

**Positronenemissionstomographie  
(PET) und PET/CT bei  
Adenokarzinom des Pankreas,  
malignem Melanom,  
Schilddrüsenkarzinom,  
Ösophaguskarzinom,  
Ovarialkarzinom,  
Mammakarzinom und  
Knochen- und Weichteiltumoren**

**Berichtsplan**

Aufträge: D06-01E-K  
Version: 1.0  
Stand: 05.07.2010

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Adenokarzinom des Pankreas, malignem Melanom, Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und Knochen- und Weichteiltumoren

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

21.12.2006

**Interne Auftragsnummer:**

D06-01E-K

**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

**Schlagwörter:** Positronenemissionstomographie, Computertomographie, Staging, Rezidiv, systematische Übersicht, Pankreaskarzinom, Melanom, Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, Knochen- und Weichteiltumore

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Hintergründe</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Hintergrund zum Adenokarzinom des Pankreas (D06-01E)</b> .....	<b>3</b>
1.1.1 Definition des Krankheitsbildes .....	3
1.1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast.....	3
1.1.3 Ursache der Erkrankung .....	3
1.1.4 Verlauf der Erkrankung .....	4
1.1.5 Klassifikation.....	4
1.1.6 Diagnostische Verfahren .....	5
1.1.7 Derzeit übliche therapeutische Verfahren .....	7
1.1.8 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Adenokarzinomen des Pankreas .....	9
<b>1.2 Hintergrund zum malignen Melanom (D06-01F)</b> .....	<b>10</b>
1.2.1 Definition des Krankheitsbildes .....	10
1.2.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast.....	10
1.2.3 Ursache der Erkrankung .....	11
1.2.4 Verlauf der Erkrankung .....	12
1.2.5 Klassifikation.....	12
1.2.6 Diagnostische Verfahren .....	17
1.2.7 Derzeit übliche therapeutische Verfahren .....	18
1.2.8 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei malignen Melanomen .....	19
<b>1.3 Hintergrund zum Schilddrüsenkarzinom (D06-01G)</b> .....	<b>21</b>
1.3.1 Definition des Krankheitsbildes .....	21
1.3.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast.....	23
1.3.3 Ursache der Erkrankung .....	24
1.3.4 Verlauf der Erkrankung .....	24
1.3.5 Klassifikation.....	26
1.3.6 Diagnostische Verfahren .....	27
1.3.7 Derzeit übliche therapeutische Verfahren .....	29
1.3.8 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Schilddrüsenkarzinomen.....	31
<b>1.4 Hintergrund zum Ösophaguskarzinom (D06-01H)</b> .....	<b>32</b>
1.4.1 Definition des Krankheitsbildes .....	32

1.4.2	Epidemiologie und individuelle Krankheitslast.....	32
1.4.3	Ursache der Erkrankung .....	33
1.4.4	Verlauf der Erkrankung .....	33
1.4.5	Klassifikation.....	34
1.4.6	Diagnostische Verfahren .....	35
1.4.7	Derzeit übliche therapeutische Verfahren .....	37
1.4.8	Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Ösophaguskarzinomen.....	38
<b>1.5</b>	<b>Hintergrund zum Ovarialkarzinom (D06-01I).....</b>	<b>39</b>
1.5.1	Definition des Krankheitsbildes .....	39
1.5.2	Epidemiologie und individuelle Krankheitslast.....	39
1.5.3	Ursache der Erkrankung .....	40
1.5.4	Verlauf der Erkrankung .....	41
1.5.5	Klassifikation.....	41
1.5.6	Diagnostische Verfahren .....	46
1.5.7	Derzeit übliche therapeutische Verfahren .....	46
1.5.8	Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Ovarialkarzinomen .....	47
<b>1.6</b>	<b>Hintergrund zum Mammakarzinom (D06-01J) .....</b>	<b>48</b>
1.6.1	Definition des Krankheitsbildes .....	48
1.6.2	Epidemiologie und individuelle Krankheitslast.....	48
1.6.3	Ursache der Erkrankung .....	49
1.6.4	Verlauf der Erkrankung .....	50
1.6.5	Klassifikation.....	50
1.6.6	Diagnostische Verfahren .....	53
1.6.7	Derzeit übliche therapeutische Verfahren .....	55
1.6.8	Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Mammakarzinomen .....	56
<b>1.7</b>	<b>Hintergrund zu Knochen- und Weichteiltumoren (D06-01K).....</b>	<b>58</b>
1.7.1	Definition des Krankheitsbildes .....	58
1.7.2	Epidemiologie und individuelle Krankheitslast.....	58
1.7.3	Ursache der Erkrankung .....	59
1.7.4	Verlauf der Erkrankung .....	60
1.7.5	Klassifikation.....	60
1.7.6	Diagnostische Verfahren .....	62
1.7.7	Derzeit übliche therapeutische Verfahren .....	63
1.7.8	Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Knochen- und Weichteiltumoren.....	65
<b>2</b>	<b>Ziele der Untersuchungen .....</b>	<b>66</b>
<b>3</b>	<b>Projektbearbeitung .....</b>	<b>68</b>

<b>3.1</b>	<b>Zeitlicher Verlauf der Projekte.....</b>	<b>68</b>
<b>3.2</b>	<b>Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans .....</b>	<b>69</b>
<b>4</b>	<b>Methoden.....</b>	<b>71</b>
<b>4.1</b>	<b>Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT.....</b>	<b>73</b>
4.1.1	Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von systematischen Übersichten .....	74
4.1.2	Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien .....	74
4.1.2.1	Populationen.....	74
4.1.2.2	Prüf- und Vergleichsinterventionen .....	75
4.1.2.3	Zielgrößen .....	76
4.1.2.4	Studientypen.....	77
4.1.2.5	Sonstige Studiencharakteristika .....	78
4.1.3	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Nutzenstudien“) .....	78
<b>4.2</b>	<b>Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT.....</b>	<b>80</b>
4.2.1	Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von systematischen Übersichten .....	80
4.2.1.1	Populationen.....	80
4.2.1.2	Prüftechnologien, Vergleichstechnologien („Komparatoren“) und Referenztest.....	80
4.2.1.3	Zielgrößen .....	81
4.2.1.4	Den systematischen Übersichten zugrunde liegende Studientypen.....	81
4.2.1.5	Sonstige Charakteristika der systematischen Übersichten.....	82
4.2.1.6	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (Sekundärliteratur zur diagnostischen und prognostischen Güte) .....	83
4.2.2	Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Primärstudien („Ergänzungsrecherche“).....	83
4.2.2.1	Populationen.....	83
4.2.2.2	Prüftechnologien (Indextest I), Vergleichstechnologien (Indextest II) und Referenztest.....	83
4.2.2.3	Zielgrößen .....	84
4.2.2.4	Studientypen.....	84
4.2.2.5	Sonstige Studiencharakteristika .....	84
4.2.2.6	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Ergänzungsrecherche“ nach Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte) .....	84
<b>4.3</b>	<b>Informationsbeschaffung.....</b>	<b>85</b>
4.3.1	Bibliografische Literaturrecherche .....	85

4.3.2	Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	85
4.3.3	Selektion relevanter Studien .....	86
<b>4.4</b>	<b>Informationsbewertung .....</b>	<b>86</b>
4.4.1	Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden .....	86
4.4.2	Bewertung von systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte .....	87
4.4.3	Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	88
<b>4.5</b>	<b>Informationssynthese und -analyse .....</b>	<b>88</b>
4.5.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	88
4.5.1.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse von (Primär-)Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens .....	89
4.5.1.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse von systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	89
4.5.1.3	Gegenüberstellung der Ergebnisse von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte („Ergänzungsrecherche“) .....	90
4.5.1.4	Gegenüberstellung der Ergebnisse aus systematischen Übersichten und der Ergänzungsrecherche („Robustheitsprüfung“) .....	90
4.5.2	Meta-Analysen.....	90
4.5.3	Sensitivitätsanalysen.....	91
4.5.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	92
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>93</b>
<b>Anhang A: Offenlegung potentieller Interessenkonflikte von Patientenvertretern.....</b>		<b>113</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms.....	4
Tabelle 2: Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms .....	5
Tabelle 3: ECOG-WHO-Skala zur Bewertung des Allgemeinzustandes und Korrelation der ECOG-Skala mit der Karnofsky-Skala .....	9
Tabelle 4: Basierend auf der TNM-Klassifikation lassen sich maligne Melanome in Stadien von 0 bis IV einteilen [15].....	15
Tabelle 5: Basierend auf der TNM-Klassifikation lassen sich intraokulare Melanome in Stadien von I bis IV einteilen [15]. .....	17
Tabelle 6: Anwendung der FDG-PET bei malignen Melanomen. Bewertung durch die 3. Interdisziplinäre Konsensuskonferenz Onko-PET III [51].....	20
Tabelle 7: TNM-Klassifikation der papillären, follikulären, medullären sowie der undifferenzierten Schilddrüsenkarzinome.....	26
Tabelle 8: Inzidenz und Mortalität nach Altersgruppen in Deutschland 2004 (Fälle pro 100 000) [4] .....	33
Tabelle 9: Stadieneinteilung nach dem TNM-System [15].....	34
Tabelle 10: Stadieneinteilung nach AJCC / UICC [15] .....	35
Tabelle 11: Anwendung der FDG-PET bei Ösophaguskarzinomen. Bewertung durch die 3. Interdisziplinäre Konsensuskonferenz Onko-PET III [51].....	39
Tabelle 12: Inzidenz und Mortalität nach Altersgruppen in Deutschland 2004 [4].....	40
Tabelle 13: WHO-Klassifikation von Tumoren der Eierstöcke [147] .....	41
Tabelle 14: Stadieneinteilung nach der UICC-Klassifikation [148] und der TNM- Klassifikation [15] .....	45
Tabelle 15: Kodierung nach ICD-10-GM Version 2009 bzw. ICD-10-WHO 2006 [137,158] .....	48
Tabelle 16: Kennzahlen zur Indikation Brustkrebs bei Frauen in Deutschland [4,164,166,167] .....	49
Tabelle 17: cTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [157,172,173] .....	52
Tabelle 18 : UICC-Stadieneinteilung des Mammakarzinoms [172].....	53
Tabelle 19: Anwendung der FDG-PET bei Brustkrebs. Bewertung durch die 3. Interdisziplinäre Konsensuskonferenz Onko-PET III [51].....	57
Tabelle 20: Anwendung der FDG-PET bei Knochen- und Weichteiltumoren. Bewertung durch die 3. Interdisziplinäre Konsensuskonferenz Onko-PET III [51].....	65



Tabelle 21: Indikationen für den Einsatz der PET im Rahmen der onkologischen Diagnostik.....	67
Tabelle 22: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren .....	72
Tabelle 23: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden..	73
Tabelle 24: Patientenpopulationen .....	75
Tabelle 25: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT .....	79
Tabelle 26: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für die Sekundärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT .....	83
Tabelle 27: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Ergänzungsrecherche).....	84

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
FDG	2-[ <sup>18</sup> F]Fluor-Deoxy-D-Glukose
<sup>99</sup> mTc-MIBI	Mit <sup>99</sup> mTc markiertes Metoxyisobutylisonitril
ACR	American College of Radiology
ACS	American Cancer Society
AFP	Alpha-1-Fetoprotein
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	Akrolentiginöses Melanom
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASA	American Society of Anesthesiologists
AU-Tage	Arbeitsunfähigkeitstage
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BEP-Schema	Kombination aus Bleomycin, Etoposid und Cisplatin
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BRAF	ein Gen der RAF-Familie von Kinasen
BRCA2	Brustkrebs Tumorsuppressorgen
BMI	Body-Mass-Index
CA	Cancer Antigen
CCH	C-Zell-Hyperplasie
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea
CCO	Cancer Care Ontario
CDKN2	cyclin dependent kinase 2a (Tumorsuppressorgen)
CEA	Karzinoembryonales Antigen
COMS	Collaborative Ocular Melanoma Study
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Computertomographie
cTNM	Klinische Tumorstadieneinteilung
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DELBI	Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinienbewertung
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMP	Disease-Management-Programm
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft e. V.
dt.	deutsch
DTC	Differenzierte Thyreozytenkarzinome
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EANM	European Association of Nuclear Medicine
engl.	englisch
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESR	Europastandardrate
FDG-PET	Positronenemissionstomographie, durchgeführt mit Fluor-deoxyglukose
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FTC	Follicular thyroid cancer (follikuläres Schilddrüsenkarzinom)
G	Grade, deutsch: Differenzierungsgrad
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCIG OCCC	International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GM	German Modification
hCG	Humanes Choriongonadotropin
HER2/neu	Human epidermal growth factor receptor 2
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

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IPMN	Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Karnofsky-Index
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LDH	Laktatdehydrogenase
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
LOE	Level of Evidence
M	Metastasen
MD-CT	Multidetektor-Computertomographie
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Medullary thyroid cancer (medulläre Karzinome der Schilddrüse)
N	Nodus (Knoten)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NMM	Noduläres malignes Melanom
p53	Tumorsuppressorgen
PCR	Polymerase chain reaction, deutsch: Polymerase-Kettenreaktion
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Integration von PET und CT in einem Untersuchungsgerät
pN0	keine nachweisbaren regionären Lymphknotenmetastasen
POSSUM	Physiological and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom
R0-Resektion	Im Resektionsrand ist histopathologisch kein Tumorgewebe nachweisbar
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
	Studie
Ret-Proto-Oncogene	rearranged during transfection protooncogene
RKI	Robert Koch Institut
RMI	Risk of Malignancy Index
S3-Leitlinie	Leitlinie der Stufe 3 (evidenz- und konsensbasierte Leitlinie)
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography, deutsch: Einzelphotonenemissions-Computertomographie, Schnittbildverfahren der Nuklearmedizin
SSM	Superficial spreading melanoma
SUV	Standardized Uptake Value
T	Tumor
TNM-Klassifikation	Tumorstadieneinteilung nach Tumorausdehnung (T = Tumor), Lymphknotenbefall (N = Nodi lymphatici) und Metastasierung (M = Metastase)
TSH	Thyreoidstimulierendes Hormon
TTT	Transpupillary thermal therapy, deutsch: transpupilläre Wärmetherapie
UICC	Union Internationale Contre le Cancer, deutsch: Internationale Vereinigung gegen Krebs
UK	United Kingdom, deutsch: Vereinigtes Königreich
US	United States (of America), deutsch: Vereinigte Staaten (von Amerika)
UTC	Undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome
UV	Ultraviolett
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

## 1 Hintergründe

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 Patienten 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 den 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 (siehe Abschnitte 1.1 bis 0). Als häufigster Tracer für die PET wird derzeit die Fluorodeoxyglukose ( $[^{18}\text{F}]$ -FDG / FDG) eingesetzt.

Zur Befundung wird unter anderem die Stoffwechselaktivität eines bestimmten Areals 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 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 von 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 Neuanschaffungen in deutschen Krankenhäusern [1].

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 in 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 [2].

Der vorliegende Berichtsplan wurde unter Beteiligung unterschiedlicher Sachverständigen-Gruppen verfasst. Er stellt keine vollständige Aufarbeitung der Epidemiologie, Diagnostik und Therapie in den einzelnen Krankheitsbildern dar. Vielmehr sollten die Hintergründe dazu dienen, den potenziellen Zusatznutzen der PET in der onkologischen Diagnostik und Therapie zu beschreiben. Daher stützen sich die Hintergründe vorwiegend auf Leitlinien wissenschaftlicher Fachgesellschaften.

## **1.1 Hintergrund zum Adenokarzinom des Pankreas (D06-01E)**

Der Autor dieses Hintergrunds ist Koautor der aktuellen S3-Leitlinien zum "Exokrinen Pankreaskarzinom" [3]. Der Text stützt sich daher im Wesentlichen auf die Inhalte dieser Leitlinie.

### **1.1.1 Definition des Krankheitsbildes**

Das Pankreas ist eine Drüse mit endokriner und exokriner Funktion. Die häufigsten Tumoren des Pankreas finden sich im exokrinen Anteil und sind duktale Adenokarzinome. Selten kommen Zystadenokarzinome, Azinuszellkarzinome, adenosquamöse Karzinome, muzinöse Karzinome und Karzinome vom Riesenzelltyp vor. Daten aus größeren Studien gibt es nur für duktale Adenokarzinome. Zystische Tumoren finden sich in 10 % der Pankreaszysten und stellen 1 % der Pankreaskarzinome dar. Zu den zystischen Tumoren des Pankreas zählen die muzinös-zystischen Neoplasien, papillär-zystischen Tumoren, zystischen Inselzelltumoren und intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMNs). Letztere zeigen über längere Zeit ein intraduktales Wachstum, bevor sie in etwa 20 bis 40 % der Fälle invasiv werden. Es werden vom Hauptgang und von den Seitengängen ausgehende IPMNs unterschieden.

Die Mehrzahl der Pankreaskarzinome ist im Pankreaskopf lokalisiert, gefolgt von Pankreaskorpus und Pankreasschwanz.

### **1.1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast**

In Deutschland sind aktuell etwa 13 000 neue Pankreaskarzinomfälle pro Jahr zu verzeichnen. Die Anzahl der Sterbefälle ist vergleichbar groß. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren bei Männern und 76 Jahren für Frauen. In der Statistik der Krebsneuerkrankungen belegt das Pankreaskarzinom bei Männern den zehnten, bei Frauen den neunten Platz [4]. Das Pankreaskarzinom ist der dritthäufigste Tumor des Verdauungstraktes.

Die Prognose des Tumors ist ungünstig, da der Tumor aufgrund seiner retroperitonealen Lage oft erst in fortgeschrittenen Stadien symptomatisch wird, typische Frühsymptome fehlen und auftretende Beschwerden wie z. B. Bauch- oder Rückenschmerzen oft unspezifisch sind. Das Pankreaskarzinom wird daher häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die Zahl der in einem Jahr neuerkrankten und am Pankreaskarzinom verstorbenen Patienten ist in etwa gleich. Das Pankreaskarzinom belegt Platz 4 der Krebstodesursachenstatistik [4]. Ein Langzeitüberleben von Patienten mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas ist die Ausnahme, das 5-Jahres-Überleben liegt für Männer bei 6,4 %, für Frauen bei 7,6 % [4].

### **1.1.3 Ursache der Erkrankung**

Die genaue Ursache des Pankreaskarzinoms ist unklar. Für das duktale Pankreaskarzinom wurde eine Reihe genetischer Veränderungen beschrieben, u. a. aktivierende Mutationen im K-ras-Protoonkogen (v. a. im Kodon 12 auf Chromosom 9p21) und inaktivierende



Mutationen in den Tumorsuppressorgenen DPC4/SMAD4, p53, CDKN2 und BRCA2 [5]. Anhand morphologischer Kriterien wurde ein Progressionsmodell des duktales Pankreaskarzinoms mit Vorläuferläsionen, den sogenannten pankreatischen intraepithelialen Neoplasien oder PanIns, beschrieben. Dieses Modell integriert die Akkumulation genetischer Defekte, die beim Pankreaskarzinom beobachtet werden [6].

Neben genetischen Faktoren wurden bestimmte Verhaltensweisen identifiziert, die das Risiko für ein Pankreaskarzinom erhöhen können. Dazu gehören der Verzehr geräucherter oder gegrillter Speisen in größeren Mengen [7], ein erhöhter Alkoholkonsum [8], Tabakkonsum [9] und Übergewicht (BMI 25 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup>) [10].

Ein erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom geht u. a. auch mit den chronischen Erkrankungen hereditäre Pankreatitis [11], Peutz-Jeghers-Syndrom, chronische Pankreatitis [12] und Diabetes mellitus [13] einher.

#### 1.1.4 Verlauf der Erkrankung

Wenn die Lage des Karzinoms im Pankreaskopf der Gallengang frühzeitig komprimiert wird, kann anhand des auftretenden Ikterus manchmal ein noch kleiner, resektabler Tumor entdeckt werden. Eine lokale Tumorausbreitung kann eine Duodenalstenose und eine Magenentleerungsstörung zur Folge haben.

Aufgrund der späten Diagnose und der Tendenz des Pankreaskarzinoms zur lokalen Tumorausbreitung in umgebende Nerven- und Gefäßstrukturen, aber auch aufgrund seiner frühen Metastasierung ist die Mehrzahl der Pankreaskarzinome bei Diagnose nicht mehr in kurativer Intention operabel. In Studien überleben nur etwa 9 % der R0-resezierten Patienten 5 Jahre, wenn sie keine zusätzliche Therapie erhalten [14]. Generell spricht das Pankreaskarzinom schlecht auf eine Chemotherapie und /oder Strahlentherapie an.

#### 1.1.5 Klassifikation

Die Klassifikation des Pankreaskarzinoms erfolgt nach der aktuell gültigen TNM Klassifikation, die von der International Union Against Cancer (UICC) gerade neu aufgelegt wurde (vergleiche dazu Tabelle 1 und Tabelle 2) [15].

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms

pT	Primärtumor
pTX	Primärtumor kann nicht untersucht werden
pT0	Kein Primärtumor nachweisbar
pTis	Carcinoma in situ

(Fortsetzung)

Tabelle 1 (Fortsetzung): TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms

pT1	Größter Durchmesser des Primärtumors $\leq 2$ cm; Tumor innerhalb des Pankreas
pT2	Größter Durchmesser des Primärtumors $> 2$ cm; Tumor innerhalb des Pankreas
pT3	Primärtumor wächst ein in peripankreatisches Gewebe
pT4	Primärtumor infiltriert angrenzende große Gefäße (Truncus coeliacus, A. mesenterica superior, V. lienalis, V. portae, V. cava inferior)
pN	Regionäre Lymphknoten
pNX	Die regionären Lymphknoten können nicht untersucht werden
pN0	Keine nachweisbaren regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
pM	Fernmetastasen
pMX	Fernmetastasen können nicht untersucht werden
pM0	Keine nachweisbaren Fernmetastasen
pM1	Nachweisbare Fernmetastasen

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms

<b>TNM-Stadiengruppierung [15]</b>			
<b>Stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
II	T3	N0	M0
III	T1-3	N1	M0
IVA	T4	jedes N	M0
IVB	jedes T	jedes N	M1

### 1.1.6 Diagnostische Verfahren

Das Pankreaskarzinom ist schwer zu diagnostizieren, und unspezifische Symptome bzw. andere Erkrankungen können ein Hinweis auf das Vorliegen eines bisher nicht diagnostizierten Pankreaskarzinoms sein. Neu aufgetretene Oberbauch- und Rückenschmerzen, ein neu aufgetretener schmerzloser Ikterus und eine akute Pankreatitis unklarer Ätiologie ab dem 50. Lebensjahr sollten diagnostische Maßnahmen zur Abklärung eines möglichen Pankreaskarzinoms auslösen. Dies gilt nicht für einen neu aufgetretenen oder

bestehenden Diabetes mellitus bei fehlenden weiteren Symptomen im Sinne eines Pankreaskarzinoms [3].

Die Bestimmung des Tumormarkers CA 19-9 ist zur Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms ungeeignet [3].

Zur *Primärdiagnostik / Klärung eines Tumorverdachtes* wird die Oberbauchsonographie, bei einer Pankreatitis auch die Endosonographie empfohlen. Als weiterführende Untersuchung bei bestehendem Verdacht wird die Multidetektor-Computertomographie (MD-CT) mit biphasischem Kontrastmittelprotokoll oder die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) eingesetzt. Die Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) ist als alleinige Diagnostik nicht ausreichend, da sie nicht die Raumforderung selbst darstellt [3,16,17].

Zur *präoperativen Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung bzw. zur Beurteilung der Resektabilität* werden MD-CT, MRT und Endosonographie empfohlen. Fakultativ kann bei Aszites oder massiv erhöhten CA-19-9-Werten eine Staging-Laparotomie durchgeführt werden [3,18].

Die *systemische Tumorausbreitung* wird mittels Abdomensonographie und Röntgen Thorax beurteilt, ggf. kann weitere Schnittbildgebung eingesetzt werden. Endosonographie, ERCP und MRCP werden dagegen nicht zum Tumorstaging herangezogen [3].

Zur *Differenzialdiagnose zystischer Prozesse* können Oberbauchsonographie, MD-CT, MRT mit MRCP sowie Endosonographie und ERCP eingesetzt werden [3]. Als abklärungsbedürftig eingeschätzte Zysten sollten endosonographisch gesteuert punktiert werden. Aus dem Punktat können eine Punktionszytologie sowie die Bestimmung von CA 19-9 und Carcinoembryonales Antigen (CEA) durchgeführt werden [3,19].

Das *Restaging* im Verlauf einer palliativen Chemotherapie sollte prinzipiell mit einer Oberbauchsonographie durchgeführt werden, bei besonderen Erfordernissen, z. B. im Rahmen von Studien, auch mittels MD-CT [3].

*Zytologische und histologische Diagnostik:* Bürstenzytologien aus Gallengang und Pankreasgang werden zur Pankreaskarzinomdiagnostik wegen niedriger Sensitivität nicht empfohlen. Eine endosonographisch gesteuerte Biopsie wird nur empfohlen, wenn sich durch das Ergebnis das therapeutische Vorgehen ändert, ansonsten sollten alle potenziell resektablen karzinomverdächtigen Raumforderungen im Pankreas primär reseziert werden. Vor Beginn einer palliativen Therapie ist eine biopsische Diagnosesicherung obligat [3,20,21].

### **1.1.7 Derzeit übliche therapeutische Verfahren**

#### **Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms**

Die chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms ist das einzige kurative Verfahren. Ziel ist die kurative, also eine R0-Resektion. Lediglich Komorbidität, nicht aber Patientenalter ist ein medizinisches Kriterium, eine in kurativer Intention durchführbare Pankreaskarzinomresektion nicht durchzuführen. Eine erweiterte Lymphknotenresektion hat keinen Vorteil. Eine R0-Resektion kann auch bei Infiltration von Nachbarorganen (inkl. Vena porta und Vena mesenterica superior) möglich sein. Dagegen erlaubt eine Infiltration des Truncus coeliacus und der Arteria mesenterica superior in der Regel keine R0-Resektion [3,22-27].

Alle potenziell malignen Tumorentitäten des Pankreas, also auch zystische Tumoren, werden in gleicher Zielsetzung und mit gleichem Resektionsausmaß operiert wie das duktales Pankreaskarzinom [3]. Bei den intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMNs), die vom Seitengang ausgehen, auf diesen beschränkt sind und keine Knötchen in der Wand aufweisen, können eine regelmäßige Befundkontrolle und eine Resektion bei Befundänderung ausreichen. Allerdings entwickeln Patienten mit Seitenast-IPMN häufiger als die Normalbevölkerung ein duktales Pankreaskarzinom (6,9 % in 5 Jahren) und bedürfen auch aus diesem Grund einer engmaschigen Überwachung [28-30].

Bei Nachweis von Fernmetastasen eines duktales Karzinoms (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen geltende Lymphknotenmetastasen, auch intraoperativ) sollte eine Resektion mangels Prognoseverbesserung unterbleiben [31-33].

Kriterien der R0-Resektion sind der tumorfreie Absetzungsrand am Ductus hepaticus und an der Pankreasresektionsfläche sowie der zirkumferenzielle Absetzungsrand inkl. des retroperitonealen Präparaterandes. Das Resektat sollte mittels Tuschemarkierung des retroperitonealen Absetzungsrandes aufgearbeitet werden. Das Vorhandensein von Lymphknotenmikrometastasen (0,2 bis 2 mm), der Status an der Resektionsfläche zum Restpankreas und zum Retroperitoneum, sowie Lymphgefäß-, Blutgefäß- und Nervenscheideninvasion sollten angegeben werden. Für die Angabe pN0 sollten mindestens 10 Lymphknoten untersucht werden [3,34-36].

#### **Medikamentöse Therapie des Pankreaskarzinoms**

*Adjuvante Therapie* des Pankreaskarzinoms: Nach einer R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms soll in den UICC-Stadien I bis III und bei einem Performancestatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 bis 2 (Tabelle 3) eine adjuvante Chemotherapie ohne Altersbeschränkung durchgeführt werden. Bei ECOG 3 wird die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie individuell gestellt [14,37,38].

Gemcitabin wird als adjuvante Standardtherapie für 6 Monate empfohlen, eine Therapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) ist ebenfalls möglich, aber bei Bolusapplikation von 5-FU toxischer. Mit beiden Therapien wird der Prozentsatz von Patienten, die 5 Jahre nach Operation eines duktales Pankreaskarzinoms noch am Leben sind, von 9 auf etwa 20 % gesteigert. Die Therapie sollte innerhalb von 6 Wochen postoperativ eingeleitet werden. Bei R1-Resektionen sollte eine additive Therapie ebenfalls mit Gemcitabin über 6 Monate durchgeführt werden [14,38].

Nach R0-Resektion gibt es derzeit außerhalb von Studien keine Indikation für eine adjuvante Radiochemotherapie. Auch eine additive Radiochemotherapie nach R1-Resektion sollte vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden [37-39].

*Neoadjuvante Therapie:* Eine neoadjuvante Chemotherapie, Radiochemotherapie oder Radiotherapie wird aktuell nicht standardmäßig durchgeführt und sollte vorzugsweise im Rahmen von Studienprotokollen erfolgen. Eventuell ist eine Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Radiochemotherapie, bei Tumoransprechen ein Konzept, um Patienten zu identifizieren, die tatsächlich von einer Radiochemotherapie profitieren [3].

*Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms:* Beim metastasierten und lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinom besteht die Indikation für eine palliative Chemotherapie. Die Therapie sollte sofort nach Sicherung der Diagnose begonnen und bis zum Progress fortgeführt werden.

Nur bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index  $< 70\%$ ; ECOG  $< 2$ ) (Tabelle 3) ist der Nutzen einer Chemotherapie fraglich. Gemcitabin gilt als Standard für die palliative systemische Behandlung. Kombinationschemotherapien von Gemcitabin mit anderen Chemotherapeutika gelten aktuell nicht als Standard.

*Kombinationen mit „Targeted Therapies“:* Die Kombination aus Gemcitabin und dem EGF-Rezeptortyrosinkinaseinhibitor Erlotinib zeigt einen geringen, statistisch signifikanten Unterschied im medianen Überleben in der Gesamtgruppe. Effektiv scheint diese Kombination vor allem bei den Patienten zu sein, die mit einem behandlungsbedürftigen, akneähnlichen Hautausschlag ( $\geq$  WHO-Grad 1; Grad 1 = vereinzelt stehende Papeln oder Pusteln) auf die Therapie reagieren. Weitere Kombinationen von Gemcitabin mit Targeted Therapies können aktuell nicht empfohlen werden [14,40-45].

*Zweitlinientherapie:* Bei Versagen der Erstlinientherapie kann insbesondere bei gutem Allgemeinzustand des Patienten, Patientenwunsch, ggf. insuffizienter Vorbehandlung oder gutem Tumoransprechen in der Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie, z. B. mit einer Kombination aus 5-FU und Oxaliplatin durchgeführt werden [46].

*Palliative Strahlentherapie / Strahlen-Chemotherapie:* Eine Indikation für eine palliative Strahlentherapie besteht nur bei symptomatischen Metastasen (insbesondere Knochen- und Hirnmetastasen). Wenn eine Strahlentherapie beim lokal fortgeschrittenen inoperablen

Pankreaskarzinom durchgeführt wird, sollte eine Radiochemotherapie durchgeführt werden. Diese Therapie ist beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinom allerdings derzeit nicht allgemeiner Therapiestandard. Ein möglicher Nutzen dieser Therapieform ist für solche Patienten gegeben, bei denen ein fraglich resektables Pankeaskarzinom vorliegt. 5-FU ist ein bewährter Radiosensitizer für die Radiochemotherapie des Pankreaskarzinoms, andere Chemotherapeutika wie Gemcitabin werden ebenfalls eingesetzt. Eine Radiochemotherapie ist beim metastasierten Pankreaskarzinom nicht indiziert [47-50].

Tabelle 3: ECOG-WHO-Skala zur Bewertung des Allgemeinzustandes und Korrelation der ECOG-Skala mit der Karnofsky-Skala

ECOG- / WHO- Skala	Bedeutung	KARNOF-SKY-Skala
0	Volle Aktivität, normales Leben möglich	100
1	Eingeschränkte Aktivität, leichte Arbeit möglich	90 oder 80
2	Selbstversorgung möglich, nicht arbeitsfähig, nicht bettlägerig, muss < 50 % der Tageszeit ruhen	70 oder 60
3	Selbstversorgung sehr eingeschränkt, > 50 % der Tageszeit ruhebedürftig, Pflege / Hilfe notwendig	50 oder 40
4	Bettlägerig und völlig pflegebedürftig	30 oder 20

### 1.1.8 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Adenokarzinomen des Pankreas

Die Onko-PET Konsensuskonferenz empfiehlt im Krankheitsbild des Adenokarzinoms des Pankreas den Einsatz der PET in den Indikationen Differenzialdiagnostik eines Karzinom versus einer chronischen Pankreatitis (Klassifikation 1a), Rezidiv-Diagnostik (Klassifikation 1b), primäres Staging von Lymphknoten bzw. Fernmetastasen (Klassifikation 3) [51].

Die aktuelle S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ nimmt zur Rolle von PET-Untersuchungen bei der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik folgendermaßen Stellung: In der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik haben derzeit weder die FDG-PET (Positronenemissionstomographie, durchgeführt mit Fluor-Deoxy-Glukose) Untersuchung noch Mikrometastasendiagnostik aus Vollblut einen Stellenwert (Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 2b, Konsens) [3]. Der Kommentar zu dieser Aussage stellt fest: Die PET-Untersuchung ist zu aufwendig und zu teuer, auch wenn vereinzelt Äquipotenz zu anderen Untersuchungsmethoden dargestellt wurde. Der Stellenwert des neuen PET-CT-Verfahrens muss in zukünftigen Studien evaluiert werden. Weiter gehende Stellungnahmen zur PET werden in der Leitlinie nicht getroffen. Anzumerken ist, dass die Leitlinie Stand 2007 ist und aktuellere Literatur erst im für Ende des Jahres 2010 anstehenden Update berücksichtigt werden kann.

Die NCCN-Leitlinie konstatiert, dass die PET bei der Primärdiagnose von Adenokarzinomen des Pankreas möglicherweise eine hilfreiche Ergänzung sein könnte in den Fällen, in denen sich die Ergebnisse der CT und der Biopsie widersprechen. Bezüglich des Staging wird konstatiert, dass die PET möglicherweise hilfreich sein könnte, da sie mit einer höheren Sicherheit Metastasen entdecke. Bezüglich der Diagnostik von Rezidiven wird der Einsatz der PET bzw. PET/CT nicht empfohlen mit der Begründung, dass in diesen Fällen kaum therapeutische Alternativen zur Verfügung stünden [52].

## **1.2 Hintergrund zum malignen Melanom (D06-01F)**

### **1.2.1 Definition des Krankheitsbildes**

Als „malignes Melanom“ bezeichnet man eine bösartige Tumorerkrankung, die aus Pigmentzellen der Haut (Melanozyten) entsteht. Maligne Melanome machen 5 % aller Hautkrebserkrankungen jedoch die Mehrzahl aller Todesfälle durch Hautkrebs aus [53,54].

Man unterscheidet 4 Hauptarten des malignen Melanoms:

- Das superfiziell spreitende Melanom (SSM, englisch: superficial spreading melanoma). Dieser Typ ist das häufigste maligne Melanom. Es tritt bei Frauen vorwiegend an den unteren Extremitäten und bei Männern im Bereich des Brustkorbes und am Rücken auf. Charakteristisch ist die zunächst horizontal erfolgende Ausbreitung [55, S.66].
- Das noduläre maligne Melanom (NMM) ist das zweithäufigste maligne Melanom, welches zu Blutungen und Ulzerationen neigt. Es gilt als die aggressivste Form eines malignen Melanoms [55, S.68].
- Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) tritt gewöhnlich vor allem bei älteren Personen, die viele Jahre der Sonne ausgesetzt gewesen sind, an Stellen wie dem Gesicht oder Hals auf [55, S.70].
- Das akrolentigonöse Melanom (ALM) ist die seltenste Form des malignen Melanoms. Es entsteht an Handflächen, Fußsohlen oder unter Nägeln. Während es in der hellhäutigen Bevölkerung selten auftritt, macht es die Mehrzahl der Fälle bei Personen mit stärker pigmentierter Haut aus [55, S.73f.].

Darüber hinaus gibt es Sonderformen wie z. B. das amelanotische Melanom, Schleimhautmelanome (orale oder genitale Schleimhaut) oder intraokuläre Melanome [4].

### **1.2.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast**

Das maligne Melanom ist die bösartigste Form von Hautkrebs [54]. Die Heilungschancen sind am größten, wenn das Melanom auf die Oberhaut beschränkt ist. Wächst der Tumor in die Tiefe kann er sich über Blut- und Lymphgefäße im ganzen Körper ausbreiten. Der weitere

Verlauf der Erkrankung wird dann vom Ort und von der Wachstumsgeschwindigkeit der gestreuten Krebszellen (Metastasen) bestimmt. Die Inzidenz des malignen Melanoms wird in Deutschland mit 4 bis 11,7/100 000 pro Jahr angegeben [56,57]. Andere Quellen geben an, dass jährlich etwa 14 900 Menschen in Deutschland an einem malignen Melanom erkranken. Damit macht es 4,1 % (Frauen) bzw. 2,8 % (Männer) aller bösartigen Neubildungen aus [4]. Die Mortalitätsraten betragen 2,7/100 000 für Männer und 1,6/100 000 für Frauen [56]. Mit jeweils 1,3 % aller krebbedingten Todesfälle stand das maligne Melanom im Jahr 2007 auf Platz 15 (Männer) bzw. 18 (Frauen) der häufigsten Krebstodesursachen [58].

Im Vereinigten Königreich werden 10 400 Fälle pro Jahr erstmals diagnostiziert. Das maligne Melanom ist die häufigste Krebserkrankung in der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen und tritt selten bei Kindern unter 14 Jahren auf. Rund 1500 Patienten sterben dort jedes Jahr an malignen Melanomen [54].

In Europa steigt die Inzidenz für maligne Melanome in Abhängigkeit von der geografischen Breite an. Sie variiert zwischen 5 bis 10/100 000 Personenjahren für Süd- und Osteuropa und beträgt 20,7/100 000 in skandinavischen Ländern. Die Daten aus den beiden deutschen Registern (Hamburg und Saarland) sind aufgrund der geringen Fallzahlen nicht aussagekräftig [59]. In fast allen europäischen Ländern treten maligne Melanome bei Frauen häufiger als bei Männern auf [60].

Die standardisierten Inzidenzen intraokularer Melanome werden mit  $< 0,2/1\ 000\ 000$  registrierten Personen für Spanien und Süditalien und  $> 0,8/1\ 000\ 000$  für Dänemark und Norwegen angegeben. In Deutschland werden mittlere Inzidenzen von 4 bis 5/1 000 000 angegeben [61].

In den Vereinigten Staaten wird für 2009 mit etwa 68 700 neuen Fällen und 8650 Todesfällen durch maligne Melanome gerechnet [62]. Darüber hinaus werden etwa 2350 Erstdiagnosen von und 230 Todesfälle durch intraokulare(n) Melanomen erwarte [62]. Die Inzidenz steigt mit dem Alter und ist bei über 80-Jährigen am höchsten [54].

Durch besseren Schutz vor UV-Strahlen treten maligne Melanome bei Personen mit schwarzer und brauner Hautfarbe seltener auf [55, S. 11].

### **1.2.3 Ursache der Erkrankung**

In der Literatur wird eine Vielzahl an Risikofaktoren, die bei der Entstehung von malignen Melanomen eine Rolle spielen, genannt:

- Heller Hauttyp, allerdings können auch Personen mit dunklerer Hautfarbe maligne Melanome entwickeln [60]. Damit verbunden sind Merkmale wie Haarfarbe (z. B. blonde und rote Haare), Sommersprossen und Augenfarbe.



- Das Vorliegen von Leberflecken (Pigmentnävi) [60]. Dabei ist das Auftreten vieler oder atypischer Nävi mit einem erhöhten Risiko verbunden.
- Familiäre Disposition [55, S.11].
- Bei Vorerkrankungen. So gilt die Lentigo maligna als sogenannte Präkanzerose für das Auftreten des des Lentigo-maligna-Melanoms.
- UV-Bestrahlung (künstlich oder durch Sonnenbestrahlung) [55, S. 11]. Die Anzahl von Episoden mit Sonnenbrand [60].

#### **1.2.4 Verlauf der Erkrankung**

Der Verlauf der Erkrankung wird im Wesentlichen durch das Stadium und das Vorliegen eventueller Fernmetastasen bestimmt. Manche Tumoren, wie z. B. das noduläre maligne Melanom, werden häufig erst spät diagnostiziert. Je nach Lokalisation und Ausbreitung kann aufgrund dessen das Überleben lediglich 4 bis 6 Monate betragen [63]. Bei bereits metastasierten Melanomen beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate von unter 10 % an [64].

Nach Daten der American Cancer Society (ACS) beträgt die 5- bzw. die 10-Jahres-Überlebensrate für alle mit malignem Melanom diagnostizierten Patienten 91,2 % bzw. 89,7 % [65,66]. Für das Saarland (das Bundesland, in dem die Daten deutschlandweit am besten erfasst sind) werden Raten von 87,3 % für das 5-Jahres-Überleben bzw. 86,8 % für das 10-Jahres-Überleben angegeben [66].

Für das 5-Jahres-Überleben von Patienten mit intraokularen Melanomen werden niedrigere Raten angegeben. Für Europa wird eine Rate von 69 % angenommen. In Patienten der Altersgruppe 15 bis 54 liegt die Rate mit 79 % höher als bei älteren Patienten. Für 55- bis 74-Jährige liegt die Rate bei 65 %, bei über 75-Jährigen bei 59 %. [67].

#### **1.2.5 Klassifikation**

Die Primärdiagnose erfolgt üblicherweise mittels Anamnese, körperlicher Untersuchung und Dermatoskopie, eines Verfahrens, bei dem die Haut ggf. unter Zuhilfenahme eines Mikroskops betrachtet wird. Zur weiteren Diagnostik und zur Stadieneinteilung von malignen Melanomen werden verschiedene diagnostische Verfahren kombiniert. Dazu stehen Untersuchungen wie Exzisionsbiopsien, bildgebende Diagnostik wie Röntgenaufnahmen und CT und andere Verfahren zur Verfügung. Eine exakte Einteilung ist erst nach histo(patho)logischer Beurteilung des exzidierten Materials möglich.

Die Stadieneinteilung erfolgt in 5 Graden (0–IV) und basiert auf der TNM-Klassifikation der International Union Against Cancer (UICC) [15]. 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.

In der Beschreibung von malignen Melanomen beschreibt das „T“ die Ausdehnung des Primärtumors. Dazu wird die Tumordicke nach Breslow angegeben:

- Tis. Melanomzellen haben lediglich die oberste Schicht der Haut befallen.
- T1. Tumordicke  $\leq 1$  mm
- T2. Tumordicke  $> 1$  mm und  $\leq 2$  mm
- T3. Tumordicke  $> 2$  mm und  $\leq 4$  mm.
- T4. Tumordicke  $> 4$  mm

Zusätzlich wird die Ulzeration durch einen nachgestellten Buchstaben angegeben:

- A. Ohne Ulzeration.
- B. Mit Ulzeration.

Im Falle des malignen Melanoms gibt das „N“ an, ob regionale Lymphknoten von Tumorgewebe befallen sind.

- N0. Kein Befall von Lymphknoten.
- N1. Melanomzellen in 1 Lymphknoten.
- N2. Melanomzellen in 2 bis 3 Lymphknoten.
- N3. Melanomzellen in 4 oder mehr Lymphknoten.

Mit nachgestellten Buchstaben können die Ergebnisse der Lymphknotenbiopsie weiter differenziert werden. Ein nachgestelltes „a“ beschreibt, dass der Lymphknotenbefall nur unter dem Mikroskop feststellbar war, während „b“ angibt, dass der Befall mit bloßem Auge (makroskopisch) zu erkennen war. Mit „c“ wird beschrieben, dass Melanomzellen in der Haut nahe dem Melanom (Satelliten) oder in Lymphwegen (in transit) festgestellt werden konnten.

Das „M“ bezeichnet das Vorhandensein bzw. Fehlen von Fernmetastasen:

- M0. Kein Anzeichen von Fernmetastasen.
- M1. Vorliegen von Fernmetastasen.

Durch nachgestellte Buchstaben lässt sich eine weitere Einteilung treffen. Mit „a“ wird bezeichnet, dass mindestens ein entfernt liegender Teil des Körpers oder Lymphknoten befallen ist. Das „b“ beschreibt einen Lungenbefall, während bei „c“ entweder ein Organbefall vorliegt oder ein Anstieg der Laktatdehydrogenase (LDH, ein Marker für eine Beteiligung der Leber) festgestellt wurde.

Tabelle 4: Basierend auf der TNM-Klassifikation lassen sich maligne Melanome in Stadien von 0 bis IV einteilen [15].

<b>Stadium</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>TNM-Klassifikation</b>
<b>0</b>	Melanomzellen nur in der obersten Hautschicht. Keine Ausbreitung. Wird als „Melanoma in situ“ bezeichnet.	Tis, N0, M0
<b>Ia</b>	Melanomdicke < 1 mm. Keine Ulzeration oder Ausbreitung.	T1a, N0, M0
<b>Ib</b>	Melanomdicke < 1 mm mit Ulzeration oder Melanomdicke > 1 mm und ≤ 2 mm ohne Ulzeration. Keine Ausbreitung.	T1b oder T2a, N0, M0
<b>IIa</b>	Melanomdicke > 1 mm und ≤ 2 mm mit Ulzeration oder Melanomdicke > 2 mm und ≤ 4 mm ohne Ulzeration. Keine Ausbreitung.	T2b oder T3a, N0, M0
<b>IIb</b>	Melanomdicke > 2 mm und ≤ 4 mm mit Ulzeration oder Melanomdicke > 4 mm ohne Ulzeration. Keine Ausbreitung.	T3b oder T4a, N0, M0
<b>IIc</b>	Melanomdicke > 4 mm mit Ulzeration. Keine Ausbreitung.	T4b, N0, M0
<b>IIIa</b>	Ausbreitung in 1 bis 3 Lymphknoten, deren Befall nur mikroskopisch erkannt wird. Keine Ulzeration oder weitere Ausbreitung.	T1–4a, N1–2a, M0
<b>IIIb</b>	Ausbreitung in 1 bis 3 Lymphknoten, deren Befall nur mikroskopisch erkannt wird. Ulzeration. Keine weitere Ausbreitung.	T1-4b, N1-2a, M0
	Ausbreitung in 1 bis 3 Lymphknoten, deren Befall auch makroskopisch erkannt wird. Keine Ulzeration oder weitere Ausbreitung.	T1-4a, N1-2b, M0
	Melanome mit oder ohne Ulzeration. Ausbreitung in kleine Hautareale und Lymphwege ohne Befall von Lymphknoten. Keine weitere Ausbreitung.	T1-4a oder T1-4b, N2c, M0
<b>IIIc</b>	Melanom mit Ulzeration. Ausbreitung in 1 bis 3 Lymphknoten, deren Befall auch makroskopisch erkannt wird. Keine weitere Ausbreitung.	T1-4b, N1-2b, M0
	Melanome mit oder ohne Ulzeration. Ausbreitung in 4 oder mehr Lymphknoten. Keine weitere Ausbreitung.	Jedes T, N3, M0
<b>IV</b>	Metastasierte Melanome	Jedes T, jedes N, M1

Die TNM-Klassifikation wird auch zur Stadieneinteilung von Melanomen des Auges verwendet. Während die N- und M-Einteilung für Melanome der Uvea (Regenbogenhaut, Ziliarkörper oder Choroidea) vergleichbar ist, unterscheidet sich die T-Klassifikation je nach Lokalisation.

Für Melanome der Regenbogenhaut wird folgende T-Klassifikation verwendet:

- Tx. Ausmaß des Primärtumors ist nicht messbar.
- T0. Kein Anhalt für Primärtumor.
- T1. Tumor ist auf die Regenbogenhaut beschränkt.
- T2. Tumor erstreckt sich auf Ziliarkörper oder Choroidea.
- T3. Tumor erstreckt sich auf die Lederhaut sowie auf Ziliarkörper oder Choroidea.
- T4. Tumor findet sich auch außerhalb des Augapfels.

Für Melanome von Ziliarkörper und Choroidea wird folgende T-Klassifikation verwendet:

- Tx. Ausmaß des Primärtumors ist nicht messbar.
- T0. Kein Anhalt für Primärtumor.
- T1. Tumor  $\leq 10$  mm im Durchmesser und  $\leq 2,5$  mm dick.
- T2. Tumor  $> 10$  mm und  $\leq 16$  mm im Durchmesser sowie  $> 2,5$  mm und  $\leq 10$  mm dick.
- T3. Tumor  $> 16$  mm im Durchmesser und / oder  $> 10$  mm dick, aber nicht außerhalb des Augapfels zu finden.
- T4. Tumor  $> 16$  mm im Durchmesser und / oder  $> 10$  mm dick. Tumor ist außerhalb des Augapfels zu finden.

In der N-Klassifikation sind alle intraokularen Melanome wie folgt zusammengefasst:

- Nx. Lymphknotenstatus kann nicht bestimmt werden.
- N0. Kein Nachweis von Krebszellen in nahen Lymphknoten.
- N1. Nachweis von Krebszellen in nahen Lymphknoten.

Mit dem „M“ wird beschrieben, inwieweit entfernt liegende Körperregionen durch intraokulare Melanome betroffen sind:

- Mx. Ein Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht bestimmt werden.
- M0. Kein Nachweis von Fernmetastasen.
- M1. Nachweis von Fernmetastasen.

Tabelle 5: Basierend auf der TNM-Klassifikation lassen sich intraokulare Melanome in Stadien von I bis IV einteilen [15].

Stadium	Beschreibung	TNM-Klassifikation
<b>I</b>	Tumor ist auf die Regenbogenhaut beschränkt bzw. Tumor $\leq 10$ mm im Durchmesser und $\leq 2,5$ mm dick. Keine Ausbreitung.	T1, N0, M0
<b>II</b>	Tumor erstreckt sich auf Ziliarkörper oder Choroidea bzw. Tumor $> 10$ mm und $\leq 16$ mm im Durchmesser sowie $> 2,5$ mm und $\leq 10$ mm dick. Keine Ausbreitung	T2, N0, M0
<b>III</b>	Tumor erstreckt sich auf die Lederhaut sowie auf Ziliarkörper oder Choroidea bzw. Tumor $> 16$ mm im Durchmesser und / oder $> 10$ mm dick, aber nicht außerhalb des Augapfels zu finden oder der Tumor ist außerhalb des Augapfels zu finden. Keine weitere Ausbreitung.	T3 oder T4, N0, M0
<b>IV</b>	Nachweis von Krebszellen in nahen Lymphknoten.	Jedes T, N1, M0
	Nachweis von Fernmetastasen.	Jedes T, jedes N, M1

### 1.2.6 Diagnostische Verfahren

Nach den Empfehlungen der European Society for Medical Oncology sollten folgende Verfahren in der Diagnostik von malignen Melanomen zum Einsatz kommen [68]:

- Anamnese: Verdächtige Hautläsionen können anhand der Asymmetrie, der Abgrenzbarkeit, farblicher Unterschiede sowie der Dynamik (Farbänderungen, Änderungen von Ausmaß und Erhebung) charakterisiert werden. Melanome des Auges sind üblicherweise asymptomatisch. Erstes Symptom ist normalerweise eine Abnahme des Sehvermögens.
- Körperliche Untersuchung: Verdächtige Hautläsionen können anhand der Asymmetrie, der Abgrenzbarkeit, farblicher Unterschiede sowie der Dynamik (Farbänderungen, Änderungen von Ausmaß und Erhebung) charakterisiert werden. Oft kommt hier die „ABCD-Regel“ zum Einsatz (A: Asymmetrie, B: unregelmäßige Begrenzung, C: Farbunregelmäßigkeiten (Color), D: Durchmesser größer als 5 mm). Bei der Untersuchung des Auges sollte eine Augenspiegelung (Ophthalmoskopie) erfolgen.
- Hautmikroskopie

- Exzisionsbiopsie und histologische Betrachtung des Biopsats: Dabei sollten unter anderem die Dicke nach Breslow, die Ausdehnung nach Clark sowie die Histologie bestimmt werden. Biopsien kommen in der Diagnostik intraokularer Melanome nur selten zum Einsatz, da eine Verletzung des Auges oder eine Verbreitung von Krebszellen befürchtet wird.
- Ultraschall: Zur Einschätzung der Tumordicke sowie zur Diagnose von intraokularen Melanomen.
- Angiographie: Zur Diagnosesicherung in der Diagnostik intraokularer Melanome.

Zur weiterführenden Diagnostik oder im Rahmen des Stagings können weitere Verfahren zur Anwendung kommen [68]:

- Feinnadelbiopsie
- Chirurgische Lymphknotenbiopsie
- Bestimmung und Biopsie von Wächterlymphknoten
- Röntgenuntersuchung des Thorax
- CT
- MRT
- Skelettszintigraphie

### **1.2.7 Derzeit übliche therapeutische Verfahren**

Die chirurgische Entfernung unter Beibehaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes wird für ein In-situ-Melanom empfohlen [68]. Aus kosmetischen Gründen kann eine Anpassung des Vorgehens erforderlich sein, beispielsweise bei Läsionen im Gesicht oder zur Beibehaltung der Funktionalität von Fingern und Zehen [68].

Bei Melanomen mit einer Tumordicke  $> 1$  mm wird die Biopsie von Wächterlymphknoten zur genaueren Stadieneinteilung empfohlen [68]. Ob dies jedoch zu einer Verbesserung der Überlebensraten führt, wird derzeit noch diskutiert [68-70].

Eine adjuvante Therapie wird gegenwärtig zum routinemäßigen Einsatz in der Behandlung von höhergradigen Melanomen nicht empfohlen. Für die adjuvante Chemotherapie, die Weiße Mistel, die Mistel und die Hormontherapie konnte bisher kein Nutzen nachgewiesen werden [68]. Verfahren wie die adjuvante Immunotherapie, Impfungen (sogenannte Tumour vaccination) und Immunochemotherapie werden aktuell untersucht.

Strahlentherapie könnte zum Einsatz kommen, wenn eine Resektion nicht erfolgreich war (z. B. bei der Entfernung eines Lentigo-maligna-Melanoms) [68].

Die Behandlung von Melanomen des Auges hängt vom Tumorort (Choroidea, Regenbogenhaut oder Ziliarkörper), vom Tumorstadium und von der Wahrscheinlichkeit ab, das Sehvermögen zu erhalten [71].

Für kleinere Melanome der Choroidea könnten nicht chirurgische Verfahren wie Strahlentherapie (z. B. Brachytherapie, Protonenstrahltherapie oder stereotaktische Bestrahlung) oder Lasertherapie (z. B. transpupiläre Wärmetherapie [engl.: transpupillary thermal therapy, TTT]) zum Einsatz kommen [71]. Für größere Tumoren ist ein chirurgisches Vorgehen in den meisten Fällen erforderlich. Das Vorgehen kann dabei lediglich die Entfernung des Tumors umfassen oder umfangreicher sein. Für Melanome mit der Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS)-Klassifikation „groß“ stellt die Ausschälung des Augapfels (Enukleation) die Methode der Wahl dar [72].

Melanome der Regenbogenhaut sind üblicherweise klein und wachsen langsam. Daher wird meist ein abwartendes Vorgehen mit Überwachung gewählt. Sollte eine Behandlung notwendig werden, kommt Strahlentherapie oder ein chirurgisches Verfahren zum Einsatz [71].

Melanome im Bereich des Ziliarkörpers können chirurgisch entfernt werden oder können mit Strahlentherapie behandelt werden, wenn sie klein genug sind [71].

### **1.2.8 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei malignen Melanomen**

Nach den Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) kann die PET für das Staging fortgeschrittener Tumoren zum Einsatz kommen [68]. Zur Abbildung von Knoten und zur Darstellung von Thorax, Abdomen und Becken wird die CT oder die PET empfohlen. Für Patienten in frühen Stadien, die nur ein geringes Rezidivrisiko haben, wird keine weitere Nachverfolgung mit bildgebenden Verfahren empfohlen. Bei Patienten, die einen dickeren Primärtumor haben oder bei denen Metastasen gefunden wurden, kann Sonographie, die CT oder PET bzw. PET/CT im Follow-up zum Einsatz kommen. Allerdings führt dies nur selten zu einer früheren chirurgischen Behandlung [68].

Aktuellere systematische Übersichtsarbeiten, die 2008 bzw. 2009 veröffentlicht wurden und die diagnostische Güte der FDG-PET untersuchten, empfehlen die Verwendung für die Stadieneinteilung insbesondere für das Auffinden von Fernmetastasen [63,73]. Dabei scheint die Verwendung der PET/CT im Vergleich zu PET alleine präzisere Ergebnisse zu liefern [63,74,75]. Die Verwendung der FDG-PET im Rahmen des diagnostischen Prozesses kann zu einer Änderung in der Behandlung führen [63,74]. Durch die Untersuchung könnten zusätzliche Metastasen identifiziert werden, die in der CT nicht erkannt wurden [74,75].



Eine gemeinsame Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Krebsgesellschaft wird zum Zeitpunkt der Erstellung des Berichtsplanes erstellt und befindet sich in der ersten Entwicklungsstufe (S1: „Eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Fachgesellschaft(en) erarbeitet im informellen Konsens eine Empfehlung, die vom Vorstand der Fachgesellschaft(en) verabschiedet wird“). Für die präoperative Diagnostik und das Tumorstaging werden bildgebende Verfahren (CT, MRT und PET) als „im Einzelfall nützlich“ beschrieben. Sie stellen eine Ergänzung oder Alternative zu den „notwendigen Untersuchungen“ (klinische Untersuchung, Labordiagnostik, Biopsie, Röntgenbild des Thorax, Sonographie des Abdomens) dar. In der Nachsorge von höhergradigen Tumoren (Stadium III und IV) wird der Einsatz von bildgebenden Verfahren („Abdomen-Sonographie und Röntgen-Thorax-Untersuchung, oder CT bzw. MRT oder PET“) empfohlen. Eine Aktualisierung der Leitlinie ist für April 2010 geplant [53].

Die Empfehlungen zum Einsatz der PET bei malignen Melanomen, die von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V., der Deutschen Röntgengesellschaft e. V. und den Vertretern onkologischer Fachgesellschaften ausgesprochen werden, sind Tabelle 6 zu entnehmen [51].

Tabelle 6: Anwendung der FDG-PET bei malignen Melanomen. Bewertung durch die 3. Interdisziplinäre Konsensuskonferenz Onko-PET III [51]

<b>Indikation</b>	<b>Anwendung der FDG-PET</b>
Differenzialdiagnose zur Dignität der Tumoren	Aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar
N-Staging	Mögliche klinische Anwendung
M-Staging	Mögliche klinische Anwendung
Therapiekontrolle	Aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar
Prognose	Aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar
Rezidivdiagnostik	Etablierte klinische Anwendung

### 1.3 Hintergrund zum Schilddrüsenkarzinom (D06-01G)

#### 1.3.1 Definition des Krankheitsbildes

Es gibt 4 Gruppen von bösartigen Tumoren der Schilddrüse, von denen 3 zu den Karzinomen gehören [76]:

- Differenzierte Thyreozytenkarzinome (DTC)
- Undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome (UTC)
- Medulläre Karzinome der Schilddrüse (MTC)

Die vierte Gruppe ist in sich stark heterogen und umfasst sehr seltenere, zudem ätiopathogenetisch differente Schilddrüsenneoplasien [80], für die bezüglich der Fragestellung kaum Informationen vorliegen. Der Schwerpunkt dieser Untersuchung liegt daher auf den Schilddrüsenkarzinomen. Alle 4 Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich des zellulären Differenzierungsgrades, der Prognose [76], aber auch bezüglich des Stoffwechsels. Sie verhalten sich daher auch in der stoffwechselbezogenen Bildgebung sehr unterschiedlich.

*Differenzierte Thyreozytenkarzinome (DTC)* gehen von den Thyreozyten aus und ähneln dem organoiden Schilddrüsenngewebe noch weitgehend [76]. Insbesondere weisen sie – abgesehen von wenigen Subtypen – bei Diagnosestellung noch einen partiell vorhandenen Iodstoffwechsel auf. Weitere Gemeinsamkeiten bestehen zwischen ihnen hinsichtlich der erforderlichen diagnostischen und therapeutischen Strategien sowie wegen der bei ihnen zu beobachtenden biologisch relativ gutartigen Verläufe.

Zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen gehören das papilläre und das follikuläre Schilddrüsenkarzinom.

*Das papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC)* ist das häufigste Karzinom der Schilddrüse. Bei diesem Karzinomtyp handelt es sich um einen hormoninaktiven, von den Follikelzellen ausgehenden malignen Tumor mit verzweigten papillären und / oder follikulären Strukturen, der mit charakteristischen Kernveränderungen (Kerneinkerbungen, dachziegelartigem Überlappen der Kerne, Auftreten von Milchglaskernen) vergesellschaftet ist [77]. Psammomkörperchen (eosinophile Kalziumansammlungen) lassen sich in der Hälfte der Fälle nachweisen. Bei der follikulären Variante des papillären Karzinoms ist das Wachstum zwar follikulär, die neoplastischen Follikel sind jedoch von Zellen besetzt, die die typische Morphologie des papillären Karzinoms aufweisen. Weitere aggressivere histologische Subtypen sind: die kolumnärzellige Variante (columnar cell), die großzellige (tall cell) Variante, die diffuse sklerosierende Variante, die onkozytäre Variante sowie die solide Variante [76,78,79]. Die Diagnose des klassischen papillären Karzinoms wird histologisch anhand der typischen Kernmorphologie gestellt. Makroskopisch sind die Tumoren blass, grauweiß und unscharf begrenzt [76] und können Zysten, Vernarbungen und verkalkte Areale

enthalten. Sie sind entweder gut abgegrenzt oder wachsen infiltrierend in die Umgebung und weisen eine derbe Konsistenz auf. In bis zu 3 Vierteln der Fälle sind papilläre Karzinome multifokal. Nur in rund 10 % der Fälle sind sie von einer Kapsel umgeben, was mit einer besseren Prognose verbunden ist. Als papilläre Mikrokarzinome werden definitionsgemäß solche mit einem Durchmesser von weniger als 10 mm bezeichnet [76].

*Follikuläre Schilddrüsenkarzinome (FTC)* weisen eine follikuläre Zelldifferenzierung auf, nicht jedoch die oben beschriebenen zytomorphologischen Merkmale des papillären Karzinoms [76,80]. Gemäß den WHO-Richtlinien erfolgt nach dem Ausmaß der Invasivität eine Subtypisierung der follikulären Karzinome in gekapselte, minimalinvasive und (sehr seltene) grobinvasive Karzinome [76]. Eine immunhistochemisch nachweisbare Expression von Thyreoglobulin ist für follikuläre Karzinome der Schilddrüse typisch. Entscheidendes Kriterium für die Diagnose eines minimalinvasiven follikulären Karzinoms ist der Nachweis eines Durchbruchs der Tumorkapsel oder ein Gefäßeinbruch innerhalb oder außerhalb der Tumorkapsel. Grobinvasive Karzinome fallen mikroskopisch durch sehr ausgedehnte Kapseldurchbrüche und Gefäßeinbrüche auf [76]. Makroskopisch zeigen sich grobinvasive follikuläre Karzinome bereits als grauweiße Tumoren mit unscharfer Begrenzung.

*Undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome (UTC)* werden auch als anaplastische Karzinome bezeichnet und umfassen spindelzellige, parenchymatöse und kleinzellige Karzinome. Gemeinsam ist allen, dass sie keine Ähnlichkeit mit dem normalen Schilddrüsengewebe haben und einen hohen Malignitätsgrad aufweisen. Makroskopisch findet sich eine ausgedehnte Durchsetzung der Schilddrüse mit einem grauweißen Tumor, der typische Einblutungen und Nekrosen aufweist [76]. Diese Karzinome zeigen ein außerordentlich aggressives Wachstum (wesentlich schneller als differenzierte Karzinome), eine deutlich höhere Neigung zur Infiltration in benachbarte vital und funktionell relevante Strukturen (Trachea, Ösophagus, N. recurrens, Gefäße) sowie eine schnelle Progression [76]. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind meist schon Lymphknoten- und Fernmetastasen vorhanden. Undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome zeigen keinen Iodstoffwechsel.

*Medulläre Karzinome der Schilddrüse (MTC)* gehen von den neuroektodermalen parafollikulären C-Zellen aus [76], die Kalzitinin sezernieren, das seinerseits in den Kalzium- und Phosphathaushalt eingreift. Ein erhöhter Kalzitoinspiegel ist mit sehr hoher Sensitivität, aber auch hoher Spezifität mit der Diagnose eines medullären Karzinoms verbunden. Liegen Schilddrüsenknoten vor, so gibt die Bestimmung der Kalzitoin-Serumkonzentration daher den entscheidenden Hinweis auf das Vorliegen dieses Karzinomtyps. Bei Patienten mit hereditärem Karzinom wurden unterschiedliche Mutationen am RET-Protoonkogen (rearranged during transfection) nachgewiesen [76,81]. Gutartige Vorstufe des medullären Schilddrüsenkarzinoms ist die C-Zell-Hyperplasie (CCH), bei der lediglich eine Vermehrung der C-Zellen und nach Pentagastrin- oder Kalziumstimulation eine erhöhte Kalzitoinkonzentration vorliegt. Durch die rechtzeitige totale Thyreoidektomie wird der Transformation von der C-Zell-Hyperplasie zum medullären Mikrokarzinom zugehindert.

und der Entwicklung eines medullären Karzinoms vorgebeugt [82]. Beim sporadischen MTC, der mit rund 80 % häufigsten Form, präsentieren sich die Tumoren makroskopisch als solitäre, scharf begrenzte, zuweilen gekapselte grauweiße Knoten mit rauer Oberfläche. Bei familiären MTC (Häufigkeit 20 %) ist das multifokale Auftreten häufiger. Es zeigen sich in diesen Fällen häufig multiple grauweiße, eher unscharf begrenzte Herde in beiden Schilddrüsenlappen [76]. Die überwiegend soliden Tumoren zeigen monomorphe polygonale und spindelige Zellen. In der Hälfte der Fälle enthält das Stroma Amyloid, das aus überschüssigem, zellulär abgelagertem Kalzitinin besteht [76]. Da sich medulläre Karzinome von den C-Zellen ableiten, nehmen sie zu keiner Zeit ihrer Entwicklung am Iodstoffwechsel teil.

### **1.3.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast**

Die Gruppe der Schilddrüsenkarzinome (ICD-10 C73) gliedert sich ihrer Häufigkeit nach in papilläre Karzinome (ca. 50 %), follikuläre Karzinome (ca. 20 bis 30 %), undifferenzierte Karzinome (ca. 10 %) und medulläre Karzinome (ca. 10 %). Inzidenzzahlen nach histologischer Differenzierung sind für Deutschland nicht publiziert. Jährlich erkranken in Deutschland mehr als 5000 Personen (2004) an Schilddrüsenkrebs, Frauen darunter deutlich häufiger. Das sind ca. 1 % aller Krebserkrankungen. Die rohen Inzidenzen betragen im Jahr 2004 für Deutschland 3,8/100 000 bei Männern und 8,4/100 000 bei Frauen. Im Jahr 2004 sind 676 Patienten, darunter 445 Frauen, an ihrem Schilddrüsenkarzinom verstorben. Der Gipfel der Inzidenz liegt bei Männern und Frauen in der Altersgruppe 55 bis 59 Jahre [4].

Die papillären Schilddrüsenkarzinome machen abhängig vom regionalen Iodversorgungsgrad zwischen 40 und 80 % der klinisch auffälligen Schilddrüsenkarzinome aus. Das Patientenalter liegt überwiegend zwischen 20 und 50 Jahren mit einem Gipfel (der Prävalenz) beim ca. 25. Lebensjahr. Klinisch manifeste Karzinome sind bei Frauen deutlich häufiger als bei Männern (Verhältnis etwa 3:1) [4,83].

Etwa 20 % aller Schilddrüsenneoplasien sind follikuläre Karzinome. Ihr Anteil ist in Gebieten mit iodmangelbedingter endemischer Struma erhöht. Das follikuläre Karzinom kommt in allen Altersgruppen vor. Bei einer Altersverteilung von 15 bis 84 Jahren liegt der Altersgipfel bei 49 Jahren. Frauen sind bis zu 5-mal häufiger betroffen als Männer [83].

Undifferenzierte Karzinome sind selten (2 bis 15 % der Schilddrüsenkarzinome) und treten im höheren Lebensalter auf. Der Altersgipfel liegt im etwa 60. Lebensjahr [83].

Medulläre Karzinome sind mit 5 bis 10 % der Schilddrüsentumoren gleichfalls relativ selten. Der Altersgipfel liegt bei nicht hereditären sporadischen Karzinomen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Das hereditäre Karzinom betrifft bereits wenige Jahre alte Kinder, überwiegend aber 20- bis 30-Jährige.

### 1.3.3 Ursache der Erkrankung

Der einzige etablierte Risikofaktor für das von den Thyreozyten ausgehende Schilddrüsenkarzinom ist die ionisierende Strahlung. Dabei ist die Schilddrüse im Kindes- und Jugendalter besonders strahlensensitiv. So zeigen Daten zu Atombombenüberlebenden in Japan und zu Erkrankten im regionalen Bezug zur Kernkraftwerkskatastrophe in Tschernobyl besondere Risikoerhöhungen bei Exponierten unter 20 Jahren [84,85]. Auch nach Strahlentherapie der Halsregion z. B. wegen Lymphomen im Kindes- und Jugendalter werden vermehrt Schilddrüsenkarzinome gesehen. Darüber hinaus ist die beobachtete steigende Inzidenz an Schilddrüsenkarzinomen vermutlich zu großen Teilen auf das papilläre Karzinom und erhöhte Entdeckungsraten subklinischer Fälle zurückzuführen [86,87].

Ferner scheint die BRAF-Mutation eine Rolle bei der Entstehung von aggressiveren Subtypen der differenzierten Schilddrüsenkarzinome und bei undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen zu spielen [88,89].

Bei den medullären Karzinomen sind zwischen 20 und 50 % genetisch determiniert und werden autosomal-dominant vererbt als isoliertes familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom oder im Rahmen eines MEN-2A- oder -2B-Syndroms. Ursächlich für die Tumorausbildung sind beim familiären Typ Mutationen des RET-Protoonkogens [76].

### 1.3.4 Verlauf der Erkrankung

Die *differenzierten Thyreozytenkarzinome (PTC und FTC)* zeigen ähnliche, vergleichsweise gutartige biologische Verläufe [90,91].

Der weit überwiegende Metastasierungsweg des papillären Karzinoms ist der lymphogene (Lymphknotenbefall in 46 bis 90 %). Primär sind insbesondere die regionären Halslymphknoten betroffen [77,91]. Selten liegen Gefäßeinbrüche vor. Eine hämatogene Metastasierung mit Fernmetastasen in Lungen und Knochen ist äußerst selten. Der weit überwiegende Metastasierungsweg des follikulären Karzinoms ist dagegen der hämatogene. Häufig liegen bereits pulmonale, zerebrale und insbesondere ossäre Fernmetastasen vor, wobei Komplikationen der Letzteren (pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression) nicht selten zur Diagnose führen. Bei rund 10 % der minimalinvasiven und 80 % der grobinvasiven Karzinome treten Fernmetastasen auf. Lymphknotenmetastasen sind deutlich seltener. Erst die Radioiodtherapie verbesserte die Behandlungsoptionen bei Schilddrüsenkarzinomen nachhaltig [92,93]. Die 10-Jahres-Überlebensrate des minimalinvasiven Subtyps liegt bei etwa 90 %, die des grobinvasiven bei etwa 30 bis 50 % [76].

Der Verlauf eines *undifferenzierten Schilddrüsenkarzinoms* ist von einer raschen Tumordissemierung gekennzeichnet, wobei sich der Tumor schnell in die parathyreoidalen Strukturen des Halses ausbreitet. Von einer Fernmetastasierung sind neben der Lunge und den Knochen

häufig das Gehirn und die Leber betroffen. Nur 10 % der Patienten überleben mehr als 2 Jahre [76].

*Medulläre Schilddrüsenkarzinome* metastasieren lymphogen und hämatogen. Bereits frühzeitig treten zervikale, etwas seltener mediastinale Lymphknotenmetastasen auf. Fernmetastasen entwickeln sich bevorzugt in Leber, Lunge und Knochen [76,94].

Verschiedene prognostische Faktoren erlauben es, Patienten mit papillären Karzinomen unterschiedlichen Risikoklassen zuzuordnen. Hierzu zählen: Patientenalter, Vorliegen von Metastasen, extrathyroidale Invasion, Ausdehnung des Primarius und Anteil solider Formationen. Ferner ist das Vorliegen einer sog. BRAF-Mutation mit einer schlechteren Prognose verbunden [88,89].

Bei unifokalen papillären Mikrokarzinomen und vollständig gekapselten Karzinomen ist die Langzeitüberlebensrate sehr gut. Ein Tumorrezidiv entwickelt sich bei rund 30 % der Patienten. Frauen haben eine günstigere Prognose als Männer. Die durchschnittliche 10-Jahres-Überlebensrate des papillären Karzinoms liegt bei 80 bis 90%. Die kolumnärzellige, die großzellige und die diffus sklerosierende Variante haben eine schlechtere Prognose [90]. Auch zeigen differenzierte Karzinome im Kindesalter eine höhere Aggressivität als bei Erwachsenen [76,81].

Die Prognose bei follikulären Karzinomen ist im Mittel etwas schlechter als bei papillären Karzinomen, beim grobinvasiven Subtyp dagegen deutlich schlechter als im Mittel [90]. 90 % der Betroffenen mit einem nicht invasiven follikulären Schilddrüsenkarzinom überleben mehr als 10 Jahre, bei Patienten mit grobinvasivem Subtyp 30 bis 50 %. Die Prognose ist auch beim Vorliegen von Metastasen, bei Patienten ab der 6. Lebensdekade, bei Tumordurchmessern über 4 cm und bei Gefäßinvasionen ungünstiger [76].

Insgesamt ist die Prognose bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom mit dem TNM-Stadium korreliert [90,95]. Zudem steigt die Zahl der Risikofaktoren mit dem Alter an [96].

Trotz Behandlung sterben die meisten Patienten mit *undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom* innerhalb eines Jahres, überwiegend an den Folgen des lokalen Tumorwachstums. Weniger als 10 % der Patienten überleben das zweite Jahr nach der Diagnosestellung [76].

Die Prognose beim medullären Schilddrüsenkarzinom wird in erster Linie vom Zeitpunkt der Therapie und vom Erfolg der Operation, der Größe des Tumors sowie vom Vorhandensein von Fernmetastasen bestimmt [4,82]. Demzufolge sind bei kleinen Karzinomen (bis zu 1 cm Durchmesser) ohne Lymphknotenmetastasen die Heilungschancen sehr gut. Bei Ausdehnung des Tumors über die Schilddrüse hinaus und bestehenden Metastasen ist eine Heilung nicht mehr möglich. Bei Fernmetastasen, zum Beispiel in der Lunge, sind jedoch Überlebenszeiten

von bis zu 10 Jahren möglich. Durchschnittlich gilt bei therapierten Patienten eine 94 %ige 5-Jahres-Überlebensrate [76].

### 1.3.5 Klassifikation

Die Schilddrüsenkarzinome werden nach der aktuellen TNM-Klassifikation der UICC wie folgt klassifiziert [97]:

Tabelle 7: TNM-Klassifikation der papillären, follikulären, medullären sowie der undifferenzierten Schilddrüsenkarzinome

pT1	Tumordurchmesser < 2 cm, Tumor begrenzt auf die Schilddrüse
pT2	Tumordurchmesser > 2 bis 4 cm, Tumor begrenzt auf die Schilddrüse
pT3	Tumordurchmesser > 4 cm oder Tumor mit minimaler Ausbreitung ausserhalb der Schilddrüse
pT4a	Tumor ausgebreitet in Subkutis, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. recurrens
pT4b	Tumor ausgebreitet in die prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße, A. carotis
pNX	Regionäre Lymphknoten nicht untersucht
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen nachweisbar
pN1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
pN1a	Lymphknotenbefall zentral (Level VI)
pN1b	Lymphknotenbefall lateral, mediastinal
pMX	Fernmetastasen nicht untersucht
pM0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
pM1	Fernmetastasen nachweisbar

Undifferenzierte / anaplastische Karzinome werden generell als pT4 klassifiziert [97].

Wesentliche Eigenschaften der 4 Gruppen von Schilddrüsenkarzinomen wurden unter 1.3.1 beschrieben. Aus ihrem unterschiedlichen Stoffwechsel resultierende Konsequenzen für die stoffwechselbezogene Bildgebung (Szintigraphie, PET) werden im nächsten Abschnitt diskutiert.

### 1.3.6 Diagnostische Verfahren

#### Diagnostische Verfahren ohne stoffwechselbasierte Methoden

Bei der Erstdiagnose präsentieren sich *papilläre Karzinome* klinisch am häufigsten als derbe, eingeschränkt verschiebliche, schmerzlos palpable Knoten. Nicht selten wird die Diagnose bei Vergrößerungen der Halslymphknoten infolge einer Metastasierung gestellt [91]. Mithilfe der Feinnadelaspirationszytologie kann die Diagnose in zwischen 50 und über 90 % der papillären Karzinome korrekt präoperativ gestellt werden. In der Szintigraphie erscheinen sie als sog. „kalte“ Knoten, da sie Iod nur rudimentär anreichern.

Die Diagnose des *follikulären Schilddrüsenkarzinoms* wird bei der Abklärung szintigraphisch kalter, palpatorisch und sonographisch suspekter Knoten mithilfe der Feinnadelpunktion oder bei der Abklärung symptomatischer Metastasen gestellt. Häufig findet sich feinnadelbiologisch eine folliculäre Neoplasie, deren Dignität in der Zytologie nicht beurteilbar ist. Aus diesem Grund muss sich die Aussage der zytologischen Diagnostik auf die Feststellung einer „follikulären Neoplasie“ beschränken und in aller Regel die weitere operative Abklärung angeschlossen werden [76]. Die vollständige Beseitigung von Tumor und Schilddrüse durch Operation und Radioiod ( $^{131}\text{I}$ ) ermöglicht es, die Thyreoglobulinkonzentration im Serum bei beiden Indikationen in der Verlaufskontrolle als präzisen Tumormarker einzusetzen [90]. Risikoorientiert werden abhängig vom primären Tumorstadium mehr oder weniger engmaschig neben der Bestimmung der Schilddrüsenhormonparameter und des TSH sowie des Tumormarkers Thyreoglobulin sonographische Untersuchungen und Radioiodszintigraphien mit  $^{123}\text{I}$  und  $^{131}\text{I}$  durchgeführt, im Einzelfall ergänzt durch weitere Untersuchungen wie z. B. eine Computertomographie des Thorax [90].

Abzugrenzen vom folliculären Karzinom sind (benigne) folliculäre Adenome, die keinen Kapseldurchbruch und keine Gefäßinvasion zeigen. Häufig gelingt dieser Nachweis erst nach kompletter histologischer Aufarbeitung der folliculären Tumoren im Paraffinschnitt. Nachresektionen können erforderlich werden, wenn das operative Konzept keine primäre Thyreoidektomie beinhaltet [76].

Die Diagnose des *undifferenzierten Schilddrüsenkarzinoms* wird bei schnellem lokalem Tumorstadium oft schon durch die Palpation gestellt. Sonographie und röntgenologische Schnittbilddiagnostik werden empfohlen, um die regionale Tumorausbreitung zu erfassen und helfen insbesondere, das Ausmaß der Infiltration in Nachbarstrukturen abzuschätzen [98].

Bei der Abklärung von Schilddrüsenknoten kommen zur Erfassung eines *medullären Karzinoms* nach der körperlichen Untersuchung Schilddrüsenultraschall, Feinnadelbiopsie und Kalzitininbestimmung zum Einsatz, Letztere ggf. nach Pentagastrin- oder Kalziumstimulation. Eine Computertomographie sowie Magnetresonanztomographie des Halsbereichs können sekundär hinzukommen, ferner die molekularbiologische Untersuchung zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Mutation des RET-Protoonkogens [94].



## **Stoffwechselbasierte Bildgebung (Szintigraphie, PET)**

Da sich die 4 Gruppen von Schilddrüsenkarzinomen erheblich hinsichtlich ihres Stoffwechsels unterscheiden, resultiert hieraus eine sehr unterschiedliche Detektierbarkeit mit den Methoden der stoffwechselbezogenen Bildgebung (Szintigraphie, Positronenemissionstomographie [PET]):

*Differenzierte Thyreozytenkarzinome* wie das papilläre und das follikuläre Schilddrüsenkarzinom gehen von den Thyreozyten aus und ähneln dem organoiden Schilddrüsengewebe auch hinsichtlich ihrer allerdings nur partiell erhaltenen Iodanreicherung noch weitgehend. Vor der Thyreoidektomie ist eine Radioioddiagnostik in aller Regel nicht sinnvoll, auch eine PET gehört nicht zur Standarddiagnostik [91]. In der Verlaufskontrolle bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen steht dagegen bildgebend zunächst neben der Sonographie die Diagnostik mit Radioiod ( $^{131}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ) im Vordergrund. Bei erhaltener Iodspeicherung wird die Radioioddiagnostik der PET mit [ $^{18}\text{F}$ ]FDG vorgezogen. Tritt jedoch eine Entdifferenzierung ein oder handelt es sich bereits bei der Diagnosestellung um schlecht iod-speichernde Varianten, so rücken zur Lokalisation von Lokalrezidiven und von Metastasen die Szintigraphie mit  $^{99}\text{mTc}$ -MIBI und neuerdings die PET mit [ $^{18}\text{F}$ ]FDG zunehmend in den Vordergrund [99]. Diese Konstellation einer überlegenen Iodspeicherung bei PET-Negativität mit [ $^{18}\text{F}$ ]FDG oder einer geringen Iodspeicherung und PET-Positivität mit [ $^{18}\text{F}$ ]FDG wird als sog. Flip-Flop-Phänomen bezeichnet [100,101]. Es muss bei der in diesem Projekt behandelten Fragestellung berücksichtigt werden, zumal im Verlauf der Erkrankung selbst bei einem definierten Patienten im Falle einer sich entwickelnden Entdifferenzierung eine primäre PET-Negativität in eine PET-Positivität von Tumormanifestationen umschlagen kann.

*Undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome* gehen zwar gleichfalls von den Thyreozyten aus, sind aber gegenüber dem normalen Schilddrüsengewebe entdifferenziert. Sie sind daher bereits bei der Diagnosestellung der Radioioddiagnostik nicht zugänglich und können wie auch bei Verlaufskontrollen, mithilfe der PET mit [ $^{18}\text{F}$ ]FDG nachgewiesen und lokalisiert werden [102].

Die *medullären Schilddrüsenkarzinome* gehen nicht von den Thyreozyten aus, sondern von den nicht am Iodstoffwechsel teilnehmenden C-Zellen. Auch sie sind primär oder im Verlauf der Radioioddiagnostik nicht zugänglich können aber mithilfe von unterschiedlichen gammastrahlenden Tracern ( $^{99}\text{mTc}$ -MIBI,  $^{111}\text{In}$ -Octreotid) oder mit der PET mit [ $^{18}\text{F}$ ]FDG nachgewiesen und lokalisiert werden [102].

*Sonstige Schilddrüsenmalignome* (wie Lymphome und Metastasen) stellen eine weitere, in sich stark heterogene Untergruppe von z. T. extrem seltenen Schilddrüsenneoplasien dar, sind der Radioioddiagnostik nicht zugänglich können aber z. T. sonographisch sowie mithilfe der PET mit [ $^{18}\text{F}$ ]FDG nachgewiesen und lokalisiert werden.

### 1.3.7 Derzeit übliche therapeutische Verfahren

Bei den *differenzierten Schilddrüsenkarzinomen* sind Niedrigrisikostadien von Hochrisikostadien zu unterscheiden [91,103,104]. Nur bei differenzierten Mikrokarzinomen (< 1 cm) des papillären oder follikulären Karzinoms kann eine Hemithyreoidektomie als operative Therapie als ausreichend angesehen werden [76,91,105-108].

In allen anderen Stadien wird beim papillären Schilddrüsenkarzinom total thyreoidectomiert und (unter Erhalt möglichst aller Nebenschilddrüsen) zervikozentral lymphadenektomiert [77,105]. Nach dieser Therapie sinkt das Rezidivrisiko und die Überlebensrate steigt. Im Anschluss ist bei thyreoidectomierten Patienten eine Radioiodtherapie zur Ablation des Schilddrüsenrestes und zur Beseitigung noch vorliegender Metastasen erforderlich [78,91,109]; eine perkutane Strahlentherapie sollte nur in Ausnahmefällen bei nach Ausschöpfung aller Optionen der operativen und der Radioiodtherapie persistierenden Karzinomresten in Betracht gezogen werden [110].

Beim follikulären Karzinom mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm ist bei nachgewiesener Angioinvasion und beim grobinvasiven Subtyp die totale Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendissektion indiziert mit anschließender Radioiodtherapie zur Ablation des Schilddrüsenrestes und Beseitigung von Metastasen [108,111-113]. Nur beim minimalinvasiven Subtyp ohne Angioinvasion, der eine sehr gute Prognose aufweist, wird hiervon abgewichen.

Eine perkutane Strahlentherapie kann bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen indiziert sein, wenn keine vollständige operative Entfernung (R1- oder R2-Resektion) möglich war und / oder diese von Malignommanifestationen mit Radioiod nicht ausgeschaltet werden konnten [79,91].

Wegen der in der Regel erhaltenen Iodaufnahme in die Zellen des papillären und des follikulären Schilddrüsenkarzinoms können diese Zellen auch bei Vorliegen von Metastasen mithilfe von Radioiod aufgesucht und effektiv eliminiert werden. Ziele der nach totaler Thyreoidektomie beim papillären und beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit einem Tumordurchmesser von mehr als 1 cm obligat anzuschließenden Radioiodtherapie sind daher neben der Ablation von vorhandenem Restparenchym der Ausschluss bzw. der Nachweis und die Beseitigung von speichernden Lymphknoten- und Fernmetastasen [90,91]. Dadurch werden die Voraussetzungen für eine effektive und aussagefähige Verlaufskontrolle unter Einsatz des Tumormarkers Thyreoglobulin geschaffen [91,109]. Einzelne Subtypen der differenzierten Schilddrüsenkarzinome (oxyphile und hellzellige Karzinome und deren gleichartig differenzierte Metastasen) speichern allerdings Radioiod nicht oder nur deutlich vermindert. Auch können primär noch Radioiod speichernde im weiteren Krankheitsverlauf entdifferenzierte Manifestationen mit therapeutisch eingesetztem Radioiod (<sup>131</sup>I) nicht mehr erreicht werden [91]. Bei solchen Manifestationen stehen dann aufgrund ihres Energiestoffwechsels nur noch andere szintigraphische Verfahren bzw. aufgrund ihres

gesteigerten Glukosestoffwechsels nur noch die FDG-PET zur Verfügung. Diese Manifestationen müssen i.d.R. dann in erster Linie operativ beseitigt werden.

Bei beiden differenzierten Thyreozytenkarzinomen erfolgt die Substitution mit Levothyroxin lebenslang in TSH-suppressiver Dosierung [87,90,91,114]. Die Nachsorge bei beiden Typen erfolgt lebenslang in Intervallen, die risiko- und verlaufsadaptiert gewählt werden [78,90].

Beim *undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom* ist das primäre Therapieziel wegen des zumeist fehlenden kurativen Therapieansatzes [104] die lokale Tumorkontrolle, insbesondere um lokale Komplikationen (z. B. ein Einwachsen in die Trachea mit konsekutiver Behinderung der Atmung) zu vermeiden. Undifferenzierte Karzinome können nur selten vollständig entfernt werden. Dennoch sollte primär, falls noch möglich, eine Operation angestrebt werden sowie in der Regel eine perkutane Strahlentherapie [98]. Eine weitere Therapieoption besteht bei organüberschreitenden undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen in der definitiven oder adjuvanten simultanen Radiochemotherapie (mit Antrazyklinen und / oder Cisplatin). Dieses multimodale Therapiekonzept verbessert zwar das lokalrezidivfreie, wahrscheinlich jedoch nicht das Gesamtüberleben [98]. Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien liegen hierzu nicht vor. Anders als bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen können – da die undifferenzierten Karzinome nicht mehr am Iodstoffwechsel teilnehmen – Radioiod und Thyreoglobulin nicht zur Verlaufskontrolle der UTC genutzt werden. Auch eine Radioiodtherapie ist daher nicht effektiv. Körperliche Untersuchung, Sonographie, Computertomographie und MRT kommen im Rahmen der Sicherstellung einer lokalen Tumorkontrolle zum Einsatz.

Beim *medullären Schilddrüsenkarzinom* stellt die möglichst frühzeitige, adäquate primäre Operation die anzustrebende kurative Therapieoption dar [82,115]. Diese umfasst stadienabhängig die totale Thyreoidektomie, ggf. mit bilateraler zervikozentraler und -lateraler Lymphadenektomie und ggf. mediastinaler Lymphadenektomie [90,107,116]. Auch bei Progression der Erkrankung (Metastasierung) ist in erster Linie ein operatives Vorgehen anzustreben [107]. Der Nutzen einer adjuvanten perkutanen Radiatio ist nicht belegt. Sie kann in Erwägung gezogen werden, wenn keine operativen Optionen mehr bestehen. Eine Indikation zur palliativen Bestrahlung kann bei symptomatischen Fernmetastasen bestehen. Thyrosinkinaseinhibitoren werden neuerdings als weitere Therapieoption erforscht [117].

Da auch die Zellen des medullären Schilddrüsenkarzinoms keinen Iodstoffwechsel aufweisen, nehmen sie kein Radioiod auf und eine Radioiodtherapie ist nicht möglich [115]. Nach der Thyreoidektomie ist naturgemäß – ähnlich wie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom – eine Schilddrüsenhormonsubstitution zwingend erforderlich. Die Medikation wird allerdings beim medullären Schilddrüsenkarzinom nicht TSH-suppressiv eingestellt, da eine TSH-Suppression keinen Einfluss auf den Progress der Erkrankung hat. Zur Erfassung eines Rezidives oder von Metastasen werden dagegen Sonographien des Schilddrüsenbettes und der Halsweichteile sowie – essenziell – Kontrollen des Tumormarkers Kalzitinin und ggf. CEA empfohlen [115]. Von Rezidivfreiheit kann ausgegangen werden, wenn 2 Monate nach der

Thyreoidektomie Kalzitonin weder basal noch nach Stimulation messbar ist und dies bei einer weiteren Nachsorgeuntersuchung bestätigt wird.

### **1.3.8 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Schilddrüsenkarzinomen**

Die bösartigen Tumoren der Schilddrüse umfassen die o. g. 4 heterogenen Gruppen unterschiedlicher Subentitäten von Schilddrüsenneoplasien. Wie oben gezeigt unterscheiden sich diese stark bezüglich ihres Stoffwechsels und ihrer Erfassbarkeit mit gammastrahlenden Iodisotopen, aber auch mit der PET unter Einsatz von mit dem Positronenstrahler  $^{18}\text{F}$  radioaktiv markierter Glukose (FDG-PET) oder anderer positronenstrahlender Tracer [91,118]. Die Kenntnis und Berücksichtigung des differenten Stoffwechsels der verschiedenen Schilddrüsenneoplasien ist daher essenziell, wenn stoffwechselbasierte diagnostische Verfahren zutreffend evaluiert werden sollen. Zudem können aufgrund der oben beschriebenen Zusammenhänge diagnostische Ansätze nicht ohne Weiteres auf alle Schilddrüsenmalignome gemeinsam angewandt werden. Auch um in statistischer Hinsicht korrekt zu bleiben, kann daher auch die Validität eines diagnostischen Verfahrens wie z. B. der PET nicht für alle Schilddrüsenmalignome gemeinsam gemittelt angegeben werden, sondern nur jeweils für die einzelnen Malignomtypen. Ferner ist zu berücksichtigen, dass Schilddrüsenmalignome per se bereits selten sind [91]. Daher kann sogar von Schilddrüsenzentren über die seltenen Formen nicht statistisch zuverlässig in ausreichender Fallzahl berichtet werden. Daher liegen hier z. T. Einzelmitteilungen vor, die einer statistischen Analyse zur Untersuchung von diagnostischen Strategien kaum zugänglich sind.

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) und die European Association of Nuclear Medicine (EANM) empfehlen bei ansteigendem Thyreoglobulinspiegel und einer vorangegangenen negativen  $^{131}\text{I}$ -Szintigraphie und Verdacht auf nicht-iodspeichernde Metastasen eine FDG-PET oder ggf. eine konventionelle Szintigraphie [109,119]. Auch die British Thyroid Association und die European Thyroid Association (ETA) empfehlen bei dieser Indikation und negativer Diagnostik durch andere bildgebende und stoffwechselbasierte Verfahren die FDG-PET [90,91].

Die ETA und die American Thyroid Association (ATA) empfehlen die FDG-PET beim routinemäßigen Primärtaging nicht. Der Einsatz der PET aber auch anderer bildgebender Verfahren (CT und MRT) werden lediglich in spezifischen Fällen (z. B. Verdacht auf Fernmetastasen) empfohlen [79,91].

Bezüglich der Frage nach postoperativ verbliebenem Restschilddrüsengewebe sowie der Frage nach iod-speichernden regionalen und distanten Metastasen und deren Speicherintensität empfiehlt die DGN einen Einsatz der PET/CT [109].

Weitere Indikationen zur Anwendung der PET in der Diagnostik und Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen sind laut EANM und ATA in der Erprobung [79,91].

Die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) besagt, dass der Einsatz der PET beim medullären Schilddrüsenkarzinom begrenzt sei, die Anwendung der PET bei den *differenzierten Schilddrüsenkarzinomen* jedoch empfohlen werden könne. Darüber hinaus wird der Einsatz der PET zur Erkennung von Metastasen empfohlen [52].

## **1.4 Hintergrund zum Ösophaguskarzinom (D06-01H)**

### **1.4.1 Definition des Krankheitsbildes**

Als Speiseröhrenkrebs bezeichnet man eine Gruppe von Tumoren im Bereich der Speiseröhre (Ösophagus).

Histologisch sind die beiden wichtigsten Vertreter das Plattenepithelkarzinom (Häufigkeit 60 bis 70 %) und das Adenokarzinom (30 bis 40 %). Andere Histologien wie anaplastische bzw. kleinzellige Karzinome, Zylindrome, Karzinoide und Leiomyosarkome machen unter 5 % der Fälle aus [120].

Während Plattenepithelkarzinome überwiegend im mittleren und unteren Drittel der Speiseröhre entstehen, finden sich Adenokarzinome am häufigsten im unteren Drittel [4]. Zudem unterscheiden sie sich auch in der Entstehung und der Therapie. Dies wird nachfolgend dargestellt.

### **1.4.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast**

Weltweit gilt der Speiseröhrenkrebs als die sechsthäufigste Krebserkrankung, wobei 80 bis 85 % der Fälle in Entwicklungsländern, insbesondere im sogenannten „Asian oesophageal cancer belt“ (Türkei, Iran, Afghanistan, Russland und China), auftreten [121]. Im Jahre 2002 lag die globale Inzidenz bei 315 394 Fällen pro Jahr [122]. Die höchste Inzidenz tritt in der Altersgruppe der 50- bis 70-Jährigen auf, wobei Männer 3- bis 5-mal häufiger betroffen sind als Frauen [122,123]. Die Inzidenz von Speiseröhrenkrebs ist global betrachtet sehr unterschiedlich. Die höchsten Inzidenzraten finden sich in Asien sowie im Osten und Süden Afrikas [123].

In Deutschland erkranken pro Jahr nach den Daten der deutschen bevölkerungsbezogenen Krebsregister etwa 3900 Männer und etwa 1050 Frauen an Speiseröhrenkrebs. Für Frauen entspricht dies einen Anteil von 0,5 % an allen bösartigen Neubildungen, bei Männern einem Anteil von 1,7 %. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 65 Jahren, das der Frauen bei 70 Jahren. Laut Angaben des RKI erkranken in Deutschland Männer etwa 3-mal häufiger als Frauen. Der Anteil der Todesfälle durch Speiseröhrenkrebs ist für Männer mit 3,1 % deutlich höher als für Frauen mit 1,1 %. [4].

### 1.4.3 Ursache der Erkrankung

Verschiedene Faktoren begünstigen die Entwicklung von Tumoren der Speiseröhre.

Alkohol- und Tabakkonsum gelten als die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Speiseröhrenkrebs [4,123,124]. Eine familiäre Häufung von Erkrankungsfällen ist bekannt [4]

Die häufige Einnahme von heißen Speisen und Getränken ist mit einem erhöhten Krebsrisiko verbunden [122]. Als weiterer Risikofaktor in der Entstehung von Ösophaguskarzinomen gilt das Essen von Nitrosamin-haltigen Speisen, wie z. B. gepökeltem Fleisch [125]. Ebenso ist eine Ernährung, die wenig frisches Obst und Gemüse beinhaltet, mit einem erhöhten Risiko der Entstehung von Plattenepithel- und Adenokarzinomen assoziiert [123].

Tumoren der Speiseröhre treten gehäuft im Alter mit einem Inzidenzgefes im achten Lebensjahrzehnt und häufiger bei Männern als bei Frauen auf [122,123,126].

Ob Umwelteinflüsse wie vorherige Strahlenbelastung oder bestimmte Tätigkeiten in der Industrie das Risiko für das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen ebenfalls erhöhen, wird diskutiert [123]. Übergewicht und regelmäßiger Verzehr von Fleisch gelten als weitere Risikofaktoren [123,126].

Ein Barrett-Ulkus, eine Schleimhautveränderung infolge von häufigem Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre (Refluxösophagitis), wird als Präkanzerose für Adenokarzinome angesehen [4,123].

### 1.4.4 Verlauf der Erkrankung

Die Mortalitätsraten für das Adeno- und Plattenepithelkarzinom sind vergleichbar, da beide meist erst in einem späten Stadium diagnostiziert werden [4,123,127,128]. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt in westlichen Industrienationen etwa 10 % [123]. Die Empfehlungen des Tumorzentrums Freiburg gehen von einer Rate zwischen 5 und 10 % aus [120]. Daten des Robert Koch-Institutes geben die relative 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland für Männer mit etwa 22 % und für Frauen mit 20 % an [4].

Tabelle 8: Inzidenz und Mortalität nach Altersgruppen in Deutschland 2004 (Fälle pro 100 000) [4]

Alter in Jahren	Männer		Frauen	
	Inzidenz	Mortalität	Inzidenz	Mortalität
bis unter 15	0,0	0,0	0,0	0,0
15 bis unter 35	0,1	0,1	0,0	0,0
35 bis unter 40	0,8	0,6	0,0	0,0

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Inzidenz und Mortalität nach Altersgruppen in Deutschland 2004 (Fälle pro 100 000) [4]

Alter in Jahren	Männer		Frauen	
	Inzidenz	Mortalität	Inzidenz	Mortalität
40 bis unter 45	2,0	1,6	0,3	0,1
45 bis unter 50	6,7	4,7	1,3	1,1
50 bis unter 55	14,0	11,3	2,7	2,3
55 bis unter 60	21,7	19,1	5,0	3,8
60 bis unter 65	28,1	24,0	5,3	4,6
65 bis unter 70	34,8	29,0	5,7	5,6
70 bis unter 75	33,5	30,3	7,2	5,6
75 bis unter 80	29,5	32,4	7,5	8,8
80 bis unter 85	26,3	33,3	9,2	11,1
85 und älter	23,2	33,7	9,3	16,2

#### 1.4.5 Klassifikation

Klinisch-pathologisch lassen sich Tumoren der Speiseröhre nach dem TNM-Schema einteilen. Dabei beschreibt das „T“ (Tumor) die Ausdehnung des Primärtumors. Das „N“ (Knoten, von lateinisch nodus) gibt an, ob nahe liegende Lymphknoten befallen sind, und das „M“ (Metastasen) definiert, ob und wo Absiedlungen des Primärtumors vorhanden sind.

Tabelle 9: Stadieneinteilung nach dem TNM-System [15]

<b>T Primärtumor</b>	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor begrenzt auf Lamina propria und Lamina submucosa
T2	Tumor infiltriert die Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert die Adventitia
T4	Tumor infiltriert angrenzende extraösophageale Strukturen
<b>N Lymphknotenbefall</b>	
NX	regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Lymphknoten tumorfrei
N1	Befall regionaler Lymphknoten

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Stadieneinteilung nach dem TNM-System [15]

<b>M Fernmetastasen</b>	
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	keine Fernmetastasen
<b><i>Tumoren des oberen Drittels</i></b>	
M1a	Metastasen in Lymphknoten im Bereich des Halses
M1b	andere Fernmetastasen
<b><i>Tumoren des mittleren Drittels</i></b>	
M1a	nicht anwendbar
M1b	Befall nicht regionaler Lymphknoten oder/und andere Fernmetastasen
<b><i>Tumoren des unteren Drittels</i></b>	
M1a	Metastasen nahe des Truncus coeliacus
M1b	andere Fernmetastasen

Entsprechend den Ergebnissen der TNM-Klassifikation werden Tumore der Speiseröhre in verschiedene Grade eingeteilt.

Tabelle 10: Stadieneinteilung nach AJCC / UICC [15]

<b>Stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II A	T2,T3	N0	M0
II B	T1,T2	N1	M0
III	T3	N1	M0
	T4	jedes N	M0
IV A	jedes T	jedes N	M1a
IV B	jedes T	jedes N	M1b

#### **1.4.6 Diagnostische Verfahren**

Eine Reihe von klinischen Symptomen kann auf einen Tumor im Bereich der Speiseröhre hindeuten. Häufig treten Schluckstörungen, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Minderung der körperlichen Leistungsfähigkeit auf [120,126]. Außerdem können Schmerzen hinter dem Brustbein, Heiserkeit, Husten oder Atemnot während der Nahrungsaufnahme Symptome eines Tumors im Bereich der Speiseröhre sein [120]:



Im Zuge der Recherchen wurde eine Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (AWMF Nr. 032 / 008, Stand: 10 / 2003) gefunden. Diese interdisziplinäre Leitlinie „Ösophaguskarzinom“ ist zum Zeitpunkt der Entstehung des vorliegenden Berichtsplans nicht mehr aktuell und somit nicht mehr verfügbar.

Nach Empfehlungen des Tumorzentrums Freiburg können folgende Schritte in der Diagnostik von Tumoren der Speiseröhre zum Einsatz kommen [120].

Anamnese, inklusive Abklärung eventuell vorliegender Risikofaktoren

- Klinische Untersuchung
- Labordiagnostik (Blutbild, Gerinnungswerte, Leber- und Nierenwerte)
- Endoskopie der Speiseröhre mit Biopsie zur Histologiegewinnung und Erfassung der Tumorausdehnung
- Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax
- Ösophagusbreischluck (mit wasserlöslichem Kontrastmittel)
- Abdomensonographie
- Computertomographie von Thorax, Hals und Abdomen (zum Staging bzw. Ausschluss intraabdomineller Metastasen)
- Bronchoskopie zum Ausschluss einer Infiltration der Luftröhre
- Laryngoskopie zum Ausschluss einer Beteiligung des rückläufigen Kehlkopfnervs (Nervus laryngeus recurrens) und von Zweitkarzinomen im Bereich des Kehlkopfes (Larynx) bzw. Rachens (Pharynx)
- Ggf. endosonographische Untersuchungen (zur weiteren Abklärung der Tumorausdehnung)
- Skelettszintigraphie (bei Verdacht auf Knochenmetastasen)
- Ggf. Bestimmung des Tumormarkers CEA (zur Verlaufsbestimmung)

Aufgrund der peritherapeutischen Mortalität wird eine genaue Erfassung des Gesamtzustandes des Patienten empfohlen [120,126]. Dabei können verschiedene Scoringsysteme wie POSSUM (physiological and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity) und ASA (American Society of Anesthesiologists) eingesetzt werden [126].

Die Empfehlungen des Tumorzentrums Freiburg entsprechen dabei im Wesentlichen den Empfehlungen des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [126]. Nach den schottischen Empfehlungen könnte die Endoskopie bei Patienten mit hohem Risiko für peritherapeutischen Mortalität ggf. noch um eine Chromoendoskopie ergänzt werden. Dabei können verschiedene Färbemittel eingesetzt werden, die die Diagnose von kleineren Läsionen verbessern sollen. Der Nutzen dieser Diagnostik ist allerdings noch nicht abschließend geklärt.

#### **1.4.7 Derzeit übliche therapeutische Verfahren**

Die Therapie von Tumoren der Speiseröhre richtet sich nach der Tumorausbreitung und dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten [120,129]. In über der Hälfte der Patienten wird eine Operation aufgrund des unzureichenden Gesundheitszustandes abgelehnt [126]. Es lässt sich die kurative Therapie von palliativer Therapie unterscheiden.

Wichtigste kurative Therapie ist die Resektion der Speiseröhre mit gleichzeitiger Entfernung der benachbarten Lymphknoten. Dazu kommen Patienten infrage, bei denen keine Fernmetastasen vorliegen und keine lokale Inoperabilität besteht (z. B. bei Infiltration der Luftröhre [Trachea]) [120,128,129]. Dieser Eingriff sollte in Einrichtungen, die bereits ausreichende Erfahrungen mit ähnlichen Operationen haben, durch erfahrene Chirurgen durchgeführt werden [126]. Bezüglich einer ablativen endoskopischen Therapie für Tumoren mit geringer Ausbreitung (T1/N0/M0) gibt es widersprüchliche Empfehlungen. 2 Publikationen sprechen keine Empfehlung aus, da diese Therapie noch Gegenstand aktueller Forschung sei [120,129]. Dagegen wird ein endoskopisches Verfahren durch das SIGN empfohlen [126]. Für lokalisierte Tumoren kann unter Umständen Radiotherapie als Primärtherapie zum Einsatz kommen [126,127]. Ein multimodaler Therapieansatz unter Einbeziehung von Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie ist einfachen Ansätzen überlegen [120,126,128-130]. Eine kombinierte Radiochemotherapie könnte zum Einsatz kommen, um einen Tumor vor einer Operation zu verkleinern, oder als Teil der Nachsorge nach einer Resektion. Kontrollen im Abstand von 3 Monaten werden in der Anfangszeit nach der Therapie empfohlen [120].

In der palliativen Therapie stehen supportive Maßnahmen wie Bougierung (Aufdehnung der tumorbedingten Engstelle), Tubus- und Stentimplantation und Anlage eines Zugangs zum Magen durch die Bauchwand (sogenannte perkutane endoskopische Gastrotomie [PEG-Sonde]) im Vordergrund. So lässt sich oftmals eine Verbesserung der Lebensqualität erzielen [120,126]. Die Radiotherapie kann zum Einsatz kommen, um bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand Schluckbeschwerden zu vermindern [126]. Eine Chemotherapie (ggf. in Kombination mit Radiotherapie) kann palliativ bei Patienten mit Fernmetastasen verwendet werden [120,126,131]. In der weiteren Behandlung wird ein symptomorientiertes Vorgehen empfohlen [120,126].

#### **1.4.8 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Ösophaguskarzinomen**

Wie in Abschnitt 0 dargestellt, sind evidenzbasierte deutsche Leitlinien nicht mehr verfügbar (AWMF Nr. 032 / 008) oder erwähnen die PET bzw. PET/CT nicht [120]. Die PET wird durch die Empfehlungen des Freiburger Tumorzentrums nicht als Standard empfohlen, da die Rolle der PET in der Diagnostik von Speiseröhrenkrebs „derzeit evaluiert“ wird [120].

Relativ wenige internationale Leitlinien liegen zur Diagnostik von Ösophaguskarzinomen vor, was u. a. aus einer Suche nach dem Begriff „Ösophaguskarzinom“ auf der Homepage des National Guideline Clearinghouse hervorgeht [132]. Oftmals sind diese älter und die PET bzw. PET/CT findet darin keine Erwähnung [124]. Durch das SIGN wird der routinemäßige Einsatz der PET im Staging von Speiseröhrentumoren nicht empfohlen [126].

Dagegen sieht die ESMO die PET als „hilfreich“ in der Identifikation von bisher nicht beschriebenen Metastasen und in der Diagnose bei Verdacht auf ein Rezidiv an [129]. Zudem könnte die PET in der Kontrolle des Therapieansprechens eine Rolle spielen [129].

In einer Richtlinie der niederländischen Vereinigung für Gastroenterologie (Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen), die 2005 veröffentlicht wurde, wird die FDG-PET für das TNM-Staging nur eingeschränkt empfohlen [125]. Durch die begrenzte Spatialauflösung sei die FDG-PET zur Abgrenzung des Primärtumors nur schlecht einsetzbar. Zur Bestimmung von Absiedlungen im lokalen Lymphsystem wird Ultraschall als Methode der Wahl beschrieben. In der Diagnostik von Fernmetastasen scheint die FDG-PET der Computertomographie überlegen zu sein. Daher sollte FDG-PET auch zur Indikationsstellung und Planung operativer Eingriffe eingesetzt werden. Außerdem wird die Verwendung der FDG-PET auch in der Bestimmung des Behandlungsansprechens sowie zur Rezidivdiagnostik empfohlen. Dieses, wird ebenfalls in der internationalen Leitlinie des NCCN empfohlen [52].

Empfehlungen zur Tumordiagnostik und zum Therapieansprechen finden sich zudem in narrativen Übersichtsarbeiten. Diese sollen hier ergänzend dargestellt werden:

Zur Diagnostik von niedriggradigen Tumoren im Bereich der Speiseröhre (T1 oder T2) ist die PET/CT bedingt geeignet, da das Tumorgewebe FDG nur gering aufnimmt und so die Abgrenzbarkeit zum umgebenden Gewebe schwierig ist [133]. Die PET/CT könnte zur Erkennung von hochgradigen Tumoren (T4) verwendet werden [134]. Zur Erkennung von kleineren Lymphknoten ist die Ortsauflösung der PET zu gering, sodass die Verwendung von Kombinationsgeräten aus PET und CT empfohlen wird [133,134]. CT und PET sind im ähnlichen Maße geeignet, Metastasen (z. B. in der Lunge oder der Leber) zu erkennen. Die PET könnte jedoch Vorteile bei der Erkennung sogenannter atypischer Metastasen (z. B. in der Skelettmuskulatur, in der Bauchspeicheldrüse, im Weichteilgewebe oder im Bauch- oder Lungenfell) haben, welches einen Einfluss auf die weitere Behandlungsplanung haben könnte [133,134].

Die Rolle des SUV für die Prognose wird derzeit diskutiert, wobei zu beachten ist, dass die FDG-Aufnahme durch eine Strahlentherapie erhöht sein kann [133-135]. In den Niederlanden wird der Einsatz der FDG-PET bei T3-Tumoren zum Ausschluss von Metastasen empfohlen [125]. Zu welchem Zeitpunkt die PET/CT zum Einsatz kommen soll und ob diese Bildgebung gegebenenfalls mit anderen Verfahren wie z. B. Histopathologie kombiniert werden sollte, ist Gegenstand aktueller Forschungsbemühungen [133,134].

Von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V., der Deutschen Röntgengesellschaft e. V. und den Vertretern onkologischer Fachgesellschaften wurde im Rahmen der 3. Interdisziplinären Konsensuskonferenz Onko-PET III im Jahr 2000 der klinische Nutzen der PET mit FDG bei verschiedenen Indikationen untersucht und bewertet [51]. Tabelle 11 fasst die Empfehlungen der Gesellschaften zusammen:

Tabelle 11: Anwendung der FDG-PET bei Ösophaguskarzinomen. Bewertung durch die 3. Interdisziplinäre Konsensuskonferenz Onko-PET III [51]

<b>Indikation</b>	<b>Anwendung der FDG-PET</b>
Differenzialdiagnose zur Dignität der Tumoren	Aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar
Staging	Regelhafte klinische Anwendung
Therapiekontrolle	Aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar
Rezidivdiagnostik	Aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar

## **1.5 Hintergrund zum Ovarialkarzinom (D06-01I)**

### **1.5.1 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, endometrioiden Tumoren, Brenner-Tumoren, Ovarialdysgerminome, Fibrome und Leydigzelltumoren sowie Keimzelltumoren wie das Teratom.

### **1.5.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast**

Tumoren der Eierstöcke machen in Deutschland 4,7 % aller Krebserkrankungen bei Frauen aus [4]. Damit ist Eierstockkrebs der fünfthäufigste Tumor bei Frauen. Eierstockkrebs weist die fünfthöchste Sterblichkeitsrate aller Krebsarten bei Frauen [4] sowie die häufigste Sterblichkeitsrate aller Krebsarten im Bereich der weiblichen Fortpflanzungsorgane auf

[136,137]. Tumore 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 [4]. In Deutschland beträgt die Inzidenz 15,9/100 000 und die Mortalität 8/100 000 [4].

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 (Tabelle 12).

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 [138].

Tabelle 12: Inzidenz und Mortalität nach Altersgruppen in Deutschland 2004 [4]

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

### 1.5.3 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) [139-141]. Vorausgegangene Krebserkrankungen von Mamma, Gebärmutter und Darm scheinen ebenfalls einen Einfluss zu haben [4]. Hormonelle Faktoren wie Unfruchtbarkeitsbehandlung und Hormonersatztherapie spielen ebenfalls eine Rolle

[142,143]. 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 [142]. Weitere mögliche Faktoren sind Übergewicht und Rauchen [144].

Dagegen gelten Schwangerschaften, die Einnahme von hormonellen Ovulationshemmer sowie Stillen als Faktoren mit einer schützenden Wirkung [4,144].

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 [145]. Nach den Ergebnissen einer neueren Arbeit sinkt das Risiko dagegen [146]. Die Einnahme von oralen Verhütungsmitteln soll zu einem Anstieg von nicht epithelialen Tumoren führen [ebd.].

#### 1.5.4 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-Überlebenschance. 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-Überlebenschance 27,3 % [65].

Ähnliche Daten werden für Deutschland berichtet. Demnach beträgt die Überlebensrate nach 5 Jahren 47,0 bis 48,0 % und nach 10 Jahren 43,8 % [4,66].

#### 1.5.5 Klassifikation

Histologisch lassen sich die Tumoren der Eierstöcke durch die WHO-Klassifikation einteilen [147].

Tabelle 13: WHO-Klassifikation von Tumoren der Eierstöcke [147]

<b>1.) Seröse Tumoren</b>
(1) gutartig
Kystadenom und papilläres Kystadenom
Oberflächiges Papillom
Adenofibrom und Kystadenofibrom

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung):WHO-Klassifikation von Tumoren der Eierstöcke [147]

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

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung):WHO-Klassifikation von Tumoren der Eierstöcke [147]

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

Klinisch-pathologisch lassen sich Tumoren der Eierstöcke nach dem TNM-Schema einteilen [15]. 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 14 sind beide Einteilungen für Ovarialkarzinome gegenübergestellt.

Tabelle 14: Stadieneinteilung nach der UICC-Klassifikation [148] und der TNM-Klassifikation [15]

<b>FIGO</b>	<b>TNM</b>	<b>Beschreibung</b>
	Tx	Primärtumor kann nicht bestimmt werden.
<b>0</b>	T0	Kein Nachweis eines Primärtumors.
<b>I</b>	T1	Ausdehnung auf die Eierstöcke begrenzt.
<b>I A</b>	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.
<b>I B</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.
<b>I C</b>	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
<b>II</b>	T2	Ausdehnung auf das kleine Becken beschränkt.
<b>II A</b>	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.
<b>II B</b>	T2b	Ausdehnung in andere Organe im Bereich des Beckens.
		Kein Nachweis von malignen Zellen im Bauchwasser oder nach Bauchspülung.
<b>II C</b>	T2c	II A/B mit Nachweis von malignen Zellen im Bauchwasser oder nach Bauchspülung.
<b>III</b>	T3 und / oder N1	Metastasen außerhalb des kleinen Beckens intraperitoneal und/oder in Lymphknoten.
<b>III A</b>	T3a	Mikroskopischer Nachweis von intraperitonealen Metastasen außerhalb des Beckens.
<b>III B</b>	T3b	Makroskopischer Nachweis von intraperitonealen Metastasen außerhalb des Beckens, max. 2 cm in der größten Ausdehnung.
<b>III C</b>	T3c und / oder N1	Intraperitoneale Metastasen außerhalb des Beckens, über 2 cm in der größten Ausdehnung und/oder Ausbreitung auf regionale Lymphknoten.
<b>IV</b>	M1	Fernmetastasen außerhalb des Peritoneums.

### **1.5.6 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 [149].

Die Empfehlungen der ESMO beinhalten eine chirurgische Probengewinnung und pathologische Klassifizierung, um einen Verdacht auf das Vorliegen eines Tumors der Eierstöcke zu bestätigen [138]. 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 sowie des Bauchfells des Beckens und verschiedener regionaler Lymphknoten erfolgen, um eine Spülung der Bauchhöhle vorzubereiten. 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 [138].

Bei Verdacht auf einen Tumor der Eierstöcke von nicht epithelalem Ursprung bei jüngeren Patienten wird außerdem die Bestimmung von hCG, AFP und LDH sowie ggf. Inhibin empfohlen [138].

Weiter wird eine Verlaufskontrolle unter Verwendung von CA-125 und CT empfohlen [138].

### **1.5.7 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 [138]. 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 [150].

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 [138].

Die Behandlung von weiter fortgeschrittenen, nicht metastasierten Tumoren epithelialen Ursprungs erfolgt unter ähnlichen Gesichtspunkten. Eine neoadjuvante Chemotherapie kann bei Patientinnen notwendig sein, wenn eine chirurgische Entfernung schwierig ist [138].

Bei Vorliegen von Metastasen kann eine umfassende laparoskopische Entfernung von Tumorgewebe erfolgen, um eine Lebenszeitverlängerung zu erreichen. Auch diese wird im Regelfall durch eine adjuvante Chemotherapie begleitet [138].

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 [151].

### **1.5.8 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 (GCIG OCCC 2004) wird die PET nicht genannt [152].

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 [153].

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 [138].

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 [154].

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 [155].

Von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V., der Deutschen Röntgengesellschaft 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 [51].

## 1.6 Hintergrund zum Mammakarzinom (D06-01J)

### 1.6.1 Definition des Krankheitsbildes

Das Mammakarzinom stellt die häufigste maligne Neubildung bei Frauen – sowohl in Deutschland als auch weltweit – dar [4,156]. Es handelt sich um solide Tumoren, deren Vorstufen sich im Brustdrüsengewebe entwickeln. Nach der International Classification of Diseases (ICD) [136] wird die Brust in verschiedene anatomische Bereiche unterteilt (siehe Tabelle 15), die unterschiedliche Lokalisationshäufigkeiten für Mammatumoren aufweisen [157].

Tabelle 15: Kodierung nach ICD-10-GM Version 2009 bzw. ICD-10-WHO 2006 [137,158]

ICD-Kodierung	Anatomischer Bereich
C50	Bösartige Neubildungen der Brustdrüse (Mamma) Inklusive Bindegewebe der Brustdrüse, exklusive: Haut der Brustdrüse
C50.0	Brustwarze und Warzenhof
C50.1	Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse
C50.2	Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse
C50.3	Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse
C50.4	Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse
C50.5	Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse
C50.6	Recessus axilliaris der Brustdrüse
C50.8	Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend
C50.9	Brustdrüse, nicht näher bezeichnet

### 1.6.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast

Seit 1980 stieg die Zahl der inzidenten Mammakarzinome kontinuierlich an und führte zu etwa 57 000 Neuerkrankungen bei Frauen im Jahr 2004. Dies entspricht etwa 27,8 % der Krebsneuerkrankungsfälle. Im Jahr 2004 betrug die altersstandardisierte Inzidenz (alte Europastandardrate, ESR) für Brustkrebs bei 104,2/100 000. Im Gegensatz dazu sank die Mortalität seit etwa 1995 und erreichte im Jahr 2007 einen Wert von 30,1/100 000 (neue ESR) [4,159-163]. Etwa 17,1 % der Krebssterbefälle bei Frauen wurden im Jahr 2007 originär durch Brustkrebs verursacht (bei Männern: 0,2 %) [164]. Das Mammakarzinom tritt häufiger

in höherem Alter auf (mittleres Erkrankungsalter ca. 63 Jahre). Das durchschnittliche Alter der Verstorbenen lag im Jahr 2007 bei 70,8 Jahren. Dennoch starben 4 % der an Brustkrebs erkrankten Frauen im Alter unter 45 Jahren [164]. Aufgrund des mittleren Lebenszeitriskos wird etwa jede 11. Frau in ihrem Leben an einem Mammakarzinom erkranken, wobei 40 % der Betroffenen diese Diagnose vor dem 60. Lebensjahr erhalten [165].

Auch Männer können an einem Mammakarzinom erkranken, jedoch tritt diese Erkrankung bei ihnen wesentlich seltener auf als bei Frauen (Verhältnis 1:100) [164]. Die Überlebenszeit bei einem Mammakarzinom ist abhängig von der Tumorgroße, der Ausbreitung des Tumors und dem Vorliegen von Metastasen. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Diagnose wird unter Berücksichtigung aller Stadien mit ca. 81 % angegeben [4].

Tabelle 16: Kennzahlen zur Indikation Brustkrebs bei Frauen in Deutschland [4,164,166,167]

<b>Brustkrebs (ICD-10: C50) bei Frauen</b>		<b>Jahr</b>	
		<b>2004</b>	<b>2007</b>
Inzidenz	Fälle	57 000	n. v.
	Rohe Rate (pro 100 000)	135,8	n. v.
	Standardisiert nach alter ESR (pro 100 000)	104,2	n. v.
Mortalität	Fälle	17 592	16 780
	Rohe Rate (pro 100 000)	41,7	40,0
	Standardisiert nach neuer ESR (pro 100 000)	32,8	30,1
Mittleres Alter der Gestorbenen in Jahren		70,1	70,8
Prozentanteil an Sterbefällen C00–C97 (bösartige Neubildungen)		17,89 %	17,06 %
Vorzeitige Sterblichkeit (Tod unter 70 Jahren)		8479	7551
Vorzeitige Sterblichkeit pro 100 000 (Tod unter 70 Jahren)		23,7	21,4
Verlorene Lebensjahre je 100 000 Frauen		280	253
Zahl der stationär versorgten Patientinnen mit der Diagnose C50		158 974	147 222
n.v. nicht verfügbar; ; ESR: Europastandardrate; C50: (nach ICD-10) = Bösartige Neubildung der Brustdrüse (Mamma) incl. Bindegewebe der Brustdrüse, excl. Haut der Brustdrüse			

### 1.6.3 Ursache der Erkrankung

Die Ätiologie des Mammakarzinoms ist unklar. Mittlerweile sind jedoch einige Risikofaktoren bzw. protektive Faktoren bekannt. Frauen erkranken häufiger als Männer. Als Risikofaktoren gelten neben dem Alter und dem weiblichen Geschlecht eine frühe Menarche, eine spät einsetzende Menopause, Kinderlosigkeit und späte Primipara (höheres Alter der Erstgebärenden). Die Hormonersatztherapie, die Frauen in bzw. nach der Menopause

verabreicht wurde bzw. wird, gilt heute ebenfalls als risikoe erhöhend. Eine höhere Zahl an Geburten und das Stillen gelten hingegen als protektive Faktoren. Alkoholkonsum, Rauchen, Übergewicht und mangelnde Bewegung stellen beeinflussbare Risikofaktoren dar [4,156,165]. Ebenso scheint Schichtarbeit ein moderater Risikofaktor für Brustkrebs zu sein [168]. Des Weiteren besteht ein Zusammenhang zwischen der Erkrankungshäufigkeit und dem sozioökonomischen Status sowie der Ethnizität einer Person [169,170]. Nur ein geringer Teil der Brustkrebserkrankungen (ca. 5 bis 10 %) ist auf eine genetische Komponente (familiärer Brustkrebs) zurückzuführen. Hierzu gehören insbesondere Mutationen in den Protoonkogenen BRCA1 und BRCA2, die sich durch gehäuftes Auftreten von Brustkrebs bei Familienangehörigen unter 50 Jahren, bei Erkrankung von männlichen Familienmitgliedern sowie Fällen von Eierstockkrebs zeigen können [4,165].

#### **1.6.4 Verlauf der Erkrankung**

Die Frühformen eines Mammakarzinoms entwickeln sich häufig in den Milchkanälchen (Ductus) oder den Drüsenläppchen (Lobuli) des Brustgewebes. Diese sogenannten in situ-Karzinome werden durch die verstärkte Inanspruchnahme von Screeningmaßnahmen entdeckt [64]. Diese werden entsprechend ihrer Genese als duktales Carcinoma in situ (DCIS) oder lobuläres Carcinoma in situ (LCIS) bezeichnet. Das DCIS tritt häufiger als das LCIS auf.

Durch Überwachsen der Gewebegrenzen kann sich aus beiden Formen jeweils ein invasives Karzinom entwickeln. Invasive Formen haben eine schlechtere Prognose als die in situ-Karzinome. Untersuchungen an 42 182 Patientinnen mit DCIS und LCIS zeigen, dass sich aus der LCIS-Form eher ein invasives lobuläres Karzinom entwickelt als aus dem DCIS ein invasives duktales Karzinom (Faktor: 5,3) [171]. Unsymmetrische Veränderungen der Brust, Einziehung der Mamille, Hautveränderungen, Vorwölbungen oder Einziehungen der Brust, palpierbare Knoten, Gewichtsverlust und ggf. der Austritt von Flüssigkeit aus der Brustwarze (nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit) sind Symptome, die auf ein Mammakarzinom hinweisen können und diagnostisch abgeklärt werden müssen.

Tumorzellen eines invasiven Tumors können sich ablösen und im weiteren Krankheitsverlauf die Lymphknoten infiltrieren und lymphogen metastasieren. Ebenso ist eine hämatogene Verbreitung bzw. Metastasierung des Tumors möglich. Entsprechend dem Verteilungsweg kann der Tumor Fernmetastasen in der Leber, der Lunge, in den Knochen sowie den Ovarien bilden. Ohne entsprechende Diagnose, Therapie und Nachsorge verläuft die Erkrankung in vielen Fällen letal. Da die Metastasen häufig erst viele Jahre nach der Erstdiagnose und Therapie auftreten, ist eine sorgfältige Nachuntersuchung wichtig [64].

#### **1.6.5 Klassifikation**

Derzeit erfolgt die Klassifikation des Mammakarzinoms sowohl auf Basis der Histopathologie (Typing und Grading) als auch im Rahmen einer Tumorstadieneinteilung (Staging).

Über die ICD-O-3 [136,172] erhalten die bösartigen Neubildungen (C00.0 bis C80.9) einen zusätzlichen fünfstelligen histologischen bzw. morphologischen Schlüssel (M-8000 / 0 bis M-9989 / 3). Eine vierstellige Zahlengruppe steht für die histologische Bezeichnung, während die letzte Zahl Angaben über die Malignität des Tumors macht (Behavior Code). Benigne Tumoren erhalten die Kennziffer „0“. Die „1“ steht für Tumoren mit unklarem Verhalten, die „2“ bezeichnet In-situ-Karzinome und intraepitheliale Neoplasien und die „3“ kennzeichnet maligne Tumoren.

Zusätzlich kann in diesem System ein Grading (an sechster Stelle) erfolgen. Dazu werden Strukturveränderungen der Zellkerne, Gestalt und Größe der Zellen sowie die Mitoserate in den untersuchten Zellen erhoben und ein Grading von „gut differenziert“ („G1“) bis „schlecht differenziert“ („G3“) bzw. undifferenziert („G4“) vorgenommen.

Mit der TNM-Klassifikation wird eine Tumorstadieneinteilung vorgenommen. Dazu werden die anatomische Ausbreitung des Primärtumors (T), die Anwesenheit oder das Fehlen einer regionären Lymphknotenmetastase (N) sowie das Auftreten oder das Fehlen einer Fernmetastase (M) erfasst (siehe Tabelle 17) [157,172].



Tabelle 17: cTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [157,172,173]

<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Keine Evidenz für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ. Eine Unterteilung erfolgt in DCIS, LCIS oder Paget-Krankheit der Mamille ohne nachweisbaren Tumor.
T1	Tumordurchmesser 2 cm oder kleiner. In Abhängigkeit von der Tumorgroße erfolgt eine weitere Untergliederung in T1mic, T1a, T1b und T1c.
T2	Tumordurchmesser größer als 2 cm bis 5 cm.
T3	Tumordurchmesser größer als 5 cm
T4	Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder Haut. In Abhängigkeit bestimmter Symptome erfolgt eine weitere Untergliederung in T4a, T4b, T4c und T4d.
<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen.
N1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen Axillalymphknoten
N2	Metastasen in fixierten ipsilateralen Axillalymphknoten oder in klinisch apparenten Mammaria-interna-Lymphknoten ohne klinisch nachweisbare Metastasen in Axillalymphknoten. Eine weitere Untergliederung in N2a und N2b ist möglich.
N3	Metastasen in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten ohne oder mit Einbeziehung axillärer Lymphknoten oder in klinisch apparenten ipsilateralen Mammaria-interna-Lymphknoten in Anwesenheit klinisch nachgewiesener Lymphknotenmetastasen oder Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Einbeziehung axillärer oder Mammaria-interna Lymphknoten. In Abhängigkeit von der Lage der Metastasen erfolgt eine Untergliederung in N3a, N3b und N3c.
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
M	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden.
M0	Keine Fernmetastasen.
M1	Fernmetastasen vorhanden.

Im Falle einer pathologischen Verifizierung wird ein „p“ dem TNM-Staging als Präfix zugefügt, wobei „pM0“ nur im Rahmen einer Autopsie Verwendung findet [173].

Die verschiedenen Tumorstadien werden zudem in klinische Stadien zusammengefasst (siehe Tabelle 18). Dabei entspricht das Stadium 0 der TNM-Klassifikation TisN0M0 und das Stadium IV einem Tumor jeder Größe mit Metastasen (jedes T, jedes N, M1) [172].

Tabelle 18 : UICC-Stadieneinteilung des Mammakarzinoms [172]

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
III B	T4	N0, N1, N2	M0
III C	jedes T	N3	M0
IV	jedes T	Jedes N	M1

Eine weitere Einteilung der Mammakarzinome erfolgt auf immunohistochemischer Basis. Dazu werden die Rezeptoren auf der Tumoroberfläche identifiziert (z. B. Östrogen- und Progesteronrezeptoren oder HER2 / neu-Rezeptoren). Je nach Rezeptorstatus kann eine endokrine Therapie oder eine Immuntherapie angeschlossen werden.

### 1.6.6 Diagnostische Verfahren

Zur Diagnose von Mammakarzinomen steht eine Vielzahl an nicht invasiven und invasiven Verfahren zur Verfügung, die häufig in Kombination eingesetzt werden. Sie dienen dem Zweck, die Diagnose, das Staging, Grading und Typing von Primärtumoren sowie die Diagnostik von Metastasen und Rezidiven zu präzisieren.

Die Inspektion und Palpation der Brust bzw. der Achselhöhlen, z. B. im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen oder bei der Selbstuntersuchung, stellen ein nicht invasives Verfahren dar. Etwa 80 % der so gefundenen palpablen Knoten sind benigne und stellen kein erhöhtes Risiko dar ein Mammakarzinom zu entwickeln.

Ein wesentlich empfindlicheres Detektionsverfahren ist die Mammographie. Sie gilt aktuell als zuverlässiges bildgebendes Verfahren in der Diagnostik von Brustkrebs. Mittels der Mammographie können Präkanzerosen und frühe Krebsstadien symptomatischer Patientinnen prätherapeutisch in der Primärdiagnostik dargestellt werden [174] LOE 1a, Empfehlungsgrad [174]. Das Röntgenverfahren wird zudem im Rahmen des gegenwärtigen Screeningprogramms bei asymptomatischen Frauen in Deutschland und vielen anderen Ländern eingesetzt und ermöglicht das Auffinden kleinerer Gewebsveränderungen [174,175]. Die Klassifikation der Befundung erfolgt über das Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) des American College of Radiology [175]. Die gefundenen Läsionen haben im Mittel einen Durchmesser zwischen 9 und 12 mm. Sowohl bei benignen Veränderungen als auch im Falle eines Mammakarzinoms können Verkalkungen im Brustgewebe auftreten. Eine Darstellung dieser Kalzifikationen ist nur über eine Mammographie möglich. Bei Vorliegen einer Mammakarzinom-assoziierten Verkalkung wird präoperativ eine Herdmarkierung des verkalkten Gewebes, z. B. über eine Drahtmarkierung, vorgenommen um ggf. eine gezielte Exzision zu ermöglichen.

Die Mammographie weist jedoch einige Einschränkungen auf. Aufgrund der Strahlenbelastung wird die Mammographie bei jüngeren Frauen nur im Verdachtsfall eingesetzt. Befürworter betonen allerdings, dass die heutigen Mammographiegeräte im Niedrigdosisbereich arbeiten, sodass für Frauen ab dem 40. Lebensjahr aufgrund der Exposition durch Röntgenstrahlung kein erhöhtes Risiko für Brusttumoren festzustellen ist [175]. Zudem wirken sich die Dichte des Brustgewebes und das eventuelle Vorliegen eines Implantates auf die Bildgebung aus. Während die Mammographie bei der Untersuchung von Frauen mit einem fettreichen Brustgewebe eine Sensitivität von 98 % aufweist, sinkt sie auf etwa 55 % bei Patientinnen mit dichtem Brustgewebe. Etwa 10 % der Brustkrebsformen lassen sich in der Mammographie nicht nachweisen

Auf Basis der abgebildeten Gewebsveränderungen lässt sich nicht unbedingt eine Aussage zur Dignität der Tumoren machen. In der Primärdiagnostik wird die Mammasonographie und / oder die Biopsie (z. B. Stanzbiopsie) ergänzend zur Mammographie eingesetzt, um die Zahl falsch positiver Befunde und somit die Zahl unnötiger Operationen zu reduzieren.

Im Rahmen der Mammasonographie ist eine Unterscheidung zwischen zystischen und soliden Gewebestrukturen möglich. Bei Frauen mit dichtem Brustgewebe wird die Sensitivität der Mammographie über dieses Untersuchungsverfahren erhöht. Zudem kann der Anschluss eines Tumors an das Blut- bzw. Lymphsystem mittels der Doppler-Sonographie dargestellt werden.

Nur über eine Biopsie lassen sich präoperativ Aussagen über die Histomorphologie (Typing) und den Differenzierungsgrad (Grading) des Gewebes treffen. Zusätzlich werden anhand der Gewebeproben die Tumormarker, der Hormonrezeptorstatus (Östrogen, Progesteron) und der HER2 / neu-Status erhoben. Diese Informationen sind für die Therapieplanung (Chemotherapie, endokrine Therapie, Immuntherapie) und für die weitere Prognose von besonderer

Bedeutung. Als Goldstandard für die histopathologische Diagnostik gilt derzeit die Stanzbiopsie, da im Gegensatz zur Feinnadelbiopsie die entnommenen Gewebeproben eine immunohistochemische und histologische Untersuchung ermöglichen [174,175].

Eine besondere Form der Biopsie ist die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie. Durch das Injizieren eines Radiopharmakons (metastabiles Technetium) in das unmittelbar neben dem Tumor liegende Gewebe werden die abführenden Lymphwege und Lymphknoten radioaktiv markiert. Der erste Lymphknoten, in den das regionale Tumorgebiet drainiert, wird als Wächter- bzw. Sentinel-Lymphknoten bezeichnet. Operativ erfolgt eine Lokalisation des bzw. der markierten Lymphknoten mit einer Gammasonde. Markierte Knoten werden entfernt und intraoperativ auf Metastasen untersucht [176].

Die MRT kommt in der regulären Standarddiagnostik seltener zum Einsatz. Die Methode weist eine hohe Sensitivität bei schlechter Spezifität auf, sodass ggf. unnötigerweise Gewebe entnommen wird [175]. Die MRT wird bei Hochrisikopatientinnen (hereditäres Mammakarzinom), bei Patientinnen mit Silikonimplantaten und bei unklaren Befunden in der Primärdiagnostik eingesetzt. Unter Verwendung eines Kontrastmittels ist das lokale Staging beim lobulären Mammakarzinom möglich. Im Bereich der Nachsorge kann mittels der MRT zwischen Rezidiv und Narbengewebe unterschieden werden. Kalzifikationen lassen sich allerdings nicht über die MRT darstellen.

Die Galaktographie stellt ebenfalls ein bildgebendes Verfahren dar und wird nur noch selten z. B. bei Vorliegen von Mamillensekretion eingesetzt. Zur Untersuchung werden die Milchkanälchen mit einem Kontrastmittel röntgenologisch dargestellt.

Eine Suche nach Lebermetastasen im Rahmen des weiteren Staging erfolgt mittels Sonographie. Mit Röntgenübersichtsaufnahmen des Thorax wird die Lunge auf Metastasen untersucht und mit der Skelettszintigraphie die Knochen. In Ergänzung zur bzw. im Anschluss an eine Skelettszintigraphie kann die MRT zur exakten Lokalisation, Größenbestimmung und dem Nachweis von Umgebungsinfiltration genutzt werden. Suspekte Befunde können zusätzlich über die CT und MRT abgeklärt werden [174,175].

Die PET und die SPECT werden bisher nicht in der regulären Standarddiagnostik bei der Indikation Brustkrebs eingesetzt [174].

### **1.6.7 Derzeit übliche therapeutische Verfahren**

Eine ausführliche Darstellung der derzeit üblichen Therapie findet sich in der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [174]. Im Folgenden werden deshalb verschiedene Therapieoptionen nur kurz dargestellt.

Obligat ist die chirurgische Exzision des kanzerösen Gewebes. Dies kann in Form einer brusterhaltenden Therapie (BET) (z. B. Lumpektomie) oder einer Mastektomie durchgeführt werden. Entscheidend hierfür sind die Größe des Tumors und das Größenverhältnis zwischen Tumor und Brust, da bei einer BET der Tumor mit einem Saum aus gesundem Gewebe entfernt wird.

Ggf. ist auch die Entfernung axillärer Lymphknoten mit Metastasen indiziert. Im Anschluss an eine Mastektomie kann eine Rekonstruktion der Brust erfolgen. Im Falle von großen, primär inoperablen Tumoren wird eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt, an die sich später eine Operation anschließt.

Im Anschluss an eine brusterhaltende Operation wird eine Radiotherapie in Form einer Bestrahlung der betroffenen Brustseite durchgeführt. Bei invasiven Karzinomen und bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen wird der Strahlentherapie eine Chemotherapie (adjuvant) vorangestellt. Während der Chemotherapie erhalten die Patientinnen Kombinationen verschiedener Zytostatika (z. B. Anthrazykline, Taxane).

Patientinnen, deren Tumorwachstum positiv durch Östrogen oder Progesteron beeinflusst wurde, erhalten eine endokrine Therapie (Antihormontherapie z. B. mit Aromatasehemmern wie Tamoxifen). Trägerinnen mit HER2 / neu-positiven Tumoren werden mit monoklonalen Antikörpern (z. B. Trastuzumab) behandelt [174,175].

Die Therapie des Mammakarzinoms umfasst aber nicht nur medizinische Verfahren im engeren Sinne. Ebenfalls erfolgen eine psychosoziale Betreuung durch Psychoonkologen und Bewegungstherapien bei Physiotherapeuten [174,175].

### **1.6.8 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Mammakarzinomen**

Seit etwa 20 Jahren wird der diagnostische Einsatz der Positronenemissionstomographie beim Mammakarzinom erprobt und untersucht. Eine Vielzahl an Studien mit unterschiedlicher Qualität wurde publiziert und z. T. in Form von systematischen Übersichten und Meta-Analysen zusammengefasst. Im Folgenden werden zur Orientierung Empfehlungen zum Einsatz der PET beim Mammakarzinom vorgestellt.

Von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN), der Deutschen Röntgengesellschaft e. V. (DRG) und den Vertretern onkologischer Fachgesellschaften wurde im Rahmen der 3. Interdisziplinären Konsensuskonferenz „Onko-PET III“ im Jahr 2000 der klinische Nutzen der PET mit FDG bei verschiedenen Indikationen untersucht und bewertet [51]. Insgesamt 33 Veröffentlichungen aus den Jahren 1993 bis 2000 dienten als Basis zur Beurteilung der FDG-PET bei Brustkrebs (verschiedene klinische Stadien). Für das Staging von axillären Lymphknoten wurde eine „mögliche klinische Anwendung“ ausgesprochen (Tabelle 19) [51].

Tabelle 19: Anwendung der FDG-PET bei Brustkrebs. Bewertung durch die 3. Interdisziplinäre Konsensuskonferenz Onko-PET III [51]

<b>Indikation</b>	<b>Anwendung der FDG-PET</b>
Differenzialdiagnose zur Dignität der Tumoren	In Einzelfällen hilfreich
N-Staging	Mögliche klinische Anwendung
M-Staging	In Einzelfällen hilfreich
Diagnose von Rezidiven	Aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar
Monitoring der Chemotherapie	Aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar
Prognose	Aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar

Die Deutsche Krebsgesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe haben im Jahr 2008 die erste Aktualisierung ihrer S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms herausgegeben [174]. Im Rahmen dieser Leitlinie wird die PET nur bei der Untersuchung von Metastasen erwähnt, ohne dass im Detail darauf eingegangen würde. Der einzige Satz lautet: „Prospektive randomisierte Studien mit Risikoadaptation eines diagnostischen Nachsorgeprogramms oder zur Integration von Verfahren wie PET, SPECT / CT, kurzfristigen Tumormarkerkontrollen, Untersuchung auf zirkulierende Tumorzellen, Risikobestimmung nach Genchips oder Tissue Micro Arrays u. a. m. liegen derzeit nicht vor [174, S. 156].“

Im Abschlussbericht des IQWiG zum Thema „Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs“ [177] wurden evidenzbasierte Leitlinien aus dem Publikationszeitraum 2002 bis 2007 zusammengetragen. Insgesamt konnten 23 Leitlinien für eine DELBI-Bewertung eingeschlossen werden. Auf Basis dieser Bewertung wurde eine Empfehlung ausgesprochen. Das bildgebende Verfahren PET wird für die Primärdiagnostik bei der Indikation Mammakarzinom „mit einem hohen Evidenz- und Empfehlungsgrad nicht empfohlen [177, S. 73].“

Ebenfalls im Jahr 2008 wurden die Empfehlungen eines multidisziplinären Expertenpanels für den Einsatz der PET in der Onkologie herausgegeben [178]. Das Panel, bestehend aus Onkologen, Nuklearmedizinern und Radiologen, nahm auf Basis von Meta-Analysen und systematischen Übersichten eine Bewertung für den Einsatz der PET u. a. bei Brustkrebspatientinnen vor. Bzgl. der Erstdiagnose und des Stagings bei Brustkrebs wurden keine Empfehlungen ausgesprochen, da kein oder nur ein ungewisser Benefit festgestellt wurde. Für Brustkrebspatientinnen mit Verdacht auf Metastasen oder Rezidiven empfiehlt das Panel jedoch den routinemäßigen Einsatz der PET um Metastasen und Rezidive zu detektieren [178].

## **1.7 Hintergrund zu Knochen- und Weichteiltumoren (D06-01K)**

### **1.7.1 Definition des Krankheitsbildes**

Der Begriff „Knochen- und Weichteiltumoren“ bezeichnet eine sehr heterogene Gruppe von gut- und bösartigen Geschwülsten von Knochen oder Weichteilen. Der vorliegende Bericht fokussiert allein auf die Diagnostik der bösartigen Tumoren der Knochen und Weichteile.

Weichteiltumoren entstehen aus verschiedenen Typen von Bindegewebe wie Fasergewebe (z. B. Fibrosarkom, malignes fibröses Histiozytom, Dermatofibrosarkom), Fettgewebe (Liposarkom), Muskelgewebe (z. B. Rhabdomyosarkom, Myosarkom, Leiomyosarkom), Gefäßgewebe (Haemangiosarkom, Kaposi-Sarkom), Lymphgewebe (Lymphangiosarkom), Gelenkgewebe (Synovialsarkom), Nervengewebe (Neurofibrosarkom) sowie Knorpelgewebe (z. B. Chondrosarkom).

Knochentumoren sind seltene Neubildungen, die vom Knochengewebe ausgehen. Dabei gibt es Überschneidungen mit der Gruppe der Weichteiltumoren. Wie die Weichteiltumoren werden sie nach dem Ursprungsgewebe klassifiziert.

### **1.7.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast**

Abhängig von der Lokalisation und Ausdehnung können Tumoren von Weichteilen und Knochen über einen längeren Zeitraum unerkannt bleiben. Entsprechend können die ersten Symptome sehr unterschiedlich sein. Häufig führen Schmerzen oder Schwellungen zu einem Arztkontakt. Seltener kann es auch zu Beeinträchtigungen von Nerven oder Blutgefäßen sowie zu pathologischen Frakturen kommen [179,180].

Bösartige Tumoren von Weichteilen und Knochen sind selten. Sie treten am häufigsten bei älteren Personen (> 50 Jahre) auf. Einige Typen treten jedoch nur oder vorwiegend im Kindes- und Jugendalter auf. Dazu zählen Tumoren von Muskelgewebe (Rhabdomyosarkom) und Tumoren des knochen- und knorpelbildenden Gewebes wie z. B. das Mesenchymalsarkom.

In Europa beträgt die Inzidenz der Weichteilsarkome, welche die Mehrzahl aller Weichteiltumoren ausmachen, etwa 2 bis 4/100 000 pro Jahr. Dies entspricht etwa 1 % aller bösartigen Tumoren und etwa 8 % aller bösartigen Tumoren im Kindesalter [181,182]. Die Prävalenz in der Europäischen Union beträgt etwa 2,5 Fälle pro 10 000 Einwohner pro Jahr [183].

Etwa 2500 Fälle sind in Deutschland pro Jahr auf Weichteilsarkome zurückzuführen [184]. Nach Daten, die für 2007 vorliegen, sind Weichteilsarkome für etwa 1 % aller jährlichen Krebstoten in Deutschland verantwortlich [58]. Die jährliche Mortalitätsrate liegt für Männer (1,06/100 000) höher als für Frauen (0,84/100 000) [4]. Die Mortalitätsrate steigt mit dem Alter und ist in der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen am höchsten (2,54/100 000 für Männer und 2,21/100 000 für Frauen) [4].

Knochtumoren treten in verschiedenen Altersgruppen in unterschiedlicher Häufigkeit auf und sind die siebthäufigste Tumorart bei Kindern bis 14 Jahren. Die Mehrzahl dieser Tumoren sind Osteosarkome und Ewing-Sarkome [185], wobei Ewing-Sarkome auch im Bindegewebe auftreten können. Im Erwachsenenalter sind Knochtumoren eher selten und treten meist bei über 40-Jährigen auf. Dazu zählen z. B. die Spindelzelltumoren, die dem Osteosarkom ähneln, allerdings im Gegensatz dazu kein Osteoid produzieren. Weitere Beispiele für Knochtumoren, die im Erwachsenenalter auftreten, sind Chondrosarkome und Chondrome.

In den Vereinigten Staaten wird für Knochtumoren nach Daten von 2000 bis 2003 eine Inzidenz von 0,9/100 000 pro Jahr angenommen [62]. Das US-amerikanische National Cancer Institute (NCI) erwartet für 2009 etwa 2500 neue Fälle und etwa 1500 Todesfälle durch primäre und sekundäre Knochtumoren [186].

In der Europäischen Union ist das Osteosarkom mit einer Inzidenz von 0,2 bis 3/100 000 pro Jahr der häufigste, primäre Knochtumor. Die Inzidenz in der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen liegt mit 0,8 bis 11/100 000 höher [187].

Die jährliche Mortalitätsrate für Knochtumoren in Deutschland liegt für Männer (0,48/100 000) höher als für Frauen (0,35/100 000) [4]. Die Mortalitätsrate steigt mit dem Alter und ist in der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen am höchsten (7,95/100 000 für Männer und 4,93/100 000 für Frauen) [4]. Überträgt man die genannten Daten des US-amerikanischen NCI auf die Bevölkerung Deutschlands könnte man für 2009 etwa 700 neue Fälle und etwa 400 Todesfälle durch primäre und sekundäre Knochtumoren erwarten.

### **1.7.3 Ursache der Erkrankung**

In den meisten Fällen ist es unmöglich oder schwer, den genauen Ursprung der Entwicklung von Knochen- oder Weichteiltumoren zu bestimmen. Als mögliche Ursache wird die Einwirkung von bestimmten externen Faktoren wie Vinylchlorid, Dioxinen und Herbiziden diskutiert [188]. Strahlentherapie soll eine Rolle in der Entstehung von Weichteilsarkomen spielen und gilt darüber hinaus als Risikofaktor für Knochtumoren [188-192]. Allerdings werden strahleninduzierte Weichteiltumoren im Median erst 10 Jahre nach einer Strahlentherapie diagnostiziert [189,190]. Es wird angenommen, dass 2,5 bis 5 % aller Sarkome strahleninduziert sind [189]. Ein kleiner Anteil der Weichteil- und Knochtumoren ist auf genetische Ursachen, wie das Li-Fraumeni-Syndrom zurückzuführen [191-193].

Ein höheres Risiko für die Entstehung von sekundären Knochtumoren ergibt sich durch die Behandlung einiger Krebsarten wie Retinoblastom, Ewing-Sarkom und Weichteilsarkom. Bestimmte Medikamente in der Chemotherapie (z. B. Cyclophosphamid, Melphalan, Carylolsin, CCNU, Procarbazin, Cisplatin) können das Risiko des Auftretens von Osteosarkomen erhöhen [194,195]. Einige gutartige Erkrankungen (wie die Paget-Krankheit



des Knochens und gutartige Knochentumoren) sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Knochenkrebs verbunden [191].

#### **1.7.4 Verlauf der Erkrankung**

Viele Weichteilsarkome im Bereich der Extremitäten und des Torsos verursachen keine Schmerzen, da Weichteilgewebe sehr dehnbar ist. Daher werden sie häufig erst spät und eher zufällig entdeckt [192]. Je nach Lokalisation können allerdings auch Funktionsbeeinträchtigungen (durch Nerven oder Muskelbeteiligung) oder vergrößerte Lymphknoten (durch einen behinderten Lymphabfluß) auffallen [192,196]. Zum Zeitpunkt der Diagnose können Weichteiltumore bereits in Lymphknoten oder andere Organe (häufig ist die Lunge betroffen) metastasiert sein [192].

Knochentumoren können durch Schmerzen, Schwellungen oder pathologische Frakturen im Bereich des Tumors auffallen. Oftmals sind sie zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in entfernte Organe, oftmals die Lunge, metastasiert [197].

Im SEER-Programm (Surveillance, Epidemiology and End Results) des US-amerikanischen National Cancer Institute wird für Weichteiltumoren für den Zeitraum von 1999 bis 2005 eine 5-Jahres-Überlebensrate von 67 % angegeben [65]. Die Prognose hängt dabei aber wesentlich vom Tumorort und -grad ab. Zum Zeitpunkt der Diagnose von Weichteilsarkomen liegen in 25 % aller Fälle bereits Fernmetastasen vor. Bei größeren oder tief liegenden Tumoren kann dieser Anteil bis zu 50 % betragen [120]. Für Weichteilsarkome, die bereits metastasiert sind, wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 10 bis 15 % angegeben, wobei eine mediale Überlebenszeit von 8 bis 12 Monaten angenommen wird. Dagegen beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate für lokalisierte Sarkome bis zu 90 % [198].

Für Kaposi-Sarkome wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 61 % angegeben. Hier scheinen die Überlebensraten mit zunehmendem Alter besser zu werden. So beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei unter 45-Jährigen 56,4 % und bei über 65-Jährigen 85,4 %.

Für Tumoren von Knochen und Gelenken wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von 68 % beschrieben [65]. Daten für Europa beschreiben eine geringere 5-Jahres-Überlebensrate bei Knochentumoren im Kindes- und Jugendalter. Die Rate wird mit 59 % für Kinder und 51 % für Jugendliche mit Osteosarkom und mit 62 % bzw. 30 % für Kinder und Jugendliche mit Ewing-Sarkom angegeben [197].

#### **1.7.5 Klassifikation**

Klinisch-histologisch lassen sich Tumoren von Knochen und Weichteilen nach der im Jahre 2002 erschienenen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) einteilen [199].

Der Publikation können die WHO-Klassifikationen der Knochen- und Weichteiltumoren mit den entsprechenden ICD-O Nummern entnommen werden [199].

Klinisch-pathologisch lassen sich Tumoren von Knochen und Weichteilen nach der TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) einteilen. 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. Des Weiteren wird der Differenzierungsgrad („G“) bestimmt.

Zur Klassifikation von Weichteilsarkomen wird T1 als kleiner 5 cm, T2 als größer oder gleich 5 cm definiert. Dabei wird T2 noch in T2a (Tumor ist oberflächlich, d. h. nahe der Körperoberfläche) und T2b (Tumor liegt in der Tiefe) unterschieden. Zudem wird N benutzt, um anzugeben, dass keine Krebszellen in Lymphknoten nachgewiesen werden konnten (N0) oder Krebszellen in Lymphknoten gefunden wurden (N1). Schlussendlich wird das Vorliegen (M1) bzw. Nichtvorliegen (M0) von Fernmetastasen beurteilt. Basierend auf dieser Einteilung werden 4 Hauptstadien unterschieden [200]:

Stadium I: Ähneln histologisch normalem Gewebe (G1 oder G2). Der Tumor kann jede Größe haben (jedes T), darf aber nicht in die regionalen Lymphknoten oder die Ferne metastasiert sein (N0, M0).

Stadium II: Unterscheidet sich histologisch deutlich von normalem Gewebe (G3 oder G4). Bei größeren Tumoren darf dieser lediglich oberflächlich (max. T2a) und nicht metastasiert sein (N0, M0).

Stadium III: Unterscheidet sich histologisch deutlich von normalem Gewebe (G3 oder G4). Bei größeren Tumoren kann dieser auch tiefer liegen (T2b) und darf nicht metastasiert sein (N0, M0).

Stadium IV: Der Tumor hat benachbarte Lymphknoten (N1) befallen und / oder Fernmetastasen gebildet (M1). Der Tumor kann jede Größe (jedes T) und jede histologische Darstellung (jedes G) annehmen.

Ein vergleichbares System kann zur Stadieneinteilung von Knochentumoren verwendet werden. Dabei werden Tx (Größe des Tumors kann nicht bestimmt werden), T1 (Tumor ist kleiner oder gleich 8 cm), T2 (Tumor ist größer als 8 cm), T3 (der Tumor tritt an mehreren Stellen des Knochens auf), N0 (kein Befall benachbarter Lymphknoten), N1 (Befall benachbarter Lymphknoten), M0 (keine Fernmetastasen) und M1 (Fernmetastasen) definiert. In der histologischen Einteilung wird zwischen niedriggradigen (G1 und G2) und hochgradigen Tumoren (G3 und G4) unterschieden. Die Stadien der Knochentumoren werden wie folgt eingeteilt [201]:

Stadium I: Der Tumor ist niedriggradig und tritt nicht außerhalb des Knochens auf. In Stufe 1a ist der Tumor kleiner oder gleich 8 cm (T1, N0, M0, G1 oder G2) und in Stufe 1b größer als 8 cm (T2, N0, M0, G1 oder G2).

Stadium II: Der Tumor ist hochgradig und tritt nicht außerhalb des Knochens auf. In Stufe 2a ist der Tumor kleiner oder gleich 8 cm (T1, N0, M0, G3 oder G4) und in Stufe 2b größer als 8 cm (T2, N0, M0, G3 oder G4).

Stadium III: Der Tumor kann histologisch jeglichem Grad entsprechen, darf jedoch nicht außerhalb des Knochens auftreten. Der Tumor tritt an mehreren Stelle des Knochens auf (T3, N0, M0, jedes G).

Stadium IV: Der Tumor kann histologisch jeglichem Grad entsprechen und tritt auch außerhalb des Knochens auf. In Stufe IVa ist die Lunge befallen (jedes T, N0, M1a, jedes G) und in Stufe IVb erstreckt sich der Tumor auf benachbarte Lymphknoten und / oder entfernte Organe außer der Lunge (jedes T, jedes N, jedes M, jedes G).

#### **1.7.6 Diagnostische Verfahren**

Informationen, die neben der Diagnostik teilweise auch für das Staging der Tumoren verwendet werden können, werden durch die Anamnese, die körperlichen Untersuchungen, die Blutuntersuchungen sowie die bildgebenden Verfahren gewonnen. Dabei kommen üblicherweise die CT und MRT zum Einsatz. Eine Röntgenuntersuchung wird insbesondere bei Verdacht auf das Vorliegen von Knochentumoren oder bei fraglichen Metastasen der Lunge durchgeführt. Die Biopsie, die in Form einer Nadelbiopsie oder im Rahmen eines chirurgischen Eingriffes durchgeführt werden kann, ist der einzige Weg, um die Malignität von Knochen- und Weichteiltumoren zu bestimmen. Bei der pathologischen Abklärung kommen neben der Bestimmung des morphologischen Erscheinungsbildes auch immunhistochemische Verfahren zum Einsatz. In Fällen, in denen eine Diagnose nicht eindeutig gestellt werden kann, empfiehlt die ESMO den Einsatz von Verfahren aus dem Bereich der Molekularpathologie wie FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) oder PCR (Polymerase-Ketten-Reaktion) [182].

Klassische bildgebende Verfahren wie CT und MRT können für die Diagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren zu verschiedenen Zwecken eingesetzt werden. Damit können das Ausmaß und der Ort eines primären Tumors definiert, Informationen zur Durchführung einer diagnostischen Biopsie gewonnen oder die Anzahl und Metastasen lokalisiert werden. Eine Reihe von Richtlinien und Empfehlungen ist für unterschiedliche Aspekte in der Diagnostik und dem Management von Knochen- und Weichteiltumoren entwickelt worden.

Für die Diagnostik von Weichteilsarkomen empfiehlt die ESMO den Einsatz von bildgebenden Verfahren, um eine diagnostische Biopsie durchzuführen. MRT-Untersuchungen mit Verwendung von Kontrastmitteln sind dabei die Methoden der Wahl, die bei der Abklärung von fraglichen Tumoren der Extremitäten oder oberflächigen Herde am

Körperstamm zum Einsatz kommen sollen. Eine CT des Brustkorbes sollte für das Staging in jedem Fall zum Einsatz kommen. Je nach histologischem Typ und weiteren klinischen Faktoren könnten auch weitere Verfahren von Bedeutung sein. Beispiele sind CT-Untersuchungen des Bauchraumes oder MRT-Untersuchungen im Staging-Prozess [182].

Zur Diagnostik bei Verdacht auf Osteosarkome sollte laut der ESMO ein Röntgenbild in 2 Ebenen angefertigt werden. Dieses kann durch Schnittbilder (vorzugsweise MRT) ergänzt werden. Die Bildgebung sollte vor Gewinnung einer Biopsie abgeschlossen sein. Die MRT kann in der Vorbereitung eines operativen Eingriffes Informationen zur Beteiligung von Nerven und Gefäßen liefern. Eine systemische Abklärung sollte insbesondere Knochen und Lunge einschließen, wo häufig Metastasen auftreten [187].

Eine Leitlinie des Tumorzentrum Freiburg, die 2003 veröffentlicht wurde, empfiehlt zur Ausbreitungsdiagnostik von Weichteilsarkomen den Einsatz der MRT und verweist dabei auf die „ausgezeichnete Kontrastauflösung verschiedener Weichteilstrukturen“. Zum Nachweis bzw. Ausschluss von Lungenmetastasen wird der Einsatz der CT empfohlen [120].

Umfangreichere Leitlinien für Knochen- und Weichteilsarkome werden zum Zeitpunkt der Entstehung des Berichtes gemeinsam von der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie entwickelt und befinden sich in einem frühen Entwicklungsstadium (S1). Eine Überprüfung ist für Dezember 2010 geplant [179,180].

### **1.7.7 Derzeit übliche therapeutische Verfahren**

Die empfohlenen therapeutischen Verfahren sind abhängig von der Tumorart und der Stadieneinteilung sowie von verschiedenen zusätzlichen Faktoren wie z. B. dem Allgemeinzustand und dem Alter des Patienten.

In der Therapie des lokalisierten Weichteilsarkomes wird die operative Entfernung durch die Empfehlungen der ESMO als die Behandlung der Wahl angesehen. Insbesondere bei Tumoren mit einer Größe von mehr als 5 cm, die mittel- bis hochgradig differenziert sind, sollte sich nach einer großzügigen Entfernung des Tumors eine Strahlentherapie anschließen. Eine Strahlentherapie kann aber auch bei kleineren Tumoren, die einen geringen Differenzierungsgrad aufweisen, zum Einsatz kommen [196].

Der Einsatz von Chemotherapie kann bei bestimmten Hochrisikopatienten (Tumoren hochgradig differenziert, größer als 5 cm und / oder tief sitzend) das Wiederauftreten von Tumoren und Metastasen verringern oder verzögern. Diese 3 Verfahren können auch kombiniert werden, um z. B. Patienten mit metastasiertem Primärtumor zu behandeln [182]. Üblicherweise wird dabei zunächst eine Chemotherapie durchgeführt, die durch die weiteren Verfahren ergänzt werden kann.

Bei zunächst inoperablen Tumoren wird eine neoadjuvante Chemotherapie eingesetzt. Bestimmte Tumoren, wie das Rhabdomyosarkom sind davon ausgenommen. Das Rhabdomyosarkom kann durch verschiedene Chemotherapien behandelt werden. Zur Kombination von Chemotherapien und chirurgischen Verfahren ist eine Reihe von randomisierten klinischen Studien (RCT) und systematischen Übersichtsarbeiten publiziert worden. Eine systematische Übersichtsarbeit, die im Jahr 2001 veröffentlicht wurde, vergleicht verschiedene Chemotherapien, die auf Doxorubicin basieren, in der Palliativtherapie von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Weichteilsarkom [202]. Dabei zeigt sich für Kombinationstherapien im Vergleich zur alleinigen Gabe von Doxorubicin ein leicht verbessertes Ansprechen des Tumorgewebes (Odds Ratio 1,29; 95 %-Konfidenzintervall 1,03 bis 1,60). Gleichzeitig treten mehr Nebenwirkungen auf und es gibt keine Verbesserung im Gesamtüberleben (Sterberate nach 1 Jahr: Odds Ratio 0,87; 95 %-Konfidenzintervall 0,73 bis 1,05). Eine weitere systematische Übersichtsarbeit, die im Jahr 2008 veröffentlicht wurde, zeigt signifikante Vorteile der adjuvanten Chemotherapie für Patienten mit lokal begrenztem, operablem Weichteilsarkom [203]. Dies gilt sowohl für Lokalrezidive (Odds Ratio 0,73, 95 %-Konfidenzintervall 0,56 bis 0,94) als auch für Fernmetastasen (Odds Ratio 0,67, 95 %-Konfidenzintervall 0,56 bis 0,82). Allerdings war kein signifikanter Einfluss auf das Überleben feststellbar (Odds Ratio 0,84, 95 %-Konfidenzintervall 0,68 bis 1,03). Nutzen und Schaden des Einsatzes der adjuvanten Chemotherapie wird derzeit noch untersucht. In den Niederlanden beispielsweise wird eine adjuvante Chemotherapie zum Zeitpunkt der Entstehung des Berichtsplanes nur im Rahmen von Studien empfohlen [196].

Während zur Erstbehandlung („first-line treatment“) von Weichteilsarkomen in verschiedenen Ländern eine Reihe von Empfehlungen veröffentlicht wurde, die zum Teil erheblich voneinander abweichen, liegen für spätere Behandlungsphasen („second-“ und „third-line treatment“) nur wenige Empfehlungen vor. Die im Jahr 2003 veröffentlichten Empfehlungen des Tumorzentrums Freiburg stützen sich im Abschnitt „Therapie von Weichteilsarkomen“ wesentlich auf ältere Arbeiten, betonen aber entsprechend den Empfehlungen der ESMO die Wichtigkeit des interdisziplinären Zusammenspiels von Chirurgie, Strahlen- und Chemotherapie [120]. Neuere Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie werden zum Zeitpunkt der Entstehung des Berichtsplanes entwickelt [179,180].

In der Behandlung von Knochentumoren wird üblicherweise ein operatives Vorgehen mit Chemotherapie kombiniert. Die Strahlentherapie ist nur von geringer Bedeutung und wird vor allem bei der Behandlung von inoperablen Tumoren und bei der Behandlung des strahlensensitiven Ewing-Sarkoms eingesetzt.

Bei Knochentumoren im fortgeschrittenen Stadium wird im ersten Schritt ebenfalls ein operatives Vorgehen empfohlen, um die Metastasen zu entfernen. Allerdings gibt es noch keine eindeutigen Empfehlungen zum Einsatz der Chemotherapie als „second-line treatment“.

Die Strahlentherapie wird in fortgeschrittenen Stadien in den meisten Fällen für die palliative Behandlung von Metastasen und Lokalrezidiven empfohlen [187,204].

### **1.7.8 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Knochen- und Weichteiltumoren**

Empfehlungen der European Society for Medical Oncology, die 2009 veröffentlicht wurden, erwähnen in den Abschnitten zur Diagnose und Nachverfolgung des Weichteilsarkoms weder PET noch PET/CT [182].

Auch in den 2005 erschienenen Empfehlungen des American College of Radiology wird die MRT als bildgebendes Verfahren der Wahl zur Diagnostik, zum Staging und zur Nachverfolgung von Knochen- und Weichteiltumoren beschrieben [205]. Die PET bzw. PET/CT wird darin nicht erwähnt.

Die Empfehlungen zum Einsatz der PET, die von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V., der Deutschen Röntgengesellschaft e. V. und den Vertretern onkologischer Fachgesellschaften ausgesprochen wurden, sind Tabelle 20 zu entnehmen. [51]

Tabelle 20: Anwendung der FDG-PET bei Knochen- und Weichteiltumoren. Bewertung durch die 3. Interdisziplinäre Konsensuskonferenz Onko-PET III [51]

<b>Indikation</b>	<b>Anwendung der FDG-PET</b>
Differenzialdiagnose zur Dignität der Tumoren	Mögliche klinische Anwendung
T-Staging	Seltene klinische Anwendung
Skip lesion (osteosarcome)	Aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar
N-Staging	Mögliche klinische Anwendung
Knochentumore	Seltene klinische Anwendung
Weichteiltumore	Aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar
M-Staging	Aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar
Therapiekontrolle	Aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar
Rezidivdiagnostik	Aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar

## 2 Ziele der Untersuchungen

Die vorliegenden Untersuchungen sollen 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 bei den Krankheitsbildern Adenokarzinom des Pankreas, malignes Melanom, Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und Knochen- und Weichteiltumoren verbunden ist.

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

Alle Fragestellungen werden auch im Rahmen der deutschen Strahlenschutzgesetzgebung erörtert.

Folgende Technologievergleiche werden betrachtet:

- 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.

Unter konventioneller diagnostischer Strategie wird in den Berichten die CT, MRT, Röntgendiagnostik, Sonographie, Knochenszintigraphie, Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) oder die Biopsie verstanden. Es sollen aber darüber hinaus alle in den gefundenen Studien angestellten diagnostischen Vergleiche dargestellt werden.

Es erfolgt keine Eingrenzung der Fragestellungen auf bestimmte Tracer.

### **Allgemeine Voraussetzungen für Studien zur Nutzenbewertung („Nutzenstudien“)**

Unter „patientenrelevanten Nutzen und Schaden“ (im Weiteren kurz als „Nutzen und Schaden“ bezeichnet) werden 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“ werden 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 [206].

**Allgemeine Voraussetzungen für Studien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte**

Falls ausreichend Evidenz zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden vorliegt, ist eine Nutzenbewertung alleine anhand der Beantwortung dieser Fragestellung möglich. In diesem Fall ist die Nutzenbewertung abgeschlossen. Falls jedoch keine ausreichende Evidenz zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens vorliegt, erfolgt eine Bewertung der diagnostischen und der prognostischen Güte der PET bzw. der PET/CT.

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

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

In Tabelle 21 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 21 angegebenen Indikationen untersucht werden. Dabei wird die sogenannte Interims-PET (= Diagnostik bei noch laufender Therapie zur Ermittlung des Behandlungsansprechens) unter der Kategorie Restaging gefasst.

Tabelle 21: Indikationen für den Einsatz der PET im Rahmen der onkologischen Diagnostik

Erkrankung	Indikation			
	Primär- diagnostik	Primär- staging	Restaging <sup>a</sup>	Rezidiv- diagnostik
Adenokarzinom des Pankreas	X	X	–	X
Malignes Melanom	–	X	–	X
Schilddrüsenkarzinom <sup>b</sup>	–	X	X	X <sup>b</sup>
Ösophaguskarzinom	–	X	X	X
Ovarialkarzinom	X	X	X	X
Mammakarzinom	X	X	X	X
Knochen- und Weichteiltumoren	X	X	X	X

a: Das Restaging umfasst auch die Interims-PET.  
 b: Die Rezidivdiagnostik soll nur bei nicht iod-speichernden Schilddrüsenkarzinomen untersucht werden.



### **3 Projektbearbeitung**

#### **3.1 Zeitlicher Verlauf der Projekte**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 21.12.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur Positronen-emissionstomographie (PET), auch als Integrationsgerät von PET und Computertomographie (PET/CT), bei 14 verschiedenen Krankheitsbildern beauftragt. Der vorliegende Berichtsplan bezieht sich auf den Teilauftrag zu 7 Krankheitsbildern (23 Indikationen; vgl. Tabelle 21): Adenokarzinom des Pankreas, malignes Melanom, Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und Knochen- und Weichteiltumore.

Die endgültigen Konkretisierungsunterlagen wurden dem Institut mit dem Schreiben des G-BA vom 11.03.2008 übersandt. In die Bearbeitung der Projekte werden externe Sachverständige eingebunden.

Zur Erstellung des Berichtsplans wurden am 04.09.2009 Patientenvertreter der folgenden Organisationen konsultiert:

- Ohne Schilddrüse leben e. V.
- Förderkreis für Tumor- und Leukämieerkrankte Kinder und Jugendliche e. V.

Die Selbstangaben der Patientenvertreter zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang A dargestellt.

Der vorläufige 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 vorliegende Berichtsplan beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

### 3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan Version 1.0 haben sich folgende Änderungen bzw. Ergänzungen ergeben:

- Kapitel 1 „Hintergrund“: In der Anhörung angesprochene Aspekte zum Hintergrund wurden präzisiert oder aktualisiert.
- Abschnitte 1.2.8; 1.4.8; 1.5.8 und 1.7.8: Die Empfehlungen zum Einsatz der PET, die von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V., der Deutschen Röntgengesellschaft e. V. und den Vertretern onkologischer Fachgesellschaften im Rahmen der Konsensuskonferenz Onko-PET III ausgesprochen wurden, wurden ergänzt.
- Abschnitt 1.3.1: Der letzte Absatz wurde entfernt. Im Zuge der Überarbeitung des vorläufigen Berichtsplans zeigte sich nämlich, dass dieser Absatz im Widerspruch zur Konkretisierung in dieser Indikation steht:

*Sonstige Schilddrüsenneoplasien* (wie Lymphome oder Metastasen extrathyreoidaler Primärtumoren) stellen eine in sich sehr heterogene Untergruppe von z. T. extrem seltenen Schilddrüsenneoplasien dar [76], die sich insbesondere auch bezüglich diagnostischer oder therapeutischer Strategien erheblich unterscheiden und daher nicht geeignet sind, statistisch zuverlässige Aussagen über die Wertigkeit einzelner stoffwechselbasierter diagnostischer Verfahren wie der Positronenemissionstomographie abzuleiten.

- In den Abschnitten 1.3.8 und 1.4.8 (Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET) wurden die Empfehlungen der NCCN ergänzt.
- Abschnitt 1.6.5: Die UICC Stadieneinteilung des Mammakarzinoms wurde ergänzt.
- In Tabelle 19 für das N-Staging wurde die Empfehlung „Klinischer Nutzen ist wahrscheinlich“ geändert in „mögliche klinische Anwendung“
- Kapitel 2, Absatz 10 und Tabelle 21: Es wurde ergänzt, dass das Restaging auch die Interims-PET umfasst.
- Abschnitt 4.1.2.3: Erläuterungen zu den Managementänderungen wurden ergänzt.

Absatz 2: Der letzte Satz wurde als weitere Erläuterung eingefügt.

Absatz 6: Folgender Absatz wurde zur weiteren Erläuterung ergänzt:

Für den Einschluss in den Bericht wird lediglich gefordert, dass Änderungen im Management, gleichzeitig mit den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität und Lebensqualität erfasst werden, wobei die gleichzeitige Erfassung der Mortalität eine Mindestvoraussetzung darstellt.

- Abschnitt 4.2.1.2: Der folgende Absatz wurde zur weiteren Erläuterung des Referenztests ergänzt:

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 beispielsweise schwer zu beurteilen, was ein adäquater Zeitraum zwischen Index- und Referenztest ist.

- Abschnitt 4.2.1.3: Dieser Abschnitt wurde zur besseren Verständlichkeit weiter präzisiert:

Es werden systematische Übersichten eingeschlossen, deren Ergebnisse auf Primärstudien beruhen, die relevante Angaben zu folgenden Zielgrößen enthalten:

- Beschreibung der diagnostischen Genauigkeit mittels Sensitivität / Spezifität (ggf. ROC-Kurven) oder positivem / negativem Likelihood-Quotienten, daraus abgeleitet ggf. prädiktive Aussagen mittels z. B. positivem / negativem prädiktiven Wert. Dabei müssen 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 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. seine Fähigkeit, kranke von gesunden Personen zu unterscheiden [207]. 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 [208,209]. Fryback und Thornbury haben dazu in ihrer Publikation „The efficacy of diagnostic imaging“ von 1991 [208] 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 22).

Tabelle 22: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren

	<b>Köbberling et al. [209]</b>	<b>Fryback &amp; Thornbury [208]</b>	<b>Evidenzklassifizierung G-BA [210]</b>
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 („Nachtestwahrscheinlichkeit“)	
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 [210]. In Tabelle 22 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 23) wurde auch das Phasenschema nach Köbberling et al. [209] mit aufgenommen.

Tabelle 23: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden

<b>Evidenzklasse nach G-BA [210]</b>	<b>Kriterien</b>
<b>I a</b>	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b
<b>I b</b>	Randomisierte kontrollierte Studien
<b>I c</b>	Andere Interventionsstudien
<b>II a</b>	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit der Evidenzstufe II b
<b>II b</b>	Querschnitt- und Kohortenstudien, aus denen sich alle diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, positiver und negativer prädiktiver Wert) berechnen lassen
<b>III</b>	Andere Studien, aus denen sich die diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse) berechnen lassen
<b>IV</b>	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 Adenokarzinom des Pankreas, malignem Melanom, Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom oder Knochen- und Weichteiltumore 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 des Patienten 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 Patienten 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 [211]. 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 4.2.1.3).

#### **4.1.1 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von systematischen Übersichten**

Vorrecherchen haben ergeben, dass vermutlich keine qualitativ ausreichende systematische Übersicht zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bei den genannten Krankheitsbildern (D0601-E-K) vorliegt. Daher soll der patientenrelevante Nutzen in dem zu erstellenden Bericht nicht auf Basis systematischer Übersichten 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 Populationen**

Studien zu folgenden Patientenpopulationen werden eingeschlossen:

Tabelle 24: Patientenpopulationen

<b>Projekt- nummer</b>	<b>Krankheitsbild</b>	<b>Population</b>
D0601-E	Adenokarzinom des Pankreas	Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem, primärem oder rezidiertem Adenokarzinom des Pankreas
D0601-F	Malignes Melanom	Patienten mit malignem Melanom bzw. Verdacht auf ein Rezidiv eines in kurativem Ansatz behandelten malignen Melanoms mit getrennter Bewertung folgender Lokalisationen: Intraokuläres Melanom Kutanes Melanom
D0601-G	Schilddrüsenkarzinom	Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem, primärem oder rezidiertem Schilddrüsenkarzinom in folgender histologischer Ausprägung (nach WHO 2004): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (papillär oder follikulär oder papillär-follikuläre Mischformen)</li> <li>▪ Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom</li> <li>▪ Undifferenziertes (anaplastisches) Schilddrüsenkarzinom</li> <li>▪ Medulläres Schilddrüsenkarzinom</li> <li>▪ Verschiedene andere (seltene) Formen von Tumoren der Schilddrüse</li> </ul>
D0601-H	Ösophaguskarzinom	Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem, primärem oder rezidiertem Ösophaguskarzinom
D0601-I	Ovarialkarzinom	Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem, primärem oder rezidiertem Ovarialkarzinom
D0601-J	Mammakarzinom	Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem, primärem oder rezidiertem Mammakarzinom
D0601-K	Knochen- und Weichteiltumore	Patienten mit vermuteten oder nachgewiesenen, primären oder rezidierten malignen Knochen- und Weichteiltumoren

#### 4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsinterventionen

Als Prüfintervention gilt eine diagnostische Strategie mit Anwendung einer Vollring-PET bzw. einer Vollring-PET/CT (Indextest I). Als Vergleichsintervention (Indextest II) wird eine diagnostische Strategie ohne Anwendung der PET bzw. der PET/CT betrachtet. Ein weiterer



Vergleich beinhaltet eine diagnostische Strategie mit Anwendung der Vollring-PET/CT als Prüfintervention und eine diagnostische Strategie mit Vollring-PET (ohne CT) als Index-Test  
II. Folgende Vergleiche werden betrachtet:

- 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) sind ebenfalls möglich [211].

#### **4.1.2.3 Zielgrößen**

Als Zielgrößen werden die nachfolgend angeführten Endpunkte verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Interventionsziele ermöglichen:

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

Da es sich bei allen hier untersuchten Fragestellungen um potenziell tödliche Erkrankungen handelt, erfolgt die Bewertung der Zielgrößen krankheitsfreies Überleben, Morbidität und Lebensqualität in Abhängigkeit von der Zielgröße Mortalität. Dies bedeutet nicht, dass sich die Mortalität in jedem Fall verringern muss. Es muss lediglich sichergestellt sein, dass sie sich nicht relevant verschlechtert.

Eine Änderung im Patientenmanagement alleine (ohne Verknüpfung zu den oben genannten Zielgrößen) stellt keine patientenrelevante Zielgröße im Sinne dieses Berichts dar und wird daher nur ergänzend betrachtet. In Ausnahmefällen kann eine Managementänderung alleine Patientenrelevanz entfalten, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

- Sie wirkt sich unmittelbar plausibel auf patientenrelevante Endpunkte aus. Beispiele für solche Managementänderungen sind die Vermeidung von nebenwirkungsreichen

Therapien, die Vermeidung von unnötigen, schmerzhaften diagnostischen Verfahren und die Zeitdauer bis zur Sicherung der Diagnose.

- Mit der Managementänderung dürfen bezüglich der oben genannten patientenrelevanten Zielgrößen keine inakzeptablen Verschlechterungen einhergehen. Sollte sich beispielsweise zeigen, dass sich mit der PET/CT eine Vermeidung schmerzhafter Behandlungen erreichen lässt, wäre aus dieser Managementänderung nur dann ein patientenrelevanter Nutzen ableitbar, wenn nicht gleichzeitig eine mehr als inakzeptable Erhöhung der Rezidivrate bestünde. Prinzipiell wäre für diesen Fall also eine „Nichtunterlegenheits“-Fragestellung gegeben, idealerweise mit der Vorabfestlegung von Akzeptanzgrenzen (im Sinne einer „höchstens irrelevanten Unterlegenheit“).

Für den Einschluss in den Bericht wird lediglich gefordert, dass Änderungen im Management gleichzeitig mit den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität und Lebensqualität erfasst werden, wobei die gleichzeitige Erfassung der Mortalität eine Minderstvoraussetzung darstellt.

Neben den hier aufgelisteten Zielen wurde bei dem Gespräch mit Patientenvertretern am 04.09.2009 der Informationszugewinn als ein weiteres Behandlungsziel diskutiert. Je nach Indikation und Tumorentität könne valide Information aus Patientensicht sehr hilfreich sein und auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität unmittelbar verbessern (z. B. der Nichtnachweis eines Rezidivs in einer Kontrolluntersuchung). Außerdem wurde genannt, dass alleine das Wissen der Patienten darum, dass alle diagnostischen Verfahren ausgeschöpft wurden, einen beruhigenden Effekt haben könne. Andererseits könne – als negative Konsequenz – die frühzeitige Diagnose eines nicht kurativ behandelbaren Rezidivs oder die Feststellung nicht behandelbarer Metastasen auch die sorgenfreie Lebenszeit verkürzen. Außerdem müsse auch für potenziell heilbare Tumoren, die durch eine verbesserte Diagnostik zusätzlich gefunden würden, zunächst geprüft werden, ob vorhandene Therapien auch für diese Entitäten effektiv anwendbar sind. Damit erweist sich der Zugewinn an Information als intermediärer Endpunkt, wie er in der Fragestellung 2 dieses Berichts untersucht wird. Der diagnostische Informationszugewinn müsste daher, sofern er in relevante Änderungen des therapeutischen Managements oder der Lebensführung des Patienten mündet, in letzter Konsequenz einen Effekt auf die oben angeführten patientenrelevanten Endpunkte haben und entsprechend gemessen werden können. Aus den genannten Gründen und aufgrund der Probleme mit der Operationalisierung wird der Endpunkt Informationsgewinn nicht in die Bewertung aufgenommen.

#### **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 werden deshalb primär RCTs betrachtet.

Ist die auf randomisierten kontrollierten Studien basierende Datenlage nicht hinreichend, 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), werden gegebenenfalls auch verfügbare eindeutig prospektiv geplante, jedoch nicht randomisierte Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen herangezogen (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.

Finden sich auch in der 2. Kategorie (CCTs) keine ausreichenden Daten, werden gegebenenfalls auch verfügbare eindeutig prospektiv geplante, jedoch nicht randomisierte Studien ohne Zuteilung zu den Diagnosegruppen durch die Untersuchungsleiter (Beobachtungsstudien) mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen herangezogen, 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 scheint 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 erfolgt keine weitere Einschränkung.

#### **4.1.3 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Nutzenstudien“)**

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllen.

Die Einschlusskriterien E2a bis E6a sind für jedes untersuchte Krankheitsbild gleich: das Kriterium E1a bezieht sich auf die unterschiedlichen Populationen der Teilfragestellungen und ist in Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben.

Tabelle 25: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT

<b>Einschlusskriterien</b> für Primärstudien zur Evaluierung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens	
E1a	Patienten 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 werden ggf. prospektive nicht randomisierte kontrollierte Studien [mit und ohne experimentelle Gruppeneinteilung], wie in Abschnitt 4.1.2.4 beschrieben, eingeschlossen.)
E5a	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
E6a	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a: Als Vollpublikation gilt 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 [212], STROBE-Statements [213] oder MOOSE-Statements [214] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

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

In den orientierenden Vorrecherchen fanden sich bislang 29 systematische Übersichten und HTA-Berichte (= Evidenzsynthesen), die Teilaspekte der Fragestellungen zur diagnostischen Güte der PET oder PET/CT in verschiedenen Indikationen untersuchten. Mit dem Ziel einer möglichst raschen Ergebnisgewinnung und Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz auf höchster Evidenzstufe soll die Bewertung der diagnostischen Güte der PET und PET/CT primär auf Grundlage von Evidenzsynthesen erfolgen, sofern sichergestellt ist, dass sie bestimmte Mindestanforderungen erfüllen. Findet sich keine geeignete Evidenzsynthese zu einer Fragestellung, werden die diagnostische und die prognostische Güte anhand von Primärstudien beurteilt. Ist die Arbeit nicht mehr aktuell (Suchzeitraum vor Februar 2009), wird für den Zeitraum, den sie nicht abdeckt, relevante Primärliteratur recherchiert und im Bericht berücksichtigt (Ergänzungsrecherche).

Nachfolgend werden zunächst die Kriterien für einen Einschluss von systematischen Übersichten / HTA-Berichten 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 systematischen Übersichten**

#### **4.2.1.1 Populationen**

Die systematischen Übersichten müssen Angaben enthalten zu Patienten wie in Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben sind.

#### **4.2.1.2 Prüftechnologien, Vergleichstechnologien („Komparatoren“) und Referenztest**

Die den systematischen Übersichten zugrundeliegenden Primärstudien müssen die Angaben zur diagnostischen Güte anhand folgender Vergleiche ermittelt haben:

Prüftechnologie („Indextest I“) ist die Vollring-PET bzw. PET/CT, als Vergleichstechnologie („Indextest II“) dient jegliche diagnostische Strategie ohne PET bzw. PET/CT („konventionelle Diagnostik“). Außerdem wird der Vergleich PET vs. PET/CT zugelassen (s. Abschnitt 1.7.1).

Indextest I und Indextest II müssen 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 ist, da es anderenfalls zu Verzerrungen der Güte- und / oder Variabilitätsschätzer kommen kann (sogenanntes Verifikationsbias oder Inkorporationsbias) [215-219].

Als Referenztest (= bester zur Verfügung stehender Test) gilt 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 beispielsweise schwer zu beurteilen, was ein adäquater Zeitraum zwischen Index- und Referenztest ist.

#### **4.2.1.3 Zielgrößen**

Es werden systematische Übersichten eingeschlossen, deren Ergebnisse auf Primärstudien beruhen, die relevante Angaben zu folgenden Zielgrößen enthalten:

- Beschreibung der diagnostischen Genauigkeit mittels Sensitivität / Spezifität (ggf. ROC-Kurven) oder positivem / negativem Likelihood-Quotienten, daraus abgeleitet ggf. prädiktive Aussagen mittels z. B. positivem / negativem prädiktiven Wert. Dabei müssen 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 systematischen Übersichten zugrunde liegende Studientypen**

Berücksichtigt werden Ergebnisse systematischer Übersichten, die auf Daten beruhen, die anhand folgender Primärstudientypen erhoben wurden:

- Diagnostische Güte

Querschnittstudien, ggf. mit klinischer Nachbeobachtung, durchgeführt in der Anwendungssituation (gemäß Phase 3 nach Köbberling et al. [209]).

- Prognostische Güte

Prospektiv geplante Kohortenstudien: Um die prognostische Güte der PET möglichst unverzerrt bestimmen zu können, sollte eine Gruppe von Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt rekrutiert und mit der PET untersucht wurde, im zeitlichen Verlauf untersucht werden (Longitudinalstudie). Dabei sind zum einen ein konsekutiver Einschluss der Patienten 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 werden (historische Vergleiche oder der Vergleich positiver und negativer Ergebnisse aus unterschiedlichen Patientenkollektiven liefern

keine verlässlichen Daten). Im Idealfall sollte die weitere Behandlung dieser Patienten ohne das Wissen um die Ergebnisse der PET erfolgen (Verblindung).

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

- Diskordanzstudien und VOPT-Design

Ist die Datenlage aus Studien, welche die diagnostischen Vorgehensweisen mit dem Referenztest direkt vergleichen, unzureichend, können systematische Übersichten der o. g. Studientypen herangezogen werden, die lediglich die diskordanten Befunde zwischen den alternativen diagnostischen Vorgehensweisen untersuchen. Diskordanzstudien müssen 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 waren, mit dem Referenztest untersucht werden [220].

#### **4.2.1.5 Sonstige Charakteristika der systematischen Übersichten**

Neben diesen genannten Charakteristika müssen die Übersichten folgende Kriterien erfüllen:

- Es muss sich um Übersichten handeln, die auf systematische, reproduzierbare und transparente Weise Ergebnisse von Primärstudien zusammenfassend dargestellt und bewertet haben. Daher müssen die Publikationen auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt mindestens 5 von 7 möglichen Punkten erreichen [221-223].
- Die jeweilige Forschungsfrage wurde im Format einer sog. PICO-Frage formuliert, die Population, Indextest I, ggf. Indextest II, Referenztest und Endpunkte explizit benennt, oder die PICO-Fragestellung lässt sich der Publikation eindeutig entnehmen.
- Ein möglicherweise in den Primärstudien zu konstatierendes Verifikations- bzw. Inkorporationsbias (vgl. Abschnitt 4.2.1.2) wurde adressiert.
- Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung, die Kerninformationen über die Population und die Ergebnisse einer jeden Studie sind transparent und vergleichbar abgebildet und die Daten können eindeutig mit den zugehörigen Studien verknüpft werden.

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

Es werden alle systematischen Übersichten einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 26: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für die Sekundärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

<b>Einschlusskriterien</b> zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von systematischen Übersichten	
E1b	Patienten wie in Abschnitt 4.1.2.1 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	Systematische Übersichten 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 <sup>a</sup>
a: Als Vollpublikation gilt 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 [224] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

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

Im Rahmen einer Ergänzungsrecherche wird in Ergänzung der systematischen Übersichten Primärliteratur identifiziert und anhand folgender Kriterien eingeschlossen:

##### 4.2.2.1 Populationen

Patienten wie in Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben.

##### 4.2.2.2 Prüftechnologien (Indextest I), Vergleichstechnologien (Indextest II) und Referenztest

Prüftechnologie ist 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 gelten dieselben Einschlusskriterien wie für die Zielgrößen der Primärstudien in den systematischen Übersichten (vgl. Abschnitt 4.2.1.3).

#### 4.2.2.4 Studientypen

Für die Primärstudien der Ergänzungsrecherche gelten dieselben Einschlusskriterien wie für die in den systematischen Übersichten enthaltenen Primärstudien (vgl. Abschnitt 4.2.1.4).

#### 4.2.2.5 Sonstige Studiencharakteristika

Es erfolgt keine weitere Einschränkung.

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

Es werden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 27: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Ergänzungsrecherche)

<b>Einschlusskriterien</b> für Primärstudien zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte	
E1c	Patienten wie in Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben
E2c	Prüftechnologie: Vollring-PET bzw. PET/CT, Evaluierung wie in Abschnitt 4.1.2.2 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 <sup>a</sup>
a: Als Vollpublikation gilt 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 [212], STROBE-Statements [213] oder MOOSE-Statements [214] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

### **4.3 Informationsbeschaffung**

#### **4.3.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Die systematische Suche nach relevanten Studien soll in folgenden Quellen durchgeführt werden:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials).
- Suche nach relevanten Sekundärpublikationen: Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter 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).

#### **4.3.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien**

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken sollen folgende Quellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien herangezogen werden:

- Durch den G-BA übermittelte Unterlagen
- Öffentlich zugängliche Studienregister
- Ggf. relevante Kongressbände
- Ggf. Informationen von Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten
- Ggf. Informationen von Sachverständigen / Experten / Fachgesellschaften
- Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen
- Um systematische Übersichten zu identifizieren, die im Rahmen einer Leitlinienerstellung durchgeführt wurden und die möglicherweise nicht durch die oben beschriebene Recherchestrategie identifizierbar sind, wird eine Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien in folgenden Datenbanken durchgeführt: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Guidelines International Network (G-I-N) und National Guideline Clearinghouse (NGC).

Werden relevante HTA-Berichte gefunden, welche die Einschlusskriterien für systematische Übersichten erfüllen, werden die jeweiligen HTA-Organisationen zu eventuellen Aktualisierungen befragt.

### 4.3.3 Selektion relevanter Studien

Die Selektion relevanter Studien erfolgt durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Dazu wird das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen.

Die Fragestellung zur diagnostischen und prognostischen Güte wird primär auf Basis systematischer Übersichten und HTA-Berichte beantwortet. Zunächst wird daher systematisch nach Evidenzsynthesen gesucht und die gefundenen Arbeiten mit dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt bewertet (vgl. Abschnitt 4.2.1.5). Anschließend wird für den Zeitraum, der durch den Recherchezeitraum der systematischen Übersichten nicht abgedeckt ist, eine zusätzliche Recherche für Primärliteratur durchgeführt (Ergänzungsrecherche; vgl. Abschnitt 4.2.2). Sollten für die Fragestellung nicht ausreichend belastbare Daten aus systematischen Übersichten vorliegen, wird sie ausschließlich auf Basis der Primärliteratur beantwortet.

## 4.4 Informationsbewertung

Die Dokumentation und Bewertung der Studiencharakteristika und -ergebnisse der relevanten Publikationen erfolgt anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen und Evidenztabellen. Ein Gutachter führt die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Gutachter überprüft die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung werden durch Diskussion zwischen den Gutachtern, 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 hängt 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 werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision, überprüft.

#### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

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

#### **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 des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

#### **B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene**

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

Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. 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 wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

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

#### **4.4.2 Bewertung von systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte**

Es wird eine Übersicht der in den systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten jeweils eingeschlossenen Studien mit den wesentlichen Studiencharakteristika in tabellarischer Form erstellt. Die Ergebnisse der zugrunde liegenden Primärstudien werden dabei nach den Technologien Indextest I, ggf. Indextest II, und Referenztest und den Studientypen aufgeteilt.

Die Bewertung der allgemeinen Qualität einer systematischen Übersicht bzw. eines HTA-Berichts erfolgt mindestens anhand der Kriterien von Oxman und Guyatt [222,223]. Diese Kriterien können bei Bedarf um weitere – z. B. zum Umgang mit Verifikations- bzw. Inkorporationsbias, Angabe von Interessenkonflikten – ergänzt werden.

#### **4.4.3 Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte**

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

Die Qualitätsbewertung der Primärstudien zur diagnostischen Güte wird mithilfe des QUADAS-Instruments durchgeführt [218]. Dieses wird fragestellungsspezifisch erweitert (z. B. für Konkordanzstudien). Für die Qualitätsbewertung von prognostischen Studien wird zusätzlich zu QUADAS die adäquate Berücksichtigung von möglichen Confoundern ein weiteres Qualitätskriterium sein [225].

Die Qualität der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

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

#### **4.5 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich, werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge (Meta-Analyse, Sensitivitäts- und Subgruppenanalyse) eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall. Die Ergebnisse der systematischen Übersichten werden entsprechend den Darstellungen in den Publikationen berichtet. In jedem Fall erfolgt eine Darstellung der Ergebnisse jeder darin enthaltenen Primärstudie. Zusammenfassende Ergebnisse der systematischen Übersichten werden ebenfalls berichtet.

##### **4.5.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

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

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung oder Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn Daten zu vielen Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt sind. Ergebnisse fließen i. d. R. nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, d. h. wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Ausfallraten größer als 20 Prozentpunkte

als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [226]. Die Festlegung der Grenze auf 30 % kann daher als vergleichsweise liberal angesehen werden. Das beschriebene Vorgehen wird auch angewendet, wenn der Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

Ausnahmen von dieser Regel können 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 [227]. Das beschriebene Vorgehen wird auch angewendet, wenn der Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

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

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

Die Ergebnisse der jeweiligen Behandlungsgruppen zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben. Dazu werden zunächst die in den Studien berichteten jeweiligen Endpunkte den im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Zielgrößen (s. Abschnitt 4.1.2.3) zugeordnet. Endpunkte aus Studien, die keiner vordefinierten Zielgröße gemäß Abschnitt 4.1.2.3 zugeordnet werden können, sind als nicht patientenrelevant anzusehen und werden daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

#### **4.5.1.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse von systematischen Übersichten zur diagnostischen und prognostischen Güte**

Bei der Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte werden zunächst die zu der Fragestellung vorhandenen Ergebnisse der systematischen Übersichten abgebildet. Die Ergebnisse aus den zugrunde liegenden Primärstudien werden 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 erfolgt eine Abschätzung der Heterogenität der Ergebnisse innerhalb dieser Klassen. Beim Vorliegen inkonsistenter Ergebnisse zu einer Fragestellung werden mögliche Erklärungen für die beobachtete Heterogenität (z. B. Unterschiede bei der Berücksichtigung eines möglichen Verifikations- oder Inkorporationsbias) beschrieben [228].

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

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

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

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

#### **4.5.1.4 Gegenüberstellung der Ergebnisse aus systematischen Übersichten und der Ergänzungsrecherche („Robustheitsprüfung“)**

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

### **4.5.2 Meta-Analysen**

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

Die Meta-Analysen erfolgen i. d. R. auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [229]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen

nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit anhand der vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt.

Bei Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden wird für kontinuierliche Variablen die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges  $g$ , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio und beim Vergleich von Überlebenszeiten anhand des Hazard Ratio durchgeführt. Bei Diagnostikstudien wird sofern die dafür nötigen Anforderungen als erfüllt gelten können für die Testgütekriterien eine Meta-Analyse anhand der Sensitivität und Spezifität in einer bivariaten Analyse durchgeführt [230]. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [231]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p > 0,2$  für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, 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 sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wird hierfür verwendet. Dies betrifft sowohl Primärstudien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden als auch jene zur diagnostischen und prognostischen Güte. Bei Einschluss von mehreren systematischen Übersichten kann eine Sensitivitätsanalyse anhand der Beurteilung mit dem Index von Oxman und Guyatt [222,223] durchgeführt werden (Stufe 5 versus 6 versus 7; alle  $< 5$  werden ausgeschlossen). Weitere methodische Faktoren können 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 werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.5.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter (insbesondere Kinder)
- Tumorentitäten
- Vorangegangene Therapie: Die diagnostische Güte und die Präzision der PET oder PET/CT nach einer Strahlentherapie sollen mit der diagnostischen Güte nach einer Chemotherapie verglichen werden, da es z. B. denkbar ist, dass eine vorherige Strahlentherapie durch eine stärkere Entzündungsreaktion vermehrt zu falsch positiven Befunden führt etc.
- Zeitpunkt der PET-Diagnostik nach Abschluss der Primärtherapie

Sollten in den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren vorliegen, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt ggf. eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. 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](http://www.dfg.de/forschungsfoerderung/wissenschaftliche_infrastruktur/wgi/download/pet_ct_stellungnahme_050209.pdf).
2. 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.
3. Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, Brambs HJ, Feuerbach S, Grabenbauer G et al. S3-Leitlinie "Exokrines Pankreaskarzinom" 2007. *Z Gastroenterol* 2007; 45(6): 487-523.
4. 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>.
5. Bardeesy N, DePinho RA. Pancreatic cancer biology and genetics. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(12): 897-909.
6. Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Compton C, Garrett ES, Goodman SN et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(5): 579-586.
7. Anderson KE, Sinha R, Kulldorff M, Gross M, Lang NP, Barber C et al. Meat intake and cooking techniques: associations with pancreatic cancer. *Mutat Res* 2002; 506-507: 225-231.
8. Ye W, Lagergren J, Weiderpass E, Nyren O, Adami HO, Ekblom A. Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer. *Gut* 2002; 51(2): 236-239.
9. Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Kikuchi S, Motohashi Y et al. A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan. *Cancer Causes Control* 2002; 13(3): 249-254.
10. Nilsen TI, Vatten LJ. A prospective study of lifestyle factors and the risk of pancreatic cancer in Nord-Trøndelag, Norway. *Cancer Causes Control* 2000; 11(7): 645-652.
11. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(6): 442-446.
12. Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 51(6): 849-852.

13. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, De Andrade M, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129(2): 504-511.
14. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297(3): 267-277.
15. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Ed). *TNM classification of malignant tumours*. New York: Wiley-Blackwell; 2009.
16. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 2000; 356(9225): 190-193.
17. Hanninen EL, Ricke J, Amthauer H, Rottgen R, Bohmig M, Langrehr J et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: image quality, ductal morphology, and value of additional T2- and T1-weighted sequences for the assessment of suspected pancreatic cancer. *Acta Radiol* 2005; 46(2): 117-125.
18. Vollmer CM, Drebin JA, Middleton WD, Teefey SA, Linehan DC, Soper NJ et al. Utility of staging laparoscopy in subsets of peripancreatic and biliary malignancies. *Ann Surg* 2002; 235(1): 1-7.
19. Van der Waaij LA, Van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(3): 383-389.
20. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, Correa AM, Ho L. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(5): 844-850.
21. David O, Green L, Reddy V, Kluskens L, Bitterman P, Attal H et al. Pancreatic masses: a multi-institutional study of 364 fine-needle aspiration biopsies with histopathologic correlation. *Diagn Cytopathol* 1998; 19(6): 423-427.
22. American College of Physicians. Guidelines for assessing and managing the perioperative risk from coronary artery disease associated with major noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 1997; 127(4): 309-312.
23. Diener MK, Knaebel HP, Heukaufers C, Antes G, Büchler MW, Seiler CM. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2007; 245(2): 187-200.

24. Fong Y, Blumgart LH, Fortner JG, Brennan MF. Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. *Ann Surg* 1995; 222(4): 426-434.
25. Li B, Chen FZ, Ge XH, Cai MZ, Jiang JS, Li JP et al. Pancreatoduodenectomy with vascular reconstruction in treating carcinoma of the pancreatic head. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; 3(4): 612-615.
26. Riediger H, Makowiec F, Fischer E, Adam U, Hopt UT. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg* 2006; 10(8): 1106-1115.
27. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Buchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 2004; 91(5): 586-594.
28. Salvia R, Fernandez-del Castillo C, Bassi C, Thayer SP, Falconi M, Mantovani W et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 2004; 239(5): 678-685.
29. Bassi C, Salvia R, Molinari E, Biasutti C, Falconi M, Pederzoli P. Management of 100 consecutive cases of pancreatic serous cystadenoma: wait for symptoms and see at imaging or vice versa? *World J Surg* 2003; 27(3): 319-323.
30. Hirano S, Kondo S, Ambo Y, Tanaka E, Morikawa T, Okushiba S et al. Outcome of duodenum-preserving resection of the head of the pancreas for intraductal papillary-mucinous neoplasm. *Dig Surg* 2004; 21(3): 242-245.
31. Takada T, Yasuda H, Amano H, Yoshida M, Uchida T. Simultaneous hepatic resection with pancreato-duodenectomy for metastatic pancreatic head carcinoma: does it improve survival? *Hepatogastroenterology* 1997; 44(14): 567-573.
32. Mann O, Strate T, Schneider C, Yekebas EF, Izbicki JR. Surgery for advanced and metastatic pancreatic cancer: current state and perspectives. *Anticancer Res* 2006; 26(1B): 681-686.
33. Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C, Weitz J, Hinz U, Esposito I et al. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(1): 118-127.
34. Compton CC, Henson DE. Protocol for the examination of specimens removed from patients with carcinoma of the exocrine pancreas: a basis for checklists. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121(11): 1129-1136.
35. Luttges J, Zamboni G, Kloppel G. Recommendation for the examination of pancreaticoduodenectomy specimens removed from patients with carcinoma of the exocrine

pancreas: a proposal for a standardized pathological staging of pancreaticoduodenectomy specimens including a checklist. *Dig Surg* 1999; 16(4): 291-296.

36. Sakata E, Shirai Y, Yokoyama N, Wakai T, Sakata J, Hatakeyama K. Clinical significance of lymph node micrometastasis in ampullary carcinoma. *World J Surg* 2006; 30(6): 985-991.

37. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijn JH et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005; 92(8): 1372-1381.

38. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(12): 1200-1210.

39. Penberthy DR, Rich TA, Shelton CH 3rd, Adams R, Minasi JS, Jones RS. A pilot study of chronomodulated infusional 5-fluorouracil chemoradiation for pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2001; 12(5): 681-684.

40. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15(6): 2403-2413.

41. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, Andre T et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3509-3516.

42. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schonekas H, Rost A et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(24): 3946-3952.

43. Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, Hainsworth J, Hochster H, Lenzi R et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21(18): 3402-3408.

44. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB 3rd. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002; 20(15): 3270-3275.

45. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figier A, Hecht JR, Gallinger S et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a

phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(15): 1960-1966.

46. Tsavaris N, Kosmas C, Skopelitis H, Gouveris P, Kopterides P, Loukeris D et al. Second-line treatment with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil in gemcitabine-pretreated advanced pancreatic cancer: a phase II study. *Invest New Drugs* 2005; 23(4): 369-375.

47. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Engstrom PF, Moertel CG. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil; an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; 3(3): 373-378.

48. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80(10): 751-755.

49. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, Wolff RA, Ballo MT, Delclos M et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(5): 1293-1302.

50. Shinchu H, Takao S, Noma H, Matsuo Y, Mataka Y, Mori S et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(1): 146-150.

51. 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.

52. Podoloff DA, Ball DW, Ben-Josef E, Benson AB, Cohen SJ, Coleman RE et al. NCCN Task Force: Clinical Utility of PET in variety of tumor types. *J National Comprehensive Cancer Network* 2009; 7(2).

53. Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Deutsche Krebsgesellschaft. Malignes Melanom der Haut [online]. 09.2007 [Zugriff: 10.12.2009]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/11/032-024.htm>.

54. National Collaborating Centre for Cancer. Guidance on cancer services: improving outcomes for people with skin tumours including melanoma; the manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006. URL: [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CSG\\_Skin\\_Manual.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CSG_Skin_Manual.pdf).

55. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. Pathology and genetics of skin tumours. Lyon: IARC Press; 2006. URL: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb6/BB6.pdf>.

56. International Agency for Research on Cancer. European Cancer Observatory [online]. 2009 [Zugriff: 10.12.2009]. URL: <http://eu-cancer.iarc.fr>.
57. Pirard P, De Vries E. Incidence of melanoma in people aged under 55 years [online]. 05.2007 [Zugriff: 10.12.2009]. URL: [http://www.euro.who.int/Document/EHI/ENHIS\\_Factsheet\\_4\\_2.pdf](http://www.euro.who.int/Document/EHI/ENHIS_Factsheet_4_2.pdf).
58. Deutsches Krebsforschungszentrum. Die 20 häufigsten Krebstodesursachen im Jahr 2007 [online]. [Zugriff: 10.12.2009].
59. De Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 2003; 107(1): 119-126.
60. World Health Organization. Health effects of UV radiation [online]. 2009 [Zugriff: 10.12.2009]. URL: [http://www.who.int/uv/health/uv\\_health2/en/print.html](http://www.who.int/uv/health/uv_health2/en/print.html).
61. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology* 2007; 114(12): 2309-2315.
62. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-249.
63. 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.
64. Perleth M, Gerhardus A, Velasco-Garrido M. Positronen-Emissions-Tomographie: systematische Übersichten zur Wirksamkeit bei ausgewählten Indikationen. Sankt Augustin: Asgard-Verlag; 2003. (Health Technology Assessment: Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und soziale Sicherung; Band 24). URL: [http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta060\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta060_bericht_de.pdf).
65. National Cancer Institute. 5-year survival rates [online]. In: SEER Cancer Statistics Review 1975-2006. 29.05.2009 [Zugriff: 11.12.2009]. URL: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006/results\\_merged/topic\\_survival.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/results_merged/topic_survival.pdf).
66. 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.

67. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E et al. Survival in patients with uveal melanoma in Europe. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(10): 1413-1418.
68. Dummer R, Hauschild A, Pentheroudakis G. Cutaneous malignant melanoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20(Suppl 4): 129-131.
69. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Hoefnagel CA, Kroon BB. Review and evaluation of sentinel node procedures in 250 melanoma patients with a median follow-up of 6 years. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(6): 681-688.
70. Vuylsteke RJ, Van Leeuwen PA, Statius Muller MG, Gietema HA, Kragt DR, Meijer S. Clinical outcome of stage I/II melanoma patients after selective sentinel lymph node dissection: long-term follow-up results. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 1057-1065.
71. American Cancer Society. Detailed guide: eye cancer; treatment of intraocular melanoma by stage [online]. 03.03.2009 [Zugriff: 10.12.2009]. URL: [http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI\\_2\\_4\\_4X\\_Treatment\\_options\\_by\\_stage\\_74.a.sp](http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_4X_Treatment_options_by_stage_74.a.sp).
72. Collaborative Ocular Melanoma Study-Group. The collaborative ocular melanoma study [online]. 2005 [Zugriff: 10.12.2009]. URL: <http://www.jhu.edu/wctb/coms>.
73. Jimenez-Requena F, Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gambhir SS, Schwimmer J, Perez-Vazquez JM et al. Meta-analysis of the performance of <sup>18</sup>F-FDG PET in cutaneous melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 02.09.2009 [Epub ahead of print].
74. Bastiaannet E, Wobbes T, Hoekstra OS, Van der Jagt EJ, Brouwers AH, Koelemij R et al. Prospective comparison of [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in patients with melanoma with palpable lymph node metastases: diagnostic accuracy and impact on treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4774-4780.
75. Mohr P, Eggermont AM, Hauschild A, Buzaid A. Staging of cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009; 20(Suppl 6): vi14-vi21.
76. Schmid KW, Sheu SY, Gorges R, Ensinger C, Tötsch M. Tumoren der Schilddrüse. *Pathologe* 2003; 24(5): 357-372.
77. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocr Metabol* 1990; 71(2): 414-424.
78. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16(2): 109-142.



79. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(11): 1167-1214.
80. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. *Histological typing of thyroid tumours*. Berlin: Springer; 1988. (International histological classification of tumours; Band 11). URL: [http://whqlibdoc.who.int/publications/1988/3540192441\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/1988/3540192441_eng.pdf).
81. Rachmiel M, Charron M, Gupta A, Hamilton J, Wherrett D, Forte V et al. Evidence-based review of treatment and follow up of pediatric patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19(12): 1377-1393.
82. Machens A, Dralle H. Prophylactic thyroidectomy in RET carriers at risk for hereditary medullary thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(6): 551-554.
83. Reiners C, Dietlein M, Luster M. Struma maligna - Schilddrüsenkarzinome. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133(43): 2215-2228.
84. Hall P, Adami HO. Thyroid cancer. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D (Ed). *Textbook of cancer epidemiology*. Oxford: Oxford University Press; 2002. S. 504-519.
85. Reiners C, Demidchik YE, Drozd VM, Biko J. Thyroid cancer in infants and adolescents after Chernobyl. *Minerva Endocrinol* 2008; 33(4): 381-395.
86. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295(18): 2164-2167.
87. Elaraj DM, Clark OH. Changing management in patients with papillary thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2007; 8(4): 305-313.
88. Lupi C, Giannini R, Ugolini C. Association of BRAF V600E mutation with poor clinicopathological outcomes in 500 consecutive cases of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 418-428.
89. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11): 5399-5404.
90. British Thyroid Association, Royal College of Physicians. *Guidelines for the management of thyroid cancer*. London: Royal College of Physicians; 2007. URL: <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/5e0be7d7-0726-48af-a510-5cc5b9ec574d.pdf>.

91. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Schmit JWA, Wiersinga WM. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(6): 787-803.
92. Brans B, Linden O, Giammarile F, Tennvall J, Punt C. Clinical applications of newer radionuclide therapies. *Eur J Cancer* 2006; 42(8): 994-1003.
93. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of <sup>131</sup>I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2005; 46(Suppl 1): 28S-37S.
94. Frilling A, Liedke. Medulläres Schilddrüsenkarzinom. *Internist* 1998; 39(6): 588-591.
95. Verburg FA, Mäder U, Kruitwagen CL, Luster M, Reiners C. A comparison of prognostic classification systems for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 26.10.2009 [Epub ahead of print].
96. Coburn MC, Wanebo HJ. Age correlates with increased frequency of high risk factors in elderly patients with thyroid cancer. *Am J Surg* 1995; 170(5): 471-479.
97. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002; 94(9): 2511-2516.
98. Ain KB. Management of undifferentiated thyroid cancer. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 2000; 14(4): 615-629.
99. Iwata M, Kasagi K, Misaki T, Matsumoto K, Iida Y, Ishimori T et al. Comparison of whole-body <sup>18</sup>F-FDG PET, <sup>99m</sup>Tc-MIBI SPET, and post-therapeutic <sup>131</sup>I-Na scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(4): 491-498.
100. Khan N, Oriuchi N, Higuchi T, Zhang H, Endo K. PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Br J Radiol* 2003; 76(910): 690-695.
101. Lind P, Kresnik E, Kumnig G, Gallowitsch HJ, Igerc I, Matschnig S et al. <sup>18</sup>F-FDG-PET in the follow-up of thyroid cancer. *Acta Med Austriaca* 2003; 30(1): 17-21.
102. Nanni C, Rubello D, Fanti S, Farsad M, Ambrosini V, Rampin L et al. Role of <sup>18</sup>F-FDG-PET and PET/CT imaging in thyroid cancer. *Biomed Pharmacother* 2006; 60(8): 409-413.
103. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(2): 105-112.
104. Vini L, Harmer C. Management of thyroid cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3(7): 407-414.

105. Dralle H, Machens A. Surgical approaches in thyroid cancer and lymph-node metastases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(6): 971-987.
106. Intenzo CM, Jabbour S, Dam HQ, Capuzzi DM. Changing concepts in the management of differentiated thyroid cancer. *Semin Nucl Med* 2005; 35(4): 257-265.
107. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19(6): 565-612.
108. Reiners C, Dietlein M, Luster M. Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(6): 989-1007.
109. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Leisner B, Reiners C, Schicha H. Verfahrensweisung für die Iod-131-Ganzkörperszintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 2\*). *Nuklearmedizin* 2003; 42(3): 123-125.
110. Biermann M, Pixberg M, Riemann B, Schuck A, Heinecke A, Schmid KW et al. Clinical outcomes of adjuvant external-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: results after 874 patient-years of follow-up in the MSDS-trial. *Nuklearmedizin* 2009; 48(3): 89-98.
111. Goldman ND, Coniglio JU, Falk SA. Thyroid cancers; I: papillary, follicular, and Hürthle cell. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29(4): 593-609.
112. Mazzaferri EL. Management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract* 2007; 13(5): 498-512.
113. Van Nostrand D, Wartofsky L. Radioiodine in the treatment of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36(3): 807-822.
114. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361(9356): 501-511.
115. Massoll N, Mazzaferri EL. Diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Clin Lab Med* 2004; 24(1): 49-83.
116. Gimm O, Dralle H. Current primary surgery of thyroid carcinoma. *Onkologie* 1995; 18(1): 8-15.
117. Cohnen MS, Hussain HB, Moley JF. Inhibition of medullary thyroid carcinoma cell proliferation and RET phosphorylation by tyrosine kinase inhibitors. *Surgery* 2002; 132(6): 960-967.
118. Beheshti M, Pöcher S, Vali R, Waldenberger P, Broinger G, Nader M et al. The value of <sup>18</sup>F-DOPA PET-CT in patients with medullary thyroid carcinoma: comparison with <sup>18</sup>F-FDG PET-CT. *Eur Radiol* 2009; 19(6): 1425-1434.

119. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(10): 1941-1959.
120. Ruf G, Farthmann EH, Engelhardt R, Frommhold H, Henke M, Schaefer HE. Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Ösophaguskarzinoms [online]. 06.2001 [Zugriff: 17.09.2009]. URL: [http://www.tumorzentrum-freiburg.de/tumorzentrum/live/Medizin-Info/Leitlinien/oesophagus\\_karzinom.pdf](http://www.tumorzentrum-freiburg.de/tumorzentrum/live/Medizin-Info/Leitlinien/oesophagus_karzinom.pdf).
121. Cancer Research UK. Oesophageal cancer: UK incidence statistics [online]. 24.07.2009 [Zugriff: 20.01.2010]. URL: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/oesophagus/incidence/index.htm>.
122. Kollarova H, Machova L, Horakova D, Janoutova G, Janout V. Epidemiology of esophageal cancer: an overview article. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2007; 151: 17-20.
123. Holmes RS, Vaughan TL. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2007; 17: 2-9.
124. Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2002; 50(Suppl V): 1-23.
125. Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen. Oesofaguscarcinoom: landelijke richtlijn met regionale toevoegingen (IKL); versie 2.1. 2005. URL: [http://oncoline.nl/richtlijn/doc/index.php?type=save&richtlijn\\_id=400](http://oncoline.nl/richtlijn/doc/index.php?type=save&richtlijn_id=400).
126. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of oesophageal and gastric cancer: a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2006. (SIGN publication; Band 87). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign87.pdf>.
127. Wong-Rebecca K, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD002092.
128. Malthaner R, Collin S, Fenlon D, Rhodes S. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD001556.
129. Stahl M, Oliveira J. Esophageal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20(Suppl 4): iv32-iv33.
130. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling D, Hansen H, Launois B et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD001799.

131. Homs-Marjolein YV, Gaast A, Siersema PD, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Chemotherapy for metastatic carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD004063.
132. Agency for Healthcare Research and Quality. National Guideline Clearinghouse [online]. [Zugriff: XX.XX.XXXX]. URL: <http://www.guideline.gov>.
133. Chuang H.H., Macapinlac HA. The evolving role of PET-CT in the management of esophageal cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53(2): 201-209.
134. Bruzzi JF, Munden RF, Mylene T, Truong MT, Marom EM, Sabloff BS et al. PET/CT of esophageal cancer: its role in clinical management. *Radiographics* 2007; 27(6): 1635-1652.
135. Van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM, Pruijm J, Sloof GW, Van Lanschot JJ et al. Systematic review of the staging performance of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(18): 3805-3812.
136. 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>.
137. 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>.
138. Aebi S, Castiglione M. Epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl 2): ii14-ii16.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. Morch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, Kruger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009; 302(3): 298-305.

143. Brinton LA, Moghissi KS, Scoccia B, Westhoff CL, Lamb EJ. Ovulation induction and cancer risk. *Fertil Steril* 2005; 83(2): 261-274.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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]. (*International Journal of Gynecology and Obstetrics*). URL: [http://www.rho.org/files/FIGO\\_Clinical\\_practice\\_guidelines\\_2000.pdf](http://www.rho.org/files/FIGO_Clinical_practice_guidelines_2000.pdf).
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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/II/032-035.htm>.

154. 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>.
155. 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](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonWomensImaging/StagingandFollowUpofOvarianCancerDoc10.aspx).
156. Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Breast cancer in Europe [online]. 12.2002 [Zugriff: 05.10.2009]. (ENCR cancer fact sheets; Band 2). URL: <http://www.encl.com.fr/breast-factsheets.pdf>.
157. Pschyrembel: klinisches Wörterbuch. Berlin: De Gruyter; 2007.
158. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-WHO 2006: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision; Version 2006 [online]. 1.10.2005 [Zugriff: 11.01.2010]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlamtl2006/fr-icd.htm>.
159. Statistische Bundesamt. Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner (Arbeitsunfähigkeitsfälle, Arbeitsunfähigkeitstage, Tage je Fall); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Geschlecht, ICD-10 [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2010 [Zugriff: 08.10.2010]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
160. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliches Alter der Gestorbenen in Lebensjahren (ab 1998); Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Geschlecht, Nationalität, ICD-10 [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2010 [Zugriff: 08.01.2010]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
161. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle je 100.000 Einwohner, mit und ohne Altersstandardisierung, (ab 1998); Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Geschlecht, ICD-10, Art der Standardisierung [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2010 [Zugriff: 08.01.2010]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
162. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle (ab 1998); Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Familienstand, ICD-10 [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2010 [Zugriff: 08.01.2010]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
163. Statistisches Bundesamt. Vorzeitige Sterblichkeit (Anzahl, je 100.000 Einwohner, verlorene Lebensjahre, mit/ohne Altersstandardisierung, Tod unter 65/70 Jahren, ab 1998); Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Geschlecht, ICD-10, Art der Standardisierung [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2010 [Zugriff: 08.01.2010]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.

164. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2009. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt. URL: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/SharedContent/Oeffentlich/AI/IC/Publikationen/Jahrbuch/StatistischesJahrbuch,property=file.pdf>.
165. Giersiepen K, Heitmann C, Jahnsen K, Lange C. Brustkrebs. Berlin: Robert Koch-Institut. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 25). URL: [http://www.rki.de/cln\\_171/nn\\_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/brustkrebs,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/brustkrebs.pdf](http://www.rki.de/cln_171/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/brustkrebs,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/brustkrebs.pdf).
166. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheitliche Lage: Suchwort: C50 [online]. [Zugriff: 09.12.2009]. URL: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc\\_abr\\_test\\_logon?p\\_uid=gast&p\\_aid=73754431&p\\_sprache=D&p\\_knoten=TR3600](http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=73754431&p_sprache=D&p_knoten=TR3600).
167. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2006. 2006.
168. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(20): 1563-1568.
169. Robert SA, Strombom I, Trentham-Dietz A, Hampton JM, McElroy JA, Newcomb PA et al. Socioeconomic risk factors for breast cancer: distinguishing individual- and community-level effects. *Epidemiology* 2004; 15(4): 442-450.
170. Vainshtein J. Disparities in breast cancer incidence across racial/ethnic strata and socioeconomic status: a systematic review. *J Natl Med Assoc* 2008; 100(7): 833-839.
171. Li CI, Malone KE, Saltzman BS, Daling JR. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988-2001. *Cancer* 2006; 106(10): 2104-2112.
172. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003. (WHO classification of tumours; Band 4).
173. cancer IUa. TNM Classification of malignant tumours-7th edition Outline of changes between 6th and 7th editions. 2010.
174. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Germering: Zuckschwerdt; 2008. URL: [http://www.krebsgesellschaft.de/download/interdisziplin\\_s3-ll\\_mamma\\_080211.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/interdisziplin_s3-ll_mamma_080211.pdf).



175. Silva OE, Zurrída S. Brustkrebs: Diagnostik und Therapie. München: Urban & Fischer; 2007.
176. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis. Acad Radiol 2009; 16(5): 551-563.
177. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Leitlinienrecherche und –bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs: Abschlussbericht; Auftrag V06-05 [online]. 29.09.2008 [Zugriff: 09.12.2009]. (IQWiG-Berichte; Band 37). URL: [http://www.iqwig.de/download/V06-05\\_AB\\_Leitlinienrecherche\\_und\\_bewertung\\_fuer\\_das\\_DMP\\_Brustkrebs.pdf](http://www.iqwig.de/download/V06-05_AB_Leitlinienrecherche_und_bewertung_fuer_das_DMP_Brustkrebs.pdf).
178. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH et al. Recommendations on the use of <sup>18</sup>F-FDG PET in oncology. J Nucl Med 2008; 49(3): 480-508.
179. Deutsche Krebsgesellschaft, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Osteosarkome [online]. 05.2008 [Zugriff: 05.01.2010]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/025-005.htm>.
180. Deutsche Krebsgesellschaft, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Weichteilsarkome [online]. 05.2008 [Zugriff: 14.12.2009]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/025-007.htm>.
181. European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group. Disease information [online]. [Zugriff: 11.12.2009]. URL: <http://epssg.cineca.org/info.htm>.
182. Casali PG, Jost L, Sleijfer S, Verweij J, Blay JY. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009; 20(Suppl 4): 132-136.
183. European Medicines Agency. Public summary of positive opinion for orphan designation of fenretinide for the treatment of soft tissue sarcoma [online]. 29.07.2008 [Zugriff: 11.12.2009]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/comp/opinion/9661608en.pdf>.
184. CureResearch. Statistics by country for soft tissue sarcoma [online]. 2007 [Zugriff: 11.12.2009]. URL: [http://www.cureresearch.com/s/soft\\_tissue\\_sarcoma/stats-country.htm](http://www.cureresearch.com/s/soft_tissue_sarcoma/stats-country.htm).
185. Eyre R, Feltbower RG, Mubwandarikwa E, Jenkinson HC, Parkes S, Birch JM et al. Incidence and survival of childhood bone cancer in northern England and the West Midlands, 1981-2002. Br J Cancer 2009; 100(1): 188-193.

186. U.S. National Cancer Institute. Bone cancer [online]. [Zugriff: 14.12.2009]. URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/bone>.
187. Bielack S, Carrle D, Casali PG. Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20(Suppl 4): 137-139.
188. Merletti F, Richiardi L, Bertoni F, Ahrens W, Buemi A, Costa-Santos C et al. Occupational factors and risk of adult bone sarcomas: a multicentric case-control study in Europe. *Int J Cancer* 2006; 118(3): 721-727.
189. Bjerkehagen B, Smeland S, Walberg L, Skjeldal S, Hall KS, Nesland JM et al. Radiation-induced sarcoma: 25-year experience from the Norwegian Radium Hospital. *Acta Oncol* 2008; 47(8): 1475-1482.
190. Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J Clin* 2004; 54(2): 94-109.
191. Eyre R, Feltbower RG, Mubwandarikwa E, Eden TO, McNally RJ. Epidemiology of bone tumours in children and young adults. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(6): 941-952.
192. Fletcher CDM, Unni KK, F. M. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002. (World Health Organization classification of tumours; Band 4). URL: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb5/BB5.pdf>.
193. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, Evans DG, Kelsey AM, Harris M et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene* 2001; 20(34): 4621-4628.
194. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, Potok MH, Winter DL, Marsden HB et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(5): 270-278.
195. Tucker M, D'Angio G, Boice J, Strong L, Li F, Stovall M et al. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 1987; 317(10): 588-593.
196. Dutch Working Group on Soft Tissue Tumours. Soft tissue tumours: nation-wide guideline; version 1.0 [online]. 01.01.2004 [Zugriff: 06.01.2010]. URL: [http://www.oncoline.nl/richtlijn/doc/index.php?type=save&richtlijn\\_id=483](http://www.oncoline.nl/richtlijn/doc/index.php?type=save&richtlijn_id=483).
197. Stiller CA, Bielack SS, Jundt G, Steliarova-Foucher E. Bone tumours in European children and adolescents, 1978-1997: report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13): 2124-2135.
198. National Institute for Health and Clinical Excellence. Single technology appraisal: trabectedin for the treatment of advanced metastatic soft tissue sarcoma; final scope [online].

09.2008 [Zugriff: 06.01.2010]. URL:

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

199. Murphey MD. World Health Organization classification of bone and soft tissue tumors: modifications and implications for radiologists. *Semin Musculoskelet Radiol* 2007; 11(3): 201-214.

200. American Cancer Society. Detailed guide: sarcoma; adult soft tissue cancer; how are soft tissue sarcomas staged? [online]. 14.05.2009 [Zugriff: 06.01.2010]. URL:  
[http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI\\_2\\_4\\_3X\\_How\\_is\\_sarcoma\\_staged\\_38.asp](http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_3X_How_is_sarcoma_staged_38.asp).

201. American Cancer Society. Detailed guide: bone cancer; how are bone cancers staged? [online]. 14.07.2009 [Zugriff: 06.01.2010]. URL:  
[http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI\\_2\\_4\\_3X\\_How\\_is\\_bone\\_cancer\\_staged\\_2.asp](http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_3X_How_is_bone_cancer_staged_2.asp).

202. Bramwell V, Anderson D, Charette M. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD003293.

203. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 113(3): 573-581.

204. Hristov B, Shokek O, Frassica DA. The role of radiation treatment in the contemporary management of bone tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5(4): 456-466.

205. American College of Radiology. ACR practice guideline for performing FDG-PET/CT in oncology [online]. 2007 [Zugriff: 30.01.2009]. URL:  
[http://www.acr.org/EducationCenter/ACRFutureClassroom/fdg\\_pet\\_ct.aspx](http://www.acr.org/EducationCenter/ACRFutureClassroom/fdg_pet_ct.aspx).

206. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 22.06.2010]. URL:  
[http://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_3\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf).

207. How to read clinical journals; II: to learn about a diagnostic test. *Can Med Assoc J* 1981; 124(6): 703-710.

208. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991; 11(2): 88-94.

209. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.

210. 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](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-83/VerfO_2006-04-18.pdf).
211. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.
212. 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.
213. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche 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.
214. 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.
215. 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.
216. Kirby AM, George MN. The role of FDG PET in the management of lymphoma: practical guidelines. *Nucl Med Commun* 2007; 28(5): 355-357.
217. 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.
218. 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.
219. 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.
220. Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. *Biostatistics* 2001; 2(3): 249-260.
221. Jadad AR, Murray WE. *Randomized controlled trials: questions, answers and musings*. Malden: Blackwell; 2007.

222. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
223. 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.
224. 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.
225. Hayden JA, Cote P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med* 2006; 144(6): 427-437.
226. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
227. 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.
228. Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *CMAJ* 1997; 156(10): 1411-1416.
229. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
230. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990.
231. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.

**Anhang A: Offenlegung potentieller Interessenkonflikte von Patientenvertretern**

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Patientenvertreter zusammenfassend dargestellt, die an der Konsultation zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen teilgenommen haben. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“.

**Potenzielle Interessenkonflikte der konsultierten Patientenvertreter**

<b>Organisation / Institution / Firma / Privat</b>	<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>
Förderkreis für Tumor- und Leukämieerkrankte Kinder und Jugendliche e. V.	Pfeifer, Renate	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ohne Schilddrüse Leben e. V.	Rimmele, Harald	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Hardtke, Beate	Darlegung potenzieller Interessenskonflikte liegt nicht vor					