strategien schließlich auf patientenrelevante Endpunkte haben, lässt sich am besten durch Studien mit ausreichender Nachbeobachtungszeit beantworten (s. auch Abschnitt 4.1.2.3).

4.1.1 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Evidenzsynthesen

Im Folgenden werden die Begriffe Sekundärliteratur, systematische Übersichten, HTA-Berichte oder Leitlinien, die auf systematischen Übersichten basieren, unter dem Begriff „Evidenzsynthese“ zusammengefasst.

Vorrecherchen hatten ergeben, dass vermutlich keine qualitativ ausreichende Evidenzsynthese zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bei Ovarialkarzinomen vorlag. Daher sollte der patientenrelevante Nutzen im vorliegenden Bericht nicht auf Basis von Evidenzsynthesen, sondern anhand von Primärstudien untersucht werden.

4.1.2 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien

4.1.2.1 Population

Studien zu Patientinnen mit vermutetem oder nachgewiesenem, primärem oder rezidiviertem Ovarialkarzinom wurden eingeschlossen.

4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Als Prüfintervention galt eine diagnostische Strategie mit Anwendung einer Vollring-PET bzw. einer Vollring-PET/CT (Indextest I). Als Vergleichsintervention (Indextest II) wurde eine diagnostische Strategie ohne Anwendung der PET bzw. der PET/CT betrachtet. Ein weiterer Vergleich beinhaltete eine diagnostische Strategie mit Anwendung der Vollring-PET/CT als Prüfintervention und eine diagnostische Strategie mit Vollring-PET (ohne CT) als Indextest II. 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 [34].

4.1.2.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen wurden die nachfolgend angeführten Endpunkte verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Interventionsziele ermöglichten:

- Mortalität
- Krankheitsfreies Überleben (oder ein vergleichbarer Endpunkt)
- Morbidität, z. B. unerwünschte Ereignisse durch aggressivere / weniger aggressive Behandlung (behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse)
- Funktionalität (z. B. Karnofsky- oder ECOG-Index)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (z. B. SF-36)

Eine Änderung im Patientenmanagement allein (ohne Verknüpfung zu den oben genannten Zielgrößen) stellte keine patientenrelevante Zielgröße im Sinne dieses Berichts dar und wurde daher nur ergänzend betrachtet.

4.1.2.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens und Schadens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Es wurden deshalb primär RCTs betrachtet.

Im Fall, dass die auf randomisierten kontrollierten Studien basierende Datenlage nicht hinreichend war, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der PET bzw. PET/CT mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können (z. B. kleine Fallzahl, wenige Ereignisse [geringe Präzision], hohes Verzerrungspotenzial), sollten gegebenenfalls auch verfügbare eindeutig prospektiv geplante, jedoch nicht randomisierte Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen herangezogen werden (sogenannte Controlled Clinical Trials: CCTs), sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Solche Studien können zwar die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber ggf. bestärken.

Sollten sich auch in der 2. Kategorie (CCTs) keine ausreichenden Daten finden, so sollten gegebenenfalls auch verfügbare eindeutig prospektiv geplante, jedoch nicht randomisierte Studien ohne Zuteilung zu den Diagnosegruppen durch die Untersuchungsleiter (Beobachtungsstudien) mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen herangezogen werden, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt

wurde. Auch diese Studien können die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber ggf. bestärken.

Dieses Vorgehen schien für die zugrunde liegende Fragestellung gerechtfertigt, da sich erst sehr langsam der Paradigmenwechsel in der Bewertung diagnostischer Verfahren hin zu vergleichenden Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vollzieht. Zudem erlauben möglicherweise nicht randomisierte kontrollierte Interventionsstudien – wie oben skizziert – Hinweise auf die Ausgestaltung zukünftiger aussagekräftigerer Studien.

4.1.2.5 Sonstige Studiencharakteristika

Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

4.1.3 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Nutzenstudien“)

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 7: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT

Einschlusskriterien für Primärstudien zur Evaluierung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens	
E1a	Patientinnen wie unter 4.1.2.1 beschrieben
E2a	Vergleich von 2 diagnostischen Strategien wie unter 4.1.2.2 beschrieben
E3a	Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten wie unter 4.1.2.3 beschrieben
E4a	Randomisierte kontrollierte Studien (Bei nicht hinreichend auf randomisierten kontrollierten Studien basierender Datenlage sollten ggf. prospektive nicht randomisierte kontrollierte Studien [mit und ohne experimentelle Gruppenzuteilung], wie in Abschnitt 4.1.2.4 beschrieben, eingeschlossen werden.)
E5a	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
E6a	Vollpublikation verfügbar ^a
a: 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 Studien, der den Kriterien des STARD-Statements [35], STROBE-Statements [36] oder MOOSE-Statements [37] genüge und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

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

In den orientierenden Vorrecherchen fanden sich 5 Evidenzsynthesen, die Teilaspekte der Fragestellungen zur diagnostischen Güte der PET oder PET/CT beim Krankheitsbild der Ovarialkarzinome untersuchten. Eine weitere wurde im Rahmen der systematischen Recherchen identifiziert. Mit dem Ziel einer möglichst raschen Ergebnisgewinnung und Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz auf höchster Evidenzstufe sollte die Bewertung der diagnostischen Güte der PET und PET/CT primär auf Grundlage von Evidenzsynthesen erfolgen, sofern sichergestellt war, dass sie bestimmte Mindestanforderungen erfüllten. Sollte sich keine geeignete Evidenzsynthese zu einer Fragestellung finden, so sollten die diagnostische und die prognostische Güte anhand von Primärstudien beurteilt werden. Waren die identifizierten Arbeiten nicht mehr aktuell (Suchzeitraum vor Februar 2009), wurde für den Zeitraum, den sie nicht abdeckten, relevante Primärliteratur recherchiert und im Bericht berücksichtigt (Ergänzungsrecherche).

Nachfolgend werden zunächst die Kriterien für einen Einschluss von Evidenzsynthesen in die geplante Bewertung aufgeführt (Abschnitt 4.2.1). Anschließend erfolgt die Darstellung für einzuschließende Primärstudien („Ergänzungsrecherche“; Abschnitt 4.2.2).

4.2.1 Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Evidenzsynthesen

4.2.1.1 Population

Studien zu Patientinnen mit vermutetem oder nachgewiesenem, primärem oder rezidiertem Ovarialkarzinom wurden eingeschlossen.

4.2.1.2 Prüftechnologie, Vergleichstechnologie („Komparator“) und Referenztest

Die den Evidenzsynthesen zugrunde liegenden Primärstudien mussten die Angaben zur diagnostischen Güte anhand folgender Vergleiche ermittelt haben:

Prüftechnologie („Indextest I“) war die Vollring-PET bzw. PET/CT. Als Vergleichstechnologie („Indextest II“) diente jegliche diagnostische Strategie ohne PET bzw. PET/CT („konventionelle Diagnostik“). Außerdem wurde der Vergleich PET vs. PET/CT zugelassen (s. Abschnitt 4.1.2.2).

Indextest I und ggf. Indextest II mussten zu einem Referenztest (= dem besten zur Verfügung stehenden Test) in Beziehung gebracht worden sein, der für eine adäquate Interpretation der Ergebnisse unabhängig vom Index- und Vergleichstest erhoben worden war, da es anderenfalls zu Verzerrungen der Güte- und/oder Variabilitätsschätzer kommen konnte (sogenannter Verifikationsbias oder Inkorporationsbias) [38-42].

Als Referenztest (= bester zur Verfügung stehender Test) galt bei der Bewertung der diagnostischen Güte der histopathologische Befund ggf. in Kombination mit dem

individuellen Krankheitsverlauf und bei der Bewertung der prognostischen Güte der tatsächlich beobachtete individuelle Krankheitsverlauf im Rahmen der Nachbeobachtung. Obwohl in vielen Fällen der Bewertung der diagnostischen Güte lediglich der individuelle Krankheitsverlauf als Referenzstandard vorliegt, muss konstatiert werden, dass dieser häufig mit systematischen Verzerrungen einhergeht (Disease progression bias, Differential verification bias). In vielen Fällen ist darüber hinaus schwer zu beurteilen, was ein adäquater Zeitraum zwischen Index- und Referenztest ist.

4.2.1.3 Zielgrößen

Es wurden Evidenzsynthesen eingeschlossen, deren Ergebnisse auf Primärstudien beruhten, die relevante Angaben zu folgenden Zielgrößen enthielten:

- 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 Wertes. Dabei mussten die patientenbezogenen 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). Es sollten dazu adäquate Maßnahmen zur Berücksichtigung von Störgrößen durchgeführt worden sein.

4.2.1.4 Den Evidenzsynthesen zugrunde liegende Studientypen

Berücksichtigt wurden Ergebnisse von Evidenzsynthesen, die auf Daten beruhten, die anhand folgender Primärstudientypen erhoben worden waren:

- Diagnostische Güte
Querschnittstudien, ggf. mit klinischer Nachbeobachtung, durchgeführt in der Anwendungssituation (gemäß Phase 3 nach Köbberling et al. [32]).
- Prognostische Güte
Prospektiv geplante Kohortenstudien: Um die prognostische Güte der PET möglichst unverzerrt bestimmen zu können, sollte eine Gruppe von Patientinnen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt rekrutiert und mit der PET untersucht wurde, im zeitlichen Verlauf untersucht werden (Longitudinalstudie). Dabei waren zum einen ein konsekutiver Einschluss der Patientinnen und die Dokumentation aller fehlenden Werte notwendig. Zum Zweiten sollten die PET-Positiven und die PET-Negativen zeitlich parallel, prospektiv und im direkten Vergleich beobachtet worden sein (historische Vergleiche oder der Vergleich positiver und negativer Ergebnisse aus unterschiedlichen Patientenkollektiven liefern keine verlässlichen Daten). Im Idealfall sollte die weitere

Behandlung dieser Patientinnen ohne das Wissen um die Ergebnisse der PET erfolgen (Verblindung).

Für die Interpretation des Überlebens war ein Follow-up von mindestens 6 Monaten entscheidend. Evidenzsynthesen, die sowohl prospektive als auch retrospektive Studien enthielten, wurden nur dann berücksichtigt, wenn eine separate Auswertung der in ihnen enthaltenen prospektiv geplanten Studien möglich war.

- **Diskordanzstudien und VOPT-Design**

Im Fall, dass die Datenlage aus Studien, welche die diagnostischen Vorgehensweisen mit dem Referenztest direkt verglichen, unzureichend war, konnten Evidenzsynthesen der o. g. Studientypen herangezogen werden, die lediglich die diskordanten Befunde zwischen den alternativen diagnostischen Vorgehensweisen untersuchen. Diskordanzstudien mussten so konzipiert sein, dass alle diskordanten Befunde analog zu den Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte mit dem gleichen, validen Referenztest untersucht wurden (s. Abschnitt 4.2.1.2). Eine Abwandlung der Diskordanzstudien stellt das VOPT-Design (Verification of Only Positive Testers) dar, in welchem alle Ergebnisse, die in mindestens einem der beiden Indextests positiv sind, mit dem Referenztest untersucht werden [43].

4.2.1.5 Sonstige Charakteristika der Evidenzsynthesen

Neben diesen genannten Charakteristika mussten die Evidenzsynthesen folgende Kriterien erfüllen:

- Es musste sich um Evidenzsynthesen handeln, die auf systematische, reproduzierbare und transparente Weise Ergebnisse von Primärstudien zusammenfassend dargestellt und bewertet hatten. Daher mussten die Publikationen auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt mindestens 5 von 7 möglichen Punkten erreichen [44-46].
- Die jeweilige Forschungsfrage musste im Format einer sog. PICO-Frage formuliert sein, die Population, Indextest I, ggf. Indextest II, Referenztest und Endpunkte explizit benannte, oder die PICO-Fragestellung musste sich der Publikation eindeutig entnehmen lassen.
- Ein möglicherweise in den Primärstudien zu konstatierender Verifikations- bzw. Inkorporationsbias (vgl. Abschnitt 4.2.1.2) sollte adressiert worden sein.
- Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung, die Kerninformationen über die Population und die Ergebnisse einer jeden Studie sollten transparent und vergleichbar abgebildet worden sein und die Daten sollten eindeutig mit den zugehörigen Studien verknüpft werden können.

4.2.1.6 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte)

Es wurden alle Evidenzsynthesen einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 8: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

Einschlusskriterien zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Evidenzsynthesen	
E1b	Patientinnen wie in Abschnitt 4.2.1.1 beschrieben
E2b	Prüftechnologie: Vollring-PET bzw. PET/CT, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben
E3b	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.2.1.3 beschrieben
E4b	Evidenzsynthesen aus prospektiv geplanten Querschnitt- oder Kohortenstudien wie in den Abschnitten 4.2.1.4 und 4.2.1.5 beschrieben
E5b	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E6b	Vollpublikation verfügbar ^a
a: 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 Studien, der den Kriterien des PRISMA-Statements [47] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

4.2.2 Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Primärstudien („Ergänzungsrecherche“)

Im Rahmen einer Ergänzungsrecherche wurde in Ergänzung der Evidenzsynthesen Primärliteratur identifiziert und anhand folgender Kriterien eingeschlossen:

4.2.2.1 Population

Studien zu Patientinnen mit vermutetem oder nachgewiesenem, primärem oder rezidiviertem Ovarialkarzinom wurden eingeschlossen.

4.2.2.2 Prüftechnologie (Indextest I), Vergleichstechnologie (Indextest II) und Referenztest

Prüftechnologie war die Vollring-PET bzw. -PET/CT. Vergleichstechnologie, Referenztest und Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben.

4.2.2.3 Zielgrößen

Für die Zielgrößen der Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche galten dieselben Einschlusskriterien wie für die Zielgrößen der Primärstudien in den Evidenzsynthesen (vgl. Abschnitt 4.2.1.3).

4.2.2.4 Studientypen

Für die Primärstudien der Ergänzungsrecherche galten dieselben Einschlusskriterien wie für die in den Evidenzsynthesen enthaltenen Primärstudien (vgl. Abschnitt 4.2.1.4).

4.2.2.5 Sonstige Studiencharakteristika

Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

4.2.2.6 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Ergänzungsrecherche“ nach Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte)

Es wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 9: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Ergänzungsrecherche)

Einschlusskriterien für Primärstudien zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte	
E1c	Patientinnen wie in Abschnitt 4.2.2.1 beschrieben
E2c	Prüftechnologie: Vollring-PET bzw. PET/CT, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben
E3c	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.2.1.3 beschrieben
E4c	Querschnitt- oder prospektiv geplante Kohortenstudien wie in Abschnitt 4.2.1.4 beschrieben
E5c	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E6c	Vollpublikation verfügbar ^a
E7c	Publikationszeitraum war durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nicht abgedeckt
a: 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 Studien, der den Kriterien des STARD-Statements [35], STROBE-Statements [36] oder MOOSE-Statements [37] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

4.2.3 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen dieses Kriterium erfüllt war. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt war, wurden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

Ebenfalls eingeschlossen wurden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllten (Prüf- und Vergleichsintervention bzw. Indextests und Referenztests).

4.3 Informationsbeschaffung

4.3.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Suche nach relevanten Publikationen erfolgte in folgenden Quellen:

- Suche nach Primärstudien: in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials).
- Suche nach Evidenzsynthesen: Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach 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 Suche nach systematischen Übersichten erfolgte am 17.02.2010, die Suche nach Primärstudien wurde am 16.02.2010 durchgeführt.

4.3.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien und Evidenzsynthesen

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, wurden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse wurden anschließend auf zusätzliche relevante Studien und Studienunterlagen untersucht.

4.3.2.1 Suche in potenziell relevanten Evidenzsynthesen

Potenziell relevante Evidenzsynthesen wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

4.3.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- 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 Study Portfolio [online]. URL: <http://public.ukcrn.org.uk/search/>.

Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 09.03.2011 statt.

4.3.2.3 Suche in durch den G-BA übermittelten Unterlagen

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens, das zu Beginn der Auftragsbearbeitung durch den G-BA durchgeführt wurde, wurden 290 Publikationen benannt. Alle diese Publikationen wurden im Volltext beschafft und separat auf ihre Relevanz für die jeweiligen Berichtsfragestellungen geprüft.

4.3.2.4 Suche in Kongressbänden

Es wurde eine Suche in Abstractbänden bzw. auf den Webseiten folgender internationaler Kongresse durchgeführt.

- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- European Association of Nuclear Medicine (EANM)
- European Cancer Organisation (ECCO)
- European Society of Medical Oncology (ESMO)

Die Suche fand für die Jahre 2006 bis 2010 statt.

4.3.2.5 Suche in den Datenbanken der Leitlinienanbieter

Um Evidenzsynthesen zu identifizieren, die im Rahmen einer Leitlinienerstellung angefertigt 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 nach Leitlinien fand am 03.10.2010 statt.

4.3.3 Selektion relevanter Studien und Evidenzsynthesen

Die Selektion relevanter Primärstudien und Evidenzsynthesen erfolgte durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Dazu wurde das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen.

Die Fragestellung 1 sollte, wie in Abschnitt 4.1 beschrieben, auf Basis der Primärliteratur bearbeitet werden.

Die Fragestellung 2 zur diagnostischen und prognostischen Güte wurde primär auf Basis von Evidenzsynthesen beantwortet. Zunächst wurde daher systematisch nach Evidenzsynthesen gesucht und die gefundenen Arbeiten mit dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt bewertet (vgl. Abschnitt 4.2.1.5). Anschließend wurde für den Zeitraum und für Teilfragestellungen, die durch den Recherchezeitraum der Evidenzsynthesen nicht abgedeckt waren, eine zusätzliche Recherche nach Primärliteratur durchgeführt (Ergänzungsrecherche; vgl. Abschnitt 4.2.2). Sollten für eine Fragestellung nicht ausreichend belastbare Daten aus Evidenzsynthesen vorliegen, so sollte sie ausschließlich auf Basis der Primärliteratur beantwortet werden.

4.3.4 Nutzung von Informationen aus der Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans erfolgte eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen konnte. Relevante Informationen aus dieser Anhörung konnten in die Nutzenbewertung einfließen.

4.4 Informationsbewertung

Die Dokumentation und Bewertung der Studiencharakteristika und -ergebnisse der relevanten Publikationen erfolgte anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen und Evidenztabellen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch, ein zweiter überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern, ggf. unter Hinzuziehung einer 3. Person, aufgelöst.

4.4.1 Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hing stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten, mit validierten Messinstrumenten erhobene Ergebnisse sollten hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision, überprüft werden.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sollte für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollten insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet werden:

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 der Patientin sowie des Behandlers
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial sollte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts sollte zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Bei einer Einstufung als „hoch“ sollte das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch als „hoch“ bewertet werden. Ansonsten sollten die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ sollte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung führen. Die Klassifizierung diene vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

4.4.2 Bewertung von systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte

Es wurde eine Übersicht der in den Evidenzsynthesen jeweils eingeschlossenen Studien mit den wesentlichen Studiencharakteristika in tabellarischer Form erstellt. Die Ergebnisse der zugrunde liegenden Primärstudien wurden dabei nach den Technologien Indextest I, ggf. Indextest II, Referenztest und Studientypen aufgeteilt.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Evidenzsynthese erfolgte anhand der Kriterien von Oxman und Guyatt [45,46]. Diese Kriterien wurden um die Angabe von Interessenkonflikten ergänzt (vgl. Anhänge E-1 und E-2). Die Bewertung erfolgte immer für die gesamte Evidenzsynthese und ist daher für mehrere Fragestellungen bzw. Indikationen einer Synthese immer gleich.

4.4.3 Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte

Die Studien wurden zunächst nach Indikationen, Technologievergleichen und Studientypen aufgeteilt und separat dargestellt. Die Angaben zu Studienpopulationen, verglichenen Technologien, methodischen Aspekten und Ergebnissen einzelner Studien wurden tabellarisch dargestellt.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Primärstudien zur diagnostischen Güte wurde mithilfe eines adaptierten QUADAS-Instruments durchgeführt [41]. Dieses wurde um ein Item zur Interdependenz von Index- und Referenztest sowie um ein generelles Item zur ergebnisgesteuerten Berichterstattung ergänzt. Außerdem wurde ein Fragenblock zur Übertragbarkeit hinzugefügt (vgl. Anhang E-3 und E-4).

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials von prognostischen Studien war zusätzlich zu QUADAS die adäquate Berücksichtigung von möglichen Confoundern als ein weiteres Qualitätskriterium vorgesehen [48]. Im Zuge der Berichtsbearbeitung erwies sich dieses Instrument für die Bewertung von Prognosestudien jedoch nicht als geeignet. Auf Grundlage der Arbeiten von Hayden et al. [48] und Altman et al. [49] wurde daher ein neues Instrument entwickelt (vgl. Anhänge E-5 und E-6).

Das Verzerrungspotenzial der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

4.5 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich, wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die

unten beschriebenen Werkzeuge (Meta-Analyse, Sensitivitäts- und Subgruppenanalyse) eingesetzt. Darüber hinaus erfolgte eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen. Die Ergebnisse der systematischen Übersichten wurden entsprechend den Darstellungen in den Publikationen berichtet. Auch hier erfolgte eine Darstellung der Ergebnisse jeder darin enthaltenen Primärstudie. Zusammenfassende Ergebnisse der Evidenzsynthesen wurden ebenfalls berichtet.

4.5.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben. Weiterhin erfolgte eine Abschätzung der Heterogenität der Ergebnisse innerhalb der jeweiligen Fragestellung.

In bestimmten Fällen sollten einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung oder Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte einbezogen werden. Dies sollte insbesondere zutreffen, wenn Daten zu vielen Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt waren. Ergebnisse sollten i. d. R. nicht in die Nutzenbewertung einfließen, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, d. h. wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Ausfallraten größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [50]. Die Festlegung der Grenze auf 30 % kann daher als vergleichsweise liberal angesehen werden. Das beschriebene Vorgehen wurde auch angewendet, wenn in vergleichenden Studien der Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

Ausnahmen von dieser Regel sollten z. B. dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden, obwohl dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [51].

4.5.1.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse von (Primär-)Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens

Im Bericht sollten die Studien anhand des Designs (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten / zuteilten Patientinnen, Zuteilungsmechanismus, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben werden. Darüber hinaus sollten die in der jeweiligen Studie verglichenen diagnostischen Strategien (z. B. eingesetzte Technologien, eventuelle Effekte der Vorselektion der Patientinnen etc.) dargestellt werden. Die Studienpopulationen sollten weiterhin durch demografische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der betrachteten Krankheitsentitäten und durch prognostische Angaben beschrieben werden. Zusätzlich sollte die Zahl der Studienabbrecher dargestellt werden.

Die Ergebnisse der jeweiligen Behandlungsgruppen zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten sollten im Bericht vergleichend beschrieben werden. Dazu sollten zunächst die in den Studien berichteten jeweiligen Endpunkte den im Berichtsplan

definierten patientenrelevanten Zielgrößen (s. Abschnitt 4.1.2.3) zugeordnet werden. Endpunkte aus Studien, die keiner vordefinierten Zielgröße gemäß Abschnitt 4.1.2.3 zugeordnet werden konnten, sollten als nicht patientenrelevant angesehen werden und sollten daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

4.5.1.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte

Bei der Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte wurden zunächst die zu der Fragestellung vorhandenen Ergebnisse der Evidenzsynthesen abgebildet. Die Ergebnisse aus den zugrunde liegenden Primärstudien wurden dabei – soweit notwendig und möglich – zunächst nach den Fragestellungen und Ordnungskriterien „Indextest I“ (z. B. PET), „Indextest II“ (z. B. PET/CT) und „Referenztest“ klassifiziert und qualitativ zusammengefasst. Zudem sollte eine Abschätzung der Heterogenität der Ergebnisse innerhalb dieser Klassen erfolgen. Beim Vorliegen inkonsistenter Ergebnisse zu einer Fragestellung sollten mögliche Erklärungen für die beobachtete Heterogenität (z. B. Unterschiede bei der Berücksichtigung eines möglichen Verifikations- oder Inkorporationsbias) beschrieben werden [52].

Sollten durch eine Ergänzungsrecherche für den Zeitraum nach Abschluss des Recherchezeitraums der eingeschlossenen Evidenzsynthesen noch weitere relevante Primärstudien identifiziert werden, so sollten diese separat und analog zu den (Primär-)Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens präsentiert werden (s. Abschnitt 4.5.1.3).

4.5.1.3 Gegenüberstellung der Ergebnisse von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte („Ergänzungsrecherche“)

Im Bericht wurden die Studien anhand der zugrunde liegenden Methodik (Studiendesign, Studiendauer, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Endpunkte) beschrieben. Die Studienpopulationen wurden weiterhin durch demografische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der betrachteten Krankheitsentitäten und durch prognostische Angaben beschrieben. Zusätzlich sollte die Zahl der Studienabbrecher dargestellt werden.

Bei der Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte wurden die zu der Fragestellung vorhandenen Ergebnisse der Primärstudien abgebildet. Die Ergebnisse wurden dabei – soweit notwendig und möglich – zunächst nach den Fragestellungen und Ordnungskriterien „Indextest I“, „Indextest II“ und „Referenztest“ klassifiziert und qualitativ zusammengefasst. Bei prognostischen Primärstudien wurden – soweit untersucht – multifaktorielle Analysen und der Einfluss von möglichen Confoundern auf die prognostische Güte präsentiert.

4.5.1.4 Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche („Robustheitsprüfung“)

Sollten sich sowohl relevante systematische Übersichten als auch relevante Primärstudien in der Ergänzungsrecherche finden, so sollte geprüft werden, ob die (quantitativ zusammengefassten) Ergebnisse der aktuelleren Primärstudien die Ergebnisse der Evidenzsynthesen infrage stellen („Robustheitsprüfung“). Nur wenn dies zu erwarten war, wurden zusammenfassende Analysen über alle Studien – sowohl jene, die in den systematischen Übersichten vorhanden waren, als auch jene aus der Ergänzungsrecherche – in Erwägung gezogen.

Im vorliegenden Bericht konnten die aggregierten Ergebnisse der Evidenzsynthesen nicht verwendet werden, da ein großer Teil der eingeschlossenen Primärstudien nicht den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprach (z. B. läsionsbasierte Angaben, retrospektive Studien etc.). Deshalb wurden die Ergebnisse derjenigen Studien, die den Einschlusskriterien entsprachen, getrennt extrahiert und mit den Ergebnissen der Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche aggregiert.

4.5.2 Meta-Analysen

Sofern die Primärstudien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung vergleichender Studien wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben waren, verwendet.

Die Meta-Analysen erfolgten i. d. R. auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [53]. In begründeten Ausnahmefällen sollten Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, sollten diese nach Möglichkeit anhand der vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt werden.

Bei Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden sollte für kontinuierliche Variablen die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollten Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio und beim Vergleich von Überlebenszeiten anhand des Hazard Ratio durchgeführt werden. Bei Diagnostikstudien sollten, sofern die dafür nötigen Anforderungen als erfüllt galten, für die Testgütekriterien eine Meta-Analyse anhand der Sensitivität und Spezifität in einer bivariaten Analyse durchgeführt werden [54]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgte über einen Maximum-Likelihood-Ansatz in einem nicht linearen gemischten Modell. In begründeten Ausnahmefällen konnten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollten 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 [55]. In den Fällen, in denen die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam war ($p > 0,2$ 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 (siehe Abschnitt 4.5.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.5.4).

4.5.3 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. Dies betraf sowohl Primärstudien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden als auch jene zur diagnostischen und prognostischen Güte. Bei Einschluss von mehreren systematischen Übersichten konnte eine Sensitivitätsanalyse anhand der Beurteilung mit dem Index von Oxman und Guyatt [45,46] durchgeführt werden (Stufe 5 versus 6 versus 7; alle < 5 werden ausgeschlossen). 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 kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen oder Schaden attestiert wird.

4.5.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.5.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientinnengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren sollten die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalteten, 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:

- Alter
- Tumorentitäten
- Zeitpunkt der PET-Diagnostik nach Abschluss der Primärtherapie

Im Falle, dass in den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren vorlagen, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren sollte ggf. eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Beispielsweise hätte ggf. der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen eingeschränkt werden können.

4.6 Änderungen der Methodik

Änderungen der Methodik im Vergleich zum Berichtsplan

In Tabelle 9 (Darstellung der Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT) wurde der Einschlussgrund E7c „Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nicht abgedeckt“ hinzugefügt.

Die Einschlusskriterien für vergleichende Studien zur Bewertung des Nutzens und des potenziellen Schadens wurden vereinfacht (vgl. Abschnitt 4.1.2.3). Da ohnehin nur wenige Studien dieses Designs zu erwarten waren, sollten alle patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt werden. Lediglich Studien, die alleine die Managementänderungen (ohne gleichzeitige Dokumentation der patientenrelevanten Endpunkte) berichteten, sollten nicht eingeschlossen werden. Da sich in diesem Bericht ohnehin keine vergleichende Studie fand, hat diese Änderung keine Auswirkung auf die Berichtsmethodik und damit auf das Fazit.

Nach Erstellung des Berichtsplans wurde in Anlehnung an andere Berichte des Instituts der Abschnitt 4.2.3 „Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen“ ergänzt und prospektiv für alle weiteren PET-Berichte festgelegt. Die Grenze von 80 % ist willkürlich festgelegt, erscheint jedoch vergleichsweise liberal, da bei einer noch größeren Durchmischung der Populationen bzw. Interventionen eine externe Übertragbarkeit der Ergebnisse nicht mehr gewährleistet wäre.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Primärstudien und Evidenzsynthesen in den bibliografischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß Ein- / Ausschlusskriterien. In dieser Abbildung ist sowohl die Recherche nach Evidenzsynthesen als auch jene nach Primärliteratur dargestellt. Die Suchstrategien sind in Anhang A angeführt.

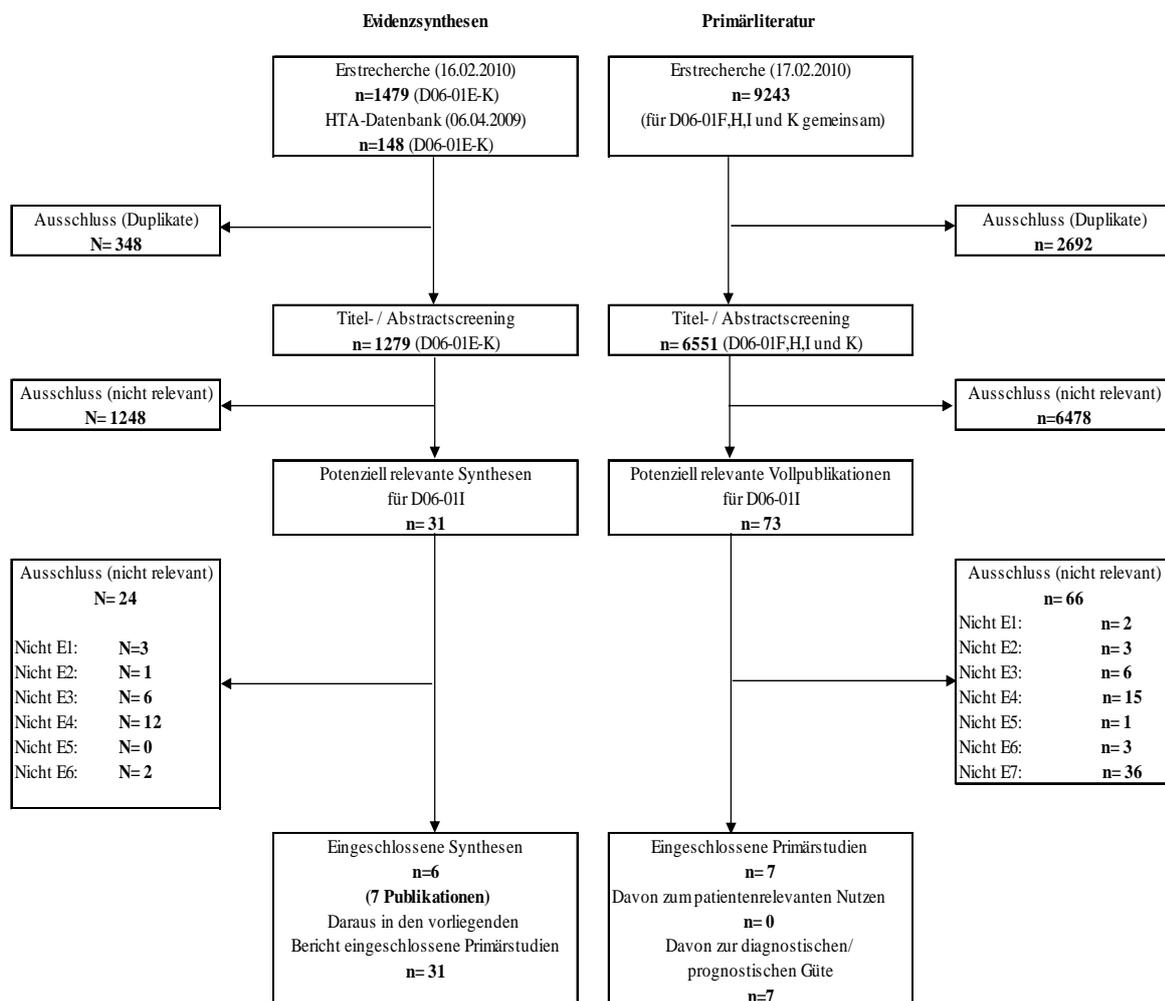


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung

Suche nach Studien zur Nutzenbewertung

Die Primärliteraturrecherche wurde für 4 Projekte (D06-01F, H, I und K) gleichzeitig durchgeführt, da diese Projekte von einer Sachverständigengruppe gemeinsam bearbeitet wurden. In der Primärrecherche wurden für die Krankheitsbilder malignes Melanom (D06-01F), Ösophaguskarzinom (D06-01H), Ovarialkarzinom (D06-01I) und Knochen- und Weichteiltumoren (D06-01K) insgesamt 9243 Referenzen identifiziert.

Nach Ausschluss von 2692 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 6551 zu screenenden Treffern.

6478 Treffer wurden von beiden Reviewern nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Ein häufiger Grund für den Ausschluss war, dass sich aufgrund der oben beschriebenen Recherche viele Arbeiten nicht mit dem Krankheitsbild der Ovarialkarzinome befassten. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Referenzen, die thematisch oder methodisch nicht den Fragestellungen des Berichts entsprachen (z. B. andere diagnostische Verfahren oder gesundheitsökonomische Analysen). Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 73 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 66 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang C.

Zur Fragestellung des Nutzens (Fragestellung 1) konnte keine vergleichende Primärstudie identifiziert werden.

Suche nach Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte

Durch die Suche nach Evidenzsynthesen wurden für die Projekte D06-01E-K insgesamt 1479 Treffer identifiziert. Eine indikationsunabhängige Suche nach PET in der Health Technology Assessment Database (Technology Assessment) identifizierte weitere 148 Treffer. Nach Ausschluss von 348 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 1279 zu screenender Treffer.

1248 Treffer wurden von beiden Reviewern nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 31 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 24 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

Schließlich konnten 6 Evidenzsynthesen in den Bericht eingeschlossen werden.

Ergänzungsrecherche zur diagnostischen und prognostischen Güte

Die Arbeit von Ospina et al. 2008 [56,57] verfügt über die aktuellste Recherche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen (bis März 2008). Im Rahmen der Ergänzungsrecherche wurden daher nur Arbeiten eingeschlossen, die mit einer Überlappung von 6 Monaten, also ab Oktober 2007, publiziert wurden. Mit der Überlappung von 6 Monaten wurde sichergestellt, dass auch Studien im vorliegenden Bericht berücksichtigt werden, die zwar zwischen Oktober 2007 und März 2008 publiziert wurden, jedoch noch nicht in den Literaturdatenbanken gelistet waren, als die Autoren der Evidenzsynthesen ihre Recherchen durchführten.

Die Ergänzungsrecherche zur diagnostischen und prognostischen Güte (Fragestellung 2) für das Krankheitsbild der Ovarialkarzinome wurde zusammen mit der Suche nach Studien zur Nutzenbewertung durchgeführt.

Alle Vollpublikationen, die sich mit dem Primärstaging, dem Restaging und der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen beschäftigten, aber vor Oktober 2007 in den Literaturdatenbanken gelistet waren, wurden mit der Begründung, dass das Einschlusskriterium E7c („Publikationszeitraum ist durch die Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nicht abgedeckt“) verletzt war, ausgeschlossen. Die 66 im Volltext gescreenten, aber im Rahmen der Ergänzungsrecherche ausgeschlossenen Referenzen sind mit den jeweiligen Ausschlussgründen in Anhang C gelistet.

Die Ergänzungsrecherche lieferte 7 Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte.

5.1.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien

5.1.2.1 Evidenzsynthesen

Im Rahmen der Ergänzungsrecherche wurde eine Suche in der Literaturliste der einzigen ausgeschlossenen Evidenzsynthese, die nach Oktober 2007 publiziert wurde, durchgeführt. Hier [58] fand sich jedoch keine zusätzliche potenziell relevante Primärstudie, die nicht im Rahmen der Ergänzungsrecherche ohnehin identifiziert worden wäre.

5.1.2.2 Studienregister

Die Suche in den Studienregistern ergab keine Hinweise auf laufende oder abgeschlossene vergleichende Studien, die für die Fragestellung des vorliegenden Berichts relevant wären.

5.1.2.3 Suche in den Datenbanken der Leitlinienanbieter

Eine Recherche in den Datenbanken unterschiedlicher Leitlinienanbieter (AWMF, G-I-N und NGC) ergab keine Leitlinie, die auf Basis einer systematischen Übersicht der vorhandenen klinischen Studien erstellt wurde.

5.1.2.4 Unterlagen des G-BA

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens, das zu Beginn der Auftragsbearbeitung durch den G-BA durchgeführt wurde, wurden 290 Publikationen benannt. Alle diese Publikationen wurden im Volltext beschafft und separat auf ihre Relevanz für die jeweiligen Berichtsfragstellungen geprüft. Von diesen befasste sich jedoch nur eine mit dem Krankheitsbild der Ovarialkarzinome. Diese Studie wurde bereits im Rahmen der bibliografischen Recherchen identifiziert und anhand ihres Volltexts ausgeschlossen ([59] vgl. auch Anhang C).

5.1.2.5 Kongressbände

Für die erste Fragestellung des Berichts (patientenrelevanter Nutzen) erfolgte eine Suche in den Kongressbänden der folgenden Kongresse: American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Association of Nuclear Medicine (EANM), European Cancer Organisation (ECCO) und European Society of Medical Oncology (ESMO). Der Zeitraum der Suche beschränkte sich auf die Jahre 2006 bis 2010. Es wurde ausschließlich nach RCTs gesucht. Dabei wurden folgende Suchbegriffe ggf. mit entsprechenden Trunkierungen und Boole'schen Verknüpfungen verwendet: "random", "RCT", "PET" und "positron". Es wurden keine entsprechenden Studien für Ovarialkarzinome durch die Suche identifiziert, die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Suche nach RCTs in Kongressbänden

Kongress	Überprüfter Zeitraum	Anzahl der Treffer nach Eingabe der Suchbegriffe in die digitale Suchmaske	Anzahl der Treffer, die einen Hinweis auf eine potenziell relevante Studie geben, nach Sichtung des Titels und / oder des gesamten Abstracts	Anzahl der Vollpublikationen, die aufgrund des Abstracts gefunden wurden
ECCO	2007 ^a	1573	0	0
	2009 ^{a,b}	Ergebnisse bei ESMO		
ASCO	2006–2010	743	0	0
ESMO	2006–2010	436	0	0
EANM	2006–2010	117	0	0
a Kongress findet nur in ungeraden Jahren statt; b 2009 gemeinsame Konferenz mit ESMO. Die Treffer der ECCO-Konferenz 2009 sind in den Suchergebnissen für ESMO enthalten				

5.1.2.6 Informationen aus der Anhörung

Aus der Anhörung zum Berichtsplan ergaben sich keine Hinweise auf zusätzliche relevante Studien.

5.1.3 Resultierender Studienpool

5.1.3.1 Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens

Die systematische Literaturrecherche ergab keine prospektive, vergleichende Studie für die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT im Krankheitsbild der Ovarialkarzinome, wie sie in den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts gefordert wird.

5.1.3.2 Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte

Eingeschlossen wurden 6 Evidenzsynthesen (7 Publikationen; vgl. Tabelle 12). 1 dieser Evidenzsynthesen beschrieb u. a. die Indikation der Primärdiagnostik [57], 2 untersuchten das primäre Staging [57,60], und 3 das Restaging von Ovarialkarzinomen [57,60,61]. Alle 6 befassten sich mit der PET in der Indikation der Rezidiverkennung [57,60-65]. Aus diesen Arbeiten konnten insgesamt 31 Primärstudien in den vorliegenden Bericht eingeschlossen werden (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 11: Evidenzsynthesen zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bei Ovarialkarzinomen

Evidenz- synthese	Volltextpublikation/en	Ref.
AHRQ 2004	Matchar DB et al. Positron emission testing for six cancers (brain, cervical, small cell lung, ovarian, pancreatic and testicular) [online]; 12.02.2004. Havrilesky LJ et al. Gynecol Oncol 2005; 97(1): 183-191.	[62,63]
AHRQ 2008	Agency for Healthcare Research and Quality. Positron emission tomography for nine cancers (bladder, brain, cervical, kidney, ovarian, pancreatic, prostate, small cell lung, testicular): technology assessment report; project ID: PETC1207 [online]; 01.12.2008.	[57]
Ruiz- Hernandez 2005	Ruiz-Hernandez G et al. Rev Esp Med Nucl 2005; 24(3): 161-173.	[64]
Gu 2009	Gu P et al. Eur J Radiol 2009; 71(1): 164-174.	[61]
avalia-t 2004	Lema LV et al. Diagnostic accuracy and clinical usefulness of Positron Emission Tomography (PET) in breast and ovarian cancer recurrence; 2004.	[65]
AETS 2006	Rodriguez Garrido M et al. Use of FDG-PET in clinical situations not addressed in the monitorized use of this technology: IPE-06/49 [Spanisch]; 2006.	[60]
AHRQ = Agency for Healthcare Research and Quality; AETS = Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; availa-t = Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia		

Ein Studienspiegel der 6 eingeschlossenen Evidenzsynthesen ist in Tabelle 12 dargestellt. Aufgrund der unterschiedlichen Fragestellungen, Recherchezeiträume und Quellen für die Recherchen ergaben sich nur teilweise Überlappungen bezüglich einzelner Studien in den eingeschlossenen Evidenzsynthesen. Die meisten Studien wurden in mehr als eine Evidenzsynthese eingeschlossen. Die Bewertungen der Verzerrungspotenziale der einzelnen eingeschlossenen Primärstudien innerhalb der eingeschlossenen Evidenzsynthesen wurden ebenfalls in Tabelle 12 aufgenommen.

Tabelle 12: Überblick über die Primärstudien aus den Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden (n = 31; chronologisch geordnet)

Enthaltene Primärstudien			Evidenzsynthese						
#	Studie	Ref	AHRQ 2004	AHRQ 2008	Ruiz-Hernandez 2005	Gu 2009	avalia-t-2004	AETS 2006	Qualitätsbewertung des IQWiG
			(QB) ^a	(QB) ^b	(QB) ^b	(QB) ^c	(QB) ^d	(QB) ^e	
			Primärdiagnostik (P)						
1	Risum 2007	[67]		X (A)					+
2	Kawahara 2004	[68]		X (A)					+
			Primärstaging (PS)						
			Restaging (RE)						
3	Sironi 2004	[69]		X (A)		X (2) ^f		X (C4)	+
4	Piccio 2003	[70]		X (B)		X (1) ^f		X (C4)	-
			Rezidiverkennung (R)						
5	Chung 2007	[71]		X (B)					+
6	Gu 2007	[72]				X (1)			-
7	Zhao 2007	[73]				X (0)			-
8	Murakami 2006	[74]		X (B)		X (1)			+
9	Simcock 2006	[75]				X (1)			-
10	Hauth 2005	[76]		X (C)		X (0)		X (C4)	-
11	Nanni 2005	[77]		X (B)				X (2b)	+
12	Takekuma 2005	[78]		X (B)		X (0)		X (C4)	+
13	Bristow 2003	[79]		X (A)				X (2b)	+
14	Chen 2003	[80]				X (0)			-
15	Ding 2003	[81]				X (0)			-
16	Chang 2002	[82]	X (4/7)		X (C)		X	X (C4)	-
17	Garcia-Velloso 2002	[83]					X	X (C4)	-
18	Torizuka 2002	[84]	X (6/7)		X (C)	X (0)	X	X (2b)	+
19	Zhu 2002	[85]			X (C)				-
20	Jadvar 2001	[86]			X (C)				-

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Überblick über die Primärstudien aus den Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden (n = 31; chronologisch geordnet) (Fortsetzung)

Enthaltene Primärstudien			Evidenzsynthese					Qualitätsbewertung des IQWiG	
#	Studie	Ref	AHRQ 2004	AHRQ 2008	Ruiz-Hernandez 2005	Gu 2009	avalia-t-2004		AETS 2006
			(QB) ^a	(QB) ^b	(QB) ^b	(QB) ^c	(QB) ^d	(QB) ^e	
21	Nakamoto 2001	[87]	X (5/7)		X (C)	X (0)	X		+
22	Yen 2001	[88]	X (4/7)		X (C)		X		-
23	Jimenez-Bonilla 2000	[89]	X (3/7)						-
24	Kubik-Huch 2000	[90]			X (B)	X (2)	X		-
25	Schröder 1999	[91]			X (C)				-
26	Yuan 1999	[92]			X (C)				-
27	Romer 1997	[93]			X (C)				-
28	Hubner 1993	[94]	X (3/7)		X (C)				-
29	Karlan 1993	[95]	X (4/7)		X (C)		X		-
			<i>Gemischte Indikationen</i>						
30	Castellucci 2007	[96]		X (A)					+
31	Grisaru 20004	[97]		X (B)					+
Summe			7	12	12	13	7	9	31

^a Im AHRQ-Bericht [62] wurden die folgenden Eigenschaften der Studie bewertet: Repräsentativität der Stichprobe, Auswahl des Settings, Studiendesign, Scannertyp, definierte Kriterien zur Bewertung der Bilder, Histologie oder klinische Abklärung als Referenzstandard, Verblindung

^b Nach Evidenzgraden Veterans Affairs Technology Assessment Program (VATAP) [66]:

A= Prospective studies with broad generalizability to a variety of patients and no significant flaws in research methods.

B = Prospective studies with a narrower spectrum of generalizability, and with only a few flaws that are well described (and impact on conclusions can be assessed).

C= Studies with several methods flaws (e.g., small sample size and retrospective)

D = Studies with multiple flaws in methods (e.g., no credible reference standard for diagnosis)

^c Anhand der Studiencharakteristika Verblindung, konsekutiver Einschluss und potenzieller Verification Bias (0= geringe Qualität bis 3 = hohe Qualität)

^d Nur verbale Zusammenfassung der einzelnen Limitationen; keine zusammenfassende Qualitätsbewertung

^e Nach Evidenzgraden (Referenzstandard, objektive Beurteilung des Indextests und Verblindung)

^f In der Arbeit von Gu werden diese beiden Studien der Indikation Rezidiverkennung zugerechnet. Anhand der Fragestellungen der Autoren in den Studien selbst entsprechen sie jedoch eher dem Restaging, wie sie auch im AHRQ-Bericht 2008 eingeordnet wurden.

5.1.3.3 Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)

Zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw PET/CT fanden sich im Rahmen der Ergänzungsrecherche 7 Primärstudien. 2 dieser Studien befassen sich mit der Fragestellung der Primärdiagnostik von Ovarialkarzinomen [98,99], 2 mit dem primären Staging [99,100], 2 (Prognosestudien) mit dem Restaging [101,102] und 2 mit der Rezidiv-erkennung [103,104]. Sie sind in Tabelle 13 nach Indikationen geordnet dargestellt.

Tabelle 13: Studienpool zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)

Studie	Volltextpublikationen	Ref
<i>Primärdiagnostik</i>		
Yamamoto 2008	Yamamoto Y et al. Int J Gynaecol Obstet 2008; 102(2): 124-127.	[98]
Nam 2010 ^a	Nam EJ et al. Gynecol Oncol 2010; 116(3): 389-394.	[99]
<i>Primärstaging</i>		
Kitajima 2008b	Kitajima K et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35(10): 1912-1920.	[100]
Nam 2010 ^a	Nam EJ et al. Gynecol Oncol 2010; 116(3): 389-394.	[99]
<i>Restaging</i>		
Kurosaki 2006	Kurosaki H et al. Ann Nucl Med 2006; 20(3): 171-174.	[101]
Risum 2010	Risum S et al. Gynecol Oncol 2010; 116(3): 395-398.	[102]
<i>Rezidiverkennung</i>		
Kitajima 2008a	Kitajima K et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35(8): 1439-1448.	[103]
Risum 2009	Risum S et al. Int J Gynecol Cancer 2009; 19(4): 600-604.	[104]

^a Die Arbeit von Nam 2010 berichtete Daten sowohl zur Primärdiagnostik als auch zum Primärstaging.

5.2 Teilziel 1: patientenrelevanter Nutzen

Es konnte keine vergleichende Studie identifiziert werden, aus der Aussagen zum patientenrelevanten Nutzen der PET oder PET/CT zur Diagnostik von Ovarialkarzinomen ableitbar wären. Auch die Suche in den Studienregistern und Kongressbänden lieferte keine Hinweise auf aktuell laufende, kontrollierte Studien in diesem Krankheitsbild.

5.3 Teilziel 2a: diagnostische und prognostische Güte bei der Primärdiagnostik

5.3.1 Diagnostische und prognostische Güte bei der Primärdiagnostik auf Grundlage in die Bewertung eingeflossener Evidenzsynthese

Für diese Fragestellung konnte nur der HTA-Bericht des **AHRQ 2008** eingeschlossen werden. Diese Arbeit erreicht nicht die höchste Stufe auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt [45], weil das Titel- und Abstractscreening nur von einer Person durchgeführt wurde. Dies weist auf einen potenziellen Selektionsbias hin. Die Ergänzungsrecherche für den vorliegenden Bericht wurde jedoch für alle Zeiträume sehr gründlich und von zwei unabhängigen Reviewern durchgeführt und konnte bis 2008 ebenfalls nur die beiden Arbeiten identifizieren, die in den Bericht des AHRQ 2008 eingeschlossen sind. Es gibt daher – zumindest für die Indikation Primärdiagnostik – keine Anhaltspunkte für einen Selektionsbias. Da der HTA-Bericht ansonsten alle Kriterien des Qualitätsindex erfüllt und eine sehr gründliche Dokumentation aller Studiencharakteristika und Ergebnisse im Anhang vorhält, wurden die beiden Studien auf Basis dieser Evidenzsynthese extrahiert.

5.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Evidenzsynthese

Der HTA-Bericht des **AHRQ 2008** ist eine Aktualisierung des Berichts **AHRQ 2004**, der ebenfalls in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurde. Er stellt die Ergebnisse zur diagnostischen Güte der FDG-PET und FDG-PET/CT in 9 onkologischen Erkrankungen in 4 klinischen Indikationen dar (Diagnose, Staging, Restaging, Therapiemonitoring). Als Einschlusszeitraum wurde 2003 bis März 2008 angegeben. Das eingeschlossene Patientenkollektiv umfasste Patientinnen, die über 16 Jahre alt und an einem primären Ovarialkarzinom erkrankt waren. Eingeschlossen wurden Studien mit mehr als 12 Patientinnen, die als Indextest die PET oder PET/CT mit dem Tracer FDG verwendeten. Als Referenztests wurden für alle 9 Erkrankungen die MRT, CT, Biopsie/Histologie, Röntgenbilder, Ultraschall, die PET mit einem anderen Tracer, oder die klinische Nachbeobachtung akzeptiert. Der Bericht schloss sowohl prospektive, als auch retrospektive Studien ein. Darüber hinaus wurden auch Arbeiten eingeschlossen, die lediglich läsionsbasierte Angaben zur diagnostischen Güte berichteten (vgl. Tabelle 14). Aggregierte direkte Vergleiche zwischen der PET und anderen bildgebenden Verfahren wurden in diesem Bericht nicht dargestellt.

Aufgrund der etwas weiter definierten Einschlusskriterien des AHRQ-Berichts waren einige der eingeschlossenen Primärstudien für die vorliegende Fragestellung nicht relevant. Die

beiden relevanten Primärstudien für die Indikation Primärdiagnostik wurden daher separat extrahiert und gemeinsam mit der Primärstudie aus der Ergänzungsrecherche ausgewertet.

Tabelle 14: Fragestellung und Methodik der systematischen Übersicht zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT beim Primärstaging von Ovarialkarzinomen

Systematische Übersicht / Fragestellung	Literaturrecherche	Ein- / Ausschlusskriterien, Studienselektion	Studienbewertung	Informationssynthese
AHRQ 2008 FDG-PET in 9 onkologischen Erkrankungen	<u>Quellen:</u> Medline, Embase, CENTRAL, Scopus <u>Suchstrategie:</u> für jede Erkrankung separat, keine Spracheinschränkungen, keine Filter für spezielle Studiendesigns <u>Zeitraum:</u> 2003 – 03/2008	<u>Einschlusskriterien:</u> >12 Patientinnen, englisch, u. a. Ovarialkarzinome (nicht weiter eingegrenzt), keine Einschränkungen bzgl. Studienmethodik, FDG-PET oder FDG-PET/CT <u>Ausschlusskriterien:</u> k. A. <u>Selektion:</u> Titel- und Abstractscreening wurde nur von 1 Reviewer, das Volltextscreening von 2 Reviewern unabhängig durchgeführt.	Nach den Kriterien des SIGN, die auf dem QUADAS-Instrument aufbauen Zusammenfassende Bewertung nach Evidenzgraden des VATAP [66]	Meta-Analysen auf Basis der positiven und negativen Likelihood-Ratios nach der Methode von DerSimonian und Laird (Modelle mit zufälligen Effekten)
SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network, QUADAS = Quality assessment tool for diagnostic accuracy studies; VATAP = Veterans Affairs Technology Assessment Program				

5.3.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Evidenzsynthese

Der HTA-Bericht des AHRQ 2008 erreichte 5 von 7 Punkten auf dem Qualitätsindex weil das Titel- und Abstractscreening nur von einer Person durchgeführt wurde (vgl. Tabelle 15). Dies weist auf einen potenziellen Selektionsbias hin. Im Rahmen der Ergänzungsrecherche wurden jedoch für diesen Bericht alle Zeiträume nach Primärstudien gescreent. Auch hier fand sich für den Einschlusszeitraum des AHRQ-Berichts 2008 keine zusätzliche relevante Primärstudie. Das methodische Defizit des Screenings durch nur einen Reviewer fällt daher in diesem Fall nicht allzu stark ins Gewicht.

Tabelle 15: Ergebnisse der Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Evidenzsynthese nach Oxman und Guyatt [45]

Evidenzsynthese	OG1	OG2	OG3	OG4	OG5	OG6	OG7	OG8	OG9	Gesamtpunkte
AHRQ 2008	+	+	+	-	+	+	+	+	+	5
OG1 bis OG9: Qualitätskriterien nach Oxman und Guyatt; +: Kriterium erfüllt; ?: unklar;-: Kriterium nicht erfüllt										

Im Bericht des AHRQ 2008 fanden sich keine Angaben zu den Interessenkonflikten der Autoren.

5.3.1.3 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien aus der Evidenzsynthese

Für die Bewertung der Qualität eingeschlossener Primärstudien wurden im AHRQ-Bericht Evidenzgrade des Veterans Affairs Technology Assessment Program (VATAP) angegeben [66]. Nach dieser Klassifikation erreichten beide eingeschlossenen Arbeiten [67,68] die höchste Stufe (A). Diese bezeichnet prospektive Studien mit einem weiten Übertragbarkeitspektrum, die keine gravierenden methodischen Mängel aufweisen (vgl. Tabelle 12).

5.3.1.4 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage der Evidenzsynthese

Nicht alle Studien, die in den AHRQ-Bericht 2008 eingeschlossen wurden, sind für die Fragestellung des vorliegenden Berichts relevant. Daher werden nicht die synthetisierten Ergebnisse des AHRQ-Berichts, sondern lediglich die Ergebnisse der beiden Primärstudien separat übernommen. Diese werden gemeinsam mit den Ergebnissen der Ergänzungsrecherche dargestellt (s. Abschnitt 5.3.3).

5.3.2 Diagnostische und prognostische Güte bei der Primärdiagnostik auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche)

In der Ergänzungsrecherche wurden 2 weitere Primärstudien zur diagnostischen Güte der PET/CT bei der Primärdiagnostik identifiziert: Yamamoto 2008 [98] und Nam 2010 [99].

5.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien

Die diagnostische Kohortenstudie von Yamamoto 2008 schloss konsekutiv 30 Patientinnen mit Verdacht auf einen bösartigen Ovarialtumor ein. Ziel der Arbeit war die Bewertung der diagnostischen Güte der FDG-PET zur Unterscheidung von gut- und bösartigen Raumforderungen im kleinen Becken. Für den vorliegenden Bericht wurden Angaben zur Genauigkeit von FDG-PET/CT zur Erkennung von grenzwertigen oder bösartigen Tumoren pro Patientin extrahiert. Alle Befunde wurden histologisch bestätigt.

Bei der Studie von Nam 2010 [99] handelte es sich ebenfalls um eine diagnostische Kohortenstudie. Sie schloss konsekutiv 133 Patientinnen mit einer krebsverdächtigen Raumforderung der Eierstöcke ein. Ziel der Arbeit war die Bewertung der diagnostischen Güte der PET/CT, der CT oder MRT und des Doppler-Ultraschalls, bei der Diagnostik und beim präoperativen Staging von Ovarialtumoren im Vergleich zu Operation und Histologie als Referenzstandard. Für den vorliegenden Bericht wurden Angaben zur Genauigkeit von FDG-PET/CT zur Erkennung von grenzwertigen oder bösartigen Tumoren pro Patientin extrahiert (vgl. Tabelle 16).

Tabelle 16: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Ergänzungsrecherche)

Studie	Studiendesign	Studienziel ^a	Zielkriterium	Evidenzstufe ^b	Verzerrungspotenzial
Yamamoto 2008	Diagnostische Kohortenstudie Patientinnen zwischen Juli 2006 und August 2007 konsekutiv rekrutiert. Japan	Bewertung der diagnostischen Güte von FDG-PET zur Unterscheidung von gut- und bösartigen Raumforderungen im kleinen Becken.	Diagnostische Güte von FDG-PET/CT zur Erkennung von Ovarialtumoren.	I Ib	niedrig
Nam 2010	Diagnostische Kohortenstudie Patientinnen zwischen März 2005 und August 2007 konsekutiv rekrutiert. Südkorea	Bewertung der diagnostischen Güte von PET/CT, Doppler-Ultraschall, CT und MRT in der Diagnostik und dem präoperativen Staging von Ovarialtumoren im Vergleich zu Operation und Histologie als Referenzstandard.	Diagnostische Güte von FDG-PET/CT, Doppler-Ultraschall, CT und MRT zur Erkennung von Ovarialtumoren und zum präoperativen Stagings.	I Ib	hoch/niedrig ^c
CT= Computertomographie; FDG= 18Fluordeoxyglukose; KM= Kontrastmittel; MRT= Magnetresonanztomographie; PET= Positronenemissionstomographie					

a: Studienziel gemäß Formulierung der Autoren
 b: entspricht der Evidenzstufe des G-BA
 c: Vgl. Tabelle 19

Tabelle 17: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Ergänzungsrecherche)

Studie	Indextest	Referenztest
Yamamoto 2008	<p>PET/CT (Discovery LS; General Electric Medical Systems, USA), 50 Minuten nach i.v.-Injektion von 4,0 MBq/kg KG (0,108 mCi/kg KG; entspricht 3,996 MBq/kg KG^a) FDG. CT: 140 kVp und 30-100 mA, kein KM.</p> <p>Es finden sich keine Angaben zur Konsensfindung, zum Vorliegen klinischer Informationen zum Zeitpunkt der Befundung sowie zur Anzahl und Expertise der Untersucher.</p>	Histologie. Einstufung nach den Kriterien der FIGO.
Nam 2010	<p>PET/CT (GEMINI Dual PET/CT, Philips Medical Systems oder GE PET/CT Discovery STE, General Electric Healthcare, USA) 60-90 Minuten nach i.v.-Injektion von 8-12 mCi (entspricht 296-444 MBq^a) FDG.</p> <p>CT (Sensation 64, Siemens Medical Systems, Deutschland): Zunächst Aufnahmen ohne KM, dann i.v.-Injektion von 120-150 ml Iobitridol (Xenetix 300, Frankreich). Aufnahmen von Zwerchfellkuppel bis Schambeinfuge.</p> <p>T1- und T2- gewichtete MRT (INTERA ACHIEVA 1.5T, Philips Medical Systems, Niederlande) nach i.v.-Injektion von 0,2 ml/kg KG Gadoliniumchelate (Dotarem, Guerbet, Frankreich).</p> <p>Doppler-Ultraschall (SEQUOIA 512, Acuson, USA und ACCUVIX XQ, Medison, Südkorea).</p> <p>Auswertung: PET/CT durch zwei erfahrene Nuklearmediziner; CT und MRT nach Konsens von zwei erfahrenen Radiologen; Ultraschall durch zwei Gynäkologen mit Ausbildung in gynäkologischer Sonographie.</p>	Operationsergebnisse und Histologie. Einstufung nach den Kriterien der FIGO.
<p>CA = cancer antigen; CT = Computertomographie; FDG = [18F]-Fluor-Desoxyglukose; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; FOV = field of view; GE = General Electric; i.v. = intravenös; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; kvp = Kilovolt peak; mA = Milliampere; MBq = Millibecquerel; mCi = Millicurie; ml = Milliliter, mm = Millimeter; MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positronenemissionstomographie; s = Sekunde; USA = Vereinigte Staaten von Amerika</p>		

a: eigene Umrechnung der Einheiten

Tabelle 18: Eingeschlossene Patientinnen der eingeschlossenen Studien zum primären Staging (Ergänzungsrecherche)

Studie	Patientinnen [n]	Alter Mittelwert; Median; Spannweite	Diagnose	Vorbehandlung
Yamamoto 2008	30	k. A.; 47,7; k. A.	Raumforderung im kleinen Becken mit Verdacht auf Ovarialtumor Histologische Diagnose (Anzahl der Patientinnen): Gutartig (16): Endometriose (6), Demoidzyste (3); Fibrothecom (2); Fibrom (1); muzinöses Kystadenom (1); Hydrosalpinx (1); Leiomyom (2) Bösartig (14): Seröses Adenokarzinom (4; 1 Stadium I, 3 Stadium III), Klarzellenadenokarzinom (3; Stadium I), endometroides Adenokarzinom (1; Stadium III), unreifes Teratom (1; Stadium I), muzinöser Kysttumor (4; Stadium I, grenzwertig), Metastasen im Ovar (1)	k. A.
Nam 2010	133	k. A.; 51; 15-77	Raumforderung im kleinen Becken mit Verdacht auf Ovarialtumor Histologisch: 64 serös (48,1 %), 23 muzinös (17,3 %), 15 endometroid (11,3 %), 7 Klarzelltumor (5,3 %), 4 Metastasen (3,0 %), 20 andere (15,0 %). Stadium (bezogen auf 91 Patientinnen mit malignem Tumor): 23 I (25,2 %), 4 II (4,4 %), 55 III (60,4 %), 9 IV (10,0 %).	k. A.

Tabelle 19: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Primärstudien (Ergänzungsrecherche)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungspotenzial der Studie
Yamamoto 2008	+	?	+	+	+	+	?	+	+	-	niedrig
Nam 2010	+	+	+	+	+	+	?	+/- ^a	+	-	hoch/niedrig ^a

a: Die Auswertungen für die PET/CT basieren auf 133 von 133 Patienten. Die Auswertungen zur CT bzw. MRT auf 85 und jene zum Doppler-Ultraschall auf 107 Patienten. Es wird nicht erläutert, warum im einen Fall 48 und im anderen Fall 26 Patienten nicht ausgewertet wurden. Daher liegt bezüglich der Angaben zur diagnostischen Güte der PET/CT ein niedriges und bezüglich der Ergebnisse des Doppler-Ultraschalls ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Ergebnisse des CT bzw. MRT können nicht dargestellt werden, da zu mehr als 30 % der ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen keine Daten vorliegen.

Tabelle 20: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudien (Ergänzungsrecherche)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Yamamoto 2008	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Nam 2010	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen

- = keine Anhaltspunkte für eine fehlende Übertragbarkeit (Übertragbarkeit kann als gegeben angesehen werden)

5.3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien

In der Studie von Yamamoto 2008 wurden alle Tumoren histologisch untersucht, was einen zuverlässigen Referenzstandard darstellt. Einige Aspekte, die zur Bewertung der methodischen Qualität der Arbeit erforderlich sind, beispielsweise die Verblindung der Auswerter oder die Zeit zwischen Index- und Referenztest, wurden nicht berichtet. Insgesamt ließ sich dennoch ein geringes Verzerrungspotenzial der Studie konstatieren.

In der Studie von Nam 2010 wurden alle Tumoren histologisch untersucht, was einen zuverlässigen Referenzstandard darstellt. Es blieb allerdings unklar, ob die Auswerter gegenüber den Ergebnissen anderer Tests verblindet waren. Unklar blieb ebenfalls, ob zwischen Index- und Referenztest eine Behandlung erfolgte. Schließlich deuten die großen Unterschiede in den ausgewerteten Fällen auf mögliche Verzerrungen der Ergebnisse hin (vgl. Tabelle 19).

5.3.2.3 Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf den deutschen Versorgungskontext

In die Studie von Yamamoto 2008 wurden Patientinnen eingeschlossen, die repräsentativ für die Erkrankung sind und die PET/CT in der klinischen Alltagssituation bekommen könnten. Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist damit wahrscheinlich.

In die Studie von Nam 2010 wurden Patientinnen eingeschlossen, die repräsentativ für die Erkrankung sind und die eine PET/CT als klinische Routineuntersuchung bekamen. Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse ist damit wahrscheinlich (vgl. Tabelle 20).

5.3.3 Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte aus der eingeschlossenen Evidenzsynthese und der eingeschlossenen Primärstudie (Ergänzungsrecherche)

Aus der eingeschlossenen Evidenzsynthese [57] entsprachen 2 Primärstudien den Einschlusskriterien des Berichts zur Indikation Primärdiagnostik. 2 weitere Primärstudien wurden in der Ergänzungsrecherche identifiziert. Die Ergebnisse aller 4 Studien werden hier gemeinsam dargestellt (s. Tabelle 21).

3 der Studien untersuchten die diagnostische Güte der PET/CT (**Risum 2007, Yamamoto 2008 und Nam 2010**) und eine ältere Arbeit diejenige der nicht integrierten PET (**Kawahara 2004**). Alle 4 Studien gaben als Referenztest das Ergebnis der Histologie nach Operation oder die Biopsie an.

In Abbildung 2 sind die Forestplots für die identifizierten Primärstudien nach den unterschiedlichen Technologien getrennt dargestellt

Tabelle 21: Ergebnisse der Studien zur Primärdiagnostik von Ovarialkarzinomen

Quelle	Eingeschlossene Primärstudie	Indikation	Indextest	Referenz-test	Anzahl Pat.	RP	FP	FN	RN	Sensitivität in % ^a	Spezifität in % ^a
AHRQ 2008	Kawahara 2004	P	FDG-PET	H / B	38	18	2	5	13	78,3 (56,3 – 92,5)	86,7 (59,5 – 98,3)
	Risum 2007	P	FDG-PET/CT	H / B	97	57	3	0	37	100 (93,7 - 100)	92,5 (79,6 – 98,4)
ER	Yamamoto 2008	P	FDG-PET/CT	H	30	10	3	4	13	71,4 (41,9 – 91,6)	81,3 (54,4 – 96,0)
		P _N	FDG-PET/CT		133	99	2	9	23	91,7 (84,8 – 96,1)	92,0 (74,0 – 99,0)
	Nam 2010	P	FDG-PET/CT	H	133	31	6	7	89	81,6 (65,7 – 92,3)	93,7 (86,8- 97,6)
		P	CT oder MRT	H	85 ^b	-	-	-	-	-	-
		P	Doppler-US	H	107	68	1	21	17	76,4 (66,2 – 84,8)	94,4 (72,7 – 99,9)

P = Primärdiagnostik, P_N = Primärdiagnostik bezogen auf Lymphknoten; ER = Ergänzungsrecherche; H = Histologie, B = Biopsie; Pat. = Patientinnen

a: eigene Berechnung

b: Aufgrund der hohen Zahl fehlender Werte (>30 %) können die Ergebnisse bei CT oder MRT nicht dargestellt werden.

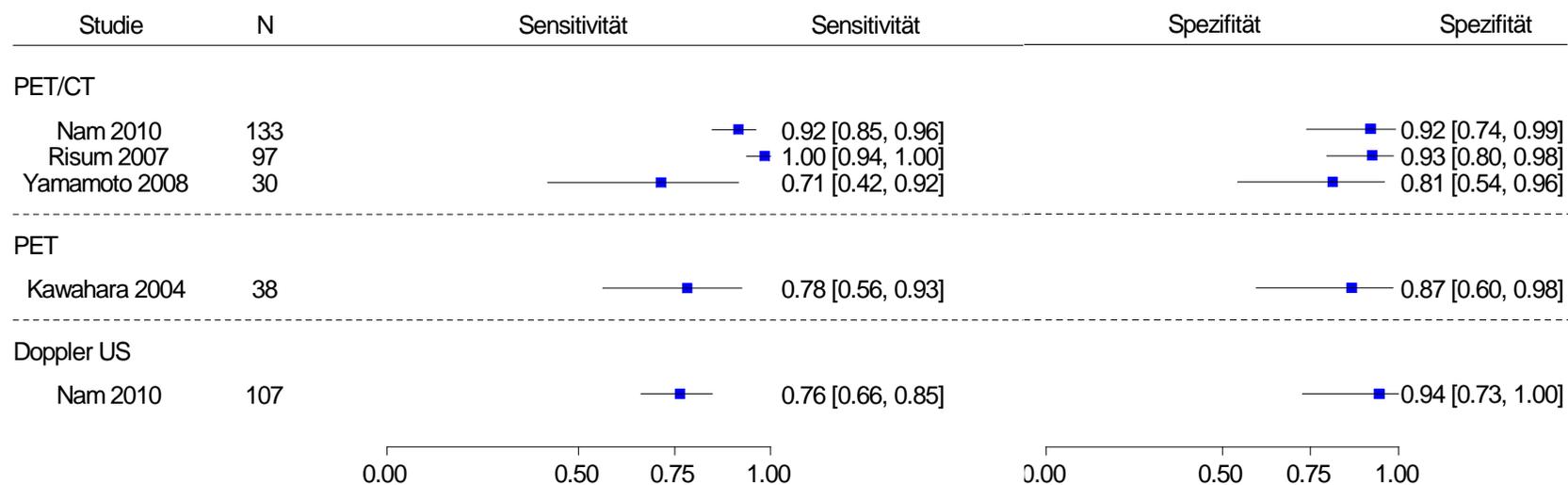


Abbildung 2: Forestplot Primärdiagnostik

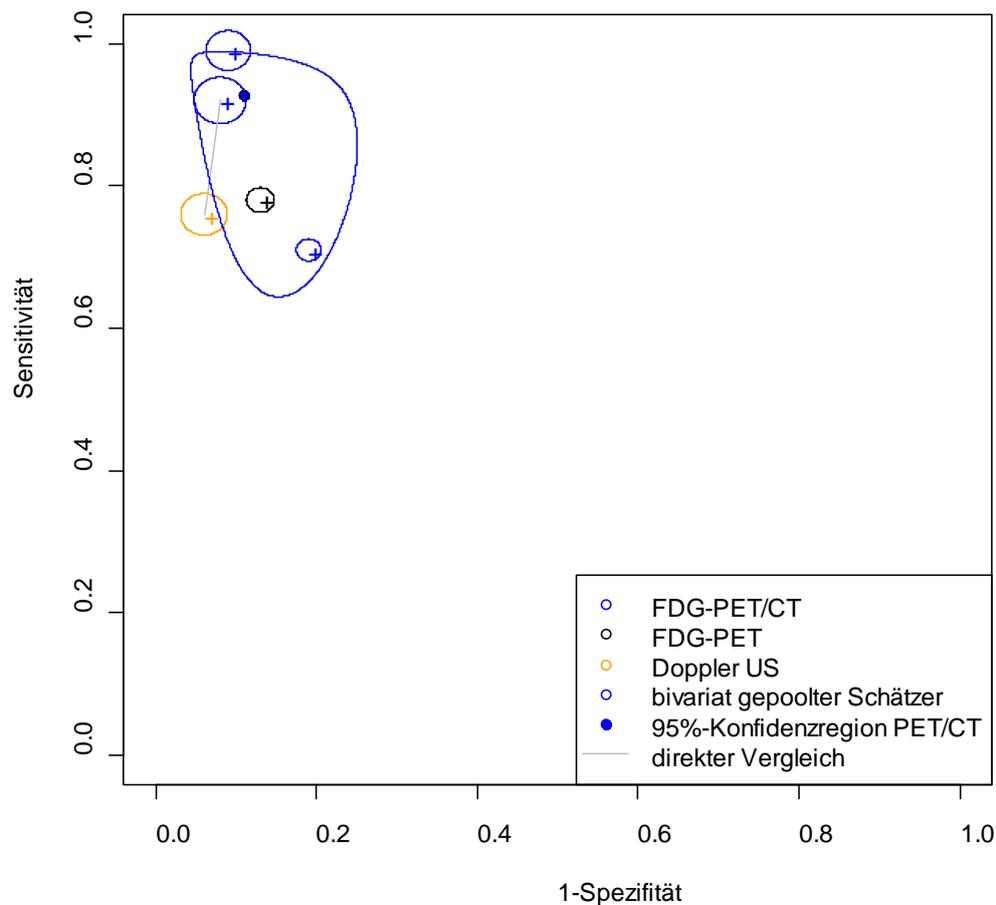


Abbildung 3: Bivariates, gepooltes ROC-Space-Plot / Primärdiagnostik

Der bivariat gepoolte Schätzer für die Sensitivität der FDG-PET/CT lag bei 92,6 %, jener für die Spezifität bei 89,0 %. Der ausgefüllte Punkt in Abbildung 3 stellt den gepoolten Schätzer dar. Er entspricht dem mittleren zu erwartenden Paar von Sensitivität und Spezifität von PET/CT. Die Kreise zeigen die jeweiligen Schätzer der eingeschlossenen Primärstudie, wobei die Größe der Kreise die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen widerspiegelt. Eine ROC-Kurve zu zeichnen wäre in diesem Fall nicht sinnvoll, da sie ohnehin nur im Bereich der beobachteten PET/CT-Punkte aussagekräftig wäre und dieser sehr klein ist. Aus der Tatsache, dass die Schätzer der Sensitivität und Spezifität für Ultraschall außerhalb der Konfidenzellipse von PET/CT liegen, kann nicht geschlossen werden, dass hier ein signifikanter Unterschied vorliegt, da die Schätzer aus den einzelnen Studien ihrerseits – wenn auch hier nicht grafisch dargestellt – ebenfalls unsicherheitsbehaftet sind (siehe Forestplot Abb. 2).

Die Sensitivität der (nicht integrierten) PET betrug in der Studie von **Kawahara 2004** 78,3 %, die Spezifität 86,7 %. Die Konfidenzintervalle dieser Schätzer waren aufgrund der geringen Fallzahl relativ groß. Diese Studie stellte keine direkten Vergleiche zu anderen diagnostischen Verfahren an.

Vergleiche zwischen PET bzw. PET/CT und anderen bildgebenden Verfahren

3 der Studien stellten keine direkten Vergleiche zwischen der PET bzw. PET/CT und anderen diagnostischen Verfahren an. Die Studie von **Nam 2010** verglich die PET/CT mit der Diagnostik mittels CT oder MRT und mit dem Doppler-Ultraschall. Die PET erzielte dabei eine Sensitivität von 91,7 % bei einer Spezifität von 92,0 %. Die Ergebnisse für die Kombination aus CT und MRT werden aufgrund der hohen Anzahl fehlender Werte hier nicht dargestellt. Der Doppler-Ultraschall hatte eine niedrige Sensitivität (76,4 %) aber eine hohe Spezifität (94,4 %; vgl. Abbildung 2).

Die Unterschiede in der „diagnostic accuracy“ (richtig-positive plus richtig-negative geteilt durch alle Diagnosen) zwischen PET/CT und Doppler-Ultraschall waren nicht statistisch signifikant.

Der indirekte Vergleich zwischen PET und PET/CT ist aus den 4 eingeschlossenen Studien nicht ableitbar, da die Fragestellungen unterschiedlich waren und es fraglich ist, ob die Patientenkollektive der 4 Studien tatsächlich vergleichbar sind. Zur diagnostischen Güte der nicht integrierten PET fand sich nur eine Primärstudie (vgl. Abbildung 2).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Studie von Nam 2010 untersuchte die Subindikation der Diagnostik befallener Lymphknoten im Rahmen der Primärdiagnostik und verglich diese mit den Ergebnissen zur (gesamten) Primärdiagnostik. Hier erreichte die PET eine etwas geringere Sensitivität bei etwas höherer Spezifität (bei jeweils überlappenden Konfidenzintervallen; vgl. Tabelle 21).

Weitere Subgruppenmerkmale wurden in den eingeschlossenen Studien nicht untersucht.

Sensitivitätsanalysen

Da alle 4 Studien bezüglich der PET bzw. PET/CT ein niedriges Verzerrungspotenzial aufwiesen, war eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich dieses Merkmals nicht möglich.

Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management

Keine der 4 Arbeiten berichtete Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management.

5.4 Teilziel 2b: diagnostische und prognostische Güte beim Primärstaging

5.4.1 Diagnostische und prognostische Güte beim Primärstaging auf Grundlage in die Bewertung eingeflossener Evidenzsynthesen

Zwei der eingeschlossenen Evidenzsynthesen befassten sich mit dem Primärstaging von Ovarialkarzinomen (**AHRQ 2008** und **AETS 2006**). Beide Synthesen identifizierten dieselbe prospektive Primärstudie von **Drieskens 2003** [105]. Die Studie von Drieskens 2003 lieferte bei 13 eingeschlossenen Patientinnen nur läsionsbasierte Auswertungen. Sie entsprach daher nicht den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts (E3 ist nicht erfüllt). Außerdem wurden in dieser Arbeit Patientinnen mit primären Ovarialkarzinomen und jene mit Rezidiven

gemeinsam ausgewertet, sodass Aussagen zu den einzelnen Indikationen nicht ableitbar wären.

5.4.2 Diagnostische und prognostische Güte beim Primärstaging auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche)

Die Ergänzungsrecherche lieferte 2 Studien zur Fragestellung des Primärstagings: **Kitajima 2008b** [100] und **Nam 2010** [99].

5.4.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien

In die diagnostische Kohortenstudie von **Kitajima 2008b** wurden 40 Patientinnen eingeschlossen, bei denen der Verdacht auf ein Ovarialtumor bestand. Ziel der Arbeit war die Bewertung der integrierten PET mit kontrastmittelverstärkter CT im Vergleich zu kontrastmittelverstärkter CT alleine beim präoperativen Staging von Ovarialtumoren. Als Referenzstandard dienten die histopathologischen Ergebnisse. Die Befunde des Referenzstandards waren gegenüber den Ergebnissen der Bildgebung verblindet. Die Stadieneinteilung basierend auf CT bzw. PET/CT wurde dem histologischen Staging nach der Operation (nach FIGO) gegenübergestellt.

Bei der Studie von **Nam 2010** handelt es sich um eine diagnostische Kohortenstudie, die konsekutiv 133 Patientinnen mit einer krebverdächtigen Raumforderung der Eierstöcke einschloss. Ziel der Arbeit war die Bewertung der diagnostischen Güte von PET/CT, Doppler-Ultraschall, CT und MRT in der Primärdiagnostik und dem präoperativen Staging von Ovarialtumoren im Vergleich zu Operation und Histologie als Referenzstandard. Für den vorliegenden Bericht wurden Angaben zur Genauigkeit der FDG-PET/CT zur Erkennung von grenzwertigen oder bösartigen Tumoren pro Patientin extrahiert.

Tabelle 22: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien zum primären Staging (Ergänzungsrecherche)

Studie	Studiendesign	Studienziel ^a	Zielkriterium	Evidenzstufe ^b	Verzerrungs- potenzial
Kitajima 2008b	Diagnostische Kohortenstudie Patientinnen zwischen April 2006 und April 2008 rekrutiert. Japan	Bewertung von PET/Kontrastmittel (KM)-verstärkter CT im Vergleich zu KM-verstärkter CT zum prä-operativen Staging von Ovarialtumoren im Vergleich zu histopathologischen Ergebnissen als Referenzstandard	Diagnostische Güte von FDG-PET/CT und CT zum prä-operativen Staging.	I Ib	niedrig
Nam 2010	Diagnostische Kohortenstudie Patientinnen zwischen März 2005 und August 2007 konsekutiv rekrutiert. Südkorea	Bewertung der diagnostischen Güte von PET/CT, Doppler-Ultraschall, CT und MRT in der Diagnostik und dem präoperativen Staging von Ovarialtumoren im Vergleich zu Operation und Histologie als Referenzstandard.	Diagnostische Güte von FDG-PET/CT, Doppler-Ultraschall, CT und MRT zur Erkennung von Ovarialtumoren und zum präoperativen Stagings.	I Ib	niedrig
CT= Computertomographie; FDG= 18Fluordeoxyglukose; KM= Kontrastmittel; MRT= Magnetresonanztomographie; PET= Positronenemissionstomographie					

a: Studienziel gemäß Formulierung der Autoren
 b: entspricht der Evidenzstufe des G-BA

Tabelle 23: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zum primären Staging (Ergänzungsrecherche)

Studie	Indextest	Referenztest
Kitajima 2008b	PET/CT (Biograph, Sensation 16 PET/CT, Siemens AG, Deutschland) nach i.v.-Injektion von 4,0 MBq/kg KG FDG. Transaxiales Bildfeld (FOV) 58,5 cm, Pixelgröße 4,57 mm, Matrix 128 x 128. Aufnahme von Ohr bis Oberschenkel. Nicht-Kontrastmittel (KM)-verstärkte CT: 140 kV und 40 mA. KM-verstärkte CT: 140 kV und 230 mA, Schichtdicke: 2 mm. Intravenöse Injektion von 2 ml/kg KG (max. 150 ml) jodhaltiges KM (Iomeprole 300, Eisai, Japan) mit 2,5 ml/s. PET, CT und PET/CT wurden am Computer (AZE Virtual Place Version 3.0035) durch zwei erfahrene Radiologen (CT: 8 und 20 Jahre Erfahrung; PET/KM-CT: 3 und 5 Jahre) im Konsens befundet. Diese waren gegenüber den Ergebnissen anderer bildgebender Verfahren und klinischer Daten verblindet	Histopathologischer Befund nach Operation innerhalb von zwei Wochen nach PET/CT. Auswertung durch erfahrenen Pathologen, der gegenüber den Ergebnissen der Bildgebung verblindet war.
Nam 2010	PET/CT (GEMINI Dual PET/CT, Philips Medical Systems oder GE PET/CT Discovery STE, General Electric Healthcare, USA) 60-90 Minuten nach i.v.-Injektion von 8-12 mCi (entspricht 296-444 MBq ^a) von FDG. CT (Sensation 64, Siemens Medical Systems, Deutschland): Zunächst Aufnahmen ohne KM, dann i.v.-Injektion von 120-150 ml Iobitridol (Xenetix 300, Frankreich). Aufnahmen von Zwerchfellkuppel bis Schambeinfuge. T1- und T2- gewichtete MRT (INTERA ACHIEVA 1.5T, Philips Medical Systems, Niederlande) nach i.v.-Injektion von 0,2 ml/kg KG Gadoliniumchelate (Dotarem, Guerbet, Frankreich). Doppler-Ultraschall (SEQUOIA 512, Acuson, USA und ACCUVIX XQ, Medison, Südkorea). Auswertung: PET/CT durch zwei erfahrene Nuklearmediziner; CT und MRT nach Konsens von zwei erfahrenen Radiologen; Ultraschall durch zwei Gynäkologen mit Ausbildung in gynäkologischer Sonographie.	Operationsergebnisse und Histologie. Einstufung nach den Kriterien der FIGO.

a: eigene Umrechnung der Einheiten

Tabelle 24: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien zum primären Staging (Ergänzungsrecherche)

Studie	Patienten [n]	Alter Mittelwert; Median; Spannweite	Diagnose	Vorbehandlung
Kitajima 2008b	40 ^a	55,4; k. A.; 38-77	Ovarialtumor (keine weiteren Angaben)	Keine Vorbehandlung.
Nam 2010	133	k. A.; 51; 15-77	Raumforderung im kleinen Becken mit Verdacht auf Ovarialtumor Histologisch: 64 serös (48,1 %), 23 muzinös (17,3 %), 15 endometroid (11,3 %), 7 Klarzelltumor (5,3 %), 4 Metastasen (3,0 %), 20 andere (15,0 %). Stadium (bezogen auf 91 Patientinnen mit malignem Tumor): 23 I (25,2 %), 4 II (4,4 %), 55 III (60,4 %), 9 IV (10,0 %).	k. A.

a: Ursprünglich 65 Patienten. 25 wurden ausgeschlossen, da sie nicht in der Studienklinik operiert wurden oder metastasierte Tumoren aufwiesen.

5.4.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien

In der Studie von **Kitajima 2008b** bleibt unklar, wie sich die beiden Ausschlussgründe „Weiterbehandlung in einem anderen Krankenhaus“ und „metastasierte Tumoren“ auf die Ergebnisse auswirkten. Diese nicht prospektiv festgelegten Ausschlussgründe führten zum Ausschluss von 25 der 65 Patienten. Außerdem ist nicht klar, ob diese Studie tatsächlich prospektiv angelegt war. Die Auswertung der Bilder erfolgte laut Angaben der Autoren nämlich retrospektiv.

In der Studie von **Nam 2010** wurden alle Tumoren histologisch untersucht, was einen zuverlässigen Referenzstandard darstellt. Es bleibt allerdings unklar, ob die Auswerter gegenüber den Ergebnissen anderer Tests verblindet waren. Problematisch erscheinen vor allem die erheblichen Unterschiede in den Anzahlen ausgewerteter Patientinnen bezüglich der einzelnen Technologien (s. Tabelle 25).

Tabelle 25: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zum Primärstaging (Ergänzungsrecherche)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Kitajima 2008b	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	niedrig
Nam 2010	+	+	+	+	+	+	?	+ ^a	+	+	niedrig

a: Wie aus Tabelle 21 hervorgeht, hatten beim Primärstaging von 133 Patientinnen 108 ein Ovarialkarzinom. Die hier vorliegenden Auswertungen für die PET/CT basieren auf 91 von 108 Patienten. Daher ergibt sich in der Indikation des Primärstaging kein Verzerrungspotenzial aufgrund fehlender Werte.

5.4.2.3 Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse von **Kitajima 2008b** ist eingeschränkt, da ausschließlich erfahrene Radiologen die Bilder beurteilten und außerdem gegenüber den Ergebnissen aller anderen Tests verblindet waren. Diese Konstellation dürfte mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht dem klinischen Normalfall entsprechen, da meistens den Beurteilern der PET die Ergebnisse vorangegangener Diagnosen bekannt sein dürften.

In die Studie von **Nam 2010** wurden Patientinnen eingeschlossen, die repräsentativ für die Erkrankung sind und die eine PET/CT-Untersuchung in der klinischen Alltagssituation erhalten könnten. Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse ist damit wahrscheinlich.

Tabelle 26: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zum Primärstaging (Ergänzungsrecherche):

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Kitajima 2008b	-	-	-	+	-	+	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
Nam 2010	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
+ = konkrete Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit liegen vor								
- = keine Anhaltspunkte für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden)								

5.4.2.4 Primärstudien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche)

In der Studie von **Kitajima 2008b** wurden 40 von 65 Patienten zunächst mithilfe der PET/CT in Stadien eingeteilt und anschließend mit der finalen Stadieneinteilung anhand der Histologie verglichen. Insgesamt wurden durch die PET/CT 34 der 40 Patientinnen in die korrekten Stadien eingeteilt (85 %). 3 Patientinnen (7,5 %) wurden aufgrund der PET zu hoch und 3 (7,5 %) zu niedrig eingestuft (vgl. Tabelle 27). Im Vergleich dazu wurden durch die CT 27 (67,5 %) Patientinnen richtig, 5 (12,5 %) zu hoch und 8 (20,0 %) zu niedrig eingestuft (vgl. Tabelle 28).

Tabelle 27: Ergebnisse der Studie von Kitajima 2008b zum Primärstaging von Ovarialkarzinomen mittels PET/CT (n = 40)

	Referenztest: chirurgisches Staging nach FIGO				Gesamt	
	I	II	III	IV		
Staging durch PET/CT	I	17	1	0	0	18
	II	1	4	2	0	7
	III	0	2	12	0	14
	IV	0	0	0	1	1
Gesamt		18	7	14	1	40
CT= Computertomographie, FIGO= Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, PET= Positronenemissionstomographie						

Tabelle 28: Ergebnisse der Studie von Kitajima 2008b zum Primärstaging von Ovarialkarzinomen mittels CT (n = 40)

	Referenztest: Chirurgisches Staging nach FIGO				Gesamt	
	I	II	III	IV		
Staging durch CT	I	15	3	0	0	18
	II	2	3	4	0	9
	III	0	1	9	1	11
	IV	1	0	1	0	2
Gesamt		18	7	14	1	40

CT= Computertomographie, FIGO= Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

In der Studie von **Nam 2010** wurde bei 91 von 108 Patientinnen mit nachgewiesenem Ovarialkarzinom ein Staging mithilfe der PET/CT durchgeführt. Bei 71 der 91 Patientinnen (78,0 %) diagnostizierte die PET/CT das korrekte Stadium. In 14 Fällen (15,4 %) wurde ein zu hohes, in 6 Fällen (6,6 %) ein zu niedriges Stadium festgestellt.

Tabelle 29: Ergebnisse der Studie von Nam 2010 zum Primärstaging von Ovarialkarzinomen mittels PET/CT (n = 91)

	Referenztest: chirurgisches Staging nach FIGO				Gesamt	
	I	II	III	IV		
Staging durch PET/CT	I	19	1	2	0	22
	II	1	2	1	0	4
	III	2	1	43	2	48
	IV	1	0	9	7	17
Gesamt		23	4	55	9	91

CT= Computertomographie, FIGO= Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, PET= Positronenemissionstomographie

Direkte Vergleiche zwischen PET bzw. PET/CT und anderen bildgebenden Verfahren

Die Studie von **Kitajima 2008b** verglich die PET mit der CT beim primären Staging von Ovarialkarzinomen. Wie aus dem Vergleich der Tabelle 27 und Tabelle 28 hervorgeht, zeigt sich ein höherer Prozentsatz richtig eingestufte Patientinnen bei der Diagnostik mittels PET/CT (85,0 % versus 67,5 %). Die Autoren geben jedoch keine Ergebnisse von statistischen Tests zu diesen Unterschieden an.

Auch in der Studie von **Nam 2010** wurden direkte Vergleiche zwischen der PET/CT, der CT oder MRT und dem Doppler-Ultraschall angestellt. Diese beziehen sich jedoch auf die Primärdiagnostik. Für das Primärstaging werden nur die Ergebnisse der PET/CT berichtet.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es fanden sich keine Subgruppenanalysen in den Studien. Auch sind die eingeschlossenen Studien zu heterogen, um aus ihren Ergebnissen indirekt Aussagen zu unterschiedlichen Subgruppen oder anderen Effektmodifikatoren ableiten zu können.

Sensitivitätsanalysen

Beide Studien hatten bezüglich der PET/CT ein niedriges Verzerrungspotenzial. Daher waren Sensitivitätsanalysen bezüglich dieses Merkmals nicht möglich.

Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management

In der Ergänzungsrecherche wurden in der Indikation Primärstaging keine Arbeiten identifiziert, die Angaben zu Managementänderungen aufgrund der PET/CT-Diagnostik enthielten.

5.5 Teilziel 2c: diagnostische und prognostische Güte beim Restaging

5.5.1 Diagnostische und prognostische Güte beim Restaging auf Grundlage in die Bewertung eingeflossener Evidenzsynthesen

Drei der eingeschlossenen Evidenzsynthesen befassten sich mit der Indikation des Restaging (**AHRQ 2008** [57], **Gu 2009** [61] und **AETS 2006** [60]).

5.5.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Evidenzsynthesen

Der HTA-Bericht des **AETS 2006** fasst den Stand der Forschung zur PET bzw. PET/CT in 6 onkologischen Erkrankungen zusammen. Er beschränkt sich dabei auf die diagnostische und prognostische Güte dieser Technologie. Der Einschluss umfasst die Zeit von 2001 bis Januar 2006. Eingeschlossene Studien mussten 12 oder mehr Patientinnen umfassen. Als Indextest wurde die PET oder PET/CT mit dem Tracer FDG betrachtet. Bezüglich des Referenztests fanden sich keinerlei Einschlusskriterien. Auch die Studiendesigns waren nicht als Einschlusskriterium festgelegt worden (vgl. Tabelle 30).

Der HTA-Bericht des **AHRQ 2008** ist bereits im Abschnitt 5.3.1.1 beschrieben worden. Hier werden daher die Charakteristika nur noch tabellarisch dargestellt (vgl. Tabelle 30). Erwähnenswert erscheint in dieser Indikation, dass dieser Bericht über die aktuellste Recherche der 3 eingeschlossenen Evidenzsynthesen verfügt.

Die systematische Übersicht von **Gu 2009** verfolgte das Ziel, die diagnostische Güte der PET, der PET/CT, des Markers CA 125, der CT und der MRT bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen zu vergleichen. Sie wird auch an dieser Stelle im vorliegenden Bericht eingeschlossen, weil sie zwei Arbeiten enthält, die – auch nach Angaben der Studienautoren – dem Restaging zugerechnet werden. Bemerkenswert ist an dieser Analyse, dass keine sequenziellen Kombinationen aus der PET und anderen diagnostischen Verfahren (z. B. PET als „add-on“ zu CT oder MRT) eingeschlossen wurden. Diese Arbeit geht über die

Fragestellung des vorliegenden Berichts hinaus, da sie systematisch auch nach Studien suchte, die nur die CT oder andere Verfahren untersuchte, ohne einen direkten Vergleich zur PET oder PET/CT anzustellen. Außerdem waren die Einschlusskriterien weiter gefasst als im vorliegenden Bericht, da beispielsweise auch retrospektive Studien und solche, die ihre Ergebnisse auf Basis einzelner Läsionen ermittelten, einschloss (vgl. Tabelle 30).

Tabelle 30: Fragestellung und Methodik der systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT beim Restaging

Systematische Übersicht / Fragestellung	Literaturrecherche	Ein- / Ausschlusskriterien, Studienselektion	Studienbewertung	Informationssynthese
AETS 2006 PET und PET/CT in 6 onkologischen Erkrankungen	<u>Quellen:</u> MEDLINE, EMBASE, CancerLit, SciSearch, Cochrane Library, DARE, NHSEED, HTA, ClinicalTrials.gov, NCI <u>IME, IBECs, LILAC</u> <u>Suchstrategie:</u> selbst entwickelte Suchstrategie, <u>Zeitraum:</u> Jan 2001 – Jan 2006	<u>Einschlusskriterien:</u> Primärstudien aus Fachzeitschriften (peer-reviewed), min. 12 Patientinnen, PET oder PET/CT, u. a. Ovarialkarzinome, Ergebnisse zur Wirksamkeit und diagnostischen Güte <u>Ausschlusskriterien:</u> Übersichtsarbeiten, Doppelpublikationen, Publikationen, die sich auf identische Patienten beziehen, ungenügende Angaben zum Indextest, Studien zu technischen Aspekten oder Tierversuche <u>Selektion:</u> k. A.	Nach Evidenzgraden Kriterien: Referenzstandard, objektive Bewertung des Indextests und Verblindung	Meta-Analysen wurden mit dem Programm Meta DiSc durchgeführt (feste Effekte)
AHRQ 2008 FDG-PET in 9 onkologischen Erkrankungen	<u>Quellen:</u> Medline, Embase, CENTRAL, Scopus <u>Suchstrategie:</u> für jede Erkrankung separat, keine Spracheinschränkungen, keine Filter für spezielle Studiendesigns <u>Zeitraum:</u> 2003 – 03/2008	<u>Einschlusskriterien:</u> >12 Patienten, englisch, u. a. Ovarialkarzinome (nicht weiter eingegrenzt), keine Einschränkungen bzgl. Studienmethodik, FDG-PET oder FDG-PET/CT <u>Ausschlusskriterien:</u> k. A. <u>Selektion:</u> Titel- und Abstractscreening wurde von einer Person, Volltextscreening von 2 Personen durchgeführt.	Nach den Kriterien des SIGN, die auf dem QUADAS-Instrument aufbauen	Meta-Analysen auf Basis der positiven und negativen Likelihoodratios nach der Methode von DerSimonian und Laird (Modelle mit zufälligen Effekten)

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Fragestellung und Methodik der systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT beim Restaging (Fortsetzung)

Systematische Übersicht / Fragestellung	Literaturrecherche	Ein- / Ausschlusskriterien, Studienselektion	Studienbewertung	Informationssynthese
<p>Gu 2009 PET und PET/CT bei der Rezidiv-erkennung von Ovarialkarzinomen</p>	<p><u>Quellen:</u> Medline, Embase, <u>Suchstrategie:</u> keine Filter für spezielle Studiendesigns <u>Zeitraum:</u> 01/1995 – 11/2007</p>	<p><u>Einschlusskriterien:</u> Publikation in englischer oder chinesischer Sprache; CA 125, PET, PET/CT, CT und MRT (alleine oder in Kombination aber nicht sequenziell)^a; Histologie oder 6 Monate Nachbeobachtung als Referenzstandard; 10 oder mehr Patientinnen; patientenbezogene oder läsionsbezogene Angaben (auch RP und FN) <u>Ausschlusskriterien:</u> Überlappende Patientenkollektive; CT-Studien ohne Kontrastmittel; sequenzielle Testkombinationen <u>Selektion:</u> Jeder Artikel von 2 unabhängigen und klinisch erfahrenen Reviewern</p>	<p>Mit dem QUADAS-Instrument. Es wurden jedoch keine Sensitivitätsanalysen nach Studienqualität durchgeführt.</p>	<p>Meta-Analysen als Modelle mit zufälligen Effekten auf Basis der (Richtig-positiv-Rate und der Falsch-positiv-Rate); ROC-Kurven</p>
<p>DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects ; HTA = Health Technology Assessment Database; IBECS = Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud, IME = Índice Médico Español, LILAC= Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; NCI = National Cancer Institute-Database; NHSEED = National Health Service-Economic Evaluation Database; SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network, QUADAS = Quality assessment tool for diagnostic accuracy studies</p>				

a Mit „sequenziell“ ist hier gemeint, dass der Einsatz der PET unabhängig vom Ergebnis vorangegangener Untersuchungen erfolgen musste.

5.5.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Evidenzsynthesen

Alle 3 eingeschlossenen Evidenzsynthesen erreichten einen Punktwert von 5 auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt. Während die methodischen Schwachstellen der HTA-Berichte des **AHRQ 2008** und des **AETS 2006** in der Selektion relevanter Studien aus den Recherchen lagen, bestand in der Arbeit von **Gu 2009** das Problem darin, dass die eingeschlossenen Studien zwar auf ihr Verzerrungspotenzial hin untersucht wurden, dass dieses aber nicht in den weiteren Analysen (beispielsweise in Form von Sensitivitätsanalysen) berücksichtigt wurde.

Tabelle 31: Ergebnisse der Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt [45]

Evidenzsynthesen	OG1	OG2	OG3	OG4	OG5	OG6	OG7	OG8	OG9	Gesamtpunkte
AETS 2006	+	+	+	?	+	+	+	+	+	5
AHRQ 2008	+	+	+	-	+	+	+	+	+	5
Gu 2009	+	+	+	+	+	-	+	+	+	5
OG1 bis OG9: Qualitätskriterien nach Oxman und Guyatt; +: Kriterium erfüllt; ?: unklar;-: Kriterium nicht erfüllt										

In keinem der 3 Berichte fanden sich Angaben zu den Interessenskonflikten der Autoren.

5.5.1.3 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien aus den Evidenzsynthesen

Aus den 3 Evidenzsynthesen entsprachen 2 Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts in der Indikation des Restaging (**Sironi 2004** [69] und **Piccio 2003** [70]). Die Qualitätsbewertung fällt in den unterschiedlichen Evidenzsynthesen vergleichbar aus: Während Sironi 2004 tendenziell als höherwertiger beurteilt wird, sind die Bewertungen bezüglich der Arbeit von Piccio etwas kritischer. Lediglich im HTA-Bericht des AETS 2006 liegen sie auf der gleichen Evidenzstufe, da hier die Stufen etwas weitere Spektren an Studiendesigns umfassen (vgl. Tabelle 12).

5.5.1.4 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage der Evidenzsynthesen

Da sich die beiden Primärstudien, die in den Evidenzsynthesen identifiziert wurden, methodisch von den beiden Arbeiten aus der Ergänzungsrecherche deutlich unterscheiden (diagnostische versus prognostische Güte) und daher auch nicht synthetisiert werden können, werden die Ergebnisse nicht gemeinsam, sondern in den jeweiligen Abschnitten separat dargestellt.

Die nicht integrierte PET weist in der Studie von Piccio 2003 eine Sensitivität von 69,2 % und eine Spezifität von 91,7 % auf (vgl. Abbildung 4).

Die Sensitivität der PET/CT erreicht in der Studie von Sironi 2004 einen Wert von 52,9 %, die Spezifität von 85,7 %. Beide Werte fallen niedriger aus als die entsprechenden Ergebnisse in der Studie von Piccio 2003 (Sensitivität = 76,9 % und Spezifität = 91,7 %; vgl. Tabelle 32). Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei Piccio 2003 die PET und die CT Seite an Seite (und nicht integriert) zur Anwendung kamen.

Aufgrund der geringen Fallzahlen in beiden Studien sind die Präzisionen aller Schätzungen sehr gering und die Konfidenzintervalle entsprechend weit. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse wurde bei 2 Studien mit unterschiedlichen diagnostischen Technologien nicht durchgeführt (vgl. Abbildung 4).

Tabelle 32: Ergebnisse der Studien zum Restaging von Ovarialkarzinomen

Quellen	Eingeschlossene Primärstudie	Indikation	Indextest	Referenz-test	Anzahl Pat.	RP	FP	FN	RN	Sensitivität [% (95% KI)] ^a	Spezifität [% (95% KI)] ^a
AETS 2006 AHRQ 2008 Gu 2009	Sironi 2004	RS	FDG-PET/CT	H / B	31	9	2	8	12	52,9 (27,8 – 77,0)	85,7 (57,2 – 98,2)
Gu 2009	Sironi 2004	RS	CA 125	H / B	31	13	2	4	12	76,5 (50,1 – 93,2)	85,7 (57,2 – 98,2)
AETS 2006 AHRQ 2008 Gu 2009	Piccio 2003	RS	FDG-PET	H / B	25 ^b	9	1	4	11	69,2 (38,6 – 90,9)	91,7 (61,5 – 99,8)
Gu 2009	Piccio 2003	RS	FDG-PET und CT	H / B	25 ^b	10	1	3	11	76,9 (46,2 – 95,0)	91,7 (61,5 – 99,8)
AETS 2006	Piccio 2003	RS	CT	H / B	25	8	2	5	10	61,5 (31,6 – 86,1)	83,3 (51,6 – 97,9)
Gu 2009	Piccio 2003	RS	CA 125	H / B	25	8	2	5	10	61,5 (31,6 – 86,1)	83,3 (51,6 – 97,9)

RS = Restaging; H = Histologie, B = Biopsie; Pat. = Patienten

a: eigene Berechnung

b: Laut Tabelle 1 (Piccio, 2003); im AHRQ-Bericht sind nur die läsionsbasierten Angaben dokumentiert.

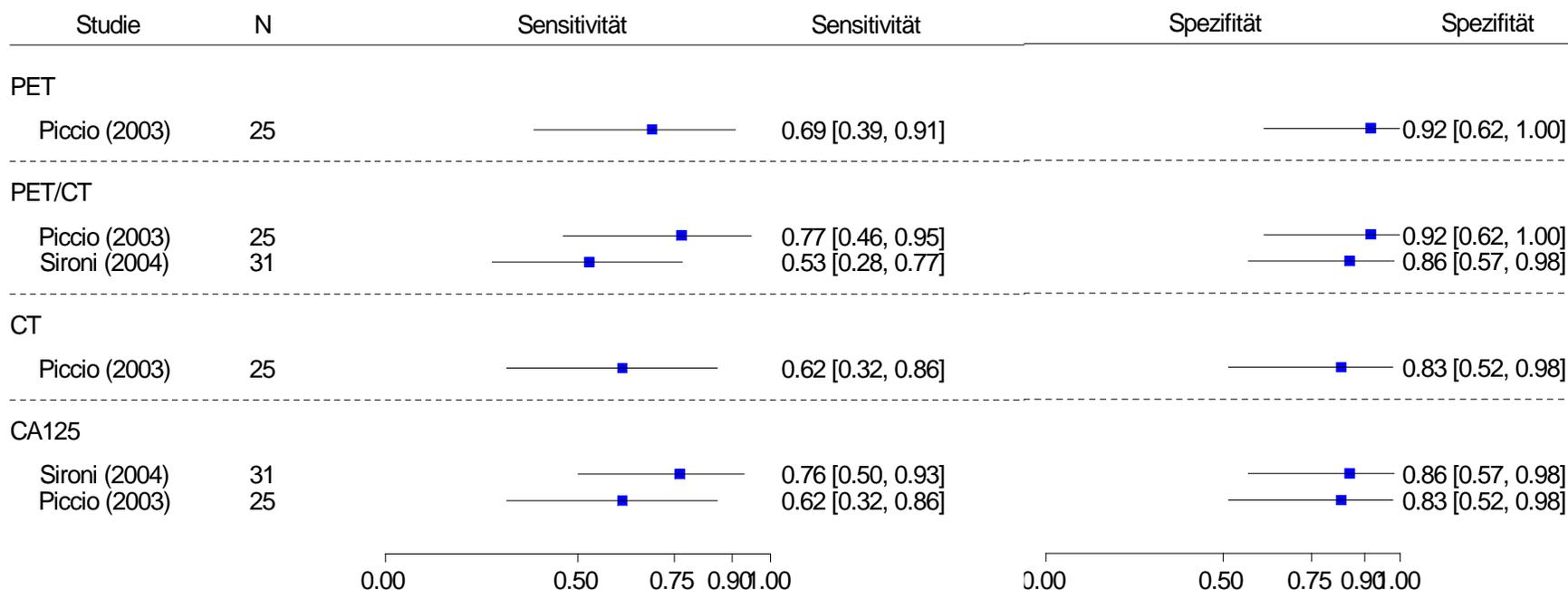


Abbildung 4: Forestplot zum Restaging von Ovarialkarzinomen

Direkte Vergleiche zwischen PET bzw. PET/CT und anderen bildgebenden Verfahren

In der Studie von **Piccio 2003** wurde der Vergleich von PET versus PET und CT (Seite an Seite) untersucht. Bei gleicher Sensitivität erhöhte sich durch die Anwendung beider Verfahren die Sensitivität von 69,2 % auf 76,9 %. Diese Änderung war allerdings lediglich auf eine zusätzliche richtig-positive Diagnose zurückzuführen.

Die Studie von **Piccio 2003** verglich darüber hinaus direkt die diagnostische Güte der PET mit jener der CT. Hier zeigte sich eine höhere Sensitivität und Spezifität der PET (vgl. Tabelle 32). Die Konfidenzintervalle sowohl der Sensitivitäten als auch der Spezifitäten überlappten sich jedoch erheblich, sodass keine eindeutige Aussage aus diesem direkten Vergleich ableitbar ist (vgl. Abbildung 4).

Beide Studien stellten den direkten Vergleich zwischen PET/CT bzw. PET und CT (Seite an Seite) und dem CA 125 an. In der Studie von **Sironi 2004** wurde durch Einsatz der PET/CT bei gleicher Spezifität eine niedrigere Sensitivität erzielt (52,9 % vs. 76,5 %). In der Studie von **Piccio 2003** war sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität der PET in Kombination mit der CT höher als jene des CA 125 (Sensitivität: 76,9 % vs. 61,5 %; Spezifität: 91,7 % vs. 83,3 %; vgl. Tabelle 32). In beiden Studien waren aufgrund der geringen Fallzahlen die Konfidenzintervalle sehr weit und überlappten sich deutlich (vgl. Abbildung 4).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In keiner der 2 Studien wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Da sich der eingesetzte Indextest in den beiden Studien deutlich unterschied (PET plus CT [Seite an Seite] versus PET/CT), wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management

Es wurden keine Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management berichtet.

5.5.2 Diagnostische und prognostische Güte beim Restaging auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche)

5.5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien

Im Rahmen der Ergänzungsrecherche wurden 2 weitere Primärstudien für die Indikation des Restaging identifiziert (**Kurosaki 2006** [101] und **Risum 2010** [102]).

Die prospektive Studie von **Kurosaki 2006** war als Prognosestudie angelegt, die als Assoziationsmaß die Sensitivität und Spezifität verwendete („prognostic accuracy study“). Sie schloss 18 Patientinnen nach Operation eines Ovarialtumors ein. Ziel der Arbeit war die Bewertung der prognostischen Güte von FDG-PET bei Patientinnen mit Ovarialtumoren nach chirurgischer Entfernung. Für den vorliegenden Bericht wurden patientinnenbezogene

Angaben zur prognostischen Güte von (negativer) FDG-PET in der Vorhersage des Überlebens nach zwei Jahren extrahiert.

Die Prognosestudie von **Risum 2010** schloss konsekutiv 201 Patientinnen vor Operation einer Raumforderung im kleinen Becken ein. Zu Studienbeginn wurden 135 Patientinnen aufgrund von Klaustrophobie, starkem Übergewicht, bekannter Kontrastmittelunverträglichkeit, vorheriger Krebserkrankung, Diabetes mellitus oder „anderen schweren Erkrankungen“ ausgeschlossen, sodass Ergebnisse von 66 Patientinnen berichtet werden konnten. Ziel der Arbeit war die Beantwortung der Frage, ob eine präoperative diagnostische FDG-PET/CT die Einstufung des Krankheitsstadiums und das Gesamtüberleben von Patientinnen mit Ovarialtumoren Stadium III oder IV ändert, sowie die Bestimmung der prognostischen Güte der FDG-PET/CT neben weiteren prognostischen Faktoren. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 30,2 Monate (Spannweite 1,1 bis 58,3 Monate).

Tabelle 33: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien zum Restaging (Ergänzungsrecherche)

Studie	Studiendesign	Studienziel ^a	Zielkriterium	Evidenzstufe ^b	Verzerrungspotenzial
Kurosaki 2006	Prognostische Kohortenstudie („prognostic accuracy study“) Patientinnen zwischen Oktober 2001 und Dezember 2002 rekrutiert. Japan	Bewertung der prognostischen Güte von FDG-PET bei Patientinnen mit Ovarialtumoren nach chirurgischer Entfernung.	Prognostische Güte von FDG-PET zur Vorhersage des Zwei-Jahres-Überlebens	II ^c	hoch
Risum 2010	Prognostische Kohortenstudie Patientinnen zwischen September 2004 und August 2007 konsekutiv rekrutiert. Dänemark	Bewertung, ob präoperative diagnostische FDG-PET/CT die Einstufung des Krankheitsstadiums und das Gesamtüberleben von Patientinnen mit Ovarialtumoren Stadium III oder IV ändert. Die prognostische Signifikanz von FDG-PET/CT Stadium IV wurde mit weiteren klinischen prognostischen Variablen bestimmt.	Bestimmung der prognostischen Güte von FDG-PET Stadium IV zur Vorhersage des Gesamtüberlebens.	II ^c	hoch
CT= Computertomographie; FDG= 18Fluordeoxyglukose; KM= Kontrastmittel; MRT= Magnetresonanztomographie; PET= Positronenemissionstomographie					

a: Studienziel gemäß Formulierung der Autoren

b: entspricht der Evidenzstufe des G-BA

c: Die Verfahrensordnung des G-BA sieht derzeit keine Evidenzstufe für prognostische Studien vor. Sie werden im Rahmen dieses Berichts daher mit Stufe 2 gekennzeichnet.

Tabelle 34: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zum Restaging (Ergänzungsrecherche)

Studie	Indextest	Referenztest
Kurosaki 2006	FDG-PET (SET2400W, Shimadzu Corporation, Japan) 50 Minuten nach i.v.-Injektion von 5-6 MBq/kg KG FDG. Aufnahme von Kopf bis Oberschenkel. Bewertung erfolgte unabhängig durch zwei erfahrene Radiologen. Widersprüche wurden im Konsens gelöst.	Zwei-Jahres-Überleben
Risum 2010	PET/CT (GE Discovery PET/CT, General Electric Medical Systems, USA) 60 Minuten nach i.v.-Injektion von 400 MBq FDG. Aufnahme von Schädeldecke bis körpernahen Oberschenkel. CT: 140 kV und 90-120 mA. Bildmaterial von CT und PET wurde getrennt durch einen Nuklearmediziner und einen Radiologen, die gegenüber den Ergebnissen der Operation verblindet waren, befundet. Fusionierte Bilder (GE eNTEGRA) wurden im Konsens befundet.	Überlebenszeit (Zeit von primärer Operation bis Tod durch Ovarialtumor oder bis zum 15. August 2009 [Ende der Studie]). Mediane Nachbeobachtungszeit 30,2 Monate (Spannweite 1,1 bis 58,3 Monate).
CA = cancer antigen; CT = Computertomographie; FDG = [18F]-Fluor-Desoxyglukose; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; FOV = field of view; GE = General Electric; i.v. = intravenös; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; kvp = Kilovolt peak; mA = Milliampere; MBq = Millibecquerel; mCi = Millicurie; ml = Milliliter, mm = Millimeter; MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positronenemissionstomographie; s = Sekunde; USA = Vereinigte Staaten von Amerika		

Tabelle 35: Eingeschlossene Patientinnen der eingeschlossenen Studien zum Restaging (Ergänzungsrecherche)

Studie	Patientinnen [n]	Alter Mittelwert; Median; Spannweite	Diagnose	Vorbehandlung
Kurosaki 2006	18	52; k. A.; 31-73	Ovarialtumor (keine weiteren Angaben)	Operation (5-109 Monate vor PET, durchschnittlich 30 Monate)
Risum 2010	66 ^a	k. A.; 62,5; 35-85	Histologie (Anzahl der Patienten): Seröses Adenokarzinom (58; 57 Stadium III, 1 IV), muzinöses Adenokarzinom (3, Stadium III), endometriodes Adenokarzinom (2; 2 Stadium III), Karzinom von Übergangszellen (1; Stadium IV), Karzinosarkom (2; Stadium III)	k. A.

a: Konsekutiver Einschluss von 201 Patientinnen. 135 Patientinnen zu Studienbeginn aufgrund von Klaustrophobie, starkem Übergewicht, bekannter Kontrastmittelunverträglichkeit, vorheriger Krebserkrankung, Diabetes mellitus oder „anderen schweren Krankheiten“ ausgeschlossen.

Tabelle 36: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zum Primärstaging (Ergänzungsrecherche)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Kurosaki 2006	+	-	+	+	+	+	-	+	+	?	+	+	?	-	?	+	+	hoch
Risum 2010	+	-	+	+	+	+	-	-	+	?	+	+	?	-	+	+	+	hoch

5.5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien

In der Studie von **Kurosaki 2006** wurden Angaben, die in der Publikation berichtet wurden, in einer Vierfeldertafel zur Berechnung der prognostischen Güte zusammengefasst. Dieses Vorgehen kann als problematisch angesehen werden, da es versucht, die Genauigkeit der Vorhersage zukünftiger Ereignisse zu bestimmen, ohne dabei für mögliche Störgrößen oder andere prognostische Merkmale zu adjustieren. Außerdem wurden Patientinnen in sehr unterschiedlichen Phasen ihrer Erkrankung eingeschlossen. Genaue Angaben zu Grenzwerten für eine positive PET fehlen, was eine Replikation erschweren würde. Es bleibt unklar, ob die Patientinnen bezüglich des Ergebnisses der PET-Untersuchung verblindet waren und ob die Endpunkte verblindet im Bezug auf die PET-Ergebnisse erhoben wurden. Schließlich bleibt unklar, ob die Behandlungsverfahren, die die Patienten nach der PET-Untersuchung erhielten, unabhängig vom Ergebnis der PET durchgeführt wurden. Das Verzerrungspotenzial dieser Studie wurde daher als hoch eingestuft.

Auch in die Studie von **Risum 2010** wurden Patientinnen in sehr unterschiedlichen Phasen ihrer Erkrankungen eingeschlossen. Darüber hinaus war die Gesamtheit der betrachteten Confounder nicht beschrieben. Es wurden nur diejenigen genannt, die in univariaten Analysen signifikante Zusammenhänge lieferten. Damit war auch die Modellbildung problematisch. Es blieb unklar, ob die Patientinnen gegenüber den Ergebnissen der Untersuchung verblindet waren und ob diejenigen, die die Endpunkte erhoben, gegenüber den PET-Ergebnissen verblindet waren. Zudem schloss die finale multivariate Analyse neben dem Ergebnis der PET/CT nur zwei weitere potenzielle Störvariablen ein. Auch das Verzerrungspotenzial dieser Studie musste daher als hoch bewertet werden (vgl. Tabelle 36).

5.5.2.3 Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf den deutschen Versorgungskontext

In der Studie von **Kurosaki 2006** wurden Patientinnen zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Operation untersucht. Die Spannweite der Angaben reichte von 5 bis zu 109 Monaten, sodass unterschiedliche Krankheitsstadien bei den eingeschlossenen Patientinnen angenommen werden müssen. Je später das Restaging stattfindet, eine desto höhere diagnostische Güte der PET beim Restaging ist zu erwarten. Bei einer derart weiten Spannweite der Diagnosezeitpunkte können sich entsprechend starke Veränderungen der diagnostischen Güte ergeben, wenn das Zeitfenster für das Restaging deutlich kürzer gewählt wird. Die Übertragbarkeit schien daher nicht gegeben zu sein.

In der Studie von **Risum 2010** konnten keine Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit identifiziert werden. Die Ergebnisse wurden daher als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen (vgl. Tabelle 37).

Tabelle 37: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zum Restaging (Ergänzungsrecherche)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Kurosaki 2006	-	-	-	-	-	+	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
Risum 2010	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
+ = konkrete Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit liegen vor								
- = keine Anhaltspunkte für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden)								

5.5.2.4 Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)

Anhand der Angaben der Studie von **Kurosaki 2006** konnte die Sensitivität berechnet werden und ist mit 45,5 % eher niedrig. Dagegen könnte die ermittelte Spezifität von 85,7 % darauf hindeuten, dass unauffällige PET-Befunde nach einer Operation hilfreich in der Vorhersage des Überlebens sein könnten. Die Konfidenzintervalle um die Punktschätzer sind weit, was die geringe Anzahl eingeschlossener Patienten widerspiegelt. Außerdem sind diese Ergebnisse weder für andere prognostische Marker (Tumorgröße, Alter etc.) noch für mögliche Störgrößen adjustiert (vgl. Tabelle 38).

In der Prognosestudie von **Risum 2010** wurde die PET/CT eingesetzt, um das klinische Stadium IV vom Stadium III zu unterscheiden. In der univariaten Analyse war das mediane Gesamtüberleben von Patientinnen im PET/CT-Stadium IV (29,9 Monate) gegenüber Patientinnen im Stadium III (30,5 Monate) statistisch signifikant ($p = 0,03$) verringert. In einem multivariaten Modell, welches neben dem PET/CT-Stadium IV die komplette chirurgische Tumorentfernung sowie eine Bewertung im Leistungsindex der Gynecologic Oncology Group (GOG) einschloss (>2), war die prognostische Aussagekraft der PET/CT jedoch nicht mehr statistisch signifikant ($p = 0,31$; vgl. Tabelle 39).

Direkte Vergleiche zwischen PET bzw. PET/CT und anderen bildgebenden Verfahren

In den beiden eingeschlossenen Studien wurden keine direkten Vergleiche zu anderen bildgebenden Verfahren angestellt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es fand sich keine Auswertung bezüglich bestimmter Subgruppenmerkmale oder anderer Effektmodifikatoren.

Sensitivitätsanalysen

Beide Studien hatten ein hohes Verzerrungspotenzial. Eine Sensitivitätsanalyse bezüglich dieses Merkmals war daher nicht sinnvoll. Außerdem waren die Fragestellungen, Methoden und eingesetzten Geräte so unterschiedlich, dass keine indirekten Vergleiche möglich waren.

Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management

Die beiden eingeschlossenen Primärstudien berichteten keine Änderungen im klinischen Management aufgrund der Diagnostik mittels PET bzw. PET/CT.

Tabelle 38: Ergebnisse der Studie zur „prognostic accuracy“ der PET beim Restaging von Ovarialkarzinomen (Ergänzungsrecherche)

Studie	Patientinnen n	Indextest	Cut-off	Referenztest	Cut-off	RP	FN	FP	RN	Sensitivität % (95 %-KI) ^a	Spezifität % (95 %-KI) ^a
Kurosaki 2006	18	FDG-PET	PET negativ= gute Prognose; PET positiv= schlechte Prognose. Keine weiteren Angaben.	Überleben nach 2 Jahren	entfällt	5 ^a	6 ^a	1 ^a	6 ^a	45,5 (16,7; 76,6)	85,7 (42,1; 99,6)

CT= Computertomographie, FDG= [18F]-Fluor-Desoxyglukose, FN = falsch negativ, FP = falsch positiv, PET= Positronenemissionstomographie, RN = richtig negativ, RP = richtig positiv

a: eigene Berechnung

Tabelle 39: Ergebnisse der Prognosestudie zur PET beim Restaging von Ovarialkarzinomen (Ergänzungsrecherche)

Studie	Patientinnen n	Prognostisches Merkmal	Cut-off	Prävalenz der prognostischen Variable	Zielgröße	Effektgröße	95 %-KI; p
Risum 2010	66	Stadium IV in prä-operativer PET/CT	Visuell-qualitative Auswertung. Keine weiteren Angaben.	27/66	Gesamtüberleben (Zeit von primärer Operation bis Tod oder Studienende)	k. A.	k. A.; 0,31 ^a

a: p = 0,31 (multifaktorielle Analyse, weitere Faktoren: complete debulking [p = 0,02] und performance status ≤ 2 [p = 0,41]); p = 0,03 (univariate Analyse)

5.6 Teilziel 2d: diagnostische und prognostische Güte bei der Rezidivdiagnostik

5.6.1 Diagnostische und prognostische Güte bei der Rezidivdiagnostik auf Grundlage in die Bewertung eingeflossener Evidenzsynthesen

Alle 6 eingeschlossenen Evidenzsynthesen befassten sich mit der Indikation der Rezidiv-erkennung (**AHRQ 2004** [62], **AHRQ 2008** [57], **Ruiz-Hernandez 2005** [64], **avila-t 2004** [65] und **AETS 2006** [60]).

5.6.2 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Evidenzsynthesen

Die systematische Übersicht von **Gu 2009** wurde im Abschnitt 5.5.1.1 näher beschrieben. Hier werden die Charakteristika dieser Arbeit lediglich tabellarisch dargestellt (vgl. Tabelle 40).

Der HTA-Bericht des **AHRQ 2008** ist bereits im Abschnitt 5.3.1.1 beschrieben worden. Hier werden daher die Charakteristika nur noch tabellarisch dargestellt (vgl. Tabelle 40). Erwähnenswert erscheint in dieser Indikation, dass dieser Bericht über die aktuellste Recherche der 3 eingeschlossenen Evidenzsynthesen verfügt.

Der HTA-Bericht des **AETS 2006** ist bereits im beschreiben worden. Hier werden daher die Charakteristika lediglich tabellarisch dargestellt (vgl. Tabelle 40).

Der HTA-Bericht des **AHRQ 2004** verfolgte das Ziel, die diagnostische Güte der PET als „Add-on“ zur konventionellen Diagnostik zu bestimmen. Er ist der Vorgängerbericht des ebenfalls eingeschlossenen Berichts der AHRQ aus 2008. Die Berichte ergänzen sich und decken den gesamten Zeitraum bis 2008 ab. Im Bericht des AHRQ 2004 wurden nur englischsprachige Arbeiten mit mindestens 12 Patientinnen eingeschlossen. Die Einschlusskriterien dieser Arbeit waren ebenfalls weiter gefasst als jene des vorliegenden Berichts, da alle Arbeiten der Stufe 2 nach Fryback und Thornbury [31], also auch jene mit bekanntem Krankheitsstatus eingeschlossener Patientinnen, sowie retrospektive Primärstudien eingeschlossen werden (vgl. Tabelle 40).

Die Meta-Analyse von **Ruiz-Hernandez 2005** verfolgte das Ziel, die diagnostische Güte der FDG-PET in der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen zu ermitteln. Neben englischsprachigen Datenbanken wurden auch spanische Fachzeitschriften recherchiert. Die Suchen umfassten einen Zeitraum von November 1972 bis Oktober 2003. Eingeschlossen wurden nur Studien mit mehr als 4 Patientinnen, die vor dem Verdacht eines Rezidivs mindestens 6 Monate in Remission waren. Die Qualitätsbewertung eingeschlossener Studien erfolgte nach der Methode des Veterans Affairs Technology Assessment Program (VATAP). Neben Meta-Analysen zur quantitativen Synthese der Ergebnisse zur diagnostischen Güte wurden Metaregressionen (für Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen) und ein Funnel plot zur Identifikation eines eventuell vorhandenen Publikationsbias berechnet (vgl. Tabelle 40).

Der HTA-Bericht des **availa-t 2004** verfolgte die Zielsetzungen, die diagnostische Güte der PET bei Brustkrebs sowie bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen zu ermitteln. Diese sollte mit der Güte anderer diagnostischer Verfahren verglichen werden. Außerdem sollte die diagnostische Güte der PET in der Subgruppe der Patientinnen mit Verdacht auf ein Rezidiv untersucht werden. Neben englischsprachigen (Medline, Embase, NHS, CRD, Cochrane) wurden insbesondere spanischsprachige Datenbanken (IME, Lilac, IBECS) und diverse Studienregister (Clinicaltrials.gov, NCI, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central)) durchsucht. Gesucht wurde in einem Zeitraum bis Juni 2003. Eingeschlossene Studien mussten in englischer, spanischer oder französischer Sprache verfasst sein und über mehr als 10 Teilnehmerinnen verfügen. Die Qualitätsbewertung eingeschlossener Studien erfolgte nach der Methode des AHRQ, die ihrerseits auf dem QUADAS-Instrument basiert. In dieser Arbeit erfolgte keine quantitative Informationssynthese (vgl. Tabelle 40).

Tabelle 40: Fragestellung und Methodik der systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT bei der Rezidiverkennung

Systematische Übersicht / Fragestellung	Literaturrecherche	Ein- / Ausschlusskriterien, Studienselektion	Studienbewertung	Informationssynthese
<p>AHRQ 2004 Diagnostische Güte der PET als add-on zur konventionellen Diagnostik</p>	<p><u>Quelle:</u> MEDLINE <u>Suchstrategie:</u> selbst entwickelte Suchstrategie, <u>Zeitraum:</u> bis 04.2003</p>	<p><u>Einschlusskriterien:</u> englische Sprache, mind. 12 Patientinnen, Fryback & Thornbury level ≥ 2</p>	<p>7 prospektiv festgelegte Qualitätskriterien: Repräsentativität der Stichprobe, klar beschriebenes Setting, minimale Unterschiede zwischen eingeschlossenen Patientinnen, Type und Modell des Scanners wurde genannt, klare Kriterien für die Testinterpretation, histopathologische oder klinische Bestätigung der Ergebnisse, Verblindung von Durchführern des Indextests und Zuteilung zum Referenztest.</p>	<p>Meta-Analyse und Funnelplots (zur Identifikation von Publikationsbias) mit STATA 8.0</p>
<p>AETS 2006 PET und PET/CT in 6 onkologischen Erkrankungen</p>	<p><u>Quellen:</u> MEDLINE, EMBASE, CancerLit, SciSearch, Cochrane Library, DARE, NHSEED, HTA, ClinicalTrials.gov, NCI IME, IBECS, LILAC <u>Suchstrategie:</u> selbst entwickelte Suchstrategie, <u>Zeitraum:</u> Jan 2001 – Jan 2006</p>	<p><u>Einschlusskriterien:</u> Primärstudien aus Fachzeitschriften (peer-reviewed), min. 12 Patientinnen, PET oder PET/CT, u. a. Ovarialkarzinome, Ergebnisse zur Wirksamkeit und diagnostischen Güte <u>Ausschlusskriterien:</u> Übersichtsarbeiten, Doppelpublikationen, Publikationen, die sich auf identische Patienten beziehen, ungenügende Angaben zum Indextest, Studien zu technischen Aspekten oder Tierversuche <u>Selektion:</u> k. A.</p>	<p>Nach Evidenzgraden Kriterien: Referenzstandard, objektive Bewertung des Indextests und Verblindung</p>	<p>Meta-Analysen wurden mit dem Programm Meta DiSc durchgeführt (Modell mit festen Effekten)</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 40: Fragestellung und Methodik der systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT bei der Rezidiverkennung (Fortsetzung)

<p>AHRQ 2008 FDG-PET in 9 onkologischen Erkrankungen</p>	<p><u>Quellen:</u> Medline, Embase, CENTRAL, Scopus <u>Suchstrategie:</u> für jede Erkrankung separat, keine Spracheinschränkungen, keine Filter für spezielle Studiendesigns <u>Zeitraum:</u> 2003 – 03/2008</p>	<p><u>Einschlusskriterien:</u> >12 Patienten, englisch, u. a. Ovarialkarzinome (nicht weiter eingegrenzt), keine Einschränkungen bzgl. Studienmethodik, FDG-PET oder FDG-PET/CT <u>Ausschlusskriterien:</u> k. A. <u>Selektion:</u> Titel- und Abstractscreening wurde von einer Person, Volltextscreening von 2 Personen durchgeführt.</p>	<p>Nach den Kriterien des SIGN, die auf dem QUADAS-Instrument aufbauen</p>	<p>Meta-Analysen auf Basis der positiven und negativen Likelihood-ratios nach der Methode von DerSimonian und Laird (Modelle mit zufälligen Effekten)</p>
<p>Gu 2009 PET und PET/CT bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen</p>	<p><u>Quellen:</u> Medline, Embase, <u>Suchstrategie:</u> Spracheinschränkung auf Englisch oder Chinesisch; keine Filter für spezielle Studiendesigns <u>Zeitraum:</u> 01/1995 – 11/2007</p>	<p><u>Einschlusskriterien:</u> Englisch oder Chinesisch; CA 125, PET, PET/CT, CT und MRT (alleine oder in Kombination aber nicht sequenziell); Histologie oder 6 Monate Nachbeobachtung als Referenzstandard; 10 oder mehr Patientinnen; patientenbezogene oder läsionsbezogene Angaben (auch RP und FN) <u>Ausschlusskriterien:</u> Überlappende Patientenkollektive; CT-Studien ohne Kontrastmittel; sequenzielle Testkombinationen <u>Selektion:</u> Jeder Artikel von 2 unabhängigen und klinisch erfahrenen Reviewern</p>	<p>Mit dem QUADAS-Instrument. Es werden jedoch keine Sensitivitätsanalysen nach Studienqualität durchgeführt.</p>	<p>Meta-Analysen als Modelle mit zufälligen Effekten auf Basis der (Richtig-positiv-Rate und der Falsch-positiv-Rate); ROC-Kurven</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 40: Fragestellung und Methodik der systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT bei der Rezidiverkennung (Fortsetzung)

<p>Ruiz-Hernandez 2005 Ermittlung der diagnostischen Güte der FDG-PET bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen (Meta-Analyse)</p>	<p><u>Quellen:</u> Medline, Cancerlit; Abstracts von Kongressbeiträgen „Journal of Nuclear Medicine“ und “European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging” und spanischen nuklearmedizinischen Fachzeitschriften <u>Suchstrategie:</u> eigene Entwicklung ; keine Filter für spezielle Studiendesigns; keine Einschränkung auf bestimmte Sprachen <u>Zeitraum:</u> 11/1972 – 10/2003</p>	<p><u>Einschlusskriterien:</u> Patientinnen mit Verdacht auf Rezidiv eines Ovarialkarzinoms nach klinisch-radiologischer Remission, die mindestens 6 Monate anhielt. Publikationen, aus denen Daten zur Errechnung der Sensitivität und Spezifität extrahierbar waren. Referenztest: pathologische Befunde oder Nachbeobachtung <u>Ausschlusskriterien:</u> Untersuchungen zur Beurteilung des Therapieansprechens; Publikationen mit <5 Patientinnen</p>	<p>Bewertung nach der Methode des VATAP [66]. Keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p>	<p>Heterogenitätsberechnungen nach der Methode von Lau et al. [106]; keine Angaben zu Methode der Meta-Analysen (wahrscheinlich univariate Modelle mit festen Effekten); Metaregressionen anhand des InOR zur Ermittlung der Effekte der Studienqualität und Funnel plot zur Ermittlung eines möglichen Publikationsbias.</p>
<p>availa-t 2004 diagnostische Güte der PET bei der Rezidiv-erkennung von Ovarialkarzinomen - Vergleich mit anderen diagnostischen Verfahren - Bestimmung der diagnostischen Güte bei Patientinnen mit Verdacht auf Rezidiv</p>	<p><u>Quellen:</u> Medline, Embase, NHS CRD, Cochrane, IME, Lilac, IBECS, Register: u. a. Clinicaltrials.gov, NCI, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central) <u>Suchstrategie:</u> Eigene Entwicklung; keine Filter für spezielle Studiendesigns; Spracheinschränkung: englisch, spanisch, französisch; parallele Suche für Ovarialkarzinome und Brustkrebs <u>Zeitraum:</u> bis 6/2003</p>	<p><u>Einschlusskriterien:</u> Originalarbeiten; Studien am Menschen; mehr als 10 Teilnehmer; Tracer: FDG; Rezidivdiagnostik (nach abgeschlossener Primärtherapie) <u>Ausschlusskriterien:</u> narrative Übersichten, Leserbriefe, Editorials, Kommentare oder Kongressprotokolle; Studien, die den Begriff Rezidiv für Primärmetastasen verwenden, die erst nach der Primärbehandlung entdeckt werden.</p>	<p>Nach der Methode der AHRQ (basierend auf QUADAS); keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p>	<p>Keine quantitative Informationssynthese durchgeführt.</p>
<p>DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects ; HTA = Health Technology Assessment Database; IBECS = Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud, IME = Índice Médico Español, LILAC = Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; NCI = National Cancer Institute-Database; NHSEED = National Health Service-Economic Evaluation Database; SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network, QUADAS = Quality assessment tool for diagnostic accuracy studies; VATAP = Veterans Affairs Technology Assessment Program</p>				

5.6.2.1 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Evidenzsynthesen

Alle für die Indikation der Rezidiverkennung im Volltext gesichteten und eingeschlossenen Evidenzsynthesen erreichten 5 oder mehr Punkte auf dem Qualitätsindex (vgl. Tabelle 41). Der HTA-Bericht des **AHRQ 2004** bekam eine negative Bewertung auf dem 2. Item, weil nur die Datenbank Medline durchsucht worden war. In den Berichten der **AETS 2006** und des **AHRQ 2008** erfolgte die Literatursuche nicht durch 2 unabhängige Reviewer, sodass ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden konnte. In der Meta-Analyse von **Gu 2009** waren zwar Kriterien zur Bewertung der Qualität einzelner Studien angegeben, es konnte jedoch kein Algorithmus zu deren Aggregation und auch keine Gesamtbewertung der Qualität der einzelnen eingeschlossenen Studien berichtet werden.

Tabelle 41: Ergebnisse der Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt [45]

Meta-Analysen	OG1	OG2	OG3	OG4	OG5	OG6	OG7	OG8	OG9	Gesamtpunkte
avai-la-t 2004	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6
AHRQ 2004	+	-	+	+	+	+	+	+	+	6
AETS 2006	+	+	+	?	+	+	+	+	+	5
Ruiz-Hernandez 2005	+	+	+	+	+	+	+	+	+	7
AHRQ 2008	+	+	+	-	+	+	+	+	+	5
Gu 2009	+	+	+	+	+	-	+	+	+	5

OG1 bis OG9: Qualitätskriterien nach Oxman und Guyatt; +: Kriterium trifft zu; -: Kriterium trifft nicht zu; ?: unklar

In den 6 Evidenzsynthesen fanden sich keine Angaben zu den Interessenkonflikten der Autoren.

5.6.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien aus den Evidenzsynthesen

Aus den 6 Evidenzsynthesen entsprachen 25 Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts in der Indikation der Rezidiverkennung (vgl. Tabelle 12). Die Bewertung der Qualität dieser Primärstudien durch die Autoren der Evidenzsynthesen ist in Tabelle 12 dargestellt. Eine Zusammenfassung der Bewertungen wird durch die Verwendung unterschiedlicher Bewertungsinstrumente in den 6 eingeschlossenen Evidenzsynthesen erschwert. Bei 5 der 25 Primärstudien kommen die Autoren der Evidenzsynthesen zu inkonsistenten Bewertungen (vgl. Tabelle 12). Für die Gesamtwertung durch das IQWiG (letzte Spalte in Tabelle 12) wurde in diesen Fällen die Bewertung aus einem der beiden AHRQ-Berichte übernommen, da die Qualitätsbewertung in diesen Berichten am

umfassendsten und transparent dokumentiert war und am ehesten den Kriterien des QUADAS-Instruments entsprach.

Von den 25 Primärstudien, die über die Evidenzsynthesen in den vorliegenden Bericht eingeschlossen werden konnten, wurden schließlich 7 mit geringem und 18 mit hohem Verzerrungspotenzial bewertet (vgl. Tabelle 12).

5.6.2.3 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage der Evidenzsynthesen

Da sich die Einschlusskriterien der 6 Evidenzsynthesen teilweise deutlich von jenen des vorliegenden Berichts unterschieden, konnten nicht alle in die Evidenzsynthesen eingeschlossenen Primärstudien in den vorliegenden Bericht übernommen werden. Insbesondere Studien, die keine Auswertungen auf Basis von Patientinnen berichteten, oder retrospektive Studien wurden aus diesen Analysen ausgeschlossen. Dies hatte zur Konsequenz, dass die quantitativen Zusammenfassungen der Evidenzsynthesen nicht übernommen werden konnten. Daher wurden die Ergebnisse der relevanten Primärstudien aus den Evidenzsynthesen einzeln extrahiert und gemeinsam mit den Ergebnissen der Ergänzungsrecherche zusammenfassend dargestellt (vgl. Abschnitt 0).

5.6.3 Diagnostische und prognostische Güte bei der Rezidivdiagnostik auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche)

5.6.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien

Durch die Ergänzungsrecherche wurden weitere 2 Primärstudien zur Indikation der Rezidiv-erkennung identifiziert, **Kitajima 2008a** [103] und **Risum 2009** [104].

Die diagnostische Kohortenstudie **Kitajima 2008a** verfolgte das Ziel, die diagnostische Güte der FDG-PET/CT (mit Kontrastmittelverstärkter CT) in der Nachbeobachtung von vorbehandelten Patientinnen mit Eierstockkrebs im Vergleich zu FDG-PET/CT (mit nicht-Kontrastmittelverstärkter CT) sowie der alleinigen CT (Kontrastmittelverstärkt) zu ermitteln. Sie schloss konsekutiv 145 Patientinnen mit Eierstockkrebs ein, die chirurgisch und mittels Chemotherapie vorbehandelt waren. Bei allen Patientinnen bestand mindestens 4 Monate nach der letzten Behandlung (durchschnittlich 18 Monate, Spannweite 4 bis 62 Monate) der Verdacht auf ein Rezidiv. Aufgrund bekannter Kontrastmittelunverträglichkeit wurden 13 Patienten vor Studienbeginn ausgeschlossen, sodass die Ergebnisse von 132 Patientinnen ausgewertet werden konnten. Bei allen Patientinnen wurde als Referenzstandard die histologische Auswertung oder eine klinische Nachbeobachtung über mindestens 6 Monate (durchschnittlich 18 Monate, Spannweite 6 bis 26 Monate) verwendet. Die Nachbeobachtung schloss auch die Bildgebung mittels CT oder PET ein.

Die diagnostische Kohortenstudie von **Risum 2009** schloss konsekutiv 60 Patientinnen mit vorbehandeltem Eierstockkrebs ein. Ziel der Arbeit war ein Vergleich von Sensitivität und

Spezifität von PET/CT, Ultraschall und CT in der Diagnostik von Rezidiven von Ovarialtumoren. Untersucht wurden Frauen, die potenziell operationsfähig waren und bei denen während der klinischen Nachbeobachtung der Verdacht eines Rezidivs gestellt wurde. Bei 57 Patientinnen wurde der Primärtumor operativ entfernt, in den übrigen Fällen kam eine Intervall-Laparotomie zum Einsatz. Bei allen Patientinnen wurde ein Tumorrezidiv aufgrund von Anamnese und körperlicher Untersuchung, Ultraschall oder erhöhtem CA 125-Spiegel vermutet. In allen Fällen kam ein Referenzstandard (Pathologie oder CA 125-Spiegel im Verlauf) zur Anwendung (vgl. Tabellen 42, 43 und 44).

Tabelle 42: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien zur Rezidiverkennung (Ergänzungsrecherche)

Studie	Studiendesign	Studienziel ^a	Zielkriterium	Evidenzstufe ^b	Verzerrungspotenzial
Kitajima 2008a	Diagnostische Kohortenstudie Patientinnen zwischen April 2005 und Juli 2007 konsekutiv rekrutiert. Japan	Bewertung der diagnostischen Güte (patienten- und läsionsbezogen) von FDG-PET/ Kontrastmittel-verstärkter CT in der Nachbeobachtung von vorbehandelten Patientinnen mit Eierstockkrebs. Bestimmung des Einflusses von FDG-PET/ Kontrastmittel (KM)-verstärkter CT im Vergleich zu KM-verstärkter CT oder PET/ nicht KM-verstärkter CT auf die Behandlungsentscheidung dieser Patientinnen.	Diagnostische Güte von FDG-PET/CT und CT zur Rezidiv-erkennung. Bestimmung des Einflusses von FDG-PET/CT und CT auf die Behandlungsentscheidung.	I Ib	hoch
Risum 2009	Diagnostische Kohortenstudie Patientinnen zwischen April 2005 und November 2007 konsekutiv rekrutiert. Dänemark	Vergleich von Sensitivität und Spezifität von PET/CT, Ultraschall und CT in der Diagnostik von Rezidiven von Ovarialtumoren bei Frauen, die potenziell operationsfähig sind und bei denen während der klinischen Nachbeobachtung der Verdacht eines Rezidivs gestellt wird.	Diagnostische Güte von FDG-PET/CT zur Rezidiv-erkennung. Bestimmung des Einflusses von PET/CT, Ultraschall und CT auf die Behandlungsentscheidung.	I Ib	hoch

CT = Computertomographie; FDG = 18Fluorodeoxyglukose; KM = Kontrastmittel; MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positronenemissionstomographie

a: Studienziel gemäß Formulierung der Autoren
 b: entspricht der Evidenzstufe des G-BA

Tabelle 43: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur Rezidiverkennung (Ergänzungsrecherche)

Studie	Indextest	Referenztest
Kitajima 2008a	<p>PET/CT (Biograph, Sensation 16 PET/CT, Siemens AG, Deutschland) nach i.v.-Injektion von 4,0 MBq/kg KG FDG. Transaxiales Bildfeld (FOV) 58,5 cm, Pixelgröße 4,57 mm, Matrix 128 x 128. Aufnahme von Ohr bis Oberschenkel.</p> <p>Nicht-Kontrastmittel(KM)-verstärkte CT: 140 kV und 40 mA.</p> <p>KM-verstärkte CT: 140 kV und 230 mA, Schichtdicke: 2 mm. Intravenöse Injektion von 2 ml/kg KG (max. 150 ml) jodhaltiges KM (Iomeprole 300, Eisai, Japan) mit 2,5 ml/s.</p> <p>PET, CT und PET/CT wurden am Computer (AZE Virtual Place Version 3.0035) durch zwei erfahrene Radiologen (CT: 8 und 20 Jahre Erfahrung; PET/KM-CT: 3 und 5 Jahre; PET/nicht KM-CT: 2 und 4 Jahre) im Konsens befundet. Diese waren gegenüber den Ergebnissen anderer bildgebender Verfahren und klinischer Daten verblindet.</p>	<p>Histologie nach Operation (Laparotomie) oder Biopsie oder klinische Nachbeobachtung (CA 125 und Bildgebung) über mindestens 6 Monate.</p>
Risum 2009	<p>PET/CT (GE Discovery PET/CT, General Electric Medical Systems, USA) 60 Minuten nach i.v.-Injektion von 400 MBq FDG.</p> <p>Orale und intravenöse Gabe von Kontrastmittel vor CT: 140 kV und 90-120 mA.</p> <p>Bildmaterial wurde auf einer Workstation (GE eNTEGRA) fusioniert und durch zwei Ärzte (Nuklearmediziner, Radiologe) im Konsens befundet.</p>	<p>Pathologischer Befund (mindestens ein Fokus) oder erhöhte CA 125-Spiegel (drei Monate nach Baseline > 70 u/ml oder Verdopplung gegenüber Studienaufnahme)</p>
<p>CA = cancer antigen; CT = Computertomographie; FDG = [18F]-Fluor-Desoxyglukose; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; FOV = field of view; GE = General Electric; i.v. = intravenös; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; kvp = Kilovolt peak; mA = Milliampere; MBq = Millibecquerel; mCi = Millicurie; ml = Milliliter, mm = Millimeter; MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positronenemissionstomographie; s = Sekunde; USA = Vereinigte Staaten von Amerika</p>		

Tabelle 44: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien zur Rezidiverkennung (Ergänzungsrecherche)

Studie	Patienten [n]	Alter Mittelwert; Median; Spannweite	Diagnose	Vorbehandlung
Kitajima 2008a	132 ^a	56; k. A.; 34-79	Histologische Erstdiagnose (Anzahl der Patientinnen): Papilläres Adenokarzinom (65), Kystadenokarzinom (18), endometrioides Adenokarzinom (17), Klarzellkarzinom (12), Kystadenokarzinom (11), undifferenziertes Adenokarzinom (9).	Primäre operative Tumorentfernung mit nachfolgender Chemotherapie.
Risum 2009	60 ^b	k. A.; 60; 23-81	Histologie (Anzahl der Patientinnen): Seröses Adenokarzinom (52; 3 Stadium I, 7 II, 40 III, 2 IV), muzinöses Adenokarzinom (1, Stadium III), endometrioides Adenokarzinom (4; 1 Stadium II, 3 III), Klarzelladenokarzinom (1; Stadium I), Karzinosarkom (1; Stadium I), Granulosazelltumor (1; Stadium III)	57 primäre operative Tumorentfernung. 3 Intervall-Tumorentfernung mit kompletter Entfernung des abdominalen Tumors.

a: Konsekutiver Einschluss von 145 Patientinnen. 13 Patientinnen zu Studienbeginn aufgrund von Kontraindikationen gegen das Kontrastmittel ausgeschlossen.
 b: 68 PET/CT-Untersuchungen an 60 Patientinnen

5.6.3.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien

In der Studie von **Kitajima 2008a** blieb unklar, ob der Abstand zwischen Index- und Referenztest adäquat gewählt war. Darüber hinaus wurden in Abhängigkeit vom Ergebnis des Indextests verschiedene Referenztests eingesetzt. Im Rahmen der Nachbeobachtung wurden die CT und die PET als Referenztests eingesetzt und es ging aus der Publikation nicht klar hervor, ob diese Tests alleine oder in Kombination mit histologischen Befunden verwendet wurden. Außerdem war unklar, ob die Ergebnisse des Referenztests jeweils in Unkenntnis der Ergebnisse des Indextests ermittelt wurden (Verblindung). Schließlich war nicht klar beschrieben, ob zwischen Index- und Referenztest eine Behandlung lag und ob diese standardisiert durchgeführt wurde. Diese Aspekte führten dazu, dass das Verzerrungspotenzial der Studie von Kitajima 2008a als hoch eingestuft wurde.

Risum et al. 2009 verwendeten bei einigen Patientinnen das CA 125 als Referenztest. Die Zeitspanne zwischen Index- und Referenztest wurde nicht angegeben. Außerdem wurden in Abhängigkeit vom Ergebnis des Indextests verschiedene Referenztests eingesetzt. Es blieb unklar, ob die Ergebnisse von Index- und Referenztest jeweils in Unkenntnis des anderen Tests durchgeführt wurden (Verblindung). Schließlich wurde auch hier nicht berichtet, ob die Patientinnen zwischen Index- und Referenztest eine Behandlung erhielten. Das Verzerrungspotenzial dieser Studie wurde ebenfalls als hoch eingestuft (vgl. Tabelle 45).

Tabelle 45: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zur Rezidiverkennung (Ergänzungsrecherche)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Kitajima 2008a	+	?	+	+	-	-	?	+	+	-	hoch
Risum 2009	-	?	+	+	-	+	?	+	+	-	hoch

5.6.3.3 Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf den deutschen Versorgungskontext

In der Studie von **Kitajima 2009a** wurden die Ergebnisse der PET ohne Kenntnis vorhergehender klinischer Untersuchungen beurteilt. Dies entspricht tendenziell nicht der Versorgungsrealität, wo davon auszugehen ist, dass den Untersuchern die Ergebnisse aller vorangegangenen Tests bekannt sind. Auch die Tatsache, dass ausschließlich sehr erfahrene Untersucher die Beurteilungen der Bilder vornahmen, lässt eine Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie fraglich erscheinen.

In der Studie von **Risum 2009** fanden sich keine Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Daher wurde von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen (vgl. Tabelle 46).

Tabelle 46: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zur Rezidiverkennung (Ergänzungsrecherche)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Kitajima 2008a	-	-	-	+	-	+	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
Risum 2009	-	?	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
+ = konkrete Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit liegen vor - = keine Anhaltspunkte für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden) ? = unklar								

5.6.3.4 Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Rezidiverkennung (Evidenzsynthesen und Ergänzungsrecherche)

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen Güte der PET bzw. der PET/CT und verschiedener anderer Indextests aus den eingeschlossenen Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche gemeinsam dargestellt. Insgesamt konnten 27 Primärstudien zur Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen identifiziert werden. 25 wurden aus den Evidenzsynthesen und 2 im Rahmen der Ergänzungsrecherche extrahiert.

Wesentliche Charakteristika und die Ergebnisse der 27 eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 47 zusammengefasst.

Tabelle 47: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der PET und anderer Indextests bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen (Evidenzsynthesen und Ergänzungsrecherche)

#	Studie	Indi- kation	Indextest	Referenz-test	Anzahl Pat.	RP	FP	FN	RN	Sensitivität % (95 %-KI) ^a	Spezifität % (95 %-KI) ^a
1	Bristow 2003	R	FDG-PET/CT	H / B	22	15	1	3	3	83,3 (58,6 – 96,4)	75,0 (19,4 – 99,4)
2	Chang 2002	Rtk	FDG-PET	H / B	28	19	1	1	7	95,0 (75,1 – 99,9)	87,5 (47,3 – 99,7)
3	Chen 2003	R	PET	H / B / N	38	23	0	2	13	92,0 (74,0 – 99,0)	100 (75,3 – 100)
4	Chung 2007	R	FDG-PET/CT	H / B / N	77	42	1	3	31	93,3 (81,7 – 98,6)	96,9 (83,8 – 99,9)
5	Ding 2003	R	PET	H / B / N	35	26	1	1	7	96,3 (81,0 – 99,9)	87,5 (47,3 – 99,7)
	Ding 2003	R	CT	H / B / N	35	19	2	8	6	70,4 (49,8 – 86,2)	75,0 (34,9 – 96,8)
6	Garcia-Velloso 2002	Rm	CT	H / B	24	3	1	10	10	23,1 (5,0 – 53,8)	90,9 (58,7 – 99,8)
	Garcia-Velloso 2002	Rm	CA 125	H / B	24	6	0	7	11	46,2 (19,2 – 74,9)	100 (71,5 - 100)
	Garcia-Velloso 2002	Rm	FDG-PET	H / B	24	12	1	1	10	92,3 (64,0 – 99,8)	90,9 (58,7 – 99,8)
	Garcia-Velloso 2002	Ro	FDG-PET	H / B	12	2	1	1	8	66,7 (9,4 – 99,2)	88,9 (51,8 – 99,7)
	Garcia-Velloso 2002	Rv	FDG-PET	H / B	12	10	0	0	2	100 (69,2 - 100)	100 (15,8 - 100)
	Garcia-Velloso 2002	Ro	CT	H / B	12	2	1	1	8	66,7 (9,4 – 99,2)	88,9 (51,8 – 99,7)
	Garcia-Velloso 2002	Rv	CT	H / B	12	0	8	2	2	0,0 (0,0 – 84,2)	20,0 (2,5 – 55,6)
7	Gu 2007	R	PET/CT	H / B / N	54	35	4	0	15	100 (90,0 - 100)	78,9 (54,4 – 93,9)
	Gu 2007	R	CT	H / B / N	54	26	2	9	17	74,3 (56,7 – 87,5)	89,5 (66,9 – 98,7)
	Gu 2007	R	CA 125	H / B / N	54	28	1	7	18	80,0 (63,1 – 91,6)	94,7 (74,0 – 99,9)
8	Hauth 2005	R	CT	H / B / N	19	8	0	3	8	72,7 (39,0 – 94,0)	100 (63,1 - 100)
	Hauth 2005	R	FDG-PET/CT	H / B / N	19	11	0	0	8	100 (71,5 - 100)	100 (63,1 - 100)
9	Hubner 1993	R	PET (1. Unt.)	H / B	14	10	0	1	3	90,9 (58,7 – 99,8)	100 (29,2 - 100)
	<i>Hubner 1993^a</i>	<i>R</i>	<i>PET (2. Unt.)</i>	<i>H / B</i>	<i>14</i>	<i>7</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>7</i>	<i>100 (59,0 - 100)</i>	<i>100 (59,0 - 100)</i>
10	Jadvar 2001	R	PET	H / B	14	11	1	0	2	100 (71,5 - 100)	66,7 (9,4 – 99,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 47: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der PET und anderer Indextests bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen (Evidenzsynthesen und Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

#	Studie	Indi- kation	Indextest	Referenz-test	Anzahl Pat.	RP	FP	FN	RN	Sensitivität % (95 %-KI) ^a	Spezifität % (95 %-KI) ^a
11	Jimenez-Bonilla 2000	Rtk	PET	H	14	12	1	0	1	100 (73,5 - 100)	50,0 (1,3 - 98,7)
12	Karlan 1993	Rm	FDG-PET	H	13	6	0	6	1	50,0 (21,1 - 78,9)	100 (2,5 - 100)
13	Kitajima 2008a	R	CT _k	H / B	132	40	10	26	56	60,6 (47,8 - 72,4)	84,8 (73,9 - 92,5)
	Kitajima 2008a	R	PET/CT _k	H / B	132	52	6	14	60	78,8 (67,0 - 87,9)	90,9 (81,3 - 96,6)
	<i>Kitajima 2008a^a</i>	<i>R</i>	<i>PET/CT-</i>	<i>H / B</i>	<i>132</i>	<i>49</i>	<i>6</i>	<i>17</i>	<i>60</i>	<i>74,2 (62,0 - 84,2)</i>	<i>90,9 (81,3 - 96,6)</i>
14	Kubik-Huch 2000	Rv	CT	H / B	7	2	1	3	1	40,0 (5,3 - 85,3)	50,0 (1,3 - 98,7)
	<i>Kubik-Huch 2000^a</i>	<i>Rv</i>	<i>MRT</i>	<i>H / B</i>	<i>9</i>	<i>6</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>85,7 (42,1 - 99,6)</i>	<i>100 (15,8 - 100)</i>
	Kubik-Huch 2000	Rv	FDG-PET	H / B	10	8	1	0	1	100 (63,1 - 100)	50 (1,3 - 98,7)
15	Murakami 2006	Rtk	PET	H / B / N	90	42	0	4	44	91,3 (79,2 - 97,6)	100 (92,0 - 100)
	<i>Murakami 2006^a</i>	<i>R</i>	<i>MRT</i>	<i>H / B / N</i>	<i>39</i>	<i>12</i>	<i>1</i>	<i>9</i>	<i>17</i>	<i>57,1 (34,0 - 78,2)</i>	<i>94,4 (72,7 - 99,9)</i>
16	Nakamoto 2001	Rm	PET oder CT oder MRT	H / B	18	12	0	1	5	92,3 (64,0 - 99,8)	100 (47,8 - 100)
	Nakamoto 2001	Rm	FDG-PET	H / B	24	10	2	3	9	76,9 (46,2 - 95,0)	81,8 (48,2 - 97,7)
	Nakamoto 2001	Ro	FDG-PET	H / B	12	2	1	1	8	66,7 (9,4 - 99,2)	88,9 (51,8 - 99,7)
	Nakamoto 2001	Rm	CT oder MRT	H / B	15	8	1	3	3	78,6 (49,2 - 95,3)	75,0 (19,4 - 99,4)
17	Nanni 2005	R	FDG-PET/CT	H / B / N	41	30	2	4	5	88,2 (72,5 - 96,7)	71,4 (29,0 - 96,3)
18	Risum 2009	R	CT	H / B	60	41	1	10	8	80,4 (66,9 - 90,2)	88,9 (51,8 - 99,7)
	Risum 2009	R	FDG-PET/CT	H / B	60	50	1	2	7	96,2 (86,8 - 99,5)	87,5 (47,3 - 99,7)
	Risum 2009	R	Ultraschall	H / B	60	33	1	18	8	64,7 (50,1 - 77,6)	88,9 (51,8 - 99,7)
19	<i>Römer 1997^a</i>	<i>Rt</i>	<i>PET</i>	<i>H / B</i>	<i>5</i>	<i>4</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>80,0 (28,4 - 99,5)</i>	<i>Nicht berechenbar</i>
20	<i>Schröder 1999^a</i>	<i>R</i>	<i>PET</i>	<i>H / B</i>	<i>12</i>	<i>12</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>100 (73,5 - 100)</i>	<i>Nicht berechenbar</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 47: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der PET und anderer Indextests bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen (Evidenzsynthesen und Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

#	Studie	Indi- kation	Indextest	Referenz-test	Anzahl Pat.	RP	FP	FN	RN	Sensitivität % (95 %-KI) ^a	Spezifität % (95 %-KI) ^a
21	Simrock 2006	R	PET/CT	H / B / N	55	46	0	7	2	86,8 (74,7 – 94,5)	100 (15,8 - 100)
22	Takekuma 2005	R	PET	H / B / N	29	22	0	4	3	84,6 (65,1 – 95,6)	100 (29,2 - 100)
	Takekuma 2005	R	CT	H / B / N	29	8	1	18	2	30,8 (14,3 – 51,8)	66,7 (9,4 – 99,2)
23	Torizuka 2002	Rv	CA 125	H / B	25	15	0	5	5	75,0 (50,9 – 91,3)	100 (47,8 - 100)
	Torizuka 2002	Rv	FDG-PET	H / B	25	16	0	4	5	80,0 (56,3 – 94,3)	100 (47,8 - 100)
	Torizuka 2002	Rv	CT oder MRT	H / B	25	11	0	9	5	55,0 (31,5 – 76,9)	100 (47,8 - 100)
24	Yen 2001	Rv	CA 125	H / B	24	10	3	1	10	90,9 (58,7 – 99,8)	76,9 (46,2 – 95,0)
	Yen 2001	Rv	FDG-PET	H / B	24	10	1	1	12	90,9 (58,7 – 99,8)	92,3 (64,0 – 99,8)
	Yen 2001	Rv	CT oder MRT	H / B	24	10	7	1	6	90,9 (58,7 – 99,8)	46,2 (19,2 – 74,9)
25	<i>Yuan 1999^a</i>	<i>R</i>	<i>PET</i>	<i>H / B</i>	<i>5</i>	<i>5</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>100 (47,8 - 100)</i>	<i>Nicht berechenbar</i>
26	Zhao 2007	R	PET/CT	H / B / N	43	36	0	1	6	97,3 (85,8 – 99,9)	100 (54,1 - 100)
27	Zhu 2002	R	PET	H / B	15	9	0	1	5	90,0 (55,5 – 99,7)	100 (47,8 - 100)

R = Rezidiverkennung; Rm = Rezidiverkennung im Mischkollektiv; Ro = Rezidiverkennung ohne Verdacht; Rt = Rezidiverkennung bei erhöhtem Tumormarker; Rtk = Rezidiverkennung bei erhöhtem Tumormarker und negativer oder unklarer konventioneller Diagnostik; Rv = Rezidiverkennung bei Verdacht; PET/CT_k = PET mit kontrastmittelverstärkter CT; PET/CT- = PET mit nicht-kontrastmittelverstärkter CT; CT_k = kontrastmittelverstärkte CT; H = Histologie; B = Biopsie; N = Nachbeobachtung

a: Daten, die nicht in die Meta-Analysen eingeflossen sind, sind kursiv dargestellt

In den folgenden Abbildungen 5, 6, 7 und 8 werden die Forestplots der univariaten Analysen für die PET, die PET/CT, die Kombination aus CT und MRT und für die CA 125 dargestellt. Die Daten der Tabelle 47 wurden dabei in folgender Weise berücksichtigt:

Die Studien von **Schröder 1999** und **Yuan 1999** wurden hier nicht dargestellt, weil sie keine Angaben zu den Spezifitäten machen. Die Studie von **Römer 1997** umfasste nur 5 Patientinnen und wurde daher ebenfalls nicht berücksichtigt. Aus der Studie von **Murakami 2006** wurden nur die Ergebnisse zur PET dargestellt, da die fehlenden Werte sowohl für die MRT als auch für die CT die 30 %-Schwelle überschritten. **Kitajima 2008a** verglich die PET/CT mit kontrastmittelverstärktem CT-Anteil mit der PET/CT mit nicht-kontrastmittelverstärktem CT-Anteil. Damit die Daten derselben Patientinnen nicht doppelt berücksichtigt werden, wurde für die Abbildung (und auch für die bivariaten Meta-Analysen) lediglich der kontrastmittelverstärkte Arm verwendet. In der Studie von **Nakamoto 2001** gab es 3 Patientinnen mit unklarer konventioneller Bildgebung. Diese Patientinnen hatten insgesamt 6 Läsionen (1 negativ, 5 positiv). Da bei unklaren Befunden in der nächsten Stufe der diagnostischen Kette mittels PET weiter untersucht wurde, wurden die unklaren Befunde zu den CT-positiven dazugezählt. Daraus ergeben sich zwei mögliche Konstellationen für die Vierfeldertafel: Entweder waren 2 Patientinnen richtig-positiv und eine falsch-positiv oder 3 Patientinnen waren richtig-positiv. Da die Publikation hier keine genaueren Details zu diesen Patientinnen lieferte, wurde hier die konservativere Alternative (3 Patientinnen richtig-positiv in der konventionellen Diagnostik) gewählt. In der Studie von **Karlan 1993** wurden Informationen zu einer Subgruppe genannt. Da diese jedoch keine PET-negativen Patientinnen enthielt, wurde auf diese Auswertung ebenfalls verzichtet. In der Studie von **Kubick-Huch 2000** liegt eine weitere Analyse für die MRT vor. Da sie die einzige Studie mit ausschließlich MRT-Ergebnissen war und da in den hier dargestellten Analysen die CT- und die MRT-Ergebnisse zusammen ausgewertet wurden, wurde lediglich die Auswertung zur CT berücksichtigt, damit die Studie nicht zweimal in die Auswertung einfließt. Bei **Hubner 2003** wurde eine frühere mit einer zusätzlichen, späteren PET-Untersuchung verglichen. Diese Untersuchung sollte die Rezidivdiagnostik weiter verbessern. Es blieb jedoch unklar, in welchen zeitlichen Abständen diese Untersuchungen durchgeführt wurden, sodass hier lediglich die Ergebnisse der ersten Untersuchung verwendet wurden.

In Abbildung 5 sind die univariaten Ergebnisse für die diagnostische Güte der PET bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen dargestellt. In dieser Darstellung sind die Ergebnisse nach Subindikationen gegliedert. Im obersten Abschnitt der Tabelle finden sich Studien zur Rezidiverkennung bei gemischten Kollektiven. Hierunter wurden auch jene Studien gezählt, die die Indikation „Rezidiverkennung“ nicht weiter spezifiziert hatten. Da die Kategorie „Mischkollektiv“ die weiteste ist, können alle weiteren Subindikationen („mit Verdacht“ und „erhöhter Tumormarker und unklare konventionelle Diagnostik“) unter diese subsumiert werden.

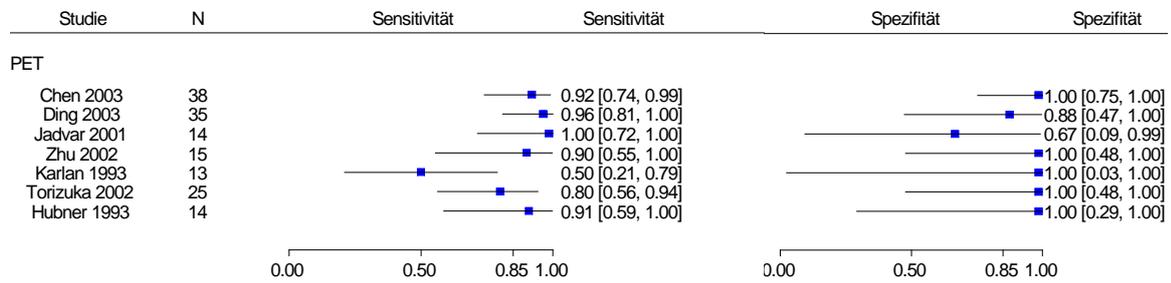
In der nächsten Subgruppe sind 2 Studien gelistet, in denen die PET zur Rezidiverkennung eingesetzt wurde, wenn kein Verdacht bestand.

Die 3. Gruppe fasst Ergebnisse von Studien zusammen, die an Patientinnen durchgeführt wurden, bei denen bereits ein Verdacht auf ein Rezidiv vorlag. Die Studien gaben jedoch keine Auskunft darüber, durch welche Symptome oder vorangegangenen Untersuchungen der Verdacht entstanden war.

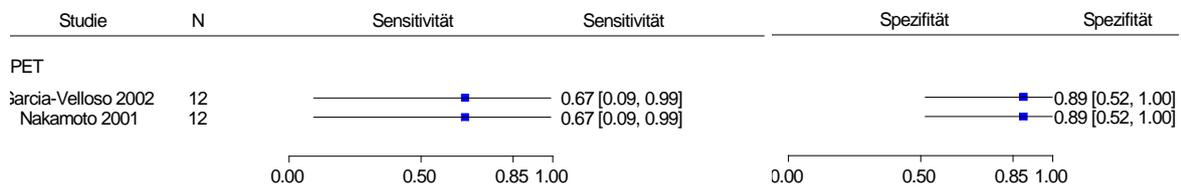
In der letzten Gruppe sind schließlich diejenigen Studien zusammengefasst, die Patientinnen untersuchten, bei denen der Verdacht auf ein Rezidiv durch den erhöhten Tumormarker CA 125 aufgetreten war, bei denen aber die konventionelle Diagnostik negative oder unklare Befunde lieferte.

Durch die sehr unpräzisen Beschreibungen der Einschlusskriterien in den eingeschlossenen Studien sind größere Überlappungen in den Kollektiven eher wahrscheinlich. So kann es beispielsweise sein, dass in den Kategorien „Mischkollektiv“ oder „bei Verdacht“ auch Patientinnen enthalten waren, die einen Verdacht aufgrund eines ansteigenden Tumormarkers hatten, der sich in der konventionellen Bildgebung nicht weiter abklären ließ.

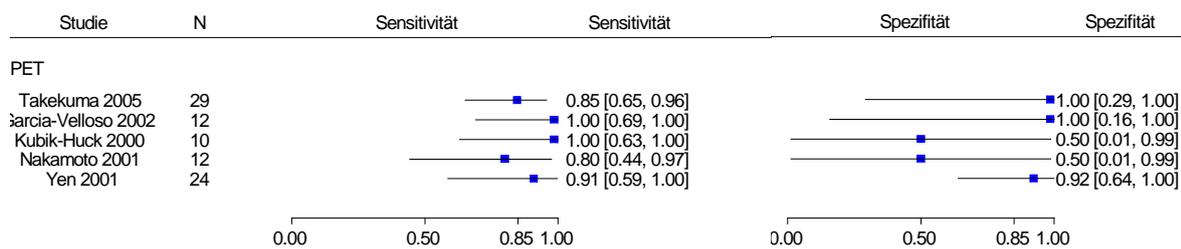
Mischkollektiv



Ohne Verdacht



Bei Verdacht



Bei erhöhtem Tumormarker und unklarer konventioneller Diagnostik

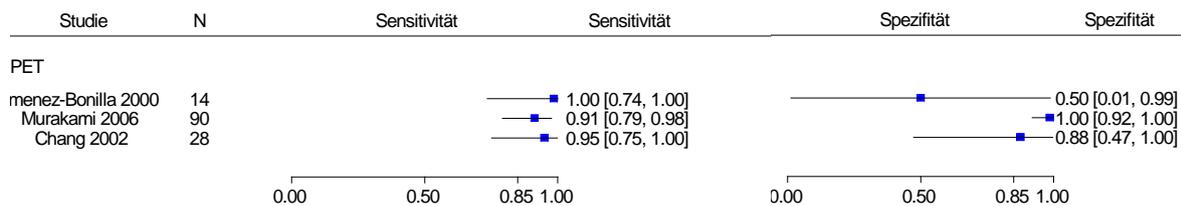


Abbildung 5: Forestplot der univariaten Ergebnisse für die diagnostische Güte der PET bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren

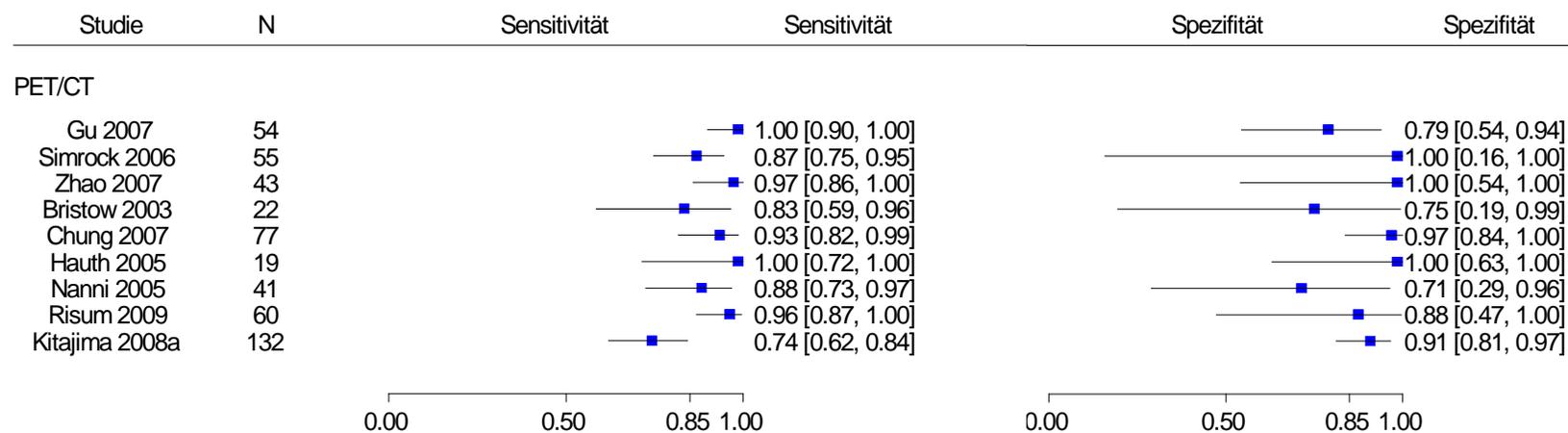


Abbildung 6: Forestplot der univariaten Ergebnisse für die diagnostische Güte der PET/CT bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren

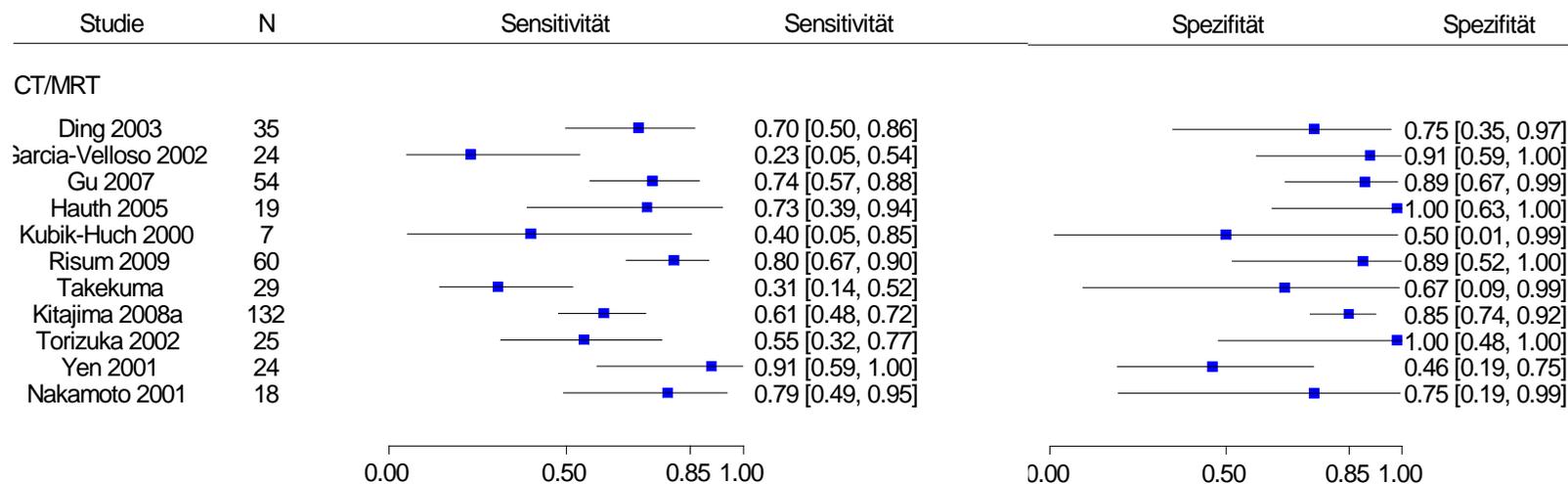


Abbildung 7: Forestplot der univariaten Ergebnisse für die diagnostische Güte der Kombination aus CT und MRT bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren

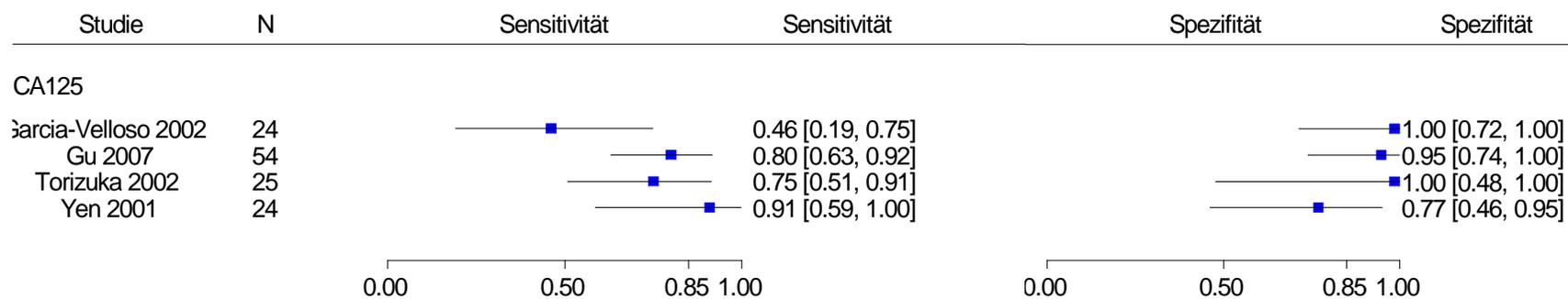


Abbildung 8: Forestplot der univariaten Ergebnisse für die diagnostische Güte des CA 125 bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren

Direkte Vergleiche zwischen PET bzw. PET/CT und anderen bildgebenden Verfahren

Zum direkten Vergleich PET versus PET/CT fanden sich keine Studien, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprochen hätten.

Abbildung 9 zeigt die direkten Vergleiche zwischen der PET und der CT bzw. MRT. In 5 von 7 Vergleichen erwies sich die PET als sensitiver bei annähernd gleicher oder höherer Spezifität. In einer Studie erwies sich die PET als deutlich spezifischer bei annähernd gleicher Sensitivität. In einer Studie war die Sensitivität etwas niedriger bei höherer Spezifität.

Insgesamt liegt in den 7 direkten Vergleichen eine höhere diagnostische Genauigkeit der PET im Vergleich zur Kombination aus CT und MRT vor.

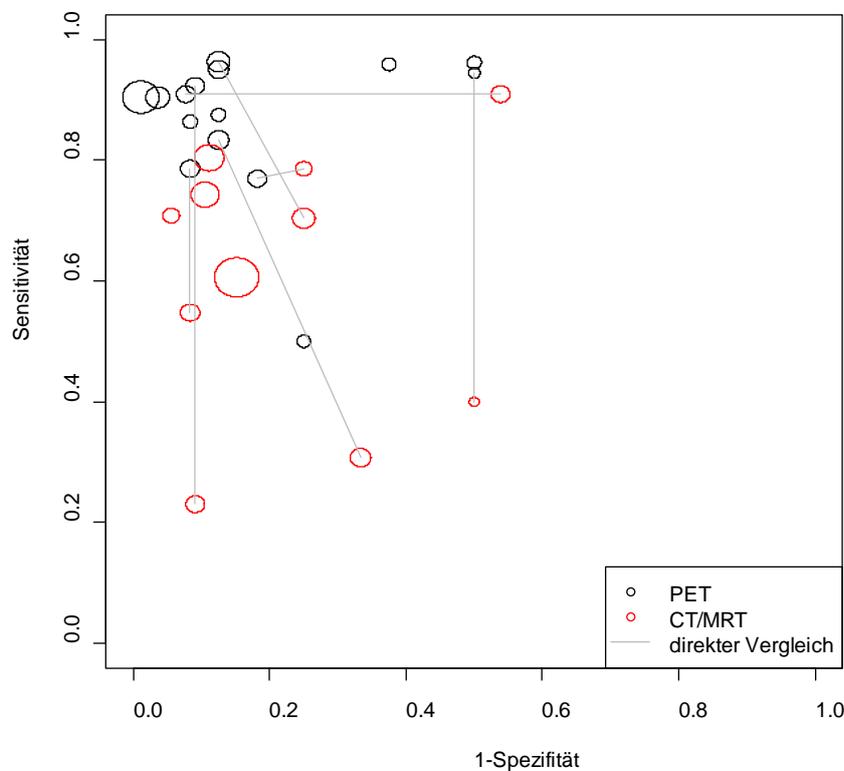


Abbildung 9: PET versus CT bzw. MRT bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren (direkte Vergleiche)

Der direkte Vergleich zwischen PET/CT und der Kombination aus CT und MRT wurde in 4 Studien angestellt (vgl. Abbildung 10). Hier zeigte sich eine bessere Sensitivität bei annähernd gleicher Spezifität in 2 von 4 Studien. Eine Studie lieferte eine bessere Sensitivität bei gleichzeitig verbesserter Spezifität der PET/CT gegenüber CT / MRT. In einer Studie war die Sensitivität der PET/CT höher bei niedrigerer Spezifität.

Auch aus diesen 4 Studien (4 Vergleiche) lässt sich eine höhere diagnostische Genauigkeit der PET im Vergleich zur Kombination aus CT und MRT ableiten.

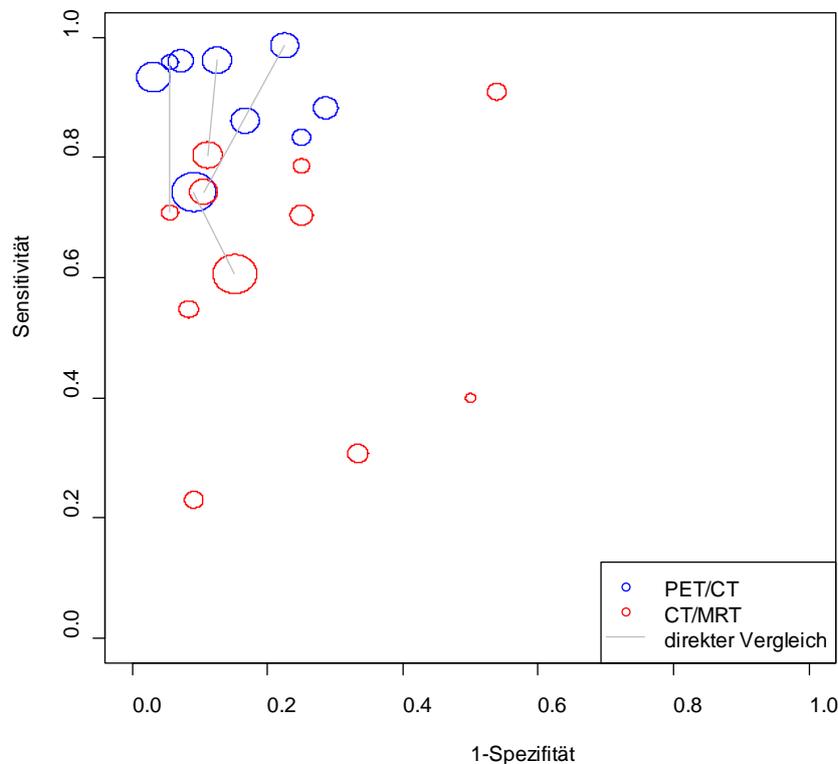


Abbildung 10: PET/CT versus CT bzw. MRT bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren (direkte Vergleiche)

Der direkte Vergleich PET versus CA 125 wird in 3 der eingeschlossenen Primärstudien untersucht. In 2 dieser Studien weist die PET eine höhere Sensitivität auf, wobei dies in einer der beiden Studien mit einer etwas verringerten Spezifität im Vergleich zum CA 125 einhergeht. In der dritten Studie wird bei annähernd gleicher Sensitivität mittels PET eine höhere Spezifität erreicht (vgl. Abbildung 11).

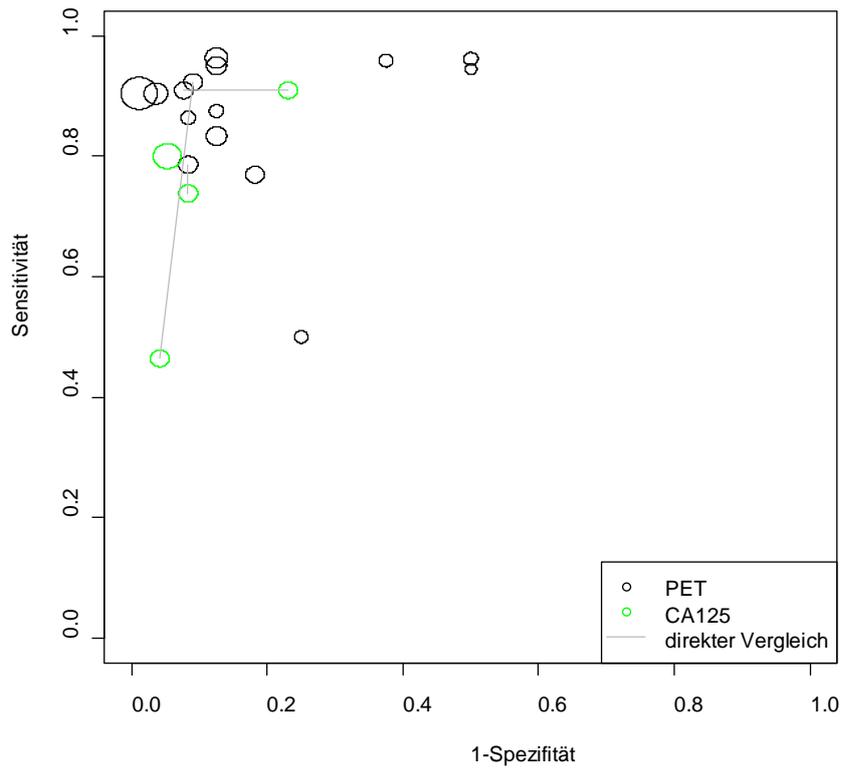


Abbildung 11: PET versus CA 125 bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren (direkte Vergleiche)

Die PET/CT wird nur in einer eingeschlossenen Studie direkt mit dem CA 125 verglichen. Hier zeigt sich eine höhere Sensitivität bei niedrigerer Spezifität (vgl. Abbildung 12).

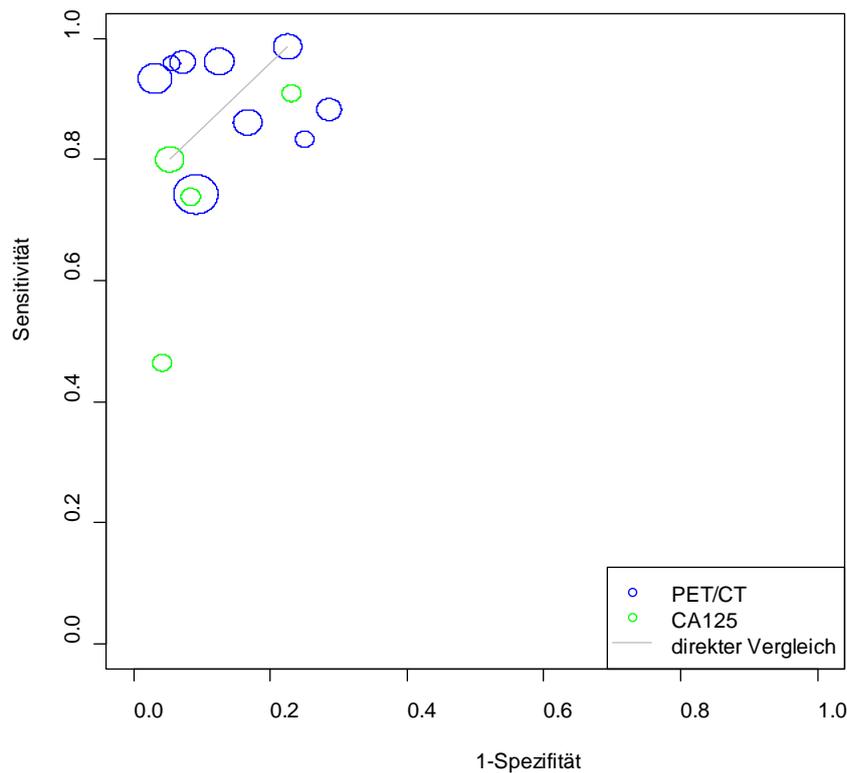


Abbildung 12: PET/CT versus CA 125 bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren (direkter Vergleich)

Indirekte Vergleiche zwischen PET bzw. PET/CT und anderen bildgebenden Verfahren

Die Ergebnisse der bivariaten Meta-Analysen sind in Tabelle 48 zusammengefasst. Hier wurden die Daten aller eingeschlossenen Studien zu allen diagnostischen Verfahren dargestellt. Zu beachten ist hier jedoch, dass die Berechnungen der Sensitivitäten und Spezifitäten teilweise auf Daten aus unterschiedlichen Studien mit teilweise sehr heterogenen Patientinnenkollektiven beruhen. Die Vergleiche sind daher als indirekte Vergleiche zu verstehen.

Tabelle 48: Ergebnisse der bivariaten Meta-Analysen (gepoolte Schätzer; indirekte Vergleiche)

Diagnosemethode	Sensitivität in % (95 % KI^a)	Spezifität in % (95 % KI^a)
PET	91,1 (85,6 – 94,6)	94,2 (86,9 – 97,5)
PET/CT	90,3 (80,1 – 95,5)	89,8 (83,0 – 94,1)
CT/MRT	66,1 (55,8 – 75,0)	83,3 (72,7 – 90,3)
CA 125	74,7 (61,8 – 84,4)	95,0 (79,5 – 99,0)

^a Konfidenzintervalle univariat geschätzt

In diesen indirekten bivariaten Vergleichen erzielt die PET die höchste Sensitivität (91,1 %) bei gleichzeitig hoher Spezifität (94,2 %). Die höchste Spezifität erreicht das CA 125 (95,0 %) bei einer Sensitivität von 74,7 %. Die aggregierten bivariaten Ergebnisse (direkte und indirekte Vergleiche) sind konsistent mit den Ergebnissen der direkten Vergleiche.

Die Abbildung 13 zeigt die indirekten bivariaten Vergleiche zwischen PET und PET/CT bei der Rezidiverkennung. Die ausgefüllten Punkte stellen dabei die gepoolten Schätzer dar. Sie entsprechen dem mittleren zu erwartenden Paar von Sensitivität und Spezifität der beiden Diagnoseverfahren. Die Kreise zeigen die jeweiligen Schätzer der eingeschlossenen Primärstudie, wobei die Größe der Kreise die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen widerspiegelt. Es wurde ein HSROC-Modell angepasst, in dem die vier Diagnoseverfahren als Kovariable eingegangen sind. Dabei wurde angenommen, dass die Varianzen der zufälligen Effekte für alle Diagnoseverfahren gleich sind. Die Punktschätzer der mittleren Sensitivität und Spezifität wurden aus den geschätzten HSROC-Kurven ermittelt. Bei annähernd gleicher mittlerer Sensitivität fällt die mittlere Spezifität der nicht integrierten PET etwas höher aus (Abbildung 13b). Die Konfidenzregionen überlappen sich jedoch stark sodass keine eindeutige Aussage zugunsten eines der Verfahren getroffen werden kann. Die geschätzten ROC-Kurven von PET und PET/CT schneiden sich in einem Bereich, in dem viele beobachtete Sensitivitäts-/Spezifitätspaare liegen (Abbildung 13a).

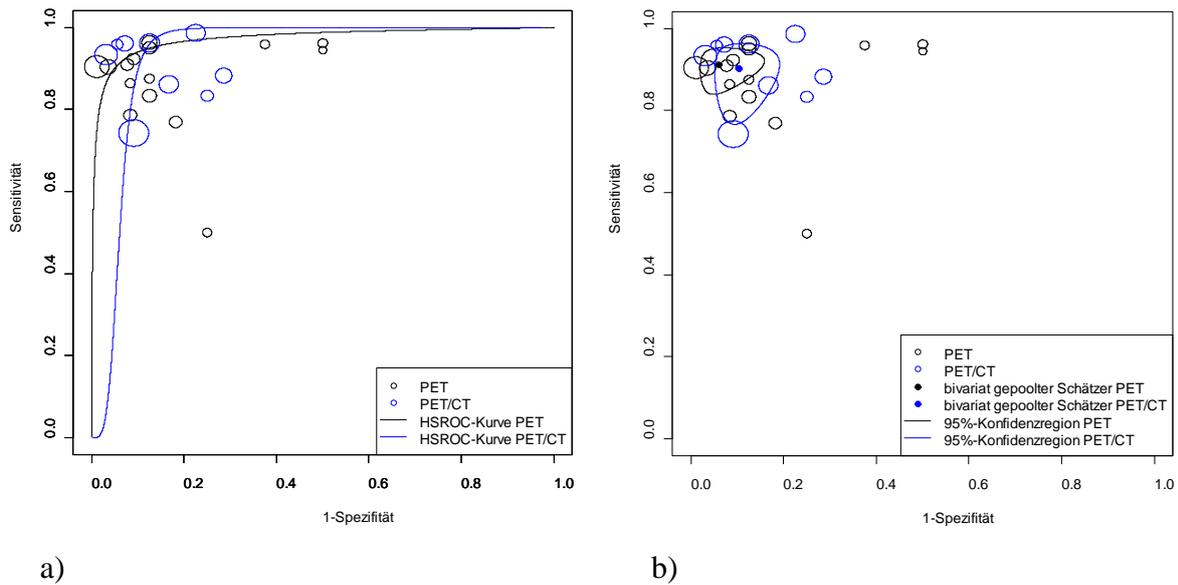


Abbildung 13: PET versus PET/CT bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren (bivariate Meta-Analysen)

Die Abbildung 14 stellt die indirekten bivariaten Vergleiche zwischen PET und CT bzw. MRT dar. Hier erweist sich die PET als im Mittel sensitiver und auch spezifischer als die Kombination aus CT und MRT (Abb. 10b). Die Konfidenzregionen überlappen sich nicht. Die geschätzten ROC-Kurven (Abbildung 14 a) im Bereich der beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität legen nahe, dass bei gleicher Spezifität mit der PET im Vergleich zu CT/MRT eine höhere Sensitivität einhergeht.

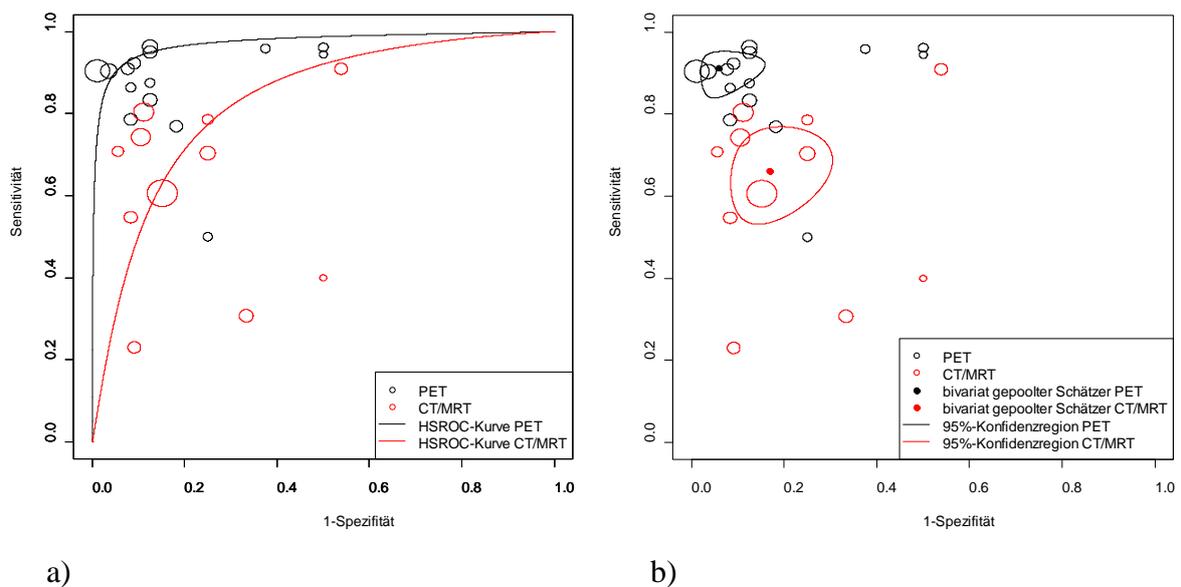


Abbildung 14: PET versus CT bzw. MRT bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren (bivariate Meta-Analysen)

Auch in den indirekten bivariaten Vergleichen zwischen PET/CT und CT bzw. MRT erwies sich die PET/CT im Mittel sensitiver und auch spezifischer als die Kombination aus CT und MRT (Abbildung 15b). Die Konfidenzregionen überlappen sich nicht. Die geschätzten ROC-Kurven (Abbildung 15a) im Bereich der beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität legen nahe, dass bei vergleichbarer Spezifität mit der PET im Vergleich zu CT/MRT eine höhere Sensitivität einhergeht.

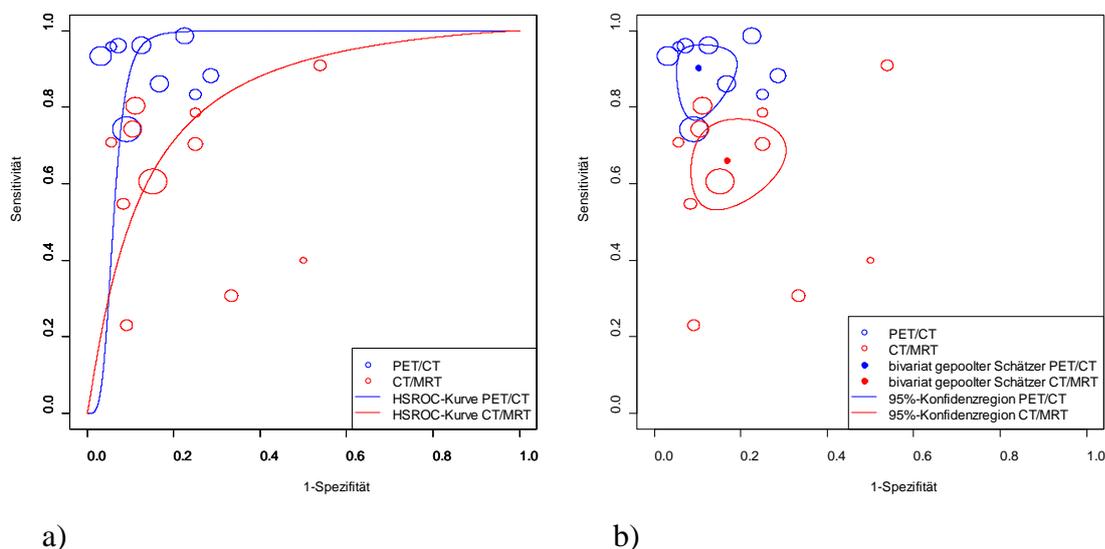


Abbildung 15: PET/CT versus CT bzw. MRT bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren (bivariate Meta-Analysen)

In Abbildung 16 sind die indirekten bivariaten Vergleiche zur diagnostischen Güte der PET und des Tumormarkers CA 125 dargestellt. Bei annähernd gleicher Spezifität erweist sich die PET als deutlich sensitiver. Die Konfidenzregionen überlappen sich nur minimal, sodass aufgrund des Vergleichs der Ellipsen nicht von einer signifikant höheren diagnostischen Güte der PET ausgegangen werden kann. Allerdings ist es nicht auszuschließen, dass ein Test auf Gleichheit der beiden Sensitivitäts-/Spezifitätspaare, der das Signifikanzniveau voll ausschöpft, möglicherweise trotz dieser Überlappung einen signifikanten Unterschied feststellen kann. Ein solcher Test ist in der Fachliteratur noch nicht vorgeschlagen worden.

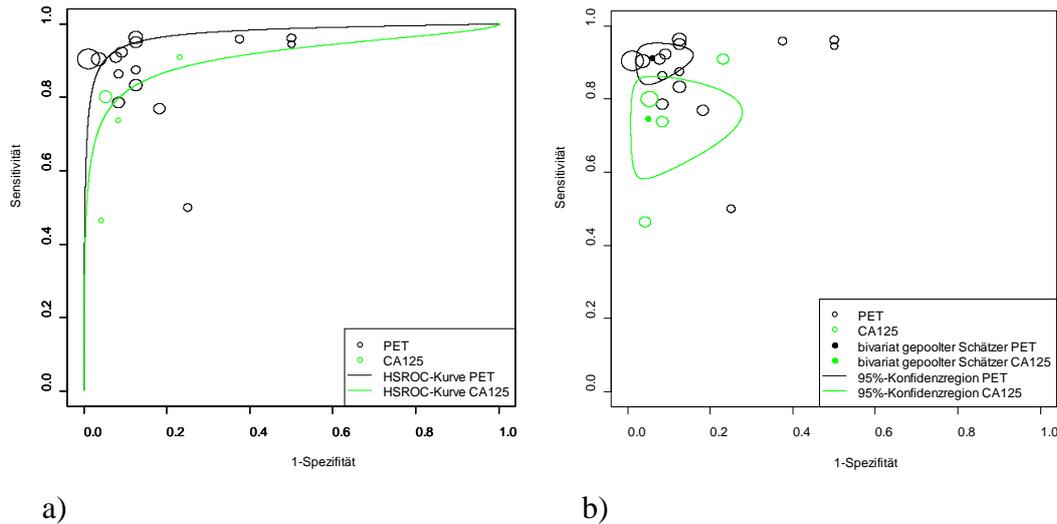


Abbildung 16: PET versus CA 125 bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren (bivariate Meta-Analysen)

In Abbildung 16 sind schließlich die bivariaten indirekten Vergleiche zwischen PET/CT und CA 125 dargestellt. Hier zeigt sich eine deutlichere Überlappung der Konfidenzregionen (Abbildung 17b). Die geschätzten ROC-Kurven von PET und PET/CT schneiden sich (Abbildung 17a).

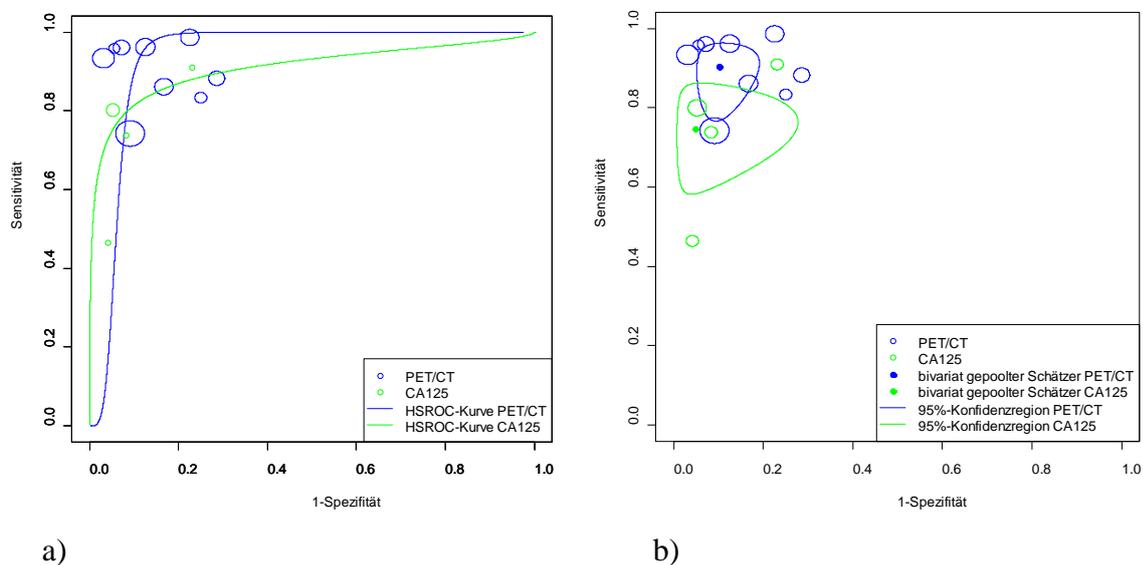


Abbildung 17: PET/CT versus CA 125 bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren (bivariate Meta-Analysen)

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Risikogruppen bei der Rezidiverkennung

In Abbildung 5 sind die Studienergebnisse zur PET nach den jeweiligen Patientinnenkollektiven geordnet dargestellt. Hier lassen sich die beiden Studien an Patientinnen ohne Verdacht mit den 8 Studien, in denen ein Verdacht vorlag vergleichen. Der Vergleich ist problematisch, zumal die beiden Studien bei Patientinnen ohne Verdacht sowie viele der Studien mit Verdacht sehr klein sind und zum Teil sehr heterogene Ergebnisse bei weiten Konfidenzintervallen aufweisen. Aus dem Forestplot kann jedoch ein leichter Trend zu höheren Sensitivitäten bei vergleichbaren Spezifitäten bei Patientinnen mit Verdacht auf Rezidiv im Vergleich zu Patientinnen ohne Verdacht festgestellt werden. Ausnahmen bilden hier 2 Studien mit niedrigeren Spezifitäten. Diese beruhen jedoch auf geringen Anzahlen rezidivfreier Patientinnen: In beiden Studien wurde nur eine Patientin von zweien richtig negativ diagnostiziert.

Der Vergleich der 3 Studien mit Verdacht aufgrund des erhöhten Tumormarkers und negativer oder unklarer konventioneller Diagnostik mit den Studien, die lediglich einen Verdacht beschreiben, der jedoch nicht näher erläutert wird, ist nicht möglich. In der Gruppe der Patientinnen „mit Verdacht auf ein Rezidiv“ könnten nämlich auch Patientinnen enthalten sein, bei denen der Verdacht aufgrund eines erhöhten Serummarkers entstanden ist und bei denen die konventionelle Diagnostik negative oder unklare Befunde lieferte.

PET/CT mit Kontrastmittelverstärkter CT versus PET/CT ohne Kontrastmittel

In der Studie **Kitajima 2008a** wird die diagnostische Güte der PET/CT mit Kontrastmittelverstärkter CT mit der PET/CT ohne Kontrastmittel verglichen. Bei gleicher Spezifität (91 %) erzielt die Kombination mit Kontrastmittel eine leicht höhere Sensitivität (79 % versus 74 %).

Sensitivitätsanalysen

Um die Robustheit der Ergebnisse der bivariaten Meta-Analysen zu untersuchen, wurden mehrere Sensitivitätsanalysen berechnet. Dabei wurden einzelne Studien mit unklaren Ergebnissen (z. B. Nakamoto 2001; Erläuterung s. o.) nicht berücksichtigt oder mit unterschiedlichen Vierfeldertafeln basierend auf verschiedenen Annahmen über den Umgang mit unklaren PET-Befunden berechnet. Aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Studien waren die Modellparameter der meta-analytischen Modelle meist nicht mehr schätzbar. Wurden sie jedoch in die Modelle aufgenommen, ergaben sich keine deutlichen Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen Annahmen. Dies ist u. a. auch auf die eher geringen Patientinnenzahlen in diesen Studien zurückzuführen. Sensitivitätsanalysen bezüglich des Verzerrungspotenzials wurden nicht durchgeführt, da sich die Sensitivitäten und Spezifitäten der hoch und niedrig verzerrten Studien vor dem Hintergrund des unterstellten Modells nicht systematisch unterschieden. Aufgrund der Sensitivitätsanalysen ist davon auszugehen, dass die hier präsentierten Ergebnisse robust sind.

Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management

Von den 6 eingeschlossenen Evidenzsynthesen berichtet nur der Bericht des **AHRQ 2008** Ergebnisse zu Managementänderungen. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass nur eine retrospektive und mit hohem Verzerrungspotenzial behaftete Studie diese Daten darstellt. Daher kann aus den Evidenzsynthesen kein Ergebnis zu Managementänderungen in der Indikation der Rezidivdiagnostik abgeleitet werden.

In Tabelle 49 sind die Ergebnisse zu Managementänderungen aus den beiden Primärstudien zur Rezidivdiagnostik dargestellt, die im Zuge der Ergänzungsrecherche identifiziert wurden.

In der Studie von **Risum 2009** konnte gezeigt werden, dass die PET/CT, wenn sie einer Ultraschalluntersuchung folgte, in 68 % der Fälle zu Managementänderungen führte (Hinweise auf inoperable Rezidive). Wenn die PET/CT einer CT-Untersuchung folgte, ergaben sich in 26 % der Fälle Managementänderungen (ebenfalls Hinweise auf inoperable Rezidive).

Kitajima et al. 2008b stellten in 39 % der Fälle Managementänderungen fest, die durch den Einsatz der PET/CT hervorgerufen wurden. Bei 33 Patientinnen wurde ein neuer Behandlungsplan festgelegt, bei 10 der Behandlungsplan verändert und bei weiteren 8 auf einen festgelegten Plan verzichtet.

Keine der beiden Studien gab Auskunft darüber, ob die Managementänderungen, die aufgrund der PET/CT-Diagnostik vorgenommen wurden, sich auch in einer Veränderung patientenrelevanter Endpunkte niederschlugen.

Tabelle 49: Ergebnisse der Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche zu Managementänderungen bei der Rezidivdiagnostik durch die PET/CT

Studie	Indikation	Indextest	Anzahl der Patientinnen	Patientinnen mit Managementänderung: n (%)	Angaben zur Managementänderung
Risum 2009	Rezidiverkennung	FDG-PET/CT	60 ^a	PET/CT nach Ultraschall: Behandlungsänderung nach 46 (68 %) der Untersuchungen. PET/CT nach CT: Behandlungsänderung nach 18 (26 %) der Untersuchungen.	PET/CT ergab potenziell inoperable Rezidive bei 27 von 39 Patientinnen, die durch Ultraschall operabel dargestellt wurden. PET/CT ergab potenziell inoperable Rezidive bei 8 von 19 Patientinnen, die durch CT operabel dargestellt wurden.
Kitajima 2008a	Rezidiverkennung	FDG-PET/ KM-verstärkte CT	132	51 (39 %)	Einleitung eines (zuvor) nicht geplanten Behandlungsplans: 33 Patientinnen; Änderung des Behandlungsplans: 10; Vermeidung eines geplanten Behandlungsplans: 8.
CT = Computertomographie; FDG = [18F]-Fluor-Desoxyglukose; KM = Kontrastmittel; PET = Positronenemissionstomographie					

a: 68 PET/CT-Untersuchungen bei 60 Patientinnen

5.7 Teilziel 2e: diagnostische und prognostische Güte bei gemischten Indikationen

5.7.1 Diagnostische und prognostische Güte bei gemischten Indikationen auf Grundlage der in die Bewertung eingeflossenen Evidenzsynthese

Der HTA-Bericht des **AHRQ 2008** schloss 2 weitere Primärstudien ein, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprechen, jedoch mehreren Indikationen zuzuordnen sind. Da den Arbeiten keine Subgruppenanalysen zu den jeweiligen Indikationen zu entnehmen waren, werden sie hier separat dargestellt. Die Primärstudie von **Castellucci 2007** [96], die die diagnostische Güte der PET/CT bei der Primärdiagnostik und beim Primärstaging untersucht, und die Studie von **Grisaru 2004** [97], die die Indikationen Primärstaging und Rezidiverkennung gemeinsam untersucht.

5.7.2 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Evidenzsynthese

Der HTA-Bericht des **AHRQ 2008** ist bereits im Abschnitt 5.3.1.1 beschrieben worden. Hier werden daher die Charakteristika nur noch tabellarisch dargestellt (vgl. Tabelle 51).

5.7.2.1 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Evidenzsynthese

Der HTA-Bericht des **AHRQ 2008** erfüllte 8 der 9 Kriterien des Qualitätsindex und wurde daher mit 5 Punkten bewertet (vgl. Tabelle 50).

Tabelle 50: Ergebnisse der Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Evidenzsynthese nach Oxman und Guyatt [45]

Meta-Analysen	OG1	OG2	OG3	OG4	OG5	OG6	OG7	OG8	OG9	Gesamtpunkte
AHRQ 2008	+	+	+	-	+	+	+	+	+	5
OG1 bis OG9: Qualitätskriterien nach Oxman und Guyatt; +: Kriterium trifft zu; -: Kriterium trifft nicht zu; ?: unklar										

Im Bericht des **AHRQ 2008** fanden sich keine Angaben zu den Interessenkonflikten der Autoren.

Tabelle 51: Fragestellung und Methodik der systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT bei gemischten Indikationen

Systematische Übersicht / Fragestellung	Literaturrecherche	Ein- / Ausschlusskriterien, Studienselektion	Studienbewertung	Informationssynthese
AHRQ 2008 FDG-PET in 9 onkologischen Erkrankungen	<u>Quellen:</u> Medline, Embase, CENTRAL, Scopus <u>Suchstrategie:</u> für jede Erkrankung separat, keine Spracheinschränkungen, keine Filter für spezielle Studiendesigns <u>Zeitraum:</u> 2003 – 03/2008	<u>Einschlusskriterien:</u> >12 Patientinnen, englisch, u. a. Ovarialkarzinome (nicht weiter eingegrenzt), keine Einschränkungen bzgl. Studienmethodik, FDG-PET oder FDG-PET/CT <u>Ausschlusskriterien:</u> k. A. <u>Selektion:</u> Titel- und Abstractscreening wurde von einer Person, Volltextscreening von 2 Personen durchgeführt.	Nach den Kriterien des SIGN, die auf dem QUADAS-Instrument aufbauen	Meta-Analysen auf Basis der positiven und negativen Likelihood-ratios nach der Methode von DerSimonian und Laird (Modelle mit zufälligen Effekten)

5.7.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien aus der Evidenzsynthese

Aus dem Bericht des **AHRQ 2008** entsprachen 2 Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts und berichteten Ergebnisse aus gemischten Indikationen. Die Bewertung der Qualität dieser Primärstudien durch die Autoren des AHRQ-Berichts ist in Tabelle 12 dargestellt. Beide Studien werden nach den Kriterien des vorliegenden Berichts als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet angesehen.

5.7.2.3 Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte bei gemischten Indikationen aus der Evidenzsynthese

Die Studie von **Castellucci 2007** untersuchte die diagnostische Güte der FDG-PET/CT bei der Primärdiagnostik und beim Primärstaging und erzielte bei 50 Patientinnen eine Sensitivität von 87,5 % bei 0 % Spezifität.

Die Studie von **Grisaru 2002** untersuchte die diagnostische Güte der PET beim Primärstaging und bei der Rezidiverkennung von 18 Patientinnen mit Ovarialkarzinomen und erzielte eine Sensitivität von 92,9 % bei einer Spezifität von 100 % (vgl. Tabelle 52).

Eine Meta-Analyse der Ergebnisse dieser beiden Studien war nicht zuletzt wegen der unterschiedlichen Indikationen nicht sinnvoll.

Tabelle 52: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der PET und anderer Indextests bei gemischten Indikationen (Evidenzsynthesen)

Studie	Indikation	Indextest	Referenz-test	Anzahl Pat.	RP	FP	FN	RN	Sensitivität % (95 %-KI)a	Spezifität % (95 %-KI)a
Castellucci 2007	P + PS	FDG- PET/CT	H / B	50	28	18	4	0	87,5 % (71,0% bis 96,5%)	0 % (0,0 % bis 18,5 %)
Grisaru 2002	PS + R	FDG-PET	H / B / N	18	13	0	1	4	92,9 % (66,1 % bis 99,8 %)	100 % (39,8 % bis 100%)
P = Primärdiagnostik; PS = Primärstaging; R = Rezidiverkennung										

5.8 Zusammenfassung der Beleglage

Patientenrelevanter Nutzen

Der vorliegende Bericht verfolgte das Ziel, den patientenrelevanten Nutzen der Positronenemissionstomographie (PET bzw. PET/CT) bei Ovarialkarzinomen zu ermitteln. Sollten nicht genügend Studien in ausreichender Qualität zu dieser Fragestellung vorliegen, sollte als zweites Ziel die diagnostische und prognostische Güte der PET untersucht werden.

Durch die systematische Recherche nach publizierter Literatur konnte keine vergleichende Studie identifiziert werden, die eine Aussage zum patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen der PET bzw. PET/CT im Krankheitsbild der Ovarialkarzinome ermöglicht hätte. Auch die Suche in Kongressbänden und Studienregistern lieferte keine Hinweise auf noch laufende vergleichende Studien.

Diagnostische und prognostische Güte

Die Suche nach diagnostischen und prognostischen Studien erfolgte zweischrittig. Zunächst wurde systematisch nach methodisch hochwertigen Evidenzsynthesen gesucht, die vorhandene Studien in den jeweiligen Indikationen zusammenfassten. Diese Suche wurde durch eine weitere Recherche ergänzt, um Primärstudien zu identifizieren, die nach dem Einschlusszeitraum der eingeschlossenen Evidenzsynthesen publiziert wurden (Ergänzungsrecherche).

6 Evidenzsynthesen und 7 Primärstudien entsprachen den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Die Evidenzsynthesen enthielten insgesamt 31 Primärstudien, sodass der vorliegende Bericht auf insgesamt 38 Studien basiert (Primärdiagnostik [n = 4], Primärstaging [n = 2], Restaging [n = 4], Rezidiverkennung [n = 28], indikationsübergreifend [n = 2]; eine Studie liefert Daten zu 2 Indikationen).

Primärdiagnostik

Für die Indikation der Primärdiagnostik von Ovarialkarzinomen konnten 2 Primärstudien aus den Evidenzsynthesen und weitere 2 aus der Ergänzungsrecherche identifiziert werden. Der bivariat gepoolte Schätzer für die Sensitivität der FDG-PET/CT (**3 Studien**) lag bei 92,6 %, jener für die Spezifität bei 89,0 %. Als Referenztest dienten jeweils die Operationsergebnisse und die Histologie. Die Sensitivität der (nicht-integrierten) PET betrug in der Studie von **Kawahara 2004** 78,3 %, die Spezifität 86,7 %. Die Konfidenzintervalle dieser Schätzer waren aufgrund der geringen Fallzahlen relativ weit. Nur 1 der 4 Studien (**Nam 2010**) stellte Vergleiche zwischen der PET/CT, der Kombination aus CT und MRT sowie dem Doppler-Ultraschall an. Die PET/CT erzielte dabei eine Sensitivität von 91,7 % bei einer Spezifität von 92,0 %. Die Ergebnisse zur Kombination aus CT und MRT können aufgrund der hohen Anzahl fehlender Werte nicht interpretiert werden, weshalb keine Bewertung und Darstellung erfolgt. Der Doppler-Ultraschall hatte eine geringere Sensitivität (76,4 %) aber eine höhere Spezifität (94,4 %).

Primärstaging

2 Evidenzsynthesen enthielten für die Indikation Primärstaging insgesamt 1 Primärstudie. Diese entsprach allerdings nicht den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts, weil sie nur läsionsbasierte Angaben enthielt. Die Ergänzungsrecherche identifizierte 2 Primärstudien, die die diagnostische Güte der PET/CT beim Primärstaging untersuchten.

In der Studie von **Kitajima 2008b** wurden durch die PET/CT 34 von 40 Patientinnen in die korrekten Stadien eingeteilt (85 %). 3 Patientinnen (7,5 %) wurden aufgrund der PET zu hoch und 3 zu niedrig eingestuft. Im Vergleich dazu wurden durch die CT 27 (67,5 %) Patientinnen richtig, 5 (12,5 %) zu hoch und 8 (20,0 %) zu niedrig eingestuft.

Die Studie von **Nam 2010** untersuchte neben der Primärdiagnostik auch die diagnostische Güte der PET/CT beim primären Staging. Bei 71 von 91 Patientinnen (78,0 %) wurde durch die PET/CT das korrekte Stadium ermittelt. In 14 Fällen (15,4 %) wurde ein zu hohes Stadium, in 6 Fällen (6,6 %) ein zu niedriges Stadium diagnostiziert. Ein Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren fand in dieser Studie in der Indikation des Primärstaging nicht statt.

Restaging

Aus den 3 Evidenzsynthesen entsprachen 2 Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts und der Indikation des Restaging. Die nicht integrierte PET wies in der Studie von **Piccio 2003** eine Sensitivität von 69,2 % und eine Spezifität von 91,7 % auf. Die Sensitivität der PET/CT erreichte in der Studie von **Sironi 2004** einen Wert von 52,9 %, die Spezifität von 85,7 %. Auch hier dienten Operationsergebnisse und Histologie als Referenztest. Aufgrund der geringen Fallzahlen in beiden Studien waren die Präzisionen aller Schätzungen sehr gering und die Konfidenzintervalle entsprechend weit.

Die in diesen Studien angestellten Vergleiche zwischen der PET bzw. PET/CT (integriert oder Seite an Seite), der CT und dem CA 125 zeigten keine eindeutigen Unterschiede hinsichtlich der diagnostischen Güte.

In der Ergänzungsrecherche wurden weitere 2 Primärstudien identifiziert. Beide Studien waren als Prognosestudien angelegt, beide wiesen ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Anhand der Angaben der Studie von **Kurosaki 2006** („prognostic accuracy study“; Endpunkt 2-Jahres-Überleben) konnte die Sensitivität berechnet werden und erreichte einen Wert von 45,5 %. Die Spezifität lag bei 85,7 %. In der Prognosestudie von **Risum 2010** wurde die PET/CT eingesetzt, um das klinische Stadium IV vom Stadium III zu unterscheiden. In einem multivariaten Modell, welches neben dem Ergebnis der PET/CT (Stadium IV oder niedriger), die komplette chirurgische Tumorentfernung sowie eine Bewertung im Leistungsindex der Gynecologic Oncology Group (GOG) einschloss (>2), war die prognostische Aussagekraft der PET/CT nicht statistisch signifikant (keine Angabe zur Effektgröße).

In den beiden Studien fanden sich weder Vergleiche der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren noch Ergebnisse zu Subgruppen oder anderen Effektmodifikatoren.

Rezidiverkennung

Aus den 6 Evidenzsynthesen entsprachen 25 Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts in der Indikation der Rezidiverkennung. Darüber hinaus wurden über die Ergänzungsrecherche 2 weitere Primärstudien identifiziert. Von den 27 identifizierten Primärstudien wiesen 7 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Aus 7 Studien, die die PET/CT, und 4 Studien, die die PET direkt mit der Kombination aus CT und MRT verglichen, ließ sich eine bessere diagnostische Güte der PET erkennen. In drei Studien wurde die PET mit dem CA 125 direkt verglichen. Hier zeigte sich eine höhere Sensitivität der PET bei vergleichbarer Spezifität. Der direkte Vergleich zwischen PET/CT und CA 125 wurde nur in einer Studie angestellt und lieferte gleichwertige Ergebnisse zur diagnostischen Güte.

In den indirekten bivariaten Vergleichen erzielte die PET die höchste gepoolte Sensitivität (91,1 %) bei gleichzeitig hoher Spezifität (94,2 %). Die höchste gepoolte Spezifität erreichte das CA 125 (95,0 %) bei einer Sensitivität von 74,7 %. Die PET/CT erzielte geringfügig niedrigere Werte, als die nicht integrierte PET (Se = 90,3 %; Sp = 89,8 %). Die Kombination aus CT und MRT lieferte eine gepoolte Sensitivität von 66,1 % und eine Spezifität von 83,3 %.

Die indirekten bivariaten Analysen konnten keine Unterschiede in der diagnostischen Güte von PET und PET/CT finden. Im Vergleich zur CT in Kombination mit der MRT fiel die diagnostische Güte sowohl der PET als auch der PET/CT besser aus. Auf Grundlage des indirekten Vergleichs der PET mit dem CA 125 kann eine höhere diagnostische Güte der PET weder belegt, noch ausgeschlossen werden. Hier überlappten sich die Konfidenzregionen nur geringfügig. Der indirekte bivariate Vergleich zwischen der PET/CT und dem CA 125 konnte keinen Unterschied in der diagnostischen Güte zeigen.

Die univariaten Analysen deuten an, dass in Subgruppen von Patientinnen, in denen bereits ein Verdacht auf ein Rezidiv besteht, die Sensitivität der PET höher sein könnte als in gemischten Kollektiven.

Die Robustheit dieser gepoolten Ergebnisse wurde in mehreren Sensitivitätsanalysen bestätigt.

6 Diskussion

Mit der Darstellung physiologischer Prozesse im Körper liefert die PET komplementäre Informationen zur anatomischen Bildgebung durch die CT oder MRT, von der sich Ärzte und Patienten eine verbesserte Tumordiagnostik versprechen. Beim Einsatz der PET oder PET/CT bei Ovarialkarzinomen hofft man, Tumoren mit größerer Zuverlässigkeit zu diagnostizieren, in das korrekte Stadium einzuteilen, das Therapieansprechen besser beurteilen und mit höherer Gewissheit ein Rezidiv oder lokale bzw. Fernmetastasen diagnostizieren (oder ausschließen) zu können.

Eine genauere Diagnosestellung ist besonders dann relevant, wenn sich die weitere Behandlung ändert und in der Folge die Patientin ein besseres Überleben, eine verringerte Morbidität – durch die Erkrankung oder die Behandlung – oder eine bessere Lebensqualität bei gleichzeitig keiner relevanten Verschlechterung von Mortalität und Morbidität erzielt.

Die primäre Zielsetzung des vorliegenden Berichts war daher die Beschreibung des patientenrelevanten Nutzens, den Ärzte und Patientinnen von der Bildgebung mit der PET bzw. PET/CT im Vergleich zur konventionellen Diagnostik bei Ovarialkarzinomen erwarten können. Zu dieser Fragestellung konnte keine Studie gefunden und deshalb keine Aussage über patientenrelevante Endpunkte gemacht werden.

Der vorliegende Bericht stellt eine systematische Zusammenfassung der publizierten Literatur zur PET bzw. PET/CT bei der Primärdiagnostik, dem Primärstaging, dem Restaging und bei der Rezidivdiagnostik von Ovarialkarzinomen dar. In erster Linie wurde nach prospektiv geplanten, vergleichenden Studien gesucht, die eine Aussage zum patientenrelevanten Nutzen der PET oder PET/CT ermöglichen. Da solche Studien nicht identifiziert werden konnten, wurden auch die Ergebnisse prospektiver Kohortenstudien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte zusammengefasst. Bezüglich dieser Arbeiten wurde in erster Linie auf die Ergebnisse hochwertiger Evidenzsynthesen zurückgegriffen. Alle in den Bericht eingeschlossenen Studien und Evidenzsynthesen beschäftigten sich ausschließlich mit der diagnostischen und prognostischen Genauigkeit.

6.1 Studien zur Untersuchung des patientenrelevanten Nutzens

Im Krankheitsbild der Ovarialkarzinome fand sich keine vergleichende Studie, aus der eine Aussage zum direkt kausal bedingten patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen der PET oder PET/CT abgeleitet werden konnte. Auch die Suche in Studienregistern und Kongressbänden lieferte keine Hinweise auf aktuell laufende vergleichende Studien. Diese Tatsache ist vor allem vor dem Hintergrund der relativ hohen Inzidenz dieser Erkrankung (vgl. Abschnitt 1.2) und den bisher vorhandenen Therapiealternativen, die allesamt mit erheblichen kurzfristigen Einbußen in der Lebensqualität einhergehen, äußerst bedauerlich.

Die Ergebnisse von einarmigen, diagnostischen oder prognostischen Studien legen nahe, dass sich durch den Einsatz exakter Bildgebung möglicherweise eine besser dem jeweiligen

Stadium angepasste Therapie realisieren lässt [99,100] oder sich bei manchen Patientinnen unnötige invasive diagnostische Prozeduren vermeiden ließen („Second-look laparotomy“ [69,70]). In der Rezidivdiagnostik könnte die PET bzw. PET/CT dazu beitragen, Rückfälle früher zu erkennen bzw. diese von Narbengewebe zu unterscheiden. Insbesondere in Situationen, in denen der Tumormarker erhöht ist, die konventionelle Diagnostik jedoch negative oder unklare Befunde liefert, könnte die PET oder die PET/CT Klarheit schaffen [26]. Man hofft, dass dadurch auch im Rahmen der Rezidivbehandlung unnötige Operationen vermieden werden könnten [103,104].

Bisher gibt es jedoch keine sicheren Belege dafür, dass durch die Bildgebung mittels PET bzw. PET/CT diese Ziele tatsächlich erreicht werden. Die wenigen identifizierten Studien, die über Managementänderungen aufgrund der PET bzw. PET/CT berichteten, führten nicht aus, ob die PET-bedingten Behandlungsänderungen Effekte auf patientenrelevante Endpunkte hatten [67,100]. Außerdem fehlte diesen Studien ein Kontrollarm, aus dem sich ableiten ließ, wie es Patientinnen ohne den Einsatz der PET bzw. PET/CT ergangen wäre, d. h. ob die PET bzw. PET/CT zu adäquaten Managementänderungen geführt hat. Diese Problematik ist beispielsweise in der Studie von Risum et al. sehr platisch beschrieben:

“In the current study, we observed a significant change in clinical management because of PET/CT results, partly caused by an increase in the number of patients considered inoperable after PET/CT. It is a limitation of this study that we cannot be certain that all those patients were truly inoperable. PET/CT reduced the number of patients referred to secondary cytoreductive surgery; however, the value of PET/CT for selecting patients to complete secondary surgery cannot be calculated from this study because the secondary surgery was performed only 10 times on patients with recurrence and 5 patients considered operable after PET/CT withdrew from surgery” [104, S. 603f.].

Es ist zwar grundsätzlich plausibel, dass eine ausgedehntere oder gar vollständige Resektion von Tumorgewebe die Überlebenswahrscheinlichkeit erhöht [107,108]. Jedoch ist eine aggressivere Therapie auch mit mehr Nebenwirkungen verbunden. Nach Ansicht von Risum et al. ist bisher der Nutzen der sekundären tumorreduzierenden Operation bisher noch nicht ausreichend belegt und ist aktuell Gegenstand laufender Studien [104]. Solange dieses Erkenntnis noch fehlt, erscheint ein Nachdenken über den Nutzen der PET bzw. PET/CT zur Identifikation von Patientinnen, denen diese Operation „erspart“ werden könnte, nicht sinnvoll. Insbesondere aus nicht vergleichenden, diagnostischen Studien ist bezüglich dieser Frage keine valide Aussage zu erwarten.

Beim Restaging zeigt das Beispiel der Second-Look-Laparotomie, deren diagnostische Treffsicherheit sich wider Erwarten kaum auf Überlebensparameter auswirkte [109], dass ein Nachweis oder Ausschluss von Tumorgewebe nicht notwendigerweise für die Patientin vorteilhaft ist. Bildgebende Verfahren könnten in dieser Indikation in Zukunft möglicherweise Laparotomien ersparen. Aber auch hier sind die Fragen, ob die PET bzw. PET/CT

dafür grundsätzlich geeignet sind und ob diese metabolischen Verfahren tatsächlich besser sind, als beispielsweise die CT bzw. MRT, bisher ungeklärt.

Aus diesen Gründen ist es gerade im Krankheitsbild der Ovarialkarzinome dringend erforderlich, den patientenrelevanten Nutzen der Diagnostik mittels PET oder PET/CT in prospektiv geplanten, randomisiert kontrollierten Studien zu untersuchen [110].

6.2 Diagnostische und prognostische Güte der PET und PET/CT in den verschiedenen Indikationen

6.2.1 Primärdiagnostik, Primärstaging und Restaging

Für die Indikationen Primärdiagnostik, Primärstaging und Restaging konnten insgesamt nur 10 Studien identifiziert werden. Diese Studien unterscheiden sich stark hinsichtlich der jeweiligen Indikation, der Fragestellungen, der eingesetzten Technologien (PET oder PET/CT) der Studiendesigns (diagnostische Studien, „Prognostic accuracy“-Studien, Prognosestudien) und der untersuchten Patientinnenkollektive. Die Ergebnisse sind aufgrund der geringen Patientinnenzahlen mit einer erheblichen Unsicherheit behaftet. Zu keiner dieser Fragestellungen kann daher eine gesicherte Aussage zur diagnostischen oder prognostischen Güte der PET oder PET/CT getroffen werden. Die Forschung in diesen Indikationen kann daher aktuell als eher explorativ bezeichnet werden.

6.2.2 Rezidiverkennung

Allein anhand der Anzahl klinischer Studien lässt sich vermuten, dass die Indikation der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen offenbar mit den größten Hoffnungen der Anwender von PET- und PET/CT-Geräten verbunden ist, hier einen (zusätzlichen) Nutzen für die Patientinnen erzielen zu können. 26 der insgesamt (über alle Indikationen hinweg) 40 Studien, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden, befassten sich mit dieser Indikation. Im Rahmen der Rezidiverkennung lassen sich unterschiedliche Unterfragestellungen identifizieren:

1. PET oder PET/CT in der Verlaufskontrolle (ohne Verdacht auf ein Rezidiv)
2. PET oder PET/CT als zusätzliche Diagnostik (insbesondere bei ansteigenden Tumormarkerwerten und negativer oder unklarer konventioneller Diagnostik)
3. PET oder PET/CT als (teilweiser) Ersatz für die konventionelle Diagnostik

Ad 1.) Hier fanden sich 2 kleinere Subgruppenanalysen von Studien, die eigentlich gemischte Kollektive untersuchten (je 12 Patientinnen; vgl. Abbildung 5). Bei identischen Sensitivitäten von 67 % und Spezifitäten von 89 % in beiden Subgruppen scheint die PET den konventionellen Verfahren eher nicht überlegen zu sein. Auch hier sind aufgrund der geringen Patientinnenzahlen die Schätzungen sehr unpräzise und es erscheint nicht unwahrscheinlich, dass die aktuellen Ergebnisse durch jene neuerer Studien revidiert werden könnten.

Ad 2.) Das American College of Radiology (ACR) empfiehlt bei Frauen nach Primärbehandlung von Ovarialkarzinomen und Verdacht auf ein Rezidiv den Einsatz einer PET/CT, wenn die CT keinen klaren Befund zeigt [26]. Im vorliegenden Bericht ließen sich 3 Primärstudien zu dieser Fragestellung identifizieren. Alle drei untersuchten die diagnostische Güte der PET, keine die der PET/CT. Die Sensitivitäten dieser Studien reichen von 95 bis 100 % bei Spezifitäten zwischen 50 und 100 %. Die Studie mit der niedrigsten Spezifität (Jimenez-Bonilla 2000) schloss nur 14 Patientinnen ein. 2 dieser Patientinnen hatten kein Rezidiv, bei einer der beiden war die PET (fälschlicherweise) positiv. Dieser niedrige Wert ist daher mit großer Wahrscheinlichkeit ein Zufallsprodukt und könnte durch größere Studien verbessert werden.

Da bei positivem Marker und unklarer konventioneller Diagnostik kein anderes diagnostisches Verfahren zur Verfügung steht und mittels PET immerhin 9 von 10 Rezidiven in dieser Indikation korrekt diagnostiziert werden können, scheint eine weitere Erforschung dieser Fragestellung vielversprechend zu sein. Die größte der drei Studien ist jene von **Murakami et al. 2006**. Trotz der hohen Sensitivität und Spezifität dieser Studie bleibt die Frage unbeantwortet, wie die 4 falsch-negativen Patientinnen weiterbehandelt wurden und wie sich diese Behandlung auf patientenrelevante Endpunkte ausgewirkt haben könnte. Auch bleibt hier unklar, wie die Patientinnen ohne die PET weiter diagnostiziert und behandelt worden wären. Über den patientenrelevanten Nutzen der PET in dieser Indikation lässt sich daher keine Aussage treffen.

Ad 3.) Direkte Vergleiche zwischen der PET, der PET/CT und anderen bildgebenden Verfahren geben Auskunft darüber, welche diagnostische Güte mit der PET bzw. PET/CT als Substitut anderer Verfahren erzielt werden könnte. Aus den direkten Vergleichen (insgesamt 11 Studien: 7 Studien zu PET versus CT bzw. MRT, 4 Studien zu PET/CT versus CT bzw. MRT) zeigte sich ein diagnostischer Vorteil der PET bzw. PET/CT im Vergleich zu einer Kombination aus CT und MRT. 3 Studien legten einen diagnostischen Vorteil der PET gegenüber dem CA 125 nahe, ein weiterer direkter Vergleich deutet auf eine gleichwertige diagnostische Güte von PET/CT und CA 125 hin. Das CA 125 ist in seiner Aussagekraft jedoch ohnehin beschränkt, weil daraus keine Information zur Lokalisation des Rezidivs abzuleiten ist.

Dazu ist jedoch festzuhalten, dass mindestens 7 der 11 Studien, die einen direkten Vergleich anstellten, dies in Patientinnenkollektiven taten, in denen bereits ein Verdacht aufgrund der konventionellen Diagnostik (in den meisten Fällen wahrscheinlich ansteigendes CA 125) vorlag. Die diagnostische Überlegenheit der PET bzw. PET/CT konnte also hauptsächlich bei Patientinnen mit bereits vorliegendem Verdacht auf ein Rezidiv beobachtet werden. Lediglich die beiden unter Punkt 1 genannten Subgruppen zweier Studien untersuchten Patientinnen in der Nachbehandlung ohne Verdacht. Die Patientinnenzahlen sind hier zu gering, um die PET mit anderen Verfahren aussagekräftig vergleichen zu können. Das heißt also, dass trotz des diagnostischen Vorteils der PET bzw. PET/CT nicht auf die konventionelle Diagnostik verzichtet werden kann. Zumindest gibt es hierfür keine Evidenz aus klinischen Studien.

Auch die indirekten bivariaten Vergleiche stützen die Schlüsse aus den direkten Vergleichen: Die höchste gepoolte Sensitivität erzielte die PET (91,1 %) bei gleichzeitig hoher gepoolter Spezifität (94,2 %). Die höchste gepoolte Spezifität erreichte das CA 125 (95,0 %) bei einer gepoolten Sensitivität von 74,7 %. Die PET/CT erzielte geringfügig niedrigere Werte als die nicht integrierte PET (gepoolte Se = 90,3 %; gepoolte Sp = 89,8 %). Die Kombination aus CT und MRT lieferte eine gepoolte Sensitivität von 66,1 % und eine Spezifität von 83,3 %. Auch hier basieren viele der Auswertungen auf Kollektiven mit Verdacht auf Rezidive aus der konventionellen Diagnostik.

Fraglich bleibt jedoch, welcher Schluss sich aus diesen Ergebnissen für die klinische Praxis ziehen lässt. Die direkten Vergleiche bei Patientinnen mit Verdacht auf ein Rezidiv lassen die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT höher erscheinen, als jene der Kombination aus CT und MRT [111]. Ob diese diagnostischen Vorteile jedoch tatsächlich vorhanden sind und ob sie sich in einem adäquateren Management und schließlich in verbesserten patientenrelevanten Ergebnissen niederschlagen, ist derzeit noch ungewiss. Die Autoren vieler eingeschlossener Studien stimmen nämlich in der Auffassung überein, dass bisher nicht geklärt ist, ob und welche der vorhandenen Behandlungsmethoden bei diagnostizierten Rezidiven tatsächlich wirksam sind. Ebenfalls ungeklärt sei die Frage, ob eine frühere / präzisere Diagnostik tatsächlich einen Vorteil für die Patientinnen brächte [74,78]. Daher fordern auch sie den Nutznachweis der PET bzw. PET/CT in prospektiven, randomisiert-kontrollierten Studien [57,74].

6.3 Vergleich der PET mit der PET/CT

Aus den Studien, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden, lassen sich keine deutlichen Unterschiede zwischen der PET und der PET/CT bezüglich der Detektionsraten erkennen. Diese Tatsache kann mehrere Ursachen haben. Zum einen ist die integrierte PET/CT-Technologie noch jünger und es existieren daher noch deutlich weniger Studien zu dieser Technologie, als zur nicht integrierten PET. Dies könnte zu ungenaueren Schätzungen und daher in weniger Fällen zu signifikanten Unterschieden zur konventionellen Diagnostik geführt haben (vgl. z. B. Abbildung 16 mit Abbildung 17). Zum anderen fehlen direkte Vergleiche zwischen der PET und der PET/CT. Aus den eingeschlossenen Studien lassen sich nur indirekte Vergleiche ableiten. Diese liefern keinerlei Hinweise auf die Überlegenheit eines der Verfahren (vgl. Abbildung 13). Es ist daher nicht auszuschließen, dass insbesondere im Rahmen der Rezidiverkennung der morphologische Informationsgewinn durch die PET/CT keinen diagnostischen Vorteil bringt. Diese Frage sollte in zukünftigen Studien anhand direkter Vergleiche von PET und PET/CT weiter untersucht werden.

6.4 Vergleich mit den Ergebnissen hochwertiger Evidenzsynthesen

Alle 6 systematisch identifizierten Evidenzsynthesen genügten den Mindestanforderungen an systematischen Übersichten und wurden in den vorliegenden Bericht eingeschlossen. Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Evidenzsynthesen mit den Ergebnissen des vorliegenden Berichts verglichen werden.

Primärdiagnostik

Die Indikation der Primärdiagnostik wurde nur von 1 der 6 Evidenzsynthesen untersucht (**AHRQ 2008**). Dieser Bericht identifizierte die beiden Studien des vorliegenden Berichts zu dieser Indikation. Die Ergebnisse wurden nicht gepoolt, zur Indikation der Primärdiagnostik wurden von den Autoren keine Schlussfolgerungen abgeleitet.

Primärstaging

Zum Primärstaging wurde in 2 Berichten (**AHRQ 2008** und **AETS 2006**) dieselbe Studie identifiziert, deren Ergebnisse auf läSIONsbasierten Angaben beruhen. Der Bericht des AHRQ 2008 nimmt zu dieser Indikation nicht weiter Stellung. Der Bericht des AETS ordnet diese Studie der Indikation der Rezidiverkennung zu und diskutiert ihre Ergebnisse gemeinsam mit diversen Studien zu dieser Indikation.

Im vorliegenden Bericht wurden darüber hinaus 2 weitere Studien identifiziert, die die korrekte Stadieneinteilung mittels PET/CT mit der finalen histologischen Untersuchung verglichen. Nur eine dieser Studien stellte einen Vergleich der PET/CT mit der CT an. Hier zeigt sich eine Überlegenheit der PET/CT bezüglich der korrekten Stadieneinteilung. Die Ergebnisse basieren allerdings nur auf 40 Patientinnen und sind daher eher unpräzise.

Restaging

Aus 3 Evidenzsynthesen (**AHRQ 2008**, **Gu 2009** und **AETS 2006**) entsprachen 2 Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts in der Indikation des Restaging. Die in diesen Studien angestellten Vergleiche zwischen der PET bzw. PET/CT (integriert oder Seite an Seite), der CT und dem CA 125 zeigen keine eindeutigen Unterschiede hinsichtlich der diagnostischen Güte. Im AHRQ-2008- und im AETS-2006-Bericht wurden die Ergebnisse zum Restaging nicht weiter thematisiert. In der Meta-Analyse von Gu 2009 wurden die beiden Studien der Indikation der Rezidiverkennung zugeordnet.

Im vorliegenden Bericht wurden 2 weitere Primärstudien zum Restaging identifiziert. Beide Studien waren als Prognosestudien angelegt, beide wiesen ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Eine der Studien konnte in einem multivariaten Modell keinen prognostischen Vorteil der PET nachweisen. Die andere Studie lieferte eine verhältnismäßig geringe diagnostische Güte.

Rezidiverkennung

Alle 6 identifizierten Evidenzsynthesen untersuchten diese Fragestellung. Da die Einschlusszeiträume und Einschlusskriterien dieser Evidenzsynthesen sich teilweise deutlich von jenen des vorliegenden Berichts unterscheiden, erscheint ein Vergleich der Ergebnisse zur diagnostischen Güte nicht angemessen. In Tabelle 53 sind die Schlussfolgerungen der eingeschlossenen Evidenzsynthesen zur PET bzw. PET/CT bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen zusammengefasst.

Insgesamt äußerten sich die Autoren dieser Arbeiten eher zurückhaltend zum Nutzen, wobei 4 der 6 Schlussfolgerungen insbesondere bei Patientinnen mit Verdacht auf ein Rezidiv einen

potenziellen Nutzen erwarteten. Mehrfach wurden qualitativ hochwertigere Studien, in einem Fall sogar prospektiv vergleichende Studien mit patientenrelevanten Endpunkten gefordert (AHRQ 2004). In Tabelle 53 sind die Schlussfolgerungen der Autoren der 6 eingeschlossenen Evidenzsynthesen zusammengefasst.

Tabelle 53: Fazit der eingeschlossenen Evidenzsynthesen zur Rezidiverkennung bei Ovarialkarzinomen

Evidenzsynthese	Fazit zur Indikation der Rezidiverkennung bei Ovarialkarzinomen
AHRQ 2004	PET eignet sich nicht zur Routine-Nachsorge. Bei Patientinnen mit erhöhtem Tumormarker und negativer oder unklarer konventioneller Diagnostik könnte die PET hilfreich sein. Prospektive vergleichende Studien mit patientenrelevanten Endpunkten werden gefordert.
AHRQ 2008	Nutzen der PET und PET/CT wird anhand der aggregierten Daten zur diagnostischen Güte attestiert.
Ruiz-Hernandez 2005	PET hat eine hohe Sensitivität und moderate Spezifität bei der Entdeckung von Rezidiven. Es wird erwartet, dass die integrierte PET/CT noch bessere Ergebnisse erzielt.
Gu 2009	PET könnte eine nützliche Ergänzung zu aktuellen Techniken in der Nachbeobachtung sein, insbesondere für Patientinnen mit steigenden Tumormarkern und negativer Bildgebung in CT und MRT. Bezogen auf die diagnostische Güte könnte die CT nur einen geringen zusätzlichen Nutzen zur integrierten PET/CT haben.
availa-t 2004	Aufgrund der geringen Studien- und Berichtsqualität lassen sich keine Schlussfolgerungen zur PET in der Rezidivdiagnostik ziehen. Bei Patientinnen mit Verdacht auf ein Rezidiv sind die Sensitivität und der positiv-prädiktive Wert der PET höher als diese Kennwerte anderer diagnostischer Verfahren.
AETS 2006	Die meisten Studien sind von geringer Qualität, daher ist eine Schlussfolgerung nicht möglich. Bei der Rezidiverkennung ist die diagnostische Güte der PET höher als diejenige der CT.

6.5 Vergleich mit den Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Ovarialkarzinomen

Im Abschnitt 1.9 wurden die Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Ovarialkarzinomen zusammengefasst.

Weder die International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIIG OCCC 2004) noch die interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe erwähnen die PET im Rahmen der Diagnostik von Ovarialkarzinomen.

Die ESMO 2009 (aktualisiert 2010) gibt für das initiale Staging keine Empfehlung ab. Für die Diagnostik kleiner operabler Rezidive könnte die PET laut dieser Empfehlung besser sein als die CT [4]. Aus der Publikation dieser Empfehlung wird jedoch nicht ersichtlich, auf welchen Studien diese Empfehlungen basieren.

Cancer Care Ontario empfiehlt den Einsatz der PET bzw. PET/CT in keiner Indikation bei Ovarialkarzinomen [25]. In dieser Empfehlung sind die zugrunde liegenden Studien dokumentiert und sind in den Indikationen Primärdiagnostik, Primärstaging, und Restaging weitestgehend deckungsgleich mit jenen aus dem vorliegenden Bericht.

In der Indikation der Rezidiverkennung werden der Empfehlung weniger Studien zugrundegelegt und auch retrospektive Studien berücksichtigt. Der Einsatz der PET bei der Rezidiverkennung wird mit folgenden Argumenten abgelehnt [25: 3]:

- PET hat eine relativ hohe diagnostische Güte bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen. Die Auswirkung dieser Diagnostik auf die Behandlung ist von der jeweiligen Behandlungsphilosophie abhängig. Bei ansteigenden Werten des Tumormarkers CA 125 kann die PET ein Rezidiv in vielen Fällen bestätigen, wenn die körperliche Untersuchung und die CT keine Anzeichen für ein Rezidiv liefern. Viele Onkologen empfehlen jedoch alleine aufgrund der Bildgebung keine erneute Chemotherapie. Da bisher keine Daten dazu vorliegen, ob bei negativer konventioneller Bildgebung und positiver PET eine Verlängerung des Überlebens oder eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden können, ist der Nutzen der PET-Diagnostik in diesen Fällen fraglich. Genauso fraglich ist der Nutzen einer erneuten Chemotherapie bei negativem CA 125 und positiver PET.
- Es gibt keine Evidenz für den Nutzen einer PET in der Rezidiverkennung, wenn eine chirurgische Entfernung nicht infrage kommt.
- PET könnte nützlich sein in einer Subgruppe von Patientinnen, die einen solitären Knoten in der CT aufweisen und für eine weitere tumorreduzierende Operation infrage kommen. Wenn in der PET jedoch mehrere Läsionen identifiziert werden, was häufiger vorkommt, kommt die Operation meist nicht mehr in Betracht.

Die letzten beiden Argumente sind nicht eindeutig den zitierten Studien zuzuordnen.

Die American College of Radiology konstatiert, dass der Einsatz in der Primärdiagnostik und beim Primärstaging aktuell noch ungeklärt sei [26]. Sie empfiehlt jedoch den Einsatz von integrierten PET/CT-Geräten in Fällen, in denen ein klinischer Verdacht besteht, die CT jedoch keinen Befund liefert. Die Second-look Laparotomie wäre angesichts dieser hohen diagnostischen Güte bildgebender Verfahren nicht mehr zeitgemäß.

Die Onko-PET Konsensuskonferenz [112] empfiehlt den Einsatz der PET bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen mit dem Empfehlungsgrad 2 („Nützlich in Einzelfällen“). Im Empfehlungstext wird jedoch konstatiert, dass bei gynäkologischen Tumoren mit Ausnahme des Brustkrebses keine ausreichende Evidenz aus klinischen Studien zum Nutznachweis der FDG-PET vorliege.

Die European Society of Urogenital Radiology (ESUR) konstatiert, dass der Nutzen einer präoperativen PET/CT beim Staging noch nicht geklärt sei [113]. Bei der Rezidiverkennung, insbesondere bei steigenden CA 125-Werten und negativer konventioneller Bildgebung, wird die PET/CT jedoch als potenziell nützlich beschrieben. Die ESUR stützt sich dabei auf die in den vorliegenden Bericht eingeschlossene Meta-Analyse von Gu 2009 [61].

6.6 Strahlenschutzüberlegungen

Ein wichtiger Aspekt der PET-Diagnostik ist die Reduktion der Strahlenbelastung im Vergleich zu konventionellen bildgebenden Verfahren. Eine Reduktion der Strahlendosis wird jedoch nur dann erzielt, wenn die PET bzw. PET/CT andere diagnostische Verfahren ersetzt, deren Strahlenbelastung höher ist. In den meisten hier identifizierten Studien wird die PET bzw. PET/CT jedoch als zusätzliche Diagnostik („add-on“) eingesetzt. Die Strahlenbelastung der Diagnostik kann in diesen Fällen daher insgesamt nur zunehmen.

Eine Reduktion der Strahlenbelastung ist darüber hinaus nur in den Fällen für die Patientinnen relevant, in denen sie nicht mit Verschlechterungen anderer patientenrelevanter Endpunkte einhergeht. Die Effekte der Diagnostik auf patientenrelevante Endpunkte sind jedoch nur in vergleichenden Studien messbar.

Es fand sich keine Studie, die den patientenrelevanten Nutzen unterschiedlicher diagnostischer Alternativen gegen ihren strahlenbedingten Schaden abwägt. Hier besteht noch Forschungsbedarf. Solange derartige Studien nicht vorliegen, kann aus der alleinigen Aussage, dass die PET oder die (Low-dose)-PET/CT mit weniger Strahlenbelastung verbunden ist als beispielsweise die CT, nicht unmittelbar auf einen größeren Nutzen dieser Technologie geschlossen werden.

6.7 Allgemeine methodische Probleme

Eine mögliche Limitation des vorliegenden Berichts liegt in der genauen Festlegung der Indikation sowohl in den Primärstudien als auch in den Evidenzsynthesen. Häufig werden in Synthesen die Primärstudien nicht der richtigen Indikation zugeordnet. So wurden beispielsweise die Arbeiten von **Sironi 2004** und **Piccio 2003** in der Meta-Analyse von **Gu 2009** der Indikation der Rezidiverkennung zugeordnet. Aber auch innerhalb der 4 Hauptindikationen (Primärdiagnostik, Primärstaging, Restaging und Rezidivdiagnostik) gibt es häufig genauere Unterteilungen, die wesentliche Unterschiede bezüglich der Patientinnenspektren aufweisen. Beispielsweise ist es entscheidend, ob bei Patientinnen „mit Verdacht auf Rezidiv“ dieser Verdacht aufgrund eines ansteigenden Tumormarkers, oder aufgrund der konventionellen Bildgebung entstanden ist. Insbesondere in den Fällen, in denen bei erhöhtem Tumormarker die konventionelle Bildgebung keine klaren Ergebnisse liefert, liegt eine starke Selektion der Patientinnen vor. In dieser Gruppe ist der Vergleich der PET bzw. PET/CT mit der konventionellen Bildgebung eigentlich nicht mehr sinnvoll, da sie ja qua Einschlusskriterien nur aus Patientinnen besteht, bei denen die konventionelle Bildgebung nicht ausreichend funktioniert hat. In dieser Indikation stellt sich daher nur die Frage des

(Zusatz-)Nutzens der PET bzw. PET/CT (als „add-on“) zur konventionellen Bildgebung. Die genauen Indikationen bzw. Einschlusskriterien werden jedoch nur in den wenigsten Fällen klar dokumentiert. Aussagen wie „PET im Rahmen der Nachsorge“ oder „bei Patientinnen mit Verdacht auf ein Rezidiv“ finden sich in den meisten Arbeiten. Daher wird die Aggregation von Studienergebnissen schwierig und unpräzise. Bei zukünftigen Studien wäre es daher wünschenswert, diese Daten genau zu dokumentieren.

Die häufig geringe Berichtsqualität vorhandener Studien erwies sich als generelles Problem im Rahmen der Fragestellung des vorliegenden Berichts. Häufig waren Studien nur unzureichend beschrieben und es ging nicht genau aus ihnen hervor, ob es sich um ein prospektives oder um ein retrospektives Design handelte. Ebenso wenig konnte vielen Arbeiten entnommen werden, welche Grenzwerte verwendet wurden, inwieweit die Index- und Referenztests untereinander verblindet befundet wurden oder zu welchen Zeitpunkten im Therapieverlauf die PET bzw. die PET/CT, andere Indextests und die Referenzdiagnostik durchgeführt wurden. Insbesondere bei schnell wachsenden Tumoren können nämlich durch inadäquate Abstände zwischen Erstbehandlung, Indextest 1 / Indextest 2 und Referenztest erhebliche Verzerrungen hervorgerufen werden (disease progression bias) [42]. Insgesamt wäre daher eine präzisere Beschreibung des Studiendesigns für das Verständnis, aber auch die weitere quantitative Zusammenfassung zukünftiger Studien sehr hilfreich.

7 Fazit

Der Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Ovarialkarzinomen ist nicht belegt.

Zu der 2. Fragestellung des Berichts, der diagnostischen und prognostischen Güte, konnten aus 6 eingeschlossenen Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche insgesamt 38 Primärstudien eingeschlossen werden.

Zu den Indikationen Primärdiagnostik, Primärstaging und Restaging 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.

Aus 11 Studien, die die PET bzw. PET/CT direkt mit einer Kombination aus CT und MRT bei der Rezidiverkennung verglichen, zeigte sich eine bessere diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT. Die meisten dieser Studien wurden bei Patientinnen mit Verdacht auf ein Rezidiv (steigender Tumormarker oder positive bzw. unklare konventionelle Bildgebung) durchgeführt. Zur Rezidiverkennung bei Patientinnen ohne Verdacht ist die Testgüte der PET bzw. PET/CT gegenüber der morphologischen Bildgebung bisher nicht ausreichend untersucht. Ob die bessere diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT bei Patientinnen mit Verdacht auf ein Rezidiv auch zu einer Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte führt, ist bisher nicht untersucht.

Weitere methodisch hochwertige Studien sind dringend erforderlich, um den patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der PET bzw. PET/CT (speziell bei der Rezidivdiagnostik) von Ovarialkarzinomen verlässlich bewerten zu können. Bisher konnten weder laufende noch abgeschlossene vergleichende Studien zum patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Ovarialkarzinomen identifiziert werden.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Eingeschlossene Evidenzsynthesen

Agency for Healthcare Research and Quality. Positron emission tomography for nine cancers (bladder, brain, cervical, kidney, ovarian, pancreatic, prostate, small cell lung, testicular): technology assessment report; project ID: PETC1207 [online]. 01.12.2008 [Zugriff: 01.10.2010]. URL: <http://www.cms.gov/determinationprocess/downloads/id54TA.pdf>.

Gu P, Pan LL, Wu SQ, Sun L, Huang G. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2009; 71(1): 164-174.

Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97(1): 183-191.

Lema LV, Garcia Caeiro A. Diagnostic accuracy and clinical usefulness of Positron Emission Tomography (PET) in breast and ovarian cancer recurrence [Spanisch] [online]. In: 090406 Cochrane(HTA). 2004 [Zugriff: 23.05.2011]. URL: http://www.sergas.es/gal/Servicios/docs/AvaliacionTecnoloXias/PET-INF2004_01.pdf.

Matchar DB, Kulasingam SL, Havrilesky L, Mann LO, Myers ER, McCrory DC et al. Positron emission testing for six cancers (brain, cervical, small cell lung, ovarian, pancreatic and testicular) [online]. 12.02.2004 [Zugriff: 20.10.2010]. URL: <http://www.cms.gov/determinationprocess/downloads/id21TA.pdf>.

Rodriguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Alcazar Alcazar R. Use of FDG-PET in clinical situations not addressed in the monitorized use of this technology: IPE-06/49 [Spanisch]. Madrid: Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias; 2006. URL: http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/AETS_49.pdf.

Ruiz-Hernandez G, Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Lapena-Gutierrez L, Carreras-Delgado JL. Meta-analysis of the diagnostic efficacy of FDG-PET in patients with suspected ovarian cancer recurrence [Spanisch]. *Rev Esp Med Nucl* 2005; 24(3): 161-173.

Eingeschlossene Primärstudien (Ergänzungsrecherche)

Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Domeki Y, Kaji Y, Fukasawa I et al. Performance of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in the diagnosis of recurrent ovarian cancer: comparison with integrated FDG-PET/non-contrast-enhanced CT and enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(8): 1439-1448.

Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y, Fukasawa I, Inaba N et al. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(10): 1912-1920.

Kurosaki H, Oriuchi N, Okazaki A, Tamaki T, Uki A, Izuta M et al. Prognostic value of FDG-PET in patients with ovarian carcinoma following surgical treatment. *Ann Nucl Med* 2006; 20(3): 171-174.

Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, Kim JW, Kim JH, Kim S et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol* 2010; 116(3): 389-394.

Risum S, Hogdall C, Loft A, Berthelsen AK, Hogdall E, Nedergaard L et al. Does the use of diagnostic PET/CT cause stage migration in patients with primary advanced ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2010; 116(3): 395-398.

Risum S, Hogdall C, Markova E, Berthelsen AK, Loft A, Jensen F et al. Influence of 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography on recurrent ovarian cancer diagnosis and on selection of patients for secondary cytoreductive surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(4): 600-604.

Yamamoto Y, Oguri H, Yamada R, Maeda N, Kohsaki S, Fukaya T. Preoperative evaluation of pelvic masses with combined 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 102(2): 124-127.

9 Literatur

1. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2003-2004: Häufigkeiten und Trends. Berlin: RKI; 2008. URL: <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/kid2008.pdf>.
2. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-O-3: internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie; 3. Revision [online]. 13.10.2009 [Zugriff: 09.12.2009]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icdo3/index.htm>.
3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM Version 2009: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision; German Modification; Version 2009 [online]. 24.09.2008 [Zugriff: 11.01.2010]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2009/index.htm>.
4. Aebi S, Castiglione M. Epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl 2): ii14-ii16.
5. Vasen HF, Tesfay E, Boonstra H, Mourits MJ, Rutgers E, Verheyen R et al. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. *Eur J Cancer* 2005; 41(4): 549-554.
6. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, Flanagan A, Arnout L, Merrett S et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res* 2004; 10(7): 2473-2481.
7. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302(5645): 643-646.
8. Morch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH, Kruger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009; 302(3): 298-305.
9. Brinton LA, Moghissi KS, Scoccia B, Westhoff CL, Lamb EJ. Ovulation induction and cancer risk. *Fertil Steril* 2005; 83(2): 261-274.
10. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls. *Lancet* 2008; 371(9609): 303-314.
11. Horn-Ross PL, Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 U.S. case-control studies; VI: nonepithelial cancers among adults. *Epidemiology* 1992; 3(6): 490-495.
12. Sanchez-Zamorano LM, Salazar-Martinez E, Escudero-de los Rios P, Gonzalez-Lira G, Flores-Luna L, Lazcano-Ponce EC. Factors associated with non-epithelial ovarian cancer

among Mexican women: a matched case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13(6): 756-763.

13. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review, 1975-2006 [online]. 29.05.2009 [Zugriff: 11.12.2009]. URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006.

14. Gondos A, Arndt V, Holleczeck B, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. Cancer survival in Germany and the United States at the beginning of the 21st century: an up-to-date comparison by period analysis. *Int J Cancer* 2007; 121(2): 395-400.

15. Kaku T, Ogawa S, Kawano Y, Ohishi Y, Kobayashi H, Hirakawa T et al. Histological classification of ovarian cancer. *Med Electron Microsc* 2003; 36(1): 9-17.

16. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Ed). TNM classification of malignant tumours. New York: Wiley-Blackwell; 2009.

17. Denny L, Hacker NF, Gori J, Jones HW III, Ngan HYS, Pecorelli S. Staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecologic cancers [online]. 10.10.2006 [Zugriff: 11.01.2010]. URL: http://www.rho.org/files/FIGO_Clinical_practice_guidelines_2000.pdf.

18. Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA* 2004; 291(22): 2705-2712.

19. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(8): 826-831.

20. Colombo N, Peiretti M, Castiglione M. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20(Suppl 4): iv24-iv26.

21. Deutsche Forschungsgemeinschaft. PET-CT [online]. 09.02.2005 [Zugriff: 20.10.2009]. URL: http://www.dfg.de/forschungsfoerderung/wissenschaftliche_infrastruktur/wgi/download/pet_ct_stellungnahme_050209.pdf.

22. Kadrmas DJ, Casey ME, Conti M, Jakoby BW, Lois C, Townsend DW. Impact of time-of-flight on PET tumor detection. *J Nucl Med* 2009; 50(8): 1315-1323.

23. Du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005; 16(Suppl 8): 7-12.

24. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren [online]. 05.2007 [Zugriff: 05.01.2010]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/11/032-035.htm>.
25. Prefontaine M, Walker-Dilks C. PET imaging in ovarian cancer: recommendations; summary [online]. 19.01.2009 [Zugriff: 04.01.2010]. URL: <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=43149>.
26. American College of Radiology. ACR appropriateness criteria: staging and follow-up of ovarian cancer [online]. 2009 [Zugriff: 11.01.2010]. URL: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonWomensImaging/StagingandFollowUpofOvarianCancerDoc10.aspx.
27. 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.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 28.01.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Adenokarzinom des Pankreas, malignem Melanom, Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und Knochen- und Weichteiltumoren; Berichtsplan; Aufträge: D06-01E-K [online]. 05.07.2010 [Zugriff: 12.01.2010]. URL: https://www.iqwig.de/download/D06-01_E-K_Berichtsplan_PET_bei_onkologischen_Indikationen_.pdf.
30. How to read clinical journals; II: to learn about a diagnostic test. Can Med Assoc J 1981; 124(6): 703-710.
31. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making 1991; 11(2): 88-94.
32. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. J Clin Chem Clin Biochem 1990; 28(12): 873-879.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 18.04.2006 [Zugriff: 22.08.2007]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-83/VerfO_2006-04-18.pdf.
34. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. J Clin Epidemiol 2009; 62(4): 364-373.

35. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 1-12.
36. 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.
37. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA* 2000; 283(15): 2008-2012.
38. Cheran SK, Herndon JE, Patz EF. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 44(3): 317-325.
39. Kirby AM, George MN. The role of FDG PET in the management of lymphoma: practical guidelines. *Nucl Med Commun* 2007; 28(5): 355-357.
40. Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. *Health Technol Assess* 2004; 8(25): 1-234.
41. 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.
42. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Glas AS, Bossuyt PM, Kleijnen J. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140(3): 189-202.
43. Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. *Biostatistics* 2001; 2(3): 249-260.
44. Jadad AR, Murray WE. *Randomized controlled trials: questions, answers and musings*. Malden: Blackwell; 2007.
45. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
46. 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.

47. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151(4): 264-269, W64.
48. Hayden JA, Cote P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med* 2006; 144(6): 427-437.
49. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ* 2001; 323(7306): 224-228.
50. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
51. 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.
52. Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *CMAJ* 1997; 156(10): 1411-1416.
53. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
54. Rutter CM, Gatsonis CA. A hierarchical regression approach to meta-analysis of diagnostic test accuracy evaluations. *Stat Med* 2001; 20(19): 2865-2884.
55. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
56. Krug B, Crott R, Lonneux M, Baurain JF, Pirson AS, Vander Borgh T. Role of PET in the initial staging of cutaneous malignant melanoma: systematic review. *Radiology* 2008; 249(3): 836-844.
57. Agency for Healthcare Research and Quality. Positron emission tomography for nine cancers (bladder, brain, cervical, kidney, ovarian, pancreatic, prostate, small cell lung, testicular): technology assessment report; project ID: PETC1207 [online]. 01.12.2008 [Zugriff: 01.10.2010]. URL: <http://www.cms.gov/determinationprocess/downloads/id54TA.pdf>.
58. Musto A, Rampin L, Nanni C, Marzola MC, Fanti S, Rubello D. Present and future of PET and PET/CT in gynaecologic malignancies. *Eur J Radiol* 2011; 78(1): 12-20.
59. 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.

60. Rodriguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Alcazar Alcazar R. Use of FDG-PET in clinical situations not addressed in the monitorized use of this technology: IPE-06/49 [Spanisch]. Madrid: Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias; 2006. URL: http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/AETS_49.pdf.
61. Gu P, Pan LL, Wu SQ, Sun L, Huang G. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2009; 71(1): 164-174.
62. Matchar DB, Kulasingam SL, Havrilesky L, Mann LO, Myers ER, McCrory DC et al. Positron emission testing for six cancers (brain, cervical, small cell lung, ovarian, pancreatic and testicular) [online]. 12.02.2004 [Zugriff: 20.10.2010]. URL: <http://www.cms.gov/determinationprocess/downloads/id21TA.pdf>.
63. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97(1): 183-191.
64. Ruiz-Hernandez G, Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Lapena-Gutierrez L, Carreras-Delgado JL. Meta-analysis of the diagnostic efficacy of FDG-PET in patients with suspected ovarian cancer recurrence [Spanisch]. *Rev Esp Med Nucl* 2005; 24(3): 161-173.
65. Lema LV, Garcia Caeiro A. Diagnostic accuracy and clinical usefulness of Positron Emission Tomography (PET) in breast and ovarian cancer recurrence. Santiago de ComPostela: Galician Agency for Health Technology Assessment; 2004. (Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; Band 41). URL: http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/41PET-TAC.pdf.
66. Flynn K, Adams E, Anderson D. Positron emission tomography [online]. 10.1996 [Zugriff: 23.05.2011]. URL: <http://www.va.gov/VATAP/docs/PositronEmissionTomography1996tporm.pdf>.
67. Risum S, Hogdall C, Loft A, Berthelsen AK, Hogdall E, Nedergaard L et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; 105(1): 145-149.
68. Kawahara K, Yoshida Y, Kurokawa T, Suzuki Y, Nagahara K, Tsuchida T et al. Evaluation of positron emission tomography with tracer 18-fluorodeoxyglucose in addition to magnetic resonance imaging in the diagnosis of ovarian cancer in selected women after ultrasonography. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28(4): 505-516.
69. Sironi S, Messa C, Mangili G, Zangheri B, Aletti G, Garavaglia E et al. Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer: correlation with histologic findings. *Radiology* 2004; 233(2): 433-440.

70. Picchio M, Sironi S, Messa C, Mangili G, Landoni C, Gianolli L et al. Advanced ovarian carcinoma: usefulness of [¹⁸F]FDG-PET in combination with CT for lesion detection after primary treatment. *Q J Nucl Med* 2003; 47(2): 77-84.
71. Chung HH, Jo H, Kang WJ, Kim JW, Park NH, Song YS et al. Clinical impact of integrated PET/CT on the management of suspected cervical cancer recurrence. *Gynecol Oncol* 2007; 104(3): 529-534.
72. Gu X, Lou G, Zhang JW, Huang ZL. The application of ¹⁸F-FDG-PET to diagnose the recurrence of ovarian cancer [Chinesisch]. *Chin J Trauma Disability Med* 2007; 15(3): 24-26.
73. Zhao J, Guan YH, Zuo CT, Hua FC, Lin XT. Value of ¹⁸F-FDG PET/CT imaging in detection of postoperative recurrent or metastasis of ovarian cancer [Chinesisch]. *Bull Chin Cancer* 2007; 16(3): 187-189.
74. Murakami M, Miyamoto T, Iida T, Tsukada H, Watanabe M, Shida M et al. Whole-body positron emission tomography and tumor marker CA125 for detection of recurrence in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(Suppl 1): 99-107.
75. Simcock B, Neesham D, Quinn M, Drummond E, Milner A, Hicks RJ. The impact of PET/CT in the management of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103(1): 271-276.
76. Hauth EA, Antoch G, Stattaus J, Kuehl H, Veit P, Bockisch A et al. Evaluation of integrated whole-body PET/CT in the detection of recurrent ovarian cancer. *Eur J Radiol* 2005; 56(2): 263-268.
77. Nanni C, Rubello D, Farsad M, De Iaco P, Sansovini M, Erba P et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in the evaluation of recurrent ovarian cancer: a prospective study on forty-one patients. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(7): 792-797.
78. Takekuma M, Maeda M, Ozawa T, Yasumi K, Torizuka T. Positron emission tomography with ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 2005; 10(3): 177-181.
79. Bristow RE, Del Carmen MG, Pannu HK, Cohade C, Zahurak ML, Fishman EK et al. Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. *Gynecol Oncol* 2003; 90(3): 519-528.
80. Chen WY, Zhou Q, Zhou ZH. The role of ¹⁸F-FDG PET imaging in monitoring recurrent and metastatic ovarian cancer [Chinesisch]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine* 2003; 23(2): 77-79.

81. Ding XL, Shen K, Lang JH, Wu M, Huang HF, Pan LY et al. Role of positron emission tomography in diagnosis of recurrent ovarian cancer [Chinesisch]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2003; 38(11): 667-669.
82. Chang WC, Hung YC, Kao CH, Yen RF, Shen YY, Lin CC. Usefulness of whole body positron emission tomography (PET) with 18F-fluoro-2-deoxyglucose (FDG) to detect recurrent ovarian cancer based on asymptotically elevated serum levels of tumor marker. *Neoplasma* 2002; 49(5): 329-333.
83. Garcia-Velloso MJ, Lopez G, Galan MJ, Meirino R, Marti JM, Boan J et al. Clinical value of positron emission tomography with F-18-FDG in the follow up of patients with cancer of the ovary [Spanisch]. *An Sist Sanit Navar* 2002; 25(1): 21-29.
84. Torizuka T, Nobezawa S, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H et al. Ovarian cancer recurrence: role of whole-body positron emission tomography using 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy- D-glucose. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(6): 797-803.
85. Zhu X, Shen K, Lang J, Wu M, Huang H, Pan L. Role of positron emission tomography in detecting recurrent epithelial ovarian carcinomas [Chinesisch]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2002; 37(6): 356-358.
86. Jadvar H, Tatlidil R, Conti PS. FDG-PET in the evaluation of recurrent ovarian cancer. *J Nucl Med* 2001; 42(5 Suppl): 286P.
87. Nakamoto Y, Saga T, Ishimori T, Mamede M, Togashi K, Higuchi T et al. Clinical value of positron emission tomography with FDG for recurrent ovarian cancer. *Am J Roentgenol* 2001; 176(6): 1449-1454.
88. Yen RF, Sun SS, Shen YY, Changlai SP, Kao A. Whole body positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. *Anticancer Res* 2001; 21(5): 3691-3694.
89. Jimenez-Bonilla J, Maldonado A, Morales S, Salud A, Zomeno M, Roman J et al. Clinical impact of 18F-FDG-PET in the suspicion of recurrent ovarian carcinoma based on elevated tumor marker serum levels. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(6): 231-236.
90. Kubik-Huch RA, Dorffler W, von Schulthess GK, Marincek B, Kochli OR, Seifert B et al. Value of ¹⁸F-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma. *Eur Radiol* 2000; 10(5): 761-767.
91. Schröder W, Zimny M, Rudlowski C, Büll U, Rath W. The role of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG PET) in diagnosis of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9(2): 117-122.

92. Yuan CC, Liu RS, Wang PH, Ng HT, Yeh SH. Whole-body PET with (fluorine-18)-2-deoxyglucose for detecting recurrent ovarian carcinoma: initial report. *J Reprod Med* 1999; 44(9): 775-778.
93. Romer W, Avril N, Dose J, Ziegler S, Kuhn W, Herz M et al. Metabolische Charakterisierung von Ovarialtumoren mit der Positronen-Emissions-Tomographie und F-18-Fluorodeoxyglukose. *RoFo* 1997; 166(1): 62-68.
94. Hubner KF, McDonald TW, Niethammer JG, Smith GT, Gould HR, Buonocore E. Assessment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography (PET) using 2-[¹⁸F]deoxyglucose (2-[¹⁸F]FDG). *Gynecol Oncol* 1993; 51(2): 197-204.
95. Karlan BY, Hoh C, Tse N, Futoran R, Hawkins R, Glaspy J. Whole-body positron emission tomography with (fluorine-18)-2-deoxyglucose can detect metastatic carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol* 1993; 49(3): 383-388.
96. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, Ghi T, Farsad M, Nanni C et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun* 2007; 28(8): 589-595.
97. Grisaru D, Almog B, Levine C, Metser U, Fishman A, Lerman H et al. The diagnostic accuracy of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET/CT in patients with gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2004; 94(3): 680-684.
98. Yamamoto Y, Oguri H, Yamada R, Maeda N, Kohsaki S, Fukaya T. Preoperative evaluation of pelvic masses with combined 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 102(2): 124-127.
99. Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, Kim JW, Kim JH, Kim S et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol* 2010; 116(3): 389-394.
100. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y, Fukasawa I, Inaba N et al. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(10): 1912-1920.
101. Kurosaki H, Oriuchi N, Okazaki A, Tamaki T, Uki A, Izuta M et al. Prognostic value of FDG-PET in patients with ovarian carcinoma following surgical treatment. *Ann Nucl Med* 2006; 20(3): 171-174.
102. Risum S, Hogdall C, Loft A, Berthelsen AK, Hogdall E, Nedergaard L et al. Does the use of diagnostic PET/CT cause stage migration in patients with primary advanced ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2010; 116(3): 395-398.

103. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Domeki Y, Kaji Y, Fukasawa I et al. Performance of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in the diagnosis of recurrent ovarian cancer: comparison with integrated FDG-PET/non-contrast-enhanced CT and enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(8): 1439-1448.
104. Risum S, Hogdall C, Markova E, Berthelsen AK, Loft A, Jensen F et al. Influence of 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography on recurrent ovarian cancer diagnosis and on selection of patients for secondary cytoreductive surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(4): 600-604.
105. Drieskens O, Stroobants S, Gysen M, Vandenbosch G, Mortelmans L, Vergote I. Positron emission tomography with FDG in the detection of peritoneal and retroperitoneal metastases of ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 55(3): 130-134.
106. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997; 127(9): 820-826.
107. Crawford SC, Vasey PA, Paul J, Hay A, Davis JA, Kaye SB. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8802-8811.
108. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Du Bois A. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival: an exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2007; 106(1): 69-74.
109. Nicoletto MO, Tumolo S, Talamini R, Salvagno L, Franceschi S, Visona E et al. Surgical second look in ovarian cancer: a randomized study in patients with laparoscopic complete remission: a Northeastern Oncology Cooperative Group-Ovarian Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 994-999.
110. Markman M. Use of positron emission tomography scans in ovarian cancer: a diagnostic technique in search of an indication. *J Clin Oncol* 2005; 23(30): 7385-7387.
111. Zimny M, Siggelkow W, Schroder W, Nowak B, Biemann S, Rath W et al. 2-[Fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in the diagnosis of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 83(2): 310-315.
112. 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; 11(28): 1707-1723.

113. Forstner R, Sala E, Kinkel K, Spencer JA. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. *Eur Radiol* 2010; 20(12): 2773-2780.

114. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

Anhang A: Suchstrategien

Primärstudien

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1980 to 2010 February 16

#	Searches
1	exp Melanoma/
2	(melanom* or melanotic).ab,ti.
3	(naevocarcinoma* or nevocarcinoma* or melanocarcinoma* or melanoameloblastoma*).ti,ab.
4	((melanocyt* or pigmentar*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
5	malignant lentigo.ab,ti.
6	or/1-5
7	exp Esophagus cancer/
8	((esophag* or oesophag*) adj6 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
9	or/7-8
10	exp Esophagus/
11	(esophag* or oesophag*).ti,ab.
12	Squamous cell carcinoma/
13	Adenocarcinoma/
14	(adenocarcinom* or scc).ab,ti.
15	(squam* adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
16	(10 or 11) and (12 or 13 or 14 or 15)
17	or/9,16
18	exp ovary cancer/
19	Endometrioid carcinoma/
20	Dysgerminoma/
21	((ovarian* or ovarial* or ovary or ovaries or ovarium or adnexa* or endometr*) adj3 (mass* or teratom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or

#	Searches
	carcinom*).ab,ti.
22	(granulosa cell tumor* or luteoma* or meigs syndrom* or sertoli-leydig* or thecoma* or dysgerminoma*).ab,ti.
23	or/18-22
24	exp Soft tissue disease/
25	exp Sarcoma/
26	exp Bone tumor/
27	exp Bone cancer/
28	exp Muscle tumor/
29	((Desmoplastic or small round cell) adj3 (tumor* or tumour*).ti,ab.
30	Neuroblastoma*.ab,ti.
31	(sarcoma* or osteosarcoma*).ab,ti.
32	(connective tissue* adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*).ab,ti.
33	(Carcinosarcoma* or Chondrosarcoma* or Fibrosarcoma* or Dermatofibrosarcoma* or Neurofibrosarcoma* or Neurofibroma* or Hemangiosarcoma* or Haemangiosarcoma* or Leiomyosarcoma* or Liposarcoma* or Lymphangiosarcoma* or Myosarcoma* or Rhabdomyosarcoma* or Myxosarcoma* or Phyllodes* or Myxofibrosarcoma* or Enchondroma*).ab,ti.
34	(Lipoblastoma* or Myolipoma* or Hibernoma* or Elastofibroma* or Fibroblastoma* or Myofibroblastoma* or Angiofibroma* or Lipofibromatos* or Angioleiomyoma* or Myopericytoma* or Lymphangioma* or Haemangioendothelioma* or Hemangioendothelioma* or Angioendothelioma* or Angiosarcoma* or Thymoma* or Myoepithelioma* or Mesenchymoma* or Hamartoma* or Adamantinoma*).ab,ti.
35	((Proliferative or ossifican* or nodular or ischaem*) adj5 (fasciitis or myositis)).ab,ti.
36	(Angiolipoma* or Angiom* or Lipoma* or Myelolipoma* or Chondroblastoma* or Chondroma* or Mastocytosis* or Myofibroma* or Myxoma* or Mastocytoma* or Neurothekeoma* or Osteoblastoma* or Osteochondroma* or Osteoma* or Fibroma* or Adenofibroma* or Fibroadenoma* or Fibroid* or Leiomyoma* or Rhabdomyoma* or Lymphangioliomyomatosis* or Osteofibrous* or Angiomyoma* or Angiomyolipoma*).ab,ti.
37	(Schwannoma or Histiocytosis or Histiocytoma*).ab,ti.
38	((Giant Cell* or Plasma Cell* or Fibroepithelial* or Brenner or Granular Cell* or Myofibroblasti* or Osseous* or Ossifying or Fibrohistiocyt* or Glomus* or Angiectatic* or Fibromyxoid or Rhabdoid or Neuroectodermal) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or granulom* or histiocytoma* or myeloma*).ab,ti.
39	(soft adj3 tissue adj3 (mass* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer*

#	Searches
	or carcinom*).ab,ti.
40	((muscle* or muscul* or vascular* or perivascular*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*).ab,ti.
41	((bone* or skeletal*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or metas*).ab,ti.
42	(bone* adj6 (cyst* or lymphoma*).ab,ti.
43	(fibrous adj3 (tumor* or tumour*).ab,ti.
44	((femoral* or jaw* or nose* or orbital* or skull* or spinal* or mandib* or maxilla* or palatal* or palate* or paravertebral*) adj3 (mass* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or metas*).ab,ti.
45	((Erdheim-Chester or Adenomatous or Beckwith-Wiedemann or McCune-Albright or Retinoblastoma or Rothmund-Thomson or Werner) adj3 (polyposis or syndrom*).ab,ti.
46	or/24-45
47	positron emission tomography/
48	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
49	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*).ab,ti.
50	or/47-49

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations
- Ovid MEDLINE(R) Daily
- Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present

#	Searches
1	exp Melanoma/
2	(melanom* or melanotic).ab,ti.
3	(naevocarcinoma* or nevocarcinoma* or melanocarcinoma* or melanoameloblastoma*).ti,ab.
4	((melanocyt* or pigmentar*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*).ab,ti.
5	malignant lentigo.ab,ti.

#	Searches
6	or/1-5
7	exp Esophageal Neoplasms/
8	((esophag* or oesophag*) adj6 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
9	or/7-8
10	exp Esophagus/
11	(esophag\$ or oesophag\$).ti,ab.
12	Carcinoma, Squamous Cell/
13	Adenocarcinoma/
14	(adenocarcinom* or scc).ab,ti.
15	(squam* adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
16	(10 or 11) and (12 or 13 or 14 or 15)
17	or/9,16
18	exp Ovarian Neoplasms/
19	Carcinoma, Endometrioid/
20	Dysgerminoma/
21	((ovarian* or ovarial* or ovary or ovaries or ovarium or adnexa* or endometr*) adj3 (mass* or teratom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
22	(granulosa cell tumor* or luteoma* or meigs syndrom* or sertoli-leydig* or thecoma* or dysgerminoma*).ab,ti.
23	or/18-22
24	exp "Neoplasms, Connective and Soft Tissue"/
25	exp Soft Tissue Neoplasms/
26	exp Sarcoma/
27	exp Bone Neoplasms/
28	((Desmoplastic or small round cell) adj3 (tumor* or tumour*)).ti,ab.
29	Neuroblastoma*.ab,ti.
30	(sarcoma* or osteosarcoma*).ab,ti.
31	(connective tissue* adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
32	(Carcinosarcoma* or Chondrosarcoma* or Fibrosarcoma* or Dermatofibrosarcoma* or Neurofibrosarcoma* or Neurofibroma* or Hemangiosarcoma* or Haemangiosarcoma*

#	Searches
	or Leiomyosarcoma* or Liposarcoma* or Lymphangiosarcoma* or Myosarcoma* or Rhabdomyosarcoma* or Myxosarcoma* or Phyllodes* or Myxofibrosarcom* or Enchondroma*).ab,ti.
33	(Lipoblastoma* or Myolipoma* or Hibernoma* or Elastofibroma* or Fibroblastoma* or Myofibroblastoma* or Angiofibroma* or Lipofibromatos* or Angioleiomyoma* or Myopericytoma* or Lymphangioma* or Haemangioendothelioma* or Hemangioendothelioma* or Angioendothelioma* or Angiosarcoma* or Thymoma* or Myoepithelioma* or Mesenchymoma* or Hamartoma* or Adamantinoma*).ab,ti.
34	((Proliferative or ossifican* or nodular or ischaem*) adj5 (fasciitis or myositis)).ab,ti.
35	(Angiolipoma* or Angiom* or Lipoma* or Myelolipoma* or Chondroblastoma* or Chondroma* or Mastocytosis* or Myofibroma* or Myxoma* or Mastocytoma* or Neurothekeoma* or Osteoblastoma* or Osteochondroma* or Osteoma* or Fibroma* or Adenofibroma* or Fibroadenoma* or Fibroid* or Leiomyoma* or Rhabdomyoma* or Lymphangioliomyomatosis* or Osteofibrous* or Angiomyoma* or Angiomyolipoma*).ab,ti.
36	(Schwannoma or Histiocytosis or Histiocytoma*).ab,ti.
37	((Giant Cell* or Plasma Cell* or Fibroepithelial* or Brenner or Granular Cell* or Myofibroblasti* or Osseous* or Ossifying or Fibrohistiocyt* or Glomus* or Angiectatic* or Fibromyxoid or Rhabdoid or Neuroectodermal) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or granulom* or histiocytoma* or myeloma*).ab,ti.
38	(soft adj3 tissue adj3 (mass* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*).ab,ti.
39	((muscle* or muscul* or vascular* or perivascular*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*).ab,ti.
40	((bone* or skeletal*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or metas*).ab,ti.
41	(bone* adj6 (cyst* or lymphoma*).ab,ti.
42	(fibrous adj3 (tumor* or tumour*).ab,ti.
43	((femoral* or jaw* or nose* or orbital* or skull* or spinal* or mandib* or maxilla* or palatal* or palate* or paravertebral*) adj3 (mass* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or metas*).ab,ti.
44	((Erdheim-Chester or Adenomatous or Beckwith-Wiedemann or McCune-Albright or Retinoblastoma or Rothmund-Thomson or Werner) adj3 (polyposis or syndrom*).ab,ti.
45	or/24-44
46	Positron-Emission Tomography/
47	Fluorodeoxyglucose F18/du
48	(pet or petscan* or positron).ab,ti.

#	Searches
49	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
50	or/46-49
51	and/6,50 [malignes Melanoma]
52	and/17,50 [Oesophaguskarzinom]
53	and/23,50 [Ovarialkarzinom]
54	and/45,50 [Knochen und Weichteiltumor]
55	or/51-54
56	animals/ not (animals/ and humans/)
57	55 not 56

3. Pubmed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Most Recent Queries
#1	Search melanom*[TIAB] OR melanotic[TIAB]
#2	Search naevocarcinoma*[TIAB] OR nevocarcinoma*[TIAB] OR melanocarcinoma*[TIAB] OR melanoameloblastoma*[TIAB]
#3	Search (melanocyt*[TIAB] OR pigmentar*) AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB])
#4	Search malignant lentigo
#5	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	Search (esophag*[TIAB] OR oesophag* [TIAB]) AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB])
#7	Search esophag*[TIAB] OR oesophag*[TIAB]
#8	Search adenocarcinom*[TIAB] OR scc[TIAB]

Search	Most Recent Queries
#9	Search squam*[TIAB] AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB])
#10	Search #7 AND (#8 OR #9)
#11	Search #6 OR #10
#12	Search (ovarian*[TIAB] OR ovarial*[TIAB] OR ovary[TIAB] OR ovaries[TIAB] OR ovarium[TIAB] OR adnexa*[TIAB] OR endometr*) AND (mass*[TIAB] OR teratom*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB])
#13	Search granulosa cell tumor*[TIAB] OR granulosa cell tumour*[TIAB] OR luteoma*[TIAB] OR meigs syndrom*[TIAB] OR sertoli-leydig*[TIAB] OR thecoma*[TIAB] OR dysgerminoma*[TIAB]
#14	Search #12 OR #13
#15	Search (Desmoplastic[TIAB] OR small round cell[TIAB]) AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB])
#16	Search Neuroblastoma*[TIAB]
#17	Search sarcoma*[TIAB] OR osteosarcoma*[TIAB]
#18	Search connective tissue*[TIAB] AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB])
#19	Search Carcinosarcoma*[TIAB] OR Chondrosarcoma*[TIAB] OR Fibrosarcoma*[TIAB] OR Dermatofibrosarcoma*[TIAB] OR Neurofibrosarcoma*[TIAB] OR Neurofibroma*[TIAB] OR Hemangiosarcoma*[TIAB] OR Haemangiosarcoma*[TIAB] OR Leiomyosarcoma*[TIAB] OR Liposarcoma*[TIAB] OR Lymphangiosarcoma*[TIAB] OR Myosarcoma*[TIAB] OR Rhabdomyosarcoma*[TIAB] OR Myxosarcoma*[TIAB] OR Phyllodes*[TIAB] OR Myxofibrosarcom*[TIAB] OR Enchondroma*[TIAB]
#20	Search Lipoblastoma*[TIAB] OR Myolipoma*[TIAB] OR Hibernoma*[TIAB] OR Elastofibroma*[TIAB] OR Fibroblastoma*[TIAB] OR Myofibroblastoma*[TIAB] OR Angiofibroma*[TIAB] OR Lipofibromatos*[TIAB] OR Angioleiomyoma*[TIAB] OR Myopericytoma*[TIAB] OR Lymphangioma*[TIAB] OR Haemangioendothelioma*[TIAB] OR Hemangioendothelioma*[TIAB] OR Angioendothelioma*[TIAB] OR Angiosarcoma*[TIAB] OR Thymoma*[TIAB] OR Myoepithelioma*[TIAB] OR Mesenchymoma*[TIAB] OR Hamartoma*[TIAB] OR Adamantinoma*[TIAB]
#21	Search (Proliferative[TIAB] OR ossifican*[TIAB] OR nodular[TIAB] OR ischaem*[TIAB]) AND (fasciitis[TIAB] OR myositis[TIAB])
#22	Search Angiolipoma*[TIAB] OR Angiom*[TIAB] OR Lipoma*[TIAB] OR Myelolipoma*[TIAB] OR Chondroblastoma*[TIAB] OR Chondroma*[TIAB] OR Mastocytosis*[TIAB] OR Myofibroma*[TIAB] OR Myxoma*[TIAB] OR Mastocytoma*[TIAB] OR Neurothekeoma*[TIAB] OR Osteoblastoma*[TIAB] OR

Search	Most Recent Queries
	Osteochondroma*[TIAB] OR Osteoma*[TIAB] OR Fibroma*[TIAB] OR Adenofibroma*[TIAB] OR Fibroadenoma*[TIAB] OR Fibroid*[TIAB] OR Leiomyoma*[TIAB] OR Rhabdomyoma*[TIAB] OR Lymphangi leiomyomatosis*[TIAB] OR Osteofibrous*[TIAB] OR Angiomyoma*[TIAB] OR Angiomyolipoma*[TIAB]
#23	Search Schwannoma[TIAB] OR Histiocytosis[TIAB] OR Histiocytoma*[TIAB]
#24	Search soft[TIAB] AND tissue[TIAB] AND (mass*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB])
#25	Search (muscle*[TIAB] OR muscul*[TIAB] OR vascular*[TIAB] OR perivascular*[TIAB]) AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB])
#26	Search (bone*[TIAB] OR skeletal*[TIAB]) AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR metas*[TIAB])
#27	Search fibrous[TIAB] AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB])
#28	Search (femoral*[TIAB] OR jaw*[TIAB] OR nose*[TIAB] OR orbital*[TIAB] OR skull*[TIAB] OR spinal*[TIAB] OR mandib*[TIAB] OR maxilla*[TIAB] OR palatal*[TIAB] OR palate*[TIAB] OR paravertebral*[TIAB]) AND (mass*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR metas*[TIAB])
#29	Search (Erdheim-Chester[TIAB] OR Adenomatous[TIAB] OR Beckwith-Wiedemann[TIAB] OR McCune-Albright[TIAB] OR Retinoblastoma[TIAB] OR Rothmund-Thomson[TIAB] OR Werner[TIAB]) AND (polyposis[TIAB] OR syndrom*[TIAB])
#30	Search (Giant Cell*[TIAB] OR Plasma Cell*[TIAB] OR Fibroepithelial*[TIAB] OR Brenner[TIAB] OR Granular Cell*[TIAB] OR Myofibroblasti*[TIAB] OR Osseous*[TIAB] OR Ossifying[TIAB] OR Fibrohistiocy*[TIAB] OR Glomus*[TIAB] OR Angiectatic*[TIAB] OR Fibromyxoid[TIAB] OR Rhabdoid[TIAB] OR Neuroectodermal[TIAB]) AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR granulom*[TIAB] OR histiocytoma*[TIAB] OR myeloma*[TIAB])
#31	Search bone* [TIAB] AND (cyst*[TIAB] OR lymphoma*[TIAB])
#32	Search #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31
#33	Search pet[TIAB] OR petscan*[TIAB] OR positron[TIAB]
#34	Search (pet*[TIAB] OR tracer*[TIAB]) and (deoxy*[TIAB] OR de oxy*[TIAB] OR fluor*[TIAB] OR fdg*[TIAB] OR amino*[TIAB])
#35	Search #33 OR #34

Search	Most Recent Queries
#36	Search in process[sb] OR publisher[sb]

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Ovid

- EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 1st Quarter 2010

#	Searches
1	exp Melanoma/
2	(melanom* or melanotic).ab,ti.
3	(naevocarcinoma* or nevocarcinoma* or melanocarcinoma* or melanoameloblastoma*).ti,ab.
4	((melanocyt* or pigmentar*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
5	malignant lentigo.ab,ti.
6	or/1-5
7	exp Esophageal Neoplasms/
8	((esophag* or oesophag*) adj6 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
9	or/7-8
10	exp Esophagus/
11	(esophag\$ or oesophag\$).ti,ab.
12	Carcinoma, Squamous Cell/
13	Adenocarcinoma/
14	(adenocarcinom* or scc).ab,ti.
15	(squam* adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
16	(10 or 11) and (12 or 13 or 14 or 15)
17	or/9,16
18	exp Ovarian Neoplasms/
19	Carcinoma, Endometrioid/
20	Dysgerminoma/
21	((ovarian* or ovarial* or ovary or ovaries or ovarium or adnexa* or endometr*) adj3

#	Searches
	(mass* or teratom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*).ab,ti.
22	(granulosa cell tumo?r* or luteoma* or meigs syndrom* or sertoli-leydig* or thecoma* or dysgerminoma*).ab,ti.
23	or/18-22
24	exp "Neoplasms, Connective and Soft Tissue"/
25	exp Soft Tissue Neoplasms/
26	exp Sarcoma/
27	exp Bone Neoplasms/
28	((Desmoplastic or small round cell) adj3 (tumor* or tumour*)).ti,ab.
29	Neuroblastoma*.ab,ti.
30	(sarcoma* or osteosarcoma*).ab,ti.
31	(connective tissue* adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*).ab,ti.
32	(Carcinosarcoma* or Chondrosarcoma* or Fibrosarcoma* or Dermatofibrosarcoma* or Neurofibrosarcoma* or Neurofibroma* or Hemangiosarcoma* or Haemangiosarcoma* or Leiomyosarcoma* or Liposarcoma* or Lymphangiosarcoma* or Myosarcoma* or Rhabdomyosarcoma* or Myxosarcoma* or Phyllodes* or Myxofibrosarcom* or Enchondroma*).ab,ti.
33	(Lipoblastoma* or Myolipoma* or Hibernoma* or Elastofibroma* or Fibroblastoma* or Myofibroblastoma* or Angiofibroma* or Lipofibromatos* or Angioleiomyoma* or Myopericytoma* or Lymphangioma* or Haemangioendothelioma* or Hemangioendothelioma* or Angioendothelioma* or Angiosarcoma* or Thymoma* or Myoepithelioma* or Mesenchymoma* or Hamartoma* or Adamantinoma*).ab,ti.
34	((Proliferative or ossifican* or nodular or ischaem*) adj5 (fasciitis or myositis)).ab,ti.
35	(Angiolipoma* or Angiom* or Lipoma* or Myelolipoma* or Chondroblastoma* or Chondroma* or Mastocytosis* or Myofibroma* or Myxoma* or Mastocytoma* or Neurothekeoma* or Osteoblastoma* or Osteochondroma* or Osteoma* or Fibroma* or Adenofibroma* or Fibroadenoma* or Fibroid* or Leiomyoma* or Rhabdomyoma* or Lymphangioliomyomatosis* or Osteofibrous* or Angiomyoma* or Angiomyolipoma*).ab,ti.
36	(Schwannoma or Histiocytosis or Histiocytoma*).ab,ti.
37	((Giant Cell* or Plasma Cell* or Fibroepithelial* or Brenner or Granular Cell* or Myofibroblasti* or Osseous* or Ossifying or Fibrohistiocy* or Glomus* or Angiectatic* or Fibromyxoid or Rhabdoid or Neuroectodermal) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or granulom* or histiocytoma* or myeloma*).ab,ti.
38	(soft adj3 tissue adj3 (mass* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer*

#	Searches
	or carcinom*).ab,ti.
39	((muscle* or muscul* or vascular* or perivascular*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*).ab,ti.
40	((bone* or skeletal*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or metas*).ab,ti.
41	(bone* adj6 (cyst* or lymphoma*).ab,ti.
42	(fibrous adj3 (tumor* or tumour*).ab,ti.
43	((femoral* or jaw* or nose* or orbital* or skull* or spinal* or mandib* or maxilla* or palatal* or palate* or paravertebral*) adj3 (mass* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or metas*).ab,ti.
44	((Erdheim-Chester or Adenomatous or Beckwith-Wiedemann or McCune-Albright or Retinoblastoma or Rothmund-Thomson or Werner) adj3 (polyposis or syndrom*).ab,ti.
45	or/24-44
46	Positron-Emission Tomography/
47	Fluorodeoxyglucose F18/du
48	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
49	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*).ab,ti.
50	or/46-49

Evidenzsynthesen

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

EMBASE 1980 to 2010 February 12Es wurde folgender Filter übernommen:

Systematic Review: Wong [114] - High specificity strategy

#	Searches
1	positron emission tomography/
2	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
3	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*).ab,ti.
4	or/1-3

5	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
6	4 and 5

2. Medline

Suchoberfläche: Ovid

Es wurde folgender Filter übernommen:

Systematic Review: Wong [114] - High specificity strategy

#	Searches
1	Positron-Emission Tomography/
2	Fluorodeoxyglucose F18/du
3	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
4	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
5	or/1-4
6	cochrane database of systematic reviews.jn.
7	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
8	meta analysis.pt.
9	or/6-8
10	and/5,9
11	animals/ not (animals/ and humans/)
12	10 not 11
13	<i>[Abgleich mit Referenzen aus Pubmed]</i>
14	12 not 13

4. Pubmed

Suchoberfläche: NLM

Search	Most Recent Queries
#1	Search Pet[TIAB] or petscan*[TIAB] or positron[TIAB]
#2	Search ((pet*[TIAB] or tracer*[TIAB]) and (deoxy*[TIAB] or de oxy*[TIAB] or fluor*[TIAB] or fdg*[TIAB] or amino*[TIAB]))
#3	Search Search[TIAB] or MEDLINE[TIAB] or systematic review[TIAB]
#4	Search (#1 OR #2) AND #3
#5	Search in process[sb] OR publisher[sb]
#6	Search #4 AND #5

1. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

- Database of Abstracts of Reviews of Effects
- Health Technology Assessment Database

		Search
#	1	MeSH Positron-Emission Tomography EXPLODE 1 2 3 4 5
#	2	MeSH Fluorodeoxyglucose F18 QUALIFIERS DU EXPLODE 1
#	3	(pet OR petscan* OR positron)
#	4	((pet* OR tracer*) AND (deoxy* OR oxy* OR fluor* OR fdg* OR amino*))
#	5	#1 OR #2 OR #3 OR #4

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews

ID	Search
#1	MeSH descriptor Positron-Emission Tomography, this term only
#2	MeSH descriptor Fluorodeoxyglucose F18 explode all trees with qualifier: du
#3	(pet or petscan* or positron):ab,ti
#4	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)):ab,ti
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)
#6	(#5)

- Health Technology Assessment Database

ID	Search
#13	MeSH descriptor Fluorodeoxyglucose F18 explode all trees with qualifier: DU
#14	MeSH descriptor Tomography, Emission-Computed explode all trees
#15	MeSH descriptor Positron-Emission Tomography explode all trees
#16	(pet or petscan or (positron and emission) or (Positron and tomography)):ti,ab
#17	pet* and (deoxy* or fluor* or 18fluor* or fdg* or 18fdg* or fludeoxy*):ti,ab
#18	(#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)

#19	(#18)
-----	-------

Anhang B: Liste der ausgeschlossenen Evidenzsynthesen mit Ausschlussgründen

1. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. PET in non-neurological clinical oncology: IPE-97/11 [Spanisch]. Madrid: AETS; 1997. (Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias). URL: http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/11PEToncologia.pdf. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
2. Bourguet P. Standards, options and recommendations 2002 for the use of positron emission tomography with [18F]-FDG (PET-FDG in cancerology (integral connection) [Französisch]. Bull Cancer (Paris) 2003; 90(Spec No): S5-S17. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
3. Bradbury I, Bonell E, Boynton J, Cummins E, Facey K, Iqbal K et al. Positron emission tomography (PET) imaging in cancer management. Glasgow: Health Technology Board for Scotland; 2002. URL: http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/pet_full_report.doc. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
4. Cuerva Carvajal A, Villegas Portero R. Positron Emission Tomography combined with Magnetic Resonance (PET/RM). Sevilla: Andalusian Agency for Health Technology Assessment; 2006. URL: http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/164/2006_AETSA_F6_PETRM.pdf. – **Ausschlussgrund: E2** (Keine Prüfung der PET bzw. PET/CT oder kein geeigneter Referenztest)
5. Department of Science and Technology: Brazilian Health Technology Assessment General Coordination. 18-FDG positron emission tomography in oncology: HTA reports by international HTA agencies [Portugiesisch] [online]. 08.2004 [Zugriff: 04.10.2010]. URL: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relat%201%20PET%20-%20Sintese%20das%20Agencias%20Internacionais%20de%20ATS.pdf>. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
6. Galician Agency for Health Technology Assessment. Diagnostic accuracy and clinical usefulness of Positron Emission Tomography (PET) in breast and ovarian cancer recurrence [Spanisch] [online]. 2004 [Zugriff: 04.10.2010]. URL: http://www.sergas.es/gal/Servicios/docs/AvaliacionTecnologias/PET-INF2004_01.pdf. – **Ausschlussgrund: E6** (Keine Vollpublikation verfügbar)
7. Grahek D, Barranger E, Darai E, Uzan S, Talbot JN. Role of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the initial detection, staging, search for recurrences and restaging of gynaecological and breast cancers [Französisch]. Gynecol Obstet Fertil 2005; 33(6): 371-381. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)

8. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of PET (positron emission tomography): a systematic review; ICES investigative report [online]. 05.2001.

URL: http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/Health_Technology_Assessment-PET_May-2001.pdf. –

Ausschlussgrund: E3 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

9. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography in oncology: a systematic review. Toronto: ICES; 2002. –

Ausschlussgrund: E6 (Keine Vollpublikation verfügbar)

10. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography in oncology: a systematic review; ICES investigative report; quarterly update september 2003 [online]. 09.2003 [Zugriff: 01.10.2010]. URL:

http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/ACF17B.pdf. –

Ausschlussgrund: E4 (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)

11. Markman M. Use of positron emission tomography scans in ovarian cancer: a diagnostic technique in search of an indication. J Clin Oncol 2005; 23(30): 7385-7387. –

Ausschlussgrund: E4 (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)

12. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography (PET) review: colorectal, melanoma and ovarian cancer (project record) [online]. In: CRD HTA Database. 17.11.2006 [Zugriff: 01.10.2010]. URL:

<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32006001305>. –

Ausschlussgrund: E4 (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)

13. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography: MSAC assessment report. Canberra: MSAC; 2000. URL:

[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/\\$File/Ref%2002%20-](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/Ref%2002%20-)

[%20Positron%20emission%20tomography%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/Ref%2002%20-%20Positron%20emission%20tomography%20Report.pdf). – **Ausschlussgrund: E3**

(Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

14. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography [part 2(i)]: assessment report; MSAC reference 10. Canberra: MSAC; 2001. URL:

[http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/\\$File/Ref%2010%20part%202i%20-%20PET%20Report.pdf](http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/Ref%2010%20part%202i%20-%20PET%20Report.pdf). –

Ausschlussgrund: E3 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

15. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography (PET) review: colorectal, melanoma and ovarian cancer. Canberra: MSAC; 2008. – **Ausschlussgrund: E3**

(Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

16. Morland B. Positron emission tomography (PET): diagnostic and clinical use [Norwegisch]. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2003. (SMM-rapport; Band 6/2003). URL: [ftp://ftp.nokc.no/SMM/SMM-Rapport_03-06_Positronemisjonstomografi%20\(PET\) %96 diagnostisk%20og%20klinisk%20nytteverdi.pdf](ftp://ftp.nokc.no/SMM/SMM-Rapport_03-06_Positronemisjonstomografi%20(PET)%20%96_diagnostisk%20og%20klinisk%20nytteverdi.pdf). – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
17. Musto A, Rampin L, Nanni C, Marzola MC, Fanti S, Rubello D. Present and future of PET and PET/CT in gynaecologic malignancies. Eur J Radiol 28.01.2010 [Epub ahead of print]. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
18. Perez Lozano J, Briones Perez de la Blanca E. Positron emission tomography: research synthesis on effectiveness in specific indications; systematic review [Spanisch] [online]. 02.2000 [Zugriff: 01.10.2010]. URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_P_2000_PET.pdf. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
19. Perleth M, Gerhardus A, Velasco-Garrido M. Positronen-Emissions-Tomographie: systematische Übersichten zur Wirksamkeit bei ausgewählten Indikationen. St. Augustin: Asgard-Verlag; 2003. (DIMDI health technology assessment; Band 24). – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
20. 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: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)
21. Rodriguez Garrido M, Asensio del Barrio C. PET-CT: indications, systematic review and meta-analysis [Spanisch]. Madrid: Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias; 2004. (Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; Band 41). URL: http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/41PET-TAC.pdf. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
22. Rodriguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Gomez Martinez MV, Carreras Delgado JL, Martin Moreno JM. Positron emission tomography (PET) with 18FDG on clinical oncology: IPE-01/30 [Spanisch]. Madrid: Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias; 2001. URL: http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/30PETOnco.pdf. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
23. Talbot JN, Grahek D, Kerrou K, Younsi N, de Beco V, Colombet-Lamau C et al. ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose PET in imaging of gynecologic cancers [Französisch]. Gynecol Obstet Fertil 2001; 29(11): 775-798. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine systematische Übersicht von ausreichender Qualität)

24. Unidad de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias Agencia Lain Entralgo. Efficacy, safety and indications of hybrid PET-CT system [Spanisch] [online]. 10.2004 [Zugriff: 04.10.2010]. URL:

<http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobtable=MungoBlobs&blobcol=urldata&blobkey=id&blobheadervalue1=filename%3DPET-TAC.pdf&blobwhere=1158607783819&blobheadername1=Content-Disposition&ssbinary=true&blobheader=application%2Fpdf>. – **Ausschlussgrund: E3**

(Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

Anhang C: Liste der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen

1. FDG positron emission tomography for the detection of ovarian cancer. TEC Bull (Online) 2002; 19(2): 10-13. – **Ausschlussgrund: E6** (Keine Vollpublikation verfügbar)
2. Ackermann S. Der Einfluss der Tumormarker CA 125 und CEA auf das Ergebnis der ¹⁸F-Desoxyglucose-PET bei Rezidivverdacht epithelialer Ovarialkarzinome. Strahlenther Onkol 2004; 180(8): 534. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
3. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Beijnen J, Lagae L, Hanssens M et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. Int J Gynecol Cancer 2009; 19(Suppl 1): S1-S12. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
4. Avril N, Sassen S, Schmalfeldt B, Naehrig J, Rutke S, Weber WA et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. J Clin Oncol 2005; 23(30): 7445-7453. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
5. 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: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
6. Bourguet P, Blanc-Vincent MP, Boneu A, Bosquet L, Chauffert B, Corone C et al. Use of positron emission tomography with [¹⁸F]-FDG in oncology: results in gynecologic cancers [Französisch]. Bull Cancer (Paris) 2003; 90(2 Spec Iss): S47-S55. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
7. Bristow RE, Del Carmen MG, Pannu HK, Cohade C, Zahurak ML, Fishman EK et al. Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. Gynecol Oncol 2003; 90(3): 519-528. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
8. Bristow RE, Giuntoli RL 2nd, Pannu HK, Schulick RD, Fishman EK, Wahl RL. Combined PET/CT for detecting recurrent ovarian cancer limited to retroperitoneal lymph nodes. Gynecol Oncol 2005; 99(2): 294-300. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und/oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
9. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, Ghi T, Farsad M, Nanni C et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. Nucl

Med Commun 2007; 28(8): 589-595. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

10. Chang WC, Hung YC, Kao CH, Yen RF, Shen YY, Lin CC. Usefulness of whole body positron emission tomography (PET) with 18F-fluoro-2-deoxyglucose (FDG) to detect recurrent ovarian cancer based on asymptotically elevated serum levels of tumor marker. Neoplasma 2002; 49(5): 329-333. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und/oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

11. Cho SM, Park YG, Lee JM, Byun JY, Lee JM, Lee KY et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with recurrent ovarian cancer: in comparison with vascularity, Ki-67, p53, and histologic grade. Eur Radiol 2007; 17(2): 409-417. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

12. Chung HH, Kang WJ, Kim JW, Park NH, Song YS, Chung JK et al. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the assessment of suspected recurrent ovarian cancer: correlation with clinical or histological findings. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34(4): 480-486. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

13. Chung HH, Kang WJ, Kim JW, Park NH, Song YS, Chung JK et al. Role of [¹⁸F]FDG PET/CT in the assessment of suspected recurrent ovarian cancer: correlation with clinical or histological findings. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34(4): 480-486. – **Ausschlussgrund: E5** (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)

14. Ding XL, Shen K, Lang JH, Wu M, Huang HF, Pan LY et al. Role of positron emission tomography in diagnosis of recurrent ovarian cancer [Chinesisch]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2003; 38(11): 667-669. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

15. Driescens O, Stroobants S, Gysen M, Vandenbosch G, Mortelmans L, Vergote I. Positron emission tomography with FDG in the detection of peritoneal and retroperitoneal metastases of ovarian cancer. Gynecol Obstet Invest 2003; 55(3): 130-134. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

16. Fagotti A, Fanfani F, Rossitto C, Lorusso D, De Gaetano AM, Giordano A et al. A treatment selection protocol for recurrent ovarian cancer patients: the role of FDG-PET/CT and staging laparoscopy. Oncology 2008; 75(40271): 152-158. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

17. Fenchel S, Grab D, Nuessle K, Kotzerke J, Rieber A, Kreienberg R et al. Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG PET and histopathologic findings. Radiology 2002; 223(3): 780-788. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

18. Fenchel S, Kotzerke J, Stohr I, Grab D, Nussle K, Rieber A et al. Präoperative Dignitätsbeurteilung asymptomatischer Adnextumoren mittels Positronen-Emissions-Tomographie und F-18-Fluorodeoxyglukose. Nucl Med (Stuttg) 1999; 38(4): 101-107. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
19. Fulham MJ, Carter J, Baldey A, Hicks RJ, Ramshaw JE, Gibson M. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: a prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. Gynecol Oncol 2009; 112(3): 462-468. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
20. Garcia-Velloso MJ, Lopez G, Galan MJ, Meirino R, Marti JM, Boan J et al. Clinical value of positron emission tomography with F-18-FDG in the follow up of patients with cancer of the ovary [Spanisch]. An Sist Sanit Navar 2002; 25(1): 40442. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
21. Grab D, Flock F, Stohr I, Nussle K, Rieber A, Fenchel S et al. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. Gynecol Oncol 2000; 77(3): 454-459. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
22. Grab D, Flock F, Stohr I, Rieber A, Nussle S, Brambs HJ et al. Diagnostische Wertigkeit von Sonographie, Kernspintomographie und Positronenemissionstomographie zur Beurteilung der Dignität von Adnextumoren bei prämenopausalen Patientinnen. Geburtshilfe Frauenheilkd 2000; 60(11): 544-552. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
23. Grabiec M, Walentowicz M, Nowicki P. The value of FDG PET/CT, ultrasound and CT in diagnosing recurrent ovarian carcinoma [Polnisch]. Ginekol Pol 2006; 77(10): 746-752. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
24. Hauth EAM, Antoch G, Stattaus J, Kuehl H, Veit P, Bockisch A et al. Evaluation of integrated whole-body PET/CT in the detection of recurrent ovarian cancer. Eur J Radiol 2005; 56(2): 263-268. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
25. Hubner KF, McDonald TW, Niethammer JG, Smith GT, Gould HR, Buonocore E. Assessment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography (PET) using 2-[18F]deoxyglucose (2-[18F]FDG). Gynecol Oncol 1993; 51(2): 197-204. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

26. Hubner KF, McDonald TW, Smith GT, Thie JA. Detection of recurrent ovarian cancer by PET using FDG. Clin Positron Imaging 1999; 2(6): 346. – **Ausschlussgrund: E6** (Keine Vollpublikation verfügbar)
27. 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: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
28. Jimenez-Bonilla J, Maldonado A, Morales S, Salud A, Zomeno M, Roman J et al. Clinical impact of 18F-FDG-PET in the suspicion of recurrent ovarian carcinoma based on elevated tumor marker serum levels. Clin Positron Imaging 2000; 3(6): 231-236. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
29. Karlan BY, Hawkins R, Hoh C, Lee M, Tse N, Cane P et al. Whole-body positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose can detect recurrent ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1993; 51(2): 175-181. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
30. Kawahara K, Yoshida Y, Kurokawa T, Suzuki Y, Nagahara K, Tsuchida T et al. Evaluation of positron emission tomography with tracer 18-fluorodeoxyglucose in addition to magnetic resonance imaging in the diagnosis of ovarian cancer in selected women after ultrasonography. J Comput Assist Tomogr 2004; 28(4): 505-516. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
31. Khan N, Oriuchi N, Yoshizaki A, Kanuma T, Higuchi T, Endo K. Diagnostic accuracy of FDG PET imaging for the detection of recurrent or metastatic gynecologic cancer. Ann Nucl Med 2005; 19(2): 137-145. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
32. Kubik-Huch RA, Dörffler W, Von Schulthess GK, Marincek B, Kochli OR, Seifert B et al. Value of (18F)-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma. Eur Radiol 2000; 10(5): 761-767. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
33. Lenhard MS, Burges A, Johnson TRC, Stieber P, Kumper C, Ditsch N et al. PET-CT in recurrent ovarian cancer: impact on treatment planning. Anticancer Res 2008; 28(4C): 2303-2308. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
34. Maldonado A, Sancho F, Perez-Carrion R, Senior C, Moya F, Trampal C et al. Value of FDG-PET in the therapeutic management of recurrent ovarian cancer: experience in 31 patients. Clin Positron Imaging 1999; 2(6): 321. – **Ausschlussgrund: E6** (Keine Vollpublikation verfügbar)

35. Markman M. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: a prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecol Oncol* 2009; 114(3): 536. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
36. Menzel C, Döbert N, Hamscho N, Zaplatnikov K, Vasvatekis S, Matic V et al. The influence of CA 125 and CEA levels on the results of ¹⁸F-deoxyglucose positron emission tomography in suspected recurrence of epithelial ovarian cancer. *Strahlenther Onkol* 2004; 180(8): 497-501. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
37. Murakami M, Miyamoto T, Iida T, Tsukada H, Watanabe M, Shida M et al. Whole-body positron emission tomography and tumor marker CA125 for detection of recurrence in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(Suppl 1): 99-107. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
38. Nakamoto Y, Saga T, Ishimori T, Mamede M, Togashi K, Higuchi T et al. Clinical value of positron emission tomography with FDG for recurrent ovarian cancer. *Am J Roentgenol* 2001; 176(6): 1449-1454. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
39. Nanni C, Rubello D, Farsad M, De Iaco P, Sansovini M, Erba P et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in the evaluation of recurrent ovarian cancer: a prospective study on forty-one patients. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(7): 792-797. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
40. 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 special issue): 269-273. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
41. Pecking AP, Mechelany-Corone C, Alberini JL, Bertrand-Kermorgant F, Pallud C, Pichon MF. 18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET) in epithelial ovarian cancer [Französisch]. *Oncologie* 2001; 3(40271): 145-149. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
42. Picchio M, Sironi S, Messa C, Mangili G, Landoni C, Gianolli L et al. Advanced ovarian carcinoma: usefulness of [¹⁸F]FDG-PET in combination with CT for lesion detection after primary treatment. *Q J Nucl Med* 2003; 47(2): 77-84. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

43. Rieber A, Nussle K, Stohr I, Grab D, Fenchel S, Kreienberg R et al. Preoperative diagnosis of ovarian tumors with MR imaging: comparison with transvaginal sonography, positron emission tomography, and histologic findings. *Am J Roentgenol* 2001; 177(1): 123-129. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
44. Risum S, Hogdall C, Loft A, Berthelsen AK, Hogdall E, Nedergaard L et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; 105(1): 145-149. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
45. Risum S, Hogdall C, Loft A, Berthelsen AK, Hogdall E, Nedergaard L et al. Prediction of suboptimal primary cytoreduction in primary ovarian cancer with combined positron emission tomography/computed tomography: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2008; 108(2): 265-270. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
46. Romer W, Avril N, Dose J, Ziegler S, Kuhn W, Herz M et al. Metabolische Charakterisierung von Ovarialtumoren mit der Positronen-Emissions-Tomographie und F-18-Fluorodeoxyglukose. *Rofo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 1997; 166(1): 62-68. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und/oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
47. Rose PG, Faulhaber P, Miraldi F, Abdul-Karim FW. Positive emission tomography for evaluating a complete clinical response in patients with ovarian or peritoneal carcinoma: correlation with second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 2001; 82(1): 17-21. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
48. Ruiz-Hernandez G, Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Lapena L, Jimenez-Vicioso A, Perez-Castejon MJ et al. Impact of positron emission tomography with FDG-PET in treatment of patients with suspected recurrent ovarian cancer [Spanisch]. *Rev Esp Med Nucl* 2005; 24(2): 113-126. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
49. Schröder W, Zimny M, Rudlowski C, Büll U, Rath W. The role of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸F-FDG PET) in diagnosis of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9(2): 117-122. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
50. Sebastian S, Lee SI, Horowitz NS, Scott JA, Fischman AJ, Simeone JF et al. PET-CT vs. CT alone in ovarian cancer recurrence. *Abdom Imaging* 2008; 33(1): 112-118. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

51. Sheng XG, Zhang XL, Fu Z, Li HQ, Li QS, Ma ZF et al. Value of positron emission tomography-CT imaging combined with continual detection of CA125 in serum for diagnosis of early asymptomatic recurrence of epithelial ovarian carcinoma [Chinesisch]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2007; 42(7): 460-463. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
52. Siggelkow W, Zimny M, Faridi A, Petzold K, Malik E, Rath W. Die Wertigkeit der Positronenemissionstomographie bei Tumormarkerprogression in der Nachsorge des Ovarialkarzinoms. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2004; 64(2): 178-182. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
53. Simcock B, Neesham D, Quinn M, Drummond E, Milner A, Hicks RJ. The impact of PET/CT in the management of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103(1): 271-276. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
54. Sironi S, Messa C, Mangili G, Zangheri B, Aletti G, Garavaglia E et al. Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer: correlation with histologic findings. *Radiology* 2004; 233(2): 433-440. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
55. Soussan M, Wartski M, Cherel P, Fourme E, Goupil A, Le Stanc E et al. Impact of FDG PET-CT imaging on the decision making in the biologic suspicion of ovarian carcinoma recurrence. *Gynecol Oncol* 2008; 108(1): 160-165. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
56. Takekuma M, Maeda M, Ozawa T, Yasumi K, Torizuka T. Positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 2005; 10(3): 177-181. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
57. Torizuka T, Nobezawa S, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H et al. Ovarian cancer recurrence: role of whole-body positron emission tomography using 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy- D-glucose. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(6): 797-803. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
58. 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: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
59. Wang PH, Chao HT, Liu RS, Cho YH, Ng HT, Yuan CC. Diagnosis and localization of testosterone-producing ovarian tumors: imaging or biochemical evaluation. *Gynecol Oncol*

2001; 83(3): 596-598. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

60. Yang TH, Lin JZ, Wang X, Lu JH, Chen Z. Preliminary study of feasibility of whole body diffusion weighted imaging in diagnosis of metastasis of tumor. Chin Med Sci J 2008; 23(3): 187-192. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

61. Yen RF, Sun SS, Shen YY, Changlai SP, Kao A. Whole body positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. Anticancer Res 2001; 21(5): 3691-3694. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

62. Yoshida Y, Kurokawa T, Kawahara K, Tsuchida T, Okazawa H, Fujibayashi Y et al. Incremental benefits of FDG positron emission tomography over CT alone for the preoperative staging of ovarian cancer. Am J Roentgenol 2004; 182(1): 227-233. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

63. Zhu X, Shen K, Lang J, Wu M, Huang H, Pan L. Role of positron emission tomography in detecting recurrent epithelial ovarian carcinoma [Chinesisch]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2002; 37(6): 356-358. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

64. Zimny M, Schröder W, Wolters S, Cremerius U, Rath W, Büll U. 18F-Fluorodeoxyglukose PET beim Ovarialkarzinom: Methodik und erste Ergebnisse. Nucl Med (Stuttg) 1997; 36(7): 228-233. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

65. Zimny M, Siggelkow W, Schroder W, Nowak B, Biemann S, Rath W et al. 2-[Fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in the diagnosis of recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2001; 83(2): 310-315. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

66. Zor E, Stokkel MP, Ozalp S, Vardareli E, Yalcin OT, Ak I. F18-FDG coincidence-PET in patients with suspected gynecological malignancy. Acta Radiol 2006; 47(6): 612-617. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

Anhang D: Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens an den G-BA übersandt wurde für das Krankheitsbild der Ovarialkarzinome

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: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

Anhang E: Beurteilung der Qualität von Evidenzsynthesen und Primärstudien

Anhang E-1: Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach den Kriterien von Oxman und Guyatt [45,46]

Item	Frage	ja	teilweise	nein	unklar
1	Wurde die Suchmethodik berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
2	Wurde eine umfassende Literatursuche durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--	<input type="checkbox"/>
3	Wurden die Einschlusskriterien für die Primärstudien benannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
4	Wurde Selektionsbias vermieden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
5	Wurden die Kriterien, die zur Erfassung der Validität eingeschlossener Studien herangezogen wurden, berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
6	Wurde die Validität der eingeschlossenen Studien angemessen bewertet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--	<input type="checkbox"/>
7	Wurden die Methoden, die zum Pooling verwendet wurden, berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
8	Wurden die Ergebnisse der Studien, auf denen die Schlussfolgerung beruht, angemessen gepoolt (in Bezug auf die primäre Fragestellung des Reviews)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--	<input type="checkbox"/>
9	Wurden die Schlussfolgerungen der Autoren für die Primärfrage durch die Daten und / oder die Analyse unterstützt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
Gesamtbewertung (1 – 7)		1 – 4 (keine adäquate Evidenzsynthese) 5 – 7 (adäquate Evidenzsynthese)			

Anhang E-2: Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt [45,46]

Ergebnisse der Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt

Meta-Analysen	OG1	OG2	OG3	OG4	OG5	OG6	OG7	OG8	OG9	Gesamtpunkte
avala-t 2004	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6
AHRQ 2004	+	-	+	+	+	+	+	+	+	6
AETS 2006	+	+	+	?	+	+	+	+	+	5
Ruiz-Hernandez 2005	+	+	+	+	+	+	+	+	+	7
AHRQ 2008	+	+	+	-	+	+	+	+	+	5
Gu 2009	+	+	+	+	+	-	+	+	+	5
OG1 bis OG9: Qualitätskriterien nach Oxman und Guyatt; +: Kriterium trifft zu; -: Kriterium trifft nicht zu; ?: unklar										

In den 6 Evidenzsynthesen fanden sich keine Angaben zu den Interessenkonflikten der Autoren. Es wurde keine Evidenzsynthese aufgrund der Bewertung mithilfe des Index von Oxman und Guyatt aus dem Bericht ausgeschlossen.

Anhang E-3: Bewertung des Verzerrungspotenzials von diagnostischen Primärstudien auf Basis von QUADAS-Kriterien

Item	Frage	QUADAS-Item	ja	nein	unklar
1	Referenztest akzeptabel?	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Adäquate Zeitspanne zwischen Referenz- und Indextest?	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Interdependenz der Tests adäquat berücksichtigt?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Partielle Verifikation vermieden?	5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Differenzielle Verifikation vermieden?	6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Incorporation Bias?	7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Verblindung bei Interpretation der Testergebnisse?	10 und 11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Intention-To-Diagnose(ITD)-Analyse adäquat?	13 und 14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Ergebnisunabhängige Berichterstattung?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
Gesamtbewertung des Verzerrungspotenzials			hoch <input type="checkbox"/>	niedrig <input type="checkbox"/>	

Anhang E-4: Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse von diagnostischen Primärstudien

Item	Frage	QUADAS-Item	ja	nein	unklar
1	Repräsentativität des Patientenspektrums?	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
2	Übertragbarkeit Index- und Referenztest?	8 und 9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
4	Übertragbare Hintergrundinformationen?	12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
5	Stand der Technik übertragbar?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
6	Qualifikation der Untersucher übertragbar?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
7	Qualität der Geräte übertragbar?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
Gesamtbewertung der Übertragbarkeit		Die Übertragbarkeit wird als gegeben angesehen			<input type="checkbox"/>
		Es gibt Anhaltspunkte für eine eingeschränkte Übertragbarkeit			<input type="checkbox"/>

Anhang E-5: Bewertung des Verzerrungspotenzials von prognostischen Primärstudien

Item	Frage	ja	nein	unklar
	Studienpopulation			
1	Waren die Selektionskriterien für die Patienten klar beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
2	Befanden sich die Patienten in einer vergleichbaren Phase der Erkrankung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Ist die Studienpopulation repräsentativ für die Zielpopulation?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nachbeobachtung / Patientenfluss			
4	War die Nachbeobachtungszeit adäquat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Wurde der Patientenfluss lückenlos und nachvollziehbar beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	War die Rate der Teilnehmer an den Nachbeobachtungen adäquat? ^a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Messung prognostischer Faktoren			
7	Waren die prognostischen Faktoren klar definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Wurden die prognostischen Faktoren adäquat gemessen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Standen die prognostischen Faktoren für einen ausreichend großen Teil der Patienten zur Verfügung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Waren die Teilnehmer bezüglich der prognostischen Information verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Messung der Endpunkte			
11	Waren die Endpunkte klar definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Wurden die Endpunkte adäquat gemessen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
13	Wurden die Endpunkte verblindet bezüglich prognostischer Faktoren festgelegt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(Fortsetzung)

Anhang E-5 (Fortsetzung): Bewertung des Verzerrungspotenzials von prognostischen Primärstudien

Item	Frage	ja	nein	unklar
	Statistische Analyse / Umgang mit Störgrößen (Confounder)			
14	Wurden alle wichtigen Störgrößen adäquat berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
15	Wurden alle Behandlungen, die während der Nachbeobachtungszeit durchgeführt wurden, standardisiert oder randomisiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Sonstige Aspekte			
16	Ergebnisunabhängige Berichterstattung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
17	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gesamtbewertung des Verzerrungspotenzials		hoch <input type="checkbox"/>	niedrig <input type="checkbox"/>	
a: Eine Follow-up-Rate $\geq 80\%$ wird als adäquat betrachtet.				

Anhang E-6: Einschätzung der Übertragbarkeit der prognostischen Primärstudien

Item	Frage	QUADAS-Item	ja	nein	unklar
1	Repräsentativität des Patientenspektrums?	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
2	Übertragbarkeit Index- und Referenztest?	8 und 9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
4	Übertragbare Hintergrundinformationen?	12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
5	Stand der Technik übertragbar?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
6	Qualifikation der Untersucher übertragbar?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
7	Qualität der Geräte übertragbar?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
Gesamtbewertung der Übertragbarkeit		Die Übertragbarkeit wird als gegeben angesehen			<input type="checkbox"/>
		Es gibt Anhaltspunkte für eine eingeschränkte Übertragbarkeit			<input type="checkbox"/>