

IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 82

# **Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Kopf- und Halstumoren**

**Abschlussbericht**

Auftrag D06-01B  
Version 1.0  
Stand: 28.02.2011

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Kopf- und Halstumoren

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

21.12.2006

**Interne Auftragsnummer:**

D06-01B

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewer zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang H dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

#### **Externe Sachverständige**

- Prof. Dr. Regina Kunz, Basel Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics (CEB), Basel, Schweiz
- Dr. Heike Raatz, Basel Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics (CEB), Basel, Schweiz
- Dr. Katja Suter, Basel Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics (CEB), Basel, Schweiz

#### **Externes Review des Vorberichts:**

- Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Jena

## **Kurzfassung**

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beauftragt, eine Nutzenbewertung der Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei Kopf- und Halstumoren durchzuführen.

## **Fragestellung**

Die vorliegende Untersuchung verfolgte 2 Ziele:

### **1: Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT**

Primäres Ziel war die Beschreibung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der Bildgebung mit der PET bzw. PET/CT bei Kopf- und Halstumoren bzw. bei unbekanntem Primärtumor, d. h. insbesondere bei metastatischer zervikaler Adenopathie (Halslymphknotenmetastasen) unbekanntem Ursprungs. Die untersuchten Indikationen für den Einsatz waren a) die Bestimmung des Tumorstadiums („staging“), b) das Ansprechen des Tumors auf die Behandlung („residual disease evaluation“ / „re-staging“) und c) der Nachweis eines Rezidivs bei begründetem Verdacht. Darüber hinaus wurde untersucht, ob sich beim unbekanntem Primärtumor aufgrund der Diagnostik mittels PET oder PET/CT im Vergleich zur konventionellen Diagnostik im Rahmen der Tumorsuche und des TNM-Stagings ein patientenrelevanter Nutzen oder Schaden ergibt. Unter Nutzen und Schaden wurden hierbei Veränderungen verstanden, die für den Patienten fassbare Konsequenzen haben, wie z. B. die Auswirkung auf die Mortalität und Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

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

Aufgrund des Mangels an aussagekräftigen Primärstudien zur Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens (Ziel 1) wurde zusätzlich eine systematische Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT vorgenommen (Ziel 2). Dabei ging es primär um die Frage, inwieweit die PET bzw. PET/CT den diagnostischen Standardverfahren ohne PET überlegen ist. Das bedeutet: Erhöht sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT die Anzahl der korrekten Zuordnungen zum jeweiligen Stadium mit den unterschiedlichen prognostischen Konsequenzen, die Anzahl der korrekten Beurteilungen des Therapieansprechens oder die Anzahl korrekter Diagnosen bzw. die Anzahl korrekter Ausschlüsse von Rezidiven?

## **Methoden**

Für die Nutzenbewertung wurden (randomisierte) kontrollierte Vergleichsstudien – Strategie mit vs. ohne PET – mit patientenrelevanten Endpunkten (z. B. verringerte Mortalität / Morbidität) berücksichtigt, für die Bewertung der Testgüte Evidenzsynthesen bzw. prospektive Kohorten- und Querschnittstudien.

Ein „Review of Reviews“ diente als Basis für die Beantwortung der zweiten Fragestellung. Dieser wurde durch eine zusätzliche Recherche nach Primärstudien ergänzt, deren Suchzeit-

raum sich mit jenem der eingeschlossenen Evidenzsynthesen überlappte (Ergänzungsrecherche).

## **Ergebnisse**

Eine umfassende systematische Recherche in bibliografischen Datenbanken und anderen Quellen lieferte für die Nutzenbewertung nur 1 vergleichende Nutzenstudie. Den Einschlusskriterien des Berichts entsprachen 4 Evidenzsynthesen mit insgesamt 69 Primärstudien. Die Frage des Stagings und der Rezidiverkennung wurde jeweils von 1 Evidenzsynthese, die Frage der Detektion von unbekanntem Primärtumoren von 2 Evidenzsynthesen untersucht. Zur Fragestellung Therapieansprechen gab es keine Evidenzsynthese. Zusätzlich zu den Evidenzsynthesen wurden 30 relevante Primärstudien identifiziert.

### **Belege für einen patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der PET bzw. PET/CT**

Die einzige Vergleichsstudie zur Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT beim Staging untersuchte in einem direkten Vergleich 2 diagnostisch-therapeutische Strategien mit und ohne PET, konnte aber für das rezidivfreie 2-Jahres-Überleben keinen Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen. Bei der geringen Anzahl von Rezidiven (6 Ereignisse in der Gruppe mit PET; 4 Ereignisse in der Gruppe ohne PET) in einer Population von 102 Patienten hat die Studie ungenügende Power, um einen möglicherweise existierenden Unterschied zwischen den beiden Strategien nachzuweisen. Mit diesen Studienergebnissen lässt sich ein patientenrelevanter Nutzen oder Schaden der PET weder nachweisen noch widerlegen.

### **Diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT beim Staging**

Insgesamt wurden nur 1 Evidenzsynthese und 10 zusätzliche Primärstudien eingeschlossen. Hierbei waren 5 Studien auf die allgemeine Fragestellung Staging ausgerichtet, die Evidenzsynthese und 3 weitere Studien auf die spezifischere Teilfragestellung Staging von Lymphknotenmetastasen und 2 Studien auf die Teilfragestellung Staging von Fernmetastasen. Zur Teilfragestellung Staging von Zweitumoren lieferte 1 Studie, die auch Angaben zum Staging von Fernmetastasen machte, Informationen.

Die Evidenzsynthese zeigt bei den eingeschlossenen Diagnostikstudien erhebliche methodische Schwächen, alle Studien waren nur von niedriger bis mäßiger Qualität. Hauptprobleme waren das häufig retrospektive Design und die unklare oder fehlende Verblindung bei der Beurteilung der PET bzw. PET/CT.

Die meisten der zusätzlich identifizierten Primärstudien hatten – bis auf 2 Studien – alle eine sehr niedrige Güte der Evidenz, was vor allem an einer unklaren oder fehlenden Verblindung bei der Bewertung der Tests und der Referenzstandards, einer unklaren Patientenselektion und vor allem an sehr kleinen Patientenpopulationen lag. Bei der Fragestellung Staging des Primärtumors untersuchten 3 Primärstudien insbesondere die Detektion einer Knocheninvasion, für die ein Test mit einer hohen Spezifität nötig ist. Die Vergleichstests CT und SPECT hatten meist eine tendenziell höhere Spezifität als die PET. Für die Teilfragestellung

Detektion der Lymphknotenmetastasen sollte der Test eine hohe Sensitivität haben. Die PET schnitt dabei nicht wesentlich besser ab als die Vergleichstests MRT und CT. In der Subgruppenanalyse nach Lymphknotenstadium hatten die Tests für Patienten mit klinischem Stadium cN0 aufgrund ihrer sehr niedrigen Sensitivität keine Nachweiskraft mehr. Bei der Teilfragestellung Detektion von Fernmetastasen zeigte die Kombination PET+CT verglichen mit der PET keine wesentliche Verbesserung, während bei den Einzeltests die PET eine höhere Sensitivität als die CT hatte. Die Ergebnisse waren jedoch zum Teil sehr ungenau. Alle Technologien zeigten eine vergleichbar hohe Spezifität. Die zum Teil extrem weiten Konfidenzintervalle bei allen Fragestellungen (z. T. 1–99 %) mit breiten Überlappungen zwischen den Technologien erlauben keine zuverlässigen Aussagen über die Überlegenheit der PET bzw. PET/CT verglichen mit den konventionellen Technologien.

### **Diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT beim Therapieansprechen**

Die Beurteilung des Therapieansprechens nach verschiedenen Behandlungen wurde von 10 Primärstudien untersucht. Die Studien wiesen alle, bis auf eine Studie mit mäßig hoher Güte der Evidenz, eine niedrige bis sehr niedrige Güte der Evidenz auf. Hauptprobleme waren sehr kleine Patientenzahlen, eine unklare oder fehlende Verblindung bei der Beurteilung der Tests und der Referenzstandards und fehlende Angaben zur Therapie, die möglicherweise zwischen der PET-Untersuchung und dem Referenzstandard Nachbeobachtung stattgefunden hat. Für zahlreiche Vergleiche existierte nur 1 kleine Studie, der häufigste Vergleich (PET vs. CT) beruhte auf 3 kleinen Studien. Weder die PET noch die CT hatte eine gute gepoolte Sensitivität, die Spezifität war sehr gut für die PET und ungenügend für die CT. Tendenziell hatte die PET eine bessere Spezifität als die CT. Entsprechend den geringen Studiengrößen und den methodischen Mängeln ist eine zuverlässige Aussage zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT im Vergleich zu anderen Technologien allerdings nicht möglich.

### **Diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT bei der Rezidiverkennung**

Die Evidenzsynthese zur Detektion von Rezidiven bei Patienten mit Larynxkarzinomen hatte nur Studien mit niedriger Qualität eingeschlossen. Ein besonders häufiges Problem war ein inadäquater Referenzstandard. Insgesamt hatte die PET eine gute gepoolte Sensitivität und eine mäßige gepoolte Spezifität. Von den 10 zusätzlich identifizierten Primärstudien hatten 8 eine sehr niedrige Güte der Evidenz; je 1 Studie hatte eine niedrige und eine mäßige Güte der Evidenz. Für die PET reichten die Resultate von klinisch sehr aussagekräftigen Werten bis zu klinisch irrelevanten Werten. Dabei lag die Sensitivität der PET höher als die der Vergleichstests. Beim Technologievergleich PET vs. Kombination aus CT und/oder MRT hatte die PET eine deutlich höhere gepoolte Sensitivität (92 % [95 %-KI: 82–97 %]) als die Kombination aus CT und/oder MRT (62 % [95 %-KI: 36–82 %]) bei einer Spezifität von 72 % [95 %-KI: 56–84 %] verglichen mit 61 % [95 %-KI: 43–77 %]. Die Konfidenzintervalle der gepoolten Sensitivitäten der PET und der konventionellen Bildgebung überlappen sich lediglich gering. Für alle anderen Vergleiche waren die Konfidenzintervalle überlappend und sehr weit, sodass eine Schlussfolgerung bezüglich der Überlegenheit der PET bzw. PET/CT gegenüber anderen Technologien nicht getroffen werden kann.

### **Diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT bei der Detektion eines unbekanntes Primärtumors**

Eine Evidenzsynthese berichtete über die diagnostische Güte der PET, eine andere über die der PET/CT zur Detektion des Primärtumors bei Läsionen mit unbekanntem Primärtumor. Die Primärstudien in beiden Synthesen liefern aufgrund erheblicher methodischer Mängel nur Evidenz von niedriger Güte. Beide Evidenzsynthesen betrachteten ausschließlich die diagnostische Güte der PET und PET/CT ohne Bezug zu einem gängigen Vergleichstest. Die Detektionsrate für die PET (433 Patienten) lag im Median bei 43 % (Range zwischen 8 % und 65 %). Die gepoolte Sensitivität war gut (87% [95 %-KI: 81-92%]), die gepoolte Spezifität nur mäßig (71 % [95 %-KI: 64-78 %]). Ein Vergleich der PET/CT mit PET (3 Studien) fand keinen signifikanten Unterschied. Die gepoolte Detektionsrate der PET/CT lag bei 37 % (Der Range betrug 22 % bis 73 %). Die gepoolte Sensitivität (84 % [95 %-KI: 78-88 %]) und Spezifität (84 % [95 %-KI: 78-89 %]) für die PET/CT aus der Beobachtung an 433 Patienten wurde als gut eingestuft. Die kleine Primärstudie aus der Ergänzungsrecherche hatte bei erheblichen methodischen Mängeln eine unzureichende diagnostische Güte, änderte aber nicht die Einschätzung der Ergebnisse der Evidenzsynthesen. Beim unbekanntem Primärtumor kann die PET wie auch die PET/CT zusätzliche Primärtumoren nachweisen. Der Zeitpunkt des Einsatzes der PET im Ablauf der Diagnostik (komplette vs. inkomplette Abklärung) beeinflusst die Prävalenz der noch nicht identifizierten Tumoren und damit die Detektionsrate. In den vorliegenden Studien ließ sich kein Unterschied in der diagnostischen Güte für die PET/CT und die CT nachweisen.

### **Managementänderungen aufgrund von PET bzw. PET/CT**

In 8 der eingeschlossenen Primärstudien wurde über Managementänderungen berichtet, die in diesem Bericht nur ergänzend dargestellt wurden. Der Prozentsatz der berichteten Managementänderungen reichte von 5 % bis 100 %. Mögliche Gründe für die unterschiedlichen Häufigkeiten von Managementänderungen sind unter anderem unterschiedliche klinische Szenarien (z. B. unterschiedliche Indikationen für die PET-Untersuchung), unterschiedliche Definitionen, was einer Managementänderung entspricht, oder unterschiedliche Arten der Datenerhebung (z. B. theoretische vs. tatsächliche Änderungen). Eine Managementänderung per se kann nicht als Beleg für den Nutzen eines diagnostischen Tests gewertet werden, da nicht alle Managementänderungen mit positiven Auswirkungen für die Patienten verbunden sein müssen. So führte z. B. in der Studie von **Yen 2005** die PET bei 3 Patienten (6 %) zu einer unnötigen Ausdehnung der Neck Dissection. Eine solche rückblickende Bewertung der Managementänderungen fand in den Studien häufig nicht statt und kann bestenfalls nur Hinweise auf den Wert der Managementänderungen geben. Um zu belegen, dass die Managementänderungen, die sich aus den Ergebnissen eines diagnostischen Tests ergeben, auch zu einem Nutzen für den Patienten führen, sind in den meisten Fällen vergleichende Interventionsstudien, möglichst mit randomisiertem Design erforderlich.

## **Fazit**

Für das primäre Staging, das Lymphknotenstaging und die Diagnostik von Fernmetastasen ist ein möglicher Zusatznutzen der PET bzw. PET/CT im Kontext der vorhandenen Testverfahren in der Versorgung weder durch die einzige Nutzenstudie noch durch die aufgefundenen Studien zur diagnostischen Güte belegt. Obwohl eine große Zahl von Testgütestudien den Stellenwert der PET und PET/CT im primären Lymphknotenstaging untersucht hat, ließ sich weder für die Sensitivität noch die Spezifität eine deutliche Verbesserung gegenüber anderen diagnostischen Verfahren erzielen.

Bei der Bewertung des Therapieansprechens hatte die PET in den Einzelstudien tendenziell eine höhere diagnostische Güte als die anderen Technologien mit erheblicher Unsicherheit in den geschätzten Werten. Selbst ein Poolen der 3 Studien mit dem direkten Vergleich zu CT ermöglichte keine Aussage zur Überlegenheit der PET.

Die PET zum Nachweis von Rezidiven erreichte in der eingeschlossenen Meta-Analyse eine hohe Sensitivität und erkannte damit den Großteil der Patienten mit Rezidiv, aber gleichzeitig führte die mäßige Spezifität in der Meta-Analyse zu einer hohen Anzahl falsch positiver Befunde mit weiterem Abklärungsbedarf. Ob die PET bzw. PET/CT der konventionellen Diagnostik überlegen oder unterlegen ist, kann anhand der Ergebnisse nicht zuverlässig beantwortet werden. Hinsichtlich des Vergleichs PET versus kombinierte CT und/oder MRT scheint ein Vorteil der PET bei der Detektion von Rezidiven vorhanden zu sein. Inwieweit ein frühzeitigerer Rezidivnachweis und ggfs. eine entsprechende Behandlung einen Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität und Lebensqualität) hat, muss noch untersucht werden.

Beim unbekanntem Primärtumor ist die PET bzw. PET/CT möglicherweise von Bedeutung, wenn der Tumor nach einer vollständigen Untersuchung mit allen verfügbaren anderen diagnostischen Verfahren nicht lokalisiert werden kann. Der zu erwartende Vorteil ist wegen der heterogenen Studienpopulation und der unterschiedlichen Abklärungsstadien der Patienten (komplette versus inkomplette Abklärung vor der PET bzw. PET/CT) in den Studien nicht (ausreichend) gut fassbar. Ob die Untersuchung mit PET oder PET/CT für die Detektion von unbekanntem Primärtumoren mit einem patienten-relevanten Nutzen verbunden ist, verbleibt gegenwärtig unklar.

## **Forschungsbedarf**

Generell gilt, dass bei der Planung, der Durchführung und der Publikation von diagnostischen Studien unverändert ein erheblicher Verbesserungsbedarf besteht. Bei den Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs besteht für die PET/CT möglicherweise eine Rolle in der Rezidivdiagnostik. Gleiches gilt für die Diagnostik des unbekanntem Primärtumors. Vergleichsstudien mit dem aktuellen diagnostischen Standard sind dabei unerlässlich. Aufgrund der weiten Verbreitung von PET/CT sollten solche Studien mit der fusionierten Technologie durchgeführt werden. Ob eine bestehende höhere diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT auch mit einem



patientenrelevanten Nutzen verbunden ist, kann nur in randomisiert-kontrollierten Studien untersucht werden.

**Schlagwörter:** Positronenemissionstomographie, Computertomographie, Kopf- und Halstumoren, unbekannter Primärtumor, Staging, Rezidiv, Behandlungsresiduen, systematische Übersicht

# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>xv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xx</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xxi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT</b> .....	<b>13</b>
<b>2.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT</b> .....	<b>14</b>
<b>3 Projektbearbeitung</b> .....	<b>15</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>15</b>
<b>3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf</b> .....	<b>16</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>17</b>
<b>4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT</b> .....	<b>19</b>
4.1.1    Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT anhand von Evidenzsynthesen.....	20
4.1.2    Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien.....	20
4.1.2.1    Population.....	20
4.1.2.2    Prüf- und Vergleichsintervention.....	21
4.1.2.3    Zielgrößen.....	21
4.1.2.4    Studientypen.....	22
4.1.2.5    Sonstige Studiencharakteristika.....	22
4.1.2.6    Ein- / Ausschlusskriterien.....	22
<b>4.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT</b> .....	<b>23</b>
4.2.1    Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Evidenzsynthesen.....	24
4.2.1.1    Population.....	24
4.2.1.2    Prüftechnologie, Vergleichstechnologie („Komparator“) und Referenzstandard.....	24
4.2.1.3    Zielgrößen.....	24
4.2.1.4    Den Evidenzsynthesen zugrunde liegende Studientypen.....	25
4.2.1.5    Sonstige Charakteristika.....	25
4.2.1.6    Ein- / Ausschlusskriterien.....	25

4.2.2	Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Primärstudien .....	26
4.2.2.1	Population .....	26
4.2.2.2	Prüftechnologie, Vergleichstechnologie („Komparator“) und Referenzstandard.....	26
4.2.2.3	Zielgrößen .....	26
4.2.2.4	Studientypen.....	27
4.2.2.5	Sonstige Charakteristika .....	27
4.2.2.6	Ein- / Ausschlusskriterien .....	28
<b>4.3</b>	<b>Informationsbeschaffung.....</b>	<b>28</b>
4.3.1	Bibliografische Literaturrecherche .....	28
4.3.2	Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	29
4.3.3	Selektion relevanter Studien und Evidenzsynthesen .....	29
<b>4.4</b>	<b>Informationsbewertung .....</b>	<b>30</b>
4.4.1	Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen.....	30
4.4.2	Bewertung von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte .....	31
4.4.3	Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte ...	31
<b>4.5</b>	<b>Informationssynthese und -analyse .....</b>	<b>33</b>
4.5.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse .....	33
4.5.1.1	Charakterisierung und Darstellung der Ergebnisse von einzelnen (Primär-) Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens .....	34
4.5.1.2	Charakterisierung und Darstellung der Ergebnisse von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte .....	34
4.5.1.3	Charakterisierung und Darstellung der Ergebnisse von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	35
4.5.2	Meta-Analysen.....	35
4.5.3	Sensitivitätsanalyse.....	36
4.5.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	36
<b>4.6</b>	<b>Änderungen der Methodik.....</b>	<b>38</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>39</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>39</b>
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche .....	39
5.1.2	Studienregister .....	41
5.1.3	Anfrage an Autoren / Fachgesellschaften.....	41
5.1.4	Informationen aus den Anhörungsverfahren .....	41
5.1.5	Resultierender Studienpool.....	42
<b>5.2</b>	<b>Ergebnisse zu Kopf- und Halstumoren.....</b>	<b>44</b>
5.2.1	Unterfragestellung: Primäres Staging bei Kopf- und Halstumoren.....	44
5.2.1.1	Eingeschlossene Studien zum primären Staging bei Kopf- und Halstumoren .....	44

5.2.1.2	Studiencharakteristika der Studien zum primären Staging bei Kopf- und Halstumoren .....	46
5.2.1.3	Studien- und Publikationsqualität der Studien zum primären Staging bei Kopf- und Halstumoren.....	58
5.2.1.4	Ergebnisse der Studien zum primären Staging bei Kopf- und Halstumoren .....	61
5.2.1.4.1	Technologievergleiche .....	65
5.2.1.4.2	Sensitivitätsanalysen der Studien zum primären Staging bei Kopf- und Halstumoren .....	68
5.2.1.4.3	Subgruppenanalysen der Studien zum primären Staging bei Kopf- und Halstumoren .....	69
5.2.2	Unterfragestellung: Detektion von zervikalen Lymphknotenmetastasen.....	69
5.2.2.1	Eingeschlossene Studien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen .....	69
5.2.2.2	Studiencharakteristika der Studien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen.....	70
5.2.2.3	Studien- und Publikationsqualität der Studien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen.....	77
5.2.2.4	Ergebnisse der Studien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen .....	83
5.2.2.4.1	Technologievergleiche .....	87
5.2.2.4.2	Sensitivitätsanalysen der Studien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Kopf- und Halstumoren.....	91
5.2.2.4.3	Subgruppenanalysen der Studien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Kopf- und Halstumoren.....	94
5.2.3	Unterfragestellung: PET bzw. PET/CT für die Detektion von Fernmetastasen .....	98
5.2.3.1	Eingeschlossene Studien zur Detektion von Fernmetastasen .....	98
5.2.3.2	Studiencharakteristika der Studien zur Detektion von Fernmetastasen.....	98
5.2.3.3	Studien- und Publikationsqualität der Studien zur Detektion von Fernmetastasen.....	103
5.2.3.4	Ergebnisse der Studien zur Detektion von Fernmetastasen .....	103
5.2.3.4.1	Technologievergleiche .....	106
5.2.3.4.2	Sensitivitätsanalysen der Studien zur Detektion von Fernmetastasen bei Kopf- und Halstumoren.....	107
5.2.3.4.3	Subgruppenanalyse der Studien zur Detektion von Fernmetastasen bei Kopf- und Halstumoren.....	107
5.2.4	Unterfragestellung: PET bzw. PET/CT für die Detektion von Zweittumoren	108
5.2.4.1	Eingeschlossene Studien zur Detektion von Zweittumoren .....	108
5.2.5	Beurteilung des Therapieansprechens bei Kopf- und Halstumoren nach Therapie .....	108
5.2.5.1	Eingeschlossene Studien zur Beurteilung des Therapieansprechens nach Therapie .....	108
5.2.5.2	Studiencharakteristika der Studien zur Beurteilung des Therapieansprechens nach Therapie .....	110

5.2.5.3	Studien- und Publikationsqualität der Studien zur Beurteilung des Therapieansprechens nach Therapie .....	122
5.2.5.4	Ergebnisse der Studien zur Beurteilung des Therapieansprechens nach Therapie .....	125
5.2.5.4.1	Technologievergleiche .....	133
5.2.5.4.2	Sensitivitätsanalysen der Studien zur Beurteilung des Therapieansprechens nach Therapie .....	140
5.2.5.4.3	Subgruppenanalysen der Studien zur Beurteilung des Therapieansprechens nach Therapie .....	140
5.2.6	Fragestellung: PET bzw. PET/CT zum Nachweis von Rezidiven bei begründetem Verdacht.....	142
5.2.6.1	Eingeschlossene Studien zum Nachweis von Rezidiven .....	142
5.2.6.2	Studiencharakteristika der Studien zum Nachweis von Rezidiven.....	143
5.2.6.3	Studien- und Publikationsqualität der Studien zum Nachweis von Rezidiven .....	157
5.2.6.4	Ergebnisse der Studien zum Nachweis von Rezidiven .....	163
5.2.6.4.1	Technologievergleiche .....	173
5.2.6.4.2	Sensitivitätsanalysen der Studien zum Nachweis von Rezidiven .....	178
5.2.6.4.3	Subgruppenanalysen der Studien zum Nachweis von Rezidiven .....	178
5.2.7	Ergebnisse zu Managementänderungen bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren.....	179
<b>5.3</b>	<b>Ergebnisse zu unbekanntem Primärtumor .....</b>	<b>181</b>
5.3.1	Eingeschlossene Studien zur Detektion bei unbekanntem Primärtumoren .....	181
5.3.2	Studiencharakteristika der Studien zur Detektion des Primärtumors.....	181
5.3.3	Studien- und Publikationsqualität der Studien zur Detektion des Primärtumors .....	189
5.3.4	Ergebnisse der Studien zur Detektion des Primärtumors .....	195
5.3.4.1.1	Sensitivitätsanalysen der Studien zur Detektion des unbekanntem Primärtumors .....	203
5.3.4.1.2	Subgruppenanalysen der Studien zur Detektion des unbekanntem Primärtumors .....	203
5.3.4.1.3	Ergebnisse zu Managementänderungen bei Patienten mit unbekanntem Primärtumor .....	209
<b>5.4</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>210</b>
5.4.1	Zusammenfassung der Studien zum primären Staging bei Kopf- und Halstumoren.....	210
5.4.2	Zusammenfassung der Studien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen .....	211
5.4.3	Zusammenfassung der Studien zur Detektion von Fernmetastasen .....	212
5.4.4	Zusammenfassung der Studien zur Detektion von Zweittumoren .....	213
5.4.5	Zusammenfassung der Studien zur Beurteilung des Therapieansprechens nach Therapie .....	213

5.4.6	Zusammenfassung der Studien zum Nachweis von Rezidiven bei Kopf- und Halstumoren.....	214
5.4.7	Zusammenfassung der Studien zur Detektion des Primärtumors bei unbekanntem Primärtumor .....	215
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>217</b>
<b>6.1</b>	<b>Primäre Fragestellung: Verbessert der Einsatz der PET den Krankheitsverlauf bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren bzw. bei Patienten mit unbekanntem Primärtumor? .....</b>	<b>217</b>
6.1.1	Managementänderungen aufgrund von PET bzw. PET/CT .....	218
<b>6.2</b>	<b>Sekundäre Fragestellung: Hat die PET bzw. PET/CT eine bessere diagnostische Güte bei Kopf- und Halstumoren bzw. bei unbekanntem Primärtumoren als die konventionelle Diagnostik?.....</b>	<b>219</b>
6.2.1	Methodische Anmerkungen bei Meta-Analysen von diagnostischen Tests ....	219
6.2.2	Allgemeine methodische Probleme in den Primärstudien zur Bestimmung der diagnostischen Güte.....	219
6.2.3	Primäres Staging bei Kopf- und Halstumoren.....	220
6.2.3.1	Detektion von Lymphknotenmetastasen.....	221
6.2.3.2	Detektion von Fernmetastasen .....	222
6.2.3.3	Detektion von Zweittumoren .....	223
6.2.4	Beurteilung des Therapieansprechens nach Behandlung bei Kopf- und Halstumoren.....	223
6.2.5	Nachweis von Rezidiven bei Kopf- und Halstumoren .....	225
6.2.6	PET zur Detektion eines unbekanntem Primärtumors.....	226
<b>6.3</b>	<b>Strahlentherapie.....</b>	<b>227</b>
<b>6.4</b>	<b>Untersuchte Tumorlokalisationen.....</b>	<b>227</b>
<b>6.5</b>	<b>Empfehlungen in deutschen, europäischen und amerikanischen Leitlinien ....</b>	<b>228</b>
<b>6.6</b>	<b>Laufende Studien zum Nutzen.....</b>	<b>229</b>
<b>6.7</b>	<b>Strahlenschutzüberlegungen.....</b>	<b>230</b>
<b>6.8</b>	<b>Stärken und Grenzen des Berichts .....</b>	<b>232</b>
<b>6.9</b>	<b>Würdigung der Anhörung zum Vorbericht .....</b>	<b>232</b>
6.9.1	Nennung weiterer Studien mit Einschlussforderung.....	233
6.9.2	UICC Klassifikation 2010 .....	239
6.9.3	Definition der Indikation „Kopf- und Halstumore“ .....	239
6.9.4	Differenzierte Aussagen nach Tumorlokalisation .....	240
6.9.5	Studiendesigns Nutzenstudien.....	240
6.9.6	PET bzw. PET/CT für Therapieentscheidungen .....	241
6.9.7	Technologie der PET veraltet.....	241
6.9.8	Informationssynthese.....	241
6.9.9	Interpretation der Ergebnisse.....	242
6.9.10	Laufende Studien.....	242
6.9.11	Darstellung der Ausschlussgründe der im Volltext gescreenten Referenzen..	242

6.9.12	Darstellung des Flowcharts .....	243
6.9.13	Informationsbeschaffung .....	243
6.9.14	Bestrahlungsplanung als Surrogatmarker .....	244
6.9.15	Bearbeitung Indikation „unbekannter Primärtumor“ unvollständig.....	244
6.9.16	Seltene Erkrankungen.....	244
<b>7</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>246</b>
<b>8</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien .....</b>	<b>248</b>
<b>8.1</b>	<b>Eingeschlossene Primärstudie zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens .....</b>	<b>248</b>
<b>8.2</b>	<b>Eingeschlossene Sekundärliteratur .....</b>	<b>248</b>
<b>8.3</b>	<b>Eingeschlossene Primärstudien zur Bewertung der diagnostischen Güte.....</b>	<b>248</b>
<b>9</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>252</b>
<b>Anhang A:</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>268</b>
<b>Anhang B:</b>	<b>Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen.....</b>	<b>273</b>
<b>Anhang C-1:</b>	<b>Bewertung der Qualität der Nutzenstudie.....</b>	<b>390</b>
<b>Anhang C-2:</b>	<b>Bewertung der Qualität von Meta-Analysen und systematischen Reviews.....</b>	<b>391</b>
<b>Anhang D-1:</b>	<b>Bewertung der Qualität von Primärstudien in Evidenzsynthesenen .....</b>	<b>392</b>
<b>Anhang D-2:</b>	<b>Ergebnisse der Qualitätsbewertung von Primärstudien .....</b>	<b>393</b>
<b>Anhang E:</b>	<b>Technische Angaben zur PET-Untersuchung.....</b>	<b>395</b>
<b>Anhang F:</b>	<b>Klassifikationen der AJCC und UICC in der Version von 2002.....</b>	<b>403</b>
<b>Anhang G:</b>	<b>Informationen zu Autorenanfragen .....</b>	<b>406</b>
<b>Anhang H:</b>	<b>Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer .....</b>	<b>407</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Inzidenz und Mortalität pro 100 000 Einwohner und Jahr von Mund- und Rachentumoren sowie Larynx Tumoren in Deutschland 2005-2006 nach Geschlecht (nach Robert Koch-Institut) .....	2
Tabelle 2: Verteilung der häufigsten malignen Kopf- und Halstumorhistologien in den USA von 1999 bis 2001 nach Lokalisation. Mittlere Prozentzahlen für jede Lokalisation nach Davies .....	4
Tabelle 3: Stadieneinteilung für oropharyngeale und hypopharyngeale Tumoren, Tumoren der Nasenhöhle und des Sinus paranasales, Tumoren der Lippe, Mundhöhle, Larynx und der großen Speicheldrüsen nach der Klassifikation der UICC von 2010 .....	7
Tabelle 4: Stadieneinteilung für die nasopharyngealen Tumoren nach der UICC-Klassifikation von 2010 .....	7
Tabelle 5: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren.....	18
Tabelle 6: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden....	19
Tabelle 7: Tabellarische Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT .....	23
Tabelle 8: Tabellarische Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien für Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT.....	26
Tabelle 9: Tabellarische Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Primärstudien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Ergänzungsrecherche) .....	28
Tabelle 10: Studie zur Nutzenbewertung der PET bei Kopf-Hals-Tumoren .....	42
Tabelle 11: Studienpool zur Bewertung der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT bei Kopf- und Halstumoren und bei unbekanntem Primärtumor anhand von systematischen Reviews und Meta-Analysen .....	42
Tabelle 12: Studienpool zur Bewertung der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT bei Kopf- und Halstumoren und bei unbekanntem Primärtumor anhand von Primärstudien..	43
Tabelle 13: Übersicht der Studien zur PET bzw. PET/CT bei Kopf- und Halstumoren und bei unbekanntem Primärtumor .....	44
Tabelle 14: Übersicht über die eingeschlossenen Studien zur Fragestellung PET bzw. PET/CT und zu den gefundenen Vergleichstechnologien für das primäre Staging von Kopf- und Halstumoren.....	45
Tabelle 15: Studiencharakteristika der Nutzenstudie zum primären Staging von Kopf-Hals-Tumoren.....	47
Tabelle 16: Ein- und Ausschlusskriterien der Interventions- und Kontrollgruppe .....	48
Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulation in der Nutzenstudie zum Staging bei Kopf-Hals-Tumoren .....	49



Tabelle 18: Studiencharakteristika der Primärstudien zum primären Staging von Kopf-Hals-Tumoren.....	53
Tabelle 19: Untersuchte diagnostische Tests und Referenzstandards der Primärstudien zum Staging bei Kopf-Hals-Tumoren .....	54
Tabelle 20: Kriterien für die Beurteilung der PET-Scans .....	55
Tabelle 21: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten in Primärstudien zum Staging des Primärtumors bei Kopf- und Halstumoren .....	56
Tabelle 22: Ergebnisse der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	59
Tabelle 23: Ergebnisse der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene .....	59
Tabelle 24: Ergebnisse der Nutzenstudie zum Staging bei Kopf-Hals-Tumoren .....	62
Tabelle 25: Resultate aus Primärstudien zur diagnostischen Güte beim Staging des Primärtumors bei Kopf- und Halstumoren.....	64
Tabelle 26: Resultate aus Primärstudien zum korrekten Staging, Über- und Unterstaging des Primärtumors bei Kopf- und Halstumoren .....	65
Tabelle 27: Übersicht über die eingeschlossenen Studien zur Fragestellung PET bzw. PET/CT für die Detektion von Lymphknotenmetastasen .....	69
Tabelle 28: Studiencharakteristika der Meta-Analyse Kyzas 2008 und der darin eingeschlossenen Primärstudien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Kopf- und Halstumoren .....	71
Tabelle 29: Studiencharakteristika der Primärstudien zum primären Lymphknotenstaging von Kopf-Hals-Tumoren .....	73
Tabelle 30: Untersuchte diagnostische Tests und Referenzstandards der Primärstudien zum primären Lymphknotenstaging von Kopf-Hals-Tumoren.....	74
Tabelle 31: Kriterien für die Beurteilung der PET bzw. PET/CT, PET/MRT.....	75
Tabelle 32: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten in Primärstudien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Kopf- und Halstumoren .....	76
Tabelle 33: Methodik der Meta-Analyse zur Detektion von Lymphknotenmetastasen beim primären Staging von Kopf- und Halstumoren .....	78
Tabelle 34: Ergebnisse der methodischen Bewertung der eingeschlossenen Primärstudien und der Meta-Analyse zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Kopf- und Halstumoren .....	81
Tabelle 35: Zusammenfassung der Resultate zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Kopf- und Halstumoren.....	84
Tabelle 36: Resultate aus Primärstudien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Kopf- und Halstumoren.....	86
Tabelle 37: Vergleich der Ergebnisse der Meta-Analyse in Abhängigkeit von der Bezugsgröße .....	93
Tabelle 38: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Meta-Analyse zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Kopf- und Halstumoren.....	96

Tabelle 39: Übersicht über die eingeschlossenen Studien zur Fragestellung PET bzw. PET/CT für die Detektion von Fernmetastasen .....	98
Tabelle 40: Studiencharakteristika der Nutzenstudie zur Detektion von Fernmetastasen .....	100
Tabelle 41: Untersuchte diagnostische Tests und Referenzstandards der Primärstudien zur Detektion von Fernmetastasen .....	100
Tabelle 42: Kriterien für die Beurteilung der PET-Scans .....	101
Tabelle 43: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten in Primärstudien zur Detektion von Fernmetastasen .....	102
Tabelle 44: Resultate aus Primärstudien zur diagnostischen Güte für die Detektion von Fernmetastasen .....	105
Tabelle 45: Übersicht über die eingeschlossenen Studien zur Fragestellung PET bzw. PET/CT für die Detektion von Zweitumoren.....	108
Tabelle 46: Übersicht über die eingeschlossenen Studien zur Fragestellung PET bzw. PET/CT zur Beurteilung des Therapieansprechens .....	109
Tabelle 47: Studiencharakteristika der Primärstudien zur Beurteilung des Therapieansprechens .....	114
Tabelle 48: Untersuchte diagnostische Tests und Referenzstandards in den Primärstudien zur Beurteilung des Therapieansprechens .....	116
Tabelle 49: Kriterien für die Beurteilung der PET bzw. PET/CT in den Primärstudien zur Beurteilung des Therapieansprechens .....	118
Tabelle 50: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten in den Primärstudien zum Therapieansprechen bei Kopf- und Halstumoren.....	119
Tabelle 51: Resultate aus Primärstudien zum Therapieansprechen bei Kopf- und Halstumoren .....	128
Tabelle 52: Resultate aus Primärstudien zum Staging bei der Beurteilung des Therapieansprechens/Rezidivs bei Kopf- und Halstumoren .....	132
Tabelle 53: Resultate aus Primärstudien zum Survival bei der Beurteilung des Therapieansprechens bei Kopf- und Halstumoren .....	132
Tabelle 54: Übersicht über die eingeschlossenen Studien zur Fragestellung PET oder PET/CT beim Verdacht auf ein Rezidiv bei Kopf- und Halstumoren .....	142
Tabelle 55: Studiencharakteristika der Meta-Analyse und der darin eingeschlossenen Primärstudien zur Detektion von Rezidiven bei Kopf- und Halstumoren .....	144
Tabelle 56: Studiencharakteristika der Primärstudien bei Verdacht auf ein Rezidiv .....	148
Tabelle 57: Untersuchte diagnostische Tests und Referenzstandards der Primärstudien zum Verdacht auf ein Rezidiv .....	150
Tabelle 58: Kriterien für die Beurteilung der PET-Scans .....	151
Tabelle 59: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten in den Primärstudien zur Rezidivsuche bei Kopf- und Halstumoren .....	153
Tabelle 60: Methodik der Meta-Analyse zur Detektion von Rezidiven bei Kopf- und Halstumoren .....	158

Tabelle 61: Ergebnisse der methodischen Bewertung der eingeschlossenen Primärstudien und der Meta-Analyse zur Detektion von Rezidiven bei Kopf- und Halstumoren .....	160
Tabelle 62: Resultate aus den Primärstudien der Meta-Analyse zu Kopf- und Halstumoren	165
Tabelle 63: Zusammenfassung der Resultate zur Detektion von Rezidiven bei Kopf- und Halstumoren nach Meta-Analyse .....	166
Tabelle 64: Resultate aus den Primärstudien zur Rezidivsuche bei Kopf- und Halstumoren	169
Tabelle 65: Angaben zu Managementänderungen in den eingeschlossenen Studien zu Kopf- und Halstumoren.....	180
Tabelle 66: Übersicht über die eingeschlossenen Studien zur Fragestellung PET bzw. PET/CT bei unbekanntem Primärtumor.....	181
Tabelle 67: Studiencharakteristika der Meta-Analysen und der darin eingeschlossenen Primärstudien zu unbekanntem Primärtumor.....	184
Tabelle 68: Studiencharakteristika der Primärstudie zu unbekanntem Primärtumor.....	187
Tabelle 69: Untersuchte diagnostische Tests und Referenzstandards der eingeschlossenen Primärstudie zu unbekanntem Primärtumor aus der Ergänzungsrecherche.....	187
Tabelle 70: Kriterien für die Beurteilung des PET-Scans in der Primärstudie zu unbekanntem Primärtumor aus der Ergänzungsrecherche .....	187
Tabelle 71: Charakterisierung der Patienten in der Primärstudie zu unbekanntem Primärtumor aus der Ergänzungsrecherche.....	188
Tabelle 72: Methodik der Meta-Analysen zur Detektion des Primärtumors bei unbekanntem Primärtumor .....	190
Tabelle 73: Ergebnisse der methodischen Bewertung der eingeschlossenen Studien und der Meta-Analyse zur Detektion des Primärtumors bei unbekanntem Primärtumor .....	193
Tabelle 74: Resultate aus den Primärstudien der Meta-Analysen zu unbekanntem Primärtumor .....	197
Tabelle 75: Zusammenfassung der Resultate der Meta-Analysen zu unbekanntem Primärtumor .....	200
Tabelle 76: Resultate der Primärstudien zu unbekanntem Primärtumor.....	202
Tabelle 77: Ergebnisse der Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen der Meta-Analysen zur Detektion des Primärtumors bei unbekanntem Primärtumor .....	206
Tabelle 78: Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht .....	233
Tabelle 79: Ergebnisse der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	390
Tabelle 80: Ergebnisse der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene ...	390
Tabelle 81: Oxman und Guyatt-Kriterien .....	391
Tabelle 82: Ergebnisse der Qualitätsbewertung der Meta-Analysen .....	391
Tabelle 83: QUADAS-Kriterien zur Qualitätsbewertung von Primärstudien in Evidenzsynthesen .....	392
Tabelle 84: Bewertung der eingeschlossenen Studien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte von PET bzw. PET/CT.....	393

Tabelle 85: Technische Angaben zur PET oder PET/CT Untersuchung bei Kopf- und Halstumoren .....	395
Tabelle 86: Technische Angaben zur PET-Untersuchung bei unbekanntem Primärtumor ...	402
Tabelle 87: Stadieneinteilung für die nasopharyngealen Tumoren nach der Klassifikation des America Joint Committee on Cancer (AJCC) von 2002 .....	403
Tabelle 88: Stadieneinteilung für labiale, orale, oropharyngeale, hypopharyngeale, laryngeale Tumoren, Tumoren der Speicheldrüsen, der Nasenhöhle und des paranasalen Sinus nach der Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) von 2002	403
Tabelle 89: Stadieneinteilung für die nasopharyngealen Tumoren nach der UICC-Klassifikation von 2002 .....	404
Tabelle 90: Stadieneinteilung für labiale, orale, oropharyngeale, hypopharyngeale, laryngeale Tumoren, Tumoren der Nasenhöhle und des paranasalen Sinus nach der UICC-Klassifikation von 2002.....	404
Tabelle 91: Stadieneinteilung für die Tumoren der großen Speicheldrüsen nach der UICC-Klassifikation von 2002 .....	405

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool.....	40
Abbildung 2: Meta-Analyse: Therapieansprechen, direkter Vergleich PET versus CT .....	138
Abbildung 3: Meta-Analyse: Rezidive, direkter Vergleich PET versus CT/MRT .....	176

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
18-FDG	18-Fluordeoxyglukose
18-FDG-PET	Positronenemissionstomographie, durchgeführt mit Fluordeoxyglukose
A. carotis externa	Arteria carotis externa (äußere Halsschlagader)
Abschn.	Abschnitt
Adeno-Ca	Adenokarzinom
AUC	Area under the curve
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Computertomographie
CT+MRT	CT und MRT
CT/MRT	Kombinationstest aus CT und/oder MRT
CWU	Conventional Work-up
DOR	diagnostisches Odds Ratio
EMBASE	Excerpta Medica Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LK	Lymphknoten
m/w	männlich/weiblich
MA	Meta-Analyse
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
Min	Minuten
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
N	Patientenzahl
N. hypoglossus	Nervus hypoglossus (XII Hirnnerv)
n. g.	nicht genannt
n. r.	nicht relevant

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NPV	negativer prädiktiver Wert
OR	Odds Ratio
Pat.	Patienten
PEK	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Integration von PET (Positronenemissionstomographie) und CT (Computertomographie) in einem Untersuchungsgerät
PET+CT, MRT...	PET und CT, MRT oder andere Technologie Seite an Seite, d.h. die Messungen wurden mit 2 verschiedenen Geräten vorgenommen und die Bilder nebeneinander befundet, jedoch nicht maschinell fusioniert
PET+CT, MRT...(fus.)	nachträglich fusionierte Bildgebung mit PET und CT, MRT oder anderer Technologie an verschiedenen Geräten
pos.	positiv
PPV	positiver prädiktiver Wert
PS	Primärstudie
PS Gesamt	Gesamtzahl der in den SR eingeschlossenen Studien
PT	Primärtumor
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
Ref	Referenz
relatives DOR	relatives diagnostisches Odds Ratio= $\frac{DOR_{Subgruppe\_1}}{DOR_{Subgruppe\_2}}$
ROC	receiver operating curve
s.	siehe
SD	Standardabweichung
SN	Sensitivität
SP	Spezifität
SUV	Standardized Uptake Value
UPT	unbekannter Primärtumor
US-FNA	Ultraschall mit Feinnadelaspiration
vs.	versus
z. T.	zum Teil

## 1 Hintergrund

### Definition des Krankheitsbildes

Bei Kopf- und Halstumoren handelt es sich um eine Gruppe von Tumoren, die von sehr unterschiedlichen Ursprungszellen abstammen können und deren Gemeinsamkeit zum Teil nur in der anatomischen Lokalisation liegt [1]. Für diesen Bericht werden maligne Tumoren der Lippe, Mundhöhle, Pharynx, Larynx, Speicheldrüsen und des sinonasalen Bereiches zu den Kopf- und Halstumoren gezählt. Zusätzlich behandelt dieser Bericht die unbekannt Primärtumoren, insbesondere mit zervikaler metastastischer Adenopathie (Halslymphknotenmetastasen) (s. auch Abschnitt 4.1.2.1 für Details).

Bei den meisten Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich dominiert das Plattenepithelkarzinom [2-5], das auch bei diesem Bericht vor allen Dingen berücksichtigt werden konnte. Es gehören aber auch so unterschiedliche Tumoren wie mukoepidermoide Karzinome und Ästhesioneuroblastome dazu [1].

### Epidemiologie und individuelle Krankheitslast

Die malignen Kopf- und Halstumoren sind weltweit die fünfthäufigsten Tumoren [5,6]. Zwei Drittel der Fälle treten in Entwicklungsländern auf [4]. Die Zahl der jährlichen Tumorneuerkrankungen in der „Mundhöhle oder im Rachen“ ist in Deutschland bei Männern fast 3-mal so hoch wie bei Frauen (siehe Tabelle 1), bei Larynxtumoren ist die Inzidenz bei Männern etwa 8-mal so hoch wie bei Frauen [7]. Die Daten der Landeskrebsregister zeigen aktuelle Überlebensraten für Larynxtumoren bei Männern zwischen 58 % und 76 %.<sup>1</sup> Angaben zu den Überlebensraten der Frauen fehlen. Für die anderen Tumoren im Mund- und Rachenbereich liegt die 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland für Männer zwischen 36 % und 45 % und für Frauen zwischen 50 % und 63 %. Die in der Gruppe „Krebserkrankungen der Mundhöhle und des Rachens“ zusammengefassten Tumoren unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihrer Lokalisation, Histologie und Prognose [7].

---

<sup>1</sup> Aus dem betreffenden Abschnitt des RKI-Berichts geht nicht eindeutig hervor, dass es sich hier um 5-Jahres-Überlebensraten handelt. Da allerdings entsprechende Angaben zu anderen Indikationen immer als 5-Jahres-Überlebensraten gekennzeichnet wurden, kann in diesem Fall auch davon ausgegangen werden, dass diese Daten verwendet wurden.



Tabelle 1: Inzidenz und Mortalität pro 100 000 Einwohner und Jahr von Mund- und Rachentumoren sowie Larynxtumoren in Deutschland 2005-2006 nach Geschlecht (nach Robert Koch-Institut) [7]

Erkrankung	Männer		Frauen	
	Inzidenz	Mortalitätsrate, standardisiert für Europa	Inzidenz	Mortalitätsrate, standardisiert für Europa
Mund- und Rachentumoren	19,7	7,4	7,0	1,7
Larynxtumoren	8,5	2,6	1,1	0,4

Davies et al. untersuchten die Inzidenz je nach Histologie und Lokalisation im Kopf-Hals-Bereich für den Zeitraum 1975 bis 2001 in den USA anhand der Daten aus dem National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)-Programm. Ihre Definition von Kopf- und Halstumoren umfasste alle Tumoren von den Schleimhäuten des aerodigestiven Traktes. Zusätzlich schlossen sie Tumoren der Schilddrüse, der Nebenschilddrüsen, der Speicheldrüsen, der Maxilla, der Mandibula, der Temporalknochen sowie der inneren Weichteile wie Gefäße, Nerven, Lymphknoten und Bindegewebe mit ein. Augen- und Hirntumoren sowie primäre Hauttumoren schlossen sie aus.

Die zweit-, dritt- und vierthäufigsten Tumorlokalisation in der Studie von Davies et al. waren relevant für diesen Bericht: Larynx (15 %), oropharyngeale Mukosa (12 %) und Zunge (10 %). Wie aus der Tabelle 2 ersichtlich, war das Plattenepithelkarzinom in den meisten Lokalisationen der häufigste maligne Tumor [1]. Im Bereich der Kieferhöhlen und Speicheldrüsen findet sich ein relativ weites Spektrum an Tumoren, wobei die Verteilung je nach betroffener Speicheldrüse unterschiedlich ist [1]. Die Definition der Tumorlokalisation anhand der ICD-0-3-Einteilung (Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie) [8] in der Studie Davies et al. [1] entspricht nicht immer der TNM-Klassifikation. So werden einerseits Bereiche, die nach der TNM-Klassifikation zusammengefasst werden, in separaten Gruppen aufgeführt (z. B. Zunge, Lippe und Mund) und andererseits Lokalisationen, die nach TNM-Klassifikation getrennt werden (z. B. Mund und Oropharynx), in einer Gruppe zusammengefasst.

### **Ursache des Gesundheitsproblems bzw. der Erkrankung**

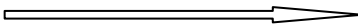
Die Tumoren in der Kopf-Hals-Region sind oft durch vermeidbare Expositionen zumindest mitbedingt. Wichtige Risikofaktoren sind Rauchen, Alkoholkonsum und oraler Genuss von Tabak (Kautabak). Holzstaub, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und, bei einigen Tumorarten, Virusinfekte (z. B. humanes Papilloma-Virus [HPV], Epstein-Barr-Virus [EBV]) sind weitere mögliche Risikofaktoren [1,4-7,9-13]. Starke Raucher haben, verglichen mit Nichtrauchern, ein 5- bis 25-fach erhöhtes Risiko, Kopf- und Halstumoren zu entwickeln. Alkoholkonsum erhöht dieses Risiko nochmals, wobei der Effekt vermutlich nicht nur additiv

ist, sondern potenziert wird [4,5,10,11]. Das HPV wird mit oropharyngealen Tumoren assoziiert. Die Patienten sind tendenziell jünger. Es gibt Hinweise, dass HPV-assoziierte Kopf- und Halstumoren eine bessere Prognose – insbesondere bei Patienten, die nicht rauchen oder Alkohol trinken – haben könnten [6,9-11].

Nasopharyngeale Tumoren und Tumoren der Speicheldrüsen unterscheiden sich in ihrer Ätiologie von den klassischen Kopf- und Halstumoren [9,14]. Das EBV ist ein Risikofaktor für nasopharyngeale Karzinome [4,13].

Bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren besteht lebenslang ein erhöhtes Risiko für Zweittumoren im Kopf-Hals-Bereich [5,6,11,14]. Slaughter et al. gingen davon aus, dass das orale Epithel durch Karzinogenexposition für die Entwicklung von Tumoren prädisponiert wird, und prägten dafür den Begriff der „field cancerization“ [10,11]. Das kumulative Risiko für Zweitneoplasien nach Kopf- und Halstumoren (außer Speicheldrüsentumoren und Tumoren des Nasopharynx) liegt einer Studie zufolge nach 20 Jahren bei 36 %. Dies schloss sowohl Zweittumoren im Kopf-Hals-Bereich als auch andere tabakassoziierte Tumoren mit ein. Tumoren, die an der gleichen Lokalisation wie der Primärtumor auftraten, wurden dabei nicht berücksichtigt, da sie in den verschiedenen Tumorregistern nicht konsistent berichtet wurden [14].

Tabelle 2: Verteilung der häufigsten malignen Kopf- und Halstumorphologien in den USA von 1999 bis 2001 nach Lokalisation. Mittlere Prozentzahlen für jede Lokalisation nach Davies [1]\*

Lokalisation	am häufigsten  am wenigsten häufig				
Lippe	Plattenepithelkarzinom	Andere Adenokarzinome	Mukoepidermoides Karzinom	Adenoidzystisches Karzinom	Lymphom
	93,6	2,8	1,4	1,0	0,1
Zunge	Plattenepithelkarzinom	Lymphom	Mukoepidermoides Karzinom	Adenoidzystisches Karzinom	Andere Adenokarzinome
	93,2	3,4	1,0	0,6	0,2
Tonsillen	Plattenepithelkarzinom	Lymphom	Basaloid	Plasmozytom	Undifferenziertes Karzinom
	84,8	13,8	0,3	0,3	0,3
Oropharyngeale Mukosa	Plattenepithelkarzinom	Mukoepidermoides Karzinom	Lymphom	Andere Adenokarzinome	Adenoidzystisches Karzinom
	81,6	5,5	3,8	3,2	2,1
Nase	Plattenepithelkarzinom	Lymphom	Undifferenziertes Karzinom	Ästhesioneuroblastom	Andere Adenokarzinome
	56,8	13,6	7,5	3,6	3,5
Sinus paranasales	Plattenepithelkarzinom	Lymphom	Andere Adenokarzinome	Adenoidzystisches Karzinom	Ästhesioneuroblastom
	38,5	20,7	11,4	5,9	4,5
Hypopharynx	Plattenepithelkarzinom	Lymphom	Andere Adenokarzinome	Adenoidzystisches Karzinom	-
	96,3	0,5	0,5	0,3	-
Larynx und Trachea	Plattenepithelkarzinom	Epitheliale Neoplasien und komplexe epitheliale Neoplasien	Andere Adenokarzinome	Adenoidzystisches Karzinom	Lymphom
	97,4	1,0	0,5	0,2	0,2
Speicheldrüsen	Mukoepidermoides Karzinom	Lymphom	Plattenepithelkarzinom	Andere Adenokarzinome	Azinäres Adenokarzinom
	21,7	17,2	16,1	12,8	10,3
* Es sind hier nur die für den Bericht relevanten Lokalisationen aufgeführt; es sind nur die 5 häufigsten Histologien für jede Lokalisation dargestellt.					

## **Unbekannte Primärtumoren**

Die meisten Patienten, die älter als 40 Jahre sind und sich mit einer Raumforderung am Hals präsentieren, haben laut NCCN-Leitlinien einen metastatischen Tumor [15]. Der Primärtumor wird meist im Rahmen der Abklärungen im Kopf-Hals-Bereich gefunden. Bestätigt die Histologie das Vorliegen einer Metastase, ohne dass der Primärtumor im Rahmen der Routinediagnostik gefunden wird, ist die Definition eines unbekanntes Primärtumors oder CUP (cancer of unknown primary site) erfüllt [16]. Bei Patienten mit CUP findet sich der Primärtumor auch im weiteren Verlauf meist nicht [15]. Unbekannte Primärtumoren machen zwischen 2 und 5 % aller Tumoren im Kopf-Hals-Bereich aus [4,16].

## **Verlauf der Erkrankung (natürlicher Verlauf)**

Das mediane Erkrankungsalter liegt für Plattenepithelkarzinome bei ca. 60 Jahren, aber die Inzidenz bei jüngeren Patienten (< 40 Jahre) scheint zuzunehmen [5,6,9]. Die Symptome variieren je nach Lokalisation und Stadium des Tumors [4,10]. In den frühen Stadien haben die Patienten z. T. unspezifische Symptome oder können asymptomatisch sein und der Befund wird durch Zufall erhoben [4,6,9,10].

Patienten mit nasopharyngealen Karzinomen können sich mit Nasenbluten, Nasenobstruktion, Ausfluss, Tinnitus, Schwerhörigkeit, Raumforderungen am Hals und zum Teil mit Kopfschmerzen, Doppeltsehen, Schmerzen oder verringerter Sensibilität im Gesicht präsentieren [4,10,17].

Orale und / oder oropharyngeale Tumoren können insbesondere unspezifische Schmerzen, nicht heilende Ulzera, lockere Zähne, Blutungen, Dysarthrie, Dysphagie, Odynophagie, Otagie, Raumforderungen an der Stelle des Primärtumors oder zervikale Lymphknotenmetastasen verursachen. Es werden auch Nervenläsionen durch die Tumoren beschrieben [4,6]. Patienten mit Tumoren im Hypopharynx präsentieren sich häufig erst spät im Krankheitsverlauf mit Dysphagie, Otagie, Heiserkeit und oft mit zervikalen Lymphknotenmetastasen [4].

Die Symptomatik von Larynxtumoren hängt von der genauen Lokalisation des Befalls ab. Tumoren der Glottis verursachen Heiserkeit und in fortgeschrittenen Stadien gelegentlich Kurzatmigkeit und werden meist frühzeitig entdeckt [4,10]. Supraglottische Tumoren werden erst in einem späteren Stadium entdeckt und es finden sich meist schon Metastasen am Hals. Sie können auch mit Schmerzen, Otagie, Dysphagie oder Dysphonie verbunden sein [4,10].

Fernmetastasen bei Kopf- und Halstumoren treten am häufigsten in der Lunge, aber auch in mediastinalen Lymphknoten, der Leber und den Knochen auf [6,9,10,18]. Patienten mit z. B. Lungenmetastasen eines oralen Plattenepithelkarzinoms haben eine mittlere Überlebenszeit von 8,9 Monaten [6]. Je nach Histologie sind die Prognose und die Tendenz zu metastasieren bei den Speicheldrüsentumoren unterschiedlich. Nasopharyngeale Tumoren metastasieren von den Kopf- und Halstumoren am häufigsten [15].

Unbekannte Primärtumoren mit Erstmanifestation im Kopf-Hals-Bereich präsentieren sich meist als Raumforderung im oberen oder mittleren Halsbereich [4].

### **Klassifikationsschemata**

Die Tumoren werden nach der TNM-Klassifikation in Stadien eingeteilt. Dabei werden 2 Klassifikationen unterschieden: cTNM, was der klinischen Klassifikation vor einer Behandlung entspricht, und pTNM, was der histopathologischen Klassifikation nach der Operation entspricht. Mit der Veröffentlichung der 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren [19] sind die Klassifikationsschemata der UICC und der AJCC nun vollkommen identisch. In den Tabellen 3 – 6 werden die Klassifikationen für die entsprechenden Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich aufgeführt. Da in den vorhandenen Studien teilweise noch ältere Klassifikationsschemata verwendet wurden, sind die Auflagen aus dem Jahr 2002 von der UICC und der AJCC in Anhang F zusätzlich aufgeführt. Eine differenziertere Klassifikation ist anhand einer zusätzlichen Einteilung nach histopathologischem Grading, Infiltration der Lymphbahnen, Infiltration der Venen sowie An- oder Abwesenheit von Resttumoren nach Behandlung möglich [20].

Im Allgemeinen beträgt die Überlebensrate für Patienten mit Kopf- und Halstumoren im Stadium III oder IV nach der AJCC-Klassifikation weniger als 50 % der Überlebensrate von Patienten mit frühen Tumorstadien [15].

Tabelle 3: Stadieneinteilung für oropharyngeale und hypopharyngeale Tumoren, Tumoren der Nasenhöhle und des Sinus paranasales, Tumoren der Lippe, Mundhöhle, Larynx und der großen Speicheldrüsen nach der Klassifikation der UICC von 2010 [19]

Stadium	Primärtumor <sup>a</sup>	Regionaler Lymphknotenbefall	Fernmetastasen
0 <sup>b</sup>	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
III	T <sub>1-3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IV A	T <sub>4a</sub>	N <sub>0-1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1-4a</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
IV B	Jedes Primärtumorstadium	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4b</sub>	Jedes Lymphknotenstadium	M <sub>0</sub>
IV C	Jedes Primärtumorstadium	Jedes Lymphknotenstadium	M <sub>1</sub>
is: in situ			
a: Je nach Lokalisation des Primärtumors unterscheidet sich diese Definition.			
b: Bei den Speicheldrüsen gibt es kein Stadium 0.			

Tabelle 4: Stadieneinteilung für die nasopharyngealen Tumoren nach der UICC-Klassifikation von 2010 [19]

Stadium	Primärtumor	Regionaler Lymphknotenbefall	Fernmetastasen
0	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II	T <sub>1</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2</sub>	N <sub>0-1</sub>	M <sub>0</sub>
III	T <sub>1-2</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>0-2</sub>	M <sub>0</sub>
IV A	T <sub>4</sub>	N <sub>0-2</sub>	M <sub>0</sub>
IV B	Jedes Primärtumorstadium	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
IV C	Jedes Primärtumorstadium	Jedes Lymphknotenstadium	M <sub>1</sub>
is: in situ			

## Diagnostische Verfahren

Die folgenden Empfehlungen werden hier kurz präsentiert:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN, USA)[15] zu malignen Kopf- und Halstumoren
- European Society for Medical Oncology (ESMO) [3,21,22] zu Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches, malignen nasopharyngealen Tumoren und unbekanntem Primärtumoren
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, Großbritannien) zu unbekanntem Primärtumor [23]
- Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) [24,25] zu Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes und Speicheldrüsentumoren

Die Beurteilung der Evidenz erfolgte in den NCCN-Leitlinien nach den „NCCN-Kategorien für Evidenz“ sowie nach Konsens und in den ESMO-Leitlinien nach den Graden der Evidenz und Graden der Empfehlung der American Society of Oncology (hier nicht aufgeführt). In der NICE-Leitlinie erfolgte die Beurteilung nach den Graden der Evidenz sowie nach Konsens. Die Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft beruhen auf einem Konsens: Jegliche Angaben des Grades der Evidenz für die jeweiligen Empfehlungen oder die Literatur fehlen.

Neben der Anamnese, der klinischen Untersuchung und – nach den deutschen Leitlinien – Ultraschall sollten alle Tumoren bioptisch untersucht werden [15,24,25]. Abhängig von der Histologie und Lokalisation des Primärtumors werden weitere Abklärungen wie z. B. virologische Untersuchungen, Endoskopien und die Untersuchungen der Sprache empfohlen [15,24].

Auch die empfohlene Bildgebung ist unterschiedlich, je nach befallenem Areal im Kopf-Hals-Bereich. Eine Bildgebung des Thorax wird sehr häufig und Panoramaaufnahmen des Kiefers bei Tumoren der Mundhöhle, des Oropharynx und der Lippe bei entsprechender Indikation empfohlen [15]. Die DKG empfiehlt die Panoramaaufnahmen des Kiefers nur in Einzelfällen bei Tumoren der Mundhöhle und der Lippe [25].

### Konventionelle Bildgebung: CT und MRT

In den Leitlinien des NCCN von 2010 wird bei allen Tumoren für das Staging eine Bildgebung mit CT (Computertomographie) und / oder MRT (Magnetresonanztomographie) empfohlen. Die zu untersuchenden Regionen unterscheiden sich je nach Tumorlokalisierung etwas, jedoch wird meistens eine CT und/oder MRT des Primärtumors und des Halsbereiches empfohlen [15]. Die ESMO empfiehlt für Tumoren des Nasopharynx und für das Plattenepithelkarzinom des Kopfes und des Halses routinemäßig eine Bildgebung mit CT

oder MRT beim Staging [3,21]. Beim Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich könne eine Thorax-CT durchgeführt werden, um Lungenmetastasen auszuschließen [3].

Die Leitlinien der DKG empfehlen bei allen Lokalisationen außer den Speicheldrüsen, dass entweder ein Röntgenthorax oder eine CT bzw. MRT des Thorax durchgeführt werden sollte. Beim Lippen-, Mundhöhlen-, Oropharynx- und Larynxkarzinom wird empfohlen, eine CT oder MRT nur in Einzelfällen durchzuführen. Dagegen wird beim Nasopharynxkarzinom die Durchführung einer CT des Schädels und des Halses und beim CUP-Syndrom eine MRT und / oder eine CT des Kopf-Hals-Bereiches als notwendig erachtet [24,25].

Für die Nachbeobachtung empfehlen die NCCN-Leitlinien eine Bildgebung; allerdings bei Tumoren des Oropharynx, Hypopharynx, Nasopharynx und Larynx nur bei fortgeschrittenen Stadien (T 3-4 oder N 2-3) [15].

Laut ESMO soll das Therapieansprechen beim Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich mit der gleichen Technologie (CT oder MRT) wie beim Staging untersucht werden. Bei der Nachbeobachtung soll eine radiologische Bildgebung bei Verdacht auf ein Rezidiv eingeschlossen werden [3].

Die DKG empfiehlt eine Bildgebung des Thorax (CT, MRT oder Röntgen) als notwendige Diagnostik bei Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches [24].

Für die diagnostische Abklärung eines unbekanntes Primärtumors (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom oder anaplastischer epithelialer Tumor) empfiehlt die NCCN-Leitlinie eine CT oder MRT von der Schädelbasis bis zur oberen Brustkorböffnung [15]. Die ESMO und NICE-Leitlinie empfehlen für alle Patienten mit einem unbekanntes Primärtumor eine CT [22,23].

### **PET und PET/CT**

Das NCCN erwähnt die PET/CT zum Staging bei folgenden Indikationen:

Bei fortgeschrittenen Tumoren der Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Nasopharynx und des Larynx (TNM-Stadium III-IV) sollte eine Untersuchung mit PET/CT in Erwägung gezogen werden [15].

Beim CUP sollte eine PET/CT nur durchgeführt werden, wenn mit den anderen Tests kein Primärtumor identifiziert werden konnte. Laut ESMO-Leitlinien kann die PET/CT die konventionellen Abklärungen für Fernmetastasen bei nasopharyngealen Tumoren ersetzen [21]. Wenn die PET bei Kopf-Hals-Tumoren für das Follow-up nach Strahlen- oder Chemoradiotherapie genutzt wird, dann empfehlen die NCCN-Leitlinien, die PET-Untersuchung frühestens 12 Wochen nach Therapieende durchzuführen, um die Rate der falsch positiven Befunde zu reduzieren [15]



Die DKG bezeichnet die PET bei Karzinomen aller Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich in Einzelfällen als nützlich [24].

Gründe für eine falsch negative PET bei Kopf- und Halstumoren sind fehlende Fluor-Deoxy-Glukose (FDG)-Avidität des Tumors, zu kleines Tumolvolumen, zu frühe Bildgebung nach Strahlentherapie oder Chemotherapie und Tumoren in Strukturen mit physiologisch erhöhtem Stoffwechsel [2]. Nach Strahlentherapie kann die PET jedoch auch falsch positiv sein [26]. Als weitere Ursachen für falsch positive PET-Befunde im Kopf-Hals-Bereich werden Infektionen, Strukturen mit physiologischerweise erhöhtem Metabolismus wie Tonsillen und Speicheldrüsen, reaktive Lymphknoten, braunes Fett und nicht infektiöse Entzündungsreaktionen innerhalb von 4 bis 6 Monaten nach Operation (Flare-Phänomen) beschrieben. Auch in den Muskeln der Mundhöhle, des Halses und des Larynx sowie der Kaumuskulatur kann eine erhöhte FDG-Aufnahme auftreten [2,27,28]. Zahnfüllungen und -implantate mit Metall können die Bildqualität bei der PET/CT verschlechtern, die gemessenen FDG-Konzentrationen im Gewebe neben dem Metall beeinflussen und so zu falsch positiven Befunden führen [28].

### **Derzeit übliche Therapiepraxis**

Therapieziele bei der Entwicklung von Therapieschemata für Kopf- und Halstumoren sind neben der Heilung der Erhalt der Funktion, eine Reduktion der Therapienebenwirkungen und ein kosmetisch zufriedenstellendes Ergebnis [4,6,9-11,17].

Die Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren ist komplex und sollte bevorzugt von einem multidisziplinären Team durchgeführt werden [3,4,11,15,24,29]. Eine differenzierte Abhandlung der Behandlungsschemata sprengt den Rahmen dieser Übersicht, da sich die Behandlung je nach Tumorart, Grading, Stadium, Lokalisation und Resezierbarkeit unterscheiden kann. Es gibt keine allgemein anerkannte Definition für die Resezierbarkeit. Diese hängt zum Teil von der Erfahrung des operativen Teams sowie dem Bestehen eines multidisziplinären Teams an einem Krankenhaus ab [9,10,15]. Es sollen daher hier nur einige Möglichkeiten umrissen werden.

### **Allgemeine Prinzipien der Behandlung**

Lange Zeit wurden Kopf- und Halstumoren vornehmlich chirurgisch und / oder mit Strahlentherapie behandelt, aber zunehmend spielt auch die Chemotherapie eine Rolle bei der Therapie [6,9,11]. Eine Monotherapie mit Chirurgie oder Strahlentherapie wird im Allgemeinen für die Patienten empfohlen, die sich in einem frühen Stadium (Stadium I oder II) präsentieren [15]. Die Empfehlungen der ESMO für das Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches sind gleich [3]. Eine chirurgische oder strahlentherapeutische Monotherapie wird auch in den Leitlinien der DKG bei vielen Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches insbesondere für frühe Formen als Option angegeben. Zum Teil beruht dabei die Beurteilung, wie weit der Tumor fortgeschritten ist, auf dem TNM-Stadium und zum Teil nur auf der T-Kategorie der TNM-Klassifikation, ist aber nicht immer beschrieben. [24,25].

Die Therapie beim CUP unterscheidet sich je nach Histologie und TNM-Stadium. Der CUP im Kopf-Hals-Bereich ist sehr oft kurierbar, obwohl der Primärtumor nur in wenigen Fällen im Verlauf identifiziert werden kann [15]. Die DKG empfiehlt eine selektive oder modifiziert radikale Neck Dissection und in besonderen Fällen eine radikale Neck Dissection. Eine postoperative Bestrahlung wird empfohlen, insbesondere wenn eine extranodale Tumorausbreitung vorliegt und wenn mehr als eine Lymphknotenmetastase vorliegt [24].

### **Neck Dissection**

Eine häufige chirurgische Intervention bei Kopf- und Halstumoren – neben der Operation des Primärtumors – ist die Neck Dissection (Halsweichteilräumung). Die Terminologie für die verschiedenen Formen der Neck Dissection ist vielfältig, auch wenn es Bemühungen gibt, diese zu vereinheitlichen [30].

Bei der radikalen Neck Dissection entfernt man 5 Lymphknotengruppen im Halsbereich inklusive wichtiger nicht lymphatischer Strukturen (M. sternocleidomastoideus, V. jugularis interna und N. accessorius) [24].

Bei der selektiven Neck Dissection werden Lymphknotengruppen entfernt, die sich entlang der Ausbreitungswege der jeweiligen Primärtumoren befinden. Sie dient laut NCCN vor allem dazu, anhand Ergebnisse der selektiven Neck Dissection zu entscheiden, welche Patienten eine adjuvante Strahlentherapie erhalten sollen [15]. Die DKG definiert die selektive Neck Dissection als Resektion von mindestens 2, aber weniger als 5 Lymphknotengruppen und den Erhalt von mindestens 1 nicht lymphatischen Struktur [24].

Unter einer umfassenden Neck Dissection wird in den NCCN-Leitlinien die Entfernung aller Lymphknotengruppen, die auch bei einer radikalen Neck Dissection entfernt worden wären, verstanden – unabhängig davon, ob andere Strukturen wie der Musculus sternocleidomastoideus, die Vena jugularis oder der Nervus accessorius Radix spinalis erhalten werden [15]. Die Definition der DKG für eine modifiziert radikale Neck Dissection ist sehr ähnlich. Hier werden, wie bei der radikalen Neck Dissection, 5 Lymphknotengruppen entfernt und es müssen eine oder mehrere nicht lymphatische Strukturen erhalten bleiben [24].

Die erweiterte radikale Neck Dissection definiert die DKG als die Entfernung von zusätzlichen Lymphknotengruppen, die von einer radikalen Neck Dissection nicht erfasst werden, oder von nicht lymphatischen Strukturen (z. B. A. carotis externa, N. hypoglossus) [24].

In den meisten Institutionen, die Mitglieder des NCCN sind, würden Patienten mit extrakapsulärer Tumorausdehnung und / oder fehlender Resektion im Gesunden eine adjuvante Chemoradiotherapie nach der Operation erhalten [15].

### **Strahlentherapie**

Die Strahlentherapie für Kopf- und Halstumoren ist sehr komplex und es besteht nicht immer ein Konsens darüber, wie die Strahlentherapie am besten durchzuführen sei [15]. Ein

potenziell limitierender Faktor der Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich ist, dass sie radiosensitive Strukturen wie z. B. Hirnstamm, Augen und Speicheldrüsen schädigen kann [17]. Diverse Nebenwirkungen wie z. B. Mukositis, subkutane Fibrose, Heiserkeit durch ein Ödem des Larynx, Dysphagie und Nekrose des Schläfenlappens sind bekannt [6,9,10,17,31]. Um diese Schäden zu limitieren, wurden Methoden wie die Brachytherapie, die Hyperfraktionierung oder die stereotaktische Radiochirurgie entwickelt [9-11,17,27]. Eine der neueren Entwicklungen ist z. B. die IMRT (intensitätsmodulierte Radiotherapie) [9-11,15,17].

### **Neuere Therapien**

Andere neuere und gezieltere Therapien sind zum Beispiel Antikörper gegen den EGFR (epidermal growth factor receptor) oder gegen den VEGF (vascular endothelial growth factor) [9-11].

### **Stand der Technologie**

Die PET ist ein nicht invasives diagnostisches Verfahren, das geeignet ist, mittels kurzlebiger Radioisotope metabolische Prozesse abzubilden. Im Gegensatz zu den klassischen bildgebenden Verfahren, bei denen Informationen über die anatomische Struktur und die Lokalisation von Läsionen erhoben werden, kann die PET komplementär dazu Funktion und Metabolismus der Gewebe charakterisieren. Wegen ihres verstärkten Glukosemetabolismus wird bei Kopf- und Halstumoren in der Regel, aber nicht ausschließlich das Glukoseanalogon FDG als Tracer eingesetzt [27]. Aufgrund des radioaktiven Tracers kommt es zur Bildung von Gammastrahlen, die vom PET-Scanner detektiert und in ein Bild umgewandelt werden. Die Befundung ergibt sich aus dem Vergleich zwischen der Aktivität eines bestimmten Areals und der Aktivität aus dem umliegenden „normalen“ Gewebe. Aufgrund der Unterschiede in der physiologischen Glukoseaufnahme in den verschiedenen Körperregionen kann die Zuordnung einer bestimmten Region als „erhöhter Uptake“ schwierig sein und erfordert erhebliche Expertise. Um bei der Interpretation eine gewisse Standardisierung zu erreichen, wird der Glukosemetabolismus semiquantitativ als Standardized Uptake Value (SUV) wiedergegeben. Damit kann die morphologisch orientierte CT- und MRT-Bildgebung bei spezifischen Fragestellungen um weitere Informationen ergänzt werden. Allerdings ist ein positiver Befund nicht malignomspezifisch: Vielmehr können sich auch andere Prozesse mit erhöhtem Glukoseumsatz, wie z. B. Infektionen, dahinter verbergen. PET-Vollringscanner werden im Allgemeinen als Technologie der Wahl angesehen [32,33].

Eine technische Weiterentwicklung stellt die PET/CT dar, eine Integration von PET und CT in einem Untersuchungsgerät. Hier wird der Patient in einem Untersuchungsgang durch die beiden Detektorringe der CT und PET gefahren. Die entstehenden Bilder werden im Computer fusioniert, wobei die CT-Information meist in Graustufen abgebildet und von der PET-Information farbig überlagert wird. Mit dieser Methode wird die hohe Auflösung der CT ( $\leq 1$  mm) mit den Stoffwechsellinformationen der PET verknüpft.

## **2 Ziele der Untersuchung**

Die vorliegende Untersuchung verfolgte 2 Ziele, nämlich die Untersuchung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens sowie der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT. Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

1. Bestimmung des Tumorstadiums von Kopf- und Halstumoren, einschließlich der Tumorausdehnung und der Unterstützung bei einer gezielten Biopsie.
  - a. Detektion von zervikalen Lymphknotenmetastasen
  - b. Detektion von Fernmetastasen
  - c. Detektion von synchronen Zweittumoren
2. Beurteilung des Behandlungsansprechens bei Kopf- und Halstumoren
  - a. Nach Therapie
  - b. Zuverlässigkeit der PET nach Strahlentherapie
3. Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) bei Kopf- und Halstumoren
4. Unbekannter Primärtumor, insbesondere Diagnostik bei metastatischer zervikaler Adenopathie unbekanntem Ursprungs

Alle Fragestellungen sollten auch im Rahmen der deutschen Strahlenschutzgesetzgebung erörtert werden. Es erfolgte keine Eingrenzung der Fragestellungen auf bestimmte Tracer.

### **2.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT**

In erster Linie ging es um die Beschreibung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens, den Ärzte und Patienten von der Bildgebung mit der PET bzw. PET/CT bei Kopf- und Halstumoren bzw. bei unbekanntem Primärtumor, d. h. insbesondere von der Diagnostik bei metastatischer zervikaler Adenopathie unbekanntem Ursprungs, erwarten können.

Als Indikationen für den Einsatz bei Kopf-Hals-Tumoren wurden a) die Bestimmung des Tumorstadiums („staging“), b) das Ansprechen des Tumors auf die Behandlung („residual disease evaluation“ / „re-staging“) und c) der Nachweis eines Rezidivs bei begründetem Verdacht betrachtet.

Darüber hinaus wurde beim unbekanntem Primärtumor untersucht, ob sich aufgrund der Diagnostik mittels PET oder PET/CT im Vergleich zur konventionellen Diagnostik im Rahmen der Tumorsuche und des TNM-Stagings ein patientenrelevanter Nutzen ergibt.

Unter Nutzen und Schaden wurden hierbei Veränderungen verstanden, die für den Patienten fassbare Konsequenzen haben, wie z. B. die Auswirkung auf die Mortalität und Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Es wurden diagnostisch-therapeutische Strategien, die eine PET bzw. PET/CT enthalten, mit diagnostisch-therapeutischen Strategien ohne eine PET oder PET/CT bzw. ohne Berücksichtigung der PET- oder PET/CT-Resultate verglichen.

Zusätzlich wurden diagnostisch-therapeutische Strategien mit der PET Strategien mit der PET/CT gegenübergestellt.

Untersuchungen der konventionellen Diagnostik, die bei den Testvergleichen in diesem Bericht berücksichtigt wurden, waren primär die Computertomographie, die MRT und die Endoskopie (z. B. Laryngoskopie, Panendoskopie usw.).

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

Im Fall, dass ausreichend Evidenz zum patientenrelevanten Nutzen vorgelegen hätte, wäre eine Nutzenbewertung alleine anhand der Beantwortung dieser Fragestellung möglich gewesen. In diesem Fall wäre die Nutzenbewertung abgeschlossen gewesen. Da jedoch keine ausreichende Evidenz zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens vorlag, sollte eine Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT erfolgen (Ziel 2).

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

Die Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte setzt den Vergleich mit einem sogenannten Referenzstandard voraus. Der Referenzstandard muss für eine adäquate Interpretation der Ergebnisse idealerweise unabhängig von dem zu prüfenden Diagnoseverfahren erhoben sein, da es anderenfalls zu Verzerrungen der Güte- und / oder Variabilitätschätzer kommen kann (sogenannter Verifikationsbias oder Inkorporationsbias) [34-37].

### **3 Projektbearbeitung**

#### **3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit dem Schreiben vom 21.12.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur Positronenemissionstomographie (PET), auch als Integrationsgerät der PET und Computertomographie (PET/CT), bei 14 verschiedenen Krankheitsbildern beauftragt. Der vorliegende Abschlussbericht bezieht sich auf den Teilauftrag zu den Indikationen bei Kopf- und Halstumoren und unbekanntem Primärtumor. Die restlichen Krankheitsbilder werden in separaten Berichten bearbeitet.

Das abschließende Gespräch zur Auftragskonkretisierung hierzu erfolgte mit der zuständigen Themengruppe im G-BA am 21.03.2007. Hierbei wurde u. a. vorgeschlagen, dass zu den Kopf- und Halstumoren im Allgemeinen Malignome im Bereich der Lippe, Mundhöhle, Pharynx, Larynx, Speicheldrüsen und des sinonasalen Bereiches zählen.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts und des Abschlussberichts beteiligt waren.

Zur Erstellung des Berichtsplans wurden am 29.01.2008 Patientenvertreter der folgenden Organisationen konsultiert:

- Ohne Schilddrüse leben e. V.
- Selbsthilfverein der Kehlkopferierten

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 0.1 vom 27.05.2009 wurde am 09.06.2009 im Internet veröffentlicht. Zu dieser Version konnten bis zum 07.07.2009 Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Berichtsplan wurden am 11.08.2009 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Stellungnahmen und die Dokumentation der Erörterung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 09.11.2009) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 02.08.2010, wurde am 09.08.2010 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 06.09.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 28.09.2010 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel 6.9 gewürdigt.

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

Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

### **3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf**

#### **Änderungen im Vergleich zum Vorbericht**

- Im Hintergrund wurden die Zahlen des Robert Koch-Instituts für die epidemiologischen Angaben aktualisiert.
- Die aktualisierte Version der UICC-Klassifikation von 2010 wurde in den Hintergrundteil des Berichtes aufgenommen. Die aktualisierte Version ersetzt sowohl die UICC-Klassifikation von 2002 als auch die AJCC-Klassifikation von 2002. Diese älteren Klassifikationen werden aber zur Information im Anhang F dargestellt.
- Die Empfehlungen der Leitlinien wurden aktualisiert bzw. für unbekannte Primärtumoren hinzugefügt, da neuere Versionen in der Zwischenzeit publiziert wurden. Dies betrifft die Leitlinien der NCCN, ESMO und des NICE.
- Aufgrund der Kommentare des externen Reviewers und der Erörterung zum Vorbericht wurden einige Beschreibungen im Hintergrund spezifiziert. Diese Änderungen ändern aber nicht die ursprüngliche Aussage dieser Abschnitte.
- Der Begriff „Nutzen“ wurde – soweit sinnvoll – an entsprechenden Stellen durch „Nutzen und Schaden“ ersetzt, um zu verdeutlichen, dass in dem Bericht nicht nur mögliche positive Effekte einer PET bzw. PET/CT („Nutzen“), sondern auch mögliche negative Konsequenzen („Schaden“, z. B. Strahlenbelastung, Überdiagnose oder inadäquate Stadienverschiebung) untersucht werden sollten. Diese begriffliche Präzisierung hat jedoch keine Auswirkung auf die methodische Herangehensweise im Bericht.
- Informationen zu den identifizierten laufenden Nutzenstudien wurden ergänzt.
- Ein Abschnitt zu Strahlenschutzüberlegungen wurde ergänzt.
- Die Einteilung der Präzision der Ergebnisse zur diagnostischen Güte wurde spezifiziert, hieraus ergaben sich keine inhaltlichen Änderungen.
- Aufgrund der Stellungnahmen und der Nachrecherche konnten 2 weitere diagnostische Studien eingeschlossen werden, diese sind in den Ergebnisteil eingearbeitet worden.

## 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 [38]. 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 [39,40]. Fryback und Thornbury haben dazu in ihrer Publikation „The efficacy of diagnostic imaging“ von 1991 [40] 6 Stufen identifiziert, die von den technischen Auswirkungen („technical efficacy“) als unterste Stufe über die diagnostische Genauigkeit („diagnostic accuracy efficacy“) als 2. Stufe bis hin zu den therapeutischen Auswirkungen („therapeutic efficacy“) als 4. Stufe und den patientenrelevanten Auswirkungen („patient outcome efficacy“) als 5. Stufe reichen. Als oberste Stufe betrachten sie schließlich die gesellschaftlichen Konsequenzen („societal efficacy“) der diagnostischen Technologie (s. auch Tabelle 5). 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 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 [41]. In Tabelle 5 sind verschiedene Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren einander gegenübergestellt. Neben der Einteilung von Fryback und Thornbury und der Evidenzklassifizierung des G-BA (s. Tabelle 6) wurde auch das Phasenschema nach Köbberling et al. [39] mit aufgenommen.



Tabelle 5: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren

	<b>Köbberling et al. [39]</b>	<b>Fryback &amp; Thornbury [40]</b>	<b>Evidenzklassifizierung G-BA [41]</b>
Patientenrelevante Zielgrößen	Phase 4: Wirksamkeit	6. Stufe: Auswirkung auf Systemebene	Evidenzstufe I
		5. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte	
Surrogatzielgröße (Managementänderung)		4. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das therapeutische Denken des Behandelnden	Evidenzstufe II
		3. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das (differenzial)diagnostische Denken („Nachtstwahrscheinlichkeit“)	
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

Tabelle 6: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden [41]

<b>Evidenzklassifizierung G-BA [41]</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 und PET/CT für die Behandlung von Patienten mit Kopf- und Halstumoren zu bewerten, genügt es nicht festzustellen, inwieweit die PET bzw. die PET/CT den gängigen diagnostischen Methoden hinsichtlich einer korrekten Identifizierung des Tumors (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 an den PET-Befund adaptierten Therapie zugeteilt werden (sogenannte „Managementstudien“). Aber auch andere Studiendesigns kommen infrage [42]. Wie sich die Behandlungsoptionen (z. B. aggressiveres oder weniger aggressives Vorgehen, Chemo- oder Strahlentherapie oder beides) verändern und welche Auswirkungen die unterschiedlichen Strategien auf patientenrelevante Endpunkte haben, lässt sich am besten durch Studien mit ausreichender Nachbeobachtungszeit beantworten (s. auch Abschn. 4.2.1.3).

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

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

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

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

##### **4.1.2.1 Population**

Folgende Patientenpopulationen wurden eingeschlossen:

- Patienten mit nachgewiesenen Kopf- und Halstumoren, die ein Staging für die Primärtherapie erhalten
- Patienten, die eine Therapie erhalten haben, zur Erfassung des Therapieansprechens (z. B. bei der Erstuntersuchung nach Therapie)
- Patienten mit begründetem Verdacht auf ein Rezidiv
- Patienten mit unbekanntem Primärtumor und insbesondere mit metastatischer zervikaler Adenopathie unbekanntem Ursprungs

Zu den Kopf- und Halstumoren zählen für diesen Bericht Malignome im Bereich der Lippe, Mundhöhle, Pharynx, Larynx, Speicheldrüsen und des sinonasalen Bereiches. Für diesen Bericht wurden die Anteile der Lippe, die mit zur Mundhöhle gehören, berücksichtigt. Durch die anatomische Definition der Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches gab es Überlappungen mit anderen Tumorgruppen, die z. T. auch in anderen Berichten abgehandelt werden. Tumoren der Haut, Knochen und Lymphome sowie Tumoren der Weichteile im Kopf-Hals-Bereich, des Ösophagus und der Schilddrüse wurden daher in diesem Bericht nur berücksichtigt, wenn sie als Primärtumoren im Rahmen einer CUP-Abklärung identifiziert wurden.

Unbekannte Primärtumoren sind Tumoren, bei denen mittels konventioneller Diagnostik der Primärtumor nicht auffindig gemacht wurde. Es musste aus der Studie ersichtlich sein, welche Tests im Rahmen der konventionellen Diagnostik durchgeführt wurden.

#### 4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Als Prüfindervention galt eine diagnostisch-therapeutische Strategie mit Anwendung einer Vollring-PET bzw. -PET/CT. Als Vergleichsintervention wurde eine diagnostisch-therapeutische Strategie ohne Anwendung der PET bzw. PET/CT betrachtet.

Dabei war eine Vielzahl von Vergleichen möglich. Diese konnten die Randomisierung zu einer der beiden Strategien umfassen oder eine Vorschaltung der Diagnostik mit und ohne PET und mit konsekutiver Randomisierung zu verschiedenen Therapieoptionen beinhalten, wie z. B.:

- Prüfindervention: therapeutische Strategie basierend auf dem PET- oder PET/CT-Befund
- Vergleichsintervention: therapeutische Strategie unabhängig vom PET- oder PET/CT-Befund

*oder*

- Prüfindervention: diagnostische Strategie mit Anwendung der PET bzw. PET/CT und konsekutiver Therapie
- Vergleichsintervention: diagnostische Strategie ohne Anwendung der PET bzw. PET/CT und konsekutive Therapie

Im Kontext der Strahlentherapie wäre das z. B.: Prüfindervention: Bestrahlung eines anhand der PET bzw. PET/CT bestimmten Bestrahlungsfeldes, Vergleichsintervention: Bestrahlung anhand eines ohne PET bzw. PET/CT bestimmten Bestrahlungsfeldes. Weitere Vergleiche waren möglich [42]. Unabdingbar war dabei, dass für ein bestimmtes Testergebnis die therapeutische Strategie vorab festgelegt war. Im Rahmen dieser Nutzenstudien konnte die PET/CT auch mit der PET verglichen werden.

Eine Restriktion auf eine bestimmte (erlaubte) Begleitdiagnostik bzw. auf eine erlaubte Verteilung der Begleitdiagnostik zwischen der Prüf- und Vergleichsintervention war im Berichtsplan nicht vorgesehen. Mögliche Unterschiede in den verwendeten diagnostischen Maßnahmen – außer bei der Anwendung der PET bzw. PET/CT – zwischen den zu vergleichenden Strategien wurden bei der Interpretation der Ergebnisse aufgegriffen.

#### 4.1.2.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung wurden folgende primäre Zielgrößen verwendet, die eine Bewertung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichten:

- Mortalität
- krankheitsfreies Überleben (oder ein vergleichbarer Endpunkt)

- Morbidität, z. B. unerwünschte Ereignisse durch aggressivere / weniger aggressive Behandlung (behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse)
- Funktionalität (z. B. Sprechen, Kauen)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

#### **4.1.2.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens 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.

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

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

#### **4.1.2.5 Sonstige Studiencharakteristika**

Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

#### **4.1.2.6 Ein- / Ausschlusskriterien**

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 7: Tabellarische Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT

<b>Einschlusskriterien</b> für Primärstudien zur Evaluierung des patientenrelevanten Nutzens	
E1a	Patienten mit Kopf- und Halstumoren oder unbekanntem Primärtumor wie in Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben
E2a	Vergleich von 2 Strategien wie unter 4.1.2.2 beschrieben
E3a	Patientenrelevante Endpunkte wie unter 4.1.2.3 beschrieben
E4a	Randomisierte kontrollierte Studien (bei fehlenden randomisiert-kontrollierten Studien werden ggf. prospektive nicht randomisierte kontrollierte Studien wie in Abschnitt 4.1.2.4 beschrieben eingeschlossen)
E5a	Sprachen: Englisch, Deutsch, Französisch, Spanisch
<b>Ausschlusskriterien</b> für Primärstudien zur Evaluierung des patientenrelevanten Nutzens	
A1a	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2a	Keine 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 CONSORT- [43] oder TREND-Statements [44] 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 3 Evidenzsynthesen, welche Teilaspekte der Fragestellungen zur diagnostischen Güte der PET oder PET/CT bei Kopf- und Halstumoren untersuchten. Mit dem Ziel einer möglichst raschen Ergebniserhebung und Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz auf höchster Evidenzstufe sollte die Bewertung der diagnostischen Güte der PET und PET/CT primär auf Grundlage von Evidenzsynthesen erfolgen, sofern sichergestellt war, dass sie bestimmte Mindestanforderungen erfüllten. Sollte sich keine geeignete Evidenzsynthese zu einer Fragestellung finden, so sollten die diagnostische und die prognostische Güte anhand von Primärstudien beurteilt werden. Waren die identifizierten Evidenzsynthesen nicht mehr aktuell (Suchzeitraum vor Januar 2009), wurde für den Zeitraum, den sie nicht abdeckten, relevante Primärliteratur recherchiert und im Bericht berücksichtigt (Ergänzungsrecherche).

Nachfolgend werden zunächst die Kriterien für einen Einschluss von Evidenzsynthesen in die geplante Bewertung aufgeführt. Anschließend erfolgt die Darstellung der Kriterien für die einzuschließenden Primärstudien.

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

### **4.2.1.1 Population**

Die Evidenzsynthesen mussten Angaben zu Patienten mit Kopf- und Halstumoren oder unbekanntem Primärtumor enthalten, wie unter Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben.

### **4.2.1.2 Prüftechnologie, Vergleichstechnologie („Komparator“) und Referenzstandard**

Als Prüftechnologie galt die PET bzw. PET/CT, als Vergleichstechnologie („Komparator“) diente die konventionelle Diagnostik. Außerdem wurde der Vergleich PET vs. PET/CT zugelassen (s. Abschn. 2.1). Prüf- und Vergleichstechnologie mussten zu einem sogenannten Referenzstandard in Beziehung gebracht worden sein (s. Abschn. 2.2). In den einzuschließenden Evidenzsynthesen musste ein solches Ordnungsprinzip erkennbar und die Ergebnisse aus den Einzelstudien entsprechend dargestellt sein. Als Referenzstandard für die diagnostische Güte galt die Histologie, ggf. in Kombination mit einer Nachbeobachtung, für die prognostische Güte die Nachbeobachtung.

Konkordanzstudien mussten so konzipiert sein, dass alle diskordanten Befunde analog zu den Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte mit dem gleichen, validen Referenzstandard untersucht wurden (s. Abschn. 4.2.1.4).

Zur Bestimmung des besten Zeitpunktes für eine PET nach Strahlentherapie wurden Studien herangezogen, welche die diagnostische Güte der PET zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Therapie bestimmen und direkt vergleichen.

### **4.2.1.3 Zielgrößen**

- Beschreibung der diagnostischen Güte mittels Sensitivität / Spezifität (ggf. ROC-Kurven) und daraus abgeleitet ggf. prädiktive Aussagen z. B. mittels positiven/negativen prädiktiven Werts. Dabei musste die Information zur diagnostischen Güte aus jeder Primärstudie zur Verfügung stehen. Die diagnostische Güte der Prüf- und Vergleichstechnologie zur Beurteilung des Lymphknotenstadiums musste pro Patient erhoben worden sein. Zusätzliche Angaben, bezogen auf die befallene Halsseite und die Lymphknotenlevels (entsprechend den Levels I bis VI der Neck Dissection [30]), wurden ebenfalls extrahiert und ausgewertet. Die Bestimmung der patientenbasierten diagnostischen Güte barg dabei das geringste Verzerrungspotenzial in sich.
- Prognostische Aussagen bzgl. des Überlebens (z. B. gesamt, progressionsfrei) anhand geeigneter statistischer Methoden (z. B. Kaplan-Meier-Schätzungen) und multifaktorieller Analysen (z. B. Cox-Regression) zur Adjustierung von Confounding. Für eine adäquate Beurteilung der prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT sollten in der eingeschlossenen Literatur mögliche Confounder (wie z. B. unterschiedliche Histologie,

unterschiedliche Therapieschemata usw.) untersucht werden, die zu verzerrten Einschätzungen der prognostischen Güte führen können. Studien ohne multifaktorielle Analysen wurden jedoch nicht ausgeschlossen. Für die Interpretation des Überlebens war ein durchschnittliches Follow-up von mindestens 12 Monaten entscheidend.

- Aussagen zur Konkordanz / Diskordanz unterschiedlicher diagnostischer Verfahren (s. Abschn. 4.2.1.4)

#### **4.2.1.4 Den Evidenzsynthesen zugrunde liegende Studientypen**

- Querschnittstudien, ggf. mit klinischer Nachbeobachtung, durchgeführt in der Anwendungssituation (gemäß Phase 3 nach Köbberling et al. [39])
- Prospektive und retrospektive Kohortenstudien
- War die Datenlage aus Studien mit einem direkten Vergleich der alternativen diagnostischen Vorgehensweisen mit dem Referenzstandard unzureichend, konnten Evidenzsynthesen von Querschnittstudien bzw. prospektiven oder retrospektiven Kohortenstudien herangezogen werden, die lediglich die diskordanten Befunde von 2 Technologien untersuchten.

#### **4.2.1.5 Sonstige Charakteristika**

- Es sollte sich um Publikationen handeln, die auf systematische, reproduzierbare und transparente Weise Ergebnisse von Primärstudien zusammenfassend dargestellt und bewertet hatten. Dazu mussten die Publikationen auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt mindestens 5 von 7 möglichen Punkten erreichen [45,46].
- Die Forschungsfrage wurde im Format einer sog. PICO-Frage formuliert, die Population, Indextest, Referenzstandard und Endpunkte explizit benennt und nur wenige, spezifisch benannte Aspekte untersucht.
- Adressierung eines möglicherweise in den Primärstudien zu konstatierenden Verifikations- bzw. Inkorporationsbias
- Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung, die Kerninformationen über die Population und die Outcomes einer jeden Studie waren in tabellarischer Form transparent und vergleichbar abgebildet und die Daten konnten eindeutig mit den zugehörigen Studien verknüpft werden.

#### **4.2.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien**

Es wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.



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

<b>Einschlusskriterien</b> zur Evaluierung des diagnostischen und prognostischen Wertes anhand von Evidenzsynthesen	
E1b	Wie E1a (s. Abschn. 4.1.2.1)
E2b	Prüftechnologie: PET bzw. PET/CT, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben
E3b	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.2.1.3 beschrieben
E4b	Evidenzsynthesen aus Querschnitt- oder Kohortenstudien wie in den Abschnitten 4.2.1.4 und 4.2.1.5 beschrieben
E5b	Sprachen: Englisch, Deutsch, Französisch, Spanisch
<b>Ausschlusskriterien</b> zur Evaluierung des diagnostischen und prognostischen Wertes anhand von Evidenzsynthesen	
A1b	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2b	Keine Volltextpublikation 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 QUOROM-Statements [47] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

## 4.2.2 Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Primärstudien

### 4.2.2.1 Population

Patienten mit Kopf- und Halstumoren oder unbekanntem Primärtumor wie in Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben.

### 4.2.2.2 Prüftechnologie, Vergleichstechnologie („Komparator“) und Referenzstandard

Als Prüftechnologie galt die Vollring-PET bzw. -PET/CT. Vergleichstechnologie, Referenzstandard und Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben.

### 4.2.2.3 Zielgrößen

- Beschreibung der diagnostischen Genauigkeit mittels Sensitivität / Spezifität (ggf. ROC-Kurven) und daraus abgeleitet ggf. prädiktive Aussagen z. B. mittels positiven / negativen prädiktiven Werts. Dabei musste die vollständige Darstellung der Information aus Vierfeldertafeln gewährleistet sein. Es galt als nicht ausreichend, wenn z. B. allein Werte für die Sensitivität angegeben waren. Wenn Angaben zur korrekten Stadieneinteilung vorlagen (Accuracy) und gleichzeitig der falsch positive („over-staging“) und falsch negative („under-staging“) Wert vorlagen, wurden diese Angaben mitextrahiert, auch

wenn sich hieraus keine Sensitivitäten oder Spezifitäten ableiten ließen. Die diagnostische Güte der Prüf- und Vergleichstechnologie zur Beurteilung des Lymphknotenstadiums musste pro Patient, erhoben worden sein. Zusätzliche Angaben, bezogen auf die befallene Halsseite und die Lymphknotenlevels (entsprechend den Levels I bis VI der Neck Dissection [30]), wurden ebenfalls extrahiert und ausgewertet. Die Bestimmung der patientenbasierten diagnostischen Güte barg dabei das geringste Verzerrungspotenzial in sich.

- Prognostische Aussagen bzgl. des Überlebens (z. B. gesamt, progressionsfrei) anhand geeigneter statistischer Maßzahlen (z. B. Kaplan-Meier-Schätzungen) und multifaktorieller Analysen (z. B. Cox-Regression) zur Adjustierung von Confounding. Für eine adäquate Beurteilung der prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT sollten in der eingeschlossenen Literatur mögliche Confounder (wie z. B. unterschiedliche Histologie, unterschiedliche Therapieschemata usw.) untersucht werden, die zu falschen Einschätzungen der prognostischen Güte führen können. Studien ohne multifaktorielle Analysen wurden jedoch nicht ausgeschlossen. Für die Interpretation des Überlebens war ein durchschnittliches Follow-up von mindestens 12 Monaten entscheidend.
- Aussagen zur Konkordanz / Diskordanz unterschiedlicher diagnostischer Verfahren (s. 4.2.2.4)
- Zur Bestimmung des besten Zeitpunktes für die PET nach Strahlentherapie wurden Studien herangezogen, welche die diagnostische Güte der PET zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Therapie bestimmen und direkt vergleichen.

#### **4.2.2.4 Studientypen**

- Querschnittstudien, ggf. mit klinischer Nachbeobachtung, durchgeführt in der Anwendungssituation (gemäß Phase 3 nach Köbberling et al. [39])
- Prospektive Kohortenstudien
- War die Datenlage aus Studien mit einem direkten Vergleich der alternativen diagnostischen Vorgehensweisen mit dem Referenzstandard unzureichend, konnten Querschnittstudien und prospektive Kohortenstudien herangezogen werden, die lediglich die diskordanten Befunde zwischen 2 Technologien untersuchen.

#### **4.2.2.5 Sonstige Charakteristika**

Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

#### 4.2.2.6 Ein- / Ausschlusskriterien

Es wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 9: Tabellarische Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Primärstudien 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 mit Kopf- und Halstumoren oder unbekanntem Primärtumor wie in Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben
E2c	Prüftechnologie: PET bzw. PET/CT, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.2.2 beschrieben
E3c	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.2.2.3 beschrieben
E4c	Querschnitt- oder prospektive Kohortenstudien wie in Abschnitt 4.2.2.4 beschrieben
E5c	Sprachen: Englisch, Deutsch, Französisch, Spanisch
<b>Ausschlusskriterien</b> für Primärstudien zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte	
A1c	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2c	Keine Volltextpublikation verfügbar <sup>a</sup>
A3c	Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt
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 [48] oder TREND-Statements [44] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

### 4.3 Informationsbeschaffung

#### 4.3.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Suche nach relevanten Publikationen erfolgte in folgenden Quellen:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten Evidenzsynthesen: Die bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE nach Primärstudien enthielt keinen spezifischen Studienfilter; Evidenzsynthesen wurden daher über diese Recherche identifiziert. Zusätzlich erfolgte eine 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 wurden folgende Quellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Primärstudien und Evidenzsynthesen herangezogen:

- Durch den G-BA übermittelte Unterlagen
- Öffentlich zugängliche Studienregister
- Gegebenenfalls Informationen von Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten
- Gegebenenfalls Informationen von Sachverständigen / Experten / Fachgesellschaften
- Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

Die Literaturrecherche wurde aufgrund der Erfahrungen aus dem Projekt zur PET bei Lymphomen und der Studie über Suchstrategien für HTA-Berichte adaptiert [49].

#### **4.3.3 Selektion relevanter Studien und Evidenzsynthesen**

Die Selektion relevanter Primärstudien und Evidenzsynthesen erfolgte unabhängig voneinander durch 2 Reviewer. Es wurden im Titel- und Abstractscreening alle Referenzen von sicher nicht relevanten Dokumenten aussortiert. Alle verbleibenden Dokumente wurden im Volltext gesichtet und aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien in relevante bzw. nicht relevante Dokumente eingeteilt. Diskrepanzen in der Bewertung zwischen den Gutachtern wurden durch Diskussion aufgelöst.

Die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens sollte, wie in Abschnitt 4.1 beschrieben, auf Basis der Primärliteratur erfolgen.

Die diagnostische und prognostische Güte wurde primär auf Basis von Evidenzsynthesen bewertet. Zunächst wurde daher systematisch nach Evidenzsynthesen gesucht und die gefundenen Arbeiten mit dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt bewertet (vgl. Abschnitt 4.2.1.5). Anschließend wurde für den Zeitraum und für Teilfragestellungen, die durch den Recherchezeitraum der Evidenzsynthesen nicht abgedeckt waren, eine zusätzliche Recherche nach Primärliteratur durchgeführt (Ergänzungsrecherche; vgl. Abschnitt 0). Erfüllte für eine Fragestellung keine Evidenzsynthese die Einschlusskriterien, so wurde die Frage ausschließlich auf Basis der Primärliteratur beantwortet.

## 4.4 Informationsbewertung

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

### 4.4.1 Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen

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

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

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden 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
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

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

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

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung war zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändert hätten.

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

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

#### **4.4.2 Bewertung von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte**

Die Bewertung der allgemeinen Qualität einer Evidenzsynthese erfolgte anhand des validierten Qualitätsindex für Evidenzsynthesen von Oxman und Guyatt (s. Abschnitt 4.2.1.6). Dieser konnte bei Bedarf an die Fragestellungen angepasst werden, z. B. zum Umgang mit einem Verifikations- bzw. Inkorporationsbias, zur Berücksichtigung der Qualität von Primärstudien in den Schlussfolgerungen oder auch zur Frage nach der Qualität der Suchstrategie und / oder Aktualität.

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

Die Qualitätsbewertung der Primärstudien zur diagnostischen Güte erfolgte mithilfe des QUADAS-Instruments [35]. Dieses wurde bei Bedarf an die Fragestellungen angepasst (z. B. Konkordanzstudien).

Die 14 QUADAS-Kriterien beinhalten Fragen zum Verzerrungspotenzial, zu der Übertragbarkeit und der Publikationsqualität der Studie. Die meisten QUADAS-Kriterien beziehen sich auf das Verzerrungspotenzial (Frage 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12 und 14), 2 Fragen betreffen die Übertragbarkeit (Frage 1 und 2) und 3 Fragen beurteilen die Qualität der Publikation (Frage 8, 9, 13).

Für die Qualitätsbewertung von prognostischen Studien war zusätzlich zu QUADAS die adäquate Berücksichtigung von möglichen Confoundern ein weiteres Qualitätskriterium [50].

Bei der Bewertung der Studienqualität wurde den QUADAS-Fragen zu Verzerrungspotential und Übertragbarkeit (1-3, 5-7 und 10-11) eine besonders grosse Bedeutung beigemessen.

Die Qualität der Studien wurde in 4 Gruppen unterteilt:

- hohe Studienqualität
- mäßig hohe Studienqualität
- niedrige Studienqualität
- sehr niedrige Studienqualität

Die Gesamtbewertung der Güte der Evidenz beruhte auf der Bewertung der Studienqualität nach QUADAS sowie der Präzision der Ergebnisse und umfasste folgende 4 Kategorien:

- Hohe bis sehr hohe Güte der Evidenz
- Mäßig hohe Güte der Evidenz
- Niedrige Güte der Evidenz
- Sehr niedrige Güte der Evidenz

Studien mit einer hohen bis sehr hohen Güte der Evidenz zum Beispiel haben eine hohe Studienqualität (Verzerrungspotenzial, Übertragbarkeit und Publikationsqualität) und eine hohe Präzision der Ergebnisse. Die Präzision der Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Sensitivität/Spezifität) wurde in folgende 5 Gruppen unterteilt:

- Breite des Konfidenzintervalls  $\leq 10$  % entsprach sehr genau
- Breite des Konfidenzintervalls 11-20 % entsprach genau
- Breite des Konfidenzintervalls 21-30 % entsprach mäßig ungenau
- Breite des Konfidenzintervalls 31-40 % entsprach ungenau
- Breite des Konfidenzintervalls  $> 40$  % entsprach sehr ungenau

Hatte in einer Studie mehr als die Hälfte der Punktschätzer zur Sensitivität und Spezifität mäßig ungenaue bis sehr ungenaue Konfidenzintervalle, so wurde die Güte der Evidenz der Studie herabgestuft:

- um 1 Kategorie, wenn bis zur Hälfte der ungenauen Konfidenzintervalle  $\leq 30$  % „mäßig ungenau“ war
- um 2 Kategorien, wenn mehr als die Hälfte der ungenauen Konfidenzintervalle  $>30$  % „ungenau“ oder „sehr ungenau“ war

Für die Bewertung der Resultate zur Sensitivität und Spezifität wurde in diesem Bericht eine Einteilung mit 4 Kategorien festgelegt. Für die Definition dieser Kategorien wurde die Arbeit von Jaeschke et al. [51] herangezogen, die eine Einteilung von Likelihood Ratios je nach klinischer Bedeutung erstellt haben. Aus der Einteilung der Likelihood Ratios ließen sich Grenzwerte für Sensitivität und Spezifität ableiten, unter der Annahme, dass diese beiden Testgütekriterien als gleichwertig zu betrachten sind. Die Einteilung umfasste folgende 4 Kategorien:

- $SN \geq 90\%$  entsprach „sehr hoch“
- $SN \geq 80\%$  entsprach „hoch“
- $SN \geq 70\%$  entsprach „mäßig“
- $SN < 70\%$  entsprach „unzureichend“

Diese Kriterien gelten auch für die Spezifität. Als ergänzenden Hinweis ist zu beachten, dass bei der oben genannten Klassifikation die Präzision des Schätzers der Testgüte mitbetrachtet werden muss. Dem wurde in dem vorliegenden Bericht dadurch Rechnung getragen, indem die Präzision der Ergebnisse in die Bewertung der Güte der Evidenz einging.

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

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich, wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge (Meta-Analyse, Sensitivitäts- und Subgruppenanalyse) eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

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

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen sollten einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung oder Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte einbezogen werden. Dies sollte insbesondere dann zutreffen, wenn Daten zu vielen Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt waren. Ergebnisse sollten i. d. R. nicht in die Nutzenbewertung einfließen, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, d. h. wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Ausfallraten größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [52]. Die Festlegung der Grenze auf 30 % kann daher als vergleichsweise liberal angesehen werden. Das beschriebene



Vorgehen wäre auch angewendet worden, wenn in vergleichenden Studien der Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte gewesen wäre.

Ausnahmen von dieser Regel hätten z. B. dann gemacht werden können, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [53].

#### **4.5.1.1 Charakterisierung und Darstellung der Ergebnisse von einzelnen (Primär-) Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens**

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

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

#### **4.5.1.2 Charakterisierung und Darstellung der Ergebnisse von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte**

Bei der Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte wurden die Ergebnisse der Evidenzsynthesen unter den jeweiligen Fragestellungen des IQWiG-Berichtes abgebildet. Die in den Evidenzsynthesen dargestellten Ergebnisse aus den zugrunde liegenden Primärstudien wurden dabei – soweit notwendig und möglich – zunächst nach den Fragestellungen und Ordnungskriterien „Prüftechnologie“, „Komparator“ und „Referenzstandard“ klassifiziert und qualitativ zusammengefasst. Weiterhin erfolgte eine Abschätzung der Heterogenität der Ergebnisse innerhalb dieser Klassen. Beim Vorliegen inkonsistenter Ergebnisse zu einer Fragestellung wurden mögliche Erklärungen für die beobachtete Heterogenität (z. B. Unterschiede bei der Berücksichtigung eines möglichen Verifikations- oder Inkorporationsbias) beschrieben [54].

Sollten durch eine Ergänzungsrecherche für den Zeitraum nach Abschluss des Recherchezeitraums der eingeschlossenen Evidenzsynthesen noch weitere relevante Primär-

studien identifiziert werden, so sollten diese separat und analog zu den (Primär-)Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens präsentiert werden (s. Abschn. 4.5.1.3).

#### **4.5.1.3 Charakterisierung und Darstellung der Ergebnisse von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte**

Im Bericht wurden die Studien anhand des Designs (Studiendesign, Studiendauer, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung) beschrieben. Die Studienpopulationen wurden außerdem durch demografische Daten (z. B. Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der betrachteten Krankheitsentitäten, durch prognostische Angaben und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben.

Bei der Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte wurden die Ergebnisse der Primärstudien unter den jeweiligen Fragestellungen abgebildet. Die Ergebnisse wurden dabei zunächst nach den Fragestellungen und Ordnungskriterien „Prüftechnologie“, „Komparator“ und „Referenzstandard“ klassifiziert und qualitativ zusammengefasst. Dabei wurden neben den jeweiligen Schätzern auch Konfidenzintervalle dargestellt. Sofern diese nicht in der Studie präsentiert wurden, wurden sie eigenständig nach der Methode von Clopper und Pearson [55] berechnet. Bei prognostischen Primärstudien wurden – soweit untersucht – multifaktorielle Analysen sowie der Einfluss von möglichen Confoundern auf die prognostische Güte präsentiert.

#### **4.5.2 Meta-Analysen**

Sofern die Primärstudien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung vergleichender Studien wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben waren, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgten i. d. R. auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [56]. In begründeten Ausnahmefällen sollten Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, wurden diese nach Möglichkeit anhand der vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt worden.

Bei Studien zum patientenrelevanten Nutzen wäre für kontinuierliche Variablen die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt worden. Bei binären Variablen sollten Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt werden. Bei Diagnostikstudien sollte, sofern die dafür nötigen Anforderungen als erfüllt galten, für die Testgütekriterien eine Meta-Analyse anhand der Sensitivität und Spezifität in einer bivariaten Analyse [57] durchgeführt werden. Für die vorliegenden Daten konnten aber weder durch das Verfahren nach Reitsma [57] noch nach Chu [58] adäquate Schätzer für die Zielgrößen bestimmt werden. Aufgrund der Datenlage konnte unter

Verwendung verschiedener Optimierungsalgorithmen keine bzw. keine eindeutige Lösung berechnet werden. Daher wurden univariate Meta-Analysen getrennt für die Zielgrößen Sensitivität und Spezifität durchgeführt.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [59]. In den Fällen, in denen die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam war ( $p > 0,2$  für Heterogenitätstest), sollte der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollten die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem sollte untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählten methodische Faktoren (siehe Abschn. 4.5.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschn. 4.5.4).

### 4.5.3 Sensitivitätsanalyse

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bildeten sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen.

Für Studien zur Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT:

- Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ oder „niedrig“

Für Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte:

- Verblindete Beurteilung der Prüf- und Vergleichstechnologie vs. unverblindete Beurteilung
- Konsekutive vs. nicht konsekutive Patientenrekrutierung
- Diagnostische Güte, basierend auf Patienten vs. auf Halsseite vs. auf Lymphknotenlevel (s. Abschn. 4.2.2.3)

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 attestiert wird.

### 4.5.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies konnten direkte Patientencharak-

teristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.5.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren wurden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem sollten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter
- Geschlecht

Nur bei Kopf- und Halstumoren:

- PET bis zu 3 Monate nach Strahlentherapie vs. PET mehr als 3 Monate nach Strahlentherapie
- Stadium cN0 vs. cN+ vs. gemischt (cN0 und cN+)

Darüber hinaus sollten die diagnostische Güte und die Zuverlässigkeit der PET oder PET/CT nach Strahlentherapie (stärkere Entzündungsreaktion) mit der diagnostischen Güte nach Chemotherapie verglichen werden.

Nur beim unbekanntem Primärtumor:

- Metastatische zervikale Adenopathie unbekanntem Ursprungs vs. unbekannter Primärtumor mit Erstmanifestation an anderer Lokalisation
- Primärtumor mit konventioneller Diagnostik inkl. CT und / oder MRT nicht gefunden vs. Primärtumor mit konventioneller Diagnostik ohne CT oder MRT nicht gefunden
- Ganzkörper-PET bzw. -PET/CT vs. PET bzw. PET/CT im Kopf-Hals-Bereich

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

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

## **4.6 Änderungen der Methodik**

### **Änderungen der Methodik im Vergleich zum Vorbericht**

Es ergaben sich im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht keine Änderungen der Methodik.

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

#### **5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche**

Abbildung 1 zeigt die zusammengefassten Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien. Die detaillierte Darstellung findet sich in Anhang A. Nach Ausschluss von 1780 Duplikaten ergaben sich insgesamt 4278 Treffer. Von beiden Reviewern wurden 3258 Zitate übereinstimmend bereits aufgrund des Abstracts beziehungsweise Titels als nicht relevant eingestuft.

Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 1020 potenziell relevante Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Von diesen wurden 983 aufgrund fehlender Relevanz sicher ausgeschlossen. Deren Zitate finden sich mit der Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Die verbliebenen 37 Publikationen wurden von beiden Reviewern übereinstimmend als relevant bewertet.

Insgesamt resultierten aus dem Prozess 1 Volltextpublikation zu 1 relevanten Nutzenstudie, 4 Volltextpublikationen zu 4 relevanten Evidenzsynthesen und 32 Volltextpublikationen zu 30 Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte. Von diesen 30 Studien untersuchten 29 Studien die diagnostische Güte und lediglich 1 Studie berichtete sowohl die diagnostische Güte als auch prognostische Zielgrößen.

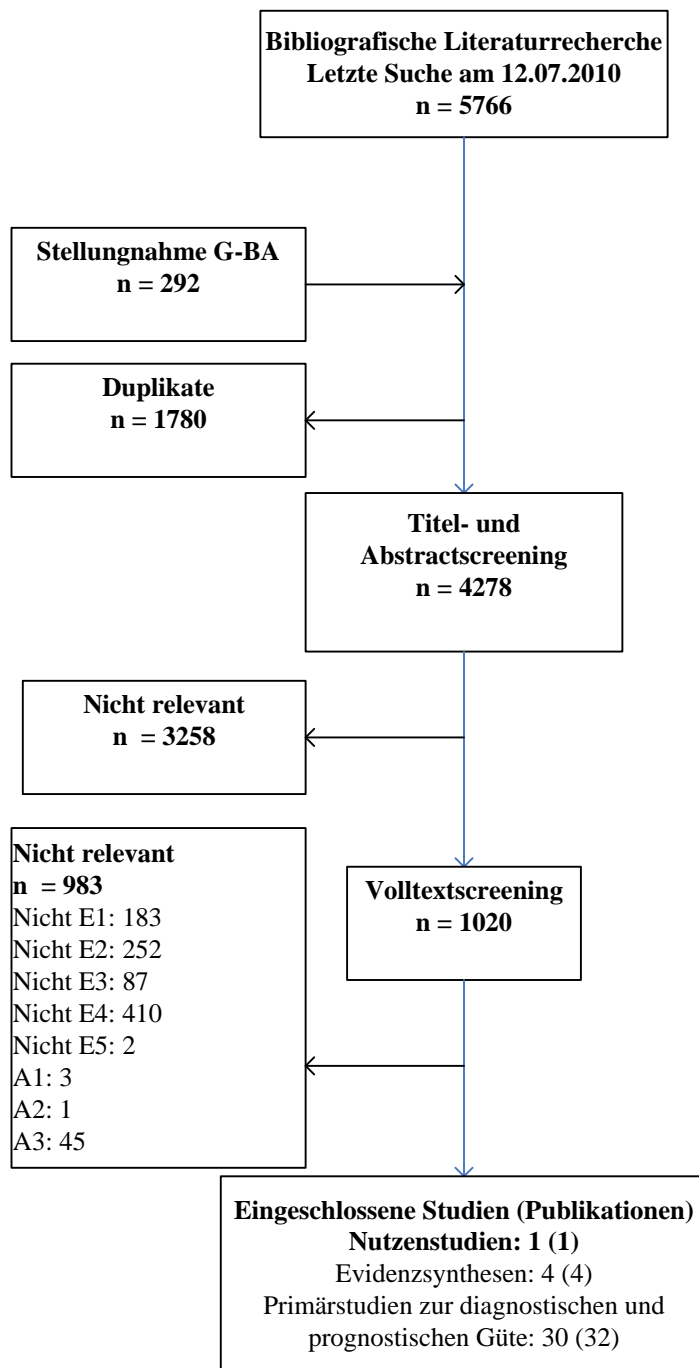


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool

### 5.1.2 Studienregister

Die folgenden Studienregister wurden durchsucht:

- Clinical-Trials.gov
- metaRegister of Controlled Trials
- Australian New Zealand Clinical Trials Registry
- Netherlands Trial Registry
- UMIN Clinical Trials Registry
- UK Clinical Research Network Study Portfolio
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO)

Die Suche in den Studienregistern ergab keine Hinweise auf abgeschlossene Studien, die für die Fragestellung des vorliegenden Berichts relevant wären. Es wurden 2 relevante laufende Nutzenstudien identifiziert, eine detailliertere Beschreibung befindet sich in Abschnitt 6.6.

### 5.1.3 Anfrage an Autoren / Fachgesellschaften

Bis zum 05.01.2011 lagen 6 Antworten auf Anfragen an Autoren von eingeschlossenen Publikationen (**De Boer 2003, Delgado 2003, Laubenbacher 1995, Rogers 2004, Schroeder 2008, Yen 2009**) vor (siehe Anhang G).

### 5.1.4 Informationen aus den Anhörungsverfahren

In der Anhörung zum Vorbericht wurden 38 Studien im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens genannt. Alle Studien wurden im Volltext geprüft; 2 Studien entsprachen den Einschlusskriterien des Berichts. Eine Studie war in der Erstrecherche enthalten, die andere wurde in der Nachrecherche identifiziert. Die detaillierten Gründe für den Einschluss dieser beiden Studien und den Ausschluss der restlichen Studien sind im Abschnitt 6.9.1 in Tabelle 78 dargestellt.



### 5.1.5 Resultierender Studienpool

Es fanden sich 1 Nutzenstudie zur Fragestellung des Stagings von Kopf- und Halstumoren (Tabelle 10), 4 Meta-Analysen (Tabelle 11) und 30 Primärstudien zur diagnostischen Güte (Tabelle 12). Eine Übersicht über die Anzahl eingeschlossener Studien pro Fragestellung findet sich in Tabelle 13.

Tabelle 10: Studie zur Nutzenbewertung der PET bei Kopf-Hals-Tumoren

Studie (ID)	Volltextpublikation	Ref.
Yen 2005	Yen TC et al. J Nucl Med 2005; 46(5): 775-781.	[60]

Tabelle 11: Studienpool zur Bewertung der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT bei Kopf- und Halstumoren und bei unbekanntem Primärtumor anhand von systematischen Reviews und Meta-Analysen

Studie (ID)	Volltextpublikation	Ref.
Kwee 2009	Kwee TC et al. Eur Radiol 2009; 19(3): 731-744.	[61]
Delgado 2003	Delgado-Bolton RC et al. J Nucl Med 2003; 44(8): 1301-1314.	[62]
Brouwer 2008	Brouwer J et al. Head Neck 2008; 30(7): 889-897.	[63]
Kyzas 2008	Kyzas PA et al. J Natl Cancer Inst 2008; 100(10): 712-720 .	[64]

Tabelle 12: Studienpool zur Bewertung der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT bei Kopf- und Halstumoren und bei unbekanntem Primärtumor anhand von Primärstudien

Studie (ID)	Volltextpublikation	Ref.
Anzai 1996	Anzai Y et al. Radiology 1996; 200(1): 135-141.	[65]
Babin 2008	Babin E et al. Clin Otolaryngol 2008; 33(1): 47-51.	[66]
Chan 2006a	Chan SC et al. J Nucl Med 2006; 47(9): 1447-1454.	[67]
Chan 2006b	Chan SC et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33(9): 1032-1040.	[68]
Chikamatsu 2004	Chikamatsu K et al. Ann Nuc Med 2004; 18(3): 257-262	[69]
Conessa 2004	Conessa C et al. Ann Otol Rhinol Laryngol 2004; 113(8): 628-635.	[70]
De Boer 2003	De Boer JR et al. Head Neck 2003; 25(8): 634-644.	[71]
Di Martino 2000	Di Martino E et al. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126(12): 1457-1461.	[72]
Enomoto 2008	Enomoto K et al. Mol Imaging Biol 2008; 10(4): 224-229. Enomoto K et al. Mol Imaging Biol 2009; 11(4): 291.	[73,74]
Fakhry 2006	Fakhry N et al. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2006; 123(4): 167-174.	[75]
Goerres 2005	Goerres GW et al. Radiology 2005; 237(1): 281-287. Goerres GW Radiology 2006; 239(1): 303.	[76,77]
Kim 1998	Kim KH et al. Asian J Surg 1998; 21(4): 271-275.	[78]
Kitagawa 2003	Kitagawa Y et al. J Nucl Med 2003; 44(2): 198-206.	[79]
Laubenbacher 1995	Laubenbacher C et al. J Nucl Med 1995; 36(10): 1747-1757.	[80]
Li 2001	Li P et al. Clin Nucl Med 2001; 26(2): 131-135.	[81]
Lonneux 2000	Lonneux M et al. Laryngoscope 2000; 110(9): 1493-1497.	[82]
Nakasone 2001	Nakasone Y et al. Ann Nucl Med 2001; 15(6): 505-512.	[83]
Ng 2008	Ng SH et al. Neuroradiology 2008; 50(11): 969-979.	[84]
Ng 2010	Ng SH et al. Eur Radiol 2010; 20(9): 2229-2240.	[85]
Rege 1994	Rege S et al. Cancer 1994; 73(12): 3047-3058.	[86]
Rogers 2004	Rogers JW et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58(3): 694-697.	[87]
Schimming 2001	Schimming R et al. HNO 2001; 49(5): 355-360.	[88]
Schroeder 2008	Schroeder U et al. Ann Otol Rhinol Laryngol 2008; 117(11): 854-863.	[89]
Silva 2007	Silva P et al. J Laryngol Otol 2007; 121: 149-153.	[90]
Teknos 2001	Teknos TN et al. Head Neck 2001; 23(12): 1056-1060.	[91]
Tsai 2003	Tsai MH et al. Anticancer Res 2003; 23(4): 3513-3516.	[92]
Wang 2009	Wang YF et al. Head Neck 2009; 31(4): 442-451.	[93]
Wong 1996	Wong WL et al. Am J Surg 1996; 172(6): 628-632.	[94]
Wong 1997	Wong WL et al. Clin Otolaryngol Allied Sci 1997; 22(3): 209-214.	[95]
Yen 2009	Yen RF et al. Head Neck 2009; 31(6): 717-724.	[96]

Tabelle 13: Übersicht der Studien zur PET bzw. PET/CT bei Kopf- und Halstumoren und bei unbekanntem Primärtumor

Fragestellung	Anzahl Nutzenstudien	Anzahl systematischer Übersichtsarbeiten von diagnostischen Studien	Anzahl diagnostischer Primärstudien (ggf. aus Ergänzungsrecherche)
Primärstaging	1	-	5
Detektion von Lymphknotenmetastasen	-	1 (mit 35 Primärstudien)	3
Detektion von Fernmetastasen	-	-	2
Detektion von Zweittumoren	-	-	(1) <sup>a</sup>
Beurteilung des Therapieansprechens	-	-	10
Rezidivdiagnostik	-	1 (mit 7 Primärstudien)	10
Detektion eines unbekanntes Primärtumors	-	2 (mit 15 bzw. 11 Primärstudien)	1
<b>Gesamt</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>30</b>
a: Resultate unter der Fragestellung Detektion von Fernmetastasen aufgeführt			

## 5.2 Ergebnisse zu Kopf- und Halstumoren

### 5.2.1 Unterfragestellung: Primäres Staging bei Kopf- und Halstumoren

#### 5.2.1.1 Eingeschlossene Studien zum primären Staging bei Kopf- und Halstumoren

Für die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. der PET/CT fand sich 1 nicht randomisierte kontrollierte Interventionsstudie.

Für die Bewertung der diagnostischen Güte der PET bzw. der PET/CT fanden sich keine Evidenzsynthesen. Daher erfolgte für diesen Abschnitt die Bewertung der diagnostischen Güte allein anhand von 5 diagnostischen Primärstudien. 3 Primärstudien untersuchten die diagnostische Güte für die Beurteilung einer Knocheninfiltration und 2 Primärstudien den Prozentsatz der korrekten Stadieneinteilungen.

Tabelle 14: Übersicht über die eingeschlossenen Studien zur Fragestellung PET bzw. PET/CT und zu den gefundenen Vergleichstechnologien für das primäre Staging von Kopf- und Halstumoren

<b>Technologien</b>	<b>PET/CT</b>	<b>PET + MRT (Seite an Seite)</b>	<b>PET + MRT fus.</b>	<b>PET + CT fus.</b>	<b>PET + Fluorid- PET</b>	<b>PET</b>	<b>CT</b>	<b>MRT</b>	<b>Endo- skopie</b>	<b>SPECT</b>	<b>SPECT- CT</b>	<b>3D- SPECT</b>	<b>CWU</b>
<b>Studien</b>													
<b>Nutzenstudien</b>													
Yen 2005						X							X
<b>Evidenzsynthesen</b>													
Keine													
<b>Primärstudien</b>													
Babin 2008				X			X						
Goerres 2005	X						X				X		
Laubenbacher 1995		X						X	X				
Schimming 2001					X		X			X		X	
Wong 1996			X	X			X	X					X <sup>a</sup>
CT: Computertomographie, fus.: fusioniert, MRT: Magnetresonanztomographie, SPECT: Einzelphotonen-Emissionstomographie, Klin. Staging: klinisches Staging, Evidenzsynthesen: Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten													
a: nur klinisches Staging													

### **5.2.1.2 Studiencharakteristika der Studien zum primären Staging bei Kopf- und Halstumoren**

#### **Studiencharakteristika Nutzenstudien**

Die prospektive, konsekutive, nicht randomisierte Interventionsstudie **Yen 2005** untersuchte 102 Patienten mit unbehandeltem bukkalem Plattenepithelkarzinom Stadium cM0 und berichtete über die zusätzliche Detektion von Fernmetastasen mit der PET, was als Surrogat für „Vermeidung von aussichtslosen Operationen“ betrachtet wurde. Der zweite Studienendpunkt war das rezidivfreie 2-Jahres-Überleben von Patienten, die zusätzlich zur konventionellen Diagnostik eine PET erhielten, verglichen mit Patienten mit ausschließlich konventioneller Diagnostik.

Die Zuteilung zur Interventions- bzw. Kontrollgruppe erfolgte anhand der Bereitschaft der Patienten, eine PET-Untersuchung zu bezahlen. Alle Patienten erhielten eine Abklärung mit konventioneller Diagnostik (Pan-Endoskopie, Röntgen des Thorax, Ultraschall der Leber, Ganzkörper-Knochenszintigraphie und CT/MRT des Kopf-Hals-Bereiches mit Kontrastmittel). Die Patienten in der Interventionsgruppe wurden zusätzlich mit der PET untersucht. Für eine detailliertere Beschreibung der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe siehe Tabelle 17. Ausschlusskriterien waren Fernmetastasen vor Ersttherapie, ein medizinischer oder psychologischer Zustand, der eine Operation mit kurativer Intention nicht zuließ, sowie Anamnese eines vorbestehenden Malignoms (außer Basalzellkarzinom). Die klinischen Charakteristika der Patienten sowie die Behandlungspläne vor und nach der PET wurden prospektiv erfasst. Es handelte sich um eine Open-Label-Studie.

Die Beurteilung der CT/MRT erfolgte durch 2 Radiologen ohne Kenntnis der PET-Befunde. 3 erfahrene Nuklearmediziner befundeten die PET qualitativ auf einer 5-Punkte-Skala ohne Kenntnis der MRT Befunde. Angaben zur Befundung der CT fehlen. Initial unterschiedliche Bewertungen wurden durch Diskussion vereinheitlicht.

Die Befunde der konventionellen Diagnostik und der PET wurden in einem interdisziplinären Ärzteteam besprochen. Es wurde beurteilt, ob sich durch die Beurteilung der PET und CT/MRT zusammen unerwartete Hinweise auf kontralaterale Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen ergaben. Diskrepante Einschätzungen wurden durch Diskussion vereinheitlicht.

Von den ursprünglich eingeschlossenen 114 Patienten wurden in der Interventionsgruppe 5 Patienten und in der Kontrollgruppe 7 Patienten aufgrund von inkompletten MRT-Daten bzw. „Loss during Follow-up“ ausgeschlossen, sodass in jeder Gruppe noch 51 Patienten ausgewertet wurden. Tabelle 15, Tabelle 16 und Tabelle 17 beschreiben das Studiendesign und die Studienpopulation der Nutzenstudie zum Staging bei Kopf-Hals-Tumoren.

Tabelle 15: Studiencharakteristika der Nutzenstudie zum primären Staging von Kopf-Hals-Tumoren

<b>Studie, Land</b>	<b>Studiendesign Art der Rekrutierung, Zeitraum der Rekrutierung</b>	<b>Studienziel</b>	<b>Zielkriterium</b>
Yen 2005, China (Taiwan)	Prospektive, nicht randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie <sup>a</sup>  Verblindung: Patienten/ Behandler: nein  Endpunkterheber. n. g. konsekutiv, 01/2002–04/2004	Untersuchung des klinischen Nutzens der 18-FDG-PET für die Reduktion von unnötigen Operationen sowie die Verbesserung der lokoregionalen Rezidivkontrolle bei Patienten mit bukkalem Plattenepithelkarzinom	Primäres Zielkriterium: Prozentuale Reduktion unnötiger Operationen (Präoperativ detektierte Fernmetastasen mit PET) Sekundäres Zielkriterium: Rezidivfreies 2-Jahres-Überleben in der Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe <sup>b</sup>
n. g.: nicht genannt			
a: Die Autoren sprechen fälschlicherweise von einer „Fall-Kontroll-Studie“.			
b: Sekundäres Ziel war laut Methodik die kumulative 2-Jahres-Rezidivrate in der Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe.			

Tabelle 16: Ein- und Ausschlusskriterien der Interventions- und Kontrollgruppe

Studie	Ein- und Ausschlusskriterien
Yen 2005	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p><b>Beide Gruppen:</b></p> <p>Patienten mit unbehandeltem bukkalem Plattenepithelkarzinom Stadium cM0</p> <p>Bereitschaft zur Untersuchung mit kontrastmittelverstärkter CT/MRT bei fehlenden Kontraindikationen</p> <p>Vorliegen einer potenziell kurierbaren Erkrankung</p> <p>Akzeptanz einer Operation mit kurativem Ziel</p> <p><b>Interventionsgruppe (Untersuchung mit CWU<sup>a</sup>+PET):</b></p> <p>Bereitschaft, für PET zu zahlen</p> <p><b>Kontrollgruppe (Untersuchung mit CWU<sup>a</sup>):</b></p> <p>Fehlende Bereitschaft, für PET zu zahlen</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>Fernmetastasen vor Ersttherapie</p> <p>Fehlende medizinische oder psychologische Fitness für eine Operation mit kurativem Ziel</p> <p>Anamnese anderer Malignome außer Basalzellkarzinom</p> <p>Potenziell heilbares bukkales Plattenepithelkarzinom war definiert als Fehlen definitiver Hinweise auf Fernmetastasen</p>
<p>CWU: Conventional Work-up</p> <p>a: Das CWU umfasste: Pan-Endoskopie, Röntgen des Thorax, Ultraschall der Leber, Ganzkörper-Knochenszintigraphie und CT/MRT des Kopf-Hals-Bereiches mit Kontrastmittel.</p>	

Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulation in der Nutzenstudie zum Staging bei Kopf-Hals-Tumoren

Studie	Interventionsgruppe	Anzahl Pat. (n in Analyse)	M /F (n)	Anzahl Pat. in Altersgruppen		Histologie (n)		Primärtumor-stadium (n)				Lokalisation (n)	Therapie (n)		
				≤ 40 Jahre	> 40 Jahre	PEK	Andere	I	II	III	IV		Rekonstruktion mit freiem Lappen (ohne freien Lappen)	Neck Dissection (keine Neck Dissection)	Operation (Operation und Strahlentherapie / Chemoradiotherapie)
Yen 2005	CWU+PET	56 (51)	49/2	5	46	51	-	15	36	Bukkal: 51	46 (5)	49 (2)	19 (32)		
	CWU	58 (51)	50/1	9	42	51	-	16	35	Bukkal: 51	48 (3)	46 (5)	24 (27)		

M: Männer, F: Frauen, CWU: Conventional Work-up, PEK: Plattenepithelkarzinom, Pat.: Patienten



## Studien zur diagnostischen Güte

### Studiencharakteristika Evidenzsynthesen

Es fanden sich keine Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte.

### Studiencharakteristika Primärstudien

Es wurden 5 Primärstudien zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT beim Staging eingeschlossen. 3 Studien untersuchten die diagnostische Güte für die Beurteilung einer Knocheninfiltration (**Babin 2008, Goerres 2005 und Schimming 2001**) und 2 Studien untersuchten den Prozentsatz der korrekten Stadieneinteilungen (**Laubenbacher 1995 und Wong 1996**).

Die prospektive Primärstudie **Babin 2008** untersuchte die diagnostische Güte der fusioniertem Vollring-PET und der CT im Vergleich zur CT alleine zur Beurteilung einer möglichen Knocheninvasion der Mandibula. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle oder des Oropharynx, das an die Mandibula angrenzte. Alle Patienten wurden mit der Vollring-PET untersucht und erhielten am gleichen Tag noch eine CT-Untersuchung an einem anderen Gerät. Die Bilder wurden fusioniert und von einem Nuklearmediziner evaluiert. Der Nuklearmediziner war gegenüber der CT-Befundung durch den Radiologen verblindet. Alle Patienten wurden mit einer Oropharyngektomie oder Pelvimandibulektomie mit totaler oder partieller Hemimandibulektomie behandelt. Die Resektate wurden histopathologisch untersucht und dienten als Referenzstandard für die Beurteilung der diagnostischen Güte.

Die prospektive, konsekutive Primärstudie **Goerres 2005** untersuchte 34 Patienten mit klinischem Verdacht auf ein orales Karzinom mit möglicher Knocheninvasion. 31 Patienten zeigten in der Histologie ein Plattenepithelkarzinom, 2 Patienten ein Adenokarzinom und 1 Patient eine Riesenzellepulis. Die Autoren untersuchten alle Patienten mit der PET/CT, SPECT/CT und CT mit Kontrastmittel und bestimmten deren diagnostische Güte. Zusätzlich erhielten die Patienten noch eine Skelettszintigraphie, deren diagnostische Güte aber nicht bestimmt wurde. Die PET/CT und die SPECT/CT wurden jeweils von denselben 2 Nuklearmedizinern und die CT von 2 Radiologen im Konsens beurteilt. Die Untersucher waren bei der Beurteilung der einzelnen Befunde jedes Mal gegenüber allen anderen bildgebenden Verfahren verblindet.

Fand sich in der Bildgebung oder intraoperativ ein Hinweis auf eine Knocheninvasion, so wurde eine Operation mit Knochenresektion durchgeführt. Der Bereich des resezierten, knochenahnen Weichteilgewebes wurde in Schnellschnitten intraoperativ untersucht, um eine Knocheninvasion auszuschließen. Der histologische Befund des chirurgischen Resektates galt als Referenzstandard. Studienendpunkt war die Bestimmung der diagnostischen Güte.

Die prospektive, konsekutive Primärstudie **Laubenbacher 1995** verglich das korrekte Staging der Vollring-PET, MRT und Endoskopie des Primärtumors bei 22 Patienten mit bioptisch

gesichertem Plattenepithelkarzinom im Bereich des Hypopharynx oder Oropharynx, die zur Operation überwiesen worden waren. Ausschlusskriterien waren: frühere Behandlung, bekannter Diabetes mellitus und mögliche Schwangerschaft. Innerhalb von 2 Wochen vor der Operation erhielten die Patienten die Untersuchungen mittels Endoskopie, MRT und PET. Angaben zur Verblindung fehlen. Die PET wurde mit einer normalen FDG-Verteilung im Kopf-Hals-Bereich und „anatomischen Karten“ verglichen. Der Begriff „anatomische Karten“ wurde nicht näher beschrieben möglicherweise handelt es sich um eine Beurteilung zusammen mit Informationen aus der MRT. Aufgrund der Bildgebung galten 5 Patienten als inoperabel, erhielten eine Strahlentherapie und wurden von der Studie ausgeschlossen. Bei den 17 operierten Patienten galt die histopathologische Untersuchung des Resektates als Referenzstandard.

Die Primärstudie **Schimming 2001** untersuchte die diagnostische Güte der 3-D-SPECT, SPECT und CT für die Detektion einer möglichen Knocheninvasion bei 88 Patienten mit primärem, histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle in der Mandibularregion. Bei 10 Patienten wurde auch eine 18-FDG-PET, kombiniert mit einer 18F-Fluorid-PET, durchgeführt und die diagnostische Güte mit den entsprechenden Resultaten der 3-D-SPECT, SPECT und CT bei den gleichen Patienten verglichen. Bei Verdacht auf eine Knocheninvasion wurde operativ entweder eine Unterkieferkasten- oder eine Unterkieferkontinuitätsresektion durchgeführt. Bei den in der Bildgebung negativen Fällen fand sich intraoperativ kein Hinweis auf eine Knocheninfiltration. In 12 Fällen wurde nach Perioststripping ein Schnellschnitt durchgeführt. Referenzstandard war die histopathologische Untersuchung des Resektates. Eine Infiltration der Kortikalis galt als Knocheninfiltration, während eine Infiltration des Periostes alleine nicht als Knocheninfiltration definiert wurde. Die Untersucher der diagnostischen Tests waren gegenüber den Ergebnissen der klinischen Untersuchungen sowie den Resultaten der jeweils anderen Tests verblindet, wobei jedoch ein Untersucher sowohl die FDG-PET als auch die SPECT-Untersuchungen befundete. Angaben über eine Verblindung bei der Beurteilung des Referenzstandards gegenüber den Resultaten der untersuchten diagnostischen Tests und umgekehrt fehlen.

Die prospektive Primärstudie **Wong 1996** untersuchte bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich die diagnostische Güte der FDG-PET fusioniert mit der CT oder MRT und verglich sie mit der CT, MRT und klinischen Untersuchung für die Bestimmung des T-Stadiums eines Primärtumors (19 Pat.) oder eines Rezidivs/residuellen Tumors (11 Pat.). Alle 30 Patienten wurden klinisch untersucht und jeder hatte entweder eine CT (23 Pat.), MRT (5 Pat.) oder CT und MRT (2 Pat.) sowie eine PET/CT- bzw. MRT-Fusionierung. Jeweils 2 Patienten wurden beim Staging des Primärtumors von der Bestimmung der diagnostischen Güte der klinischen Untersuchung bzw. der PET/CT (fus.) ausgeschlossen. Alle Tumoren wurden reseziert und die Histopathologie des Resektates diente als Referenzstandard. Jedes Bild wurde zufällig ausgewählt und unabhängig von 2 Radiologen ohne Bezug zu den klinischen und pathologischen Befunden beurteilt.

Tabelle 18, Tabelle 19, Tabelle 20 und Tabelle 21 beschreiben das Studiendesign und die Studienpopulation der Primärstudien zur diagnostischen Güte beim Staging.

Tabelle 18: Studiencharakteristika der Primärstudien zum primären Staging von Kopf-Hals-Tumoren

Studie, Land	Studiendesign, Art der Rekrutierung, Zeitraum der Rekrutierung	Studienziel	Zielkriterium
Babin 2008, Frankreich	Prospektiv n. g. n. g.	Bestimmung der Vorteile von fusionierter PET+CT zur Beurteilung eines mandibulären Tumorbefalls	Diagnostische Güte
Goerres 2005, Schweiz	Prospektiv, konsekutiv 07/2002–03/2004	Vergleich der Accuracy der Spiral-CT mit Kontrastmittel alleine versus ko-registriertes PET/CT bzw. SPECT/CT für die Detektion einer Knocheninvasion bei Patienten mit geplanter Operation wegen klinischen Verdachts auf ein orales Karzinom und möglicher Knocheninvasion	Diagnostische Güte
Laubenbacher 1995, Deutschland	Prospektiv, konsekutiv n. g.	Erhöht die 18F-FDG-PET die diagnostische Güte der präoperativen Beurteilung des Primärtumors und des Lymphknotenstatus in Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches? <sup>a</sup>	Korrekte Stadieneinteilung
Schimming 2001, Deutschland	Prospektiv n. g. 10/1997–03/2000	Beurteilung des Stellenwertes der 3-D-Rekonstruktion von 99m-Tc-DPD-SPECT und der Aussagekraft von 18F-Fluorid-PET zur Beurteilung von Infiltration und Arrosion des Unterkieferknochens durch Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle	Diagnostische Güte
Wong 1996, Großbritannien	Prospektiv n. g. n. g.	Untersuchung der diagnostischen Güte der per Computer kombinierten Bildgebung von FDG-PET mit CT oder MRT für das primäre Staging <sup>b</sup> Evaluation der klinischen Anwendung dieser Bildgebung	Korrekte Stadieneinteilung
<p>CT: Computertomographie, MRT: Magnetresonanztomographie, n. g.: nicht genannt, SPECT/CT: Einzelphotonen-Emissionstomographie mit Computertomographie, SPECT: Einzelphotonen-Emissionstomographie</p> <p>a: Weitere – für den Bericht nicht relevante – Studienziele waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Gibt es eine Korrelation zwischen der quantitativ gemessenen FDG Aufnahme in Primärtumoren und dem histologischen Grad?</li> <li>2) Ist eine attenuation correction für die Detektion und das Staging von Kopf-Hals-Tumoren durch PET nötig?</li> </ol> <p>b: Die Studie untersuchte auch die diagnostische Güte bei rezidivierendem/residuellem Tumorbefall (s. auch Abschn. zum Therapieansprechen).</p>			

Tabelle 19: Untersuchte diagnostische Tests und Referenzstandards der Primärstudien zum Staging bei Kopf-Hals-Tumoren

<b>Studie</b>	<b>Indextest</b>	<b>Vergleichstest</b>	<b>Referenzstandard</b>
Babin 2008	Vollring-PET+CT (fusioniert), Marker: 18-FDG	CT	Histopathologie des Resektates
Goerres 2005	PET/CT mit oralem Kontrastmittel, Marker: 18-FDG	Kopf-Hals-Bereich: CT+KM SPECT/CT	Histologie des chirurgischen Resektates Indikation für Operation mit Resektion des Knochens war: Verdacht auf Knocheninvasion aufgrund der Bildgebung oder im intra-operativen Schnellschnitt des knochenahen Gewebes
Laubenbacher 1995	Vollring-PET + MRT Seite an Seite, Marker: 18-FDG	MRT Endoskopie	Histopathologie des Operationsresektates
Schimming 2001	Vollring-FDG-PET kombiniert mit einer 18F-Fluorid-PET, Marker: 18-FDG und 18-Fluorid	3-D-SPECT SPECT CT	Histopathologische Beurteilung des Operationsresektates Eine Infiltration der Kortikalis des Unterkiefers galt als Knocheninfiltration. Eine Infiltration des Periostes alleine galt nicht als Knocheninfiltration.
Wong 1996	Vollring-PET fusioniert mit CT oder MRT, Marker: 18-FDG	CT MRT klinische Untersuchung	Histopathologie des Resektates
CT: Computertomographie, KM: Kontrastmittel, MRT: Magnetresonanztomographie, SPECT: Einzelphotonen-Emissionstomographie			

Tabelle 20: Kriterien für die Beurteilung der PET-Scans

Studie	Indextest	Beurteilungskriterium für den Indextest
Babin 2008	PET+CT (fusioniert)	Qualitative Beurteilung durch Nuklearmediziner, Kriterien nicht weiter beschrieben. SUV Cut-off zwischen 2,32 und 6,72.
Goerres 2005	PET/CT mit oralem KM	Visuelle Beurteilung. Konsens von 2 Nuklearmedizinern. Verblindung gegenüber SPECT/CT und CT mit Kontrastmittel, aber klinische Informationen standen zur Verfügung. Wahrscheinliche Knocheninvasion bei FDG-Aufnahme in der Nähe von kortikalem Knochen, der einen sichtbaren Defekt im CT hatte, FDG-Aufnahme an der Außenseite von kortikalem Knochen und im Knochenmark in der gleichen Region, aber ohne detektierbare Knochenerosion.
Laubenbacher 1995	Vollring-PET (Seite an Seite mit MRT)	Vergleich der PET-Bilder mit „anatomischen Karten“ und normaler FDG-Verteilung im Kopf-Hals-Bereich. <sup>a</sup>
Schimming 2001	Vollring-FDG-PET und 18F-Fluorid-PET	n. g.
Wong 1996	Vollring-PET fusioniert mit CT oder MRT	Bestimmung des T-Stadiums. Zusätzlich wurden 4 spezifische anatomische Punkte an jeder Tumorlokalisierung gewählt und Hinweise auf eine Tumordinfiltration mit den unterschiedlichen bildgebenden Verfahren gesucht. Eigentliche radiologische Kriterien werden nicht beschrieben.
CT: Computertomographie, SUV: Standardized Uptake Value, KM: Kontrastmittel, SPECT: Einzelphotonen-Emissionstomographie, MRT: Magnetresonanztomographie, n. g.: nicht genannt		
a: T-Stadium nach 4. Edition der TNM-Klassifikation 2. Revision		

Tabelle 21: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten in Primärstudien zum Staging des Primärtumors bei Kopf- und Halstumoren

Studie	Anzahl Patienten (Patienten mit Indextest)	M /F (n)	Alter in Jahren Median (Range)	Histologie (n)		Primärtumorstadium (n)				Lymphknoten-Stadium (n)	Lokalisation (n)	Therapie (n)
				PEK	Andere	T1	T2	T3	T4			
Babin 2008	17 (17)	15/2	62 (45-82)	17	-	-	7 <sup>a</sup>	8 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	N0: 7 <sup>a</sup> N1: 5 <sup>a</sup> N2: 3 <sup>a</sup> N3: 2 <sup>a</sup> M0: 17	Mundhöhle (10) Oropharynx (7)	Operation mit totaler oder teilweiser Hemimandibulektomie
Goerres 2005	34 (34)	17/17	63.3 (46-86.4)	31	3 <sup>b</sup> (1 nicht maligne)	pT1: 11 <sup>c</sup>	pT2: 5 <sup>c</sup>	pT3: 4 <sup>c</sup>	aT4: 1 pT4: 11 <sup>c</sup>	N0: 3, cN0: 7, pN0: 9 cN1: 1, pN1: 3 pN2: 4, pN2b: 2, pN2c: 3 Rezidiv: 1 NA: 1 <sup>c</sup>	Mundhöhle	Operation des Primärtumors: 34 mit Resektion des Knochens: 15
Laubenbacher 1995	22 (22) <sup>d</sup>	20/2	54 (38-70)	22	-	5 <sup>c</sup>	7 <sup>c</sup>	3 <sup>c</sup>	2 <sup>c</sup>	N0: 2 <sup>e</sup> N1: 4 <sup>e</sup> N2b: 8 <sup>e</sup> N2c: 2 <sup>e</sup> N3: 1 <sup>e</sup>	Oropharynx (13) Hypopharynx (9)	Operation: 17 Strahlentherapie: 5
Schimming 2001	88 (10)	73/15	MW: 51.5 (37-81)	88	-	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Mundhöhle in der Mandibularegion (88)	Operation mit/ohne Knochenresektion
Wong 1996	30 Staging des PT: 19 (18) <sup>f</sup>	16/14	n. g.	19	-	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Mundhöhle (21) Oropharynx (3) Larynx (6)	Operation

(Fortsetzung)

## Tabelle 21 Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten in Primärstudien zum Staging des Primärtumors bei Kopf- und Halstumoren (Fortsetzung)

M/F: Männer / Frauen, PEK: Plattenepithelkarzinom, n. g.: nicht genannt, MW: Mittelwert, PT: Primärtumor

a: Stadieneinteilung nach UICC-Klassifikation

b: hiervon 1 nicht maligne

c: Für 32 Patienten wurde ein Staging angegeben.

d: 17 Patienten mit Referenzstandard

e: Das T- und das N-Stadium lagen nur für die 17 operierten Patienten vor.

f: PET/CT (fusioniert): 13 Patienten, PET/MRT (fusioniert): 5 Patienten



### 5.2.1.3 Studien- und Publikationsqualität der Studien zum primären Staging bei Kopf- und Halstumoren

#### Studienqualität Nutzenstudie

Das Verzerrungspotenzial der Interventionsstudie **Yen 2005** ist hoch. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte prospektiv und konsekutiv, jedoch nicht randomisiert. Die Bereitschaft, für die PET zu zahlen, diente als Kriterium für die Zuordnung zur Interventions- bzw. Kontrollgruppe. Allerdings fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bezüglich Alter, Geschlecht, histologischem Grad, AJCC Stadien (klinisch und pathologisch) sowie Art der primären Behandlung. Es handelte sich um eine Open-Label-Studie. Weitere problematische Aspekte sind, dass nicht beschrieben ist, wie das Outcome-Assessment erfolgte. Angaben zur Planung der Fallzahlen fehlen. Die Analyse erfolgte als Per-Protokoll-Analyse, die die ausgeschlossenen Patienten (5 in der Interventions-, 7 in der Kontrollgruppe) in der Auswertung nicht berücksichtigte.

Die PET hatte nur bei einem Patienten vorher nicht bekannte Fernmetastasen diagnostiziert. Ob die Berichterstattung der Studie ergebnisunabhängig ist, ist unklar. In der Gesamtschau aller methodischen Probleme wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse (Vermeidung von 1 aussichtslosen Operation in der Interventionsgruppe und keiner in der Kontrollgruppe bzw. 6 Rezidive in der Interventions-[PET+CWU] und 4 in der Kontrollgruppe [CWU]) hat die Studie darüber hinaus eine ungenügende Power um Unterschiede, die zwischen den beiden Strategien möglicherweise bestehen, zu entdecken. Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung finden sich in den Tabelle 22 und Tabelle 23.

Die Studie konzentriert sich vornehmlich auf die Beurteilung der diagnostischen Güte der PET+CT/MRT vs. CT/MRT alleine. Die Resultate der diagnostischen Güte sind allerdings nicht patientenbasiert und erfüllen somit nicht die Einschlusskriterien für diesen Bericht.

Tabelle 22: Ergebnisse der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisun- abhängige Berichter- stattung	Sonstige Aspekte, die das Verzerrungs- potenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Yen 2005	ja	unklar <sup>a</sup>	nein	nein	unklar	nein	hoch

a: Da die Gruppenzuweisung willkürlich nach Zahlungsbereitschaft für eine PET Untersuchung erfolgte, könnten die Gruppen sich z.B. bzgl. sozio-ökonomischer Faktoren unterscheiden. Ein Einfluss auf die Prognose ist nicht auszuschließen.

Tabelle 23: Ergebnisse der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene<sup>a</sup>

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung des ITT- Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Yen 2005	unklar	nein <sup>b</sup>	unklar	keine	hoch

a: Ergebnisse gelten für beide Endpunkte.  
b: In der Interventionsgruppe wurden 9 % (5/56) Patienten, in der Kontrollgruppe 12 % (7/58) Patienten aufgrund eines Studienabbruchs oder fehlender Daten für MRT nicht in die Analyse eingeschlossen.

### **Studienqualität Primärstudien zur diagnostischen Güte**

Die Güte der Evidenz der 5 Primärstudien zum Staging des Primärtumors wurde anhand der QUADAS-Kriterien und der Präzision der Ergebnisse beurteilt und war bei 1 Studie mäßig hoch und bei 4 Studien sehr niedrig. Hauptproblem in allen Studien waren die kleinen Patientenpopulationen und die damit verbundenen Ergebnisunsicherheiten.

Die Primärstudie **Babin 2008** hatte eine sehr niedrige Güte der Evidenz. Von den QUADAS-Kriterien zum Schutz vor Bias waren 6 von 9 Kriterien erfüllt. Problematisch waren vor allem die unklare Rekrutierung und die Grundlage für die Operationsindikation (aufgrund der fusionierten PET+CT, CT alleine oder anderer Kriterien). Es wurde nicht berichtet, ob die PET bzw. die CT verblindet gegenüber dem Referenzstandard beurteilt wurde. Die Patientenzahlen sind klein und die Präzision der Ergebnisse war häufig sehr ungenau.

Die Primärstudie **Goerres 2005** hatte eine mäßig hohe Güte der Evidenz. 8 von 9 QUADAS-Kriterien für den Schutz vor Bias waren erfüllt. Bei der Beurteilung der diagnostischen Tests sind nicht explizit Angaben zur Verblindung gegenüber dem Referenzstandard gemacht worden. Es wird festgehalten, dass die Untersucher bei der Beurteilung eines Tests gegenüber den Resultaten der anderen Tests verblindet waren, wobei die Durchführung der Verblindung bei zum Teil gleichen Untersuchern der unterschiedlichen Tests nicht näher beschrieben wurde. Hauptproblem bei dieser Studie ist die kleine Studienpopulation und die damit verbundene Ergebnisunsicherheit. Dies führte dazu, dass diese Studie nur eine mäßig hohe Güte der Evidenz erreichte.

Die Primärstudie **Laubenbacher 1995** hatte eine sehr niedrige Güte der Evidenz. Von den 9 QUADAS-Kriterien für den Schutz vor Bias erfüllte die Studie 6 Kriterien. Nicht bei allen Patienten wurde der Referenzstandard untersucht, da nach der bildgebenden Diagnostik 5 Patienten als inoperabel galten und bestrahlt wurden. Die Angaben zur Durchführung der PET-Untersuchung waren unvollständig: Insbesondere ist nicht eindeutig, ob die PET Seite an Seite mit den MRT-Bildern beurteilt wurde oder nicht. Es wurde nicht explizit berichtet, ob die Untersucher des Indextests gegenüber dem Referenzstandard verblindet waren und umgekehrt. Es fehlen Angaben, welche klinischen Informationen den Beurteilern der diagnostischen Tests vorlagen. Zusätzlich war die Studienpopulation sehr klein und die Ergebnisse entsprechend unsicher.

Die Güte der Evidenz der Primärstudie **Schimming 2001** war sehr niedrig. Von den 9 QUADAS-Kriterien zum Schutz vor Bias waren 6 erfüllt. Es war unklar, warum nur 10/88 Patienten mit der PET untersucht wurden und ob die Rekrutierung konsekutiv erfolgte. Die Angaben für die Beurteilung der Qualität der Durchführung der PET-Untersuchungen waren unvollständig und es fehlten Angaben bezüglich der Verblindung bei der Beurteilung des Referenzstandards gegenüber den Resultaten der diagnostischen Tests und umgekehrt. Den Beurteilern der diagnostischen Tests standen keinerlei klinische Daten zur Verfügung. Die Präzision der Ergebnisse war sehr ungenau.

Die prospektive Primärstudie **Wong 1996** hatte eine sehr niedrige Güte der Evidenz. Es ist unklar, ob die Patienten konsekutiv rekrutiert wurden, und es fehlen Angaben zu den Tumorstadien der Patienten. Von den 9 QUADAS-Kriterien zum Schutz vor Bias sind 6 erfüllt. Problematisch sind die für eine kleine Population häufigen Ausschlüsse von Patienten ohne Angabe von Gründen. Es ist unklar, ob manche Patienten komplett aus der Studie ausgeschlossen wurden oder nur für einzelne Untersuchungen. Es fehlen Angaben zur Durchführung der PET und bei der Beurteilung des Referenzstandards ist unklar, auf welche Klassifikation sich die Stadieneinteilung nach TNM bezieht. Die Beurteilung der Bildgebung erfolgte verblindet gegenüber der Klinik und der Pathologie. Es ist unklar, ob die Befundung der CT bzw. MRT verblindet gegenüber den Resultaten der PET und ob die Beurteilung des Referenzstandards verblindet gegenüber den Testresultaten erfolgte. Die Patientenzahlen sind zum Teil extrem klein (5 Patienten wurden mit der MRT bzw. PET/MRT [fusioniert] untersucht). Die Studienpopulation war sehr klein und die Präzision der Ergebnisse war entsprechend ungenau.

#### **5.2.1.4 Ergebnisse der Studien zum primären Staging bei Kopf- und Halstumoren**

##### **Ergebnisse der Nutzenstudie**

Die prospektive, konsekutive und nicht randomisierte Interventionsstudie **Yen 2005** verglich die lokoregionale 2-Jahres-Rezidivfreiheit bei Patienten mit unbehandeltem bukkalem Plattenepithelkarzinom. Es handelt sich um eine Open-Label-Studie. Die Interventionsgruppe erhielt eine Abklärung mit konventioneller Diagnostik sowie mit der PET und die Kontrollgruppe erhielt nur konventionelle Diagnostik. Am Ende der Beobachtungszeit hatten 17 Patienten Fernmetastasen, davon hatte die PET bereits präoperativ bei 1 Patienten Fernmetastasen entdeckt. In der Interventionsgruppe lag die 2-Jahres-Rezidivfreiheit bei 86 % verglichen mit 87 % in der Kontrollgruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Tabelle 24 berichtet über die Ergebnisse der Nutzenstudie.

Tabelle 24: Ergebnisse der Nutzenstudie zum Staging bei Kopf-Hals-Tumoren

<b>Studie</b>	<b>Zeitpunkt des Indextests</b>	<b>Abstand zur Therapie</b>	<b>Zielgröße</b>	<b>Nachbeobachtungsdauer (Median/Range)</b>	<b>Rezidivfreies Survival in Interventionsgruppe: CWU+PET [95 %-KI]</b>	<b>Rezidivfreies Survival in Kontrollgruppe: CWU [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Yen 2005	n. g.	n. g.	Kumulative 2-Jahres-Rezidivrate	Median: 16,5 Monate Minstdauer: 6 Monate Anfangszeitpunkt nicht beschrieben	86 %	87 %	p = 0,4421
CWU: Conventional Work-up, n. g.: nicht genannt,							

### Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen Güte

In der Primärstudie **Babin 2008** wurde die mit der CT fusionierte PET mit der CT alleine verglichen. Bei 17 Patienten mit Plattenepithelkarzinom wurde evaluiert, ob sich in der Bildgebung Hinweise auf eine Knocheninvasion des Tumors fanden. Die histologische Beurteilung des Resektates diente als Referenzstandard. Für die PET+CT fand sich eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 29–100 %] und eine Spezifität von 86 % [95 %-KI: 57–98 %].

Die Primärstudie **Goerres 2005** verglich bei Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Karzinom der Mundhöhle mit möglicher Knocheninvasion die diagnostische Güte der PET/CT mit der SPECT/CT und mit der CT. Die Studie schloss 34 Patienten (31 mit Plattenepithelkarzinom und 2 mit Adenokarzinom) ein. Ein Patient mit Riesenzellepulis wurde für die Berechnung der diagnostischen Güte in diesem Bericht nicht berücksichtigt. Referenzstandard war die Histopathologie des Resektates. Die PET/CT hatte eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 72–100 %] und eine Spezifität von 91 % [95 %-KI: 71–99 %].

Die Primärstudie **Laubenbacher 1995** verglich das korrekte Staging der PET, MRT und Endoskopie bei 17 Patienten mit unbehandeltem Plattenepithelkarzinom im Bereich des Hypo- und Oropharynx. Die PET führte im Vergleich zum histopathologischen Referenzstandard zu einer korrekten Stadieneinteilung bei 41 % [95 %-KI: 18–67 %].

Die Primärstudie **Schimming 2001** verglich die diagnostische Güte der 18-FDG-PET kombiniert mit der 18F-Fluorid-PET, 3-D-SPECT, SPECT und CT für die Beurteilung einer Knocheninvasion der Mandibula. Nur 10 von den 88 eingeschlossenen Patienten wurden mit allen 4 Tests untersucht und trugen zu den Ergebnissen bei. Die Sensitivität der 18-FDG-PET kombiniert mit der 18F-Fluorid-PET war 100 % [95 %-KI: 16–100 %], die Spezifität war 50 % [95 %-KI: 16–84 %].

Die Primärstudie **Wong 1996** untersuchte das korrekte Staging des Primärtumors bei 19 Patienten mit Plattenepithelkarzinom für die fusionierte PET+CT (fus.) bzw. PET+MRT (fus.), CT, MRT und die klinische Untersuchung. Das T-Staging war für die fusionierte PET/CT in 92 % [95 %-KI: 64–100 %] korrekt, mit Overstaging bei 8 % der Fälle. 2 Fälle waren bei der fusionierten PET/CT aus unbekanntem Gründen ausgeschlossen worden. Die fusionierte PET/MRT war in 100 % [95 %-KI: 48–100 %] der Fälle korrekt in Bezug auf die Stadieneinteilung.

Die Technologievergleiche werden in den folgenden Abschnitten aufgeführt. Die Resultate der Primärstudien sind in Tabelle 25 berichtet.

Tabelle 25: Resultate aus Primärstudien zur diagnostischen Güte beim Staging des Primärtumors bei Kopf- und Halstumoren

Studie	Indikation	Lokalisation (n)	Histologie		Test	Pat. (n)	Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]
			PEK	Andere				
Babin 2008	Staging Primärtumor (Knocheninvasion)	Mundhöhle (10) Oropharynx (7)	17	-	PET+CT fusioniert	17	100 % [29-100 %]	86 % [57-98 %]
					CT	17	33 % [1-91 %]	100 % [77-100 %]
Goerres 2005	Staging Primärtumor (Knocheninvasion)	Mundhöhle	33	-	PET/CT	33	100 % [72-100 %]	91 % [71-99 %]
					SPECT/CT	33	100 % [72-100 %]	86 % [65-97 %]
					CT	33	91 % [59-100 %]	100 % [85-100 %]
Schimming 2001	Beurteilung der Knocheninvasion	Mundhöhle in der Mandibularegion (10)	10	-	18-FDG-PET kombiniert mit 18F-Fluorid-PET <sup>b</sup>	10	100 % [16-100 %]	50 % [16-84 %]
					CT <sup>b</sup>	10	50 % [1-99 %]	87,5 % [47-100 %]
					3-D-SPECT <sup>b</sup>	10	100 % [16-100 %]	87,5 % [47-100 %]
					SPECT <sup>b</sup>	10	100 % [16-100 %]	87,5 % [47-100 %]

KI: Konfidenzintervall, CT: Computertomographie, SPECT: Einzelphotonen-Emissionstomographie, Pat.: Patienten, PEK: Plattenepithelkarzinom  
*kursiv: Von Berichterstatlern selbst berechnet*  
a: Es werden hier nur die Daten zu den 33 Patienten mit malignen Tumoren präsentiert, ein Pat. mit Riesenzellepulis wurde von den Berichterstatlern ausgeschlossen.  
b: Patienten mit allen Tests

Tabelle 26: Resultate aus Primärstudien zum korrekten Staging, Über- und Unterstaging des Primärtumors bei Kopf- und Halstumoren

Studie	Indikation	Test	Pat. (n)	Korrektes Staging (%) [95 %-KI]	Over-staging	Under-staging
Laubenbacher 1995	T-Staging	PET+MRT	17	41 % [18-67 %]	47 %	12 %
		MRT	17	41 % [18-67 %]	59 %	-
		Endoskopie	17	59 % [33-82 %]	35 %	6 %
Wong 1996	Staging des PT	Klinisches Staging	17	65 % [38-86 %]	6 %	29 %
		CT	13	69 % [39-91 %]	15 %	15 %
		MRT	5	40 % [5-85 %]	60 %	-
		PET+CT (fus.)	13	92 % [64-100 %]	8 %	-
		PET+MRT (fus.)	5	100 % [48-100 %]	-	-

CT: Computertomographie, fus.: fusioniert, KI: Konfidenzintervall, MRT: Magnetresonanztomographie  
*kursiv: Von Berichterstellern berechnet*

#### 5.2.1.4.1 Technologievergleiche

##### PET/CT vs. SPECT/CT

Die Primärstudie **Goerres 2005** untersuchte Patienten mit klinischem Verdacht auf ein orales Karzinom mit möglicher Knocheninvasion und fand für die PET/CT eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 72–100 %] und eine Spezifität von 91 % [95 %-KI: 71–99 %] sowie für die SPECT/CT eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 72–100 %] und eine Spezifität von 86 % [95 %-KI: 65–97 %].

**Zusammenfassung:** Die PET/CT hatte numerisch eine etwas höhere Spezifität bei gleich hoher Sensitivität wie die SPECT/CT, jedoch überlappten sich die Konfidenzintervalle.

##### PET/CT vs. CT

Die Primärstudie **Goerres 2005** untersuchte Patienten mit klinischem Verdacht auf ein orales Karzinom mit möglicher Knocheninvasion. Die Sensitivität der PET/CT war 100 % [95 %-KI: 72–100 %] und der CT 91 % [95 %-KI: 59–100 %]. Die Spezifität der PET/CT war 91 % [95 %-KI: 71–99 %] und der CT 100 % [95 %-KI: 85–100 %]. Die CT diagnostizierte alle 7 Patienten, die keine Metallimplantate hatten, korrekt. Die Autoren berichten, dass ihre Kriterien für eine positive Beurteilung der PET/CT sehr sensitiv waren und dieses Vorgehen



zu einer Überschätzung der Ausdehnung des FDG-aviden Areal und einer Überschätzung des Anteils von Patienten mit Knocheninvasion des Tumors führen kann.

**Zusammenfassung:** Die PET/CT hatte numerisch eine höhere Sensitivität bei niedrigerer Spezifität als die CT. Die Konfidenzintervalle waren breit und die Ergebnisse somit unsicher.

#### **PET+CT (fus.) vs. CT**

Die Primärstudie **Babin 2008** untersuchte die diagnostische Güte der fusionierten PET und CT vs. CT alleine für die Beurteilung einer knöchernen Invasion von oralen oder oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen. Für die fusionierte PET+CT fand sich eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 29–100 %] und eine Spezifität von 86 % [95 %-KI: 57–98 %] verglichen mit einer Sensitivität von 33 % [95 %-KI: 1–91 %] und Spezifität von 100 % [95 %-KI: 77–100 %] für die CT alleine.

Die Primärstudie **Wong 1996** verglich das korrekte Staging des Primärtumors bei 13 Patienten für die fusionierte PET+CT und CT. 2 Patienten waren bei der fusionierten PET/CT aus unbekanntem Gründen ausgeschlossen worden. Das T-Staging war für die fusionierte PET/CT in 92 % [95 %-KI: 64–100 %] der Fälle korrekt mit Overstaging bei 8 % der Fälle. Die CT führte bei 69 % [95 %-KI: 39–91 %] der Fälle zum korrekten Staging mit Over- und Understaging in jeweils 15 % der Fälle (vgl. Tabelle 26).

**Zusammenfassung:** Die PET+CT hatte eine numerische höhere Sensitivität und niedrigere Spezifität als die CT. Die Konfidenzintervalle waren extrem breit und überlappten sich stark.

Das Staging mit der PET+CT war häufiger korrekt als mit der CT alleine, aber die Konfidenzintervalle waren sehr breit und überlappten sich.

#### **PET (Seite an Seite mit MRT) vs. MRT**

Die Primärstudie **Laubenbacher 1995** verglich das korrekte Staging der PET Seite an Seite mit der MRT mit der alleinigen MRT bei 17 Patienten mit unbehandeltem Plattenepithelkarzinom im Bereich des Hypo- und Oropharynx. PET+MRT führten jeweils zu einer korrekten Stadieneinteilung bei 41 % [95 %-KI: 18–67 %]. Bei der PET Seite an Seite mit der MRT wurden 47 % der Patienten einem zu hohen und 12 % einem zu niedrigen Stadium zugeteilt, während die MRT alleine 59 % der Patienten einem zu hohen und keinen Patienten einem zu niedrigen Stadium zuordnete (vgl. Tabelle 26).

**Zusammenfassung:** PET und MRT bestimmten das korrekte Stadium zu einem gleich niedrigen Prozentsatz der Fälle. Beide diagnostischen Tests führten bei einer Fehleinschätzung des Stadiums eher zu einer Überschätzung. Im Gegensatz zur PET gab es bei der MRT jedoch keine Unterschätzung des Stadiums. Die Patientenzahlen waren sehr klein und die Konfidenzintervalle sind entsprechend breit.

### **PET (Seite an Seite mit MRT) vs. Endoskopie**

Die Primärstudie **Laubenbacher 1995** untersuchte das korrekte Staging der PET und der Endoskopie bei 17 Patienten. Die PET führte zu einer korrekten Stadieneinteilung bei 41 % [95 %-KI: 18–67 %] und die Endoskopie bei 59 % [95 %-KI: 33–82 %]. Bei der PET wurden 47 % und bei der Endoskopie 35 % der Patienten einem zu niedrigen Stadium zugeordnet. Die PET überschätzte das Stadium bei 12 % und die Endoskopie bei 6 % der Patienten.

**Zusammenfassung:** Die Endoskopie führte bei einem größeren Prozentsatz der Patienten zu einer korrekten Stadieneinteilung als die PET. Die Konfidenzintervalle waren extrem breit und die Ergebnisse daher sehr unsicher.

### **18-FDG-/18-Fluorid-PET vs. CT**

Die Primärstudie **Schimming 2001** fand beim Vergleich der diagnostische Güte der 18-FDG-+18-Fluorid-PET vs. CT für die Beurteilung einer Knocheninvasion eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 16–100 %] und Spezifität von 50 % [95 %-KI: 16–84 %] bei der PET. Die CT hatte eine Sensitivität von 50 % [95 %-KI: 1–99 %] und eine Spezifität von 88 % [95 %-KI: 47–100 %].

**Zusammenfassung:** Die PET hatte numerisch eine höhere Sensitivität und niedrigere Spezifität als die CT. Die Konfidenzintervalle waren jedoch extrem breit und überlappten sich.

### **PET+CT (fus.) bzw. PET+MRT (fus.) vs. klinische Untersuchung**

Die Primärstudie **Wong 1996** untersuchte das korrekte Staging des Primärtumors bei 19 Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich für die fusionierte PET+CT bzw. PET+MRT und die klinische Untersuchung. Das T-Staging mit der fusionierten PET+MRT war bei den 5 untersuchten Patienten in 100 % [95 %-KI: 48–100 %] der Fälle korrekt. Das T-Staging war für die fusionierte PET+CT bei 13 Patienten in 92 % [95 %-KI: 64–100 %] der Fälle korrekt mit einem Overstaging bei 8 % der Fälle (1 Pat.). Die klinische Untersuchung führte bei den 17 untersuchten Patienten in 65 % [95 %-KI: 38–86 %] der Fälle zum korrekten Staging mit einem Overstaging in 6 % und einem Understaging in 29 % der Fälle. Jeweils 2 Fälle waren bei der fusionierten PET+CT und bei der klinischen Untersuchung aus unbekanntem Gründen ausgeschlossen worden.

**Zusammenfassung:** Sowohl die PET+CT als auch die PET+MRT führte zu einer besseren Stadieneinteilung als die klinische Untersuchung, wobei sich die Konfidenzintervalle überlappten.

### **PET+MRT (fus.) vs. MRT**

Die Primärstudie **Wong 1996** untersuchte das korrekte Staging des Primärtumors bei 5 Patienten für die fusionierte PET+MRT und MRT. Die fusionierte PET+MRT war in 100 % [95 %-KI: 48–100 %] und die MRT alleine in 40 % [95 %-KI: 5–85 %] der Fälle korrekt.

**Zusammenfassung:** Die PET+MRT war somit häufiger korrekt, aber die Konfidenzintervalle waren aufgrund der geringen Patientenzahl extrem breit und überlappten sich stark.

#### **18-FDG-/18-Fluorid-PET vs. 3-D-SPECT**

Die Primärstudie **Schimming 2001** verglich die diagnostische Güte der 18-FDG-/18-Fluorid-PET und 3-D-SPECT für den Nachweis einer möglichen Knocheninvasion bei primärem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle in der Mandibularegion. Die Sensitivität der 18-FDG-PET kombiniert mit der 18F-Fluorid-PET war 100 % [95 %-KI: 16–100 %], die Spezifität war 50 % [95 %-KI: 16–84 %]. Die 3-D-SPECT hatte eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 16–100 %] und eine Spezifität von 88 % [95 %-KI: 47–100 %].

**Zusammenfassung:** Die PET hatte somit numerisch eine gleich hohe Sensitivität wie die 3-D-SPECT, aber eine niedrigere Sensitivität. Die Konfidenzintervalle waren sehr breit und überlappten sich.

#### **18-FDG-/18-Fluorid-PET vs. SPECT**

Die Primärstudie **Schimming 2001** verglich die diagnostische Güte der 18-FDG-/18-Fluorid-PET und SPECT für den Nachweis einer möglichen Knocheninvasion. Die Sensitivität der 18-FDG-PET kombiniert mit der 18F-Fluorid-PET war 100 % [95 %-KI: 16–100 %], die Spezifität war 50 % [95 %-KI: 16–84 %]. Die SPECT hatte eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 16–100 %] und eine Spezifität von 88 % [95 %-KI: 47–100 %].

**Zusammenfassung:** Die kombinierte PET hatte somit numerisch eine gleich hohe Sensitivität wie die SPECT, aber eine niedrigere Sensitivität. Die Konfidenzintervalle waren aber sehr breit und überlappten sich.

#### **Zusammenfassung der Ergebnisse der Technologievergleiche**

Die 5 Primärstudien berichteten über 12 Technologievergleiche. Für jeden Technologievergleich lag nur 1 Primärstudie vor: Bei allen Technologievergleichen findet sich eine deutliche Überlappung der Konfidenzintervalle um die Punktschätzer für die PET bzw. PET/CT und die jeweiligen Vergleichstests.

Eine Überlegenheit der PET bzw. PET/CT zu den Vergleichstests lässt sich somit nicht ableiten.

#### **5.2.1.4.2 Sensitivitätsanalysen der Studien zum primären Staging bei Kopf- und Halstumoren**

Die eingeschlossenen Studien machten eine Analyse hinsichtlich der a priori definierten methodischen Faktoren nicht möglich. Die Studien enthielten keine Regressions- oder Sensitivitätsanalysen.

### 5.2.1.4.3 Subgruppenanalysen der Studien zum primären Staging bei Kopf- und Halstumoren

In den eingeschlossenen Studien lagen keine Subgruppenanalysen vor, eigene Analysen für die vorab festgelegten Subgruppen waren nicht möglich.

## 5.2.2 Unterfragestellung: Detektion von zervikalen Lymphknotenmetastasen

### 5.2.2.1 Eingeschlossene Studien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen

Es fanden sich keine Nutzenstudien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen mit der PET bzw. PET/CT.

Für die Bewertung der diagnostischen Güte wurden durch die Literatursuche 1 **Meta-Analyse**<sup>2</sup> und 3 Primärstudien identifiziert. Tabelle 27 enthält eine Übersicht über die eingeschlossenen Studien mit den untersuchten Tests. Die Ergänzungsrecherche für diesen Bericht unterlag keiner zeitlichen Begrenzung, da die Literatursuche in der Meta-Analyse von Kyzas nicht umfassend war.

Tabelle 27: Übersicht über die eingeschlossenen Studien zur Fragestellung PET bzw. PET/CT für die Detektion von Lymphknotenmetastasen

Technologien Studien	PET+CT (Seite an Seite)	PET+ CT/ MRT	PET+MRT (Seite an Seite)	PET	CT	MRT	CT/ MRT	US- FNA	Klin. Unter- suchung
<b>Nutzenstudien</b>									
Keine									
<b>Evidenzsynthesen</b>									
Kyzas 2008				X	X	X	X	X	
<b>Primärstudien</b>									
Chikamatsu 2004				X	X	X			X
Nakasone 2001		X					X		X
Schroeder 2008	X		X	X	X	X			
CT: Computertomographie, CT/MRT: Kombination aus Computertomographie und/oder Magnetresonanztomographie, klin. Untersuchung: körperliche oder klinische Untersuchung, MRT: Magnetresonanztomographie, US-FNA: Ultraschall mit Feinnadelaspiration, Evidenzsynthesen: Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten									

<sup>2</sup> Im Folgenden wird der Begriff „Meta-Analyse“ auch für systematische Übersichten, die eine Meta-Analyse durchgeführt haben verwendet.

### **5.2.2.2 Studiencharakteristika der Studien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen**

#### **Studiencharakteristika der Meta-Analyse**

Die Meta-Analyse **Kyzas 2008** untersuchte die diagnostische Güte der PET (Vollring und dual-head) und verglich sie mit der CT, MRT, CT und / oder MRT (CT/MRT) und dem Ultraschall mit Feinnadelaspiration zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich.

#### **Studiencharakteristika der Primärstudien aus der Meta-Analyse**

Die Meta-Analyse **Kyzas 2008** schloss 35 Primärstudien ein, von denen 32 auf Patienten basierende Resultate lieferten. 16 Studien resp. 13 patientenbasierte Studien waren prospektiv, 10 retrospektiv und 9 Studien hatten ein unklares Studiendesign. Insgesamt wurde über 1901 Patienten berichtet, 1236 Patienten wurden in die Meta-Analyse eingeschlossen. In 24 Studien wurde die diagnostische Güte der PET mit der von anderen diagnostischen Tests verglichen. Von diesen 24 Studien hatten 12 ein prospektives, 4 ein retrospektives und 8 ein unklares Design. Insgesamt wurden die Testvergleiche für 1364 Patienten berichtet.

#### **Sonstiges:**

10 Studien lieferten Daten zur diagnostischen Güte basierend auf Halsseiten, 14 Studien basierend auf Lymphknotenleveln. Genauere Angaben zu der Studienpopulation finden sich in Tabelle 28.

Tabelle 28: Studiencharakteristika der Meta-Analyse Kyzas 2008 und der darin eingeschlossenen Primärstudien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Kopf- und Halstumoren

	Studiendesign			Anzahl Pat.	Rekrutierung	Lokalisation	Vergleichstest	Primärtumorstadium	Referenzen
	prospektiv	retrospektiv	unklar						
Alle Studien (35)	16	10	9	1931	In 11 Studien konsequente Rekrutierung	Oral: 841 Pharynx: 282 Larynx: 191 UPT: 48 Andere: 63 <sup>a</sup>			[80,86,95,97-128]
Patientenbasierte Studien (32)	13	10	9	1901 (1236 in Meta- Analyse)				Stadium cN0: 10 Studien, 311 Pat. Stadium cN+: 6 Studien, 127 Pat. Gemischt cN0/cN+: 19 Studien, 798 Pat. <sup>b</sup>	[80,86,95,100-128]
Studien mit Test- vergleichen (24)	12	4	8	1364			CT: 16 Studien <sup>c</sup> MRT: 9 Studien <sup>c</sup> CT/MRT: 4 Studien US-FNA: 4 Studien		[80,86,95,98,100-111,113,115,116,118,120,121,123-125,127]
<p>cN0: klinisch kein Lymphknotenbefall, cN+: klinisch Lymphknotenbefall, CT: Computertomographie, CT/MRT: CT und/oder MRT, MRT: Magnetresonanztomographie, Pat.: Patienten, UPT: unbekannter Primärtumor, US-FNA: Ultraschall mit Feinnadelaspiration</p> <p>a: Angaben nur für 1425 Pat. gemacht</p> <p>b: Angaben beziehen sich auf Population aus der Subgruppenanalyse</p> <p>c: In den Referenzen wird jedoch 1 Studie mehr zitiert.</p>									

### **Studiencharakteristika der Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche**

In die Pilotstudie **Chikamatsu 2004** über die Vorhersagekraft der Biopsie von Sentinel-Lymphknoten für das Vorliegen von zervikalen Lymphknotenmetastasen wurden 11 Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom eingeschlossen. Alle Patienten wurden körperlich sowie mit der CT und mit der MRT untersucht. Eine Untersuchung mit der Vollring-PET wurde bei 7/11 Patienten durchgeführt. Über die Verblindung wurde für keinen der Tests berichtet.

Nach präoperativer Injektion von  $99\text{mTc}$  kolloidalem Rheniumsulfid wurden die Sentinel-Lymphknoten sowohl mittels Lymphszintigraphie als auch mit einem Handscanner identifiziert, reseziert und histologisch untersucht. Bei allen Patienten wurde anschließend eine Neck Dissection durchgeführt: Bei 7 Patienten war die Neck Dissection bilateral und bei 4 Patienten unilateral. Die histologische Untersuchung des Resektates sowie die Resultate der SLN-Biopsie dienten als Referenzstandard für die PET, die körperliche Untersuchung, die CT und die MRT.

Die konsekutive Primärstudie **Nakasone 2001** untersuchte bei Patienten mit malignen Tumoren der Mundhöhle die Vollring-PET Seite an Seite mit der CT oder MRT im Vergleich zur kombinierten CT und/oder MRT (CT+/-MRT) und im Vergleich zur klinischen Untersuchung alleine. 22 von 25 Patienten hatten ein Plattenepithelkarzinom, davon waren 12 gut und 10 mäßig differenziert, 2 Patienten hatten ein Basalzellkarzinom und 1 Patient ein verruköses Karzinom. Alle Patienten wurden mit der PET und MRT+/-CT (24 Patienten mit CT und 13 Patienten mit MRT) untersucht. Getrennte Resultate für die MRT und CT liegen nicht vor. Explizite Angaben zur Verblindung fehlen. Die Beurteilung der Bildgebung als „prospektiv“ wurde nicht weiter erklärt. Referenzstandard waren die Pathologie basierend auf chirurgischen Proben und eine klinische Nachbeobachtung für mehr als 1 Jahr inklusive einer Kombination aus CT und/oder MRT. Angaben zur Therapie fehlen in der Studie. Studienendpunkt war die diagnostische Güte.

Die Primärstudie **Schroeder 2008** schloss 17 Patienten mit oralem oder oropharyngealem Plattenepithelkarzinom in den klinischen Stadien cT1–T2, cN0 und cM0 nach einer Ultraschalluntersuchung ein. Studienziel war die Untersuchung der diagnostischen Güte der PET, MRT und CT. 17 Patienten erhielten eine PET und MRT und 13 von 17 zusätzlich eine CT-Untersuchung. Radiologen bzw. Nuklearmediziner werteten die CT, MRT und PET prospektiv aus und waren dabei für die diagnostischen Tests, die sie nicht beurteilten, verblindet. Referenzstandard war die Histopathologie nach ipsi- oder bilateraler elektiver Neck Dissection. Die Lokalisation des Primärtumors bestimmte die Indikation für eine Neck Dissection. Bei 10 Patienten war die Neck Dissection bilateral und bei 7 Patienten ipsilateral. Um die Bildgebung nicht aufgrund von entzündlichen Veränderungen nach Panendoskopie zu beeinflussen, fand die Panendoskopie nach der Bildgebung statt.

Die Studiencharakteristika der Primärstudien sind in Tabelle 29, Tabelle 30, Tabelle 31 und Tabelle 32 aufgeführt.

Tabelle 29: Studiencharakteristika der Primärstudien zum primären Lymphknotenstaging von Kopf-Hals-Tumoren

<b>Studie, Land</b>	<b>Studiendesign, Art der Rekrutierung, Zeitraum der Rekrutierung</b>	<b>Studienziel</b>	<b>Zielkriterium</b>
Chikamatsu 2004, Japan	n. g. n. g. n. g.	Bestimmung der diagnostischen Güte der FDG-PET, CT, MRT und der klinischen Untersuchung <sup>a</sup>	Diagnostische Güte
Nakasone 2001, Japan	n. g. konsekutiv n. g.	Untersuchung des klinischen Nutzens der FDG-PET für Bestimmung der TNM-Klassifikation bei Patienten mit oralem Malignom	Diagnostische Güte
Schroeder 2008, Deutschland	Prospektiv n. g. 02/2002–06/2004	Bestimmung der diagnostischen Güte von CT, MRT und PET für die Detektion von okkulten Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit oralem oder oropharyngealem Plattenepithelkarzinom Stadium cT1-T2 cN0 cM0 nach Ultraschalluntersuchung	Diagnostische Güte
CT: Computertomographie, MRT: Magnetresonanztomographie, n. g.: nicht genannt, SLN: Sentinel-Lymphknoten a: Das primäre Studienziel war die „Bestimmung der anatomischen Lokalisation der Sentinel-Lymphknoten bei Kopf- und Halstumoren nur mit Radiokolloid“. Die Bestimmung der diagnostischen Güte der PET war kein explizit genanntes Studienziel.			



Tabelle 30: Untersuchte diagnostische Tests und Referenzstandards der Primärstudien zum primären Lymphknotenstaging von Kopf-Hals-Tumoren

<b>Studie</b>	<b>Indextest</b>	<b>Vergleichstest</b>	<b>Referenzstandard</b>
Chikamatsu 2004	Vollring-PET, Marker: 18-FDG	CT MRT Klinische Untersuchung	Histopathologie des Resektates nach bilateraler (7 Pat.) oder unilateraler (4 Pat.) Neck Dissection
Nakasone 2001	Vollring-PET mit kombinierte CT und/oder MRT, Marker: 18-FDG	Kombinierte CT und / oder MRT Klinische Untersuchung	Für positive Befunde: Pathologie basierend auf chirurgischen Proben Für negative Befunde: klinische Nachbeobachtung inklusive kombinierte CT und/oder MRT, Beobachtung für mehr als 1 Jahr
Schroeder 2008	Vollring-PET bei 17 Pat., Marker: 18-FDG	MRT bei 17 Pat. CT bei 13 Pat. PET mit CT PET mit MRT	Histopathologie nach elektiver Neck Dissection
CT: Computertomographie, MRT: Magnetresonanztomographie, Pat.: Patienten			

Tabelle 31: Kriterien für die Beurteilung der PET bzw. PET/CT, PET/MRT

Studie	Indextest	Beurteilungskriterium für den Indextest
Chikamatsu 2004	Vollring-PET	Lymphknoten galten als positiv bei einer FDG-Aufnahme mit SUV > 2.0
Nakasone 2001	Vollring-PET	<p>Prospektive visuelle Beurteilung der PET-Bilder zusammen mit CT oder MRT von 2 Nuklearmedizinern durch Konsens</p> <p>Uptake in Läsionen verglichen mit Hintergrund:</p> <p>„keine Aufnahme“ (= „photodefizientes“ Areal),</p> <p>„schwache Aufnahme“ (= fast gleich wie Hintergrund)</p> <p>„mäßige Aufnahme“ (= zwischen schwacher Aufnahme und deutlich abnormaler intensiver Aufnahme)</p> <p>„deutlich abnormale intensive Aufnahme“ (= ähnlich wie zerebrale Aufnahme)</p> <p>Moderate Aufnahme und deutlich abnormale intensive Aufnahme wurden als positive Befunde definiert. Keine oder eine schwache Aufnahme wurde als negativer Befund definiert.</p>
Schroeder 2008	Vollring-PET	PET galt als positiv für Lymphknotenmetastasen, wenn die fokale Traceranreicherung höher war als die Hintergrundanreicherung und die fokale Anreicherung mit der normalen Anatomie und/oder Physiologie inkompatibel war
CT: Computertomographie, MRT: Magnetresonanztomographie, SUV: Standardized Uptake Value		

Tabelle 32: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten in Primärstudien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Kopf- und Halstumoren

Studie	Anzahl Patienten (Patienten mit Indextest)	M/F (n)	Alter in Jahren Median (Range)	Histologie (n)		Primärtumorstadium (n)				Lymphknoten-Stadium (n)	Lokalisation (n)	Therapie (n)
				PEK	Andere	T1	T2	T3	T4			
Chikamatsu 2004	11 (7)	8/3	72 (36-74)	7	-	-	5	2	-	cN0: 3 cN1: 3 cN2c: 1	Zunge (6) Gaumen (1)	Bilaterale Neck Dissection <sup>a</sup> (5 Pat.), Unilaterale Neck Dissection <sup>a</sup> (2 Pat.) In Gesamtpopulation: Radikale oder modifiziert radikale Neck Dissection (13 Halsseiten), supraomohyoidale Neck Dissection (5 Halsseiten)
Nakasone 2001	25 (25)	14/1	66 (40-86)	22	3	2	12	3	8	N0: 15 N1: 6 N2: 4 M0:24 M1:1	Maxilla (9) Mandibula (8) Zunge (5) Mundschleimhaut (2) Mundboden (1)	n. g.
Schroeder 2008	17(17)	11/6	57 (36-84)	17	-					cN0:17	Zunge (5) Zungenwurzel (3) Tonsille (4) Mundboden (3) Bukkale Mukosa (1) Uvula (1)	Resektion des Primärtumors und elektive Neck Dissection 17 Pat., adjuvante Strahlentherapie 6 Pat.
M/F : Männer/Frauen, n. g.: nicht genannt, Pat.: Patienten: PEK: Plattenepithelkarzinom a: Gesamtpopulation: 7 unilaterale und 4 bilaterale Neck Dissections												

### **5.2.2.3 Studien- und Publikationsqualität der Studien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen**

#### **Studienqualität der Meta-Analysen**

Die Meta-Analyse **Kyzas 2008** untersuchte die PET im Vergleich mit der CT, MRT, einer Kombination aus CT und/oder MRT und der ultraschall-geführten Feinnadelaspiration für die Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich. Die Qualität der Meta-Analyse wurde mit dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt evaluiert (s. Anhang C-2).

Die Autoren der Meta-Analyse identifizierten die relevanten Primärstudien durch eine Literatursuche in der Datenbank MEDLINE. Für die Meta-Analyse wurde ein hierarchisches Regressionsmodell benutzt. Die Ein- und Ausschlusskriterien, die Methodik der Meta-Analyse und die Subgruppenanalysen werden im Detail in Tabelle 33 beschrieben.

Tabelle 33: Methodik der Meta-Analyse zur Detektion von Lymphknotenmetastasen beim primären Staging von Kopf- und Halstumoren

Studie	Methodik der Evidenzsynthese	Durchführung der Meta-Analyse
Kyzas 2008	<p>Formal kein Instrument zur Beurteilung der methodischen Qualität benutzt</p> <p>Bestimmung der Qualität der eingeschlossenen Primärstudien über:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Einschlusskriterien</li> <li>▪ Datenextraktion relevanter Angaben</li> <li>▪ Subgruppenanalysen</li> <li>▪ Diskussion von Biasrisiken</li> </ul> <p>Für die folgenden methodischen Qualitätskriterien waren Subgruppenanalysen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Studiendesign (prospektiv oder retrospektiv)</li> <li>▪ Verblindung bei der PET-Untersuchung gegenüber Histopathologie und klinischen Befunden und/oder gegenüber anderen diagnostischen Tests (z. B. kombinierte CT und/oder MRT) und umgekehrt</li> </ul> <p>Die Autoren erfassten systematisch folgende Faktoren für die technische Qualität der PET-Untersuchung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Definition eines positiven PET-Befundes</li> <li>▪ Anzahl der Beurteiler</li> <li>▪ FDG-Dosis</li> <li>▪ Zeitintervall</li> <li>▪ PET-Gerät</li> <li>▪ Fastendauer</li> </ul> <p>Sonstige: Indikation für Halsauräumung (insbesondere zur Beurteilung von Verifikationsbias in Studien mit Patienten mit cN0-Status)</p>	<p>Das Pooling von SN und SP erfolgte nach einem hierarchischen Regressionsmodell [129]</p> <p>Grundlage für die Berechnung des NPV waren die Schätzwerte für die Sensitivität und Spezifität für Pat. Stadium cN0.</p> <p>Für die Berechnungen wurde eine Prävalenz von 10 % bis 80 % (in Schritten von jeweils 10 %) für Lymphknotenmetastasen angenommen.</p> <p>Subgruppenanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Klinisches Lymphknotenstadium: cN0 vs. cN+ vs. gemischt: cN0/cN+</li> <li>▪ Definition einer positiven PET: quantitative vs. qualitative und unklare Definition</li> <li>▪ Studientyp: prospektiv vs. retrospektiv vs. unklares Studiendesign</li> <li>▪ Verblindung: ja vs. nein oder nicht berichtet (s. Methodik der Evidenzsynthese für Definition)</li> </ul> <p>Im gleichen Modell wurde die diagnostische Güte der PET mit der verschiedener Vergleichstests verglichen. Dazu mussten Angaben der PET und der Vergleichstests aus den gleichen Studien stammen.</p> <p>Eine weitere Analyse verglich die PET mit allen anderen Tests, unabhängig von der eingesetzten Technologie. Bei mehreren Vergleichstests galt ein Patient als positiv, sobald einer der Vergleichstests positiv war.</p> <p>In einer Analyse wurden nur cN0-Patienten eingeschlossen, die sowohl mit der PET, als auch mit einem Vergleichstest untersucht worden waren.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Methodik der Meta-Analyse zur Detektion von Lymphknotenmetastasen beim primären Staging von Kopf- und Halstumoren (Fortsetzung)

Studie	Methodik der Evidenzsynthese	Durchführung der Meta-Analyse
Kyzas 2008	<p data-bbox="342 336 562 363">Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="342 371 1061 399">▪ Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich</li> <li data-bbox="342 406 770 434">▪ Studien mit mindestens 5 Patienten</li> <li data-bbox="342 442 1010 469">▪ Patienten mit und ohne maligne Lymphknotenmetastasen</li> <li data-bbox="342 477 1014 504">▪ Histopathologische Bestimmung des Lymphknotenbefalls</li> <li data-bbox="342 512 763 539">▪ Keine Einschränkung der Sprache</li> </ul> <p data-bbox="342 608 568 635">Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="342 643 1137 735">▪ Studien mit Risiko für Verifikationsbias (d. h. Studien in welchen der Indextest nur für einen Teil der Patienten durch Histopathologie bestätigt wurde)</li> <li data-bbox="342 743 763 770">▪ PET-Untersuchung nach Therapie</li> <li data-bbox="342 778 1122 871">▪ Therapie der Wahl war Strahlentherapie und nicht die operative Entfernung der Lymphknoten (d. h. es war keine histopathologische Untersuchung möglich)</li> <li data-bbox="342 879 1061 906">▪ Chemotherapie oder Strahlentherapie vor der Neck Dissection</li> <li data-bbox="342 914 651 941">▪ Mehrfachpublikationen</li> </ul>	<p data-bbox="1171 336 1615 363">Einschlusskriterien/Ausschlusskriterien:</p> <p data-bbox="1171 371 1935 399">Keine spezifischen Einschlusskriterien für die Meta-Analyse definiert</p>
CT: Computertomographie, MRT: Magnetresonanztomographie, NPV: negativer prädiktiver Wert, SN: Sensitivität, SP: Spezifität, vs.: versus, s.: siehe		

### **Studienqualität der Primärstudien aus der Meta-Analyse**

In der Meta-Analyse **Kyzas 2008** war weniger als die Hälfte der Studien prospektiv.

PET: Die Meta-Analyse schloss Studien zur Vollring-PET und dual-head PET ein.

Referenzstandard: Nur in 5/32 der patientenbasierten Studien (bzw. 6/35 aller Studien) erfolgte die Evaluation der PET verblindet. In den Primärstudien war die Indikation für eine Neck Dissection nicht immer klar dargelegt, und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Entscheidung aufgrund von anderen diagnostischen Verfahren getroffen wurde und diese Ergebnisse mit denen der PET korrelieren. Die Bewertung der Primärstudien durch die Autoren der Meta-Analyse ist in Tabelle 34 dargestellt.

### **Summarische Bewertung der Studienqualität der Meta-Analyse und der Primärstudien aus der Meta-Analyse**

Die methodische Herangehensweise der Meta-Analyse **Kyzas 2008** war angemessen. Die statistische Methode der Meta-Analyse, das hierarchische Regressionsmodell, berücksichtigt unter anderem die gegenseitige Abhängigkeit von Sensitivität und Spezifität und die Heterogenität von diagnostischen Studien. In zahlreichen Subgruppenanalysen wurden mögliche klinische und methodische Faktoren für Heterogenität untersucht. Die größte Schwäche der Meta-Analyse war die begrenzte Literatursuche in nur einer Datenbank und es ist nicht auszuschließen, dass Studien übersehen wurden.

Der in den Einschlusskriterien festgelegte Referenzstandard (Histopathologie der Lymphknoten) war gut dafür geeignet, Verifikationsbias zu vermeiden. Obwohl in der Meta-Analyse formal kein validiertes Instrument für die Beurteilung der Primärstudien benutzt wurde, wurde die methodische Qualität in einem Umfang präsentiert und diskutiert, der vergleichbar mit einer Qualitätsbewertung nach QUADAS ist. Die Beurteilung der Risiken für Bias bei den Primärstudien durch die Autoren ist nachvollziehbar und scheint angemessen. Die Bewertung der Studienqualität durch die Berichtsteller ist in Tabelle 34 aufgeführt.

Tabelle 34: Ergebnisse der methodischen Bewertung der eingeschlossenen Primärstudien und der Meta-Analyse zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Kopf- und Halstumoren

<b>Studie</b>	<b>Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die Autoren der Evidenzsynthese</b>	<b>Methodische Bewertung der Berichtersteller</b>
Kyzas 2008	<p>Die häufigsten Schwächen bei der internen Validität waren: Nur 12/24 Studien mit Testvergleichen, 13/32 der patientenbasierten, 16/35 aller Studien waren prospektiv.</p> <p>Die Gründe für die Entscheidung für eine Neck Dissection waren nicht in allen Studien klar dargelegt. Die Ergebnisse von anderen diagnostischen Verfahren können die Entscheidung beeinflusst haben und die Ergebnisse dieser Tests korrelieren möglicherweise mit denen des FDG-PET. Dies muss aber nicht zwingend die diagnostische Güte der PET beeinflussen.</p> <p>Nur in 5/32 Studien (bzw. 6/35 Studien) erfolgte die Beurteilung des PET-Befundes verblindet, in 5/32 unverblindet und in 22/32 Studien war sie unklar.</p> <p>Die Beurteilung der PET erfolgte meist qualitativ. Informationen und Resultate von anderen Tests können daher die Auswertung der PET beeinflusst haben. Es ist wahrscheinlicher, dass dies die diagnostische Güte zugunsten der PET beeinflusste und die diagnostische Güte der PET in Wirklichkeit noch niedriger ist.</p>	<p>Die Meta-Analyse war insgesamt sorgfältig und gut geplant, hatte jedoch einige wenige Schwächen:</p> <p>Die Literatursuche ist nicht umfassend.</p> <p>Es wurde nicht berichtet, ob die Heterogenität untersucht wurde. Es fehlen auch Angaben zum Publikationsbias.</p> <p>Die Beurteilung der methodischen Qualität der Primärstudien erfolgte z. T. über die Einschlusskriterien, die geplanten Subgruppenanalysen und eine Diskussion von Risiken für Bias. Insgesamt war die Beurteilung der Qualität der Primärstudien angemessen und vergleichbar mit QUADAS.</p>
QUADAS: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies		



### **Studienqualität der Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche**

Bei den 3 Primärstudien zum Lymphknotenstaging wurde anhand der QUADAS-Kriterien und der Präzision der Ergebnisse die Güte der Evidenz beurteilt. Bei allen Studien war die Güte der Evidenz sehr niedrig.

Die Güte der Evidenz der Primärstudie **Chikamatsu 2004** ist sehr niedrig. Das Studiendesign wird nicht und die Durchführung der PET unzureichend beschrieben. Von den 9 QUADAS-Kriterien zum Schutz vor Bias waren 5 erfüllt, 3 waren unklar und 1 Kriterium war nicht erfüllt. Nur 7/11 Patienten (64 %) wurden mit der PET untersucht. Gründe für die PET-Untersuchungen bzw. die fehlenden PET-Untersuchungen liegen nicht vor. Es besteht daher die Möglichkeit, dass sich die Patienten mit der Indikation für eine PET-Untersuchung von den anderen Patienten in der Studie unterschieden. Angaben zur Verblindung fehlen. Es ist unklar, welche klinischen Daten den Beurteilern der diagnostischen Tests zur Verfügung standen. Mit 7 Patienten, die mit allen Tests (PET, CT, MRT und körperlich) untersucht und für den Bericht berücksichtigt wurden, ist die Studienpopulation sehr klein. Die Präzision der Ergebnisse war entsprechend bei allen Tests sehr ungenau.

Die Güte der Evidenz der Primärstudie **Nakasone 2001** ist sehr niedrig. Die Patienten wurden konsekutiv rekrutiert. Von den 9 QUADAS-Kriterien zum Schutz vor Bias waren 5 erfüllt und 4 waren unklar. Die Beurteilung der PET erfolgte prospektiv ob die ganze Studie prospektiv geplant war, ist nicht ganz klar.

Angaben zu möglichen Therapien im Verlauf der Nachbeobachtung fehlen. Daher ist unklar, ob der Referenzstandard (u. a. Nachbeobachtung für mind. 1 Jahr bei negativen Testergebnissen) die Erkrankung korrekt klassifiziert und ob sich die Erkrankung während der Nachbeobachtung verändert hat. CT und/oder MRT waren Teil der Untersuchungen während der Nachbeobachtung. Es war auch unklar, ob der Referenzstandard ohne Wissen um die Resultate in der PET und in der Kombination aus CT und/oder MRT beurteilt wurde. Die Studienpopulation ist klein mit meist ungenauer oder sehr ungenauer Präzision der Ergebnisse.

Die prospektive Primärstudie **Schroeder 2008** hatte eine sehr niedrige Güte der Evidenz. Es ist unklar, ob die Patienten konsekutiv rekrutiert wurden. Von den QUADAS-Kriterien zur Vermeidung von Bias waren 7/9 Kriterien erfüllt. Art und Umfang der Neck Dissection sind nicht beschrieben. Es war auch nicht klar, ob bei der Beurteilung des Referenzstandards Informationen zu den Ergebnissen der untersuchten diagnostischen Tests vorlagen und welche klinischen Informationen bei der Beurteilung der diagnostischen Tests vorlagen. Es liegen keine Angaben vor, warum nicht alle Patienten eine CT erhielten. Aufgrund der methodischen Probleme, der kleinen Studienpopulation und der meistens sehr ungenauen Präzision sind die Ergebnisse dieser Studie sehr unsicher.

Die Ergebnisse der methodischen Beurteilung nach QUADAS finden sich in Anhang D-2.

#### 5.2.2.4 Ergebnisse der Studien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen

##### Meta-Analysen

In ihrer Meta-Analyse untersuchte **Kyzas 2008** bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich Stadium cN0 oder cN+ die diagnostische Güte der Vollring-PET und dual-head PET im Vergleich zur CT, MRT, kombinierte CT und/oder MRT und zum Ultraschall mit Feinnadelaspiration. Die diagnostische Güte der PET wurde auch basierend auf verschiedenen Bezugsgrößen (patientenbasiert, Halsseite, Lymphknotenlevel) gepoolt. Die Meta-Analyse schloss 35 Primärstudien ein, von denen sich 32 Studien (1236 Patienten) in den Ergebnissen auf Patienten beziehen. Für die PET lag die gepoolte Sensitivität bei 79 % [95 %-KI: 72–85 %] und die Spezifität bei 86 % [95 %-KI: 83–89 %].

In 24/32 Studien wurde die PET mit anderen Tests verglichen. Die gepoolten Resultate zur PET sowie zu den jeweiligen Technologievergleichen sind in Tabelle 35 und die Resultate zu den Subgruppenanalysen in Tabelle 38 aufgeführt. Die Resultate zu den Technologievergleichen und Subgruppenanalysen werden in den gleichnamigen Abschnitten präsentiert. So nicht anders spezifiziert, sind die Resultate patientenbasiert.

Tabelle 35: Zusammenfassung der Resultate zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Kopf- und Halstumoren

Studie	Population	Anzahl der Studien (Anzahl Pat.)	Test	Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]	Referenz
Kyzas 2008	Pat. Stadium cN0/cN+ mit PEK, für LK-Staging vor Therapie	32 Studien (1236 Pat.) mit patientenbasierten Daten	PET	79 % [72-85 %]	86 % [83-89 %]	[80,86,95,100-128]
	Pat. mit PEK, Stadium cN0, für LK-Staging vor Therapie	5 Studien (204 Pat.) <sup>a</sup>	PET	52 % [39-65 %]	93 % [87-96 %]	[102,111,115,116,127]
			CT, MRT, CT+MRT, US-FNA	45 % [25-67 %]	87 % [72-95 %]	
	Pat. mit PEK, für LK-Staging vor Therapie	24 Studien <sup>a</sup>	PET	80 % [72-87 %]	86 % [82-90 %]	[80,86,95,98,100-106,108,110,111,113,15,116,118,120,121,123-125,127]
			CT, MRT, CT+MRT, US-FNA	75 % [65-83 %]	79 % [72-85 %]	
			16 Studien <sup>a,b</sup> mit dem Vergleich PET vs. CT	PET	82 % [72-89 %]	
	CT	74 % [61-83 %]	76 % [68-83 %]			
	9 Studien <sup>a,b</sup> mit dem Vergleich PET vs. MRT		PET	78 % [64-87 %]	85 % [79-90 %]	[80,86,95,100,102,104,105,111,112,125]
			MRT	78 % [54-92 %]	80 % [67-88 %]	
	4 Studien mit dem Vergleich PET vs. CT+MRT		PET	73 % [58-84 %]	89 % [84-93 %]	[95,116,120,121]
CT+MRT			66 % [44-82 %]	76 % [53-90 %]		
4 Studien mit dem Vergleich PET vs. US-FNB		PET	45 % [27-64 %]	88 % [76-95 %]	[98,111,125,127]	
		US-FNA	42 % [1-97 %]	96 % [76-99 %]		

LK: Lymphknoten, MRT: Magnetresonanztomographie, PEK: Plattenepithelkarzinom, Pat.: Patienten, SN: Sensitivität, SP: Spezifität, US-FNA: Ultraschall-Feinnadelaspiration

a: patientenbasiert

b: von Autoren 1 Referenz mehr angegeben als Studien gezählt

### **Ergebnisse der Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche**

Die Primärstudie **Chikamatsu 2004** untersuchte bei 7 Patienten mit unbehandeltem, oralem Plattenepithelkarzinom die diagnostische Güte der PET, CT, MRT und körperlichen Untersuchung. Das Resektat der Neck Dissection wurde histologisch untersucht und diente zusammen mit der histologischen Untersuchung der Sentinel-Lymphknoten als Referenzstandard. Die Sensitivität der PET war 100 % [95 %-KI: 29–100 %] und die Spezifität lag bei 75 % [95 %-KI: 19–99 %].

Die Primärstudie **Nakasone 2001** vergleicht bei 25 Patienten mit oralen Malignomen die diagnostische Güte von 3 Untersuchungsstrategien (PET+CT oder MRT, kombinierte CT und/oder MRT, alleinige klinische Untersuchung) zur Identifikation von Lymphknotenmetastasen. Alle Patienten erhielten alle 3 Teststrategien zum Zeitpunkt des Stagings. Die Strategie PET+CT/MRT hatte eine Sensitivität von 88 % [95 %-KI: 47–100 %] und eine Spezifität von 94 % [95 %-KI: 71–100 %].

Die Primärstudie **Schroeder 2008** untersuchte bei 17 Patienten die diagnostische Güte von PET, CT und MRT (PET+CT, PET+MRT) bei der Untersuchung auf Lymphknotenmetastasen. Die Sensitivität der PET in der gesamten Studienpopulation war 0 % [95 %-KI: 0–46 %] und die Spezifität 100 % [95 %-KI: 72–100 %]. In der Population mit CT (13 Patienten) lag die Sensitivität der PET bei 0 % [95 %-KI: 0–52 %] und die Spezifität bei 100 % [95 %-KI: 63–100 %].

Die Resultate zu den Technologievergleichen werden unter den entsprechenden Abschnitten aufgeführt. Tabelle 36 präsentiert alle Ergebnisse aus den Primärstudien der Ergänzungsrecherche.

Tabelle 36: Resultate aus Primärstudien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Kopf- und Halstumoren

Studie	Indikation	Lokalisation (n)	Histologie (n)		Test	Pat. (n)	Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]			
			PEK	Andere							
Chikamatsu 2004	LK-Staging	Zunge (6) Gaumen (1)	7	-	Vollring-PET	7	100 % [29-100 %]	75 % [19-99 %]			
					körperliche Untersuchung	7	67 % [9-99 %]	75 % [19-99 %]			
					CT	7	67 % [9-99 %]	75 % [19-99 %]			
					MRT	7	33 % [1-91 %] <sup>a</sup>	50 % [7-93 %]			
Nakasone 2001	LK-Staging	Maxilla (9) Mandibula (8) Zunge (5) Mundschleimhaut (2) Mundboden (1)	22	3	Vollring-PET und CT/MRT	25	88 % [47-100 %]	94 % [71-100 %]			
					CT/MRT	25	63 % [24-91 %]	88 % [64-99 %]			
					klinische Untersuchung	25	88 % [47-100 %]	82 % [57-96 %]			
Schroeder 2008	LK-Staging	oral und oropharyngeal	17	-	PET <sup>b</sup>	17	0 % [0-46 %]	100 % [72-100 %]			
					MRT <sup>b</sup>	17	83 % [36-100 %]	9 % [0-41 %]			
						13	-	PET <sup>c</sup>	13	0 % [0-45 %]	100 % [63-100 %]
					PET+CT <sup>c</sup>			13	0 % [0-52 %]	100 % [63-100 %]	
					PET+MRT <sup>c</sup>			13	0 % [0-52 %]	88 % [47-100 %]	
					CT <sup>c</sup>			13	100 % [51-100 %]	50 % [22-78 %]	
					MRT <sup>c</sup>			13	80 % [36-98 %]	13 % [22-78 %]	

KI: Konfidenzintervall, CT: Computertomographie, LK: Lymphknoten, MRT: Magnetresonanztomographie, Pat.: Patienten, PEK: Plattenepithelkarzinom, CT/MRT: kombinierte CT und/oder MRT

*Kursiv: Von Berichterstellern selbst berechnet*

a: Ein Pat. mit richtig positiver MRT auf der ipsilateralen Seite, bei dem der kontralaterale Befall und damit die weitere Ausdehnung nicht erkannt wurde, wurde von den Berichterstellern als falsch negativ klassifiziert.

b: alle eingeschlossenen Patienten der Studie

c: Patienten der Studie, die alle Tests erhalten haben

#### 5.2.2.4.1 Technologievergleiche

##### **PET vs. PET+MRT**

Die Primärstudie **Schroeder 2008** verglich bei 13 Patienten mit oralem oder oropharyngealem Plattenepithelkarzinom Stadium cN0 die diagnostische Güte der PET mit der diagnostischen Güte der PET Seite an Seite mit der MRT. Die Sensitivität der PET war 0 % [95 %-KI: 0–52 %] und die Spezifität 100 % [95 %-KI: 63–100 %]. Die Sensitivität der PET+MRT war 0 % [95 %-KI: 0–52 %] und die Spezifität 88 % [95 %-KI: 47–100 %].

**Zusammenfassung:** Die PET hatte eine gleich niedrige Sensitivität wie die PET+MRT bei höherer Spezifität. Die Konfidenzintervalle waren sehr breit und die Ergebnisse somit sehr unsicher.

##### **PET vs. PET+CT**

Die Primärstudie **Schroeder 2008** verglich bei 13 Patienten mit oralem oder oropharyngealem Plattenepithelkarzinom Stadium cN0 die diagnostische Güte der PET mit der diagnostischen Güte der PET Seite an Seite mit der CT. Für die PET fand sich eine Sensitivität von 0 % [95 %-KI: 0–52 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 63–100 %] und für die PET+CT eine Sensitivität von 0 % [95 %-KI: 0–52 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 63–100 %].

**Zusammenfassung:** Die PET hatte eine gleich niedrige und gleich hohe Spezifität wie die PET+CT. Die Studienpopulation war sehr klein.

##### **PET+CT oder MRT (Seite an Seite) vs. kombinierte CT und/oder MRT**

In der Primärstudie **Nakasone 2001** wurde die PET+CT oder MRT Seite an Seite mit der Kombination aus CT und/oder MRT bei Patienten mit malignen Tumoren der Mundhöhle verglichen. Die PET+CT oder MRT hatte eine Sensitivität von 88 % [95 %-KI: 47–100 %] und eine Spezifität von 94 % [95 %-KI: 71–100 %], die kombinierte CT und/oder MRT eine Sensitivität von 63 % [95 %-KI: 24–91 %] und eine Spezifität von 88 % [95 %-KI: 64–99 %].

**Zusammenfassung:** Die PET+CT oder MRT hatte eine etwas höhere Sensitivität und Spezifität als die kombinierte CT und/oder MRT. Zwischen den Konfidenzintervallen der Strategien gab es eine breite Überlappung.

##### **PET+CT oder MRT vs. alleinige klinische Untersuchung**

In der Primärstudie **Nakasone 2001** wurde die PET+CT oder MRT mit der klinischen Untersuchung alleine bei Patienten mit malignen Tumoren der Mundhöhle verglichen. Die PET+CT oder MRT hatte eine Sensitivität von 88 % [95 %-KI: 47–100 %] und eine Spezifität von 94 % [95 %-KI: 71–100 %], die klinische Untersuchung hatte eine Sensitivität von 88 % [95 %-KI: 47–100 %] und eine Spezifität von 82 % [95 %-KI: 57–96 %].

**Zusammenfassung:** Die PET+CT oder MRT hatte eine gleich hohe Sensitivität und eine höhere Spezifität als die klinische Untersuchung. Die Konfidenzintervalle der beiden Strategien überlappten sich deutlich.

### **PET vs. verschiedene konventionelle Tests (MRT, CT, kombinierte CT und/oder MRT, US-FNA)**

In der Meta-Analyse **Kyzas 2008** wurde die PET in 24 Studien mit diversen Tests (CT, MRT, CT+MRT, US-FNA) verglichen. Patienten mit mehr als einem Vergleichstest galten als testpositiv, wenn mindestens einer der Vergleichstests positiv war. In diesen Studien hatte die PET eine gepoolte Sensitivität von 80 % [95 %-KI: 72–87 %] und eine gepoolte Spezifität von 86 % [95 %-KI: 82–90 %] verglichen mit einer gepoolten Sensitivität von 75 % [95 %-KI: 65–83 %] und einer gepoolten Spezifität von 79 % [95 %-KI: 72–85 %] für die Vergleichstests.

5 der 24 Primärstudien untersuchten die PET bei Patienten im Stadium cN0. In dieser Subgruppe hatte die PET eine Sensitivität von 52 % [95 %-KI: 39–65 %] und eine Spezifität von 93 % [95 %-KI: 87–96 %] und die konventionelle Bildgebung eine Sensitivität von 45 % [95 %-KI: 25–67 %] und eine Spezifität von 87 % [95 %-KI: 72–95 %].

**Zusammenfassung:** Die Sensitivität und Spezifität der PET waren etwas höher als die gepoolten Werte aller Vergleichstests, aber die Konfidenzintervalle der Sensitivität und Spezifität überlappten sich erheblich und der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

In der Subgruppe der Patienten mit klinisch negativem Lymphknotenstadium hatten sowohl die PET als auch die Vergleichstests eine unzureichende Sensitivität, während die Spezifität gut war.

### **PET vs. MRT**

Die Meta-Analyse **Kyzas 2008** verglich die diagnostische Güte der PET und MRT beim präoperativen Lymphknotenstaging von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich. Die gepoolte Sensitivität lag für die PET wie auch für die MRT bei 78 % [95 %-KI: 64–87 % bzw. 54–92 %] und die Spezifität der PET bei 85 % [95 %-KI: 79–90 %] und der MRT bei 80 % [95 %-KI: 67–88 %].

Die Studie **Chikamatsu 2004** verglich die PET mit der MRT bei 7 Patienten mit unbehandeltem oralem Plattenepithelkarzinom. Die PET hatte eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 29–100 %] und eine Spezifität von 75 % [95 %-KI: 19–99 %]. Die MRT hatte eine Sensitivität von 33 % [95 %-KI: 1–91 %] und eine Spezifität von 50 % [95 %-KI: 7–93 %].

Die Primärstudie **Schroeder 2008** untersuchte die diagnostische Güte der PET und MRT bei 17 Patienten mit oralem oder oropharyngealem Plattenepithelkarzinom Stadium cN0. Die PET hatte eine Sensitivität von 0 % [95 %-KI: 0–46 %] und Spezifität von 100 % [95 %-KI:

72–100 %], die MRT hatte eine Sensitivität von 83 % [95 %-KI: 36–100 %] und eine Spezifität von 9 % [95 %-KI: 0–41 %].

In einer Subpopulation der Studie mit 13 Patienten mit allen diagnostischen Tests inklusive CT hatte die PET eine Sensitivität von 0 % [95 %-KI: 0–52 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 63–100 %] und die MRT eine Sensitivität von 80 % [95 %-KI: 28–99 %] und eine Spezifität von 13 % [95 %-KI: 0–53 %].

**Zusammenfassung:** In der Meta-Analyse hatten die PET und MRT eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität. In den 2 sehr kleinen Primärstudien hatte einmal die PET die höhere Sensitivität und Spezifität und einmal die MRT, allerdings generell in ähnlichen Bereichen.

### **PET vs. CT+/-MRT**

Die Meta-Analyse **Kyzas 2008** verglich die diagnostische Güte der PET mit der CT + MRT beim präoperativen Lymphknotenstaging von Patienten mit PEK im Kopf-Hals-Bereich. Die gepoolte Sensitivität für die PET (4 Primärstudien, 310 Pat.) war 73 % [95 %-KI: 58–84 %] und die Spezifität 89 % [95 %-KI: 84–93 %]. Für die CT plus MRT lag die gepoolte Sensitivität bei 66 % [95 %-KI: 44–82 %] und die Spezifität bei 76 % [95 %-KI: 53–90 %].

**Zusammenfassung:** Die PET hatte eine etwas höhere Sensitivität und Spezifität als die Kombination aus CT und/oder MRT. Die Konfidenzintervalle – insbesondere für die Sensitivität – waren jedoch z. T. sehr breit und überlappten sich erheblich.

### **PET vs. CT**

Die Meta-Analyse **Kyzas 2008** verglich die diagnostische Güte der PET und CT beim präoperativen Lymphknotenstaging von Patienten mit PEK im Kopf-Hals-Bereich. Die gepoolte Sensitivität (16 Primärstudien, 513 Patienten) für die PET war 82 % [95 %-KI: 72–89 %] und die Spezifität 86 % [95 %-KI: 78–91 %]. Für die CT lag die gepoolte Sensitivität bei 74 % [95 %-KI: 61–83 %] und die Spezifität bei 76 % [95 %-KI: 68–83 %].

Die Studie **Chikamatsu 2004** fand beim Vergleich der PET mit der CT bei 7 Patienten mit unbehandeltem oralem Plattenepithelkarzinom für die PET eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 29–100 %] und eine Spezifität von 75 % [95 %-KI: 19–99 %] und für die CT eine Sensitivität von 67 % [95 %-KI: 9–99 %] und eine Spezifität von 75 % [95 %-KI: 19–99 %].

Die Primärstudie **Schroeder 2008** untersuchte die diagnostische Güte der PET und CT bei 13 Patienten mit oralem oder oropharyngealem Plattenepithelkarzinom Stadium cN0. Die Sensitivität für die PET lag bei 0 % [95 %-KI: 0–52 %] und die Spezifität bei 100 % [95 %-KI: 63–100 %]. Die Sensitivität für die CT lag bei 100 % [95 %-KI: 48–100 %] und die Spezifität bei 50 % [95 %-KI: 16–84 %].



**Zusammenfassung:** In der Meta-Analyse hatte die PET eine höhere Sensitivität und Spezifität als die CT. Die Schätzungen in den kleinen Primärstudien liefern für die Sensitivität und Spezifität zur PET und CT entgegengesetzte Aussagen. Bei den sehr kleinen Populationen und den sehr breiten Konfidenzintervallen sind die Ergebnisse dennoch kompatibel. In allen Studien überlappten sich die Konfidenzintervalle der diagnostischen Güte der unterschiedlichen Technologien erheblich.

### **PET vs. US-FNA**

Die Meta-Analyse **Kyzas 2008** verglich die diagnostische Güte der PET mit ultraschallgesteuerter Feinnadelbiopsie (US-FNA) beim präoperativen Lymphknotenstaging von Patienten mit PEK im Kopf-Hals-Bereich. Die gepoolte Sensitivität (4 Primärstudien, 130 Patienten) für die PET war 45 % [95 %-KI: 27–64 %] und die Spezifität 88 % [95 %-KI: 76–95 %]. Für die US-FNA lag die gepoolte Sensitivität bei 42 % [95 %-KI: 1–97%] und die Spezifität bei 96 % [95 %-KI: 76–99 %].

**Zusammenfassung:** Die PET hatte im Vergleich zu Ultraschall mit Feinnadelaspiration eine ähnlich schlechte Sensitivität und eine vergleichbar gute Spezifität. Die Konfidenzintervalle waren zum Teil jedoch extrem breit und zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

### **PET vs. körperliche Untersuchung**

In der Studie **Chikamatsu 2004** wurde die diagnostische Güte der körperlichen Untersuchung mit derjenigen der PET verglichen. Die PET hatte eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 29–100 %] und Spezifität von 75 % [95 %-KI: 19–99 %] verglichen mit einer Sensitivität von 67 % [95 %-KI: 9–99 %] und einer Spezifität von 75 % [95 %-KI: 19–99 %] bei der körperlichen Untersuchung.

**Zusammenfassung:** Die PET hatte eine höhere Sensitivität als die körperliche Untersuchung bei gleich hoher Spezifität. Die sehr breiten Konfidenzintervalle überlappten sich jedoch stark für die beiden Tests.

Die Resultate der Technologievergleiche aus der Meta-Analyse finden sich in Tabelle 35, die Resultate der Primärstudien in Tabelle 36.

### **Zusammenfassung der Ergebnisse der Technologievergleiche**

In der Meta-Analyse von **Kyzas 2008** und den 3 Primärstudien der Ergänzungsrecherche wurden 10 verschiedene Technologievergleiche berichtet, davon 5 in der Meta-Analyse. Die Konfidenzintervalle um die Punktschätzer waren (selbst bei den Technologievergleichen mit gepoolten Punktschätzern) meist sehr breit und überlappten sich. Bei den Technologievergleichen in den Primärstudien waren die Konfidenzintervalle aufgrund der sehr kleinen Studiengrößen z. T extrem breit. Eine abschließende Einschätzung, ob PET bzw. PET/CT den Vergleichstest überlegen ist, konnte nicht gegeben werden.

#### **5.2.2.4.2 Sensitivitätsanalysen der Studien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Kopf- und Halstumoren**

In diesem und dem folgenden Abschnitt (Subgruppenanalysen) werden die Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen der Meta-Analyse **Kyzas 2008** präsentiert (s. auch Tabelle 38). In der Ergänzungsrecherche fanden sich zu wenige Primärstudien für zusätzliche Analysen.

##### **Ergebnisse nach Verblindung bei der Prüf- und Vergleichstechnologie**

Die Meta-Analyse **Kyzas 2008** berichtet in einer Subgruppenanalyse über 5 Studien (278 Pat.) mit verblindeten Beurteilern der PET: Die gepoolte Sensitivität lag bei 72 % [95 %-KI: 51–87 %] und die Spezifität bei 86 % [95 %-KI: 76–92 %]. Für 5 Studien (108 Pat.) mit nicht verblindeten Beurteilern der PET lag die gepoolte Sensitivität bei 95 % [95 %-KI: 54–99 %] und die Spezifität bei 92 % [95 %-KI: 63–99 %]. In 22 Studien (850 Pat.) fehlen die Angaben zur Verblindung, die gepoolte Sensitivität lag hier bei 78 % [95 %-KI: 69–85 %] und die Spezifität bei 86 % [95 %-KI: 83–89 %].

**Zusammenfassung:** In der Meta-Analyse lässt sich bei der Analyse nach Art der Verblindung ein Gradient erkennen: Die Sensitivität in den Studien mit nicht verblindeten Beurteilern und unklarer Verblindung war deutlich höher als in den Studien mit verblindeten Beurteilern. Auch die Spezifität lag bei den nicht verblindeten höher als in den verblindeten bzw. unklaren Studien. Bei den Studien, in denen die Angaben fehlten, war die Sensitivität nur etwas höher als in den Studien mit verblindeten Beurteilern und die Spezifität in den beiden Gruppen war gleich. Die Konfidenzintervalle überlappten sich jedoch und die Resultate unterscheiden sich nicht statistisch signifikant.

##### **Vergleich der Ergebnisse in Abhängigkeit von der Bezugsgröße**

Die Meta-Analyse **Kyzas 2008** präsentiert die gepoolten Resultate zur diagnostischen Güte separat für die Bezugsgrößen Patienten, Halsseite und Lymphknotenlevel als Bezugsgröße (s. auch Tabelle 37). In die halsseiten- und die lymphknotenlevelbasierte Analyse wurden vermutlich auch 3 zusätzliche, nicht patientenbasierte Studien der Meta-Analyse eingeschlossen, die in der Hauptanalyse auf Patientenebene nicht erfasst waren.

In der patientenbasierten Analyse mit 32 Studien (1236 Pat.) fand sich eine gepoolte Sensitivität von 79 % [95 %-KI: 72–85 %] und eine Spezifität von 86 % [95 %-KI: 83–89 %]. Bei der halsbasierten Analyse (10 Studien, Patientenzahl unbekannt, 2039 Halsseiten) hatte die PET eine gepoolte Sensitivität von 79 % [95 %-KI: 62–89 %] und Spezifität von 94 % [95 %-KI: 86–98 %]. In der Analyse auf Lymphknotenlevel (14 Studien, Patientenzahl unbekannt, 789 Lymphknotenlevel) hatte die PET eine gepoolte Sensitivität von 84 % [95 %-KI: 72–91 %] und eine Spezifität von 90 % [95 %-KI: 85–93 %].

**Zusammenfassung:** Bei der Darstellung der Ergebnisse nach Bezugsgröße war die Sensitivität in allen 3 Gruppen vergleichbar. Die Spezifität war bei der halsseiten- und

lymphknotenbasierten Analyse tendenziell etwas höher als in der patientenbasierten Analyse. Die Konfidenzintervalle waren aber so breit, dass sie sich stark überlappten.

### **Vergleich der Ergebnisse nach Art der Patientenrekrutierung**

Dieser Vergleich wurde in der Meta-Analyse **Kyzas 2008** nicht untersucht.

Tabelle 37: Vergleich der Ergebnisse der Meta-Analyse in Abhängigkeit von der Bezugsgröße

Studie	Population	Indikation	Test	Ergebnisse der gepoolten Analyse		Anzahl der Studien (n) Anzahl Pat.	Referenz
				Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]		
<b>Patientenbasierte Resultate</b>							
Kyzas 2008 <sup>a</sup>	Pat. mit PEK	LK-Staging vor Therapie	PET	79 % [72-85 %]	86 % [83-89 %]	Studien: 32 Patienten: 1236	[80,86,95,100-128]
<b>Halsseitenbasierte Resultate</b>							
Kyzas 2008	Pat. mit PEK	LK-Staging vor Therapie	PET	79 % [62-89 %]	94 % [86-98 %]	Studien: 10 Halsseiten: 2039	n. g.
<b>Lymphknotenbasierte Resultate</b>							
Kyzas 2008	Pat. mit PEK	LK-Staging vor Therapie	PET	84 % [72-91 %]	90 % [85-93 %]	Studien: 14 Lymphknotenlevel: 789	n. g.
LK: Lymphknoten, Pat.: Patienten, PEK: Plattenepithelkarzinom a: Ergebnisse auch in Tabelle 35 dargestellt							

#### **5.2.2.4.3 Subgruppenanalysen der Studien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Kopf- und Halstumoren**

##### **Ergebnisse nach klinischem Lymphknotenstadium**

Die Meta-Analyse **Kyzas 2008** präsentiert eine Subgruppenanalyse der PET bei Stadium cN0 vs. cN+ vs. gemischt (cN0 und cN+). In 10 Studien (311 Pat.) zu Patienten mit Stadium cN0 lag die Sensitivität bei 50 % [95 %-KI: 37–63 %] und die Spezifität bei 87 % [95 %-KI: 76–93 %]. Für 6 Studien mit 127 Patienten Stadium cN+ lag die gepoolte Sensitivität bei 94 % [95 %-KI: 57–99 %] und die Spezifität bei 70 % [95 %-KI: 19–96 %]. In 19 Studien (789 Patienten) handelte es sich um gemischte Populationen mit klinisch auffälligen und unauffälligen Lymphknoten. Die gepoolte Sensitivität für die gemischte Population war 82 % [95 %-KI: 75–87 %] und die Spezifität 87 % [95 %-KI: 83–90 %].

**Zusammenfassung:** Die Sensitivität der PET bei Patienten im Stadium cN0 war sehr niedrig, während die Spezifität gut war. In den Studien mit Patienten Stadium cN+ war die Sensitivität sehr gut und die Spezifität mäßig. Die Studien mit gemischten Populationen hatten eine gute Sensitivität und Spezifität der PET. Die Konfidenzintervalle waren z. T. sehr breit, sodass die Ergebnisse unsicher sind. Außer für die Sensitivität in der gemischten und in der cN0-Gruppe überlappten sich alle Konfidenzintervalle. Die Autoren berichteten über ähnlich schlechte Resultate von anderen bildgebenden Verfahren bei Patienten im Stadium cN0, die damit für den klinischen Einsatz nicht verwertbar sind. Weder die PET noch die konventionelle Bildgebung hatte eine akzeptable Sensitivität bei den Patienten im Stadium cN0.

Die Subgruppenanalysen der Meta-Analyse **Kyzas 2008** sind in Tabelle 38 aufgeführt.

Die vorab definierten klinischen Faktoren Alter und Geschlecht wurden in der Meta-Analyse **Kyzas 2008** nicht untersucht.

##### **Vergleich der Ergebnisse der PET bzw. PET/CT nach Gruppen, die nicht Gegenstand dieses Berichtes sind**

Die Meta-Analyse **Kyzas 2008** führte 2 Subgruppenanalysen für Gruppen durch, die nicht Gegenstand des vorliegenden Berichtes sind. In der ersten Subgruppenanalyse verglichen sie prospektive vs. retrospektive vs. Studien mit unklarem Studiendesign. Es fanden sich 13 prospektive Studien mit 590 Patienten. Die Sensitivität der PET lag bei 76 % [95 %-KI: 62–86 %] und die Spezifität bei 83 % [95 %-KI: 77–88 %]. In 10 retrospektiven Studien (382 Pat.) waren die Sensitivität und Spezifität der PET 77 % [95 %-KI: 63–85 %] bzw. 89 % [95 %-KI: 82–93 %]. Bei 9 Studien (264 Pat.) war das Studiendesign unklar und die Sensitivität war 87 % [95 %-KI: 77–93 %] und die Spezifität 90 % [95 %-KI: 82–94 %] für die PET.

In der zweiten Subgruppenanalyse bei **Kyzas 2008** wurde die diagnostische Güte der PET je nach Art der Beurteilung quantitativ (8 Studien, 366 Pat.) vs. qualitativ (19 Studien, 759 Pat.) vs. unklare Beurteilung (5 Studien, 111 Pat.) verglichen. Wurde die PET quantitativ beurteilt,

lag die Sensitivität bei 82 % [95 %-KI: 72–89 %] und die Spezifität bei 81 % [95 %-KI: 74–86 %]. Bei qualitativer Beurteilung war die Sensitivität 80 % [95 %-KI: 69–88 %] und die Spezifität 88 % [95 %-KI: 84–91 %]. In den Studien, in denen unklar war, wie die PET beurteilt wurde, lag die Sensitivität bei 68 % [95 %-KI: 29–92 %] und die Spezifität bei 90 % [95 %-KI: 75–97 %].

**Zusammenfassung:** Die 2 Subgruppenanalysen zum Studiendesign (prospektives vs. retrospektives vs. unklares Studiendesign) und Art der Beurteilung der PET (quantitativ vs. qualitative Beurteilung) lieferten keinen Hinweis auf eine eindeutige Abhängigkeit der diagnostischen Güte von diesen Kriterien. Die Konfidenzintervalle der Ergebnisse waren in beiden Subgruppen z. T. extrem breit und überlappten sich.

Tabelle 38: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Meta-Analyse zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Kopf- und Halstumoren

Studie	Population	Indikation	Test	Subgruppenmerkmal	Ergebnisse der gepoolten Analyse		Anzahl der Studien (n) Anzahl Pat.	Referenz
					Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]		
<b>Stadium cN0 vs. Stadium cN+ vs. gemischt (cN0/cN+)</b>								
Kyzas 2008 <sup>a</sup>	Pat. mit PEK	LK-Staging vor Therapie	PET	Pat. mit Stadium cN0	50 % [37-63 %]	87 % [76-93 %]	Studien: 10 Pat.: 311	n. g.
			PET	Pat. mit Stadium cN+	94 % [57-99 %]	70 % [19-96 %]	Studien: 6 Pat.: 127	n. g.
			PET	Pat. mit gemischtem Stadium cN0/cN+	82 % [75-87 %]	87 % [83-90 %]	Studien: 19 Pat.: 789	n. g.
<b>Verblindete Beurteilung vs. unverblindete Beurteilung vs. unklar, ob Beurteilung verblindet</b>								
Kyzas 2008	Pat. mit PEK	LK-Staging vor Therapie	PET	verblindet	72 % [51-87 %]	86 % [76-92 %]	Studien: 5 Pat.: 278	n. g.
			PET	unverblindet	95 % [54-99 %]	92 % [63-99 %]	Studien: 5 Pat.: 108	n. g.
			PET	unklar	78 % [69-85 %]	86 % [83-89 %]	Studien: 22 Pat.: 850	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Meta-Analyse zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Kopf- und Halstumoren (Fortsetzung)

Studie	Population	Indikation	Test	Subgruppenmerkmal	Ergebnisse der gepoolten Analyse		Anzahl der Studien (n) Anzahl Pat.	Referenz
					Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]		
<b>Prospektive vs. retrospektive Studien vs. unklares Studiendesign</b>								
Kyzas 2008 <sup>a</sup>	Pat. mit PEK	LK-Staging vor Therapie	PET	Prospektives Studiendesign	76 % [62-86 %]	83 % [77-88 %]	Studien: 13 Pat.: 590	[108,122] [95,100,101,104,106,107,113,116,123,124,127]
			PET	Retrospektives Studiendesign	77 % [63-85 %]	89 % [82-93 %]	Studien: 10 Pat.: 382	[111,119] [80,86,102,103,105,109,110,112,114,115,117,118,120,121,125,126,128]
			PET	Unklares Studiendesign	87 % [77-93 %]	90 % [82-94 %]	Studien: 9 Pat.: 264	[80,86,102,103,110,114,115,121,125]
<b>Qualitative vs. quantitative vs. unklare Art der PET-Beurteilung</b>								
Kyzas 2008	Pat. mit PEK	LK-Staging vor Therapie	PET	Quantitative Beurteilung	82 % [72-89 %]	81 % [74-86 %]	Studien: 8 Pat.: 366	n. g.
			PET	Qualitative Beurteilung	80 % [69-88 %]	88 % [84-91 %]	Studien: 19 Pat.: 759	n. g.
			PET	Unklare Beurteilung	68 % [29-92 %]	90 % [75-97 %]	Studien: 5 Pat.: 111	n. g.
LK: Lymphknoten, Pat.: Patienten, PEK: Plattenepithelkarzinom								
a: Die Angaben zu den Studien und Populationen der Subgruppenanalysen scheinen manchmal im Widerspruch zu stehen zu anderen Angaben in der Meta-Analyse.								



### 5.2.3 Unterfragestellung: PET bzw. PET/CT für die Detektion von Fernmetastasen

#### 5.2.3.1 Eingeschlossene Studien zur Detektion von Fernmetastasen

Es fanden sich keine Nutzenstudien und keine Meta-Analysen zur diagnostischen Güte zur Detektion von Fernmetastasen mit der PET oder PET/CT.

In der Literatursuche fanden sich 2 Primärstudien zur diagnostischen Güte. In Tabelle 39 findet sich eine Übersicht über die untersuchten diagnostischen Tests.

Tabelle 39: Übersicht über die eingeschlossenen Studien zur Fragestellung PET bzw. PET/CT für die Detektion von Fernmetastasen

Technologien	PET+CT	PET	CCT	CT	Rö- Thorax
<b>Studien</b>					
<b>Nutzenstudien</b>					
Keine					
<b>Evidenzsynthesen</b>					
Keine					
<b>Primärstudien</b>					
Ng 2008	X	X		X	
Teknos 2001		X	X		X
CCT: Thorax-CT, CT: Computertomographie, PET+CT: PET und CT Seite an Seite, Rö-Thorax: Röntgenthorax, Evidenzsynthesen: Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten					

#### 5.2.3.2 Studiencharakteristika der Studien zur Detektion von Fernmetastasen

Die prospektive Primärstudie **Ng 2008** untersuchte bei 160 Patienten mit unbehandeltem oropharyngealem und hypopharyngealem Plattenepithelkarzinom die diagnostische Güte der 18-FDG-PET Seite an Seite mit der Multidetector-Row-Computertomographie (PET+CT), der 18-FDG-PET und der CT für den Nachweis von Fernmetastasen und synchronen Zweittumoren. Eingeschlossen wurden Patienten mit negativen Befunden beim Röntgen des Thorax, im Ultraschall der Leber und beim Knochenscan (nicht weiter definiert). Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft und ein schlecht kontrollierter Diabetes mellitus mit einem Nüchternblutzucker von > 200 mg/dL. Die Patienten wurden innerhalb von 1 Woche mit der PET und CT untersucht. Die PET-Bilder wurden von 3 erfahrenen Nuklearmedizinern und die CT-Bilder von 2 erfahrenen Radiologen evaluiert. Die Nuklearmediziner beurteilten die Bilder im Konsens. Nuklearmediziner und Radiologen waren bei der Beurteilung der PET bzw. CT gegenüber der jeweils anderen Technologie verblindet. Sonstige Angaben zur Verblindung fehlen. Die Seite an Seite-Beurteilung der PET- und CT-Bilder erfolgte im Konsens zwischen Nuklearmedizinern, Radiologen, Radioonkologen,

HNO-Ärzten und Onkologen. Bei Verdacht auf maligne Läsionen wurde – so möglich – eine Biopsie durchgeführt. War eine Biopsie nicht möglich oder negativ, wurde engmaschig klinisch und bildgebend nachbeobachtet. Patienten mit Fernmetastasen wurde eine Chemotherapie angeboten und Patienten mit Zweittumoren hatten zusätzliche Operationen, eine Chemoradiotherapie oder transarterielle Embolisationen. Alle Patienten wurden für mindestens 12 Monate nachbeobachtet. Patienten mit negativer Bildgebung, die innerhalb der 12-monatigen Nachbeobachtungszeit Fernmetastasen entwickelten, galten als falsch negativ.

Die prospektive, konsekutive Primärstudie **Teknos 2001** untersuchte die diagnostische Güte der PET, der Thorax-CT (CCT) und des Röntgenthorax für den Nachweis von mediastinalen und pulmonalen Metastasen. Die Patienten wurden nach direkter Laryngoskopie und histologischer Bestätigung der Tumorerkrankung eingeschlossen. PET, CCT und Röntgenthorax wurden so durchgeführt, dass eine verblindete Interpretation durch die Radiologen möglich war. Alle in der Bildgebung negativen Patienten erhielten eine nicht näher beschriebene kurative Therapie. Referenzstandard für die positiven Befunde in der Bildgebung war die Histopathologie. Die Patienten mit negativer Bildgebung hatten eine Nachbeobachtung von 24 bis 28 Monaten.

Tabelle 40, Tabelle 41, Tabelle 42 und Tabelle 43 beschreiben das Studiendesign und die Studienpopulation der eingeschlossenen Primärstudien.

Tabelle 40: Studiencharakteristika der Nutzenstudie zur Detektion von Fernmetastasen

<b>Studie, Land</b>	<b>Studiendesign, Art der Rekrutierung, Zeitraum der Rekrutierung</b>	<b>Studienziel</b>	<b>Zielkriterium</b>
Ng 2008, China (Taiwan)	Prospektiv n. g. 09/2003–03/2006	Bestimmung der diagnostischen Güte der 18-FDG-PET+CT, 18-FDG-PET und CT für den Nachweis von Fernmetastasen oder synchronen Zweittumoren bei unbehandeltem oropharyngealem und hypopharyngealem Plattenepithelkarzinom	Diagnostische Güte
Teknos 2001, USA	Prospektiv konsekutiv 01/1999–07/1999	Bestimmung der diagnostischen Güte der PET für die Detektion von mediastinalen und pulmonalen Metastasen bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf- und Halstumoren	Diagnostische Güte
CT: Computertomographie, n. g.: nicht genannt			

Tabelle 41: Untersuchte diagnostische Tests und Referenzstandards der Primärstudien zur Detektion von Fernmetastasen

<b>Studie</b>	<b>Indextest</b>	<b>Vergleichstest</b>	<b>Referenzstandard</b>
Ng 2008	PET+CT, Vollring-PET, Marker: 18-FDG	CT	Biopsie Falls Biopsie nicht möglich/bei negativer Biopsie: klinische und bildgebende Nachbeobachtung für mind. 12 Monate ab Diagnose
Teknos 2001	PET, Marker: 18-FDG	CT des Thorax Röntgen des Thorax	Biopsie Nachbeobachtung bei negativer Bildgebung von 24 bis 48 Monaten
CT: Computertomographie			

Tabelle 42: Kriterien für die Beurteilung der PET-Scans

Studie	Indextest	Beurteilungskriterium für den Indextest
Ng 2008	Vollring-PET+CT	<p><b>PET:</b> Visuelle Interpretation. Evaluation jeder Anreicherung höher als der Hintergrund, die nicht auf einer normalen FDG-Verteilung beruhte.</p> <p>5 Grade der FDG-Aufnahme: Grad 0: sicher benigne, Grad 1: wahrscheinlich benigne, Grad 2: unklar, Grad 3: wahrscheinlich maligne, Grad 4: sicher maligne.</p> <p>Grad 3 und 4 wurden als positive Resultate gewertet. Unterschiedliche Beurteilungen wurden durch Konsens geklärt.</p> <p><b>CT:</b> Lunge: Kriterien für Malignität:</p> <p>Solitäre Lungenläsion <math>\geq 1</math> cm, wenn gut definiert.</p> <p>Noduläre Läsionen <math>\geq 0,5</math> cm, wenn unregelmäßig oder multipel.</p> <p>Ferne Lymphknoten wurden als metastatisch beurteilt, wenn der kurze axiale Durchmesser <math>\geq 1</math> cm war.</p> <p>Benigne: Verkalkte Knoten und segmental verteilte Lungenerkrankungen.</p> <p><b>PET+CT:</b> Beurteilung im Konsens zwischen Radiologen, Nuklearmedizinern und Klinikern.</p>
Teknos 2001	PET	Abnormaler Befund: Jeder hypermetabolische Fokus im Vergleich zur Aktivität von normalem muskulärem oder lymphatischem Gewebe und zu Speicheldrüsen.
CT: Computertomographie		

Tabelle 43: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten in Primärstudien zur Detektion von Fernmetastasen

Studie	Anzahl Patienten (Patienten mit Indextest)	M/F (n)	Alter in Jahren Median (Range)	Histologie (n)		Primärtumorstadium (n)				Lymphknoten-Stadium (n)	Lokalisation (n)	Therapie (n)
				PEK	Andere	T1	T2	T3	T4			
Ng 2008	160 (160)	148/12	MW: 52,9 (26-87)	160	-	8	39	30	83	N0:29 N1: 23 N2: 92 N3: 16	Oropharynx: 74 Hypopharynx: 86	n. g. n. PET <sup>a</sup> : Palliative ChT: 10 Zusätzl. ChRT: 6 zusätzl. ChT: 2 OP: 2 Transarterielle Embolisation der Leber: 1
Teknos 2001	12 (12)	12/0	61 (53-78)	12	-	Tx: 1	2	5	4	N0: 8 N1: 2 N2: 1 N3: 1	Supraglottischer Larynx: 4 Sinus piriformis: 3 Zungenwurzel: 2 Weicher Gaumen: 1 Pharynxwand: 1 UPT: 1	n. g.

ChT: Chemotherapie, ChRT: Chemoradiotherapie, PEK: Plattenepithelkarzinom, MW: Mittelwert, n. g.: nicht genannt, OP: Operation, M/F: Männer/Frauen, UPT: unbekannter Primärtumor

a: Angaben zur Therapie für 21/160 Pat. mit verändertem therapeutischem Management durch die PET-Ergebnisse

### 5.2.3.3 Studien- und Publikationsqualität der Studien zur Detektion von Fernmetastasen

Bei den 2 Primärstudien zur Detektion von Fernmetastasen wurde die Güte der Evidenz anhand der QUADAS-Kriterien und der Präzision der Ergebnisse beurteilt und war bei 1 Studie mäßig hoch und bei 1 Studie sehr niedrig.

Die prospektive Primärstudie **Ng 2008** hatte eine mäßig hohe Güte der Evidenz. Es fehlen Angaben darüber, ob die Rekrutierung konsekutiv erfolgte (Selektionsbias). Von den 9 QUADAS-Kriterien zum Schutz vor Bias waren 5 Kriterien erfüllt. Bei vielen Patienten blieb unklar, ob sie nach der Diagnostik eine systemische Therapie erhielten. Da bei nicht durchführbarer oder negativer Biopsie und bei negativer Bildgebung die Nachbeobachtung der Referenzstandard war, hätte eine systemische Therapie die Resultate verfälscht. Auch wenn nicht explizit gesagt wird, dass die Bildgebung verblindet gegenüber dem Referenzstandard beurteilt wurde, ist aufgrund der zeitlichen Reihenfolge der Testdurchführung davon auszugehen. Unklar ist, ob die Beurteilung des Referenzstandards verblindet gegenüber den Resultaten der Bildgebung erfolgte. Die Patientenzahl in der Studie ist verglichen mit anderen Studien relativ groß. Während die Präzision der Ergebnisse für die Spezifität sehr genau war, war die Präzision der Ergebnisse für die Sensitivität ungenau, da die Zahl der Fernmetastasen und synchronen Zweittumoren gering war.

Die prospektive, konsekutive Primärstudie **Teknos 2001** hatte mit 5/9 erfüllten QUADAS-Kriterien zum Schutz vor Bias eine sehr niedrige Güte der Evidenz: Es fehlten Angaben zur Therapie nach der Diagnostik und es ist daher unklar, ob die Nachbeobachtung als Referenzstandard adäquat war. Die Angaben zur Durchführung der PET waren unvollständig. Die beurteilenden Radiologen waren gegenüber den Resultaten der anderen Bildgebung verblindet, aber es fehlen Angaben zu ihrer Verblindung gegenüber dem Referenzstandard. Es ist unklar, ob der Referenzstandard ohne Wissen der Resultate aus den diagnostischen Tests beurteilt wurde. Die Schwächen der Studie beruhen vor allem auf der unvollständigen Berichterstattung. Aufgrund der sehr kleinen Patientenzahlen war die Präzision der Ergebnisse ungenau oder sehr ungenau.

### 5.2.3.4 Ergebnisse der Studien zur Detektion von Fernmetastasen

Die Primärstudie **Ng 2008** vergleicht die diagnostische Güte der PET+CT, PET und CT für die Detektion von Fernmetastasen und synchronen Zweittumoren bei Patienten mit unbehandeltem Plattenepithelkarzinom des Oropharynx und Hypopharynx. Es fehlen Angaben, bei wie vielen Patienten Fernmetastasen und bei wie vielen Patienten Zweittumoren festgestellt wurden. Die Sensitivität der PET+CT war 81 % [95 %-KI: 61–93 %] und die Spezifität war 99 % [95 %-KI: 95–100 %].

Die Primärstudie **Teknos 2001** untersuchte die diagnostische Güte der PET, Thorax-CT (CCT) und des Röntgenthorax für die Detektion von mediastinalen und pulmonalen

Fernmetastasen bei Patienten mit unbehandelten fortgeschrittenen Kopf- und Halstumoren (Stadium III und IV). Die PET hatte eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 29–100 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 66–100 %]. Die verschiedenen Technologievergleiche sind unter den jeweiligen Abschnitten aufgeführt. Die Ergebnisse der Primärstudien sind in Tabelle 44 aufgeführt.

Tabelle 44: Resultate aus Primärstudien zur diagnostischen Güte für die Detektion von Fernmetastasen

Studie	Indikation	Lokalisation	PEK	Andere	Test	Pat. (n)	Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]
Ng 2008	Identifizierung von Fernmetastasen oder synchronen Zweitumoren	Oropharynx (74) Hypopharynx (86)	160	-	PET+CT	160	81 % [61-93 %]	99 % [95-100 %]
					PET	160	77 % [56-91 %]	94 % [89-97 %]
					CT	160	50 % [30-70 %]	98 % [94-100 %]
Teknos 2001	Detektion mediastinaler und pulmonaler Fernmetastasen	Supraglottischer Larynx: 4 Sinus piriformis: 3 Andere: 5	12	-	PET	12	100 % [29-100 %]	100 % [66-100 %]
					CCT	12	33 % [1-91 %]	100 % [66-100 %]
					Rö-Thorax	12	33 % [1-91 %]	100 % [66-100 %]
KI: Konfidenzintervall, CCT: Thorax-CT, CT: Computertomographie, Pat.: Patienten, PEK: Plattenepithelkarzinom, Rö-Thorax: Röntgenthorax <i>kursiv: Von Berichterstellern selbst berechnet</i>								



#### 5.2.3.4.1 Technologievergleiche

##### **PET+CT vs. PET**

Die Primärstudie **Ng 2008** vergleicht die diagnostische Güte der PET+CT und PET für die Detektion von Fernmetastasen und synchronen Zweittumoren bei Patienten mit oropharyngealen und hypopharyngealen Plattenepithelkarzinomen. Die Sensitivität der PET+CT war 81 % [95 %-KI: 61–93 %] und die Spezifität war 99 % [95 %-KI: 95–100 %]. Die Sensitivität der PET war 77 % [95 %-KI: 56–100 %] und die Spezifität war 94 % [95 %-KI: 89–97 %].

**Zusammenfassung:** Die Sensitivität und Spezifität der CT+PET waren marginal höher als die der PET und die Konfidenzintervalle überlappten sich.

##### **PET+CT vs. CT**

Die Primärstudie **Ng 2008** vergleicht die diagnostische Güte der PET+CT und CT für die Detektion von Fernmetastasen und synchronen Zweittumoren. Die Sensitivität der PET+CT war 81 % [95 %-KI: 61–93 %] und die Spezifität 99 % [95 %-KI: 95–100 %]. Die Sensitivität der CT war 50 % [95 %-KI: 30–70 %] und die Spezifität war 98 % [95 %-KI: 94–100 %].

**Zusammenfassung:** Die PET+CT hatte numerisch eine deutlich höhere Sensitivität als die CT alleine bei vergleichbarer Spezifität, aber die Konfidenzintervalle für die Sensitivität waren sehr breit und überlappten sich.

##### **PET vs. CT**

Die Primärstudie **Ng 2008** vergleicht die diagnostische Güte der PET und CT. Die Sensitivität der PET lag bei 77 % [95 %-KI: 56–91 %] und die Spezifität bei 94 % [95 %-KI: 89–97 %]. Die Sensitivität der CT war 50 % [95 %-KI: 30–70 %] und die Spezifität war 98 % [95 %-KI: 94–100 %].

**Zusammenfassung:** Die Sensitivität der PET war numerisch deutlich höher als die der CT, aber die Konfidenzintervalle überlappten sich. Die Spezifität war bei der CT und der PET vergleichbar.

##### **PET vs. CCT**

Die Primärstudie **Teknos 2001** verglich die diagnostische Güte der PET und Thorax-CT (CCT) für die Detektion von pulmonalen und mediastinalen Fernmetastasen. Die PET hatte eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 29–100 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 66–100 %]. Die Sensitivität der CCT war 33 % [95 %-KI: 1–91 %] und die Spezifität war 100 % [95 %-KI: 66–100 %].

**Zusammenfassung:** Die Sensitivität der CCT war bei 3 Patienten mit Fernmetastasen numerisch sehr viel niedriger als die der PET bei gleicher Spezifität. Die große Überlappung der extrem breiten Konfidenzintervalle zeigt die große Unsicherheit in den geschätzten Werten.

### **PET vs. Röntgenthorax**

Die Primärstudie **Teknos 2001** verglich die diagnostische Güte der PET und des Röntgenthorax. Die PET hatte eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 29–100 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 66–100 %]. Die Sensitivität des Röntgenthorax war 33 % [95 %-KI: 1–91 %] und die Spezifität war 100 % [95 %-KI: 66–100 %].

**Zusammenfassung:** Die Sensitivität des Röntgenthorax war numerisch sehr viel niedriger als die der PET bei gleicher Spezifität. Die Konfidenzintervalle waren extrem breit und überlappten sich stark.

### **Zusammenfassung der Ergebnisse der Technologievergleiche**

Die 2 Primärstudien von **Ng 2008** und **Teknos 2001** mit 26 bzw. 3 Patienten mit Fernmetastasen untersuchten jeweils andere Technologievergleiche, so dass für jeden Vergleich nur die Resultate von 1 Primärstudie vorlagen.

Bei allen Technologievergleichen überlappten sich jeweils die Konfidenzintervalle, eine Aussage zur Überlegenheit der PET bzw. PET/CT gegenüber den Vergleichstechnologien ist nicht möglich.

#### **5.2.3.4.2 Sensitivitätsanalysen der Studien zur Detektion von Fernmetastasen bei Kopf- und Halstumoren**

Die eingeschlossenen Primärstudien ermöglichten keine Untersuchung der vorab definierten Faktoren.

#### **5.2.3.4.3 Subgruppenanalyse der Studien zur Detektion von Fernmetastasen bei Kopf- und Halstumoren**

Eine Analyse der vorab definierten Subgruppen war anhand der eingeschlossenen Studien nicht möglich.

## 5.2.4 Unterfragestellung: PET bzw. PET/CT für die Detektion von Zweittumoren

### 5.2.4.1 Eingeschlossene Studien zur Detektion von Zweittumoren

In der Literatursuche fanden sich keine Nutzenstudien für die Detektion von Zweittumoren.

Für die Bewertung der diagnostischen Güte zur Fragestellung Detektion von Zweittumoren ergab die Literatursuche lediglich 1 Primärstudie, Evidenzsynthesen wurden nicht identifiziert (s. Tabelle 45). Da die Primärstudie auch die Detektion von Fernmetastasen untersuchte und keine separate Auswertung für die beiden Indikationen berichtete, wurden die Resultate unter der Fragestellung Detektion von Fernmetastasen (s. Abschn. 5.2.3) gemeinsam dargestellt.

Tabelle 45: Übersicht über die eingeschlossenen Studien zur Fragestellung PET bzw. PET/CT für die Detektion von Zweittumoren

Technologien	PET+CT	PET	CT
<b>Studien</b>			
<b>Nutzenstudien</b>			
Keine			
<b>Evidenzsynthesen</b>			
Keine			
<b>Primärstudien</b>			
Ng 2008 <sup>a</sup>	X	X	X
CT: Computertomographie, PET+CT: PET und Computertomographie Seite an Seite, Evidenzsynthesen: Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten a: Keine separaten Daten für die Detektion von Zweittumoren extrahierbar.			

## 5.2.5 Beurteilung des Therapieansprechens bei Kopf- und Halstumoren nach Therapie

### 5.2.5.1 Eingeschlossene Studien zur Beurteilung des Therapieansprechens nach Therapie

Zur Fragestellung des Therapieansprechens fand sich keine Nutzenstudie.

Zur Bewertung der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT bei der Einschätzung des Therapieansprechens wurden keine Evidenzsynthesen identifiziert. Es wurden allerdings 10 Primärstudien gefunden, von denen 3 das Therapieansprechen nach Strahlentherapie untersuchten. Eine Übersicht über die eingeschlossenen Studien und die untersuchten diagnostischen Tests findet sich in Tabelle 46.

Tabelle 46: Übersicht über die eingeschlossenen Studien zur Fragestellung PET bzw. PET/CT zur Beurteilung des Therapieansprechens

<b>Technologien</b>	<b>PET/ MRT (fus.)</b>	<b>PET/CT (fus.)</b>	<b>PET/CT</b>	<b>PET</b>	<b>CT</b>	<b>MRT</b>	<b>CT/MRT</b>	<b>TI-201 SPECT</b>	<b>CWU</b>	<b>Klin. Unter- suchung</b>
<b>Studien</b>										
<b>Nutzenstudien</b>										
Keine										
<b>Evidenzsynthesen</b>										
Keine										
<b>Primärstudien</b>										
Chan 2006a				X					X	
Conessa 2004				X			X			
Enomoto 2008				X	X					
Fakhry 2006			X						X	
Kitagawa 2003				X	X	X				
Rogers 2004				X			X			
Tsai 2003				X				X		
Wang 2009				X	X					
Wong 1996	X	X			X	X				X
Wong 1997				X			X			X
CT: Computertomographie, fus.: fusioniert, MRT: Magnetresonanztomographie, SPECT: Einzelphotonen-Emissionstomographie, klin.: klinische, CT/MRT: Kombination aus Computertomographie und/oder Magnetresonanztomographie, CWU: konventionelles Work-up , Evidenzsynthesen: Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten										

### 5.2.5.2 Studiencharakteristika der Studien zur Beurteilung des Therapieansprechens nach Therapie

Die Beschreibung der Studiencharakteristika der hier eingeschlossenen Primärstudien ist in Tabelle 47, Tabelle 48, Tabelle 49 und Tabelle 50 aufgeführt.

Die prospektive Primärstudie **Chan 2006a** untersuchte die diagnostische Güte der PET im Vergleich zu konventioneller Diagnostik 3 Monate nach Chemo- und Strahlentherapie mit kurativer Intention bei 136 Patienten mit fortgeschrittenem nasopharyngealem Karzinom. 5 Patienten verweigerten ihr Einverständnis und wurden ausgeschlossen, somit wurden die Ergebnisse nur für 131 Patienten dargestellt. 71 Patienten hatten ein nasopharyngeales Karzinom des Stadiums III (Gruppe A) und 60 Patienten hatten die Stadien IVa-b (Gruppe B). Die konventionelle Diagnostik umfasste die MRT des Kopf-Hals-Bereichs, nasopharyngeale Fiberskopie, Knochenszintigraphie, das Röntgen des Thorax und den Ultraschall des Abdomens. Alle Scans wurden innerhalb von 2 Wochen durchgeführt. Die diagnostische Güte der Tests für die Beurteilung des Therapieansprechens wurde getrennt nach Krankheitsstadium (Stadium III vs. Stadium IVa-b nach der AJCC/UICC-Klassifikation von 2002) präsentiert. 3 Nuklearmediziner beurteilten die PET ohne Kenntnis der Resultate der konventionellen Diagnostik. Sonstige Angaben zur Verblindung fehlen. Referenzstandard war die Biopsie. War eine Biopsie nicht möglich oder negativ, erhielten die Patienten eine Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten. Im Verlauf der Studie wurden die Beurteilung der konventionellen Diagnostik und der Referenzstandard verändert. Je nach Sicherheit der Befunde unterschied sich der Referenzstandard: Die Nachbeobachtung war unterschiedlich engmaschig und ggf. mit Bildgebung und / oder Biopsie.

Die Primärstudie **Enomoto 2008** untersuchte die diagnostische Güte der Vollring-PET und CT mit Kontrastmittel bei 18 Patienten mit oropharyngealem Karzinom 6 Wochen nach Chemoradiotherapie. Zusätzlich wurden auch Angaben zum Überleben der Patienten gemacht. Mittels Konsens beurteilten 2 erfahrene Nuklearmediziner alle PET-Befunde. Anhand der RECIST-Kriterien wurde die CT nach Therapie mit der CT vor Therapie verglichen. Die Behandler berücksichtigten für das Re-staging und die zusätzlichen Behandlungsentscheidungen nicht die Resultate der PET. Angaben zur Verblindung fehlen. Referenzstandard waren die Histologie sowie die Nachbeobachtung von 9 bis 31 Monaten ab der PET und vor der Chemoradiotherapie. Endpunkte waren der PPV, NPV und die Accuracy sowie das Cause-specific survival (CSS) und das Disease-free survival (DFS).

Die prospektive Primärstudie **Fakhry 2006** verglich bei Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom (Stadium III-IV) im Kopf-Hals-Bereich 3 Monate nach Ende der Therapie die diagnostische Güte der PET/CT und der konventionellen Diagnostik separat für das Therapieansprechen des Primärtumors, der Lymphknoten und der Fernmetastasen. Beim initialen Staging hatte keiner der Patienten Fernmetastasen und die Patienten wurden mit diversen Therapieschemata behandelt (s. Tabelle 50). Für die Beurteilung des Therapie-

ansprechens im Bereich der Lymphknoten wurde 1 Patient und für die Beurteilung von Fernmetastasen wurden 2 Patienten ausgeschlossen, weil sie die Neck Dissection bei klinischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen bzw. weitere Abklärungen bei Verdacht auf Fernmetastasen verweigerten. Die konventionelle Diagnostik umfasste die Anamnese, die klinische Untersuchung, die nasale Fiberskopie, die CT mit Kontrastmittel und eine Panendoskopie. Referenzstandard waren die Biopsie und eine Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten.

Die prospektive, konsekutive Primärstudie **Kitagawa 2003** schloss 23 Patienten mit Kopf- und Halstumoren nach neoadjuvanter Chemotherapie ein. Die Studie verglich die diagnostische Güte der Vollring-PET, CT und MRT für die Beurteilung des Therapieansprechens des Primärtumors mehr als 4 Wochen nach Therapie. Die Chemoradiotherapie sollte der Organerhaltung dienen und umfasste 2 Zyklen Chemotherapie, kombiniert mit Radiotherapie (30-40 Gy). Die Untersuchung mit der PET, MRT und CT fand kurz vor und mehr als 4 Wochen (MW: 38 Tage) nach Therapie statt, wobei alle 23 Patienten mit der PET, aber nur 21 Patienten mit der CT und 20 Patienten mit der MRT untersucht wurden. Die hier präsentierten Resultate zur Beurteilung des Primärtumors beziehen sich auf die Patienten, die mit allen 3 Tests untersucht worden sind. Die Ergebnisse zu den Lymphknotenmetastasen konnten nicht ausschließlich für die Patienten mit allen Tests extrahiert werden und beziehen sich daher auf alle Patienten mit entsprechendem Test (PET 23 Patienten, CT 21 Patienten, MRT 20 Patienten). 3 erfahrene Untersucher beurteilten die 3 Tests unabhängig voneinander visuell und semiquantitativ und hatten dabei keine Informationen über die histopathologischen Befunde. Die Untersucher beurteilten auf einer 5-stufigen Skala die Sicherheit, dass ein Tumor vorlag oder nicht. Referenzstandard war die Histologie des Resektates bzw. der Biopsie oder die Nachbeobachtung von mehr als 1 Jahr.

Die prospektive Primärstudie **Wang 2009** untersuchte die diagnostische Güte der PET und CT bei der Beurteilung des Therapieansprechens nach definitiver Chemoradiotherapie des Primärtumors bzw. der Lymphknoten. Von den ursprünglich eingeschlossenen 63 Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich und geplanter definitiver Chemoradiotherapie wurden 19 Patienten ausgeschlossen. Von den eingeschlossenen Patienten hatten 34/44 Patienten das initiale Lymphknotenstadium N+. Die Patienten erhielten PET-Untersuchungen zu den folgenden Zeitpunkten: vor der Therapie, mindestens 12 Wochen nach Therapie und 1 Jahr nach Therapie oder früher, wenn der Verdacht auf ein Rezidiv bestand. Die CT wurde vor Therapie, 2 und 6 Monate nach Chemoradiotherapie und dann jährlich für mindestens 2 Jahre durchgeführt. Die Beurteiler der CT hatten keine Informationen zur PET. 2 Nuklearmediziner beurteilten die Bilder visuell und ein erfahrener Spezialist schaute sich die Befunde zusammen mit den klinischen Informationen an. Referenzstandard waren die Histopathologie sowie das Follow-up. Fand sich in der histopathologischen Untersuchung Tumorgewebe, wurden die geeigneten Patienten operiert.

Die prospektive, konsekutive Primärstudie **Wong 1997** verglich die diagnostische Güte der PET, einer Kombination aus CT und/oder MRT sowie der klinischen Untersuchung für die Beurteilung des Therapieansprechens bzw. von Rezidiven bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich. Die Patienten wurden klinisch, mit der kombinierten CT und/oder MRT und mit der Vollring-PET untersucht. Angaben zum Zeitpunkt der Untersuchungen nach Therapie und zur Indikation (d. h. Verdacht auf ein Rezidiv oder Therapieansprechen) fehlen. Die Untersuchung der verschiedenen diagnostischen Tests und des Referenzstandards Histologie erfolgte jeweils unabhängig voneinander. Referenzstandard waren die Histologie nach Neck Dissection oder die Biopsie sowie die Nachbeobachtung. Angaben zur Dauer der Nachbeobachtung fehlen.

Die prospektive Primärstudie **Wong 1996** untersuchte bei 11 Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich die diagnostische Güte der FDG-PET fusioniert mit der CT oder MRT verglichen mit der CT, MRT und klinischen Untersuchung für die Bestimmung eines Rezidivs/residuellen Tumors (die Studie untersuchte auch das primäre Staging, siehe Abschn. 5.2.1.1.). Nicht jeder Patient erhielt jeden Test bzw. jede Testkombination. Da Angaben zum Anteil der Patienten mit Verdacht auf ein Rezidiv bzw. Residuum fehlen, ist eine Zuordnung zu einer Fragestellung schwierig; daher werden hier alle Resultate präsentiert. Anhand der gemachten Angaben ist nicht ersichtlich, welcher Patient welche Tests erhielt. Für die Patienten, die von Tests ausgeschlossen wurden, fehlt die Angabe von Gründen. Alle Tumoren wurden reseziert und die Histopathologie des Resektates diente als Referenzstandard. Jedes Bild wurde zufällig ausgewählt und unabhängig von 2 Radiologen ohne Bezug zu den klinischen und pathologischen Befunden beurteilt.

Die Primärstudie **Conessa 2004** untersuchte die diagnostische Güte der PET und CT +/- MRT bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich nach Strahlentherapie zur Beurteilung des Therapieansprechens. Die PET-Untersuchung erfolgte 3 bis 6 Monate nach dem Ende der Therapie. Nur 35 der 42 Patienten wurden auch mit der kombinierten CT und/oder MRT untersucht. Angaben zur Verblindung fehlen. Der Referenzstandard war die Panendoskopie mit Biopsie und Nachbeobachtung.

Die prospektive Primärstudie **Rogers 2004** untersuchte die diagnostische Güte der PET verglichen mit der CT oder MRT für die Beurteilung des Therapieansprechens 1 Monat nach Strahlentherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom Stadium III bis IV. Die Beurteiler der PET waren gegenüber den Resultaten der CT oder MRT verblindet und umgekehrt. Weitere Angaben zur Verblindung fehlen. Alle Patienten bekamen eine Neck Dissection 6 bis 8 Wochen nach Ende der definitiven Strahlentherapie. Die Histopathologie des Resektates der Neck Dissection diente als Referenzstandard.

Die Primärstudie **Tsai 2003** schloss 30 Patienten mit nasopharyngealem Karzinom nach abgeschlossener Strahlentherapie (mindestens 7000 rad für den Nasopharynx innerhalb von 7 Wochen) und mit unklarem CT-Befund 4 Monate nach Ende der Strahlentherapie ein.

Die Studie ermittelte bei 25 Patienten die diagnostische Güte der Vollring-PET und Tl-201 SPECT für den Nachweis eines rezidivierenden / residuellen nasopharyngealen Karzinoms. Die Untersuchung mit der PET, SPECT und CT erfolgte in einem Zeitraum von 2 Wochen. Die Nuklearmediziner beurteilten die PET und den Vergleichstest, ohne die Resultate des jeweils anderen Tests oder der Biopsie zu kennen. Die abschließende Beurteilung der beiden diagnostischen Tests beruhte auf der Übereinstimmung von 2 der 3 erfahrenen Nuklearmedizinern. Referenzstandard waren die Biopsie des bestrahlten Areals innerhalb von 2 Wochen nach dem Test sowie eine Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten.



Tabelle 47: Studiencharakteristika der Primärstudien zur Beurteilung des Therapieansprechens

<b>Studie, Land</b>	<b>Studiendesign, Art der Rekrutierung, Zeitraum der Rekrutierung</b>	<b>Studienziel</b>	<b>Zielkriterium</b>
Chan 2006a, China (Taiwan)	Prospektiv n. g. 01/2002–08/2005	Vergleich der diagnostischen Güte der Ganzkörper-PET und des konventionellen Work-ups für die Beurteilung des Therapieansprechens für Patienten mit nasopharyngealem Karzinom Einfluss der PET auf das Patientenmanagement	diagnostische Güte
Conessa 2004, Frankreich	Prospektiv n. g. 06/1999–12/2002	Evaluation des Wertes der FDG-PET bei der lokalen Nachbeobachtung von bestrahltem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches durch Bestimmung der Sensitivität, Spezifität und der positiven und negativen prädiktiven Werte	diagnostische Güte
Enomoto 2008, Japan	Prospektiv konsekutiv 03/2004–04/2006	Evaluation der Vorhersagekraft der 18-FDG-PET nach Chemoradiotherapie für das Survival bei Patienten mit Karzinom des Oropharynx	diagnostische Güte CSS DFS
Fakhry 2006, Frankreich	Prospektiv n. g. 01/2004–09/2005	Untersuchung des Einflusses der PET/CT auf die posttherapeutische Betreuung einer homogenen Patientenkohorte mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom Stadium III und IV des oberen aerodigestiven Traktes	diagnostische Güte
Kitagawa 2003, Japan	Prospektiv konsekutiv n. g.	Vergleich der diagnostischen Güte der 18-FDG-PET mit derjenigen der konventionellen Bildgebung (CT, MRT) nach kombinierter intraarterieller Chemotherapie und Strahlentherapie als Protokoll für eine Organpräservierung bei Kopf- und Halstumoren	diagnostische Güte
Rogers 2004, USA	Prospektiv n. g. 1992-1994	1. Korrelation der Bildgebung mit PET und CT oder MRT vor und 1 Monat nach Beendigung der definitiven Strahlentherapie mit den histologischen Befunden der geplanten Neck Dissection 2. Einsatz dieser Information für die Beurteilung der Nützlichkeit der PET für die Evaluation dieser Patienten	diagnostische Güte
Tsai 2003, China (Taiwan)	n. g. n. g. n. g.	Vergleich der diagnostischen Güte der FDG-PET und Tl-201 SPECT für die Differenzierung eines rezidivierenden/residuellen nasopharygealen Karzinoms und Veränderungen durch Strahlentherapie bei Patienten mit unklaren CT-Befunden	diagnostische Güte
Wang 2009, China (Taiwan)	Prospektiv n. g. 08/2003–12/2005	Untersuchung der Rolle der FDG-PET in der Überwachung nach Chemoradiotherapie Vergleich des diagnostischen Nutzens der PET und CT	diagnostische Güte

(Fortsetzung)

Tabelle 47 Studiencharakteristika der Primärstudien zur Beurteilung des Therapieansprechens (Fortsetzung)

<b>Studie, Land</b>	<b>Studiendesign, Art der Rekrutierung, Zeitraum der Rekrutierung</b>	<b>Studienziel</b>	<b>Zielkriterium</b>
Wong 1996, Groß- britannien	Prospektiv n. g. n. g.	Untersuchung der diagnostischen Güte der FDG-PET kombiniert per Computer mit der CT oder MRT für die Abgrenzung von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches an ihrer primären Lokalisation Evaluation der klinischen Anwendung dieser Bildgebung	Korrektheit des Stagings
Wong 1997, Groß- britannien	Prospektiv konsekutiv n. g.	Validierung der diagnostischen Güte der FDG-PET für die Detektion des primären und metastatischen Tumors und rezidivierenden und residuellen Tumors bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich	diagnostische Güte
CT: Computertomographie, MRT: Magnetresonanztomographie, n. g.: nicht genannt, SPECT: Einzelphotonen-Emissionstomographie, CSS: Cause-specific survival, DFS: Disease-free survival			

Tabelle 48: Untersuchte diagnostische Tests und Referenzstandards in den Primärstudien zur Beurteilung des Therapieansprechens

<b>Studie</b>	<b>Indextest</b>	<b>Vergleichstest</b>	<b>Referenzstandard</b>
Chan 2006a	Vollring-PET 3 Monate nach Ende der Therapie, Marker: 18-FDG	Konventionelle Abklärung (MRT des Kopf-Hals-Bereichs, Knochenszintigraphie, nasopharyngeale Endoskopie, Röntgenthorax und Ultraschall Abdomen)	Biopsie, Biopsie nicht möglich/negativ: klinische und bildgebende Nachbeobachtung für mindestens 6 Monate
Conessa 2004	Vollring-PET 3 bis 6 Monate nach Ende der Strahlentherapie, Marker: 18-FDG	Kombinierte CT und/oder MRT	Biopsie und Follow-up nach der PET-Untersuchung: Mittelwert 17 Monate (Range: 8-36 Monate)
Enomoto 2008	Vollring-PET 6 Wochen nach Chemoradiotherapie, Marker: 18-FDG	CT mit Kontrastmittel	Nachbeobachtung Median 24 Monate (Range 9 bis 37 Monate)
Fakhry 2006	PET/CT 3,5 Monate (Mittelwert) nach Ende der Therapie (Range 2-5 Monate), Marker: 18-FDG	Konventionelles Work-up inklusive Klinik (Anamnese, klinische Untersuchung und nasale Fiberskopie), CT mit Kontrastmittel und Panendoskopie	Biopsie und Nachbeobachtung MW: 7,4 Monate (Range: 6-14 Mo.)
Kitagawa 2003	Vollring-PET > 4 Wochen nach Therapie, Marker: 18-FDG	CT MRT	Histopathologie der chirurgischen Resektate bzw. Biopsien oder klinische Nachbeobachtung von > 1 Jahr
Rogers 2004	Vollring-PET 1 Monat nach Strahlentherapie, Marker: 18-FDG	CT oder MRT	Histopathologie des Resektates der Neck Dissection 6 -8 Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie
Tsai 2003	Vollring-PET > 4 Monate nach Therapie, Marker: 18-FDG	TI-201 SPECT	Biopsie und Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten
Wang 2009	Vollring-PET mind. 12 Wochen nach Chemoradiotherapie, Marker: 18-FDG	CT innerhalb von 2 Wochen vor oder nach der PET-Untersuchung	Für jeden PET-Scan: Histopathologie der malignen Zellen <sup>a</sup> Offensichtliche Metastase, identifiziert durch Bildgebung Eindeutig durch Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches bedingte Mortalität Follow-up > 6 Monate für die Bestätigung einer Remission

(Fortsetzung)

Tabelle 48 Untersuchte diagnostische Tests und Referenzstandards in den Primärstudien zur Beurteilung des Therapieansprechens (Fortsetzung)

<b>Studie</b>	<b>Indextest</b>	<b>Vergleichstest</b>	<b>Referenzstandard</b>
Wong 1996	Vollring-PET fusioniert mit CT oder MRT, Angaben zum Zeitpunkt nach Therapie fehlen, Marker: 18-FDG	CT MRT klinische Untersuchung	Histopathologie des Resektates
Wong 1997	Vollring-PET, Angaben zum Zeitpunkt nach Therapie fehlen, Marker: 18-FDG	Kombinierte CT und/oder MRT klinische Untersuchung	Histologie und Nachbeobachtung (Dauer der Nachbeobachtung unbekannt)
CT: Computertomographie, MRT: Magnetresonanztomographie, SPECT: Einzelphotonen-Emissionstomographie, DFS: Disease-free survival, MW: Mittelwert a: Im Verlauf der Studie änderte sich der Referenzstandard von der geplanten ipsilateralen Neck Dissection aller Patienten zur Neck Dissection bei Patienten mit positiven Befunden in der PET oder je nach klinischer Beurteilung.			

Tabelle 49: Kriterien für die Beurteilung der PET bzw. PET/CT in den Primärstudien zur Beurteilung des Therapieansprechens

Studie	Indextest	Beurteilungskriterium für den Indextest
Chan 2006a	Vollring-PET	Visuelle Beurteilung, SUV nur als zusätzliche Information: Beurteilung der FDG-Anreicherung durch 3 erfahrene Nuklearmediziner nach einer 5-Punkte-Skala: 0=normal, 1=wahrscheinlich normal, 2=unklar, 3=wahrscheinlich abnormal, 4= sicher abnormal. Positiver Befund: Grad 3 und 4 Negativer Befund: Grad 0-2
Conessa 2004	PET	Visuelle Beurteilung durch 1 Untersucher Die PET galt als positiv, wenn die FDG-Aufnahme am Ort des Primärtumors verglichen mit dem umgebenden Gewebe erhöht war.
Enomoto 2008	Vollring-PET	2 erfahrene Nuklearmediziner machten eine Konsensbeurteilung der PET nach einem lokoregionalen visuellen Score (positiv oder negativ)
Fakhry 2006	PET/CT	Beurteilung durch 2 ausgebildete Nuklearmediziner. Keine Angaben zu Beurteilungskriterien
Kitagawa 2003	Vollring-PET	Die FDG-Bilder wurden visuell und semiquantitativ beurteilt. Kriterien nicht weiter beschrieben. 5-Punkte-Grading-System: 0=definitiv kein Tumor, 1=wahrscheinlich kein Tumor, 2=unklar, 3=wahrscheinlich Tumor, 4=definitiv Tumor. Positiver Befund: Median-grade 3 und 4 bei Beurteilung durch 3 unabhängige, erfahrene Untersucher pro Bild
Rogers 2004	Vollring-PET	Unabhängige Beurteilung durch 2 Radiologen. Skala von 1 bis 5 mit 1=definitiv abnormal und 5= definitiv normal. Positiver Befund: Mittelwert beider Beurteilungen < 3 Negativer Befund: Mittelwert ≥ 3
Tsai 2003	Vollring-PET	Unabhängige Übereinstimmung der visuellen Interpretation durch mindestens 2/3 erfahrenen Nuklearmedizinern. Positiver Befund: erhöhte FDG-Aufnahme verglichen mit der kontralateralen oder angrenzenden normalen Mukosa.
Wang 2009	Vollring-PET	Visuelle Interpretation durch 2 Nuklearmediziner und 1 Spezialist prüfte die Befunde mit der Kenntnis der klinischen Information.
Wong 1996	Vollring-PET fus. mit CT oder MRT	Bestimmung des T-Stadiums. Zusätzlich wurden 4 spezifische anatomische Punkte an jeder Tumorlokalisierung gewählt und Hinweise auf eine Tumordinfiltration mit den unterschiedlichen bildgebenden Verfahren gesucht. Eigentliche radiologische Kriterien werden nicht beschrieben.
Wong 1997	Vollring-PET	n. g.
CT: Computertomographie, MRT: Magnetresonanztomographie, fus.: fusioniert, SUV: Standardized Uptake Value,		

Tabelle 50: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten in den Primärstudien zum Therapieansprechen bei Kopf- und Halstumoren

Studie	Anzahl Patienten (Patienten mit Indextest)	M/F (n)	Alter in Jahren Median (Range)	Histologie (n)		Primärtumorstadium (n)				Lymphknoten-Stadium (n)	Lokalisation (n)	Therapie (n)
				PEK	Andere	T1	T2	T3	T4			
Chan 2006a Pat. Stadium III	71 (71) Gesamt: 136	48/23	MW: 48 (SD: +/- 12)	-	WHO Typ II: 24; Typ III: 47	-	-	-	-	Stadium III: 71	Nasopharynx: 71	Chemo- und Strahlentherapie: 71
Chan 2006a Pat. Stadium IV	60 (60) Gesamt: 136	44/16	MW: 51 (SD: +/- 13)	-	WHO Typ II: 17; Typ III: 43	-	-	-	-	Stadium IV a und b: 60	Nasopharynx: 60	Chemo- und Strahlentherapie: 60 Induktionstherapie: 30
Conessa 2004	42 (42)	37/5	MW: 60 (43-78)	42	-	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Oropharynx: 20 Larynx: 10 Hypopharynx: 7 Mundhöhle: 5	Strahlentherapie entweder nach neoadjuvanter Chemotherapie oder adjuvant nach Operation
Enomoto 2008	18 (18)	14/4	MW: 61,7 (48-78)	18	-	2	4	9	3	N0: 5 N1: 1 N2: 11 N3: 1 M0: 18	Oropharynx: 18	PET nach Chemoradiotherapie (6 Zyklen Cisplatin, Docetaxel während Strahlentherapie 60 Gy in 30 Fraktionen, 5 Fraktionen/Woche): 18

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten in den Primärstudien zum Therapieansprechen bei Kopf- und Halstumoren (Fortsetzung)

Studie	Anzahl Patienten (Patienten mit Indextest)	M/F (n)	Alter in Jahren Median (Range)	Histologie (n)		Primärtumorstadium (n)				Lymphknoten-Stadium (n)	Lokalisation (n)	Therapie (n)
				PEK	Andere	T1	T2	T3	T4			
Fakhry 2006	61 (61)	52/9	MW: 57,5 (41-82)	61	-	1	12	23	25	N0: 15 N1: 13 N2a: 8 N2b: 11 N2c: 9 N3: 5 M0: 61	Oropharynx: 32 Hypopharynx: 14 Larynx: 7 Mundhöhle: 6 Subglottis: 2	Chemoradiotherapie: 43 Hyperfraktionierte Strahlentherapie: 6 Induktionstherapie dann Strahlentherapie: 5 Excision des Primärtumors und Strahlentherapie: 4 Excision der Lymphknoten und Chemoradiotherapie: 2 Excision der Lymphknoten und Strahlentherapie: 1
Kitagawa 2003	23 (23) <sup>a</sup>	18/5 <sup>b</sup>	64 (47-85)	20	-	1 rT1: 1	9	3	6	N0: 13 N1: 5 N2a: 1 N2b: 1	Zunge: 4 Gingiva: 6 Mundboden: 5 Andere: 5	Gesamte Population: Neoadjuvante intra-arterielle Chemoradiotherapie: 23 Nach PET: ggf. OP: 15
Rogers 2004	12 (12)	n. g.	n. g.	12	-	Tx: 2, T1: 2	6	2	-	N1: 1 N2: 8 N3: 3	Oropharynx: 8 Hypopharynx: 1 Nasopharynx: 1 UPT: 2	Definitive Strahlentherapie und geplante postoperative Neck Dissection

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten in den Primärstudien zum Therapieansprechen bei Kopf- und Halstumoren (Fortsetzung)

Studie	Anzahl Patienten (Patienten mit Indextest)	M/F (n)	Alter in Jahren Median (Range)	Histologie (n)		Primärtumorstadium (n)				Lymphknoten-Stadium (n)	Lokalisation (n)	Therapie (n)
				PEK	Andere	T1	T2	T3	T4			
Tsai 2003	30 (25)	21/4	52 (9-75)	n. g.	Epid. Ca.: 13 Pat. Undiff.: 12 Pat.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Nasopharynx: 25	Radiotherapie vor PET
Wang 2009	63 (44)	42/2	50 (34-78)	44	-	1	15	21	7	N0: 10 N1: 1 N2: 30 N3: 3	Hypopharynx: 20 Oropharynx: 17 Larynx: 4 Mundhöhle mit Invasion des Oropharynx: 3	Vor PET: Induktionschemotherapie und gleichzeitige Chemoradiotherapie
Wong 1996	30 <sup>c</sup>	16/14	n. g.	11	-	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Mundhöhle: 21 Oropharynx: 3 Larynx: 6	Operation
Wong 1997	54 (13)	40/14	MW: 65 (51-73) <sup>d</sup>	54	-	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.

MW: Mittelwert, n. g.: nicht genannt, PEK: Plattenepithelkarzinom, UPT: unbekannter Primärtumor  
a: 20 Patienten haben alle Tests erhalten, die Angaben zur Lokalisation und Histologie beziehen sich nur auf diese 20 Patienten.  
b: Unter den 20 Patienten mit allen Tests waren 17 Männer und 3 Frauen.  
c: PET/CT fus.: 8, PET/MRT fus.: 2  
d: Angaben beziehen sich auf 54 Patienten



### 5.2.5.3 Studien- und Publikationsqualität der Studien zur Beurteilung des Therapieansprechens nach Therapie

Bei den 10 Primärstudien zur Beurteilung des Therapieansprechens wurde anhand der QUADAS-Kriterien und der Präzision der Ergebnisse die Güte der Evidenz beurteilt. 1 Studie wies eine mäßig hohe, 3 wiesen eine niedrige Güte der Evidenz und die übrigen 6 eine sehr niedrige Güte der Evidenz.

Die Resultate der Bewertung der Studienqualität nach QUADAS sind tabellarisch in Anhang D-2 aufgeführt.

Die Primärstudie **Chan 2006a** hatte eine mäßig hohe Güte der Evidenz. Es war unklar, ob die Rekrutierung konsekutiv war. Von den QUADAS-Kriterien zum Schutz vor Bias waren 6/9 erfüllt. Die Beurteilung der Befunde der konventionellen Diagnostik und der damit verbundene Referenzstandard änderten sich im Verlauf der Studie. Es lagen nicht alle Informationen zur Durchführung der PET vor. Angaben zur Verblindung gegenüber den diagnostischen Tests bei der Beurteilung des Referenzstandards sowie zu den zur Verfügung stehenden klinischen Informationen lagen nicht vor. Die Studie erfüllte nur knapp die Kriterien für eine mäßig hohe Güte der Evidenz, da die Präzision der Ergebnisse zur Spezifität sehr genau bis genau war, während die Präzision der Ergebnisse zur Sensitivität immer sehr ungenau war.

Die Güte der Evidenz der Primärstudie **Conessa 2004** war sehr niedrig. Es fehlen Angaben, ob die Patienten konsekutiv rekrutiert wurden. Von den QUADAS-Kriterien zu Bias waren 5 von 9 erfüllt. Bei 7/42 Patienten wurden keine Kombination aus CT und/oder MRT als Vergleichstest durchgeführt. Je nach Befund war der Referenzstandard Biopsie oder nur Nachbeobachtung, wobei dies jedoch dem bestmöglichen Referenzstandard entsprach. Angaben zur Verblindung fehlten. Es ist unklar, welche klinischen Angaben bei der Beurteilung der Tests zur Verfügung standen. Die Patientenpopulation war klein und die Präzision der Ergebnisse war entsprechend mäßig bis sehr ungenau.

Die Güte der Evidenz aus der prospektiven, konsekutiven Primärstudie **Enomoto 2008** ist niedrig. Von den QUADAS-Kriterien zum Schutz vor Bias sind 7/9 erfüllt. Die Beschreibung zur Durchführung der diagnostischen Tests war unvollständig. Es war unklar, ob der Referenzstandard ohne Wissen der Resultate der diagnostischen Tests beurteilt wurde. Es fehlen Angaben zu den klinischen Informationen, die den Bewertern der diagnostischen Tests zur Verfügung standen. Zur Beurteilung des Survivals je nach Befund in der PET bzw. CT wurde eine multivariate Analyse durchgeführt, aber es ist nicht klar, welche Variablen in dem Modell jeweils untersucht wurden. Die Studienpopulation war klein, was zu einer meist sehr ungenauen Präzision der Ergebnisse führte.

Die prospektive Primärstudie **Fakhry 2006** hatte eine sehr niedrige Güte der Evidenz. Es fehlen Angaben, ob die Rekrutierung der Patienten konsekutiv erfolgte. Von den QUADAS-

Kriterien zum Schutz vor Bias waren 6/9 erfüllt. Es fehlten Angaben über die Beurteilung der Qualität der PET/CT-Untersuchung. Beim Referenzstandard war die Dauer der Nachbeobachtung unklar. Es ist unklar, wie mit später aufgetretenen Befunden umgegangen wurde. Es ist unklar, ob die Beurteiler des Referenzstandards gegenüber den Resultaten der diagnostischen Tests verblindet waren und welche klinischen Angaben den Beurteilern der PET/CT zur Verfügung standen. Die kleine Zahl von Ereignissen (Residuen) war mit zum Teil extrem breiten Konfidenzintervallen und somit mit einer häufig sehr unsicheren Präzision der Ergebnisse verbunden.

Die Primärstudie **Kitagawa 2003** hatte eine niedrige Güte der Evidenz. Von den 9 QUADAS-Kriterien zur Vermeidung von Bias waren 6 erfüllt. Es lagen nicht alle Angaben zur technischen Durchführung der PET vor. Unklar war auch, ob die Ergebnisse des Referenzstandards ohne Wissen der Befunde der diagnostischen Tests beurteilt wurden und ob in der Studie die gleichen klinischen Informationen zur Verfügung standen wie in der allgemeinen Praxis. Nicht alle Patienten wurden mit der CT und MRT untersucht. Gründe hierfür wurden nicht angegeben. Die Studienpopulation war sehr klein und die Präzision der Ergebnisse war ungenau bis sehr ungenau.

Die Primärstudie **Rogers 2004** hatte eine sehr niedrige Güte der Evidenz. Es ist unklar, ob die Rekrutierung der Patienten konsekutiv war. Von den QUADAS-Kriterien zur Vermeidung von Bias waren 6/9 erfüllt. Es war unklar, ob die Beurteilung des Referenzstandards verblindet gegenüber den diagnostischen Tests erfolgte. Es fehlen Angaben zu den klinischen Informationen, die bei der Beurteilung der diagnostischen Tests vorlagen. Es ist nicht bekannt, warum ein Patient nicht mit dem Vergleichstest (CT oder MRT) untersucht wurde. Die Studienpopulation war extrem klein und die Präzision der Ergebnisse war immer sehr ungenau.

Die Primärstudie **Tsai 2003** hatte eine sehr niedrige Güte der Evidenz. Von den 9 QUADAS-Kriterien zum Schutz vor Bias sind 7 erfüllt. Die Beschreibung der Durchführung der PET-Untersuchung ist unvollständig, was die Replizierbarkeit der Untersuchung vermindern könnte. Es war unklar, ob die Beurteiler des Referenzstandards gegenüber den Resultaten der Bildgebung verblindet waren, und es fehlen Angaben bezüglich der vorliegenden klinischen Information bei der Beurteilung der diagnostischen Tests. Die Angaben zu Studiendesign und Patientenrekrutierung fehlen und die Beschreibung der Patientenpopulation ist sehr knapp. Die Patientenpopulation ist klein und die Präzision der Ergebnisse war mäßig ungenau bis ungenau.

Die Primärstudie **Wang 2009** hatte für die Fragestellung Therapieansprechen eine niedrige Güte der Evidenz. Es war unklar, ob die Rekrutierung der Patienten konsekutiv erfolgte. Die QUADAS-Kriterien zum Schutz vor Bias waren für die PET zur Beurteilung des Therapieansprechens des Primärtumors und der Lymphknoten jeweils in 6/9 Fällen erfüllt. Bei der Untersuchung der Lymphknoten wurde im Verlauf der Studie der Referenzstandard

geändert. Alle Patienten mit negativer PET hatten eine Nachbeobachtung über weitere 6 Monate. Es fehlen Angaben über die Beurteilung der Durchführung der PET. Die CT wurde mit Kontrastmittel durchgeführt, sonstige Angaben zur Durchführung der CT fehlen. Die Beurteiler der CT waren gegenüber der PET verblindet. Sonstige Angaben zur Verblindung fehlen; wegen der zeitlichen Reihenfolge der Tests ist davon auszugehen, dass bei der Beurteilung der diagnostischen Tests der Referenzstandard unbekannt war. Es ist unklar, welche klinischen Informationen bei der Beurteilung des Referenzstandards zur Verfügung standen. Für die Beurteilung des Therapieansprechens des Primärtumors lag die Präzision der Ergebnisse zwischen genau und sehr ungenau.

Die prospektive Primärstudie **Wong 1996** hat eine sehr niedrige Güte der Evidenz. Problematisch sind insbesondere die in der extrem kleinen Population von 11 Patienten relativ häufigen Ausschlüsse von der Untersuchung mit diagnostischen Tests ohne Angabe von Gründen. Von den 9 QUADAS-Kriterien zum Schutz vor Bias sind 6 erfüllt. Unterschiedliche Patienten erhielten unterschiedliche Tests bzw. Testkombinationen. Die Resultate sind nicht nach Patienten und Tests aufgeschlüsselt, was die Beurteilung der Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen erschwert. Es ist unklar, ob die Patienten konsekutiv rekrutiert wurden. Es fehlen Angaben zu den Tumorstadien der Patienten. Die vorangegangenen Therapien und der zeitliche Abstand der diagnostischen Tests zum Ende der Therapien ist unbekannt. Es fehlen Angaben zur Durchführung der PET und zur für den Referenzstandard benutzten TNM-Klassifikation. Die Beurteilung der Bildgebung erfolgte verblindet gegenüber der Klinik und der Pathologie. Es ist unklar, ob die Beurteilung des Referenzstandards verblindet gegenüber den Testresultaten erfolgte und ob die Befundung der CT bzw. MRT verblindet gegenüber den Resultaten der PET erfolgte. Die Patientenzahlen sind zum Teil extrem klein: 2 Patienten wurden mit der MRT bzw. PET+MRT (fusioniert) untersucht. Die Konfidenzintervalle waren entsprechend extrem breit und die Ergebnisse unsicher.

Die Primärstudie **Wong 1997** hatte eine sehr niedrige Güte der Evidenz. Die Patientenrekrutierung war zwar prospektiv und konsekutiv, aber die Studienpopulation und die Einschlusskriterien waren nur rudimentär beschrieben und eine Extraktion der Angaben je nach Fragestellung (Rezidiv oder Beurteilung des Therapieansprechens) war nicht möglich. Angaben zum Zeitpunkt und zur Art der vorangegangenen Therapie vor den Tests fehlen. Von den QUADAS-Kriterien zum Schutz vor Bias waren 3 von 9 erfüllt. Bei den meisten Patienten diente die Histologie als Referenzstandard und bei 2/13 Patienten die Nachbeobachtung. Angaben zur Dauer und Durchführung der Nachbeobachtung sowie zu möglichen Therapien im Verlauf der Nachbeobachtung fehlen. Die Bildgebung, klinische Untersuchung und Histologie wurden unabhängig voneinander durchgeführt. Es wurden 23 Patienten für die Untersuchung auf Rezidive/Residuen eingeschlossen. Die Studienpopulation war sehr klein, was zu extrem breiten Konfidenzintervallen bei den Resultaten zur diagnostischen Güte führte.

#### 5.2.5.4 Ergebnisse der Studien zur Beurteilung des Therapieansprechens nach Therapie

Die Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen Güte sind in Tabelle 51, Tabelle 52 und Tabelle 53 aufgeführt.

Die prospektive Primärstudie **Chan 2006a** verglich die diagnostische Güte der PET mit der konventionellen Diagnostik. Die diagnostische Güte wurde separat für die Patienten mit Stadium III und Stadium IVa-b sowie für die Lokalisation (Primärtumor, Lymphknoten-, Fernmetastasen) des möglichen Residuums untersucht. In der Gruppe A (Stadium III) hatte die PET eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 3–100 %] und eine Spezifität von 99 % [95 %-KI: 92–100 %] für Residuen an der Stelle des Primärtumors. Im Bereich der Lymphknoten lag für die PET die Sensitivität bei 100 % [95 %-KI: 29–100 %] und die Spezifität bei 96 % [95 %-KI: 88–99 %]. Für Fernmetastasen war die Sensitivität nicht erchenbar. Die Spezifität lag bei 93 % [95 %-KI: 84–98 %]. In der Gruppe B (Stadium IVa-b) hatte die PET eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 40–100 %] und eine Spezifität von 98 % [95 %-KI: 90–100 %] für die Detektion von Residuen an der Lokalisation des Primärtumors. Für die Beurteilung der Lymphknotenmetastasen hatte die PET eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 29–100 %] und eine Spezifität von 97 % [95 %-KI: 88–100 %]. Bei der Beurteilung des Therapieansprechens der Fernmetastasen hatte die PET eine Sensitivität von 80 % [95 %-KI: 28–99 %] und eine Spezifität von 98 % [95 %-KI: 90–100 %]. In beiden Gruppen war die diagnostische Güte für die Beurteilung der verschiedenen Lokalisationen sehr ähnlich. Die Konfidenzintervalle waren – insbesondere für die Sensitivität – sehr breit. Die Resultate für den Technologievergleich mit der konventionellen Diagnostik sind im entsprechenden Abschnitt aufgeführt. Die Resultate zur diagnostischen Güte sind in Tabelle 51 aufgeführt.

Die prospektive, konsekutive Primärstudie **Enomoto 2008** untersuchte die diagnostische Güte sowie die prognostische Güte anhand des cause-specific- (CSS) und Disease-free Survival (DFS) je nach Befund in der Diagnostik nach Chemoradiotherapie bei 18 Patienten mit oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen. Die Autoren berichteten über die diagnostische Güte zur Erkennung von Residuen separat für die Lokalisation des Primärtumors und für regionale Residuen. Neben der PET und CT untersuchten sie das Survival auch in Abhängigkeit von anderen Faktoren wie z. B. Geschlecht, Alter, Stadium sowie lokaler und regionaler SUV (jeweils in der PET vor Chemoradiotherapie). Die PET hatte für die Erkennung von Residuen im Bereich des Primärtumors bzw. der Lymphknoten eine Sensitivität von 25 % [95 %-KI: 1–81 %] bzw. 83 % [95 %-KI: 36–100 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 77–100 %] bzw. 100 % [95 %-KI: 74–100 %].

Patienten mit positiver PET hatten ein CSS von 50 % bzw. DFS von 0 % verglichen mit einem CSS von 91 % und DFS von 83 % bei negativer PET. In der univariaten Analyse waren das CSS und DFS nach 2 Jahren bei Patienten mit positivem Befund in der visuellen

Beurteilung jeweils signifikant niedriger als bei Patienten mit negativer PET. Für die anderen bildgebenden Faktoren der PET vor Therapie sowie die klinischen Faktoren fand sich kein Unterschied bezüglich des Survivals. Die Resultate für den Vergleich der PET mit der CT sind unter den Technologievergleichen und in Tabelle 51 und Tabelle 53 aufgeführt.

Die prospektive Primärstudie **Fakhry 2006** untersuchte die diagnostische Güte der PET/CT bei 61 Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich und verglich sie mit den Ergebnissen der konventionellen Diagnostik. Während die Autoren die PET/CT entweder als positiv oder negativ beurteilten, gab es bei der konventionellen Diagnostik 3 Kategorien: positiv, negativ und unklar. Damit ein Vergleich der diagnostischen Güte der PET/CT mit derjenigen der konventionellen Diagnostik möglich war, haben die Berichtersteller die unklaren Befunde einmal den positiven und einmal den negativen Befunden zugeordnet und jeweils die diagnostische Güte errechnet. PET/CT und konventionelle Diagnostik wurden 3 Monate (MW: 3,5 Mo., Range 2–5 Mo.) nach Ende der Therapie durchgeführt. Die Sensitivität der PET/CT für die Detektion von Residuen im Bereich des Primärtumors, der Lymphknoten und der Fernmetastasen lag bei 87 % [95 %-KI: 60–98 %], 100 % [95 %-KI: 40–100 %] und 100 % [95 %-KI: 63–100 %] und die Spezifität jeweils bei 83 % [95 %-KI: 69–92 %], 98 % [95 %-KI: 90–100 %] und 92 % [95 %-KI: 81–98 %]. Die Resultate für den Vergleich mit der konventionellen Diagnostik sind unter den Technologievergleichen aufgeführt.

Die prospektive, konsekutive Primärstudie **Kitagawa 2003** untersuchte die diagnostische Güte der PET, MRT und CT mit und ohne Kontrastmittel bei 20 Patienten. Die PET hatte für die Beurteilung des Therapieansprechens des Primärtumors eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 29–100 %] und eine Spezifität von 88 % [95 %-KI: 64–99 %].

Bei 23 Patienten wurde das Therapieansprechen der Lymphknoten untersucht, aber nur 20 bzw. 21 Patienten wurden mit der MRT bzw. CT untersucht. Vor der Therapie hatten 8/23 Patienten in der klinischen Stadieneinteilung Lymphknotenmetastasen. Nach der Therapie lagen bei keinem Patienten Lymphknotenmetastasen vor, sodass eine Bestimmung der Sensitivität der diagnostischen Tests nicht möglich war. Die PET hatte eine Spezifität von 70 % [95 %-KI: 46–88 %].

Die Primärstudie **Wang 2009** untersuchte die PET 2 Monate nach definitiver Chemoradiotherapie verglichen mit der CT für das Therapieansprechen zum einen im Bereich des Primärtumors und zum anderen im Bereich der Lymphknoten. Die Sensitivität der PET für den Primärtumor war 100 % [95 %-KI: 72–100 %] und die Spezifität 91 % [95 %-KI: 76–98 %]. Die Sensitivität der PET für die Lymphknoten war 100 % [95 %-KI: 69–100 %] und die Spezifität 97 % [95 %-KI: 85–100 %]. Die Technologievergleiche sind unter den entsprechenden Abschnitten aufgeführt.

Die prospektive, konsekutive Primärstudie **Wong 1997** verglich bei 13 Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich die diagnostische Güte der Vollring-PET, kombinierte

CT und/oder MRT sowie der klinischen Untersuchung für die Beurteilung des Therapieansprechens bzw. eines Rezidivs im Bereich der Halslymphknoten. Die Vollring-PET hatte eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 63–100 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 48–100 %]. Die Technologievergleiche werden in den entsprechenden Abschnitten berichtet.

Die Primärstudie **Wong 1996** untersuchte das korrekte T-Staging von Rezidiven/Residuen bei 11 Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich für die fusionierte PET+CT bzw. PET+MRT, CT, MRT und die klinische Untersuchung. Die PET+CT klassifizierte das T-Stadium bei 8 Patienten in 88 % [95 %-KI: 47–100 %] der Fälle korrekt. 1 Patient war ohne Angabe von Gründen ausgeschlossen worden. Die fusionierte PET+MRT fand bei 2 Patienten in 100 % [95 %-KI: 16–100 %] der Fälle das korrekte Stadium. Die Technologievergleiche sind unter den entsprechenden Abschnitten aufgeführt.

3 Primärstudien untersuchten die diagnostische Güte der PET für die Beurteilung des Therapieansprechens nach Strahlentherapie.

Die Primärstudie **Conessa 2004** untersuchte die diagnostische Güte der PET im Vergleich zur CT+/-MRT bei Patienten mit primär unbehandeltem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches. Die eingeschlossenen Patienten wurden dann mit Strahlentherapie behandelt und erhielten 3 bis 6 Monate nach Ende der Therapie eine PET-Untersuchung. 35 von 42 Patienten wurden zusätzlich mit der CT+/-MRT untersucht. Die Sensitivität der PET war 100 % [95 %-KI: 54–100 %] und die Spezifität 81 % [95 %-KI: 64–92 %]. Die Resultate zu dem Technologievergleich sind in dem entsprechenden Abschnitt aufgeführt.

**Rogers et al. (2004)** verglichen bei 12 Patienten die diagnostische Güte der PET mit der CT+/-MRT. Die PET hatte eine Sensitivität von 45 % [95 %-KI: 17–77 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 3–100 %]. Die Resultate für die diagnostische Güte der CT+/-MRT lagen nicht separat vor und werden im Abschnitt mit den Technologievergleichen präsentiert.

Die Primärstudie **Tsai 2003** verglich bei 25 Patienten die diagnostische Güte der Vollring-PET und Tl-201 SPECT für die Beurteilung eines rezidivierenden / residuellen nasopharyngealen Karzinoms 4 Monate nach Strahlentherapie mit unklarem CT-Befund. Die Sensitivität der Vollring-PET war 100 % [95 %-KI: 74–100 %] und die Spezifität war 92 % [95 %-KI: 64–100 %]. Die Resultate zu dem Technologievergleich sind in dem entsprechenden Abschnitt aufgeführt.

Tabelle 51: Resultate aus Primärstudien zum Therapieansprechen bei Kopf- und Halstumoren

Studie	Indikation	Lokalisation (n)	Histologie (n)		Test	Pat. (n)	Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]
			PEK	Andere				
Chan 2006a	Primärtumor							
	TA 3 Mo. nach ChR, Pat Stadium III.	Nasopharynx	-	WHO Typ II: 24; Typ III: 47	PET	71	100 % [3-100 %]	99 % [92-100 %]
					CWU	71	0 % [0-97 %]	97 % [90-100 %]
	TA 3 Mo. nach ChR oder InCh., Pat. Stadium IV	Nasopharynx	-	WHO Typ II: 17; Typ III: 43	PET	60	100 % [40-100 %]	98 % [90-100 %]
					CWU	60	75 % [19-99 %]	86 % [74-94 %]
	Lymphknotenmetastasen							
	TA 3 Mo. nach ChR, Pat Stadium III.	Nasopharynx	-	WHO Typ II: 24; Typ III: 47	PET	71	100 % [29-100 %]	96 % [88-99 %]
					CWU	71	33 % [1-91 %]	94 % [86-98 %]
	TA 3 Mo. nach ChR oder InCh., Pat. Stadium IV	Nasopharynx	-	WHO Typ II: 17; Typ III: 43	PET	60	100 % [29-100 %]	97 % [88-100 %]
					CWU	60	67 % [9-99 %]	93 % [83-98 %]
Fernmetastasen								
TA 3 Mo. nach ChR, Pat. Stadium III	Nasopharynx	-	WHO Typ II: 24; Typ III: 47	PET	71	NA	93 % [84-98 %]	
				CWU	71	NA	99 % [92-100 %]	
TA 3 Mo. nach ChR oder InCh, Pat. Stadium IV	Nasopharynx	-	WHO Typ II: 17; Typ III: 43	PET	60	80 % [28-100 %]	98 % [90-100 %]	
				CWU	60	40 % [5-85 %]	98 % [90-100 %]	
Conessa 2004	TA 3-6 Monate nach Strahlentherapie	Oropharynx: 20	42	-	PET	42	100 % [54-100 %]	81 % [64-92 %]
		Larynx: 10 Hypopharynx: 7 Mundhöhle: 5 <sup>a</sup>	35	-	CT/MRT	35	67 % [22-96 %]	72 % [53-87 %]

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Resultate aus Primärstudien zum Therapieansprechen bei Kopf- und Halstumoren (Fortsetzung)

Studie	Indikation	Lokalisation (n)	Histologie (n)		Test	Pat. (n)	Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]
			PEK	Andere				
Enomoto 2008	Primärtumor							
	TA 6 Wo. nach ChR	Oropharynx	18	-	Vollring-PET	18	25 % [1-81 %]	100 % [77-100 %]
					CT mit KM	18	25 % [1-81 %]	100 % [77-100 %]
	Lymphknotenmetastasen							
TA 6 Wo. nach ChR	Oropharynx	18	-	Vollring-PET	18	83 % [36-100 %]	100 % [74-100 %]	
				CT mit KM	18	67 % [22-96 %]	83 % [52-98 %]	
Fakhry 2006	Primärtumor							
	TA 3 Mo. nach Therapie	Oropharynx: 32 Hypopharynx: 14 Larynx: 7 Mundhöhle: 6 Subglottis: 2	61	-	PET/CT	61	87 % [60-98 %]	83 % [69-92 %]
					konv. Diagn. <sup>b</sup>	61	80 % [52-96 %]	100 % [92-100 %]
					konv. Diagn. <sup>c</sup>	61	40 % [16-68 %]	85 % [71-94 %]
	Lymphknotenmetastasen							
	TA 3 Mo. nach Therapie	Oropharynx: 32 Hypopharynx: 14 Larynx: 7 Mundhöhle: 6 Subglottis: 2	60	-	PET/CT	60	100 % [40-100 %]	98 % [90-100 %]
					konv. Diagn. <sup>b</sup>	60	50 % [7-93 %]	95 % [85-99 %]
					konv. Diagn. <sup>c</sup>	60	75 % [19-99 %]	96 % [88-100 %]
	Fernmetastasen							
	TA 3 Mo. nach Therapie	Oropharynx: 32 Hypopharynx: 14 Larynx: 7 Mundhöhle: 6 Subglottis: 2	59	-	PET/CT	59	100 % [63-100 %]	92 % [81-98 %]
konv. Diagn. <sup>b</sup>					59	88 % [47-100 %]	94 % [84-99 %]	
konv. Diagn. <sup>c, g</sup>					59	88 % [47-100 %]	98 % [90-100 %]	

(Fortsetzung)



Tabelle 51: Resultate aus Primärstudien zum Therapieansprechen bei Kopf- und Halstumoren (Fortsetzung)

Studie	Indikation	Lokalisation (n)	Histologie (n)		Test	Pat. (n)	Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]
			PEK	Andere				
Kitagawa 2003	Primärtumor							
	TA > 4 Wo. nach Therapie	Zunge: 7	20	-	Vollring-PET <sup>c</sup>	20	100 % [29-100 %]	88 % [64-99 %]
		Gingiva: 6			MRT <sup>c</sup>	20	100 % [31-100 %]	41 % [19-67 %]
		Mundboden: 5 Andere: 5 <sup>d</sup>			CT <sup>c</sup>	20	67 % [9-99 %]	59 % [33-82 %] <sup>c</sup>
	Lymphknotenmetastasen							
	TA > 4 Wo. nach Therapie	Zunge: 7	20	-	Vollring-PET <sup>c</sup>	20	NA	70 % [46-88 %]
Gingiva: 6		MRT <sup>c</sup>			20	NA	85 % [62-97 %]	
Mundboden: 5 Andere: 5 <sup>d</sup>		CT <sup>c</sup>			20	NA	75 % [51-91 %]	
Rogers 2004	Staging nach Strahlentherapie	Oropharynx: 8	12	-	Vollring-PET	12	45 % [17-77 %]	100 % [3-100 %]
		Hypopharynx: 1 Nasopharynx: 1 UPT: 2 <sup>f</sup>	11		CT/MRT	11	90 % [55-100 %]	100 % [3-100 %]
Tsai 2003	TA nach Strahlentherapie bei unklarer CT	Nasopharynx	-	Epid. Ca.: 13 Undiff.: 12	Vollring-PET	25	100 % [74-100 %]	92 % [64-100 %]
					TI-201 SPECT	25	92 % [62-100 %]	92 % [64-100 %]

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Resultate aus Primärstudien zum Therapieansprechen bei Kopf- und Halstumoren (Fortsetzung)

Studie	Indikation	Lokalisation (n)	Histologie (n)		Test	Pat. (n)	Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]			
			PEK	Andere							
Wang 2009	Primärtumor										
	TA	Hypopharynx: 20	44	-	Vollring-PET	44	100 % [72-100 %]	91 % [76-98 %]			
		Oropharynx: 17			CT				100 % [72-100 %]	67 % [48-82 %]	
		Larynx: 4 Mundhöhle mit Invasion des Oropharynx: 3									
	Lymphknotenmetastasen										
	TA	Hypopharynx: 20	44	-	Vollring-PET	44	100 % [69-100 %]	97 % [85-100 %]			
Oropharynx: 17 Larynx: 4 Mundhöhle mit Invasion des Oropharynx: 3		CT			90 % [55-100 %]				85 % [69-95 %]		
Wong 1997	Rezidiv/ Residuum der Lymphknoten nach Therapie	n. g.	13	-	Vollring-PET	13	100 % [63-100 %]	100 % [48-100 %]			
					CT/MRT				13	75 % [35-97 %]	80 % [28-99 %]
					klinische Untersuchung				13	100 % [63-100 %]	60 % [15-95 %]

KI: Konfidenzintervall, CT: Computertomographie, CWU: Conventional Work-up, MRT: Magnetresonanztomographie, n. g.: nicht genannt, Pat.: Patienten, PEK: Plattenepithelkarzinom, ChR: Chemoradiotherapie, InCh: Induktionschemotherapie, TA: Therapieansprechen, Mo.: Monate, WHO: World Health Organization, CT/MRT: CT und /oder MRT, KM: Kontrastmittel, konv. Diagn.: konventionelle Diagnostik, UPT: unbekannter Primärtumor, Epid. Ca.: epidermoides Karzinom, Undiff.: undifferenziert, SPECT: Einzelphotonen-Emissionstomographie

*Kursiv: Von Berichterstellern selbst berechnet*

a: Angaben beziehen sich auf 42 Patienten  
b: Worst-Case-Szenario bei unklaren Befunden  
c: Best-Case-Szenario bei unklaren Befunden  
d: Angaben beziehen sich auf die gesamte Population  
e: Angaben beziehen sich auf Patienten mit allen Tests  
f: Die Angaben für die Lokalisation beziehen sich auf 12 Patienten. Die Lokalisation lässt sich beim Patienten, der keine CT/MRT erhalten hat, nicht bestimmen.  
g: widersprüchliche Angaben zur Zahl der unklaren Befunde bei der konventionellen Diagnostik (1 bzw. 2 Fälle), im Bericht wurde von 2 Fällen ausgegangen

Tabelle 52: Resultate aus Primärstudien zum Staging bei der Beurteilung des Therapieansprechens/Rezidivs bei Kopf- und Halstumoren

Studie	Indikation	Histologie			Pat. (n)	Staging		
		PEK	Andere	Test		Korrekt [95 % KI]	Overstaged	Understaged
Wong 1996	Staging des Rezidivs / Residuums	8	-	PET+CT (fus.)	8	88 % [47-100 %]	12 %	-
		2	-	PET+MRT (fus.)	2	100 % [16-100 %]	-	-
		8	-	CT	8	88 % [47-100 %]	-	12 %
		2	-	MRT	2	50 % [1-99 %]	50 %	-
		8	-	Klinisches Staging	8	88 % [47-100 %]	-	12 %

CT: Computertomographie, MRT: Magnetresonanztomographie, fus.: fusioniert, KI: Konfidenzintervall, PEK: Plattenepithelkarzinom  
Kursiv: Von Berichterstellern selbst berechnet

Tabelle 53: Resultate aus Primärstudien zum Survival bei der Beurteilung des Therapieansprechens bei Kopf- und Halstumoren

Studie	Nachbeobachtungs- dauer (Median/ Range)	Abstand des Tests zur Therapie	Zielgröße	Test	Survival bei negativem Test (%)	Survival bei positivem Test (%)	p-Wert
Enomoto 2008	24 Monate (9-37 Monate) ab PET vor Therapie	6 Wochen nach Chemo- radiotherapie	2-Jahres-CSS	PET	91 %	50 %	P = 0,045
				CT mit KM	83 %	67 %	P = 0,416
			2-Jahres-DFS	PET	83 %	0 %	P < 0,0001
				CT mit KM	75 %	50 %	P = 0,07

CSS: Cause-specific survival, CT: Computertomographie, KM: Kontrastmittel, DFS: disease-free survival, KI: Konfidenzintervall

#### 5.2.5.4.1 Technologievergleiche

##### **PET+MRT (fus.) vs. MRT**

Die Primärstudie **Wong 1996** untersuchte bei 2 Patienten mit Plattenepithelkarzinom das korrekte T-Staging für die fusionierte PET+MRT und MRT. Die fusionierte PET+MRT fand in 100 % der Fälle [95 %-KI: 16–100 %] und die MRT alleine bei 50 % [95 %-KI: 1–99 %] das korrekte Stadium.

**Zusammenfassung:** Die PET+MRT hatte bei allen Patienten das korrekte Stadium detektiert, die MRT stellte nur bei einem der beiden Patienten das korrekte Stadium fest. Aufgrund der extrem kleinen Patientenzahl sind die Konfidenzintervalle breit und die Ergebnisse lassen keine Aussage über die Güte der Tests zu.

##### **PET+MRT (fus.) vs. PET+CT (fus.) vs. klinische Untersuchung**

Die Primärstudie **Wong 1996** untersuchte bei 11 Patienten das korrekte T-Staging von Rezidiven für die fusionierte PET+CT bzw. PET+MRT und die klinische Untersuchung. Die PET+CT klassifizierte das T-Stadium bei 8 Patienten in 88 % [95 %-KI: 47–100 %] der Fälle korrekt. Die fusionierte PET+MRT fand bei 2 Patienten in 100 % [95 %-KI: 16–100 %] der Fälle das korrekte Stadium. Die klinische Untersuchung an 8 Patienten teilte 88 % [95 %-KI: 47–100 %] dem korrekten Stadium zu. 3 Patienten waren von der klinischen Untersuchung ausgeschlossen worden.

**Zusammenfassung:** Die Stadieneinteilung war am besten bei der PET+MRT und etwas schlechter bei der PET+CT und der klinischen Untersuchung. Die Konfidenzintervalle sind alle extrem breit und die Ergebnisse waren somit sehr unsicher.

##### **PET+CT (fus.) vs. CT**

Die Primärstudie **Wong 1996** untersuchte bei 8 Patienten das korrekte T-Staging von Rezidiven/Residuen mit der fusionierten PET+CT und CT. Die PET+CT und die CT alleine klassifizierten das T-Stadium in 88 % [95 %-KI: 47–100 %] der Fälle korrekt. Bei der PET+CT wurde bei 12 % das Stadium zu hoch und bei der CT wurde in 12 % das Stadium zu niedrig eingestuft. Ein Fall wurde aus unbekanntem Gründen ausgeschlossen.

**Zusammenfassung:** Die PET+CT und die CT bestimmten das Stadium gleich gut. Bei der PET+CT wurden die falsch eingestuften Fälle zu hoch und bei der CT zu niedrig eingestuft.

##### **PET/CT vs. konventionelle Diagnostik**

Die prospektive Primärstudie **Fakhry 2006** untersuchte die diagnostische Güte der PET/CT bei 61 Patienten und verglich sie mit den Ergebnissen der konventionellen Diagnostik. Die konventionelle Diagnostik wurde entweder als positiv, negativ oder unklar bewertet. Um zu sehen, wie sich die Klassifikation von unklaren Befunden als positiv oder negativ auf die diagnostische Güte auswirkt, wurde eine Sensitivitätsanalyse mit einem Worst-Case-Szenario

(unklare Befunde werden als falsche Diagnose angesehen) und einem Best-Case-Szenario (unklare Befunde werden als richtige Diagnose angesehen) berechnet.

Die Sensitivität der PET/CT für die Detektion von Residuen des Primärtumors, der Lymphknoten und der Fernmetastasen lag bei 87 % [95 %-KI: 60–98 %], 100 % [95 %-KI: 40–100 %] und 100 % [95 %-KI: 63–100 %] und die Spezifität jeweils bei 83 % [95 %-KI: 69–92 %], 98 % [95 %-KI: 90–100 %] und 92 % [95 %-KI: 81–98 %].

- **Worst-Case-Szenario bei unklaren Befunden in der konventionellen Diagnostik:** Galten unklare Befunde als falsche Diagnosen (falsch positiv oder falsch negativ), hatte die konventionelle Diagnostik für Residuen im Bereich des Primärtumors, für Lymphknotenmetastasen und für Fernmetastasen eine Sensitivität von 40 % [95 %-KI: 16–68 %], von 50 % [95 %-KI: 7–93 %] und von 88 % [95 %-KI: 47–100 %] und eine Spezifität von 85 % [95 %-KI: 71–94 %], von 95 % [95 %-KI: 85–99 %] und von 94 % [95 %-KI: 84–99 %].
- **Best-Case-Szenario bei unklaren Befunden in der konventionellen Diagnostik:** Galten unklare Befunde als richtige Diagnosen (richtig positiv oder richtig negativ), hatte die konventionelle Diagnostik für Residuen im Bereich des Primärtumors, für Lymphknotenmetastasen und für Fernmetastasen eine Sensitivität von 80 % [95 %-KI: 52–96 %], von 75 % [95 %-KI: 19–99 %] und von 88 % [95 %-KI: 47–100 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 92–100 %], von 96 % [95 %-KI: 88–100 %] und von 98 % [95 %-KI: 90–100 %].

**Zusammenfassung:** Wurden unklare Befunde als falsche Diagnosen angesehen, hatte die PET/CT im Vergleich zur konventionellen Diagnostik für alle 3 Lokalisationen eine (z. T. deutlich) höhere Sensitivität bei vergleichbarer Spezifität. Die z. T. extrem breiten Konfidenzintervalle mit erheblicher Überlappung zwischen den beiden Technologien drücken die große Unsicherheit in den Ergebnissen aus.

Wurden unklare Befunde als richtige Diagnosen angesehen, hatte die PET/CT im Vergleich zur konventionellen Diagnostik für alle 3 Lokalisationen eine ebenfalls höhere Sensitivität, in 2 von 3 Fällen jedoch eine geringere Spezifität. Die z. T. extrem breiten Konfidenzintervalle mit erheblicher Überlappung zwischen den beiden Technologien drücken die große Unsicherheit in den Ergebnissen aus.

### **PET vs. CT/MRT**

Die Primärstudie **Conessa 2004** verglich die diagnostische Güte der PET (42 Pat.) und CT/MRT (35 Pat.) nach Strahlentherapie. Die Sensitivität der PET war 100% [95 %-KI: 54–100 %] und die Spezifität 81 % [95 %-KI: 64–92 %]. Die konventionelle Bildgebung mit der CT/MRT hatte eine Sensitivität von 67 % [95 %-KI: 22–96 %] und eine Spezifität von 72 % [95 %-KI: 53–87 %]. Die PET hatte zwar eine bessere diagnostische Güte als die CT/MRT, aber die Konfidenzintervalle sind sehr breit.

Die prospektive, konsekutive Primärstudie **Wong 1997** verglich bei 13 Patienten die diagnostische Güte der PET und einer Kombination aus CT und/oder MRT für die Beurteilung des Therapieansprechens bzw. des Vorliegens eines Rezidivs im Bereich der Halslymphknoten. Die Vollring-PET hatte eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 63–100 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 48–100 %]. Die konventionelle Bildgebung (CT/MRT) hatte eine Sensitivität von 75 % [95 %-KI: 35–97 %] und eine Spezifität von 80 % [95 %-KI: 28–99 %]. Die Vollring-PET hatte eine höhere Sensitivität und Spezifität als die konventionelle Bildgebung, aber die extrem breiten Konfidenzintervalle überlappten sich stark.

Die Primärstudie **Rogers 2004** verglich die diagnostische Güte der PET (12 Pat.) und CT oder MRT (11 Pat.) für die Beurteilung des Therapieansprechens nach Strahlentherapie. Die PET hatte eine Sensitivität von 45 % [95 %-KI: 17–77 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 3–100 %]. Die konventionelle Bildgebung mit CT oder MRT hatte eine Sensitivität von 90 % [95 %-KI: 55–100 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 3–100 %]. Die Sensitivität der konventionellen Bildgebung war somit höher als die der PET bei gleicher Spezifität. Die Konfidenzintervalle waren jedoch sehr breit und überlappten sich.

**Zusammenfassung:** In 2 Primärstudien hatte die PET eine höhere Sensitivität und Spezifität als die CT/MRT. Die Konfidenzintervalle waren in beiden Studien extrem breit und überlappten sich stark. Beim Vergleich der PET mit der CT oder MRT hatte die PET die niedrigere Sensitivität bei gleich hoher Spezifität.

### **PET vs. MRT**

Die Primärstudie **Kitagawa 2003** verglich die diagnostische Güte der PET und MRT zur Beurteilung des Therapieansprechens des Primärtumors. Die PET hatte eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 29–100 %] und eine Spezifität von 88 % [95 %-KI: 64–99 %]. Die MRT hatte eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 31–100 %] und eine Spezifität von 41 % [95 %-KI: 19–67 %].

Da nach Therapie bei keinem Patienten Lymphknotenmetastasen nachweisbar waren, war eine Bestimmung der Sensitivität nicht möglich. Die PET hatte eine Spezifität von 70 % [95 %-KI: 46–88%] und die MRT von 85 % [95 %-KI: 62–97%]. Die MRT hatte eine höhere Spezifität als die PET, aber die Konfidenzintervalle überlappten sich.

**Zusammenfassung:** Für die Beurteilung des Primärtumors war die Sensitivität der PET und MRT gleich hoch bei deutlich niedrigerer Spezifität der MRT. Die sehr breiten Konfidenzintervalle drücken die erhebliche Unsicherheit aus.

Bei der Beurteilung der Lymphknoten ließ sich keine Sensitivität bestimmen. Die Spezifität der PET war niedriger als die der MRT bei sehr breiten Konfidenzintervallen.

## PET vs. CT

Die prospektive, konsekutive Primärstudie **Enomoto 2008** verglich bei 18 Patienten die diagnostische Güte der PET und CT mit Kontrastmittel. Für die Beurteilung von Residuen im Bereich des Primärtumors hatten die PET und CT die gleiche Sensitivität (25 % [95 %-KI: 1–81 %]) und Spezifität (100 % [95 %-KI: 77–100 %]).

Für die Beurteilung von Residuen im Bereich der Lymphknoten hatte die PET eine Sensitivität von 83 % [95 %-KI: 36–100 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 74–100 %]. Für die CT lagen die Sensitivität und Spezifität bei 67 % [95 %-KI: 22–96 %] und 83 % [95 %-KI: 52–98 %]. Die PET hatte damit eine höhere Sensitivität und Spezifität, wobei die Konfidenzintervalle zum Teil extrem breit waren und sich überlappten.

Beim Cause-specific Survival (CSS) und Disease-free Survival (DFS) hatten Patienten mit positiver PET ein CSS von 50 % und ein DFS von 0 %, Patienten mit negativer PET hatten ein CSS von 91 % und ein DFS von 83 %. Patienten mit positiver CT hatten ein CSS von 67 % und ein DFS von 0 %, Patienten mit negativer CT hatten ein CSS von 83 % und ein DFS von 75 %.

Beim Vergleich Überleben bei positiven PET vs. bei negativen PET zeigte sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Unterschied (CSS:  $p = 0,045$ , DFS:  $p < 0,0001$ ), der Vergleich positive CT vs. negative CT war nicht signifikant. Eine Analyse für eine positive PET vs. positive CT bzw. negative PET vs. negative CT wurde nicht durchgeführt.

Obwohl in der Publikation beschrieben wurde, dass die PET nach Chemoradiotherapie ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Survival war, lagen keine genauen Angaben hierzu vor.

Die Primärstudie **Kitagawa 2003** verglich bei 20 Patienten die diagnostische Güte der PET und CT zur Beurteilung des Therapieansprechens des Primärtumors. Die PET hatte eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 29–100 %] und eine Spezifität von 88 % [95 %-KI: 64–99 %]. Die CT hatte eine Sensitivität von 67 % [95 %-KI: 9–99 %] und eine Spezifität von 59 % [95 %-KI: 33–82 %]. Die PET hatte somit eine deutlich höhere Sensitivität bei niedrigerer Spezifität verglichen mit der CT, aber die breiten Konfidenzintervalle der Punktschätzer zeigten erhebliche Überlappungen.

Beurteilung des Therapieansprechens der Lymphknoten: Vor der Therapie hatten 7/20 Patienten Lymphknotenmetastasen, die nach der Therapie nicht mehr nachweisbar waren. Eine Bestimmung der Sensitivität der diagnostischen Tests war daher nicht möglich. Die PET hatte eine Spezifität von 70 % [95 %-KI: 46–88 %] und die CT von 75 % [95 %-KI: 51–91 %]. Die Spezifität war somit vergleichbar.

Die Primärstudie **Wang 2009** untersuchte bei 44 Patienten die diagnostische Güte der PET nach 2 Monaten verglichen mit der CT. Die Sensitivität der PET für das Therapieansprechen

des Primärtumors war 100 % [95 %-KI: 72–100 %] und die Spezifität 91 % [95 %-KI: 76–98 %]. Die CT hatte für die Beurteilung des Primärtumors eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 72–100 %] und eine Spezifität von 67 % [95 %-KI: 48–82 %].

Die Sensitivität der PET bei den Lymphknoten war 100 % [95 %-KI: 69–100 %] und die Spezifität 97 % [95 %-KI: 85–100 %]. Die CT hatte für die Beurteilung der Lymphknoten eine Sensitivität von 90 % [95 %-KI: 55–100 %] und eine Spezifität von 85 % [95 %-KI: 69–95 %]. Bei der Beurteilung des Therapieansprechens des Primärtumors hatte die PET somit eine gleich gute Sensitivität wie die CT bei höherer Spezifität. Die Sensitivität und Spezifität der CT waren im Vergleich zur PET bei der Beurteilung des Therapieansprechens im Bereich der Lymphknoten etwas niedriger. Bei allen Vergleichen waren die Konfidenzintervalle jedoch breit und überlappten sich.

### Univariate Meta-Analyse

Die Resultate der 3 Studien zum Technologievergleich PET vs. CT zur Beurteilung des Therapieansprechens des Primärtumors wurden in einer univariaten Meta-Analyse gepoolt (Abbildung 2), da eine bivariate Meta-Analyse aufgrund der kleinen Patientenzahlen und der hohen Resultate zur diagnostischen Güte nicht durchführbar war (Modelle konvergierten nicht). Die PET hatte eine gepoolte Sensitivität von 77 % [95 %-KI: 19–98 %;  $I^2$ : 66 %] und Spezifität von 91 % [95 %-KI: 81–96 %;  $I^2$ : 0 %]. Die CT hatte eine gepoolte Sensitivität von 69 % [95 %-KI: 18–96 %;  $I^2$ : 62 %] und Spezifität von 69 % [95 %-KI: 47–85 %;  $I^2$ : 49 %].

**Zusammenfassung:** Die 3 Studien zeigten für die Lokalisation des Primärtumors in der Sensitivität der PET wie CT eine erhebliche Heterogenität wie auch für die Spezifität der CT, während die beobachteten Spezifitäten für die PET homogener waren. In der univariaten Meta-Analyse hatte die PET eine mäßige gepoolte Sensitivität und eine sehr hohe Spezifität, während die CT eine ungenügende Sensitivität und Spezifität aufwies. Die Ergebnisse zur gepoolten Sensitivität waren bei beiden Tests sehr unsicher und unterschieden sich geringfügig. Die gepoolte Spezifität der PET lag deutlich höher als die der CT bei geringer Überlappung der Konfidenzintervalle.

Für die Beurteilung der Lymphknotenmetastasen wurde von der Berechnung einer Meta-Analyse abgesehen, da nur zu 2 Studien vollständige Angaben für die diagnostische Güte vorlagen. Insgesamt waren die Sensitivität und Spezifität bei der PET tendenziell höher als bei der CT, aber immer heterogen. Die breiten Konfidenzintervalle um die Schätzwerte zwischen den Technologien drücken eine erhebliche Unsicherheit in den Ergebnissen aus.



Primärtumor (Paarvergleich PET vs. CT)  
 unterteilt nach Verfahren

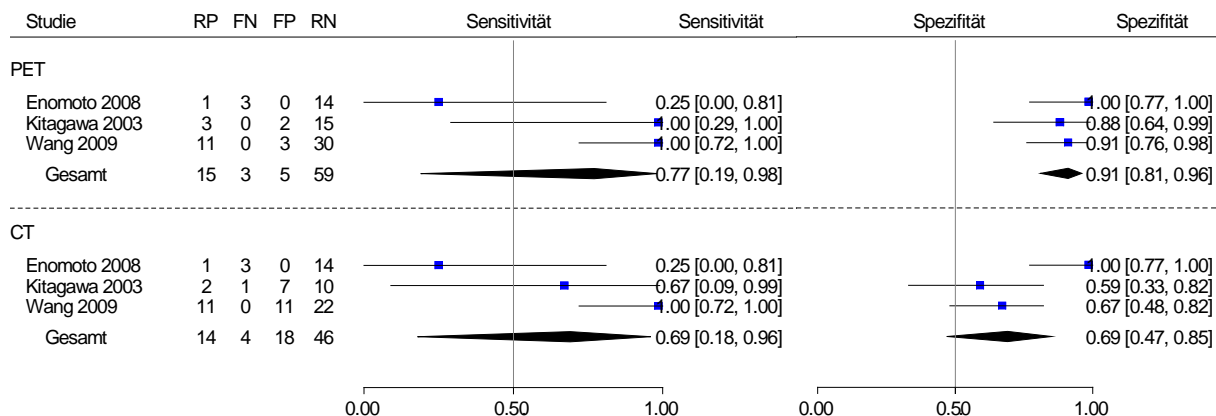


Abbildung 2: Meta-Analyse: Therapieansprechen, direkter Vergleich PET versus CT

### PET vs. konventionelle Diagnostik

Die prospektive Primärstudie **Chan 2006a** verglich die diagnostische Güte der PET mit der konventionellen Diagnostik. In der Gruppe A (Stadium III) hatte die PET eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 3–100 %] und eine Spezifität von 99 % [95 %-KI: 92–100 %] für Residuen an der Stelle des Primärtumors. Für die konventionelle Diagnostik lag die Sensitivität bei 0 % [95 %-KI: 0–97 %] und die Spezifität bei 97 % [95 %-KI: 90–100 %].

Im Bereich der Lymphknoten lag für die PET die Sensitivität bei 100 % [95 %-KI: 29–100 %] und die Spezifität bei 96 % [95 %-KI: 88–99 %]. Die konventionelle Diagnostik hatte eine Sensitivität von 33 % [95 %-KI: 1–91 %] und eine Spezifität von 94 % [95 %-KI: 86–98 %].

Für Fernmetastasen war die Sensitivität nicht errechenbar. Die Spezifität lag bei 93 % [95 %-KI: 84–98 %]. Für die konventionelle Diagnostik war die Sensitivität nicht berechenbar und die Spezifität lag bei 99 % [95 %-KI: 92–100 %].

Die Sensitivität der konventionellen Diagnostik war deutlich niedriger als die der PET, aber die Konfidenzintervalle waren extrem breit und überlappten sich.

In der Gruppe B (Stadium IVa-b) hatte die PET eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 40–100 %] und eine Spezifität von 98 % [95 %-KI: 90–100 %] für die Detektion von Residuen an der Lokalisation des Primärtumors. Die konventionelle Diagnostik hatte eine Sensitivität von 75 % [95 %-KI: 19–99 %] und eine Spezifität von 86 % [95 %-KI: 74–94 %].

Für die Beurteilung der Lymphknotenmetastasen hatte die PET eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 29–100 %] und eine Spezifität von 96 % [95 %-KI: 88–100 %]. Die konventionelle Diagnostik hatte eine Sensitivität von 67 % [95 %-KI: 9–99 %] und eine Spezifität von 93 % [95 %-KI: 83–98 %].

Bei der Beurteilung des Therapieansprechens der Fernmetastasen hatte die PET eine Sensitivität von 80 % [95 %-KI: 28–100 %] und eine Spezifität von 98 % [95 %-KI: 90–100 %]. Die konventionelle Diagnostik hatte eine Sensitivität von 40 % [95 %-KI: 5–85 %] und eine Spezifität von 98 % [95 %-KI: 90–100 %]. Die konventionelle Diagnostik hatte eine niedrigere diagnostische Güte als die PET. Die Konfidenzintervalle waren jedoch zum Teil extrem breit und überlappten sich.

**Zusammenfassung:** Die Studie präsentiert Ergebnisse für 2 unterschiedliche Stadien: Die PET zeigt bei allen Lokalisationen in beiden Stadien scheinbar eine höhere Sensitivität verglichen mit der konventionellen Diagnostik, aber die Konfidenzintervalle sind für die PET wie für die konventionelle Diagnostik so riesig, dass keine differenzierte Aussage möglich ist. Hingegen zeigen die PET wie die konventionelle Diagnostik vergleichbar hohe Werte in der Spezifität – für alle 3 Lokalisationen, wobei die Werte für die PET unter Berücksichtigung der Konfidenzintervalle möglicherweise etwas höher ausfallen.

### **PET vs. klinische Untersuchung**

Die prospektive, konsekutive Primärstudie **Wong 1997** untersuchte bei 13 Patienten die diagnostische Güte der PET und der klinischen Untersuchung für die Beurteilung des Therapieansprechens bzw. des Vorliegens eines Rezidivs im Bereich der Halslymphknoten. Die Vollring-PET hatte eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 63–100 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 48–100 %]. Die klinische Untersuchung hatte eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 63–100 %] und eine Spezifität von 60 % [95 %-KI: 15–95 %].

**Zusammenfassung:** Die Sensitivität der PET war genauso gut wie die der klinischen Untersuchung, aber die Spezifität der PET war höher, wobei die Aussage aufgrund der breiten Konfidenzintervalle sehr unsicher ist.

### **PET vs. Tl-201 SPECT**

Die Primärstudie **Tsai 2003** verglich die diagnostische Güte der PET und SPECT für die Beurteilung eines rezidivierenden/residuellen nasopharyngealen Karzinoms 4 Monate nach Strahlentherapie bei unklarem CT-Befund bei 25 Patienten. Die Sensitivität der PET war 100 % [95 %-KI: 74–100 %] und die Spezifität war 92 % [95 %-KI: 64–100 %]. Die SPECT hatte eine Sensitivität von 92 % [95 %-KI: 62–100 %] und eine Spezifität von 92 % [95 %-KI: 64–100 %].

**Zusammenfassung:** Die PET hatte eine höhere Sensitivität als die SPECT bei gleich hoher Spezifität. Die breiten Konfidenzintervalle drücken erhebliche Unsicherheit in den Ergebnissen aus.

### **Zusammenfassung der Ergebnisse der Technologievergleiche**

Bei der Fragestellung Therapieansprechen berichteten 10 Primärstudien über 11 verschiedene Technologievergleiche.

Keiner der Vergleiche lässt eine gesicherte Aussage zu, ob die PET bzw. PET/CT den Vergleichstests überlegen ist, da sich die Konfidenzintervalle überlappten. Auch in der univariaten Meta-Analyse konnte keine gesicherte Aussage bezüglich einer möglichen Über- oder Unterlegenheit der PET getroffen werden.

#### **5.2.5.4.2 Sensitivitätsanalysen der Studien zur Beurteilung des Therapieansprechens nach Therapie**

Die eingeschlossenen Studien ermöglichten keine Analysen nach methodischen Faktoren.

#### **5.2.5.4.3 Subgruppenanalysen der Studien zur Beurteilung des Therapieansprechens nach Therapie**

##### **Vergleich der Ergebnisse der PET bzw. PET/CT nach vorangegangener Therapie**

Es fanden sich 3 Primärstudien zum Therapieansprechen nach Strahlentherapie (**Conessa 2004**, **Rogers 2004**, **Tsai 2003**), Studien zum Therapieansprechen nach Chemotherapie fehlten aber. Die diagnostische Güte der PET in den 3 Studien war wie folgt: Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 54–100 %] und Spezifität von 81 % [95 %-KI: 64–92 %] (**Conessa 2004**, 42 Pat.), Sensitivität von 45 % [95 %-KI: 17–77 %] und Spezifität von 100 % [95 %-KI: 3–100 %] (**Rogers 2004**, 12 Pat.), Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 74–100 %] und Spezifität von 92 % [95 %-KI: 64–100 %] (**Tsai 2003**, 25 Pat.). Die Resultate zur diagnostischen Güte der PET nach Strahlentherapie bewegten sich in einem ähnlichen Rahmen wie die Resultate bei den Studien mit anderen vorangegangenen Therapien (s. Tabelle 51).

Eine Studie (**Wong 1997**) untersuchte die gleiche konventionelle Diagnostik wie die Studien **Conessa 2004** und **Rogers 2004**. Tendenziell unterschiedliche Punktschätzer der Sensitivität und Spezifität je nach möglichen vorangegangenen Therapien lagen nicht vor (s. auch Technologievergleich PET vs. CT+/-MRT).

**Zusammenfassung:** Die geplante Subgruppenanalyse für den Vergleich der Studien zum Therapieansprechen nach Strahlentherapie vs. Chemotherapie war aufgrund der fehlenden Studien zu Chemotherapie nicht möglich. Tendenziell unterschiedliche Resultate für die diagnostische Güte je nach vorangegangener Therapie ließen sich nicht beobachten.

##### **Vergleich der Ergebnisse der PET bzw. PET/CT nach Zeitpunkt nach Strahlentherapie**

Von den 3 Primärstudien zum Therapieansprechen nach Strahlentherapie untersuchten 2 Studien (**Conessa 2004** [42 Pat.], **Tsai 2003** [25 Pat.]) die Patienten nach 3 Monaten oder mehr nach Strahlentherapie und 1 Studie (**Rogers 2004** [12 Pat.]) die Patienten bereits 1 Monat nach Strahlentherapie.

In der Subgruppe mit der späten Diagnostik fand sich eine Sensitivität für die PET von 100 % [95 %-KI: 54–100 %] und eine Spezifität von 81 % [95 %-KI: 64–92 %] in der Studie **Conessa 2004** eine Sensitivität der PET von 100 % [95 %-KI: 74–100 %] und eine Spezifität

von 92 % [95 %-KI: 64–100 %] in der Studie **Tsai 2003**. In der sehr kleinen Studie mit früher Diagnostik nach Strahlentherapie (**Rogers 2004**) lag die Sensitivität bei 45 % [95 %-KI: 17–77 %] und die Spezifität bei 100 % [95 %-KI: 3–100 %].

**Zusammenfassung:** In der Studie mit der frühen Diagnostik hatte die PET eine deutlich niedrigere Sensitivität als in den Studien mit der späten Diagnostik. Die Konfidenzintervalle waren aber extrem breit und die Ergebnisse sind somit sehr unsicher.

## 5.2.6 Fragestellung: PET bzw. PET/CT zum Nachweis von Rezidiven bei begründetem Verdacht

### 5.2.6.1 Eingeschlossene Studien zum Nachweis von Rezidiven

Es fanden sich keine Nutzenstudien, welche die Fragestellung PET bzw. PET/CT zum Nachweis von Rezidiven untersuchten.

Für die Bewertung der diagnostischen Güte der PET fanden sich eine Meta-Analyse und 10 Primärstudien. Tabelle 54 gibt eine Übersicht über die eingeschlossenen Studien und die jeweils untersuchten diagnostischen Tests.

Tabelle 54: Übersicht über die eingeschlossenen Studien zur Fragestellung PET oder PET/CT beim Verdacht auf ein Rezidiv bei Kopf- und Halstumoren

Technologien	PET/ CT	PET/CT + MRT	PET	CT	MRT	CT/ MRT	201TI SPECT/ CT	CCDS	Panendo- skopie
<b>Studien</b>									
<b>Nutzenstudien</b>									
Keine									
<b>Evidenzsynthesen</b>									
Brouwer 2008			X	X		(X) <sup>a</sup>			
<b>Primärstudien</b>									
Anzai 1996			X			X			
Chan 2006b			X		X				
De Boer 2003			X	X					
Di Martino 2000			X	X				X	X
Kim 1998			X			X			
Li 2001			X			X			
Lonneux 2000			X			X <sup>b</sup>			
Ng 2010	X	X			X				
Rege 1994			X		X				
Yen 2009	X						X		
CCDS: colour-coded Duplexsonographie, CT: Computertomographie, MRT: Magnetresonanztomographie, SPECT: Einzelphotonen-Emissionstomographie, CT/MRT: kombinierte CT und/oder MRT, Evidenzsynthesen: Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten a: Für diese Technologievergleiche lagen nicht genügend Angaben vor, um die diagnostische Güte zu berechnen. b: Alle Patienten erhielten CT und MRT									

### **5.2.6.2 Studiencharakteristika der Studien zum Nachweis von Rezidiven**

#### **Studiencharakteristika der Meta-Analysen**

In der Literatursuche fand sich eine Meta-Analyse (**Brouwer 2008**) zum Nachweis von Rezidiven bei primärem Larynxkarzinom nach Strahlentherapie mit kurativer Intention. Sie untersuchte eine Reihe von Technologien (18-FDG-PET, CT, MRT und Tl-201-Szintigraphie). Die Autoren fanden bei ihrer Literatursuche nur Studien zur PET, z. T. mit Technologievergleichen mit den anderen diagnostischen Tests, die sie untersuchen wollten. Tabelle 55 führt die Studiencharakteristika auf.

#### **Studiencharakteristika der Primärstudien aus der Meta-Analyse**

**Brouwer 2008** schloss 7 Primärstudien mit 180 Patienten ein: 1 prospektiv-konsequente Studie, 4 prospektive Studien, 1 konsekutive Studie und 1 Studie mit unklarem Studiendesign. Die Rezidivprävalenz in den einzelnen Studien reichte von 14 % bis 63 %. In Tabelle 55 sind die Studiencharakteristika aufgeführt.

Tabelle 55: Studiencharakteristika der Meta-Analyse und der darin eingeschlossenen Primärstudien zur Detektion von Rezidiven bei Kopf- und Halstumoren

Studie	PS Gesamt	Eingeschlossene Studien	Index- und Vergleichstest	Referenzstandard	Primärtumorstadium (n)	Ref.
Brouwer 2008	7 <sup>a</sup>	1 prospektiv-konsequente Studie, 4 prospektive Studien, 1 konsekutive Studie, 1 Studie mit unklarem Studiendesign  Anzahl Pat.: 180 <sup>b</sup> (Range 7-75) m/w: 65/10 (in 6 Studien n. g.)  Lokalisation: Larynx  Sonstiges: Rezidivprävalenz: 14 <sup>c</sup> -63 %	FDG-PET (Vollring: 6 Studien, Dual-Head-Kamera: 1 Studie)  Keine Angaben, zu welchem Zeitpunkt nach Radiotherapie  Kein Vergleichstest: 5 Studien  CT: 1 Studie  Kombinierte CT und/oder MRT: 2 Studien  FLT-PET: 1 Studie	HP (1 Studie) HP und Follow-up (6 Studien)  Follow-up-Dauer: untere Grenze höchstens 4 Monate bis obere Grenze mind. 45 Monate	3 Studien mit insgesamt 90 Pat.: CIS: 2 T1: 27 T2: 39 T3: 15 T4: 7  1 Studie: 31 Pat. T1-4;, 1 Studie: 8 Pat. T1N0-T4N0 T3N1 3 Studien: n. g.	[130-136]
<p>CIS: Carcinoma in situ, CT: Computertomographie, FLT: 18F-3-Fluoro-3-Deoxy-L-Thymidin, HP: Histopathologie, MRT: Magnetresonanztomographie, m/w: männlich/weiblich, n. g.: nicht genannt, PS Gesamt: Gesamtzahl der in den SR eingeschlossenen Studien</p> <p>a: Eine zusätzliche Studie wurde zwar präsentiert, aber von den Autoren aufgrund des Designs (Fall-Kontroll-Studie) nicht in die Meta-Analyse mit eingeschlossen. Die Daten werden daher hier nicht präsentiert.</p> <p>b: bzw. 181 Patienten: Angaben der Autoren widersprüchlich</p> <p>c: bzw. 29–63 %: divergierende Angaben im Artikel</p>						

### **Studiencharakteristika der Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche**

Die Meta-Analyse **Brouwer 2008** untersuchte die Frage nach dem Rezidiv bei Larynxkarzinomen. Mit dem Ziel, alle Primärstudien zur Fragestellung Rezidiv zu erfassen, wurde im Rahmen dieser Berichterstellung eine ergänzende Literatursuche (für alle Lokalisationen außer Larynx ohne eine zeitliche Beschränkung) durchgeführt. 10 weitere Studien wurden eingeschlossen (**Anzai 1996, Chan 2006, De Boer 2003, Di Martino 2000, Kim 1998, Li 2001, Lonneux 2000, Ng 2010, Rege 1994, Yen 2009**).

Die prospektive Studie **Anzai 1996** verglich die diagnostische Güte der Vollring-PET und der CT (3 Pat.) oder MRT (9 Pat.) für die Detektion von Rezidiven bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren nach Operation oder Strahlentherapie und klinischem Verdacht auf ein Rezidiv. Die Vollring-PET wurde im Mittel 26,3 Monat (Range 2-108 Monate) nach Therapie durchgeführt. Die CT bzw. MRT wurde innerhalb von 7 Tagen vor oder nach der PET durchgeführt. Die Angaben zur diagnostischen Güte für die CT- und die MRT-Untersuchung wurden von den Autoren zusammengefasst. Für den Bericht wurde die diagnostische Güte einmal in einem Worst-Case-Szenario mit einer falschen Beurteilung aller unklaren Befunde und einmal als Best-Case-Szenario mit einer korrekten Beurteilung aller Befunde berechnet. Die Beurteiler der PET, CT und MRT waren gegenüber den anderen diagnostischen Tests und gegenüber den Resultaten der Histopathologie verblindet. Referenzstandard war die Histopathologie nach Resektat oder Biopsie. Wenn die Histopathologie negativ war, diente eine Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten als Referenzstandard.

Die prospektive Primärstudie **Chan 2006b** untersuchte bei 34 Patienten mit nasopharyngealem Karzinom die diagnostische Güte der PET und MRT für die Detektion von Rezidiven. Die Bildgebung wurde innerhalb von 2 Wochen nach Verdacht auf Tumor durchgeführt. 3 erfahrene Nuklearmediziner beurteilten die PET visuell ohne Kenntnis der MRT-Befunde, 2 erfahrene Radiologen beurteilten die MRT ohne Kenntnis der PET-Befunde. Sonstige Angaben zur Verblindung wurden nicht gemacht. Referenzstandard war die endoskopische Biopsie. Bei negativer Biopsie oder nicht durchführbarer Biopsie erfolgte eine enge klinische und bildgebende Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten.

Die prospektive Primärstudie **De Boer 2003** untersuchte die diagnostische Güte der Tyr-PET bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Larynx und Verdacht auf ein Rezidiv nach der körperlichen Untersuchung. Die Patienten waren alle mit Strahlentherapie behandelt worden. Angaben zum Zeitpunkt der Untersuchung nach Strahlentherapie fehlen. Referenzstandard waren die Biopsie und eine Nachbeobachtung von mindestens 12 Monaten ab der PET-Untersuchung. Ein Befund galt als Rezidiv, wenn die Biopsie mehr als 6 Monate nach Strahlentherapie positiv war. Angaben zur Verblindung fehlen.

Die prospektive Studie **Di Martino 2000** untersuchte bei 13 Patienten mit Verdacht auf ein Rezidiv die diagnostische Güte der PET, CT, colour-coded Duplexsonographie (CCDS) und der Panendoskopie. Die Angaben für die 13 Patienten mit Rezidiv, wie z. B. T-Stadium und



Lokalisation, konnten nicht von den Angaben zu den Patienten mit Verdacht auf einen Primärtumor getrennt werden. Es fehlen Angaben zur Studienpopulation (Art der Therapie, Zeitraum seit der Therapie vor den diagnostischen Tests). Angaben zur Verblindung fehlen. Referenzstandard war in allen Fällen die Histologie.

Die Primärstudie **Kim 1998** untersuchte die diagnostische Güte der PET verglichen mit der diagnostischen Güte der CT oder MRT bei 18 Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Rezidiv eines Kopf- und Halstumors. (5 Patienten mit Schilddrüsentumoren werden hier nicht präsentiert.) Die Patienten hatten bereits diverse Therapiekombinationen erhalten (s. Tabelle 59). Angaben zum Zeitpunkt nach der Therapie und zur Verblindung wurden nicht gemacht. Referenzstandard waren die Biopsie sowie die Nachbeobachtung, über deren Dauer nicht berichtet wurde.

Die konsekutive Primärstudie **Li 2001** untersuchte bei 43 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich die diagnostische Güte der PET und bei 38 Patienten die diagnostische Güte der CT und / oder MRT für die Detektion von Rezidiven mindestens 4 Monate nach Therapie. Alle Patienten hatten eine Strahlentherapie, zum Teil in Kombination mit einer Chemotherapie und / oder Operation. Referenzstandard war die Biopsie oder die Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten. Angaben zur Verblindung wurden nicht gemacht.

Die prospektive, konsekutive Primärstudie von **Lonneux 2000** untersuchte bei 44 Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Rezidiv eines Kopf- und Halstumors die diagnostische Güte der PET verglichen mit CT und MRT. Die Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Tumorrezidiv wurden konventionell abgeklärt inklusive CT und MRT des Halses sowie PET des Halsbereiches und des ganzen Körpers. Der Zeitraum zwischen PET und der konventionellen Diagnostik (CT und MRT) lag unter 2 Wochen. Die PET-Beurteilung erfolgte verblindet gegenüber der anatomischen Bildgebung. Referenzstandard waren die Biopsie und die Nachbeobachtung und zum Teil beides.

Die prospektive Primärstudie von **Ng 2010** schloss 179 Patienten mit nasopharyngealem Karzinom mit hohem Risiko für Residuen oder Verdacht auf Rezidiv nach intensitätsmodulierter Radiotherapie – meist in Kombination mit gleichzeitiger Chemotherapie – und in 2 Fällen mit zusätzlich intrakavitärer Strahlentherapie – ein. Die Studie untersuchte die diagnostische Güte der PET/CT, MRT und der PET/CT + MRT Seite an Seite. Es fehlen Angaben, bei wie vielen Patienten nach Residuen (entspricht Fragestellung: Therapieansprechen) und bei wie vielen nach Rezidiven gesucht wurde. Da die Patienten im Mittel 14,2 Monate nach Ende der primären Therapie innerhalb von 10 Tagen mit PET/CT bzw. MRT untersucht wurden, scheint die Population eher relevant für die Fragestellung Verdacht auf Rezidiv und wird daher hier präsentiert. Die Beurteilung der PET/CT und der MRT erfolgte zunächst verblindet gegenüber dem jeweils anderen Test und gegenüber den Resultaten der Nasopharyngoskopie durch zwei Nuklearmediziner im Konsens bzw. durch einen Neuroradiologen und einen allgemeinen Radiologen. Die PET/CT + MRT wurden von dem

Forscherteam – bestehend aus Nuklearmedizinern, Radiologen, Otolaryngologen, Onkologen und Radio-Onkologen – Seite an Seite beurteilt. Referenzstandard war die Biopsie. War eine Biopsie nicht möglich oder negativ, wurden die Patienten engmaschig klinisch und bildgebend nachbeobachtet. Alle Patienten hatten ein Follow-up von mindestens 12 Monaten.

Die konsekutive Primärstudie **Rege 1994** schloss 60 Patienten mit Kopf- und Halstumoren, davon 19 mit Verdacht auf ein Rezidiv, ein. 1 Patient ging nicht in die Auswertung ein, da die Nachbeobachtung nicht vollständig war, und bei 1 Patienten war der Referenzstandard unklar. Die Studie untersuchte die diagnostische Güte der PET und MRT. Die vorangegangene Therapie umfasste eine Strahlentherapie, zum Teil in Kombination mit anderen Therapien. Der Median für die Zeit zwischen Therapieende und Untersuchungen lag bei 52 Wochen. Für die Beurteilung der MRT lagen alle klinischen Informationen und Resultate der Bildgebung vor. Es ist unklar, welche Informationen bei der Beurteilung der PET vorlagen. Angaben zur Verblindung fehlen. Referenzstandard waren die Biopsie und die Nachbeobachtung. Angaben zur Durchführung und Dauer der Nachbeobachtung fehlen. Bei einem Patienten war das Resultat des Referenzstandards unklar (negative Biopsien bei klinisch hochgradigem Verdacht auf ein Rezidiv in der Nachbeobachtung).

Die prospektive Primärstudie **Yen 2009** untersuchte die diagnostische Güte der 18-FDG-PET/CT im Vergleich zur 201Tl SPECT/CT bei 27 Patienten mit nasopharyngealem Karzinom. Eingeschlossen wurden Patienten mit Verdacht auf ein Rezidiv in der MRT nach Strahlentherapie oder Induktionstherapie gefolgt von kombinierter Chemoradiotherapie. Die diagnostischen Tests wurden innerhalb von einer Zeitspanne von 2 Wochen durchgeführt. Die Zeit nach Abschluss der Strahlentherapie oder Chemoradiotherapie lag im Mittel bei 39,6 Monaten (Range 4 bis 181 Monate). Die Beurteiler der diagnostischen Tests waren gegenüber den klinischen Daten verblindet. Sonstige Angaben zur Verblindung fehlen. Referenzstandard war die Histopathologie oder eine klinische Nachbeobachtung von mehr als 6 Monaten.

Tabelle 56: Studiencharakteristika der Primärstudien bei Verdacht auf ein Rezidiv

Studie, Land	Studiendesign, Art der Rekrutierung Zeitraum der Rekrutierung	Studienziel	Zielkriterium
Anzai 1996 USA	Prospektiv n. g. 11/1993–06/1995	Untersuchung der diagnostischen Güte der FDG-PET im Vergleich zu anatomischer MRT-Bildgebung oder CT bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv	Diagnostische Güte
Chan 2006b <sup>a</sup> China (Taiwan)	Prospektiv n. g. 01/2002– 9/2004	Vergleich der diagnostischen Güte der PET und MRT für die Detektion von Rezidiven bei Patienten mit nasopharyngealen Karzinomen	Diagnostische Güte
De Boer 2003 Niederlande	Prospektiv <sup>b</sup> n. g. n. g.	Vergleich der diagnostischen Güte für die Detektion von residuellem oder rezidivierendem Tumor mit konventionellen Methoden <sup>c</sup>	Diagnostische Güte
Di Martino 2000 Deutschland	Prospektiv n. g. 10/1997–11/1998	Evaluation der PET, CT, CCDS im Vergleich zur Panendoskopie bei rezidivierenden Kopf- und Halstumoren <sup>a</sup>	Diagnostische Güte
Kim 1998 Südkorea	n. g. n. g. 07/1995–06/1997	Untersuchung der diagnostischen Güte der PET für die Detektion von Rezidiven bei Patienten mit starkem Verdacht auf ein Rezidiv in einem klinischen Setting	Diagnostische Güte
Li 2001 USA	n. g. konsekutiv n. g.	Vergleich der diagnostischen Güte der PET mit derjenigen der CT und/oder MRT für die Detektion von Rezidiven von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches <sup>d</sup>	Diagnostische Güte
Lonneux 2000 Belgien	Prospektiv konsekutiv. n. g.	Untersuchung der diagnostischen Güte von FDG-PET bei Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Rezidiv eines Kopf- oder Halstumors und Untersuchung der Rolle der Untersuchungsmethode für das weitere Management. Der potenzielle zusätzliche Wert der Quantifizierung des FDG-Uptakes wurde auch untersucht.	Diagnostische Güte
Ng 2010 China (Taiwan)	Prospektiv n. g. 07/2006-07/2008	Evaluation des diagnostischen Potenzials der 3-T-Ganzkörper-MRT und PET/CT sowie ihrer gemeinsamen Seite-an-Seite-Auswertung für die Detektion von residuellen/rezidivierenden nasopharyngealen Karzinomen	Diagnostische Güte

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Studiencharakteristika der Primärstudien bei Verdacht auf ein Rezidiv (Fortsetzung)

<b>Studie, Land</b>	<b>Studiendesign, Art der Rekrutierung Zeitraum der Rekrutierung</b>	<b>Studienziel</b>	<b>Zielkriterium</b>
Rege 1994 USA	n. g. konsekutiv 1990-1993	Evaluation der diagnostischen Güte der FDG-PET bei der Detektion von Rezidiven <sup>e</sup>	Diagnostische Güte
Yen 2009 China (Taiwan)	Prospektiv n. g. n. g.	Evaluation der diagnostischen Güte der 201Tl SPECT/CT und 18-FDG-PET/CT für Patienten mit nasopharyngealem Karzinom und Verdacht auf ein Rezidiv an der Schädelbasis in der MRT	Diagnostische Güte
<p>CCDS: colour-coded Duplexsonographie, CT: Computertomographie; MRT: Magnetresonanztomographie, n. g.: nicht genannt, SPECT: Einzelphotonen-Emissionstomographie; T: Tesla</p> <p>a: Auch Patienten mit Verdacht auf einen primären Tumor wurden untersucht.</p> <p>b: Angabe aus Autorenanfrage</p> <p>c: Weitere Studienziele waren: Untersuchung des Potenzials der dynamischen Tyr-PET für die Beurteilung des Therapieansprechens bei Larynxkarzinom. Beurteilung und Vergleich verschiedener Methoden zur Quantifizierung der metabolischen Aktivität nach primärer Strahlentherapie für Larynxkarzinom</p> <p>d: Weiteres Studienziel: Definition des optimalen Cut-offs für den SUV, der rezidivierende Foki von entzündlichen Läsionen oder normalen Strukturen mit erhöhter FDG-Anreicherung unterscheidet</p> <p>e: Laut Autoren Evaluation der „Nützlichkeit“ der PET für das initiale Staging, das Monitoring des Therapieansprechens und die Detektion von Rezidiven, es wird aber die diagnostische Güte gemessen</p>			

Tabelle 57: Untersuchte diagnostische Tests und Referenzstandards der Primärstudien zum Verdacht auf ein Rezidiv

Studie	Indextest	Vergleichstest	Referenzstandard
Anzai 1996	Vollring-PET im Mittel 26,3 Monate nach Operation oder Strahlentherapie (Range 2-108 Monate), Marker: 18-FDG	CT oder MRT in einem Zeitraum von 7 Tagen vor oder nach PET-Untersuchung	Chirurgische Resektion und/oder positive Biopsie Bei negativer Biopsie: klinische Nachbeobachtung mit wiederholten Biopsien für mind. 6 Monate
Chan 2006b	Vollring-PET im Median 17 Monate nach Therapie (Range: 6-108), Marker: 18-FDG	MRT innerhalb von 2 Wochen vor oder nach PET	Endoskopische Biopsie von Läsionen mit V. a. Malignität Biopsie nicht machbar oder negativ: enge klinische und bildgebende Nachbeobachtung für mind. 6 Monate
De Boer 2003	Vollring-PET, Marker: L-1-C11-Tyrosin	CT	Histologie > 6 Monate nach Strahlentherapie Nachbeobachtung von min. 12 Monaten nach PET
Di Martino 2000	Vollring-PET, Marker: 18-FDG	CT CCDS Panendoskopie	Histologie von Biopsien
Kim 1998	Vollring-PET, Marker: 18-FDG	CT oder MRT	Biopsie oder Nachbeobachtung (Dauer: n. g.)
Li 2001	Vollring-PET mindestens 4 Monate n. Therapie, Marker: 18-FDG	CT und/oder MRT	Biopsie oder Nachbeobachtung von mind. 6 Monaten
Lonneux 2000	Vollring-PET im Mittel 60 Wochen nach Therapie (Range: 6-114 Wochen), Marker: 18-FDG	CT und MRT Abstand zu PET war < 2 Wochen	Biopsie oder klinisches Follow-up (Range: 6-24 Monate) oder beides
Ng 2010	Ganzkörper PET/CT Im Mittel 14,2 Monate nach Therapie (Range: 3,1-56,1 Monate), Marker: 18-FDG	Ganzkörper-3-T-MRT PET/CT + MRT (Seite-an-Seite Beurteilung)	Biopsie Biopsie nicht durchführbar oder negativ: enge klinische und bildgebende Nachbeobachtung von mind. 12 Monaten
Rege 1994	Vollring-PET im Median 52 Wochen (Range 2,5 – 192 Wochen) nach Therapie, Marker: 18-FDG <sup>a</sup>	MRT	Biopsie und Nachbeobachtung (Dauer der Nachbeobachtung nicht genannt)
Yen 2009	PET/CT-Mittelwert: 39,6 Monate (4 bis 181 Monate) nach Therapie, Marker: 18-FDG	201Tl SPECT/CT	Histopathologie oder Nachbeobachtung > 6 Monate
CCDS: colour-coded Duplexsonographie, CT: Computertomographie, mind.: mindestens, MRT: Magnetresonanztomographie; n. g.: nicht genannt, n. Therapie: nach Therapie, SPECT: Einzelphotonen-Emissionstomographie, T: Tesla, V. a.: Verdacht auf a: Angabe für gesamte Population. Für Population ohne die 2 Patienten mit unklarem Referenzstandard bzw. Loss to follow-up: 56 Wochen			

Tabelle 58: Kriterien für die Beurteilung der PET-Scans

Studie	Indextest	Beurteilungskriterium für den Indextest
Anzai 1996	Vollring-PET	Qualitative und quantitative Beurteilung im Konsens durch 2 Radiologen ohne Kenntnis der MRT, CT oder der histopathologischen Resultate. Suspekter Befund bei visueller Beurteilung: asymmetrische und fokal erhöhte FDG-Aufnahme Quantitative Beurteilung: Vergleich des Grades der fokalen FDG-Aufnahme mit physiologischer FDG-Aufnahme umgebender Strukturen. Berechnung der SUVs. 5 Kategorien für die Sicherheit der Befundung: 0=kein Rezidiv, 1=wahrscheinlich kein Rezidiv, 2=unklar, 3=wahrscheinlich Rezidiv, 4=sicheres Rezidiv
Chan 2006b	Vollring-PET	Visuelle Beurteilung der PET verblindet gegenüber der MRT durch 3 erfahrene Nuklearmediziner. Einteilung der Befunde in 5 Kategorien: normal=0, wahrscheinlich normal=1, unklar=2, wahrscheinlich abnormal=3, abnormal=4. Positiver Befund: Kategorien 3 und 4 Negativer Befund: Kategorien 0-2
De Boer 2003	Tyr- PET	Visuelle Analyse Positiver Befund: Tyr-Aufnahme in einem fokalen Hotspot in einer nicht physiologischen Lokalisation. Negativer Befund: sonstige Fälle Quantitative Analyse mit SUV sowie Tumor zu Nichttumor-Ratio berechnet
Di Martino 2000	Vollring-PET	Regionen mit erhöhtem Glukosemetabolismus galten als verdächtig
Kim 1998	Vollring-PET	Visuell/SUV: Identifikation der Läsionen: subjektive Beurteilung im Vergleich zur normalen Anatomie und zur Aufnahme des umgebenden Gewebes. Kriterium positive PET: diskrete Areale einer FDG-Aufnahme mit SUV > 3,5 als die normale Spannweite (normales Gewebe: 0,8-1,4)
Li 2001	Vollring-PET	Visuelle Beurteilung durch mindestens 2 Beurteiler: Abnormale Befunde und Hinweise auf Rezidiv: fokale, gut definierte Areale mit erhöhter metabolischer Aktivität, die nicht normalen Strukturen entsprachen. Strahlenbedingte Veränderungen: Regionen mit diffuser, leichter bis moderater Aufnahme ohne klar definierte Begrenzung. Normal: Areale mit uniformer erhöhter Aufnahme, entsprechend der Schilddrüse, den Tonsillen, den zirkopharyngealen Muskeln, den pharyngealen Muskeln oder der Zunge.

(Fortsetzung)

Tabelle 58: Kriterien für die Beurteilung der PET-Scans (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Beurteilungskriterium für den Indextest
Lonneux 2000	Vollring-PET	Im Kopf-Hals-Bereich: Beurteilung der Foci mit abnormaler FDG-Aufnahme aufgrund ihrer Intensität und Symmetrie mit der gegenüberliegenden (unbehandelten) Seite. Das Muster der FDG-Aufnahme (diffus oder nodulär) wurde auch berücksichtigt. Typisches Muster für ein Rezidiv: intensive (klar höher als das Hintergrundgewebe), noduläre und asymmetrische Verteilung von FDG. Benigne posttherapeutische Veränderungen: schwache oder leicht erhöhte, diffuse und symmetrische Aufnahme. Abnormale Aufnahme in den regionalen Lymphknoten oder ferne Foci wurden als Rezidiv gewertet.
Ng 2010	PET/CT	Visuelle Beurteilung durch 2 erfahrene Nuklearmediziner und einen erfahrenen Radiologen. Jede FDG-Aufnahme, die höher als der umgebende Hintergrund war und nicht auf eine normale biologische Verteilung der FDG zurückzuführen war, wurde bewertet. Beurteilung der Intensität der FDG-Anreicherung anhand einer 5-Punkte-Skala: 0 = keine abnormale Aufnahme, 1 = benigne, 2 = wahrscheinlich benigne, 3 = wahrscheinlich maligne, 4 = sicher maligne. Grad 3 und 4 galten als positive Resultate. PET/CT + MRT: Befunde wurden Seite an Seite durch Team (Nuklearmediziner, Radiologen, Otolaryngologen, Onkologen und Radio-Onkologen) im Konsens beurteilt.
Rege 1994	Vollring-PET	Visuelle Konsensbeurteilung durch 3 erfahrene Nuklearmediziner: Normalisierung der Bildintensität für alle Ebenen und serielle Studien im Vergleich zur maximalen Aufnahme (Kleinhirn), um die relative Änderung der FDG-Aufnahme in verschiedenen Strukturen und Läsionen bestimmen zu können. Symmetrie von paarweisen Strukturen und eine Datenbank mit Mustern einer normalen FDG-Aufnahme wurden für die Beurteilung einer abnormalen FDG-Aufnahme, die als für Tumor positiv gewertet wurde, herangezogen.
Yen 2009	PET/CT	Beurteilung durch 3 erfahrene Nuklearmediziner. Bei Dissens entschied die Mehrheit. Visuelle Beurteilung auf 4-Punkte-Skala: keine abnormale FDG-Aufnahme = 1, diffuse Aufnahme, die etwas höher als die des umgebenden Gewebes ist = 2, fokale Aufnahme, die höher als die des umgebenden Gewebes ist = 3, intensive Aufnahme mit signifikant höherer Aufnahme als der Hintergrund = 4. Rezidiv: Wertung als 3 oder 4 SUV wurde auch gemessen.
18-FDG: 18-Fluorodeoxyglukose, CT: Computertomographie, SUV: Standardized Uptake Value		

Tabelle 59: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten in den Primärstudien zur Rezidivsuche bei Kopf- und Halstumoren

Studie	Anzahl Patienten (Patienten mit Indextest)	M/F (n)	Alter in Jahren Median (Range)	Histologie (n)		Primärtumorstadium (n)				Lymphknoten-Stadium (n)	Lokalisation (n)	Therapie (n)
				PEK	Andere	T1	T2	T3	T4			
Anzai 1996	12 (12)	10/2	59,5 (48-80)	7	Melanom: 1 n. g.: 4	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Larynx: 4 Mundhöhle: 4 UPT: 1 Parotis: 1 Hautmelanom: 1 Zungenwurzel: 1	Vor PET: Operation oder Strahlentherapie Nach PET: n. g.
Chan 2006b	34 (34)	22/12	MW: 48 (SD: 11)	n. g.	n. g.	Tx: 1 T1: 6	8	8	11	n. g.	Nasopharynx: 34	Vor PET: Nur Strahlentherapie: 21 Chemoradiotherapie: 13 Adjuvante intrakavitäre Brachytherapie: 5
De Boer 2003	19 (6)	17/2	59 (44-79) <sup>a</sup>	19	-	-	18	1	-	N0: 16 N1: 2 N2: 1	Larynx: Glottis: 11 Supraglottisch: 8	Strahlentherapie mit konventioneller Fraktionierung (totale absorbierte Tumordosis 70 Gy, 2 Gy pro Fraktion, 5 Fraktionen pro Woche)
Di Martino 2000	50 (13) <sup>b</sup>	36/14	MW: 60,5	38	6 Kein Malignom: 6 Pat.	Tx: 11 T1: 6	12	9	12	N0: 28 N1: 1 N2: 17 N3: 4	Mundhöhle: 11 Oropharynx: 9 Larynx: 7 Hypopharynx: 6 Nasopharynx: 3 Parotis: 1 UPT: 7 Kein Malignom: 6	n. g.

(Fortsetzung)



Tabelle 59: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten in den Primärstudien zur Rezidivsuche bei Kopf- und Halstumoren (Fortsetzung)

Studie	Anzahl Patienten (Patienten mit Indextest)	M/F (n)	Alter in Jahren Median (Range)	Histologie (n)		Primärtumorstadium (n)				Lymphknoten- Stadium (n)	Lokalisation (n)	Therapie (n)
				PEK	Andere	T1	T2	T3	T4			
Kim 1998	13 <sup>c</sup> (13)	10/3	60 (18-79)	11	2	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Larynx: 4 Pharynx: 3 Zunge: 2 Speicheldrüsen: 2 Mundhöhle: 1 Paranasaler Sinus: 1	OP: 6 OP+Strahlentherapie: 2 Strahlentherapie+OP: 1 Strahlentherapie: 1 Strahlentherapie+Chemotherapie: 1 Chemotherapie+Strahlentherapie: 1 Chemotherapie+OP+Strahlentherapie: 1
Li 2001	43 (43)	n. g.	n. g.	43	-	8 <sup>d</sup>	10	8	10	N0: 17 <sup>d</sup> N1: 2 N2: 5 N2b: 5 N2c: 6 N3a: 1 M0: 35 <sup>d</sup> Mx: 1	Zunge: 10 Weicher Gaumen: 2 Tonsille: 4 Supraglottis: 2 Speicheldrüsen: 1 Parotis: 2 Oropharynx: 2 Rachen: 1 Nasopharyngeal: 4 Mundboden: 4 Sinus Maxillaris: 1 Mandibuläre Gingiva: 1 Larynx: 5 Glottis: 2 Gaumen: 1 Fossa tonsilaris: 1	Strahlentherapie: 20 Strahlentherapie und Chemotherapie: 5 Strahlentherapie und Chemotherapie und Operation: 1 Strahlentherapie und Operation und Chemotherapie: 1 Strahlentherapie und Operation: 15 <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 59: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten in den Primärstudien zur Rezidivsuche bei Kopf- und Halstumoren (Fortsetzung)

Studie	Anzahl Patienten (Patienten mit Indextest)	M/F (n)	Alter in Jahren Median (Range)	Histologie (n)		Primärtumorstadium (n)				Lymphknoten-Stadium (n)	Lokalisation (n)	Therapie (n)
				PEK	Andere	T1	T2	T3	T4			
Lonneux 2000	44	39/5	MW: 57,5 (39-80)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Mundhöhle: 7 <sup>f</sup> Oropharynx: 11 Hypopharynx: 10 Larynx: 13 Kieferhöhle: 1 Trachea: 1 UPT: 3	Operation: 2 Strahlentherapie: 3 Operation + Strahlentherapie: 18 Chemoradiotherapie: 10 Chemoradiotherapie + Neck Dissection: 6 Strahlentherapie + salvage Resektion: 5
Ng 2010	179	136/43	MW: 47,9 (19-84)	n. g.	-					IIA: 4 IIB: 39 III: 63 IVA: 39 IVB: 34	Nasopharynx: 179	intensitätsmodulierte Radiotherapie: 179 Zusätzlich gleichzeitige Chemotherapie: 174 Zusätzlich intrakavitäre Strahlentherapie: 2
Rege 1994	19 (19)	15/4	58 (23-80)	14	5	2	7	3	5, IV: 2a	N0: 9 N1: 3 N2: 1 N2B: 2 N2C: 1 N3B: 1 <sup>a</sup>	Nasopharynx: 5 Zunge und Zungenwurzel: 4 Larynx: 3 Tonsille: 1 Parotis: 1 Sinus Maxillaris: 1 Paranasaler Sinus: 1 Sinus piriformis: 1 Lippe: 1 n. g.: 1	Strahlentherapie: 12 Operation + Strahlentherapie: 3 Strahlentherapie + Chemotherapie: 3 1 Pat.: n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 59: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten in den Primärstudien zur Rezidivsuche bei Kopf- und Halstumoren (Fortsetzung)

Studie	Anzahl Patienten (Patienten mit Indextest)	M/F (n)	Alter in Jahren Median (Range)	Histologie (n)		Primärtumorstadium (n)				Lymphknoten-Stadium (n)	Lokalisation (n)	Therapie (n)
				PEK	Andere	T1	T2	T3	T4			
Yen 2009	27 (27)	18/9	MW: 49,1 (25-68)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Nasopharynx	Strahlentherapie oder Induktionschemotherapie (Mitomycin, Epirubicin, Cisplatin, Fluorouracil und Leucovorin) gefolgt von kombinierter Chemoradiotherapie (Fluorouracil und Leucovorin wöchentlich)
<p>MW: Mittelwert, M/F: Männer / Frauen, n. g.: nicht genannt, Pat.: Patienten, PEK: Plattenepithelkarzinom, UPT: unbekannter Primärtumor</p> <p>a: widersprüchliche Angaben im Text: 45-81</p> <p>b: 50 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, bei 13 bestand ein Verdacht auf ein Rezidiv. Angaben liegen nur für die gesamte Population vor.</p> <p>c: 5 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom nicht berichtet</p> <p>d: Für 7 Patienten lag keine Stadieneinteilung vor.</p> <p>e: Angaben beruhen auf vermuteter Bedeutung der Abkürzungen aus Studie, die aber nicht erklärt wurden</p> <p>f: Angaben beziehen sich auf 43 Läsionen bei 41 Patienten; Angaben für UPT sind patientenbasiert.</p>												

### **5.2.6.3 Studien- und Publikationsqualität der Studien zum Nachweis von Rezidiven**

#### **Studienqualität der Meta-Analyse**

Die Meta-Analyse **Brouwer 2003** untersuchte die PET zum Nachweis von Rezidiven und erfüllte die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichtes. Die Qualität der Meta-Analyse wurde anhand des Qualitätsindex von Oxman und Guyatt [45,46,46] beurteilt (s. Anhang C2). Die Autoren der Meta-Analyse beurteilten die Qualität der eingeschlossenen Primärstudien anhand der Qualitätskriterien der „Cochrane Methods Group on Screening and Diagnostic Tests“.

Die Autoren führten univariate Meta-Analysen durch und schätzten eine gemeinsame ROC-Kurve nach der Methode von Moses und Littenberg [137,138]. Die Prüfung auf Heterogenität erfolgte grafisch durch die Erstellung eines Forest-Plots und mittels Q-Tests. Subgruppenanalysen wurden aufgrund der kleinen Anzahl von Studien nicht durchgeführt. Eine Beschreibung der Methodik der Meta-Analyse sowie der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 60.

Tabelle 60: Methodik der Meta-Analyse zur Detektion von Rezidiven bei Kopf- und Halstumoren

Studie	Methodik der Evidenzsynthese	Durchführung der Meta-Analyse
Brouwer 2008	<p>Zwei unabhängige Gutachter beurteilten die methodische Qualität (interne und externe Validität) der eingeschlossenen Studien anhand der von der Cochrane Methods Group on Screening and Diagnostic Tests empfohlenen Kriterienliste für diagnostische Tests. Die Gutachter lösten ungleiche Beurteilungen durch Konsensfindung auf.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ St. n. Strahlentherapie mit kurativer Intention bei primärem Larynxkarzinom</li> <li>▪ Bildgebung mittels CT, MRT, 201Tl-Szintigraphie, FDG-PET (sowohl Vollring-, als auch Dual-Head-Gammakameras) während der Nachbeobachtung</li> <li>▪ Studien mit mindestens 7 Patienten</li> <li>▪ Sprache: Englisch, Deutsch, Französisch oder Niederländisch</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mehrfachpublikationen von identischen Patientenpopulationen wurden ausgeschlossen</li> <li>▪ Chemoradiotherapie</li> <li>▪ Publikationen über CT oder MRT, die vor 1990 publiziert wurden (da die damaligen Scantechniken von geringerer Qualität beurteilt wurden und ab ca. 1990 die PET eingeführt wurde)</li> <li>▪ Übersichten, Fallberichte, Leitartikel, Briefe, Kommentare</li> </ul>	<p>Prüfung auf Heterogenität: graphisch (Erstellung eines Forest-Plots) und durch Q-Test. Aufgrund der begrenzten Power des Q-Tests gingen die Autoren bei einem p-Wert von <math>&gt; 0,1</math> statt <math>&gt; 0,05</math> davon aus, dass keine Heterogenität vorliegt. Bei leichter Heterogenität wurde ein Modell mit zufälligen Effekten benutzt.</p> <p>Die Meta-Analyse wurde mittels der MetaDisc-Software durchgeführt. Die Gewichtung der Studie erfolgte anhand des Stichprobenumfangs. Schätzung von gemeinsamen ROC (Receiver Operating Characteristics) nach der Methode von Moses und Littenberg [137,138]</p> <p>Aufgrund der kleinen Anzahl an Studien wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt.</p> <p>Einschlusskriterien / Ausschlusskriterien: Eine prospektiv angelegte Fall-Kontroll-Studie wurde von der Meta-Analyse ausgeschlossen, da die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers von Daten aus Studien mit unterschiedlichen Studiendesigns als unangemessen beurteilt wurde.</p>
CT: Computertomographie, MRT: Magnetresonanztomographie		

### **Studienqualität der Primärstudien aus den Meta-Analysen**

Die eingeschlossenen Primärstudien der Meta-Analyse **Brouwer 2008** zeigten deutliche Unterschiede in ihrer methodischen Qualität.

PET: In allen 7 Primärstudien wurde der Indextest gegenüber dem Referenzstandard verblindet ausgewertet. In 4 Studien erfolgte die Beurteilung des PET-Befundes visuell, in 1 Studie anhand des SUV, in 2 Studien fehlte die Definition eines positiven PET-Befundes. Die PET wurde in 1 Studie nicht unabhängig von allen klinischen Informationen untersucht, in 6 Studien war das unklar. In 6 Studien war die PET-Untersuchung standardisiert, in 1 Studie blieb die Standardisierung unklar.

Referenzstandard: Nur in 2 der 7 Primärstudien wurden alle Patienten mit einem validen Referenzstandard untersucht. Alle Primärstudien hatten eine standardisierte histopathologische Untersuchung, aber die Nachbeobachtung war in 4/7 Studien nicht standardisiert. In 3 Primärstudien war unklar, ob der Referenzstandard unabhängig vom Indextest erhoben wurde. Der Referenzstandard wurde in 1 Studie gegenüber dem Indextest verblindet beurteilt. Die Qualitätsbewertungen durch die Autoren der Meta-Analyse sind in Tabelle 61 aufgeführt.

### **Summarische Qualitätsbewertung der Meta-Analyse und der Primärstudien aus der Meta-Analyse**

Die Methodik der Meta-Analyse **Brouwer 2008** ist gut. Die Kriterien zur Bewertung der methodischen Qualität entsprechen größtenteils den QUADAS-Kriterien. Darüber hinaus beurteilen die Autoren weitere Punkte wie z. B. die Definition eines positiven Indextestes und die Standardisierung der Untersuchung. Der mögliche Einfluss methodischer Probleme auf die Ergebnisse wird dagegen kaum diskutiert.

Die Qualität der Primärstudien ist insbesondere aufgrund der Tatsache, dass nur in 2 Studien alle Patienten einen validen Referenzstandard hatten, sowie des Risikos für Inkorporationsbias eingeschränkt. Die Bewertung der Qualität der Meta-Analyse und der eingeschlossenen Primärstudien durch die Berichtsteller ist in Tabelle 61 aufgeführt.

Tabelle 61: Ergebnisse der methodischen Bewertung der eingeschlossenen Primärstudien und der Meta-Analyse zur Detektion von Rezidiven bei Kopf- und Halstumoren

Studie	Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die Autoren der Evidenzsynthese	Methodische Bewertung der Berichtersteller
Brouwer 2008	<p>Die eingeschlossenen Studien unterschieden sich in ihrer methodischen Qualität, was möglicherweise die Heterogenität der Ergebnisse erklärt.</p> <p>Die häufigsten Schwächen bei der internen Validität waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nur in 2 der 7 Primärstudien wurden alle Patienten mit einem validen Referenzstandard untersucht, d. h. mit Biopsien während der direkten Laryngoskopie und einer klinischen Nachbeobachtung von 12 Monaten, und nur in 3/7 Primärstudien erhielten mehr als 6 Patienten einen validen Referenzstandard.</li> <li>▪ Eine Standardisierung der klinischen Nachbeobachtung fehlte bei 4 Studien.</li> <li>▪ In 3/7 Studien war unklar, ob der Referenzstandard unabhängig von der PET ist.</li> </ul> <p>Die häufigsten Schwächen bei der externen Validität waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eine konsekutive Rekrutierung in 2 Studien. 1 Studie berichtet über eine nicht konsekutive Rekrutierung und für 4 Studien fehlte die Information.</li> <li>▪ 6 von 7 Studien beschreiben die Einschlusskriterien. Ausschlusskriterien waren zusätzlich in 1 von 7 Studien beschrieben.</li> <li>▪ 1 Studie berichtet über die bei der PET-Untersuchung zur Verfügung stehenden klinischen Informationen und Testergebnisse.</li> <li>▪ Keine der Studien berichtet über eventuelle Komorbiditäten der Patienten.</li> </ul> <p>Sonstiges:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 Studien beschrieben die Durchführung der PET-Untersuchung nur ungenügend.</li> <li>▪ 5 Studien präsentierten eine explizite Definition für positive und negative PET-Befunde.</li> </ul>	<p><b>Qualität der Meta-Analyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Methodik der Übersichtsarbeit ist gut, die angewandten Kriterien zur Bewertung der methodischen Qualität der Primärstudien sind angemessen und alle kritischen Punkte von diagnostischen Studien werden untersucht.</li> <li>▪ Alle Referenzstandards sind zugelassen. Die Autoren definieren explizit, was als valider Referenzstandard bewertet wird, akzeptieren für ihre Meta-Analyse aber Studien mit validem und mit nicht validem Referenzstandard.</li> <li>▪ Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung der Primärstudien werden ausführlich dargestellt, jedoch kaum in Bezug auf die Ergebnisse diskutiert.</li> <li>▪ Die verwendete Methodik der Meta-Analyse berücksichtigt nicht die Abhängigkeit der Sensitivität und Spezifität voneinander.</li> </ul> <p><b>Qualität der eingeschlossenen Primärstudien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die eingeschlossenen Primärstudien sind von fraglicher Qualität (insbesondere aufgrund der Studien mit nicht validem Referenzstandard und des Risikos für Inkorporationsbias).</li> </ul>

### **Studienqualität der Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche**

Bei den 10 Primärstudien zum Nachweis von Rezidiven wurde anhand der QUADAS-Kriterien und der Präzision der Ergebnisse die Güte der Evidenz beurteilt. Je 1 Studie hatte eine mäßig hohe bzw. niedrige und 8 Studien hatten eine sehr niedrige Güte der Evidenz.

Die prospektive Primärstudie **Anzai 1996** hatte eine sehr niedrige Güte der Evidenz. Es ist unklar, ob die Rekrutierung konsekutiv war, und die Angaben zur Histologie in der Studienpopulation sind unvollständig. Von den QUADAS-Kriterien zum Schutz vor Bias waren 5 von 9 Kriterien erfüllt. Es ist unklar, ob die Patienten nach den diagnostischen Tests eine Therapie erhielten und, wenn ja, welche. Angaben zur Verblindung gegenüber den diagnostischen Tests bei der Beurteilung des Referenzstandards sowie zu den klinischen Daten, die bei der Beurteilung der diagnostischen Tests vorlagen, fehlen. Die Studienpopulation ist sehr klein und die Präzision der Ergebnisse war immer sehr ungenau.

Die Primärstudie **Chan 2006b** hatte eine niedrige Güte der Evidenz. Es war unklar, ob die Patienten konsekutiv rekrutiert wurden. 5 von 9 QUADAS-Kriterien zum Schutz vor Bias waren erfüllt. Es war unklar, ob die Patienten während der Nachbeobachtungszeit eine systemische Therapie erhielten. Es fehlen Angaben zur Verblindung gegenüber den diagnostischen Tests bei der Beurteilung des Referenzstandards. Es ist nicht klar, welche klinischen Daten bei der Beurteilung der diagnostischen Tests vorlagen. Die Studienpopulation ist klein und die Präzision der Ergebnisse war mäßig ungenau oder sehr ungenau.

Die Primärstudie **De Boer 2003** untersuchte die diagnostische Güte der PET und CT. Die Studie hatte eine sehr niedrige Güte der Evidenz. Es ist unklar, ob die Patienten konsekutiv eingeschlossen wurden. Von den 19 ursprünglich eingeschlossenen Patienten wurden 4 Patienten nach der Therapie nicht untersucht, wobei die Gründe hierfür nicht angegeben werden. Von den QUADAS-Kriterien zur Vermeidung von Bias waren 6 von 9 Kriterien erfüllt. Es fehlte ein Teil der Angaben zur Durchführung der PET. Es ist unklar, ob die Beurteiler des Referenzstandards gegenüber den Resultaten der diagnostischen Tests verblindet waren und welche klinischen Angaben den Beurteilern der diagnostischen Tests zur Verfügung standen. Die Studienpopulation war sehr klein und hatte eine sehr niedrige Präzision der Ergebnisse zur Folge.

Die Primärstudie **Di Martino 2000** hatte eine sehr niedrige Güte der Evidenz. Es ist unklar, ob die Patienten konsekutiv rekrutiert wurden. Die Studienpopulation ist lückenhaft charakterisiert. Zusätzlich sind die Patienten mit Verdacht auf ein Rezidiv oder einen Primärtumor nur als Gesamtgruppe und nicht – wie erforderlich – als Untergruppen beschrieben. Die Therapie, die den diagnostischen Tests wegen Verdachts auf ein Rezidiv voranging, ist nicht beschrieben. Von den QUADAS-Kriterien zum Schutz vor Bias sind 6/9 erfüllt. Als Referenzstandard ist die Histologie angegeben. Der Umgang mit negativen Befunden ist nicht eindeutig beschrieben. Es ist unklar, ob der Referenzstandard die adäquate Beurteilung der richtig negativen Befunde erlaubt. Nicht alle Beurteilungskriterien für den Indextest wurden



berichtet. Angaben zur Verblindung gegenüber den diagnostischen Tests bei der Beurteilung des Referenzstandards und zu den vorliegenden klinischen Angaben bei der Beurteilung der diagnostischen Tests fehlen. Die Studienpopulation ist sehr klein und die Präzision der Ergebnisse ist ungenau bis sehr ungenau.

Die Primärstudie **Kim 1998** hatte eine sehr niedrige Güte der Evidenz. Jegliche Angaben zum Studiendesign fehlten. Es war unklar, wie lange nach der Therapie die Tests zur Rezidivdiagnostik durchgeführt wurden. Von den QUADAS-Kriterien zum Schutz vor Bias waren 3 von 9 Kriterien erfüllt. Es fehlten eine Beschreibung der Dauer und Durchführung der Nachbeobachtung sowie Angaben zu möglichen systemischen Therapien im Verlauf der Nachbeobachtung. Somit ließ sich die Angemessenheit des Referenzstandards nicht beurteilen. Nicht alle Kriterien für die Beurteilung der Qualität der PET-Untersuchung wurden berichtet. Aus dem Artikel geht nicht hervor, welche klinischen Angaben bei der Beurteilung der diagnostischen Tests vorlagen und ob die Beurteilung der diagnostischen Tests und des Referenzstandards verblindet erfolgte. Die Patientenpopulation war sehr klein. Die Präzision der Ergebnisse war meist sehr ungenau.

Die konsekutive Primärstudie **Li 2001** hatte eine sehr niedrige Güte der Evidenz. Angaben zu einem prospektiven oder retrospektiven Design fehlen. Von den QUADAS-Kriterien zur Vermeidung von Bias sind 4 von 9 Kriterien erfüllt. Die FDG-Dosis lag unter der empfohlenen Dosis. Angaben zur weiteren Therapie fehlen. Es fehlen Angaben, ob die Beurteilung der diagnostischen Tests und des Referenzstandards verblindet erfolgte bzw. welche klinischen Angaben bei der Beurteilung der diagnostischen Tests vorlagen. Nicht alle Patienten wurden mit der Kombination aus CT und/oder MRT untersucht und der Grund dafür bleibt unklar. Die Präzision der Ergebnisse war ungenau bis sehr ungenau.

Die Studie von **Lonneux 2000** hatte eine sehr niedrige Güte der Evidenz. Die Rekrutierung erfolgte konsekutiv, aber Angaben zur Histologie und zum Stadium der Tumoren fehlen. Von den QUADAS-Kriterien zum Schutz vor Bias waren 7 von 9 erfüllt. Es war unklar, ob der Referenzstandard ohne Wissen der Ergebnisse des Indextests ausgewertet wurde und ob bei der Beurteilung der Tests die gleichen klinischen Daten vorlagen wie in der realen Versorgungssituation. Die Berichterstattung bezüglich der Ergebnisse war mangelhaft: So fanden sich z. B. widersprüchliche Angaben zur Sensitivität der PET. Unter der Annahme eines Rundungsfehlers ließ sich für die Gesamtpopulation eine Vierfeldertafel berechnen, aber nicht für alle Subgruppen. Es besteht daher eine gewisse Unsicherheit bzgl. der Richtigkeit der präsentierten Resultate und die Resultate der Subgruppenanalyse werden daher in diesem Bericht nicht präsentiert. Die Präzision der Ergebnisse war meist ungenau oder sehr ungenau.

Die prospektive Primärstudie von **Ng 2010** hatte eine mäßig hohe Studienqualität und Güte der Evidenz. Es ist unklar, ob die Patienten konsekutiv rekrutiert wurden und wie definiert wurde, dass Patienten ein „hohes Risiko für Residuen“ nach Therapie hatten. Von den QUADAS-Kriterien zum Schutz vor Bias waren 7 von 9 erfüllt. Es fehlen Angaben zur

Verblindung bei der Beurteilung der PET/CT und der MRT gegenüber dem Referenzstandard und umgekehrt. Es ist unklar, ob die gleichen klinischen Angaben bei der Bewertung der PET/CT und der MRT vorlagen, wie sie in der realen Versorgungssituation zur Verfügung stehen. Die Präzision der Ergebnisse war bei allen Tests für die Beurteilung von Rezidiven sowohl des Primärtumors als auch von Lymphknotenmetastasen bzw. der Fernmetastasen genau.

Die konsekutive Primärstudie **Rege 1994** hatte eine sehr niedrige Güte der Evidenz. Von den QUADAS-Kriterien zum Schutz vor Bias waren 2 von 9 Kriterien erfüllt. Problematisch ist die mangelnde Beschreibung des Referenzstandards. Es ist unklar, wie lange die Nachbeobachtung dauerte und wie sie durchgeführt wurde. Bei einem Patienten war die endgültige Diagnose und damit das Resultat des Referenzstandards unklar. Ein Patient ging bei der Nachbeobachtung verloren. Angaben zur Verblindung bei der Beurteilung der diagnostischen Tests gegenüber dem Referenzstandard und umgekehrt fehlen. Es ist unklar, ob und, wenn ja, welche klinischen Angaben bei der Beurteilung der PET vorlagen. Die Studienpopulation war sehr klein und die Präzision der Ergebnisse war sehr ungenau.

Die Güte der Evidenz der Primärstudie **Yen 2009** war sehr niedrig. Es ist unklar, ob die Patientenrekrutierung konsekutiv erfolgte. Von den QUADAS-Kriterien zu Bias waren 5/9 erfüllt. Es fehlten Angaben zu einer möglichen systemischen Therapie während der Nachbeobachtung. Es fehlten Angaben zur Durchführung der PET/CT und es war unklar, ob die Beurteilung des Referenzstandards verblindet gegenüber den Resultaten der diagnostischen Tests erfolgte. Bei der Beurteilung der diagnostischen Tests lagen den Beurteilern keinerlei klinische Angaben vor. Die Patientenpopulation war klein und die Konfidenzintervalle für die Resultate zur diagnostischen Güte waren entsprechend zum Teil sehr breit. Die Präzision der Ergebnisse war meistens ungenau bis sehr ungenau.

#### **5.2.6.4 Ergebnisse der Studien zum Nachweis von Rezidiven**

##### **Ergebnisse der Meta-Analyse**

**Brouwer 2008** untersuchte nach primär kurativ geplanter Strahlentherapie die diagnostische Güte der Vollring- und der Dual-Head-PET für die Detektion von Rezidiven bei Patienten mit primären Larynxkarzinomen. Die Meta-Analyse schloss insgesamt 7 Studien und 180 Patienten ein. Referenzstandard war die Biopsie, ggf. kombiniert mit einer klinischen Nachbeobachtung. Die gepoolte Sensitivität lag bei 89 % [95 %-KI: 80–94 %] und die gepoolte Spezifität bei 74 % [95 %-KI: 64–83 %]. Die Resultate sind in Tabelle 62 und die gepoolten Ergebnisse sind in Tabelle 63 aufgeführt. Die Meta-Analyse berichtete über Testvergleiche zwischen der PET, CT, CT+MRT, CT oder MRT und der FLT-PET. Angaben zur Sensitivität und Spezifität lagen jedoch nur für die 1 Primärstudie mit CT als Vergleichstest vor, die im Abschnitt Technologievergleiche präsentiert wird. Es wurden keine Subgruppenanalysen in der Meta-Analyse durchgeführt.

**Zusammenfassung:** Die gepoolte Sensitivität der PET für die Detektion von Rezidiven bei Larynxkarzinomen war gut, die Spezifität war mäßig.

Tabelle 62: Resultate aus den Primärstudien der Meta-Analyse zu Kopf- und Halstumoren

Studie	Indikation	Lokalisation	Test	Pat. (n)	Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]	Referenz
Brouwer 2008	Nachweis eines Rezidivs nach Strahlentherapie	Larynx	PET	7	100 % [34-100 %]	80 % [38-96 %]	[130]
			PET	8	100 % [57-100 %]	100 % [44-100 %]	[131]
			PET	23	80 % [55-93 %]	81 % [57-93 %]	[132]
			CT	23	58 % [n. g.]	100 % [n. g.]	
			PET	8	100 % [21-100 %]	100 % [61-100 %]	[133]
			PET	13	86 % [49-97 %]	100 % [61-100 %]	[134]
			PET	38	85 % [64-95 %]	67 % [44-84 %]	[135]
			PET (dual head)	75	92 % [79-97 %]	63 % [47-77 %]	[136]

KI: Konfidenzintervall, CT: Computertomographie, n. g.: nicht genannt, Ref.: Referenz

Tabelle 63: Zusammenfassung der Resultate zur Detektion von Rezidiven bei Kopf- und Halstumoren nach Meta-Analyse

Studie	Population	Anzahl der Studien (Anzahl Pat.)	Test	Resultate			Referenz
				Sensitivität [95 %KI]	Spezifität [95 % KI]	Test für Heterogenität	
Brouwer 2008	Patienten mit Verdacht auf rezidivierendes Larynxkarzinom nach ST mit kurativer Intention	7 PS 180 Pat.	PET <sup>a</sup>	89 % [80-94 %]	74 % [64-83 %]	Q-Test SN: p > 0,73  SP: p = 0,05	[130-136]
n. g.: nicht genannt, Pat.: Patienten, PS: Primärstudien, SN: Sensitivität, SP: Spezifität, ST: Strahlentherapie a: 1 Primärstudie mit Dual-Head-Kamera							

### **Ergebnisse der Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche**

Die prospektive Primärstudie **Anzai 1996** verglich bei 12 Patienten die diagnostische Güte der PET mit derjenigen der MRT oder CT bei Verdacht auf ein Rezidiv. Die PET hatte für das Worst-Case-Szenario eine Sensitivität von 88 % [95 %-KI: 47–100 %] und eine Spezifität von 75 % [95 %-KI: 19–99 %]. Die PET hatte für das Best-Case-Szenario eine Sensitivität von 88 % [95 %-KI: 47–100 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 40–100 %]. Die Resultate der Vergleichstests sind unter dem entsprechenden Abschnitt aufgeführt.

Die prospektive Primärstudie **Chan 2006b** verglich bei 34 Patienten die diagnostische Güte der PET und MRT für die Detektion von Rezidiven. Die Sensitivität der Vollring-PET war 96 % [95 %-KI: 77–100 %] und die Spezifität 83 % [95 %-KI: 52–98 %]. Der Technologievergleich ist unter dem entsprechenden Abschnitt aufgeführt.

Die Primärstudie **De Boer 2003** untersuchte bei 6 Patienten die diagnostische Güte der Tyr-PET und der CT. Die Tyr-PET hatte eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 40–100 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 16–100 %]. Die Resultate der CT sind im Abschnitt zu den Technologievergleichen aufgeführt.

Die prospektive Primärstudie **Di Martino 2000** verglich bei 13 Patienten die diagnostische Güte der PET mit derjenigen der CT, CCDS (colour-coded Duplexsonographie, nur 8 Patienten) und Panendoskopie. Die PET hatte eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 63–100 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 48–100 %]. Die Vergleiche mit den anderen Technologien sind unter den entsprechenden Abschnitten aufgeführt.

Die Primärstudie **Kim 1998** untersuchte bei 13 Patienten die diagnostische Güte der PET im Vergleich zur konventionellen Bildgebung mit der CT oder MRT. Die Sensitivität der PET lag bei 100 % [95 %-KI: 72–100 %] und die Spezifität bei 50 % [95 %-KI: 1–99 %]. Die Resultate zum Technologievergleich befinden sich im entsprechenden Abschnitt.

Die konsekutive Primärstudie **Li 2001** untersuchte bei 38 bzw. 39 Patienten die diagnostische Güte der PET und der kombinierten CT und/oder MRT. Die PET hatte eine Sensitivität von 90 % [95 %-KI: 68–99 %] und eine Spezifität von 84 % [95 %-KI: 60–97 %]. Die Resultate des Technologievergleichs sind unter dem entsprechenden Abschnitt aufgeführt.

Die Primärstudie von **Lonneux 2000** untersuchte bei 44 Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Rezidiv die diagnostische Güte der PET und der CT+MRT. Die Sensitivität der PET war 96 % [95 %-KI: 80–100 %] und die Spezifität war 61 % [95 %-KI: 36–83 %].

Die prospektive Primärstudie von **Ng 2010** schloss 179 Patienten mit nasopharyngealem Karzinom mit hohem Risiko für Residuen oder Verdacht auf Rezidiv ein. Die Studie untersuchte die diagnostische Güte der PET/CT, MRT und der PET/CT + MRT Seite an Seite für die Detektion von Rezidiven oder Residuen pro Patient, d. h. an jeglicher Lokalisation (Lokalisation des Primärtumors, der Lymphknoten und/oder als Fernmetastasen). Die

PET/CT hatte eine patientenbasierte Sensitivität von 87 % [95 %-KI: 76-95 %] und eine Spezifität von 90 % [95 %-KI: 84-95 %]. Angaben zu den einzelnen Lokalisationen sind in Tabelle 64 zusätzlich dargestellt.

Die konsekutive Primärstudie **Rege 1994** verglich bei 17 Patienten die diagnostische Güte der Vollring-PET und MRT. Die PET hatte eine Sensitivität von 90 % [95 %-KI: 55–100 %] und eine Spezifität von 88 % [95 %-KI: 47–100 %]. Die Resultate zum Technologievergleich sind im entsprechenden Abschnitt aufgeführt.

Die Primärstudie **Yen 2009** untersuchte bei 27 Patienten die diagnostische Güte der PET/CT im Vergleich zur <sup>201</sup>Tl-SPECT/CT bei 27 Patienten mit Verdacht auf ein Rezidiv eines nasopharyngealen Karzinoms in der MRT nach Strahlentherapie oder Chemoradiotherapie. Die PET/CT hatte eine Sensitivität von 87 % [95 %-KI: 60–98 %] und eine Spezifität von 75 % [95 %-KI: 43–95 %]. Die Resultate für den Vergleich mit der SPECT/CT sind unter dem entsprechenden Abschnitt aufgeführt.

Alle Ergebnisse der Primärstudien sind in Tabelle 64 aufgeführt.

Tabelle 64: Resultate aus den Primärstudien zur Rezidivsuche bei Kopf- und Halstumoren

Studie	Indikation	Lokalisation (n)	Histologie		Test	Pat. (n)	Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]
			PEK	Andere				
Anzai 1996	Staging bei Verdacht auf ein Rezidiv	Larynx: 4 Mundhöhle: 4 UPT: 1 Parotis: 1 Hautmelanom: 1 Zungenwurzel: 1	n. g.	n. g.	Best case			
					PET	12	88 % [47-100 %]	100 % [40-100 %]
					CT oder MRT	12	75 % [35-98 %]	75 % [19-99 %]
					Worst case			
					PET	12	88 % [47-100 %]	75 % [19-99 %]
					CT oder MRT	12	25 % [3-65 %]	50 % [7 - 93 %]
Chan 2006b	Verdacht auf ein Rezidiv	Nasopharynx	n. g.	n. g.	Vollring-PET	34	96 % [77-100 %]	83 % [52-98 %]
					MRT	34	96 % [77-100 %]	75 % [43-95 %]
De Boer 2003	Verdacht auf ein Rezidiv	Larynx: Glottis: 11 Supraglottisch: 8 <sup>a</sup>	6	-	Tyr-PET	6	100 % [40-100 %]	100 % [16-100 %]
					CT	6	75 % [19-99 %]	50 % [1-99 %]
Di Martino 2000	Verdacht auf ein Rezidiv	Mundhöhle: 11 Oropharynx: 9 Larynx: 7 Hypopharynx: 6 Nasopharynx: 3 Parotis: 1 UPT: 7 Kein Malignom: 6	n. g.	n. g.	Vollring-PET	13	100 % [63-100 %]	100 % [48-100 %]
					CT	13	63 % [24-91 %]	80 % [28-99 %]
					CCDS	8	67 % [22-96 %]	100 % [16-100 %]
					Panendoskopie	13	100 % [63-100 %]	80 % [28-99 %]
					CT oder MRT	13	91 % [59-100 %]	50 % [1-99 %]

(Fortsetzung)



Tabelle 64: Resultate aus den Primärstudien zur Rezidivsuche bei Kopf- und Halstumoren (Fortsetzung)

Studie	Indikation	Lokalisation (n)	Histologie		Test	Pat. (n)	Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]
			PEK	Andere				
Kim 1998	Verdacht auf ein Rezidiv	Larynx: 4 Pharynx: 3 Zunge: 2 Speicheldrüsen: 2 Mundhöhle: 1 Paranasaler Sinus: 1	11	2	Vollring-PET	13	100 % [72-100 %]	50 % [1-99 %]
Li 2001	Verdacht auf ein Rezidiv	Zunge: 10	39	-	PET, alle Tests <sup>b</sup>	39	90 % [68-99 %]	84 % [60-97 %]
		Larynx: 5 Tonsille: 4 Nasopharyngeal: 4 Mundboden: 4 Andere: 16	38	-	CT+/-MRT, alle Tests <sup>b</sup>	38	53 % [29-76 %]	79 % [54-94 %]
Lonneux 2000	Verdacht auf ein Rezidiv	Mundhöhle: 7	n. g.	n. g.	PET <sup>c</sup>	44	96 % [80-100 %]	61 % [36-83 %]
		Oropharynx: 11 Hypopharynx: 10 Larynx: 13 Kieferhöhle: 1 Trachea: 1 UPT: 3			CT + MRT <sup>c</sup>	44	73 % [52-88 %]	50 % [26-74 %]

(Fortsetzung)

Tabelle 64: Resultate aus den Primärstudien zur Rezidivsuche bei Kopf- und Halstumoren (Fortsetzung)

Studie	Indikation	Lokalisation (n)	Histologie		Test	Pat. (n)	Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]
			PEK	Andere				
Ng 2010	Verdacht auf ein Rezidiv / Residuum	Nasopharynx: 179	n. g.	n. g.	Angaben für das komplette Staging (PT, LK und FM)			
					PET/CT	179	87 % [76-95 %]	90 % [84-95 %]
					MRT	179	91 % [80-97 %]	91 % [85-96 %]
					PET/CT + MRT	179	95 % [85-99 %]	91 % [85-96 %]
					Angaben für Primärtumoren			
					PET/CT	179	86 % [68-96 %]	96 % [92-99 %]
					MRT	179	86 % [68-96 %]	95 % [91-98 %]
					PET/CT + MRT	179	90 % [73-98 %]	97 % [92-99 %]
					Angaben für Lymphknotenmetastasen			
					PET/CT	179	80 % [59-93 %]	96 % [92-99 %]
					MRT	179	88 % [69-98 %]	97 % [93-99 %]
					PET/CT + MRT	179	96 % [80-100 %]	97 % [93-99 %]
					Angaben für Fernmetastasen			
					PET/CT	179	95 % [76-100 %]	98 % [94-99 %]
					MRT	179	95 % [76-100 %]	99 % [94-99 %]
PET/CT + MRT	179	100 % [84-100 %]	99 % [96-100 %]					
Rege 1994	Verdacht auf ein Rezidiv	Nasopharynx: 5 Zunge/Zungenwurzel: 3 Larynx: 2 Andere: 7	12	5	PET	17 <sup>c</sup>	90 % [55-100 %]	100 % [59-100 %]
					MRT mit KM	17 <sup>c</sup>	70 % [35-93 %]	57 % [18-90 %]
Rege 1994	Verdacht auf ein Rezidiv Worst-Case-Szenario	Nasopharynx: 5 Zunge/Zungenwurzel: 3 Larynx: 2 Andere: 7	12	5	PET	18 <sup>c</sup>	90 % [55-100 %]	88% [47-100 %]
					MRT mit KM	18 <sup>d</sup>	70 % [35-93 %]	50 % [16-84 %]

Tabelle 64: Resultate aus den Primärstudien zur Rezidivsuche bei Kopf- und Halstumoren (Fortsetzung)

Studie	Indikation	Lokalisation (n)	Histologie		Test	Pat. (n)	Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]
			PEK	Andere				
Rege 1994	Verdacht auf ein Rezidiv Best-Case-Szenario	Nasopharynx: 5	12	5	MRT mit KM	18	91 % [59-100 %]	100 % [59-100 %]
		Zunge/Zungenwurzel: 3 Larynx: 2 Andere: 7			MRT mit KM	18	73 % [39-94 %]	57 % [18-90 %]
Yen 2009	Verdacht auf ein Rezidiv in MRT	Nasopharynx	n. g.	n. g.	PET/CT	27	87 % [60-98 %]	75 % [43-95 %]
					201TI-SPECT/CT	27	67 % [38-88 %]	100 % [74-100 %]

KI: Konfidenzintervall, CCDS: colour-coded Duplexsonographie, CT: Computertomographie, KM: Kontrastmittel, n. g.: nicht genannt, MRT: Magnetresonanztomographie, Pat.: Patienten, PEK: Plattenepithelkarzinom, SPECT: Einzelphotonen-Emissionstomographie, UPT: unbekannter Primärtumor, Best case: alle unklaren Befunde werden den richtig positiven und richtig negativen zugeordnet, Worst case: alle unklaren Befunde werden den falsch positiven und falsch negativen zugeordnet

*kursiv: von Berichterstattem selbst berechnet*

a: Angaben beziehen sich auf die gesamte Population

b: Nicht alle Patienten hatten eine Untersuchung mit den Vergleichstests. Für die PET werden nur die Resultate der Patienten präsentiert, die den Indextest und den Vergleichstest hatten.

c: Innerhalb der Publikation gab es Inkonsistenzen bzgl. der zugrunde liegenden Vierfeldertafel. Die dargestellte diagnostische Güte basiert auf folgenden Werten: PET: TP 25, FP 7, FN 1, TN 11; CT: TP 19, FP 9, FN 7, TN 9)

d: 1 Patient „lost to follow-up“

#### 5.2.6.4.1 Technologievergleiche

##### **PET/CT+MRT vs. PET/CT**

Die prospektive Primärstudie von **Ng 2010** untersuchte bei 179 Patienten die diagnostische Güte der PET/CT und der PET/CT + MRT Seite an Seite für die Detektion von Rezidiven oder Residuen. Die PET/CT+MRT hatte eine Sensitivität von 95 % [95 %-KI: 85-99 %] und eine Spezifität von 91 % [95 %-KI: 85-96 %], die PET/CT hatte eine Sensitivität von 87 % [95 %-KI: 76-95 %] und eine Spezifität von 90 % [95 %-KI: 84-95 %]. Die Resultate für die Area under the curve (AUC) lag für PET/CT + MRT bei 0,952 und für die PET/CT bei 0,924. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ( $p = 0,11$ ).<sup>3</sup>

**Zusammenfassung:** Die PET/CT + MRT hatte eine etwas höhere Sensitivität als die PET/CT alleine, bei ähnlicher Spezifität. Die Resultate für die AUC unterscheiden sich nicht statistisch signifikant.

##### **PET/CT+MRT vs. MRT**

Die prospektive Primärstudie von **Ng 2010** verglich bei 179 Patienten die diagnostische Güte der PET/CT + MRT Seite an Seite mit der MRT alleine für die Detektion von Rezidiven oder Residuen. Die PET/CT+MRT hatte eine Sensitivität von 95 % [95 %-KI: 85-99 %] und eine Spezifität von 91 % [95 %-KI: 85-96 %]. Die MRT hatte eine Sensitivität von 91 % [95 %-KI: 80-97 %] und eine Spezifität von 91 % [95 %-KI: 85-96 %]. Die AUC betrug für PET/CT + MRT 0,952 und für die MRT 0,929. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ( $p = 0,22$ ).<sup>3</sup>

**Zusammenfassung:** Die PET/CT+MRT hatte eine geringfügig höhere Sensitivität als die MRT alleine bei gleicher Spezifität. Der Unterschied in der AUC war nicht statistisch signifikant.

##### **PET/CT vs. MRT**

Die prospektive Primärstudie von **Ng 2010** untersuchte bei 179 Patienten die diagnostische Güte der PET/CT und der MRT für die Detektion von Residuen oder Rezidiven. Die PET/CT hatte eine Sensitivität von 87 % [95 %-KI: 76-95 %] und eine Spezifität von 90 % [95 %-KI: 84-95 %]. Die hochauflösende MRT (3-Tesla-Gerät) hatte eine Sensitivität von 91 % [95 %-KI: 80-97 %] und eine Spezifität von 91 % [95 %-KI: 85-96 %]. Die AUC betrug für PET/CT 0,924 und für die MRT 0,929. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ).<sup>3</sup>

**Zusammenfassung:** Die PET/CT hatte eine geringfügig niedrigere Sensitivität und etwa gleich hoher Spezifität wie die hochauflösende MRT. Der Unterschied in der AUC war nicht statistisch signifikant.

---

<sup>3</sup> Diese Angaben beziehen sich alle auf alle Lokalisationen (Primärtumor, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen), die Ergebnisse für die einzelnen Lokalisationen sind in Tabelle 64 dargestellt.

### **PET/CT vs. 201TI SPECT/CT**

Die Primärstudie **Yen 2009** untersuchte bei 27 Patienten die diagnostische Güte der PET/CT im Vergleich zur 201TI-SPECT/CT. Die PET/CT hatte eine Sensitivität von 87 % [95 %-KI: 60–98 %] und eine Spezifität von 75 % [95 %-KI: 43–95 %]. Die SPECT/CT hatte eine Sensitivität von 67 % [95 %-KI: 38–88 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 74–100 %].

**Zusammenfassung:** Die Sensitivität der PET/CT war höher und die Spezifität niedriger als die der SPECT/CT. Die Konfidenzintervalle waren jedoch breit und überlappten sich jeweils.

### **PET vs. Kombination aus CT und/oder MRT**

In diesem Abschnitt werden Studien, die die PET mit einer Kombination aus CT und/oder MRT verglichen, zusammengefasst. Die Ergebnisse von Studien, die die PET mit CT oder MRT als Einzeltests verglichen, werden in weiteren Abschnitten separat zusammengefasst.

Die prospektive Primärstudie **Anzai 1996** verglich bei 12 Patienten die diagnostische Güte für die Detektion von Rezidiven der PET mit derjenigen der MRT oder CT. Die Autoren berichteten über unklare Befunde für die Beurteilung der MRT und CT, die einmal alle als richtig und einmal alle als falsch gewertet wurden. Die PET hatte für das Worst-Case-Szenario eine Sensitivität von 88 % [95 %-KI: 47–100 %] und eine Spezifität von 75 % [95 %-KI: 19–99 %]. Für das Worst-Case-Szenario hatte die MRT/CT eine Sensitivität von 25 % [95 %-KI: 3–65 %] und eine Spezifität von 50 % [95 %-KI: 7–93 %]. Die PET hatte für das Best-Case-Szenario eine Sensitivität von 88 % [95 %-KI: 47–100 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 40–100 %]. Beim Best-Case-Szenario hatte die MRT/CT eine Sensitivität von 75 % [95 %-KI: 35–98 %] und eine Spezifität von 75 % [95 %-KI: 19–99 %]. Die PET hatte somit für beide Definitionen eine höhere Sensitivität und Spezifität als die MRT oder CT, aber die Konfidenzintervalle waren extrem breit und überlappten sich erheblich.

Die Primärstudie **Kim 1998** untersuchte bei 13 Patienten die diagnostische Güte der PET im Vergleich zur konventionellen Bildgebung mit der CT oder MRT. Es ist unklar, wie viele Patienten mit der CT und wie viele mit der MRT untersucht wurden. Die Sensitivität der PET lag bei 100 % [95 %-KI: 72–100 %] und die Spezifität bei 50 % [95 %-KI: 1–99 %]. Die Sensitivität der CT oder MRT lag bei 91 % [95 %-KI: 59–100 %] und die Spezifität bei 50 % [95 %-KI: 1–99 %]. Die PET und die konventionelle Bildgebung hatten die gleiche Spezifität, aber die Sensitivität der PET war etwas höher, wobei die breiten Konfidenzintervalle sich weit überlappten.

Die konsekutive Primärstudie **Li 2001** untersuchte bei 39 bzw. 38 Patienten die diagnostische Güte sowohl der PET als auch der Kombination aus CT und/oder MRT. Die PET hatte eine Sensitivität von 90 % [95 %-KI: 68–99 %] und eine Spezifität von 84 % [95 %-KI: 60–97 %]. Die CT und/oder MRT hatten eine Sensitivität von 53 % [95 %-KI: 29–76 %] und eine

Spezifität von 79 % [95 %-KI: 54–94 %]. Die PET hatte eine höhere Sensitivität und vergleichbare Spezifität wie die CT und/oder MRT bei breiten Konfidenzintervallen.

Die Primärstudie von **Lonneux 2000** untersuchte bei 44 Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Rezidiv die diagnostische Güte der PET und der CT+MRT. Die Sensitivität der PET war 96 % [95 %-KI: 80-100 %] und die Spezifität war 61 % [95 %-KI: 36- 83 %]. Die CT+MRT hatte eine Sensitivität von 73 % [95 %-KI: 52-88 %] und eine Spezifität von 50 % [95 %-KI: 26-74 %]. Die PET hatte eine höhere Sensitivität und Spezifität als die CT + MRT. Die Konfidenzintervalle waren aber zum Teil sehr breit und überlappten sich deutlich.

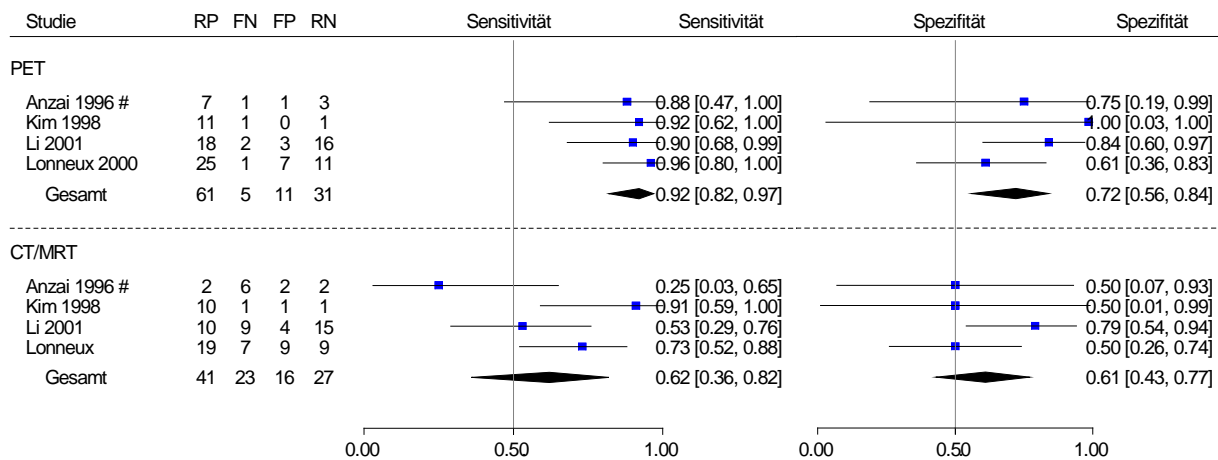
### Univariate Meta-Analyse

Die 4 Studien zum Technologievergleich der PET mit der Kombination aus CT und/oder MRT wurden in univariaten Meta-Analysen gepoolt (Abbildung 3), da eine bivariate Meta-Analyse aufgrund der kleinen Patientenzahlen und der hohen Resultate zur diagnostischen Güte nicht durchführbar war. Im Worst-Case Szenario (unklare Befunde werden als falsche Diagnose angesehen) hatte die PET eine gepoolte Sensitivität von 92 % [95 %-KI: 81,56–96,52 %;  $I^2$ : 0 %] und eine gepoolte Spezifität von 72 % [95 %-KI: 55,90–83,60 %;  $I^2$ : 0 %] und die kombinierte CT und/oder MRT hatte eine gepoolte Sensitivität von 62 % [95 %-KI: 36,15–82,42 %;  $I^2$ : 66 %] und eine gepoolte Spezifität von 61 % [95 %-KI: 42,73–77,10 %;  $I^2$ : 17 %] (siehe Abbildung 3). Obwohl bei der Meta-Analyse der Sensitivität der kombinierten CT und/oder MRT die Ergebnisse der Studien die prospektiv festgelegte Grenze für Heterogenität überschritten ( $I^2$ = 66 %,  $p$ =0,032), wurde aufgrund der homogenen Ergebnisse zu den übrigen 3 Meta-Analysen eine Ausnahme zu dem in Abschnitt 4.5 definierten Vorgehen gemacht und alle gemeinsamen Schätzer dargestellt.

Beim Best-Case-Szenario (unklare Befunde werden als richtige Diagnose angesehen) hatte die PET eine gepoolte Sensitivität von 92 % [95 %-KI:81,56–96,52 %;  $I^2$ : 0 %] und eine gepoolte Spezifität von 73 % [95 %-KI: 56,78–84,99 %;  $I^2$ : 3 %] und die kombinierte CT und/oder MRT eine gepoolte Sensitivität von 70 % [95 %-KI: 52,40–83,19 %;  $I^2$ : 36 %] und eine gepoolte Spezifität von 64 % [95 %-KI: 45,54–79,64 %;  $I^2$ : 17 %].

**Zusammenfassung:** In der Meta-Analyse der Studien zu PET versus Kombination aus CT und/oder MRT hatte die PET sowohl beim Worst-Case- als auch beim Best-Case-Szenario eine höhere gepoolte Sensitivität und Spezifität als die konventionelle Bildgebung. Die Konfidenzintervalle der gepoolten Sensitivitäten der PET und der konventionellen Bildgebung überlappen sich geringfügig. Die Konfidenzintervalle der gepoolten Spezifitäten der PET und der kombinierten CT und/oder MRT überlappen sich deutlich. Die Ergebnisse für die Sensitivität der PET sind nach dem Pooling genau, die anderen Ergebnisse jedoch mäßig ungenau bis sehr ungenau.

Rezidive  
 unterteilt nach Verfahren



# Worstcase-Betrachtung

Abbildung 3: Meta-Analyse: Rezidive, direkter Vergleich PET versus CT/MRT

### PET vs. MRT

Die prospektive Primärstudie **Chan 2006b** verglich die diagnostische Güte der PET und MRT bei 34 Patienten mit nasopharyngealem Karzinom. Die Sensitivität der PET war 96 % [95 %-KI: 77–100 %] und die Spezifität 83 % [95 %-KI: 52–98 %]. Die MRT hatte eine Sensitivität von 96 % [95 %-KI: 77–100 %] und eine Spezifität von 75 % [95 %-KI: 43–95 %]. Die PET hatte bei gleich hoher Sensitivität eine höhere Spezifität. Die Konfidenzintervalle waren sehr breit und überlappten sich.

Die konsekutive Primärstudie **Rege 1994** verglich die diagnostische Güte der Vollring-PET und MRT. Bei den 17 Patienten mit eindeutigen Referenzstandard hatte die PET eine Sensitivität von 90 % [95 %-KI: 55–100 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 59–100 %]. Die MRT hatte eine Sensitivität von 70 % [95 %-KI: 35–93 %] und eine Spezifität von 57 % [95 %-KI: 18–90 %]. Um zu erfassen, welchen Einfluss auf das Gesamtergebnis der 1 Patient mit dem unklaren Referenzstandard hat, lässt sich eine Sensitivitätsanalyse durchführen. Wertet man das unklare Ergebnis als Rezidiv, so steigt die Sensitivität von beiden Technologien (PET 91 % [95 %-KI: 59–100 %], MRT 73 % [95 %-KI: 39–94 %]). Wertet man das Outcome als Heilung, sinkt die Spezifität der PET auf 88 % [95 %-KI: 47–100 %] und die der MRT auf 50 % [95 %-KI: 16–84 %]. Die PET hatte eine höhere Sensitivität und Spezifität verglichen mit der MRT, aber die Konfidenzintervalle waren breit und überlappten sich.

**Zusammenfassung:** 2 Studien verglichen die diagnostische Güte der PET mit der von derjenigen der MRT. In 1 Studie hatte die PET die höhere Sensitivität und Spezifität und in 1 war die Spezifität höher bei gleich hoher Sensitivität. Tendenziell war die Spezifität der PET daher etwas besser, aber die Konfidenzintervalle waren zum Teil extrem breit und überlappten sich.

### **PET vs. CT**

In der Meta-Analyse **Brouwer 2008** verglich eine Primärstudie mit 23 Patienten die PET (Sensitivität von 80 % [95 %-KI: 55–93 %], Spezifität von 81 % [95 %-KI: 57–93 %]) mit der CT (Sensitivität von 58 % und Spezifität von 100 %). In der Meta-Analyse lagen für die diagnostische Güte der CT keine Angaben zu den Konfidenzintervallen der Punktschätzer vor. Während die PET eine gute Sensitivität und Spezifität hatte, war die Sensitivität der CT niedrig, die Spezifität dafür aber sehr hoch. Die Punktschätzer der Sensitivität der CT lagen im Konfidenzintervall der Sensitivität der PET. Höchstwahrscheinlich überlappten sich auch die Konfidenzintervalle der Spezifität der PET und CT, aber die Angaben fehlen.

Die prospektive Primärstudie **Di Martino 2000** aus der Ergänzungsrecherche verglich bei 13 Patienten die diagnostische Güte der PET und CT. Die PET hatte eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 63–100 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 48–100 %]. Die CT hatte eine niedrigere Sensitivität von 63 % [95 %-KI: 24–91 %] und eine Spezifität von 80 % [95 %-KI: 28–99 %]. Die PET hatte eine höhere Sensitivität und Spezifität als die CT. Die Konfidenzintervalle waren jedoch extrem breit und überlappten sich.

**Zusammenfassung:** Jeweils 1 Primärstudie aus der Meta-Analyse **Brouwer 2008** und aus der Ergänzungsrecherche (**Di Martino 2000**) verglich die diagnostische Güte der PET mit der der CT. In beiden Primärstudien hatte die PET die höhere Sensitivität. In der Studie aus der Meta-Analyse hatte die PET dagegen die niedrigere Spezifität als die CT und in der kleineren Studie **Di Martino 2000** war die Spezifität höher. Beide Studien waren jedoch klein und, soweit beurteilbar, überlappten sich die Konfidenzintervalle jeweils.

### **Tyr-PET vs. CT**

Die Primärstudie **De Boer 2003** untersuchte bei 6 Patienten die diagnostische Güte der Tyr-PET und der CT. Die Tyr-PET hatte eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 40–100 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 16–100 %]. Die Sensitivität der CT lag bei 75 % [95 %-KI: 19–99 %] und die Spezifität bei 50 % [95 %-KI: 1–99 %].

**Zusammenfassung** Die Tyr-PET hatte in 1 Studie mit 6 Patienten eine höhere Sensitivität und Spezifität als die CT, aber die Konfidenzintervalle waren z. T. extrem breit und überlappten sich.

### **PET vs. CCDS**

Die prospektive Primärstudie **Di Martino 2000** untersuchte die diagnostische Güte der PET bei 13 Patienten und bei 8 Patienten mit CCDS (colour-coded Duplexsonographie). Die PET hatte eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 63–100 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 48–100 %]. Die CCDS hatte eine Sensitivität von 67 % [95 %-KI: 22–96 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 16–100 %].



**Zusammenfassung:** In 1 Primärstudie hatte die PET eine höhere Sensitivität bei gleich hoher Spezifität wie die CCDS. Die Konfidenzintervalle waren jedoch extrem breit und überlappten sich stark.

### **PET vs. Panendoskopie**

Die prospektive Primärstudie **Di Martino 2000** verglich bei 13 Patienten die diagnostische Güte der PET mit der der Panendoskopie. Die PET hatte eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 63–100 %] und eine Spezifität von 100 % [95 %-KI: 48–100 %]. Die Panendoskopie hatte eine Sensitivität von 100 % [95 %-KI: 63–100 %] und eine Spezifität von 80 % [95 %-KI: 28–99 %].

**Zusammenfassung:** In einer kleinen Primärstudie hatten die PET und die Panendoskopie eine gleich hohe Sensitivität bei höherer Spezifität der PET. Die Konfidenzintervalle überlappten sich stark.

### **Zusammenfassung der Ergebnisse der Technologievergleiche**

Die Meta-Analyse von Brouwer 2008 und die 10 Primärstudien zur Fragestellung Rezidiv berichteten über 10 verschiedene Technologievergleiche. Für die Vergleiche PET/CT vs. MRT, PET/CT+MRT vs. MRT, PET/CT+MRT vs. PET/CT, PET vs. CCDS, PET vs. Panendoskopie, PET/CT vs. 201TI SPECT/CT und den Vergleich Tyr-PET vs. CT waren jeweils nur Angaben aus 1 Studie vorhanden. Für den Vergleich PET vs. MRT und/oder CT lagen Angaben aus 4 Studien, für den Vergleich PET vs. MRT und PET vs. CT jeweils Angaben aus 2 Studien vor. Beim Vergleich PET vs. kombinierte CT und/oder MRT zeigte sich eine höhere Sensitivität der PET bei geringer Überlappung der Konfidenzintervalle. Bei allen anderen Technologievergleichen war eine Aussage zur Überlegenheit der PET bzw. PET/CT aufgrund der breit überlappenden Konfidenzintervalle nicht möglich.

#### **5.2.6.4.2 Sensitivitätsanalysen der Studien zum Nachweis von Rezidiven**

In der Meta-Analyse **Brouwer 2008** und in der Meta-Analyse der Studien aus der Ergänzungsrecherche wurden aufgrund der kleinen Anzahl von Primärstudien keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### **5.2.6.4.3 Subgruppenanalysen der Studien zum Nachweis von Rezidiven**

In der Meta-Analyse von **Brouwer 2008** und in der Meta-Analyse der Ergänzungsrecherche wurden aufgrund der kleinen Anzahl an Primärstudien keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

### 5.2.7 Ergebnisse zu Managementänderungen bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren

Die für die einzelnen Fragestellungen eingeschlossenen Studien enthielten teilweise auch Ergebnisse zu Managementänderungen, die durch die PET oder PET/CT verursacht wurden.

Unter allen eingeschlossenen Studien lieferten 8 Studien Daten zu Managementänderungen. Hierbei handelt es sich um 1 Nutzenstudie und 7 Studien zur diagnostischen Güte, 1 Studie (**Wong 1996**) berichtete diese Informationen für 2 Fragestellungen: Therapieansprechen und Rezidivdiagnostik.

Diese Informationen sollen an dieser Stelle ergänzend dargestellt werden; es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass eine Interpretation dieser Daten nur bedingt möglich ist, da nach diesen Informationen nicht systematisch gesucht wurde.

Tabelle 65 beschreibt die Managementänderungen in diesen Studien. Insgesamt wurde das Management bei 5 bis 100 % der Patienten einer Studie aufgrund der PET-Informationen geändert. Die Managementänderungen führten zum Beispiel zu einer Reduktion der Behandlung oder Diagnostik oder zu zusätzlichen Therapien. Bei **Teknos 2001** z. B. konnte 2 Patienten eine Operation erspart werden, bei **Ng 2008** erhielten 4 Patienten aufgrund der PET-Befunde eine palliative Chemotherapie und 4 Patienten eine zusätzliche Behandlung. In der Studie **Yen 2005** wurde bei 2 % der Patienten in der Interventionsgruppe (1/51 Pat.) eine Fernmetastase entdeckt und eine Managementänderung vorgenommen (d.h. eine als aussichtslos wahrgenommene Operation wurde vermieden). Bei 3 Patienten (6 %) wurde aufgrund der PET fälschlicherweise die Ausdehnung der Neck Dissection vergrößert. In der Studie **Lonneux 2000** wurden theoretische Managementänderungen retrospektiv erhoben. Hier wurde, ausgehend von den Ergebnissen des Referenzstandards berichtet, bei welchen Patienten eine Panendoskopie nicht notwendig gewesen wäre.

Eine Aussage über den Nutzen dieser Managementänderungen für den Patienten ist nicht möglich.

Tabelle 65: Angaben zu Managementänderungen in den eingeschlossenen Studien zu Kopf- und Halstumoren

Studie	Patienten mit Managementänderung (%)	Reduzierte Behandlung/ Diagnostik (%)	Vermeidung von Operationen (%)	Änderung des bisherigen Vorgehens zu palliativer Behandlung (%)	Zusätzliche Behandlung / Diagnostik (%)
<b>Staging Primärtumor</b>					
Wong 1996	5 (42 %)				
Yen 2005	3 (6 %)				
<b>Staging Fernmetastasen</b>					
Ng 2008	8 (5 %) <sup>a</sup>			4 (3 %) <sup>b</sup>	4 (3 %)
Teknos 2001	2 (17 %)		2 (17 %)		
<b>Therapieansprechen</b>					
Chan 2006b	37 (28 %)	18 (14 %)		2 (2 %) <sup>c</sup>	17 (13 %)
Kitagawa 2003	23 (100 %)	15 (65 %) <sup>d</sup>	8 (35 %)		
Wang 2009	16 (36 %)	11 (25 %) <sup>e</sup>		5 (11 %) <sup>f</sup>	
Wong 1996	2 (18 %)				
<b>Detektion von Rezidiven</b>					
Lonneux 2000 <sup>g</sup>	6 (16 %)	6 (16 %)			
<p>a: Die Managementänderung ist nur in 8/21 Fällen allein auf die PET zurückzuführen, in den anderen Fällen (n=13) lagen die Ergebnisse von beiden Tests (PET und MDCT) der Änderung zugrunde.  b: palliative Chemotherapie  c: Änderung des Follow-ups  d: reduzierte Operation  e: bei 8 Pat. keine Biopsie, bei 3 Pat. keine Neck Dissection  f: Änderung von kurativer Behandlung zu palliativer Behandlung  g: Die Managementänderungen wurden nur fakultativ und retrospektiv beurteilt.</p>					

### 5.3 Ergebnisse zu unbekanntem Primärtumor

Es fanden sich keine Nutzenstudien, Meta-Analysen oder Primärstudien zur diagnostischen Güte, welche das Staging bei unbekanntem Primärtumor gesamthaft untersuchten.

#### 5.3.1 Eingeschlossene Studien zur Detektion bei unbekanntem Primärtumoren

Es fanden sich keine Nutzenstudien zur Fragestellung Detektion des Primärtumors bei unbekanntem Primärtumor.

Für die Bewertung der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT fanden sich in der Literatursuche 2 Meta-Analysen und in der Ergänzungsrecherche 1 Primärstudie. In Tabelle 66 wird eine Übersicht über die eingeschlossenen Studien mit den untersuchten diagnostischen Tests präsentiert.

Tabelle 66: Übersicht über die eingeschlossenen Studien zur Fragestellung PET bzw. PET/CT bei unbekanntem Primärtumor

Technologien	PET/CT	PET
<b>Studien</b>		
<b>Nutzenstudien</b>		
Keine		
<b>Evidenzsynthesen</b>		
Delgado 2003		X
Kwee 2009	X	(X) <sup>a</sup>
<b>Primärstudien</b>		
Silva 2007		X
CT: Computertomographie, Evidenzsynthesen: Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten a: Vergleich erfolgte nur deskriptiv		

#### 5.3.2 Studiencharakteristika der Studien zur Detektion des Primärtumors

##### Evidenzsynthesen

Es fanden sich 2 Meta-Analysen (**Delgado 2003**, **Kwee 2009**) zur Fragestellung Detektion des Primärtumors bei unbekanntem Primärtumor. Die Definition eines unbekanntem Primärtumors besagt, dass nach der Abklärung mit konventioneller Diagnostik der Primärtumor nicht identifiziert werden kann. Die beiden Meta-Analysen schlossen jedoch – wie auch der vorliegende Bericht – auch Studien ein, bei denen keine komplette Abklärung mit der konventionellen Diagnostik vor der PET- bzw. PET/CT-Untersuchung erfolgt war. Beide Meta-Analysen präsentieren separate Ergebnisse für die Patienten mit kompletter diagnostischer Abklärung und diejenigen mit inkompletter diagnostischer Abklärung. Die

Primärstudien in den beiden Meta-Analysen überlappen sich nicht. Vergleichstests untersuchten die Meta-Analysen nicht. Die Studiencharakteristika der Meta-Analysen sind in Tabelle 67 aufgeführt.

### **Primärstudien aus den Meta-Analysen**

Die 2 eingeschlossenen Meta-Analysen **Delgado 2003** und **Kwee 2009** enthielten sowohl prospektive als auch retrospektive Primärstudien. In beiden Meta-Analysen wurden sowohl Patienten mit zervikaler als auch extrazervikaler Erstmanifestation des Primärtumors eingeschlossen. Die Meta-Analysen berichteten nicht, ob die Patientenrekrutierung in den Primärstudien konsekutiv erfolgte. Das Setting (z. B. welche Abteilung im Krankenhaus), in dem rekrutiert wurde, ist unklar.

Die Meta-Analyse **Delgado 2003** untersuchte die Vollring-PET bei Patienten mit unbekanntem Primärtumor. Die Meta-Analyse schloss 15 Studien mit 302 Patienten, von denen 298 für die Meta-Analyse relevant waren, ein. In 6 Primärstudien (98 Patienten) hatten die Patienten zervikale Lymphknotenmetastasen, in 1 Studie (4 Patienten) extrakraniale Kopf- und Halstumoren bei unbekanntem Primärtumor, in 1 Studie (31 Patienten) intrakranielle Metastasen und in 7 Studien mit 165 Patienten fehlten die Angaben. Bei 3 Studien mit 47 Patienten wurde festgehalten, dass es sich histologisch um Plattenepithelkarzinome handelte. Angaben zu der Histologie in den anderen Studien fehlen.

Die Autoren der Meta-Analyse unterschieden verschiedene Studientypen. Der erste Studientyp schloss Patienten ein, bei denen alle durchgeführten diagnostischen Tests inklusive CT und/oder MRT den Primärtumor nicht nachweisen konnten (9 Studien, 195 Patienten). Der zweite Studientyp untersuchte die PET mit der CT oder MRT als Vergleichstest. Diese Patienten waren vor der PET-Untersuchung mit einer Reihe von Tests abgeklärt worden, welche die Vergleichstests nicht beinhaltete (6 Studien, 103 Patienten). Die konventionelle Diagnostik bestand hierbei aus folgenden Tests: Anamnese und komplette klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen, endoskopische Abklärung, radiologische oder isotopische Untersuchungen (außer PET, CT, MRT), evtl. chirurgische Exploration, Biopsie oder Feinnadelaspiration von verdächtigen Läsionen.

Eine zweite Unterteilung trennte die Primärstudien je nach Ausdehnung der PET-Untersuchung: Ganzkörper-PET (10 Studien, 219 Patienten) oder regionale PET des Kopf-Hals- und Thoraxbereiches (5 Studien, 79 Patienten).

Die Meta-Analyse **Kwee 2009** zur PET/CT bei unbekanntem Primärtumor schloss insgesamt 11 Studien mit 433 Patienten ein. In 4 Studien waren nur Patienten mit zervikaler Erstmanifestation eingeschlossen worden, in 6 Studien fanden sich Patienten mit extrazervikalen, zervikalen oder extrazervikalen und zervikalen Erstmanifestationen des Primärtumors. 1 Studie machte keine Angaben bezüglich der Lokalisation des Erstbefundes. In den 4 Studien mit Patienten mit zervikaler Erstmanifestation hatten 79 % der Patienten ein Plattenepithelkarzinom. In den Studien mit sonstigen Erstmanifestationen war das Adeno-

karzinom (34 % der Patienten) am häufigsten, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom (17 % der Patienten). In 2 Studien waren die Patienten vor der Diagnosestellung eines unbekanntes Primärtumors komplett abgeklärt worden, in 9 Studien inkomplett. Tabelle 67 beschreibt die Studiencharakteristika der eingeschlossenen Primärstudien.

Tabelle 67: Studiencharakteristika der Meta-Analysen und der darin eingeschlossenen Primärstudien zu unbekanntem Primärtumor

Studie	PS	Eingeschlossene Studien	Index- und Vergleichstest	Referenzstandard	Abklärung der UPT-Diagnose vor Indextest	Lokalisation der Erstmanifestation, Histologie	Ref.
Delgado 2003	15	8 prospektiv, 4 retrospektiv, 3 Studien unklares Studiendesign Anzahl Pat.: 302, davon 298 in die MA eingeschlossen  m/w: 131/58 (n. g. in 7 Studien [107 Pat.], unvollständige Angaben für 2 Pat. in 1 Studie)	<b>Indextest</b> Vollring-PET <sup>a</sup> Ganzkörper-PET: 10 Studien (219/298 Pat.) PET vom Kopf-Hals-Bereich: 5 Studien (79/298 Pat.) <b>Vergleichstest</b> diagnostische Güte von Vergleichstests wird nicht berichtet	Alle Studien verwendeten eine histopathologische Bestätigung (Biopsie oder Resektat). Falls eine histologische Bestätigung nicht möglich gewesen wäre, wäre auch eine Bildgebung oder klinische Nachbeobachtung als Referenzstandard akzeptiert worden.	UPT-Diagnose nach kompletter Abklärung (inklusive CT und/oder MRT, Typ I): 9 Studien (195/298 Pat.) UPT-Diagnose vor Abklärung mit CT/MRT (Typ II): 6 Studien (103/298 Pat.)	zervikal (6 Studien, 98 Pat.) extrakranial (1 Studie, 4 Pat.) intrakranial (1 Studie, 31 Pat.) nicht genannt (7 Studien, 165 Pat.) <b>Histologie</b> in 3/6 Studien mit zervikaler Erstmanifestation, 47 Pat. nur PEK	[86,105,139-151]

(Fortsetzung)

Tabelle 67: Studiencharakteristika der Meta-Analysen und der darin eingeschlossenen Primärstudien zu unbekanntem Primärtumor (Fortsetzung)

Studie	PS	Eingeschlossene Studien	Index- und Vergleichstest	Referenzstandard	Abklärung der UPT-Diagnose vor Indextest	Lokalisation der Erstmanifestation, Histologie	Ref.
Kwee 2009	11	8 retrospektiv, 3 unklares Studiendesign Anzahl Pat.: 433  m/w: 205/124 (n. g. in 2 Studien [104 Pat.])	<b>Indextest</b> PET/CT Ganzkörper PET/CT: 2 Studien In den restlichen 9 Studien wurde mindestens der Bereich Schädelbasis bis Leiste oder Hals bis Becken untersucht. <b>Vergleichstest</b> keine Vergleichstests untersucht	Histopathologische Bestätigung (Biopsie oder Resektat). Falls keine histologische Bestätigung möglich war wurde als Referenzstandard auch eine weitere Bildgebung oder klinische Nachbeobachtung akzeptiert.	Komplett: <sup>b</sup> 2 Studien (89 Pat.) Inkomplett: 9 Studien (44 Pat.)	zervikal und/oder extrazervikal: 6 Studien (274 Pat.) nur zervikal: 4 Studien (120 Pat.) n. g.: 1 Studie (38 Pat.) <b>Histologie</b> in 4 Studien mit zervikaler Erstmanifestation: 95/120 Pat. (79 %) PEK in den übrigen 7 Studien (313 Pat.): 34 % der Pat. Adeno-Ca, 17 % PEK, 11 % anaplast. Ca, undiff. Ca 6 %, Rest undefinierte Karzinome, n. g. und verschiedene Histologien	[152-162]
<p>CT: Computertomographie, DPB: direkte Panendoskopie mit Biopsie, m/w: männlich/weiblich, MA: Meta-Analyse, MRT: Magnetresonanztomographie, n. g.: nicht genannt, Pat.: Patienten, PEK: Plattenepithelkarzinom, PS: Primärstudien, Ref.: Referenz, UPT: unbekannter Primärtumor</p> <p>a: Angabe aus Autorenanfrage</p> <p>b: Patienten mit histologisch nachgewiesenem metastatischem Tumor galten als komplett abgeklärt, wenn die folgenden Untersuchungen den Primärtumor nicht nachweisen konnten: Anamnese, klinische Untersuchung, Blutbild, biochemische Basislaboruntersuchung, Urinuntersuchung, Stuhluntersuchung auf Blut, Immunohistochemie mit spezifischen Markern wie auch Bildgebung mit Röntgen des Thorax, CT des Thorax, Abdomens und Beckens oder Mammographie und MRT in manchen Fällen.</p>							



### **Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche**

Die Primärstudie **Silva 2007** untersuchte die Vollring-PET bei 25 Patienten mit Halsmetastasen eines Plattenepithelkarzinoms mit unbekannter Lokalisation des Primärtumors. Vor Einschluss in die Studie hatte eine umfassende klinische Abklärung mit einer Untersuchung in Narkose und Biopsie des Nasopharynx, der Tonsillen und der Zungenbasis stattgefunden. Eine konventionelle Bildgebung mit CT oder MRT wurde bei allen Patienten durchgeführt. Angaben zur Verblindung fehlen. Referenzstandard war die Histologie und/oder die Nachbeobachtung. Weitere Angaben zum Studiendesign und zur Studienpopulation finden sich in Tabelle 68, Tabelle 69, Tabelle 70 und Tabelle 71.

Tabelle 68: Studiencharakteristika der Primärstudie zu unbekanntem Primärtumor

Studie, Land	Studiendesign, Art der Rekrutierung, Zeitraum der Rekrutierung	Studienziel	Zielkriterium
Silva 2007, Großbri- tannien	n. g. n. g. 1999-2003	Untersuchung der diagnostischen Güte der PET bei der Primärtumorsuche bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom Metastasen im Kopf-Hals-Bereich	Diagnostische Güte
n. g.: nicht genannt			

Tabelle 69: Untersuchte diagnostische Tests und Referenzstandards der eingeschlossenen Primärstudie zu unbekanntem Primärtumor aus der Ergänzungsrecherche

Studie	Indextest	Vergleichstest	Referenzstandard
Silva 2007	Vollring-PET, Marker: 18-FDG Unklar, ob ganzer Körper oder nur Kopf-Hals-Bereich untersucht wurde	-	Histologie und/oder klinische Nachbeobachtung (Range 10-64 Monate) <sup>a</sup>
a: Angaben zur Dauer der Nachbeobachtung liegen nur für Patienten mit negativer PET vor			

Tabelle 70: Kriterien für die Beurteilung des PET-Scans in der Primärstudie zu unbekanntem Primärtumor aus der Ergänzungsrecherche

Studie	Indextest	Beurteilungskriterium für den Indextest
Silva 2007	Vollring-PET	SUV und qualitativer Grenzwert nicht genannt
SUV: Standardized Uptake Value		

Tabelle 71: Charakterisierung der Patienten in der Primärstudie zu unbekanntem Primärtumor aus der Ergänzungsrecherche

Studie	Anzahl Pat. (Pat. mit Indextest)	Def. UPT	M /F (n)	Alter in Jahren Median (Range)	Histologie (n)		Primärtumorstadium (n)				Lokalisation der Erstmanifestation	Therapie (n)
					PEK	Andere	I	II	III	IV		
Silva 2007	25 (25)	UPT trotz CT oder MRT	n. g.	n. g.	25	-	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Halsmetastasen	n. g.

CT: Computertomographie, M/F: Männer/Frauen, MRT: Magnetresonanztomographie, n. g.: nicht genannt, Pat.: Patienten, PEK: Plattenepithelkarzinom, UPT: unbekannter Primärtumor

### **5.3.3 Studien- und Publikationsqualität der Studien zur Detektion des Primärtumors**

#### **Studienqualität der Meta-Analyse**

Die Bewertung der Studienqualität der Primärstudien erfolgte in der Meta-Analyse **Kwee 2009** mit QUADAS, während **Delgado 2009** eine Reihe von verschiedenen Instrumenten benutzte, welche die meisten QUADAS-Kriterien abdeckte. Die Meta-Analysen präsentierten tabellarisch die Resultate der methodischen Bewertung. Beide Meta-Analysen führten eine univariate Meta-Analyse für die Berechnung der diagnostischen Güte durch. Eine detaillierte Aufstellung der Methodik der beiden Meta-Analysen und ihrer Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 72.

Tabelle 72: Methodik der Meta-Analysen zur Detektion des Primärtumors bei unbekanntem Primärtumor

Studie	Methodik der Evidenzsynthese	Methodik der Meta-Analyse
Delgado 2003	<p>Bewertung der methodischen Qualität der Primärstudien nach modifizierten Kriterien von Huebner et al. [163] und Gould [164] durch einen Reviewer. Studien mit hoher bzw. adäquater oder niedriger Qualität waren Studien, bei denen &gt; 70 % bzw. &lt; 70 % der Items mit „A“ (=adäquate Einhaltung der Kriterien) bewertet wurden. Die Beurteilung der technischen Qualität der 18F-FDG-PET-Untersuchung basierte auf den Leitlinien der Society of Nuclear Medicine [165]. Der Grad der Evidenz und Übertragbarkeit wurde nach Kent und Larson von 2 Reviewern beurteilt [166]. Den Einfluss der PET auf das Patientenmanagement beurteilten 2 Reviewer nach Fryback und Thornbury [40].</p> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patienten mit unbekanntem Primärtumor</li> <li>▪ Untersuchung mit 18-FDG-PET für die Primärtumorsuche</li> <li>▪ Mindestens 4 Patienten mit unbekanntem Primärtumor pro Studie</li> <li>▪ Berechnung der Sensitivität und Spezifität für die Identifikation des Primärtumors möglich</li> <li>▪ In Studien mit gemischten Populationen nur Einschluss der Daten zu Patienten mit UPT</li> <li>▪ Keine Einschränkung der Sprache</li> <li>▪ Abstracts von MEDLINE oder Kongressen mit klarem Studienziel und klarer Methodik sowie klaren Resultaten zur Sensitivität und Spezifität</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mehrfachpublikationen</li> <li>▪ Wenn sich die Populationen in Studien überlappten, wurde die ältere ausgeschlossen.</li> </ul>	<p>Die ROC-Kurve wurde nach der Methode von Moses et al. erstellt. Für jede Studie wurde der natürliche Logarithmus der OR (lnOR) berechnet.</p> <p>In einem multiplen linearen Regressionsmodell wurde der Einfluss der Studiencharakteristika auf die Sensitivität und Spezifität untersucht.</p> <p>Folgende Subgruppenanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patienten mit kompletter Abklärung vor PET vs. Patienten mit inkompletter Abklärung</li> <li>▪ Ganzkörper PET vs. PET im Kopf- und Hals- sowie Thoraxbereich</li> </ul> <p>Bei den Subgruppenanalysen wurden die 95 %-Konfidenzintervalle geschätzt und die Homogenität in den 95 %-Konfidenzintervallen der Sensitivität und Spezifität analysiert.</p> <p>In einer Sensitivitätsanalyse wurden qualitativ hochwertige Studien mit Studien adäquater oder niedriger Qualität verglichen. Studienqualität und Studienresultate wurden korreliert, um den Einfluss der Studienqualität auf die Resultate zu untersuchen. Der Einfluss der Studienqualität auf die Resultate der diagnostischen Güte wurde durch eine <i>Wichtung</i> der Studien anhand der Studienqualität evaluiert.</p> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die in die Evidenzsynthese eingeschlossenen Abstracts von MEDLINE oder Kongressen wurden bei den Sensitivitätsanalysen aber nicht für die Analyse der methodischen Qualität eingeschlossen.</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 72: Methodik der Meta-Analysen zur Detektion des Primärtumors bei unbekanntem Primärtumor (Fortsetzung)

Studie	Methodik der Evidenzsynthese	Methodik der Meta-Analyse
Kwee 2009	<p>2 Reviewer führten die Bewertung der Qualität mit einem modifizierten QUADAS-Instrument durch. Der Anteil erfüllter Kriterien wurde als prozentualer Score angegeben.</p> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patienten mit UPT</li> <li>▪ Studien zur diagnostischen Güte der PET/CT bei der Primärtumorsuche</li> <li>▪ Erstellung einer Vierfeldertafel möglich</li> <li>▪ Sprachen: Englisch, Deutsch, Französisch, Italienisch oder Spanisch</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reviews, Meta-Analysen, Abstracts, Leitartikel oder Briefe, Fallberichte, Leitlinien</li> <li>▪ Studien mit ≤ 10 Pat.</li> <li>▪ Studien oder Untergruppen in Studien, in denen die Metastasen nicht histologisch bestätigt worden waren</li> <li>▪ Mehrfachpublikationen (Einschluss des Artikels mit der größten Patientenzahl oder der ausführlichsten Beschreibung)</li> </ul>	<p>Die Meta-Analyse wurde mit einem Random Effects Model durchgeführt. In Fällen, in denen die Schätzung der Sensitivität oder Spezifität in einer Studie null war, wurde zu jedem Wert in der Studie 0,5 hinzugefügt, um die Berechnung der Sensitivität und Spezifität durchführen zu können.</p> <p>Heterogenität zwischen den Studien war definiert als <math>p &lt; 0,1</math> im Chi-Quadrat-Test. Die Autoren beurteilten Unterschiede zwischen den Sensitivitäten und Spezifitäten aufgrund von unterschiedlichen Cut-offs mit dem Spearman-Korrelationskoeffizienten zwischen dem Logit der Sensitivität und dem Logit der 1- Spezifität.</p> <p>Kwee et al. untersuchten mögliche andere Ursachen für Heterogenität, indem sie den Einfluss von vordefinierten Faktoren auf die relative diagnostische Odds Ratio untersuchten.</p> <p>Untersucht wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ komplettes vs. inkomplettes diagnostisches Work-up vor PET</li> <li>▪ zervikale vs. extrazervikale Lokalisation der Erstmanifestation</li> <li>▪ CT-Kontrastmittelgabe vs. keine CT-Kontrastmittelgabe oder n. g.</li> <li>▪ Attenuation corrected und nicht attenuation corrected vs. nur attenuation corrected bzw. nicht berichtet, ob attenuation corrected</li> <li>▪ Verblindung gegenüber dem Referenzstandard bei der Beurteilung der PET/CT vs. fehlende Verblindung gegenüber dem Referenzstandard</li> </ul> <p><b>Einschlusskriterien / Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine weiteren Kriterien</li> </ul>
<p>CT: Computertomographie, MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, OR: Odds Ratio , ROC: receiver operating curve , UPT: unbekannter Primärtumor</p>		

### **Studienqualität der Primärstudien aus den Meta-Analysen**

Indextest: In der Meta-Analyse **Kwee 2009** wurde festgehalten, dass die Beurteiler der Indextests häufig nicht gegenüber dem Referenzstandard verblindet waren, während sie in der Meta-Analyse **Delgado 2003** immer verblindet waren.

Referenzstandard: In den Meta-Analysen **Delgado 2003** und **Kwee 2009** wurde der Referenzstandard häufig als nicht adäquat angesehen. Als Gründe wurden unter anderem eine zu kurze Nachbeobachtungszeit, die fehlende Unabhängigkeit der Histologie vom Indextest und die PET/CT als Teil des Referenzstandards genannt. In der Meta-Analyse **Delgado 2003** wurde der Grad der Evidenz aus den Primärstudien insgesamt als Grad C (d. h. schwache Evidenz) eingestuft. In der Meta-Analyse **Kwee 2009** wurde die Qualität der Primärstudien als mittelmäßig eingestuft. Die Bewertungen der Primärstudien durch die Autoren der beiden Meta-Analysen sind in Tabelle 73 aufgeführt.

### **Summarische Bewertung der Studienqualität der Meta-Analyse und der Primärstudien aus der Meta-Analyse**

Die Meta-Analysen **Delgado 2003** und **Kwee 2009** wurden aufgrund der Bewertung nach Oxman und Guyatt eingeschlossen und ihre methodische Qualität ist jeweils gut. Einschränkungen waren, dass die Meta-Analysen auch retrospektive Primärstudien einschlossen und nicht a priori festlegten, dass nur Primärstudien mit einem adäquaten Referenzstandard zugelassen werden würden. In der Meta-Analyse **Delgado 2003** wurden aber schlussendlich in jeder Studie die Histologie und die Nachbeobachtung als Referenzstandard benutzt. In der Meta-Analyse **Kwee 2009** wurde zwar auch die Bildgebung als Referenzstandard zugelassen, aber die Problematik eines inadäquaten Referenzstandards diskutiert. Inwieweit Therapien im Verlauf der Nachbeobachtung ein Problem darstellten, wird in den Meta-Analysen nicht berichtet.

Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung der Berichtsteller finden sich in Tabelle 73 und die Resultate der Bewertung nach Oxman und Guyatt sind in Anhang C-2 aufgeführt.

Tabelle 73: Ergebnisse der methodischen Bewertung der eingeschlossenen Studien und der Meta-Analyse zur Detektion des Primärtumors bei unbekanntem Primärtumor

Studie	Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die Autoren der Evidenzsynthese	Methodische Bewertung der Berichtersteller
<b>Delgado 2003</b>	<p>Methodische Qualität: Von den 9 Volltextpublikationen waren 6 Studien von „hoher“, 3 von „akzeptabler“ methodischer Qualität. Der Referenzstandard war in allen Studien geeignet und objektiv (Histopathologie und Nachbeobachtung). In allen Studien waren die Durchführung und die Interpretation der PET-Untersuchung unabhängig vom Referenzstandard.</p> <p>Interne Validität <b>nach Kent und Larson</b> (15 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Histologie ist kein unabhängiger Referenzstandard, da sie z. T. von den Resultaten der PET-Untersuchung abhängt.</li> <li>▪ Die Nachbeobachtungszeiten waren in allen Studien bis auf einer zu kurz. Eine Nachbeobachtung von &gt;12 Monaten ist nötig, damit der Referenzstandard nicht verzerrt ist.</li> <li>▪ Der Referenzstandard war daher teilweise inadäquat.</li> <li>▪ Bis auf 1 Studie schlossen alle Studien weniger als 35 Patienten ein.</li> </ul> <p>Technische Qualität der PET-Untersuchung:</p> <p>Attenuationskorrektur der PET in 9 Studien, fehlend in 3 Studien und keine Angaben in weiteren 3 Studien. Die Beurteilung der PET war in 15 Studien qualitativ und in 1 Studie auch quantitativ.</p> <p>Beurteilung: Grad C der Evidenz nach <b>Kent und Larson</b> (15 Studien), d. h. schwache Evidenz, basierend auf Studien mit mehreren Schwächen in der Methodik, kleinen Fallzahlen oder unvollständiger Berichterstattung. Solche Studien sind auf ein schmales Spektrum übertragbar.</p> <p>8 Studien erreichten nach <b>Fryback und Thornbury</b> die Stufe 2 (Diagnostische Genauigkeit) und 6 Studien die Stufe 4 (Auswirkung im Hinblick auf das therapeutische Denken des Behandelnden). 1 Studie erreichte die Stufe 5 (Auswirkung im Hinblick auf das Patientenoutcome).</p> <p>Der Funnel-Plot für die Spezifität wies auf einen Publikationsbias hin, der Funnel-Plot für die Sensitivität dagegen nicht.</p>	<p><b>Qualität der Meta-Analyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Methodik der Übersichtsarbeit ist gut.</li> <li>▪ Die Meta-Analyse schloss auch retrospektive Studien ein und Abstractpublikationen.</li> <li>▪ Die Bewertung der Qualität der Primärstudien ist vielschichtig (methodische Qualität, Evidenzstufe und Einfluss auf das Management). Wobei die Bewertung der methodischen Qualität sich vor allem darauf bezog, wie umfassend berichtet wurde. Die Bewertung der internen Validität entspricht dagegen mehr dem, was in diesem Bericht unter einer methodischen Bewertung verstanden wird.</li> <li>▪ Es ist unklar, ob und wie die Problematik einer interkurrenten Therapie nach PET wie z. B. Chemotherapie während der Nachbeobachtung bei der Beurteilung der Qualität des Referenzstandards berücksichtigt wurde.</li> <li>▪ Insgesamt sind die angewendeten Kriterien nachvollziehbar beschrieben und vergleichbar mit den QUADAS-Kriterien.</li> <li>▪ Die verwendete Methodik der Meta-Analyse berücksichtigt nicht die Abhängigkeit der Sensitivität und Spezifität voneinander.</li> </ul> <p><b>Qualität der eingeschlossenen Primärstudien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Primärstudie Stufe 5 nach Fryback und Thornbury in der Meta-Analyse berichtet nur über Managementänderungen aufgrund des PET-Befundes.</li> <li>▪ Insgesamt ist die Qualitätsbewertung der Primärstudien durch die Autoren jedoch nachvollziehbar.</li> </ul>

(Fortsetzung)



Tabelle 73: Ergebnisse der methodischen Bewertung der eingeschlossenen Studien und der Meta-Analyse zur Detektion des Primärtumors bei unbekanntem Primärtumor (Fortsetzung)

Studie	Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien durch die Autoren der Evidenzsynthese	Methodische Bewertung der Berichtersteller
<p><b>Kwee 2009</b></p>	<p>Die Qualität der Primärstudien ist mittelmäßig (moderat). Der mittlere QUADAS-Score lag bei 50 % (Range 42-75 %). Die methodischen Mängel führen möglicherweise zu erheblicher Verzerrung der Ergebnisse.</p> <p>Die häufigsten methodischen Schwächen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In 9/11 Studien waren die Patienten vor Diagnosestellung des UPT ungenügend abgeklärt.</li> <li>▪ In 5/11 Studien war der Referenzstandard nicht adäquat.</li> <li>▪ Die PET/CT war evtl. Teil des Referenzstandards in 5/11 Studien (Incorporation Bias)</li> <li>▪ Ungenügende Beschreibung des Referenzstandards in 6/11 Studien</li> <li>▪ Ungenügende Beschreibung der PET-Untersuchung in 6/11 Studien</li> <li>▪ Evtl. fehlende Verblindung gegenüber dem Referenzstandard bei Beurteilung der PET/CT in 8/11 Studien</li> <li>▪</li> </ul> <p>Die häufigsten Schwächen bei der externen Validität waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In 9/11 Studien war das Patientenspektrum nicht repräsentativ.</li> <li>▪ In 9/11 Studien lagen bei der Testbeurteilung nicht die gleichen klinischen Informationen vor wie in der normalen Praxis.</li> <li>▪ Inadäquate Beschreibung der Einschlusskriterien in 7/11 Studien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Methodik der Übersichtsarbeit ist gut und die angewandten Kriterien zur Bewertung der methodischen Qualität der Primärstudien sind angemessen.</li> <li>▪ Die Meta-Analyse schloss vor allem retrospektive Studien ein.</li> <li>▪ Als Referenzstandard wurde auch die Bildgebung zugelassen. Die Autoren diskutieren jedoch den problematischen Referenzstandard.</li> <li>▪ Der Score ist für die Bewertung der Studienqualität ungeeignet, aber die Ergebnisse der Qualitätsbewertung der Primärstudien werden so transparent dargestellt, dass die methodische Bewertung nachvollziehbar ist.</li> <li>▪ Es ist unklar, ob und wie die Problematik einer interkurrenten Therapie nach PET wie z. B. Chemotherapie während der Nachbeobachtung bei der Bewertung der Qualität des Referenzstandards berücksichtigt wurde.</li> <li>▪ Bei leeren Feldern einer Vierfeldertafel wurde 0,5 addiert, was zu einer Über- oder Unterschätzung der Sensitivität bzw. Spezifität führen kann.</li> <li>▪ Die Methodik der Meta-Analyse berücksichtigt nicht die Abhängigkeit der Sensitivität und Spezifität voneinander.</li> </ul> <p>Qualität der eingeschlossenen Primärstudien Die Güte der Evidenz der Primärstudien ist von sehr niedriger Qualität (insbesondere aufgrund der Studien mit nicht adäquatem Referenzstandard).</p>
<p>evtl.: eventuell, QUADAS: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies, UPT: unbekannter Primärtumor, z. T.: zum Teil</p>		

### **Studienqualität der Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche**

Die Güte der Evidenz der Primärstudie **Silva 2007** war sehr niedrig. Es war unklar, ob die Studie prospektiv und die Patientenrekrutierung konsekutiv war. Die Durchführung der PET-Untersuchung wurde nur sehr knapp beschrieben. Von den QUADAS-Kriterien waren 3/9 erfüllt. Es war unklar, ob alle Patienten mit positiver PET eine histologische Abklärung bekamen oder zum Teil nur nachbeobachtet wurden. Angaben zur Dauer der Nachbeobachtung und zur Häufigkeit und Art der Untersuchungen während der Nachbeobachtung dieser Patienten fehlen. Es ist daher nicht möglich, die Angemessenheit der Nachbeobachtung als Referenzstandard bei den PET-positiven Patienten zu bewerten. Ob nach der PET eine interkurrente Therapie mit möglichem Einfluss auf die weitere Entwicklung eines eventuell vorliegenden Primärtumors stattfand, ist nicht klar. Angaben zur Verblindung fehlten und es ist nicht bekannt, welche klinischen Daten bei der Beurteilung der PET zur Verfügung standen. Die Präzision der Ergebnisse war sehr ungenau. Die Resultate der Beurteilung der Studie nach QUADAS sind in Anhang D-2 aufgeführt.

### **5.3.4 Ergebnisse der Studien zur Detektion des Primärtumors**

#### **Allgemein**

#### **Evidenzsynthese**

Die Meta-Analyse **Delgado 2003** untersuchte die diagnostische Güte der Vollring-PET bei der Suche nach unbekanntem Primärtumoren. Die Meta-Analyse schloss 15 Primärstudien mit 298 Patienten ein. Bei 60 % der Patienten lag ein Plattenepithelkarzinom vor. Die Patienten waren in 9/15 Studien vor der PET-Untersuchung komplett abgeklärt worden.

In der Meta-Analyse lag die gepoolte Sensitivität der PET bei 87 % [95 %-KI: 81–92 %] und die gepoolte Spezifität der PET bei 71 % [95 %-KI: 64–78 %]. Insgesamt konnte die PET im Median bei 44 % (Range: 8–65 %) der Patienten einen Primärtumor identifizieren (Detektionsrate).

Die Meta-Analyse **Kwee 2009** untersuchte die diagnostische Güte der PET/CT bei der Primärtumorsuche. Die Meta-Analyse schloss 11 Primärstudien mit insgesamt 433 Patienten mit UPT ein. In den 4 Studien mit ausschließlich zervikaler Erstmanifestation/zervikalen Metastasen war das Plattenepithelkarzinom am häufigsten und in den übrigen 7 Studien das Adenokarzinom. In 2/11 Studien war die Abklärung vor der PET/CT-Untersuchung komplett und in 9/11 inkomplett.

Für die PET/CT lag die gepoolte Detektionsrate bei 37 % (Median 35 % Range: 22–73 % in den Primärstudien). Die PET/CT hatte eine gepoolte Sensitivität von 84 % [95 %-KI: 78–88 %] und eine gepoolte Spezifität von 84 % [95 %-KI: 78–89 %]. Der Chi-Quadrat-Test für Heterogenität war bzgl. der Sensitivität signifikant ( $p = 0,0001$ ) und bzgl. der Spezifität nicht signifikant ( $p = 0,2114$ ).

Die Resultate der eingeschlossenen Primärstudien sind in Tabelle 74, die gepoolten Resultate in Tabelle 75 aufgeführt. Die Resultate der Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen finden sich in Tabelle 77 sowie in den entsprechenden Abschnitten zu den Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen.

**Zusammenfassung:** Die Sensitivität der PET für die Detektion unbekannter Primärtumoren ist gut, die Spezifität ist deutlich niedriger. Bei der PET/CT sind die Sensitivität und die Spezifität gut.

Tabelle 74: Resultate aus den Primärstudien der Meta-Analysen zu unbekanntem Primärtumor

Evidenz-synthesen	Lokalisation vom Ort der Erstmanifestation (n)	Test	Histologie		Pat. (n)	Detektions-rate	Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]	Ref.	
			PEK	Andere (davon Adeno-Ca)						
Delgado 2003	UPT-Diagnose nach kompletter Abklärung <sup>a</sup>									
	zervikale Lymphknoten-metastasen	Ganzkörper PET	n. g. <sup>b</sup>	n. g. <sup>b</sup>	16	25 %	100 % [40-100 %]	75 % [43-95 %]	[149]	
		Ganzkörper-Vollring-PET	14	-	14	21 %	75 % [19-99 %]	90 % [55-100 %]	[148]	
	nicht festgelegt	Ganzkörper-PET	n. g. <sup>b</sup>	n. g. <sup>b</sup>	29	24 %	70 % [35-93 %]	100 % [82-100 %]	[145]	
		Ganzkörper-Vollring-PET	n. g. <sup>b</sup>	n. g. <sup>b</sup>	4	50 %	67 % [9-99 %]	100 % [3-100 %]	[150]	
			n. g. <sup>b</sup>	n. g. <sup>b</sup>	20	45 %	82 % [48-98 %]	56 % [21-86 %]	[146]	
			n. g. <sup>b</sup>	n. g. <sup>b</sup>	24	54 %	100 % [75-100 %]	45 % [17-77 %]	[147]	
			n. g. <sup>b</sup>	n. g. <sup>b</sup>	9 (3) <sup>c</sup>	44 %	100 % [40-100 %]	80 % [28-99 %]	[151]	
		n. g. <sup>b</sup>	n. g. <sup>b</sup>	52 (1) <sup>a</sup>	38 %	83 % [63-95 %]	79 % [59-92 %]	[140]		
n. g. <sup>b</sup>	n. g. <sup>b</sup>	27	26 %	78 % [40-97 %]	100 % [81-100 %]	[144]				

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Resultate aus den Primärstudien der Meta-Analysen zu unbekanntem Primärtumor (Fortsetzung)

Evidenz- synthesen	Lokalisation vom Ort der Erstmani- festation (n)	Test	Histologie		Pat. (n)	Detektions- rate	Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]	Ref.
			PEK	Andere (davon Adeno- Ca)					
Delgado 2003	UPT-Diagnose nach inkompletter Abklärung <sup>d</sup>								
	Kopf und Hals (extrakranial)	PET im Kopf-Hals- Bereich	n. g. <sup>b</sup>		4	50 %	100 % [16-100 %]	100 % [16-100 %]	[86]
	zervikale Lymphknoten- metastasen	Ganzkörper-Vollring- PET	20	-	20	35 %	70 % [35-93 %]	60 % [26-88 %]	[105]
		Vollring-PET im Kopf-Hals- und Thoraxbereich	13	-	13	8 %	50 % [1-99 %]	45 % [17-77 %]	[142]
			n. g. <sup>b</sup>	n. g. <sup>b</sup>	17	53 %	100 % [66-100 %]	63 % [24-91 %]	[139]
		n. g. <sup>b</sup>	n. g. <sup>b</sup>	18	50 %	100 % [66-100 %]	56 % [21-86 %]	[141]	
intrakraniale Metastasen	Ganzkörper-Vollring- PET	n. g. <sup>b</sup>	n. g. <sup>b</sup>	31	65 %	91 % [71-99 %]	100 % [66-100 %]	[143]	
Kwee 2009	zervikal	PET/CT +Kontrast	27	12 (5)	39	28 %	100 % [74-100 %]	85 % [69-94 %]	[160]
		PET/CT ohne Kontrast	32	6 (0)	38	34 %	93 % [69-99 %]	73 % [48-89 %]	[162]
		PET/CT Kopf/Hals: ohne Kontrast, Thorax bis Becken: +Kontrast	14	7 (4)	21	57 %	86 % [60-96 %]	100 % [65-100 %]	[157]
		PET/CT <sup>e</sup>	22	0	22	32 %	70 % [40-89 %]	75 % [47-91 %]	[154]

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Resultate aus den Primärstudien der Meta-Analysen zu unbekanntem Primärtumor (Fortsetzung)

Evidenz-synthesen	Lokalisation vom Ort der Erstmanifestation (n)	Test	Histologie		Pat. (n)	Detektionsrate	Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]	Ref.
			PEK	Andere (davon Adeno-Ca)					
Kwee 2009	zervikal (20) und extrazervikal (61)	PET/CT, z. T. +Kontrast	5	77 (24)	82	22 %	55 % [38-70 %]	75 % [62-85 %]	[155]
	zervikal und extrazervikal	PET/CT <sup>e</sup>	n. g.	n. g.	22	73 %	94 % [73-99 %]	100 % [61-100 %]	[167]
	zervikal und extrazervikal	PET/CT <sup>e</sup>	14	23 (17)	37	38 %	93 % [70-99 %]	77 % [57-90 %]	[153]
	zervikal (3) und extrazervikal (17)	PET/CT <sup>e</sup>	7	14 (8)	21	57 %	100 % [76-100 %]	89 % [57-98 %]	[159]
	zervikal und extrazervikal (1)								
	zervikal (18) und extrazervikal (50)	PET/CT <sup>e</sup>	8	60 (18)	68	35 %	83 % [66-93 %]	87 % [73-94 %]	[161]
	zervikal (18) und extrazervikal (27)	PET/CT +Kontrast	15	30 (25)	45	33 %	88 % [66-97 %]	89 % [73-96 %]	[158]
n. g.	PET/CT <sup>e</sup>	5	33 (13)	38	53 %	100 % [84-100 %]	95 % [76-99 %]	[152]	

Adeno-Ca: Adenokarzinom, KI: Konfidenzintervall, CT: Computertomographie, n. g.: nicht genannt, Pat.: Patienten, PEK: Plattenepithelkarzinom, Ref.: Referenz, UPT: unbekannter Primärtumor, z. T.: zum Teil

*Kursiv: Von Berichterstattem selbst berechnet.*

a: d. h. Abklärung inklusive CT und/oder MRT  
b: keine Angaben für die einzelnen Primärstudien  
c: Zahl der Patienten, bei denen der PET-Befund nicht bestätigt wurde und die von der Meta-Analyse ausgeschlossen wurden  
d: d. h. nach Anamnese und kompletter klinischer Untersuchung, Laboruntersuchungen, endoskopischer Abklärung, radiologischen oder isotopischen Untersuchungen (außer PET, CT, MRT), evtl. chirurgische Exploration, Biopsie oder Feinnadelaspiration von verdächtigen Läsionen  
e: keine Angaben zu Kontrast

Tabelle 75: Zusammenfassung der Resultate der Meta-Analysen zu unbekanntem Primärtumor

Studie	Anzahl Studien (Anzahl Pat.)	Test	Population	Resultate			Referenz
				Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]	Test für Heterogenität	
Delgado 2003	15 (298 Pat.)	Vollring-PET	Pat. mit UPT	87 % [81-92 %]	71 % [64-78 %]	-	[86,105,139-151]
Kwee 2009	11 (433 Pat.)	PET/CT	Pat. mit UPT	84 % [78-88 %]	84 % [78-89 %]	Chi-Quadrat-Test: SN: p = 0,0001 SP: p = 0,2114	[152-162]
CT: Computertomographie, Pat.: Patienten, SN: Sensitivität, SP: Spezifität, UPT: unbekannter Primärtumor							

### **Eingeschlossene Primärstudien**

Die Primärstudie von **Silva 2007** untersuchte die diagnostische Güte der Vollring-PET für die Detektion des Primärtumors bei Patienten mit Halsmetastasen eines Plattenepithelkarzinoms nach kompletter konventioneller Diagnostik. PET hatte eine Sensitivität 60 % [95 %-KI: 15–95 %] und eine Spezifität von 70 % [95 %-KI: 46–88 %]. Die Autoren stuften 2 Patienten als „falsch positiv“ ein, bei denen sich im Verlauf an anderer Lokalisation ein von der PET nicht identifizierter Primärtumor entwickelte. PET wies bei 3 von 25 Patienten vorher nicht identifizierte Primärtumoren nach, was einer Detektionsrate von 12 % entspricht.



Tabelle 76: Resultate der Primärstudien zu unbekanntem Primärtumor

Studie	Indikation	Lokalisation vom Ort der Erstmanifestation	Histologie		Test	Pat. (n)	Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]
			PEK	Andere				
Silva 2007	Primärtumor-suche	Hals	25	-	Vollring-PET	25	60 % [15-95 %]	70 % [46-88 %]
KI: Konfidenzintervall, Pat.: Patienten, PEK: Plattenepithelkarzinom <i>Kursiv: Von Berichterstellern selbst berechnet</i>								

## **Technologievergleiche**

Nur die Meta-Analyse **Kwee 2009** berichtete über Technologievergleiche.

### **PET/CT vs. PET**

In der Meta-Analyse **Kwee 2009** wurde in 3 Primärstudien die PET/CT mit der PET verglichen und kein signifikanter Unterschied gefunden. Resultate zur diagnostischen Güte wurden nicht präsentiert.

#### **5.3.4.1 Sensitivitätsanalysen der Studien zur Detektion des unbekanntem Primärtumors**

Die Meta-Analysen **Delgado 2003** und **Kwee 2009** machen Angaben zu Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen. Die Daten der Sensitivitätsanalyse sind gemeinsam mit den Angaben der Subgruppenanalysen in Tabelle 77 aufgeführt.

### **Verblindung bei der Prüf- und Vergleichstechnologie**

Die Meta-Analyse **Kwee 2009** berichtete für den Vergleich Verblindung vs. keine / nicht berichtete Verblindung gegenüber dem Referenzstandard bei der Beurteilung der PET/CT einen relativen DOR von 1,18 [95 %-KI: 0,10–13,54].

**Zusammenfassung:** Beim Vergleich Verblindung versus fehlende/nicht berichtete Verblindung gegenüber dem Referenzstandard bei der Beurteilung der PET/CT zeigte sich in der relativen DOR kein Unterschied.

#### **5.3.4.2 Subgruppenanalysen der Studien zur Detektion des unbekanntem Primärtumors**

Zu den Faktoren Art der Patientenrekrutierung, Alter und Geschlecht liefern die Meta-Analysen keine Auswertungen.

### **Zervikale versus extrazervikale Erstmanifestation der Metastasen**

Die Meta-Analyse **Kwee 2009** verglich die diagnostische Güte der PET/CT in Studien mit nur zervikaler mit Studien mit extrazervikaler Erstmanifestation der Metastasen bei unbekanntem Primärtumor. Die relative DOR lag bei 0,38 [95 %-KI: 0,02–9,55].

**Zusammenfassung:** In der Subgruppenanalyse der relativen DOR nach Lokalisation der Erstmanifestation war die relative DOR deutlich niedriger in der Gruppe mit extrazervikalen Erstmanifestationen, aber der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

### **Komplette versus inkomplette Abklärung vor PET bzw. PET/CT**

Die Subgruppenanalyse **Delgado 2003** verglich Studien mit kompletten versus inkompletten Abklärungen vor Diagnosestellung eines unbekanntem Primärtumors. Bei den Studien mit kompletter Abklärung vor der PET-Untersuchung schloss die Diagnostik die CT und/oder MRT ein. Studien mit inkompletter Abklärung verglichen die FDG-PET mit der CT oder

MRT und die Patienten waren vor Einschluss noch nicht mit der CT oder MRT abgeklärt worden. In Studien mit kompletter Abklärung vor der PET lag die Sensitivität bei 87 % [95 %-KI: 78–93 %] versus 89 % [95 %-KI: 77–95 %] in Studien mit inkompletter Abklärung lag die Spezifität bei 77 % [95 %-KI: 69–84 %] versus 58 % [95 %-KI: 44–71 %]. Die Untersuchung der Studienmerkmale komplette versus inkomplette Abklärung in einem multiplen linearen Regressionsmodell zeigte keinen signifikanten Effekt ( $p = 0,3$ ).

**Kwee 2009** berichtete über die relative DOR der PET/CT bei UPT nach einer kompletten versus inkompletten Abklärung. Die relative DOR war 1,93 [95 %-KI: 0,22–17,28].

**Zusammenfassung:** Delgado 2003 und Kwee 2009 verglichen die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT nach kompletter versus inkompletter konventioneller Abklärung. In der Meta-Analyse Delgado 2003 war bei fast gleicher Sensitivität die Spezifität in der Gruppe mit kompletter Abklärung höher als in der Gruppe mit inkompletter Abklärung. Kwee 2009 fand in ihrer Subgruppenanalyse eine höhere DOR für die PET/CT nach kompletter Abklärung. In beiden Meta-Analysen war der Unterschied nicht signifikant.

### **Ganzkörper- versus regionale PET**

Die Meta-Analyse **Delgado 2003** verglich die PET bei Ganzkörperuntersuchung mit der regionalen Untersuchung des Kopf-Hals- und Thoraxbereiches. Bei Studien mit Ganzkörper-PET lag die Sensitivität bei 87 % [95 %-KI: 80–92 %] und die Spezifität bei 73 % [95 %-KI: 65–80 %]. Bei Studien mit regionaler PET betrug die Sensitivität 92 % [95 %-KI: 62–100 %] und die Spezifität 57 % [95 %-KI: 34–77 %]. Die Untersuchung der Studienmerkmale Ganzkörper- versus regionale PET in einem multiplen linearen Regressionsmodell zeigte keinen signifikanten Effekt ( $p = 0,85$ ) für die Ganzkörper-PET vs. PET im Kopf-Hals- und Thoraxbereich).

**Zusammenfassung:** Die Sensitivität der PET war ähnlich hoch bei der Ganzkörperuntersuchung wie bei der Untersuchung im Kopf-Hals- und Thoraxbereich. Die PET hatte eine höhere Spezifität bei der Ganzkörperuntersuchung. Der Unterschied war nicht signifikant.

### **Vergleich der Ergebnisse der PET bzw. PET/CT nach Gruppen, die nicht Gegenstand dieses Berichtes sind**

**Kwee 2009** führte 2 Subgruppenanalysen durch, die nicht Gegenstand des vorliegenden Berichtes sind. In der ersten Subgruppenanalyse verglich sie die diagnostische Güte der PET/CT in Studien, in denen intravenöses oder orales Kontrastmittel für die CT gegeben wurde, mit Studien, in denen kein Kontrastmittel gegeben wurde oder hierzu keine Angaben gemacht wurden. Die relative DOR war 2,42 [95 %-KI: 0,32–18,15,  $p = 0,33$ ].

Die zweite Subgruppenanalyse verglich die diagnostische Güte der PET/CT-Bilder mit Schwächungskorrektur und ohne Schwächungskorrektur mit den PET/CT-Bildern nur mit

Schwächungskorrektur oder fehlenden Angaben. Die relative DOR war 0,36 [95 %-KI: 0,06–2,09,  $p = 0,22$ ]

In der Sensitivitätsanalyse **Delgado 2009** wurden Studien mit hoher Qualität vs. Studien mit niedriger Qualität untersucht. Ein statistisch signifikanter Unterschied fand sich nicht.

Tabelle 77: Ergebnisse der Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen der Meta-Analysen zur Detektion des Primärtumors bei unbekanntem Primärtumor

Studie	Test	Effekt-modifikator	Sensitivität [95 % KI]	Spezifität [95 %KI]	Subgruppenvergleich (Test)	Anzahl der Studien (n) Anzahl Pat. (n) [Referenz]
<b>komplette vs. inkomplette Diagnostik vor PET</b>						
Delgado 2003	Vollring- PET	Komplette Diagnostik vor Test	87 % [78- 93 %] <sup>a</sup>	77 % [69- 84 %] <sup>a</sup>	Qualitative Bewertung: Ähnlich hohe Sensitivität in den Subgruppen. Höhere Spezifität in Studien mit kompletter Diagnostik. Effektmodifikator nicht signifikant im multiplen linearen Regressionsmodell für die log. diagnostische Güte (p = 0,3).	Studien: 9 Pat.: 195 [140,144-151]
		Inkomplette Diagnostik vor Test	89 % [77- 95 %] <sup>a</sup>	58 % [44- 71 %] <sup>a</sup>		Studien: 6 Pat.: 103 [86,105,139,141-143]
Kwee 2009	PET/CT	Komplette Diagnostik vor Test	n. g.	n. g.	Relative DOR: 1,93 [95 % KI: 0,22-17,28], p = 0,51	Studien: 2 Pat.: n. g. [159,161]
		Inkomplette Diagnostik vor Test				Studien: 9 Pat.: n. g. [152-155,157,158,160,162,167]
<b>Subgruppenanalyse: Ganzkörper- vs. regionale PET</b>						
Delgado 2003	Vollring- PET	Ganzkörper PET	87 % [80- 92 %] <sup>a</sup>	73 % [65- 80 %] <sup>a</sup>	Qualitative Bewertung: Die SP war niedriger in Studien mit regionaler PET und die Konfidenzintervalle waren breiter. Vergleich Studien mit Ganzkörper- vs. regionale PET in der multiplen linearen Regressionsanalyse für die diagnostische Güte (p = 0,85).	Studien: 10 Pat.: 219 [105,140,143,145-151]
		PET nur für ein spezifisches Areal	92 % [62- 100 %] <sup>a</sup>	57 % [34- 77 %] <sup>a</sup>		Studien: 5 Pat.: 79 [86,139,141,142,144]

(Fortsetzung)

Tabelle 77: Ergebnisse der Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen der Meta-Analysen zur Detektion des Primärtumors bei unbekanntem Primärtumor (Fortsetzung)

Studie	Test	Effekt-modifikator	Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]	Subgruppenvergleich (Test)	Anzahl der Studien (n) Anzahl Pat. (n) [Referenz]
<b>Sensitivitätsanalyse: Studien mit hoher vs. niedriger Qualität</b>						
Delgado 2003	Vollring-PET	Hohe Qualität (nach Huebner)	n. g.	n. g.	Unterschied nicht signifikant	Studien: 6 Pat.: 158
		Niedrige Qualität (nach Huebner)				Studien: 3 Pat.: 55
<b>Subgruppenanalyse: Zervikale vs. extrazervikale Erstmanifestation der Metastasen</b>						
Kwee 2009	PET/CT	Zervikale Metastasen	n. g.	n. g.	Relative DOR: 0,38 [95 %-KI: 0,02-9,55], p = 0,48	Studien: 6 Pat.: n. g.
		Extrazervikale Metastasen				Studien: 2 Pat.: n. g.
<b>Subgruppenanalyse: Gabe vs. keine Gabe von CT-Kontrastmittel</b>						
Kwee 2009	PET/CT	Mit Kontrastmittel	n. g.	n. g.	Relative DOR: 2,42 [95 %-KI: 0,32-18,15], p = 0,33	Studien: 3 Pat.: n. g.
		Keine Angaben zu Kontrastmittel				Studien: 7 Pat.: n. g.
<b>Subgruppenanalyse: Attenuation correction versus keine oder nicht berichtete attenuation correction</b>						
Kwee 2009	PET/CT	Attenuation corrected und not corrected	n. g.	n. g.	Relative DOR: 0,36 [95 %-KI: 0,06-2,09], p = 0,22	Studien: 3 Pat.: n. g. [155,158,162]
		Corrected oder nicht genannt				Studien: 8 Pat.: n. g. [75,152,153,157,159-161,167]

(Fortsetzung)

Tabelle 77: Ergebnisse der Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen der Meta-Analysen zur Detektion des Primärtumors bei unbekanntem Primärtumor (Fortsetzung)

Studie	Test	Effekt-modifikator	Sensitivität [95 %-KI]	Spezifität [95 %-KI]	Subgruppenvergleich (Test)	Anzahl der Studien (n) Anzahl Pat. (n) [Referenz]
<b>Subgruppenanalyse: Verblindung vs. fehlende oder nicht berichtete Verblindung gegenüber Referenzstandard bei PET/CT-Beurteilung</b>						
Kwee 2009	PET/CT	Verblindet	n. g.	n. g.	Relative DOR: 1,18 [95 %-KI: 0,10-13,54], p = 0,88	Studien: 3 Pat.: n. g. [158,159,162]
		Keine Angaben zu Verblindung				Studien: 8 Pat.: n. g. [152-155,157,160,161,167]
DOR: Diagnostic Odds Ratio, n. g.: nicht genannt, Pat.: Patienten, SN: Sensitivität, SP: Spezifität, vs.: versus a: Q-Test p = 0,65 für Sensitivität und Spezifität						

### **5.3.4.3 Ergebnisse zu Managementänderungen bei Patienten mit unbekanntem Primärtumor**

Die eingeschlossenen Evidenzsynthesen enthielten Ergebnisse zu Managementänderungen, die durch die PET bzw. PET/CT bedingt waren.

In der Meta-Analyse Delgado 2003 wird berichtet, dass 5 von 9 eingeschlossenen Primärstudien Angaben zu Managementänderungen machen. Eine detaillierte Beschreibung der jeweiligen Änderungen in den einzelnen Studien wird nicht aufgeführt. Eine Einschätzung zu Art und Umfang der Managementänderungen ist daher nicht möglich.

Die Autoren der Meta-Analyse Kwee 2009 beschreiben in dem Diskussionsteil, dass nur 4 von 11 eingeschlossenen Studien Angaben zu Managementänderungen machen. In diesen 4 Studien veränderte sich durch den Einsatz der PET/CT das Management bei 18 bis 60 % der Patienten. Weitere Angaben über die Art der Managementänderung werden nicht dargestellt; eine Einschätzung ist auch hier nicht möglich.



## 5.4 Zusammenfassung

Evidenzsynthesen und Primärstudien bilden in dem vorliegenden Bericht die Grundlage, um eine zuverlässige Aussage über den Nutzen der PET bzw. der Kombination aus PET und CT bei Kopf- und Halstumoren und bei unbekanntem Primärtumoren abzuleiten. Die folgenden Indikationen wurden bei Kopf- und Halstumoren untersucht: primäres Staging mit den Unterfragestellungen Detektion von Lymphknotenmetastasen, Detektion von Fernmetastasen, Detektion von Zweittumoren; Beurteilung des Therapieansprechens nach Therapie mit der Unterfragestellung Beurteilung der Zuverlässigkeit der PET nach Strahlentherapie; und als letzte Indikation der Nachweis von Rezidiven bei begründetem Verdacht. Bei unbekanntem Primärtumor wurde die Diagnostik, d. h. die Detektion der Primärtumoren, untersucht.

Es fand sich nur 1 Nutzenstudie zum Staging bei Kopf-Hals-Tumoren. Insgesamt untersuchten 4 Meta-Analysen (69 Primärstudien) und 30 Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT. Je 1 Meta-Analyse fand sich für die Fragestellungen Detektion von Lymphknotenmetastasen beim primären Staging und Nachweis von Rezidiven bei Kopf- und Halstumoren. Bei der Indikation Detektion des Primärtumors bei unbekanntem Primärtumor lagen 2 Meta-Analysen vor: eine zur PET und eine zur PET/CT.

Keine Studie untersuchte separat die Fragestellung Detektion von Zweittumoren. Ein Vergleich der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT für die Beurteilung des Therapieansprechens nach vorangegangener Strahlentherapie oder Chemotherapie war nicht möglich, da sich keine Studie fand, die nur die Chemotherapie untersuchte. Zum Staging bei unbekanntem Primärtumor fand sich keine Studie.

### 5.4.1 Zusammenfassung der Studien zum primären Staging bei Kopf- und Halstumoren

Eine einzige nicht randomisierte Nutzenstudie, **Yen 2005**, untersuchte bei Patienten mit kurativ behandelbarem bukkalem Plattenepithelkarzinom die 2-Jahres-Rezidivfreiheit für 2 unterschiedliche diagnostisch-therapeutische Strategien (PET+CWU vs. CWU). Das Verzerrungspotenzial war sehr hoch. Es fand sich kein Unterschied (86 % vs. 87 %) im rezidivfreien 2-Jahres-Survival zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Die Power der Nutzenstudie reichte nicht aus, um eine mögliche Überlegenheit der PET+CWU vs. CWU zu belegen oder zu widerlegen.

5 Primärstudien (**Babin 2008, Goerres 2005, Laubenbacher 1995, Schimming 2001, Wong 1996**) erfüllten die Einschlusskriterien zur Bewertung der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT. 3 Studien untersuchten die PET in Kombination mit der CT (**Babin 2008, Goerres 2005**) oder kombiniert mit der Fluorid-PET (**Schimming 2001**) für den Nachweis einer möglichen Knocheninvasion bei Tumoren der Mundhöhle oder des Oropharynx; 2 Studien (**Laubenbacher 1995, Wong 1996**) untersuchten die korrekten Stadieneinteilungen.

Die Güte der Evidenz war in den Studien mäßig hoch (1 Studie) oder sehr niedrig (4 Studien), was insbesondere an einer unklaren Patientenselektion, an einer unklaren oder fehlenden Verblindung bei der Bewertung der Tests und der Referenzstandards und vor allem an sehr kleinen Patientenpopulationen in jeder Studie lag.

Die Studien **Babin 2008** und **Goerres 2005** verglichen die PET fusioniert mit der CT bzw. PET/CT mit alleiniger CT, **Schimming 2001** verwendete 2 PET-Tracer. Tendenziell hatten die verschiedenen Variationen der PET eine höhere Sensitivität, aber eine niedrigere Spezifität als die CT. Verglichen mit der SPECT hatten die verschiedenen Kombinationen der PET mit einer anderen Bildgebung eine gleich hohe Sensitivität mit teils höherer, teils niedrigerer Spezifität. Die extrem weiten Konfidenzintervalle (z. T. von 1 bis 99 %) mit breiten Überlappungen zwischen den Technologien erlauben keine zuverlässige Aussage über die Überlegenheit der einen Technologie gegenüber einer anderen Technologie.

Bei den beiden Studien zur Stadieneinteilung (**Laubenbacher 1995, Wong 1996**) ergab sich für die eingesetzten Technologien (verschiedene Varianten der PET/MRT und PET/CT, verglichen mit Einzeltests wie MRT, CT, Endoskopie oder Klinik) ein sehr heterogenes Bild. Die verschiedenen PET-Variationen erzielten ein korrektes Staging bei 41 % bis 100 % der Patienten, die Vergleichstests lagen zwischen 40 % und 69 %. Ein Unterschied zwischen den verschiedenen PET-Variationen bzw. zwischen PET und den Vergleichstests im Hinblick auf ein Über- oder Unterstaging ließ sich nicht ableiten. Alle Studien waren viel zu klein, um für einzelne Vergleiche eine zuverlässige Aussage zu treffen.

#### **5.4.2 Zusammenfassung der Studien zur Detektion von Lymphknotenmetastasen**

Die Meta-Analyse **Kyzas 2008** untersuchte die diagnostische Güte der PET verglichen mit der MRT, MRT+/-CT, CT und dem Ultraschall mit Feinnadelaspiration. Die Methodik der Meta-Analyse war gut, die eingeschlossenen Studien jedoch von niedriger bis mäßiger Qualität. Hauptproblem der Meta-Analyse war die geringe Anzahl von Studien bei manchen Technologievergleichen wie auch in den Subgruppenanalysen. Die Hauptprobleme der Primärstudien waren das häufig retrospektive Design und die unklare oder fehlende Verblindung bei der Beurteilung der PET.

Die 3 Studien zur PET aus der Ergänzungsrecherche untersuchten verschiedene Variationen der PET (PET+CT, PET+MRT bzw. PET+CT/MRT) (**Chikamatsu 2004, Nakasone 2001** und **Schroeder 2008**) mit Vergleichstests wie alleiniger PET, CT oder MRT. Alle 3 Studien waren von sehr niedriger Qualität.

Die Studien untersuchten 4 verschiedene Kombinationen aus PET und konventioneller Bildgebung und verglichen sie mit 5 verschiedenen konventionellen Tests, häufig in sehr kleinen Populationen, was die Aussagekraft der Ergebnisse erheblich einschränkte. In der Meta-Analyse **Kyzas 2008** hatte die PET eine mäßige gepoolte Sensitivität (79 % [95 %-KI: 72–85 %]) und eine gute Spezifität (86 % [95 %-KI: 83–89 %]). Im Technologievergleich

hatte die PET eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität zur MRT und eine etwas höhere diagnostische Güte als die CT, CT+MRT und die gepoolten Ergebnisse aller Vergleichstests. Die 3 kleinen Studien aus der Ergänzungsrecherche mit den extrem weiten Konfidenzintervallen zeigten heterogene Ergebnisse mit den typischen Trade-offs zwischen Sensitivität und Spezifität und führten zu keiner nennenswerten Änderung der Ergebnisse von Kyzas. Eine abschließende Einschätzung, ob PET bzw. PET/CT den Vergleichstest überlegen ist, konnte nicht gegeben werden.

Insgesamt wurden in der Meta-Analyse **Kyzas 2008** und den 3 Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche 10 verschiedene Technologievergleiche berichtet, davon 5 in der Meta-Analyse. Die Konfidenzintervalle um die Punktschätzer waren (selbst bei den Technologievergleichen mit gepoolten Punktschätzern) meist sehr breit und überlappten sich.

Bei der Subgruppenanalyse zum klinischen Lymphknotenstadium cN0 vs. gemischtes Stadium cN0/cN+ vs. cN+-Stadium (**Kyzas 2008**) fand sich beim cN0-Stadium für die PET wie für die Vergleichstechnologien eine sehr niedrige Sensitivität, aber eine sehr gute Spezifität, bei Studien mit gemischten Stadien eine gute Sensitivität und Spezifität und beim cN+-Stadium eine sehr gute Sensitivität bei mäßiger Spezifität.

Für den Technologievergleich PET vs. Vergleichstechnologien (MRT+/oder CT, MRT, CT, US mit Feinnadelaspiration) in der Subgruppe mit dem klinischen Lymphknotenstadium cN0 war in beiden Gruppen die Sensitivität sehr niedrig bei guter Spezifität.

In der Studie **Schroeder 2008** (Pat.-Stadium cN0) ergab sich für die PET ein vergleichbarer Trend bei jeweils inversen Werten für die CT und MRT.

Bei der Subgruppenanalyse zur Verblindung der PET-Bewerter (keine Verblindung vs. unklare Verblindung vs. Verblindung) zeigte sich in den Studien ohne Verblindung des Beurteilers eine höhere Sensitivität und Spezifität als in den Studien mit unklarer Verblindung. Am niedrigsten war die Sensitivität bei Studien mit verblindeten Bewertern bei vergleichbarer Spezifität im Vergleich zu den Studien mit unklarer Verblindung. Die beobachteten Unterschiede waren nicht signifikant (**Kyzas 2008**).

### 5.4.3 Zusammenfassung der Studien zur Detektion von Fernmetastasen

2 Primärstudien – **Ng 2008** und **Teknos 2001** – untersuchten die diagnostische Güte der PET zur Detektion von Fernmetastasen, **Ng 2008** schloss zusätzlich die Detektion von Zweitumoren ein.

Die Güte der Evidenz war in beiden Studien mäßig hoch bzw. sehr niedrig. Beide Studien hatten die Nachbeobachtung als Referenzstandard für negative PET-Befunde, aber es fehlten häufig Angaben über eine mögliche Therapie zwischen der PET und der Nachbeobachtung,

die den Endpunkt beeinflusst hätte. Die geringe Anzahl der Patienten und der aufgetretenen Fernmetastasen resultierte in einer erheblichen Unsicherheit der geschätzten Werte.

Die Studie **Ng 2008** untersuchte generell die diagnostische Güte der PET zur Detektion von Fernmetastasen bzw. Zweittumoren mit der CT als Vergleichstest, während sich die Studie **Teknos 2001** auf die Detektion von mediastinalen und pulmonalen Metastasen im Vergleich zur CT-Thorax beschränkte. In beiden Studien hatte die PET eine höhere Sensitivität (77 % [95 %-KI: 56–91 %] bzw. 100 % [95 %-KI: 29–100 %]) als die CT (50 % [95 %-KI: 30–70 %]) (33 % [95 %-KI: 1–91 %]) bei jeweils sehr hoher Spezifität der PET und der Vergleichstests. Die parallele Beurteilung der PET und CT in einer Studie erzielte eine höhere Sensitivität und ähnliche Spezifität wie eine separate Bewertung der einzelnen Technologien. Die niedrige Anzahl der Patienten und der beobachteten Fernmetastasen führte jedoch zu extrem breiten Konfidenzintervallen um die Schätzwerte der Sensitivität und Spezifität der PET und Vergleichstests und reflektiert die hohe Unsicherheit in der Einschätzung der diagnostischen Güte beider Tests.

#### **5.4.4 Zusammenfassung der Studien zur Detektion von Zweittumoren**

Es fanden sich keine Studien, die nur den Nutzen oder die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT für die Detektion von Zweittumoren untersuchten. Die Zusammenfassung der Resultate der Studie **Ng 2008**, die die Detektion von Zweittumoren zusammen mit der Detektion von Fernmetastasen untersuchte, wird im Abschnitt 5.2.3 berichtet.

#### **5.4.5 Zusammenfassung der Studien zur Beurteilung des Therapieansprechens nach Therapie**

Die Bewertung der diagnostischen Güte der PET (und verschiedener Varianten) beruhte auf 7 Primärstudien, die das Therapieansprechen nach verschiedenen Behandlungen bewerteten und die Ergebnisse mit verschiedenen Testalternativen (wie z. B. alleinige CT, MRT, konventionelle Untersuchung, klinische Untersuchung) verglichen (**Chan 2006a, Enomoto 2008, Fakhry 2006, Kitagawa 2003, Wang 2009, Wong 1996 und Wong 1997**). 3 weitere Studien untersuchten die diagnostische Güte der PET nach Strahlentherapie (**Conessa 2004, Rogers 2004, Tsai 2003**). Die Zusammenfassung bezieht sich auf beide Gruppen.

Die Studien wiesen alle, bis auf eine Studie mit mäßig hoher Güte der Evidenz, eine niedrige bis sehr niedrige Güte der Evidenz auf. Neben sehr kleinen Patientenzahlen und einer unklaren oder fehlenden Verblindung bei der Beurteilung der Technologien und der Referenzstandards beeinträchtigten die fehlenden Angaben zur Therapie, die zwischen der PET-Untersuchung und dem Referenzstandard Nachbeobachtung stattgefunden haben könnte, eine solide Aussage über die Aussagekraft der PET.

Für zahlreiche Vergleiche existierte nur 1 kleine Studie, der häufigste Vergleich (PET vs. CT) beruhte auf 3 kleinen Studien. Weder die PET noch die CT hatte eine gute gepoolte

Sensitivität, die Spezifität war sehr gut für die PET und ungenügend für die CT. Tendenziell hatte die PET eine bessere Spezifität als die CT. Die Konfidenzintervalle waren extrem breit und überlappten sich stark für die Sensitivität.

Die 3 Studien mit Diagnostik nach Strahlentherapie (**Conessa 2004, Rogers 2004, Tsai 2003**) zeigten keine tendenziell unterschiedliche diagnostische Güte verglichen mit den Studien mit gemischten oder unklaren Therapien. In der extrem kleinen Studie mit einer frühen Diagnostik nach Strahlentherapie (**Rogers 2004**) hatte die PET eine deutlich niedrigere Sensitivität als in den 2 Studien mit später Diagnostik (**Conessa 2004, Tsai 2003**). Entsprechend den geringen Studiengrößen sind diese Ergebnisse jedoch extrem unsicher.

#### **5.4.6 Zusammenfassung der Studien zum Nachweis von Rezidiven bei Kopf- und Halstumoren**

Die eingeschlossene Meta-Analyse (**Brouwer 2008**) zur Detektion von Rezidiven bei Patienten mit Larynxkarzinomen und Zustand nach Strahlentherapie mit primär kurativer Intention ist von guter Qualität, die Güte der Evidenz der eingeschlossenen Primärstudien ist niedrig. Ein besonders häufiges Problem stellt die Wahl des Referenzstandards dar. Insgesamt hatte die PET eine gute gepoolte Sensitivität (89 % [95 %-KI: 80–94 %]) und eine mäßige gepoolte Spezifität (74 % [95 %-KI: 64–83 %]).

Die 10 Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche verglichen die diagnostische Güte der PET (**Anzai 1996, Chan 2006b, De Boer 2003, Di Martino 2000, Kim 1998, Li 2001, Lonneux 2000, Rege 1994**) und der PET/CT (**Ng 2010, Yen 2009**) mit diversen Vergleichstests. Im Allgemeinen war die Indikation für die PET der klinische Verdacht auf ein Rezidiv, ohne dass dies näher spezifiziert wurde. Referenzstandard waren die Biopsie und die Nachbeobachtung. Die Primärstudien hatten eine mäßig hohe (1 Studie), niedrige (1 Studie) bis sehr niedrige (8 Studien) Güte der Evidenz. Der häufigste Vergleichstest war die kombinierte CT und/oder MRT (**Anzai 1996, Kim 1998, Li 2001, Lonneux 2000**). Gepoolt (108 bzw. 107 Patienten) hatte die PET eine deutlich höhere Sensitivität (92 % [95 %-KI: 82–97 %]) und Spezifität (72 % [95 %-KI: 56–84 %]) als die konventionelle Bildgebung (Sensitivität 62 % [95 %-KI: 36–82 %] und Spezifität 61 % [95 %-KI: 43–77 %]). Die Konfidenzintervalle der gepoolten Sensitivitäten der PET und der konventionellen Bildgebung überlappen sich geringfügig. Die Konfidenzintervalle der gepoolten Spezifitäten der PET und der Kombination aus CT und/oder MRT überlappen sich deutlich. Die Ergebnisse für die Sensitivität der PET sind nach dem Pooling genau, aber für die anderen Ergebnisse sind sie mäßig ungenau bis sehr ungenau.

In den Primärstudien für den Vergleich der PET mit der MRT (**Chan 2006b, Rege 1994**) zeigte die PET in einer Studie eine höhere und in der anderen eine gleich hohe Sensitivität bei höherer Spezifität in beiden Studien. Dagegen wies die PET im Vergleich mit der CT (**Brouwer 2008, Di Martino 2000**) eine höhere Sensitivität auf, während die Spezifität in

einer Studie höher, in der anderen niedriger war. Die Konfidenzintervalle überlappten sich jedoch jeweils - soweit beurteilbar - deutlich.

1 Primärstudie (**Ng 2010**) untersuchte die diagnostische Güte der PET/CT, PET/CT Seite an Seite mit der MRT (PET/CT+MRT) und der MRT bei Patienten mit Nasopharynxkarzinom. Für die MRT wurde ein 3-Tesla-Gerät verwendet, was eine höhere Ortsauflösung erlaubt. Beim Vergleich PET/CT+MRT vs. PET/CT und PET/CT+MRT vs. MRT hatte die PET/CT+MRT jeweils eine etwas höhere Sensitivität bei ähnlich hoher Spezifität. Beim Vergleich PET/CT vs. MRT hatte die PET/CT eine etwas geringere Sensitivität bei etwa gleich hoher Spezifität. Der Unterschied in der AUC war bei keinem der Vergleiche statistisch signifikant.

Für die anderen Vergleiche (farbkodierte Duplexsonographie, Panendoskopie und SPECT/CT) liegt nur jeweils 1 Primärstudie mit wenigen Patienten vor und die Ergebnisse mit extrem weiten Konfidenzintervallen um die Schätzwerte liefern kein einheitliches Bild, das keine weiteren Schlussfolgerungen über die einzelnen Tests erlauben würde.

In der univariaten Meta-Analyse des Vergleichs PET vs. Kombination aus CT und/oder MRT zeigte sich eine höhere Sensitivität der PET bei lediglich geringer Überlappung der Konfidenzintervalle. Bei allen anderen Technologievergleichen war eine Aussage zur Überlegenheit der PET bzw. PET/CT aufgrund der breit überlappenden Konfidenzintervalle nicht möglich.

#### **5.4.7 Zusammenfassung der Studien zur Detektion des Primärtumors bei unbekanntem Primärtumor**

Die Meta-Analysen **Delgado 2003** und **Kwee 2009** berichten über die diagnostische Güte der PET und PET/CT zur Detektion des Primärtumors bei Läsionen mit unbekanntem Primärtumor. Der Methodik der Meta-Analysen wurde eine hohe Qualität bescheinigt, aber die eingeschlossenen Primärstudien liefern jedoch aufgrund erheblicher methodischer Einschränkungen nur Evidenz von niedriger Güte. Beide Meta-Analysen betrachteten ausschließlich die diagnostische Güte der PET und PET/CT ohne Bezug zu einem gängigen Vergleichstest. Die Detektionsrate für die PET (433 Patienten) (**Delgado 2003**) lag im Median bei 43 % (Range zwischen 8 % und 65 %). Die gepoolte Sensitivität war gut (87 % [95 %-KI: 81–92 %]), die gepoolte Spezifität nur mäßig (71 % [95 %-KI: 64–78 %]). Ein Vergleich der PET/CT mit der PET (3 Studien) fand keinen signifikanten Unterschied. Die gepoolte Detektionsrate der PET/CT (**Kwee 2009**) lag bei 37 % (der Range betrug 22 % bis 73 %). Die gepoolte Sensitivität (84 % [95 %-KI: 78–88 %]) und Spezifität (84 % [95 %-KI: 78–89 %]) für die PET/CT aus der Beobachtung von 433 Patienten wurde als gut eingestuft. Die kleine Primärstudie aus der Ergänzungsrecherche (**Silva 2007**) hatte bei erheblichen methodischen Mängeln eine unzureichende diagnostische Güte, änderte aber nicht die Einschätzung der Ergebnisse der Meta-Analyse.

In beiden Meta-Analysen wurden relevante Subgruppenanalysen durchgeführt. Beim Vergleich der diagnostischen Güte nach kompletter versus inkompletter konventioneller Abklärung waren sich die Ergebnisse in beiden Studien ähnlich: Bei der PET war die Spezifität in der 1. Gruppe höher bei gleich hoher Sensitivität. Bei der PET/CT war die DOR in der ersten Gruppe höher. Beim Vergleich Studien mit zervikalen vs. Studien mit extrazervikalen Metastasen war die OR in der zweiten Gruppe niedriger. Keine der Subgruppenanalysen fand jedoch statistisch signifikante Unterschiede.

## 6 Diskussion

Mit der Darstellung physiologischer Prozesse im Körper liefert die Positronenemissionstomographie (PET) komplementäre Informationen zur anatomischen Bildgebung durch die CT oder MRT, von der sich Kliniker und klinische Forscher eine verbesserte Tumordiagnostik versprechen. Beim Einsatz der PET bei Kopf- und Halstumoren hegen diese die Erwartung, zum einen regionale oder disseminierte Prozesse aufzufinden, die sich einer Darstellung in der CT oder MRT entziehen, nachgewiesene Tumoren mit größerer Zuverlässigkeit in das korrekte TNM-Stadium einzuteilen, Zweittumoren zu identifizieren, die bei Kopf- und Halstumoren gehäuft auftreten, und bei begründetem Verdacht mit höherer Gewissheit ein Rezidiv zu diagnostizieren (oder auszuschließen). Bei sogenannten unbekanntem Primärtumoren, also Tumormetastasen vor allem (aber nicht ausschließlich) im Kopf-Hals-Bereich, bei denen sich trotz umfassender diagnostischer Abklärung kein Primärtumor nachweisen lässt, erhofft man sich durch die zusätzliche funktionelle Diagnostik der PET den Nachweis bisher nicht entdeckter Primärtumoren.

Eine genauere Diagnosestellung ist besonders dann relevant, wenn sich durch die neuen Erkenntnisse die weitere Behandlung für den Patienten ändert und der Patient am Ende ein besseres Überleben, weniger Morbidität – durch die Erkrankung oder die Behandlung – und damit eine bessere Lebensqualität erfährt.

### 6.1 Primäre Fragestellung: Verbessert der Einsatz der PET den Krankheitsverlauf bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren bzw. bei Patienten mit unbekanntem Primärtumor?

Die primäre Zielsetzung des vorliegenden Berichts war die Beschreibung des patientenrelevanten Nutzens, den Ärzte und Patienten von der Bildgebung mit der PET bzw. PET/CT im Vergleich zur konventionellen Diagnostik (insbesondere CT, MRT, Ultraschall) bei Kopf- und Halstumoren bzw. bei unbekanntem Primärtumor erwarten können.

Dabei wurden folgende Krankheitsphasen betrachtet: 1) Bestimmung des Tumorstadiums (Staging), d. h. die Stratifizierung der Patienten nach der Ausdehnung ihrer Erkrankung für eine stadiengerechte Behandlung. 2) Ansprechen des Tumors auf die Behandlung, einschließlich der Strahlentherapie. 3) Diagnose von Rezidiven bei begründetem (klinischem) Verdacht. Darüber hinaus wurde beim unbekanntem Primärtumor untersucht, inwieweit die Diagnostik mit der PET oder PET/CT im Rahmen der Tumorsuche und des TNM-Stagings einen patientenrelevanten Nutzen ergab.

In einer umfassenden Literatursuche mit mehr als 4200 Zitaten und mehr als 900 betrachteten Volltexten erfüllte nur eine einzige nicht randomisierte Studie (**Yen 2005**) die Einschlusskriterien. Die Studie untersuchte in einem direkten Vergleich 2 alternative diagnostisch-therapeutische Strategien, um bei 102 Patienten mit bukkalem Plattenepithelkarzinom das rezidivfreie 2-Jahres-Überleben mit und ohne PET-Bildgebung zu erfassen. In der Studie, die



neben der geringen Anzahl von Ereignissen noch weitere methodische Schwächen aufwies, fand sich zwischen den beiden Armen kein Unterschied. Die Ergebnisse der Studie sind unzureichend, um eine Aussage zum Nutzen der PET bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren zu machen. Ein Nutzen ist damit weder belegt noch widerlegt.

Alle anderen Studien und Evidenzsynthesen, die aufgefunden wurden, beschäftigten sich mit der diagnostischen Genauigkeit (d. h. Sensitivität und Spezifität), einschließlich der korrekten Zuordnung zu einer prognostischen Gruppe im Rahmen des Stagings. Allein mit besseren Informationen zur diagnostischen Genauigkeit eines Tests kann man jedoch noch keine Aussage über den patientenrelevanten Nutzen treffen. Eine solche Aussage basiert auf vielen Annahmen über die Konsequenzen einer verbesserten Diagnostik – Vorhandensein und Einsatz einer angemesseneren Therapie mit besserem Therapieansprechen oder weniger Nebenwirkungen –, bevor sich ein größerer Behandlungsnutzen für den Patienten, also verbessertes Überleben, weniger Krankheitslast einschließlich Nebenwirkungen und verbesserte Lebensqualität, ergibt. Daher wird eine verbesserte diagnostische Genauigkeit auch als Surrogatendpunkt oder indirekte Evidenz für den Patientennutzen betrachtet [168]. Wegen fehlender aussagekräftiger Nutzenstudien musste zur Beantwortung der gestellten Fragen auf Studien mit Surrogatendpunkten zurückgegriffen werden.

### **6.1.1 Managementänderungen aufgrund von PET bzw. PET/CT**

In 8 der eingeschlossenen Primärstudien wurde über Managementänderungen berichtet, die in diesem Bericht nur ergänzend dargestellt wurden. Der Prozentsatz der berichteten Managementänderungen reichte von 5 % bis 100 %. Mögliche Gründe für die unterschiedlichen Häufigkeiten von Managementänderungen sind unter anderem unterschiedliche klinische Szenarien (z. B. unterschiedliche Indikationen für die PET-Untersuchung), unterschiedliche Definitionen, was einer Managementänderung entspricht oder unterschiedlicher Arten der Datenerhebung (z. B. theoretische vs. tatsächliche Änderungen).

Eine Managementänderung per se kann nicht als Beleg für den Nutzen eines diagnostischen Tests gewertet werden, da nicht alle Managementänderungen mit positiven Auswirkungen für die Patienten verbunden sein müssen. So führte z. B. in der Studie von **Yen 2005** die PET bei 3 Patienten (6 %) zu einer unnötigen Ausdehnung der Neck Dissection. Eine solche rückblickende Bewertung der Managementänderungen fand in den Studien häufig nicht statt und kann bestenfalls nur Hinweise auf den Wert der Managementänderungen geben. Um zu belegen, dass die Managementänderungen, die sich aus den Ergebnissen eines diagnostischen Tests ergeben, auch zu einem Nutzen für den Patienten führen, sind in den meisten Fällen vergleichende Interventionsstudien, möglichst mit randomisiertem Design erforderlich.

## **6.2 Sekundäre Fragestellung: Hat die PET bzw. PET/CT eine bessere diagnostische Güte bei Kopf- und Halstumoren bzw. bei unbekanntem Primärtumoren als die konventionelle Diagnostik?**

### **6.2.1 Methodische Anmerkungen bei Meta-Analysen von diagnostischen Tests**

Die eingeschlossenen Meta-Analysen zu diagnostischen Tests (**Brouwer 2008, Delgado 2003, Kwee 2009, Kyzas 2008**) folgten in ihrer systematischen Aufarbeitung der Evidenz weitgehend den aktuellen Standards. Diese Meta-Analysen beinhalten jedoch dennoch ein erhebliches Verzerrungspotenzial, weil die eingeschlossenen diagnostischen Studien erhebliche Mängel aufwiesen (s. u.), die die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse deutlich beeinträchtigen.

Unterschiede zwischen den Meta-Analysen zeigten sich insbesondere beim statistischen Poolen der Ergebnisse: So führten **Brouwer 2008, Delgado 2003** und **Kwee 2009** beim Pooling der Sensitivität und Spezifität vor allem univariate Analysen durch, die allerdings die gegenseitige Abhängigkeit der Sensitivität und Spezifität und die für diagnostische Studien typische Heterogenität außer Acht lassen. Nur die Meta-Analyse **Kyzas 2008** führte die Meta-Analyse mittels einer HSROC-Kurve (hierarchical summary receiver operating curve) durch. Durch die Weiterentwicklung der statistischen Methoden können neuere Techniken wie die bivariate Meta-Analyse, das hierarchische Regressionsmodell und die Erstellung von HSROC-Kurven dieser Abhängigkeit der Daten Rechnung tragen. Wie stark sich diese theoretischen Überlegungen tatsächlich auf den gepoolten Effekt auswirken, muss in empirischen Studien noch überprüft werden. Allerdings waren in den Meta-Analysen, die im Rahmen des vorliegenden Berichts durchgeführt wurden, aufgrund der kleinen Studienpopulationen und der häufigen Extremwerte für die diagnostische Güte auch nur univariate Analysen möglich.

Alle eingeschlossenen Meta-Analysen wiesen bei der gepoolten Sensitivität und Spezifität hohe Heterogenität auf. Mögliche Gründe für die Heterogenität bei den eingeschlossenen Studien sind zufällige Effekte in kleinen Populationen, uneinheitliche Definitionen eines positiven PET-Befundes oder Unterschiede im Referenzstandard (Dauer der Nachbeobachtung, Umfang der Abklärung), was für die Durchführung von diagnostischen Meta-Analysen besondere Probleme aufwirft [169,170]. Es fehlen empirische Untersuchungen, die Anhaltspunkte dafür geben, bis zu welchem Ausmaß es sich um eine „akzeptable Heterogenität“ handelt und ab wann Heterogenität für die Analyse und die Interpretation problematisch wird.

### **6.2.2 Allgemeine methodische Probleme in den Primärstudien zur Bestimmung der diagnostischen Güte**

Die Qualität der Evidenz in den Primärstudien war über alle Fragestellungen hinweg niedrig bis sehr niedrig, nur einige wenige Studien hatten eine mäßig hohe Güte der Evidenz. Trotz

der weitverbreiteten Publikation allgemeiner Publikationsstandards für diagnostische Tests [48] fehlen in den Studien häufig grundlegende Informationen über Maßnahmen, die helfen sollen, das Risiko für eine Verzerrung in den Studien zu begrenzen. Dazu gehören die Wahl eines adäquaten Studiendesigns, eine ausreichende Beschreibung der Population und der Durchführung der Tests, einschließlich umfassender angemessener Verblindung, und die sorgfältige Auswahl und ggf. Durchführung eines geeigneten Referenzstandards. Bei eindeutig prospektiven Studien, bei denen vom Studienablauf her eine Verblindung bei der Beurteilung der PET gegenüber dem Referenzstandard wahrscheinlich schien, wurden die entsprechenden QUADAS-Kriterien als erfüllt beurteilt. Bei der Bewertung der Studienqualität wurde jedoch erwähnt, wenn diese Verblindung nicht explizit im Artikel berichtet wurde. Noch problematischer als das unzureichende Reporting ist die geringe Anzahl von Patienten, mit denen die überwiegende Anzahl von Studien durchgeführt wurde. 95 % Konfidenzintervalle von 1 % bis 99 % sind dabei keine Ausnahme und verdeutlichen den fehlenden Informationsgehalt solcher Studien.

Ein methodisches Problem der Primärstudie zum unbekanntem Primärtumor (welches aber auch in den systematischen Übersichtsarbeiten erkennbar war) liegt im adäquaten Einbeziehen eines diagnostischen Vergleichstests wie z. B. CT oder MRT. Einige Studien setzten eine vollständige konventionelle Diagnostik vor der Durchführung der PET voraus, sodass allein die Testgüte der PET analysiert wurde. Wenn lediglich die Patienten mit unklarem Befund *nach* der konventionellen Bildgebung einer PET zugeführt werden, kann jedoch die Testgüte andere Ergebnisse zeigen als in einer Studie, in der die Patienten mit unklarem Befund *vor* der konventionellen Bildgebung dann mit Zusatzdiagnostik (z. B. PET und MRT) untersucht werden.

### 6.2.3 Primäres Staging bei Kopf- und Halstumoren

Die einzige nicht randomisierte kontrollierte Nutzenstudie (**Yen 2005**) untersuchte in einem direkten Vergleich 2 diagnostisch-therapeutische Strategien mit und ohne PET, konnte aber für das rezidivfreie 2-Jahres-Überleben keinen Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen. Bei der geringen Anzahl von Rezidiven (6 Ereignisse mit PET; 4 Ereignisse ohne PET) in einer Population von 102 Patienten hat die Studie ungenügende Power, um einen möglicherweise existierenden Unterschied zwischen den beiden Strategien nachzuweisen. Mit diesen Studienergebnissen lässt sich ein patientenrelevanter Nutzen der PET weder nachweisen noch widerlegen.

Die Primärstudien zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT oder PET/MRT für das Staging des Primärtumors waren in ihrer Qualität von mäßig hoher (1 Studie) bis sehr niedriger (4 Studien) Güte der Evidenz und zeigten ein heterogenes Bild, das die Versorgungsrealität widerspiegelt. So wurde ein breites Spektrum an konventionellen Tests (Ultraschall, CT, MRT, Endoskopie) untersucht und als Indikation wurde ausschließlich die

Knocheninvasion des Kopf- und Halstumors (**Babin 2008, Goerres 2005, Schimming 2001**) oder die korrekte Einteilung des T-Stadiums (**Laubenbacher 1995, Wong 1996**) betrachtet.

Auch die eingesetzten Vorgehensweisen (z. B. Kombination aus PET und CT in einem Gerät, getrennt erhobene Bildgebung der PET und CT bzw. MRT mit späterer computerbasierter Fusion, PET Seite an Seite mit der MRT oder CT) entsprechen den Vorgehensweisen in der Versorgung. Die ausgeprägte Heterogenität reduziert jedoch die Vergleichbarkeit und erschwert eine gemeinsame Analyse der Ergebnisse, und die geringe Patientenzahl pro Studie erbringt nicht die notwendige Power für aussagekräftige Ergebnisse in den einzelnen Studien.

Der Einsatz der PET beim Staging zur Abklärung einer Knocheninvasion durch den Tumor gilt als eine eher seltene Indikation, und es gibt unterschiedliche Ansichten darüber, ob ein positiver klinischer Befund eine Knochenresektion mit oft belastender Morbidität nach sich ziehen oder ob angesichts der schlechten Prognose bei fortgeschrittenem Primärtumor eine möglichst lange Erhaltung der Lebensqualität im Vordergrund stehen sollte. Da es in dieser Situation gilt, falsch positive Befunde zu vermeiden, ist ein Test mit einer hohen Spezifität gefordert. In den vorliegenden Studien haben die Vergleichstests CT und SPECT in der Regel eine höhere Spezifität als die PET-Varianten. Dies bedeutet, dass die Vergleichstests weniger falsch positive Befunde liefern.

Die beiden kleinen Studien zur Stadieneinteilung mit ihren bekannten Mängeln liefern heterogene Ergebnisse und helfen nicht bei der Klärung der Frage, ob die PET verglichen mit der konventionellen Diagnostik die korrekte Stadieneinteilung verbessert.

**Gesamtbewertung:** Die Nutzenstudie liefert keine Aussage über mögliche Vorteile von Stagingstrategien mit der PET gegenüber Strategien ohne die PET. Die Abklärung einer Knocheninvasion erfordert einen Test mit hoher Spezifität. Die Vergleichstests CT und SPECT waren hierbei tendenziell der PET überlegen. Aufgrund der niedrigen Güte der Evidenz ließ sich jedoch kein Unterschied belegen. Für andere Stagingaspekte kann anhand der vorliegenden Studienlage zur Rolle der PET keine Aussage gemacht werden.

### **6.2.3.1 Detektion von Lymphknotenmetastasen**

Der zuverlässige Nachweis von zervikalen Lymphknotenmetastasen hat aufgrund weitreichender therapeutischer Konsequenzen einen hohen Stellenwert [24]. Bei niedriger Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen zervikaler Lymphknotenmetastasen kann man möglicherweise die Behandlung auf eine Resektion des Primärtumors, ggf. in Kombination mit einer lokoregionalen Strahlentherapie, beschränken und unter Umständen auf eine Neck Dissection verzichten. Allerdings ist bekannt, dass ein hoher Anteil der Lymphknotenmetastasen in der anatomischen Bildgebung nicht erkannt wird. In dieser Situation wünscht sich der Kliniker einen Test mit hoher Sensitivität, der die potenziell befallenen Lymphknoten identifiziert.

In der vorliegenden Meta-Analyse zu Lymphknotenmetastasen im Kopf-Hals-Bereich (**Kyzas 2008**) hatte die PET eine mäßige gepoolte Sensitivität (79 % [95 %-KI: 72–85 %]) und hohe gepoolte Spezifität (86 % [95 %-KI: 83–89 %]). Die diagnostische Güte der PET lag tendenziell etwas über den Werten der Vergleichstests (MRT, kombinierte CT und/oder MRT, CT, Ultraschall mit Feinnadelaspiration), aber die breiten Konfidenzintervalle um die Punktschätzer der Sensitivität und Spezifität der Vergleiche relativieren die scheinbar bessere PET-Bildgebung.

In der Untergruppenanalyse von Patienten ohne klinische Hinweise auf Lymphknotenmetastasen (cN0-Stadium) hatte die PET eine unzureichende Sensitivität, d. h. die PET übersah viele latent vorhandene Läsionen (falsch negativ). Damit bleibt eine wichtige Frage des Chirurgen und des Onkologen an die Bildgebung unbeantwortet. Identifizierte die PET jedoch eine Läsion, handelte es sich mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit um eine Lymphknotenmetastase (hohe Spezifität).

Auch wenn die Primärstudien der Meta-Analyse nur von geringer Qualität waren und die Ergebnisse mit großer Unsicherheit behaftet sind, so lassen die Ergebnisse doch den Schluss zu, dass die PET für die bekannten Defizite der Bildgebung zum Lymphknotennachweis keine substanzielle Verbesserung liefert.

Eine Sensitivitätsanalyse untersuchte anhand der Verblindung der PET-Bewerter den Zusammenhang zwischen der methodischen Qualität und dem Auftreten von Bias. Dabei fanden Studien mit fehlender Verblindung eine höhere diagnostische Güte als Studien mit unklarer Verblindung. Die geringste diagnostische Güte hatten Studien mit eindeutiger Verblindung. Demnach führten Studien mit fehlender Verblindung zu einer Überschätzung der diagnostischen Güte des bildgebenden Verfahrens.

**Gesamtbewertung:** Der zuverlässige Nachweis von Lymphknotenmetastasen benötigt primär einen Test mit hoher Sensitivität. Die PET schnitt dabei nicht wesentlich besser ab als die Vergleichstests MRT und CT und in der Subgruppenanalyse für Patienten mit klinischem cN0-Stadium hatte der Test keine Nachweiskraft mehr.

### 6.2.3.2 Detektion von Fernmetastasen

Auch bei der Suche nach Fernmetastasen und synchronen Zweittumoren im Rahmen des Stagings wird ein Test mit hoher Sensitivität benötigt. Da falsch positive Befunde bei der Suche nach Fernmetastasen und synchronen Zweittumoren zu sehr invasiven Maßnahmen wie z. B. einer operativen Resektion des Befundes führen können, ist hier gleichzeitig eine hohe Spezifität sehr wichtig. Zum Nachweis von Fernmetastasen und synchronen Zweittumoren fand sich keine Studie zum patientenrelevanten Nutzen. Die beiden Studien zur diagnostischen Güte (**Ng 2008** und **Teknos 2001**) zeigten für die PET insgesamt eine höhere (aber immer noch mäßige) Sensitivität verglichen mit der alleinigen CT bei vergleichbar hoher (nämlich sehr hoher) Spezifität. Beim Vergleich der PET+CT mit der PET erzielte die

PET+CT eine marginal höhere diagnostische Güte. Auch hier drückt die Überlappung der weiten Konfidenzbereiche zwischen den Technologien erhebliche Unsicherheit über den wahren Schätzwert aus.

Eine getrennte Darstellung der Ergebnisse nach Fernmetastasen und Zweittumoren war für die Studien nicht möglich.

**Gesamtbewertung:** Für die Sensitivität zeigte die Kombination PET+CT keine wesentliche Verbesserung verglichen mit der PET, während bei den Einzeltests die PET eine höhere Sensitivität als die CT hatte. Die Ergebnisse waren jedoch zum Teil sehr ungenau. Mit der angegebenen Sensitivität werden mit der PET mehr als 20 % der Fernmetastasen übersehen. Alle Technologien zeigten eine vergleichbar hohe Spezifität. Die geringe Anzahl der Studien und die methodischen Probleme machen die Ergebnisse sehr unsicher, eine Aussage zur Überlegenheit der PET bzw. PET/CT gegenüber den Vergleichstechnologien ist nicht möglich.

### 6.2.3.3 Detektion von Zweittumoren

Es fanden sich keine Studien oder separierbaren Daten, die ausschließlich den Nutzen oder die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT für die Detektion von Zweittumoren untersuchten. Die Beschreibung der Studie **Ng 2008**, die die Detektion von Zweittumoren zusammen mit der Detektion von Fernmetastasen untersuchte, wird in Abschnitt 5.2.3 berichtet.

## 6.2.4 Beurteilung des Therapieansprechens nach Behandlung bei Kopf- und Halstumoren

Manche Therapien bewirken Veränderungen im Gewebe, die zu einer Fehleinschätzung des Therapieansprechens führen. Entzündungsreaktionen nach Strahlentherapie können FDG-Anreicherungen und damit falsch positive Befunde auslösen [171], aber auch falsch negative Befunde werden berichtet. Im ersten Fall würde die Spezifität und im zweiten die Sensitivität niedriger. Für die Dokumentation des Therapieansprechens benötigt der Kliniker einen Test mit hoher Sensitivität und Spezifität. Weitere Informationen können zur klinischen Entscheidungsfindung herangezogen werden. So sprechen negative Ergebnisse an initial positiv befundenen Stellen mit hoher Wahrscheinlichkeit für ein Therapieansprechen, allerdings können dazu erst mit einem genügend langen Abstand zur Therapie zuverlässige Aussagen gemacht werden. Das NCCN empfiehlt einen ausreichend langen Abstand zur Therapie, um durch die PET reversible therapiebedingte Nebenwirkungen (Strahlenschäden) von Tumorherden zu differenzieren [15].

Die Bewertung der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT und PET/MRT zur Beurteilung des Therapieansprechens beruht auf 10 kleinen Primärstudien (**Chan 2006a**, **Conessa 2004**, **Enomoto 2008**, **Fakhry 2006**, **Kitagawa 2003**, **Rogers 2004**, **Tsai 2003**,

**Wang 2009, Wong 1996 und Wong 1997**) mit zahlreichen Vergleichstests, von denen 3 speziell das Therapieansprechen nach Strahlentherapie untersuchten. In den Studien war es häufig nicht möglich, die Fragestellungen Beurteilung des Therapieansprechens und Verdacht auf ein Rezidiv klar zu trennen. Obwohl die diagnostische Güte der PET tendenziell höher war als die Vergleichstechnologien, erlaubt die Heterogenität der Ergebnisse zur diagnostischen Güte gepaart mit der großen Unsicherheit der Ergebnisschätzung keine Aussage zur Überlegenheit der PET oder einer der anderen Technologien.

Bei dem Vergleich PET versus CT (**Enomoto 2008, Kitagawa 2003, Wong 2009**) hatte die PET eine mäßige gepoolte Sensitivität (77 % [95 %-KI: 19–98 %]) bei sehr hoher Spezifität (91 % [95 %-KI: 81–96 %]) und die CT eine ungenügende diagnostische Güte. Die Punktschätzer der Studien waren dabei sehr verschieden. Ob dies eine Folge der kleinen Patientenzahlen oder auf eine mögliche Heterogenität in den Studien zurückzuführen ist, bleibt unklar. Trotz des Poolens bestand weiterhin eine hohe Unsicherheit (z. B. 95 %-Konfidenzbereich von 19 % bis 98 %) der Ergebnisse und die Meta-Analyse trug daher bis auf die sehr hohe Spezifität der PET nur bedingt zur Klärung des Stellenwerts der PET versus CT bei. Doch möglicherweise wurde die Diskussion um die relative Überlegenheit der beiden Technologien von der Weiterentwicklung und raschen Dissemination von fusionierten Geräten (PET/CT) bereits überholt.

1 Primärstudie (**Enomoto 2008**) untersuchte auch die prognostische Güte der PET und der CT mit Kontrastmittel. Für die PET fand sich bei positivem und negativem Testresultat ein statistisch signifikanter Unterschied des 2 Jahres-cause-specific Survivals und des 2-Jahres-disease-free Survivals. Bei der CT war der Unterschied im Survival nicht statistisch signifikant. Mit 18 Patienten war die Studie jedoch extrem klein und eine sichere Überlegenheit der PET lässt sich aus dieser Studie nicht ableiten.

Die kleinen Patientenzahlen und die riesigen Konfidenzintervalle um die Ergebnisse der 3 Studien zur Strahlentherapie (**Rogers 2004, Conessa 2004, Tsai 2003**) mit den Untersuchungszeitpunkten 1 Monat, 4 Monate und 3 bis 6 Monate nach Therapie erlauben keine Aussage über den idealen zeitlichen Abstand zwischen Behandlung und PET.

**Gesamtbewertung:** Bei den Technologievergleichen hatte die PET in den Einzelstudien tendenziell eine höhere diagnostische Güte als die anderen Technologien mit erheblicher Unsicherheit in den geschätzten Werten. Selbst ein Poolen der 3 Studien mit dem CT-Vergleich ermöglichte keine Aussage zur Überlegenheit der PET oder einer anderen Technologie.

PET hatte in einer kleinen Studie eine statistisch signifikante prognostische Aussagekraft bezüglich des Cause-specific Survivals und des Disease-free Survivals und CT nicht. Aufgrund der extrem kleinen Studiengröße sind diese Ergebnisse jedoch sehr unsicher und reichen nicht aus, um eine Über- oder Unterlegenheit der PET nachzuweisen.

Die Frage nach dem besten Zeitpunkt der PET-Untersuchung nach Strahlentherapie kann aufgrund der enorm breiten Konfidenzintervalle der 3 kleinen Primärstudien mit jeweils unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten nach Therapie nicht beantwortet werden.

### 6.2.5 Nachweis von Rezidiven bei Kopf- und Halstumoren

Auch für den Nachweis von Rezidiven bei Kopf- und Halstumoren standen nur Studien zur diagnostischen Güte zur Verfügung: 1 Meta-Analyse (**Brouwer 2008**) und 10 Primärstudien mit diversen Vergleichstests (**Anzai 1996, Chan 2006b, De Boer 2003, Di Martino 2000, Kim 1998, Li 2001, Lonneux 2000, Ng 2010, Rege 1994, Yen 2009**). Aufgrund der beschriebenen methodischen Einschränkungen ist die Güte der Evidenz der Primärstudien aus der Meta-Analyse und aus der Ergänzungsrecherche meist nur als niedrig bis sehr niedrig anzusehen. Die einzige größere Studie zu der Fragestellung (**Ng 2010**) untersuchte Patienten mit Nasopharynxkarzinomen, was nur indirekte Evidenz für den Nachweis von Rezidiven bei Patienten mit Tumoren anderer Lokalisation darstellt.

Bei der Suche nach Rezidiven benötigt der Kliniker einen Test mit hoher Sensitivität (d. h. mit möglichst wenigen falsch negativen Befunden), bei dem sicher alle Rezidive erfasst werden. Positive Befunde müssen ggf. mit weiteren Tests bestätigt oder widerlegt werden. Insgesamt zeigten die Meta-Analysen (**Brouwer 2008** und eigene Meta-Analyse) und die Primärstudien für die PET gute Werte für die Sensitivität (mit variablen Konfidenzintervallen) für das Auffinden von Rezidiven, die (z. T. erheblich) über den Werten der Vergleichstests lagen. Dies trifft insbesondere für den Vergleich PET vs. Kombination aus CT und/oder MRT zu. Obwohl die Spezifität der PET vergleichsweise niedrig war, war sie in der Regel höher als die Spezifität der Vergleichstests.

Der Einsatz der PET ist nur von eingeschränkter klinischer Bedeutung, denn bei dieser Spezifität muss der Arzt das erhebliche Risiko abwägen, weiterführende Behandlungen mit z. T. schwerwiegenden Nebenwirkungen einzuleiten, ohne dass wirklich ein Rezidiv vorliegt. Die anderen Vergleiche – PET und PET/CT vs. Panendoskopie, CCDS oder SPECT/CT – waren bei jeweils nur einer kleinen Primärstudie nicht aussagekräftig.

Ob sich eine frühzeitigere Erkennung von Rezidiven auch in Endpunkte wie Überleben, Vermeidung einer Metastasierung, geringere Behandlungsintensität oder bessere Lebensqualität umsetzt oder ob wegen der allgemein schlechten Prognose eines Rezidivs das frühere Erkennen keinen Vorteil für den Patienten bringt, muss in geeigneten Studien – idealerweise mit randomisiertem Design – untersucht werden.

**Gesamtbewertung:** Die PET zum Nachweis von Rezidiven erreichte in der eingeschlossenen Meta-Analyse eine hohe Sensitivität mit einer guten Detektion von Rezidiven. Die mäßige Spezifität bedeutet gleichzeitig eine höhere Anzahl falsch positiver Befunde mit weiterem Abklärungsbedarf. Sind die sonstigen Untersuchungsbefunde negativ, verbleibt bei Arzt und Patient eine Restunsicherheit über die Existenz eines Rezidivs und das beste weitere



therapeutische Vorgehen. Ob die PET der konventionellen Diagnostik (CT / MRT) wirklich überlegen ist, kann anhand der Ergebnisse nicht zuverlässig beantwortet werden. Inwieweit ein frühzeitiger Rezidivnachweis auch Vorteile für den Patienten bringt, muss noch untersucht werden.

### 6.2.6 PET zur Detektion eines unbekanntem Primärtumors

Lässt sich nach dem Auffinden einer Metastase trotz intensiver Abklärung kein Primärtumor nachweisen [15], besteht bei Ärzten und Patienten häufig Unsicherheit über das optimale therapeutische Vorgehen. Mit der funktionellen Diagnostik der PET besteht die Erwartung, einen vorhandenen Primärtumor doch noch aufzufinden und eine spezifische Therapie einzuleiten.

Die Evaluation der PET beim unbekanntem Primärtumor unterliegt einigen methodischen Herausforderungen: Während positive PET-Befunde durch Biopsien weiter abgeklärt werden, kommt für negative PET-Befunde nur eine ausreichend lange Nachbeobachtung als Referenzstandard infrage. Dabei kann eine Strahlentherapie nach PET oder eine zwischengeschaltete systemische Therapie einen vorliegenden, aber nicht nachweisbaren Tumor zum Verschwinden bringen. Beide Situationen – zu kurze Nachbeobachtung und systemische Therapien – können die Zahl der falsch negativen Befunde unterschätzen und zu einer falsch hohen Sensitivität und Spezifität führen.

In den Studien wurde die PET wiederholt nach konventioneller Abklärung durchgeführt. Dabei war der Begriff „konventionelle Abklärung“ oft nicht näher definiert oder konnte von einer einfachen klinischen Untersuchung mit Ultraschall bis hin zu einer Komplettabklärung einschließlich Endoskopie, CT, MRT und Szintigraphie reichen. Die unterschiedliche Intensität der Voruntersuchungen führt bei den Patienten mit inkompletter Abklärung zu höheren Prävalenzen eines unbekanntem Primärtumors und könnte auch einer der Gründe für die breite Spanne an Detektionsraten von 8 % bis 73 % für die PET sein. Des Weiteren haben unbekanntem Primärtumoren mit zervikalen und extrazervikalen Lymphknotenmetastasen prognostisch unterschiedliche Verläufe. Beide Meta-Analysen berichten über den Einschluss von Populationen mit den verschiedenen Vorabklärungen, liefern aber für die einzelnen Gruppen keine separaten Ergebnisse für die nachfolgende PET.

Auch für die Suche nach einem unbekanntem Primärtumor benötigt der Arzt einen Test mit hoher Sensitivität und wenigen falsch negativen Testergebnissen. **Delgado 2003** und **Kwee 2009** zeigten für die PET zum Auffinden von unbekanntem Primärtumoren eine hohe Sensitivität von 87 % [95 %-KI: 81–92 %] mit einer mäßigen Spezifität von 71 % [95 %-KI: 64–78 %] (**Delgado 2003**), die Werte für die PET/CT (**Kwee 2009**) lagen etwas niedriger (Sensitivität 84 % [95 %-KI: 78–88 %]; Spezifität 84 % [95 %-KI: 78–89 %]). Informationen zu möglichen Vergleichstests fehlen.

Der Untergruppenvergleich Komplette vs. inkomplette Abklärung vor der Durchführung der PET bzw. PET/CT in beiden Meta-Analysen zeigte eine ähnlich gute Sensitivität bei mäßiger bzw. niedriger Spezifität nach kompletter bzw. inkompletter Abklärung (**Delgado 2003**) und eine höhere diagnostische Odds Ratio nach kompletter Abklärung (**Kwee 2009**), auch wenn die Unterschiede statistisch nicht signifikant waren.

**Gesamtbewertung:** Die PET und PET/CT können bei ca. einem Drittel aller Patienten einen unbekanntem Primärtumor, der zunächst allein durch eine Metastase aufgefallen ist, lokalisieren. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein unbekannter Primärtumor mittels PET bzw. PET/CT nachweisbar ist, hängt vermutlich vom Ausmaß der vorangegangenen Diagnostik ab. Der Zeitpunkt eines Einsatzes der PET im Ablauf der Diagnostik (komplette vs. inkomplette Abklärung) beeinflusst die Prävalenz der noch nicht identifizierten Tumoren. In den vorliegenden Studien ließ sich in der diagnostischen Güte der PET/CT und PET kein Unterschied nachweisen.

Für die Bewertung der diagnostischen Güte der PET zum Auffinden von unbekanntem Primärtumoren sind gute diagnostische Studien (d. h. mit prospektivem Studiendesign, adäquatem Referenzstandard und klarem Reporting gemäß STARD-Kriterien) wichtig. Unklar bleibt dennoch, ob das Auffinden unbekannter Primärtumoren mit einem patientenrelevanten Nutzen verbunden ist, so lange nicht belegt ist, dass damit auch eine bessere Therapie bzw. Versorgung im Hinblick auf einen Überlebens- oder Mortalitätsvorteil bzw. zumindest auf eine bessere Lebensqualität ermöglicht wird.

### 6.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie kommt entweder alleine oder in Kombination mit anderen Therapien bei Kopf- und Halstumoren häufig zur Anwendung.

Die Kombination der PET mit der CT in der strukturreichen Kopf-Hals-Region soll eine bessere Lokalisation der Tumoren ermöglichen und soll durch die Identifikation von normalen Strukturen, die 18-FDG anreichern, helfen, falsch positive Befunde zu reduzieren [2]. Inwieweit dies zu einer besseren Planung der Strahlentherapie führt, die sich anschließend in einen patientenrelevanten Nutzen übersetzt, ist unklar.

Zu den Fragen – strahlenbedingter Schaden durch die Diagnostik und die Strahlentherapie im Verhältnis zum Nutzen für den Patienten – fanden sich keine Studien.

### 6.4 Untersuchte Tumorlokalisationen

Bei den 2 Fragestellungen zum primären Staging und Staging der Lymphknotenmetastasen waren die Tumoren der Mundhöhle am häufigsten und beim Staging der Fernmetastasen die Tumoren des Hypopharynx.

Mehr als 1/3 aller Patienten mit Kopf- und Halstumoren in diesem Bericht hatten jedoch Karzinome des Nasopharynx – eine Tumorart, die in Europa selten auftritt [21]. Diese Diskrepanz zwischen der Tumorprävalenz in Europa und der Häufigkeit der Tumoren des Nasopharynx in diesem Bericht entsteht durch den Einschluss einiger größerer asiatischer Studien und betrifft insbesondere die Fragestellungen „Beurteilung des Therapieansprechens bei Kopf- und Halstumoren“ und „Nachweis von Rezidiven bei begründetem Verdacht“. Bei den beiden Fragestellungen liegen insgesamt ca. 1/3 (Therapieansprechen) bzw. etwa 2/3 (Rezidiv) der Tumoren im Nasopharynx. Aufgrund dieses vom deutschen Kontext deutlich unterschiedlichen Patientenspektrums ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse fraglich.

Bei der Fragestellung „unbekannter Primärtumor“ ist die Frage nach der untersuchten Lokalisation vor allem durch die Unterteilung in zervikale und extrazervikale Metastasen üblich. In dem vorliegenden Bericht sollten dementsprechend sowohl Studien zu zervikalen als auch extrazervikalen Metastasen eingeschlossen werden. Allerdings untersuchte die einzige eingeschlossene Primärstudie nur Patienten mit zervikalen Metastasen. Die eingeschlossenen Evidenzsynthesen legten die Lokalisation der Erstmanifestation nicht fest. Aus den vorhandenen Arbeiten lassen sich daher keine separaten Aussagen zu diesen Lokalisationen ableiten.

## **6.5 Empfehlungen in deutschen, europäischen und amerikanischen Leitlinien**

In ihrer aktuellen Leitlinie zu Karzinomen des oberen Aerodigestivtrakts erachtet die Deutsche Krebsgesellschaft den Einsatz der PET „im Einzelfall als nützlich“ [24], in der Leitlinie zu Speicheldrüsentumoren wird neben einer Vielzahl von diagnostischen Maßnahmen der PET „gegebenenfalls“ eine Rolle zugestanden [25]. Die Leitlinien der DKG beziehen sich nicht auf publizierte Primärstudien, eine Begründung für die Empfehlung wird nicht gegeben.

In den ESMO Leitlinien wird die PET bei der Indikation Nasopharynxkarzinom als adäquater Ersatz für die konventionelle Diagnostik im Rahmen der Detektion von Fernmetastasen genannt [21]. Für das Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereichs sind laut der Leitlinie weitere Untersuchungen zur Rolle der PET oder PET/CT notwendig. Ein potenziell sinnvoller Einsatz im Rahmen des Stagings wird von der ESMO eher in der Detektion von Metastasen oder synchronen Zweittumoren als im Erkennen eines Halslymphknotenbefalls gesehen [3]. Für beide Empfehlungen werden keine Evidenzgrade angegeben, d.h., es wird kein Bezug zu publizierten Primärstudien hergestellt. Aus den Leitlinien kann entnommen werden, dass diese Empfehlungen laut Experten die klinische Vorgehensweise beschreiben. Beim unbekanntem Primärtumor – insbesondere bei Patienten mit Halslymphknotenmetastasen und einer solitären Metastase - kann die PET/CT laut ESMO einen Beitrag zum Patientenmanagement leisten [22]. Die Empfehlung basiert laut Angaben in der Publikation auf einem „Level of Evidence“ der Kategorie IV und einer „Grade of Recommendation“ der Kategorie B nach der Einteilung der ASCO (American Society of Clinical Oncology). Diese

Einteilung besagt, dass es Evidenz aus Beobachtungsstudien oder Fallserien gibt, die konsistente Ergebnisse zeigen. Spezifischere Angaben zu der zugrunde liegenden Evidenz werden nicht gemacht und Referenzen werden nicht genannt.

Die amerikanischen NCCN-Leitlinien sehen für die PET/CT eine Rolle beim unbekanntem Primärtumor nach vollständiger „konventioneller“ Abklärung und einen optionalen Einsatz der PET oder PET/CT bei Mundhöhlen- (inkl. Lippe), Oropharynx-, Hypopharynx-, Nasopharynx- und Larynxkarzinomen Stadium III-IV [15]. Diese Empfehlungen basieren laut Angaben der Leitlinie auf Evidenz mit einem niedrigen Niveau, genaue Angaben zu einzelnen Studien werden nicht gemacht.

Obwohl die aktuelle Leitlinie des NICE (Großbritannien) den Einsatz der PET bzw. PET/CT bei unbekanntem Primärtumoren in gewissen Situationen empfiehlt, weist sie dennoch auf die Notwendigkeit weiterer Forschung hin. Zum Einen ist der Einfluss der PET bzw. PET/CT auf patientenrelevante Zielgrößen noch nicht ausreichend untersucht, zum Anderen bleibt die Frage ungeklärt, ob ein frühzeitiger Einsatz der PET bzw. PET/CT dem Patienten weitere diagnostische Untersuchungen ersparen kann [23].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die verfügbaren Empfehlungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften den Mangel an ausreichender Evidenz widerspiegeln. Die aktuellen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Kopf-Hals-Tumoren formulieren zum Einsatz der PET zurückhaltende Empfehlungen.

## **6.6 Laufende Studien zum Nutzen**

Durch die Suche in Studienregistern konnten 2 Studien identifiziert werden, die den Nutzen der PET/CT untersuchen. Hierbei handelt es sich um eine Studie aus den Niederlanden (RELAPS-Studie) [172] und eine Studie aus Großbritannien (PET-NECK-Studie) [173]. Diese beiden Studien zeigen generell die Durchführbarkeit randomisierter Studien in dieser Indikation und werden im Folgenden kurz beschrieben, um ihre mögliche Relevanz darzustellen.

Das Ziel der RELAPS-Studie ist es, eine mögliche Reduktion überflüssiger Laryngoskopien, bei Patienten mit Verdacht auf Rezidiv, aufgrund des Einsatzes der PET zu untersuchen. In diesem Zusammenhang gelten negative Laryngoskopien, mit einer anschließenden Rezidivfreiheit von 6 Monaten, als überflüssige Laryngoskopien. Hierbei sollen 2 diagnostische Strategien miteinander verglichen werden, zum Einen die konventionelle Diagnostik (ohne PET), bei der die Laryngoskopie immer ein fester Bestandteil ist, und zum Anderen eine diagnostische Strategie, bei der die PET die Patienten für eine Laryngoskopie selektiert [172]. Die Ergebnisse dieser Studie werden im Jahr 2011 erwartet.

Die PET-NECK-Studie aus Großbritannien untersucht eine PET/CT gesteuerte „Watchful-waiting Strategie“ im Vergleich zu der Standardstrategie einer geplanten Neck Dissection bei

Patienten mit primären Kopf- und Halstumoren mit fortgeschrittenen Lymphknotenmetastasen nach einer Chemo/Radiotherapie. Die betrachteten Outcomes sollen Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben, Rezidivrate, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Kosten-Effektivität sein [173]. Ergebnisse dieser Studie werden frühestens im Jahr 2013 erwartet.

## 6.7 Strahlenschutzüberlegungen

Ein wichtiges Ziel bei der Auswahl bildgebender diagnostischer Methoden ist eine Minimierung der Strahlenbelastung. Eine Reduktion der Strahlendosis kann prinzipiell sowohl in der Diagnostik selbst als auch in der anschließenden Strahlenbehandlung erreicht werden. Während es bei diagnostischen Verfahren vor allem um die Vermeidung unnötiger Expositionen geht, kommt es bei einer Strahlentherapie darauf an, die erforderliche Dosis unter Vermeidung unnötiger Expositionen des gesunden Gewebes zu applizieren [174]. Wie im Hintergrund dieses Berichts beschrieben, ist die Strahlentherapie für Kopf- und Halstumoren sehr komplex und eine generelle Einschätzung über mögliche Strahlenbelastungen daher kaum möglich. Im Folgenden soll daher vor allem die Strahlenbelastung beschrieben werden, die bei der Diagnostik auftritt.

Eine generische Aussage über die Strahlenbelastung der Diagnostik mit einer CT, PET/CT oder PET ist ohne weitere Spezifizierungen nicht möglich. So wird die Strahlenbelastung bei diesen diagnostischen Verfahren von vielen Faktoren beeinflusst, zum Beispiel von den Geräteeigenschaften (u.a. Röhrenstrom), den untersuchten Regionen und den verwendeten Kontrastmitteln bzw. Tracern. Die im Folgenden dargestellten Werte dienen daher eher einer Orientierung und sollen die grundsätzlichen Unterschiede zwischen den Verfahren darstellen.

Die Strahlenbelastung einer PET/CT Untersuchung ergibt sich aus der Strahlung des PET-Tracers und der Strahlenexposition durch die CT [175]. Die Strahlenbelastung durch den Tracer FDG beträgt zwischen 5,7 – 7,0 mSv Tracers und der Strahlenexposition durch die CT [175-178]. Die Durchführung einer Ganzkörper-CT verursacht eine Strahlenbelastung von 2 – 26 mSv [176,177,179]. Vor allem die Verwendung einer „Niedrig-Dosis-CT“- oder „Hoch-Dosis-CT“ erklärt die große Spannbreite der möglichen Strahlenbelastung [176,177]. Eine „Niedrig-Dosis-CT“ im Rahmen der PET/CT Untersuchung wird zur Streu- und Schwächungskorrektur und einer groben anatomischen Zuordnung eingesetzt. Eine diagnostische „Hoch-Dosis-CT“ als Komponente einer PET/CT mit oder ohne Kontrastmittel wird z. B. dann durchgeführt, wenn die PET/CT als Substitut für eine CT-Untersuchung eingesetzt wird. Allerdings ist die Durchführung einer diagnostischen CT-Untersuchung im Rahmen einer PET/CT-Untersuchung nicht gerechtfertigt, wenn diese ausschließlich zur Schwächungskorrektur eingesetzt wird [178]. Bei einer „Niedrig-Dosis-CT“ beträgt die effektive Dosis 1-4 mSv, bei einer „Hoch-Dosis-CT“ 14-26 mSv [176,178,179].

Insgesamt beträgt die Strahlenbelastung einer PET/CT daher zwischen 8,5 – 11 mSv wenn die CT-Komponente als „Niedrig-dosis-CT“ durchgeführt wurde, beim Einsatz der „Hoch-dosis-

CT“ als CT-Komponente liegt die effektive Dosis zwischen 18 – 26 mSv. Bei der MRT werden keine ionisierenden Strahlen freigesetzt. Eine PET/CT-Untersuchung verursacht daher in der Regel eine höhere Strahlenbelastung als eine konventionelle Diagnostik, lediglich die Kombination mit einer „Niedrig-Dosis-CT“ könnte in einer geringeren Strahlenbelastung im Vergleich zur alleinigen Hoch-Dosis-CT resultieren. Eine möglicherweise erhöhte Strahlendosis der PET/CT im Vergleich zur CT ist daher nur zu rechtfertigen, wenn die Diagnostik mittels PET/CT mit einer (deutlichen) Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte (Rezidivrate, Symptomatik, Mortalität) einhergeht [179]. Diese kann jedoch nur in prospektiven, vergleichenden Studien ermittelt werden.

Für die Einschätzung des Nutzens oder Schadens der PET bzw. PET/CT bei Kopf- und Halstumoren ist die Beurteilung der Strahlenbelastung weiterhin in Abhängigkeit der folgenden Faktoren notwendig: Technologieaspekte, Einsatz der Technologie, Größe des untersuchten Areals und Häufigkeit der Aufnahmen.

Bezüglich der Technologieaspekte ist es entscheidend, ob nur eine PET durchgeführt wird oder aber eine Kombination aus PET und CT. Bei der PET/CT ist demnach, wie bereits oben beschrieben, die CT-Komponente („Niedrig-dosis-CT“ vs. „Hoch-dosis-CT“) ein wichtiger Faktor für die Strahlenexposition. Insgesamt wurden in der Ergänzungsrecherche 30 diagnostische Studien identifiziert, hiervon haben 24 die PET eingesetzt und 6 die PET/CT. Detailliertere Informationen zu der CT Komponente der PET/CT sind in den Publikationen eher unzureichend beschrieben, eine Einschätzung der Strahlenbelastung aufgrund der CT-Komponente ist daher nicht eindeutig möglich.

Bezüglich des Einsatzes der Technologie als Add-on oder als Substitut zur konventionellen Diagnostik können die eingeschlossenen Studien keine ausreichenden Hinweise auf die Versorgungssituation in Deutschland, und die somit tatsächlich auftretende Strahlenbelastung, geben. Obwohl der Einsatz der PET bzw. PET/CT als Add-on immer eine höhere (diagnostische) Strahlenbelastung verursacht, könnte diese durch eine geringere Dosis bei einer nachfolgenden Strahlentherapie gerechtfertigt werden. Um diese Annahme zu überprüfen, fehlen allerdings vergleichende Studien, die die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette bei diesen Fragestellungen untersuchen.

Die oben beschriebenen effektiven Dosen für die PET bzw. PET/CT und CT basieren auf einer Ganzkörperuntersuchung. Im Bereich der Kopf- und Halstumoren ist, je nach Fragestellung, die Untersuchung eines kleineren Areals (z. B. Kopf- Halsregion) ausreichend. Auch bei den unbekanntem Primärtumoren ist nicht zwangsläufig eine Ganzkörperuntersuchung notwendig. Hieraus ergeben sich ggf. geringere Strahlenexpositionen für die Patienten, die allerdings aufgrund von teilweise unzureichender Berichterstattung in den Publikationen nicht immer genau bestimmt werden können. In einigen Indikationen (z. B. Beurteilung des Behandlungsansprechens) kann die Strahlenexposition dagegen insgesamt

höher sein, da oftmals eine mehrmalige Untersuchung (z. B. vor und nach der Therapie) erfolgt.

Da im vorliegenden Bericht keine Überlegenheit der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT gegenüber der konventionellen Diagnostik gezeigt werden konnte, und die Faktoren für die Belastung in den verschiedenen Indikationen sehr variabel sind, erscheint ein Einsatz dieser Technologien im Sinne des Strahlenschutzes ohne weitere Informationen aus vergleichenden Studien problematisch.

## **6.8 Stärken und Grenzen des Berichts**

Der vorliegende Bericht wurde von einem Team aus klinischen Fachexperten und Methodikern nach den aktuellen Anforderungen an die methodische Vorgehensweise und Transparenz erstellt.

Nicht alle Studien bilden die gängige Versorgungssituation in Deutschland ab: Ein Teil der Studien untersucht Varianten der PET (z. B. die Kombination von 2 Tracern: FDG und Fluorid, **Schimming 2001**), die nicht unbedingt in der Regelversorgung anzutreffen sind. Allerdings sind diese Studien in der Regel sehr klein und tragen nur sehr begrenzt zum Wissen um die Rolle der PET bei Kopf- und Halstumoren bei. Des Weiteren hat eine Weiterentwicklung der Technologie stattgefunden hin zu Geräten, die funktionelle und anatomische Bildgebung in einem Gerät kombinieren und damit die Interpretation der Bilder erleichtern. Nur sehr wenige Studien vergleichen die kombinierte Bildgebung und die Seite an Seite-Bildgebung der einzelnen Technologien und diese Studien sind in der Regel zu klein für eine aussagekräftige Information. Verglichen mit gängigen bildgebenden Verfahren wie CT und MRT kommen manche der untersuchten Vergleichstests (wie z. B. SPECT) in Deutschland selten zur Anwendung. Daher bietet ein Teil der eingeschlossenen Literatur nur indirekte Evidenz für die aktuelle Regelversorgung.

Damit erübrigt sich nahezu die Frage, ob die PET vorhandene bildgebende Verfahren ersetzen oder nur ergänzen kann. Allerdings erhält man anhand der Literatur den Eindruck, dass es sich bei der PET bzw. PET/CT um ein Verfahren handelt, das zu der konventionellen Diagnostik komplementäre Informationen bietet, und nicht um ein Verfahren, das etablierte Technologien ersetzt [180].

## **6.9 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht**

Zum Vorbericht sind insgesamt 3 schriftliche Stellungnahmen frist- und formgerecht eingegangen. Aufgrund dieser Stellungnahmen fand am 28.09.2010 eine Erörterung mit den Stellungnehmenden statt. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen und aus der Erörterung bzw. ihre Würdigung im Rahmen des vorliegenden Abschlussberichts sind in den folgenden Abschnitten dargestellt. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut,

angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

### 6.9.1 Nennung weiterer Studien mit Einschlussforderung

Im Rahmen der Stellungnahmen zum Vorbericht wurden weitere 38 Studien genannt, die nach Auffassung der Stellungnehmenden in den Bericht eingeschlossen werden sollten. Nach eingehender Prüfung aller Arbeiten konnte jedoch nur die Arbeit von Lonneux 2000 eingeschlossen werden. Die Publikationen und die jeweiligen Ausschlussgründe sind in Tabelle 78 aufgelistet.

Tabelle 78: Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht

Studie	Referenz	Kommentar	Einschluss / Ausschlussgrund
Abgral 2009	Abgral R, Querellou S, Potard G, Le Roux PY, Le Duc-Pennec A, Marianovski R et al. Does 18F-FDG PET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? J Nucl Med 2009; 50(1): 24-29	Die Studie betrachtet lediglich die PET/CT, eine Vergleichstechnologie (konventionelle Diagnostik) wurde nicht untersucht.	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
Branstetter 2005	Branstetter BF, Blodgett TM, Zimmer LA, Snyderman CH, Johnson JT, Raman S et al. Head and neck malignancy: is PET/CT more accurate than PET or CT alone? Radiology 2005; 235(2): 580-586	Die Angaben zur 4-Felder-Tafel sind aus der Publikation nicht rekonstruierbar.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
Brun 2002	Brun E, Kjellen E, Tennvall J, Ohlsson T, Sandell A, Perfekt R et al. FDG PET studies during treatment: prediction of therapy outcome in head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck 2002; 24(2): 127-135	Die Studie betrachtet lediglich die Interim-PET, diese war nicht Teil des Auftrages.	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
Daisne 2004	Daisne JF, Duprez T, Weynand B, Lonneux M, Hamoir M, Reychler H et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. Radiology 2004; 233(1): 93-100.	Studie untersucht den Surrogatparameter „Änderung des Tumolvolumens“ und hat weder die diagnostische noch die prognostische Güte als Endpunkt.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
Dong 2008	Dong Mj, Zhao K, Lin Xt, Zhao J, Ruan Lx, Liu Zf. Role of fluorodeoxyglucose-PET versus fluorodeoxyglucose-PET/computed tomography in detection of unknown primary tumor: a meta-analysis of the literature. Nucl Med Commun 2008; 29(9): 791-802	Aufgrund der Bewertung mit dem Oxman und Guyatt Kriterien ausgeschlossen.	Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt

(Fortsetzung)



Tabelle 78: Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht (Fortsetzung)

Studie	Referenz	Kommentar	Einschluss / Ausschlussgrund
Duprez 2009	Duprez F, Madani I, Bonte K, Boterberg T, Vakaet L, Derie C et al. Intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head and neck cancer in previously irradiated territory. <i>Radiother Oncol</i> 2009; 93(3): 563-569.	Retrospektive Therapiestudie	Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt
Duprez 2010	Duprez F, De NW, De GW, Coghe M, Madani I. Adaptive Dose Painting by Numbers for Head-and-Neck Cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 17.07.2010 [pub ahead of print]	Nicht-randomisierte Phase I Machbarkeitsstudie zum Vergleich verschiedener Radiotherapiestrategien. Die PET war immer Teil der Diagnostik und nicht Gegenstand der Untersuchung.	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
Isles 2008	Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. <i>Clin Otolaryngol</i> 2008; 33(3): 210-222	Ausgeschlossen, da die Ergebnisse des Reviews den Fragestellungen Therapieansprechen und Rezidiv nicht eindeutig zugeordnet werden konnten. Diese Fragestellung kann daher auf Basis der Primärliteratur präziser beantwortet werden.	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
Johansen 2002	Johansen J, Eigved A, Buchwald C, Theilgaard SA, Hansen HS. Implication of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography on management of carcinoma of unknown primary in the head and neck: a Danish cohort study. <i>Laryngoscope</i> 2002; 112(11): 2009-2014.	Referenzstandard war nicht valide, da er z. T. auf einer anderen Bildgebung basierte. Bei einem Teil der Patienten wurde zwischen Index- und Referenztest eine Therapie durchgeführt. (In den Stellungnahmen fälschlicherweise als Johansen 2008 bezeichnet).	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt.
Johansen 2008	Johansen J, Buus S, Loft A, Keiding S, Overgaard M, Hansen HS et al. Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. <i>Head Neck</i> 2008; 30(4): 471-478.	Referenzstandard war nicht valide, da er z. T. auf einer anderen Bildgebung basierte. Bei einem Teil der Patienten wurde zwischen Index- und Referenztest eine Therapie durchgeführt.	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht (Fortsetzung)

Studie	Referenz	Kommentar	Einschluss / Ausschlussgrund
Kim 2007	Kim SY, Roh JL, Yeo NK, Kim JS, Lee JH, Choi SH et al. Combined <sup>18</sup> F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography as a primary screening method for detecting second primary cancers and distant metastases in patients with head and neck cancer. <i>Ann Oncol</i> 2007; 18(10): 1698-1703.	Die Studie betrachtet lediglich die PET/CT, eine Vergleichstechnologie (konventionelle Diagnostik) wurde nicht untersucht.	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
Krabbe 2009	Krabbe CA, Pruim J, van der Laan B, Rodiger LA, Roodenburg J. FDG-PET and detection of distant metastases and simultaneous tumors in head and neck squamous cell carcinoma: a comparison with chest radiography and chest CT. <i>Oral Oncol</i> 2009; 45(3): 234-240.	Retrospektive Studie	Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt.
Liu 2007	Liu T, Xu W, Yan WL, Ye M, Bai YR, Huang G. FDG-PET, CT, MRI for diagnosis of local residual or recurrent nasopharyngeal carcinoma, which one is the best? A systematic review. <i>Radiother Oncol</i> 2007; 85(3): 327-335.	Keine tabellarische Darstellung der Kerninformationen und Ergebnisse einer jeden Studie.	Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt
Liu 2007	Liu FY, Lin CY, Chang JT, Ng SH, Chin SC, Wang HM et al. <sup>18</sup> F-FDG PET can replace conventional work-up in primary M staging of nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma. <i>J Nucl Med</i> 2007; 48(10): 1614-1619.	Kein valider Referenzstandard, da bei einem Teil der Patienten eine Therapie zwischen Index- und Referenztest durchgeführt wurde. Darüber hinaus ist bei einem Teil der Patienten nicht klar, woraus der Referenzstandard bestand.	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
Lonneux 2000	Lonneux M, Lawson G, Die C, Bausart R, Remacle M, Pauwels S. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor recurrence in the symptomatic patient. <i>Laryngoscope</i> 2000; 110(9): 1493-1497	Studie wurde im Titel- / Abstract-Screening ausgeschlossen. Die erneute Sichtung im Volltext aufgrund des Hinweises aus den Stellungnahmen zeigte, dass die Studie den Einschlusskriterien für die diagnostische Güte entspricht.	Einschluss

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht (Fortsetzung)

Studie	Referenz	Kommentar	Einschluss / Ausschlussgrund
Lonneux 2010	Lonneux M, Hamoir M, Reychler H, Maingon P, Duvillard C, Calais G et al. Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. <i>J Clin Oncol</i> 2010; 28(7): 1190-1195.	Kein valider Referenztest, da bei einem Teil der Patienten eine Therapie zwischen Index- und Referenztest durchgeführt wurde.	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt.
Murakami 2008	Murakami R, Uozumi H, Hirai T, Nishimura R, Katsuragawa S, Shiraishi S et al. Impact of FDG-PET/CT fused imaging on tumor volume assessment of head-and-neck squamous cell carcinoma: intermethod and interobserver variations. <i>Acta Radiol</i> 2008; 49(6): 693-699.	Retrospektive Studie	Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt.
Ng 2009	Ng SH, Chan SC, Yen TC, Chang JTC, Liao CT, Ko SF et al. Staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT: comparison with conventional imaging work-up. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2009; 36(1): 12-22.	Kein valider Referenztest, da bei einem Teil der Patienten eine Therapie zwischen Index- und Referenztest durchgeführt wurde.	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
Pasamontes 2008	Pasamontes Pingarron JA, Cabrera Martin MN, Delgado-Bolton RC, Fernandez Perez C, Carreras Delgado JL, Scola Yurrita B. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of <sup>18</sup> F-FDG PET in suspected recurrent head and neck cancer [Spanisch]. <i>Acta Otorrinolaringol Esp</i> 2008; 59(4): 190-197.	Die Kerninformationen zu den Populationen der einzelnen Studien fehlten zum Teil. Weiter gab es keine tabellarische Darstellung der Beurteilung der methodischen Qualität der Studien. In diesem Review wurden auch keine Vergleichstests untersucht.	Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt
Regelink 2002	Regelink G, Brouwer J, De Bree R, Pruim J, Van der Laan BFAM, Vaalburg W et al. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2002; 29(8): 1024-1030.	Retrospektive Studie (In den Stellungnahmen fälschlich als Regelink 2005 et al. bezeichnet)	Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt
Roh 2009	Roh JL, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, Nam SY et al. Utility of combined <sup>18</sup> F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography in patients with cervical metastases from unknown primary tumors. <i>Oral Onc</i> 2009; 45(3): 218-224.	Kein valider Referenztest, da bei einem Teil der Patienten eine Therapie zwischen Index- und Referenztest durchgeführt wurde.	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht (Fortsetzung)

Studie	Referenz	Kommentar	Einschluss / Ausschlussgrund
Rothschild 2007	Rothschild S, Studer G, Seifert B, Huguenin P, Glanzmann C, Davis JB et al. PET/CT staging followed by Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT) improves treatment outcome of locally advanced pharyngeal carcinoma: a matched-pair comparison. Radiat Oncol 2007; 2: 22.	Hier handelt es sich um eine nicht-randomisierte, retrospektive Studie mit einer historischen Kontrollgruppe. Diese Studie erfüllt nicht die Kriterien für ein geeignetes Studiendesign.	Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt
Rusthoven 2004	Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. Cancer 2004; 101(11): 2641-2649.	Erfüllt die Kriterien für eine systematische Übersicht nicht, z. B wurde keine methodische Beurteilung der eingeschlossenen Studien durchgeführt.	Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt
Schmid 2003	Schmid DT, Stoeckli SJ, Bandhauer F, Huguenin P, Schmid S, Von Schulthess GK et al. Impact of positron emission tomography on the initial staging and therapy in locoregional advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Laryngoscope 2003; 113(5): 888-891	Referenzstandard war für einen großen Teil der Patienten nicht valide.	Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt
Schwartz 2004	Schwartz DL, Rajendran J, Yueh B, Coltrera MD, Leblanc M, Eary J et al. FDG-PET prediction of head and neck squamous cell cancer outcomes. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130(12): 1361-1367	Die Studie betrachtet lediglich die PET, eine Vergleichstechnologie (konventionelle Diagnostik) wurde nicht untersucht. Bei der prognostischen Güte war die PET Teil des TNM-Stagings	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
Scott 2008	Scott AM, Gunawardana DH, Bartholomeusz D, Ramshaw JE, Lin P. PET changes management and improves prognostic stratification in patients with head and neck cancer: results of a multi-center prospective study. J Nucl Med 2008; 49(10): 1593-1600	Die Studie betrachtet lediglich die PET, eine Vergleichstechnologie (konventionelle Diagnostik) wurde nicht untersucht. Zusätzlich war eine 4-Felder-Tafel aus der Publikation nicht rekonstruierbar.	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
Senft 2008	Senft A, De Bree R, Hoekstra OS, Kuik DJ, Golding RP, Oyen WJG et al. Screening for distant metastases in head and neck cancer patients by chest CT or whole body FDG-PET: a prospective multicenter trial. Radiother Oncol 2008; 87(2): 221-229.	Referenztest nicht valide, da zum Teil Bildgebung als Referenztest eingesetzt wurde und bei einigen Patienten eine Therapie zwischen Index- und Referenztest durchgeführt wurde.	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt.

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht (Fortsetzung)

Studie	Referenz	Kommentar	Einschluss / Ausschlussgrund
Senft 2010	Senft A, De Bree R, Golding RP, Comans EF, Van Waesberghe JH, Kuik JD et al. Interobserver variability in chest CT and whole body FDG-PET screening for distant metastases in head and neck cancer patients. <i>Mol Imaging Biol</i> 09.06.2010 [Epub ahead of print] .	In dieser Studie wurde nur die Interobserver-Variabilität untersucht, nicht die diagnostische Güte. Ein valider Referenzstandard wurde nicht berichtet.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt.
Seve 2007	Seve P, Billotey C, Broussolle C, Dumontet C, Mackey JR. The role of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. <i>Cancer</i> 2007; 109(2): 292-299.	Erfüllt die Kriterien für eine systematische Übersicht nicht, z. B wurde keine methodische Beurteilung der eingeschlossenen Studien durchgeführt.	Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt
Suzuki 2008	Suzuki H, Hasegawa Y, Terada A, Hyodo I, Nakashima T, Nishio M et al. FDG-PET predicts survival and distant metastasis in oral squamous cell carcinoma. <i>Oral Oncol</i> 2008; 45(7): 569-573.	Die Studie betrachtet lediglich die PET, eine Vergleichstechnologie (konventionelle Diagnostik) wurde nicht untersucht.	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
Torizuka 2009	Torizuka T, Tanizaki Y, Kanno T, Futatsubashi M, Naitou K, Ueda Y et al. Prognostic value of <sup>18</sup> F-FDG PET in patients with head and neck squamous cell cancer. <i>AJR Am J Roentgenol</i> 2009; 192(4): W156-W160.	Die Studie betrachtet lediglich die PET, eine Vergleichstechnologie (konventionelle Diagnostik) wurde nicht untersucht.	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
Troost 2010	Troost EG, Schinagl DA, Bussink J, Oyen WJ, Kaanders JH. Clinical evidence on PET-CT for radiation therapy planning in head and neck tumours. <i>Radiother Oncol</i> 2010; 96(3): 328-334.	Narrativer Review	Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt.
Tsai 2002	Tsai MH, Shiao YC, Kao CH, Shen YY, Lin CC, Lee CC. Detection of recurrent nasopharyngeal carcinomas with positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose in patients with indeterminate magnetic resonance imaging findings after radiotherapy. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> 2002; 128(5): 279-282.	Die Studie betrachtet lediglich die PET, eine Vergleichstechnologie (konventionelle Diagnostik) wurde nicht untersucht.	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
Uyl-de Groot 2010	Uyl-de Groot CA, Senft A, De Bree R, Leemans CR, Hoekstra OS. Chest CT and whole-body <sup>18</sup> F-FDG PET are cost-effective in screening for distant metastases in head and neck cancer patients. <i>J Nucl Med</i> 2010; 51(2): 176-182.	Hierbei handelt es sich bzgl. der Studie zum klinischen Teil um eine Mehrfachpublikation zu Senft 2010, es werden keine relevanten Zielgrößen berichtet.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt.

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht (Fortsetzung)

Studie	Referenz	Kommentar	Einschluss / Ausschlussgrund
Waltonen 2009	Waltonen JD, Ozer E, Hall NC, Schuller DE, Agrawal A. Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: evolution and efficacy of the modern workup. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 135(10): 1024-1029	Retrospektive Studie	Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt.
Yen 2003	Yen RF, Hung RL, Pan MH, Wang YH, Huang KM, Lui LT et al. 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in detecting residual/recurrent nasopharyngeal carcinomas and comparison with magnetic resonance imaging. Cancer 2003; 98(2): 283-287.	Retrospektive Studie	Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt.
Yen 2005	Yen TC, Chang JTC, Ng SH, Chang YC, Chan SC, Lin KJ et al. The value of 18F-FDG PET in the detection of stage M0 carcinoma of the nasopharynx. J Nucl Med 2005; 46(3): 405-410.	Die Studie betrachtet lediglich die PET, eine Vergleichstechnologie (konventionelle Diagnostik) wurde nicht untersucht.	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
Yoon 2010	Yoon DH, Cho Y, Kim SY, Nam SY, Choi SH, Roh JL et al. Usefulness of Interim FDG-PET after Induction Chemotherapy in Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Receiving Sequential Induction Chemotherapy Followed by Concurrent Chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31.07.2010 [epub ahead of print]	Die Studie ist retrospektiv und betrachtet lediglich die PET, eine Vergleichstechnologie (konventionelle Diagnostik) wurde nicht untersucht.	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt.

### 6.9.2 UICC Klassifikation 2010

*In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass eine aktualisierte TNM-Klassifikation vorliegt, die von der UICC 2010 veröffentlicht wurde. Es wurde vorgeschlagen, die aktualisierte Version in dem einleitenden Kapitel mit den Hintergrundinformationen zu verwenden.*

Im vorliegenden Abschlussbericht wurde die aktualisierte Version der TNM-Klassifikation von 2010 in den Hintergrundteil aufgenommen. Die älteren Versionen der UICC von 2002 und der AJCC von 2002 werden – zur Information – im Anhang F dargestellt.

### 6.9.3 Definition der Indikation „Kopf- und Halstumore“

*In einer Stellungnahme wurde angeregt, die Indikation „Ohrbereich“ als Bestandteil der Kopf- und Halstumoren zu definieren. Es wurde beschrieben, dass aufgrund einer unklaren*

*Begriffsdefinition dieser Bereich bislang nicht einbezogen wurde. Diese Frage wurde auch im Rahmen der Erörterung diskutiert. Hier wurde von Seiten der Stellungnehmenden keine Präferenz für den Einbezug des Ohrbereichs formuliert.*

Die Erarbeitung der Ein- und Ausschlusskriterien für den vorliegenden Bericht – und somit auch die Definition der Indikation – erfolgte anhand der Konkretisierungen des G-BA und den aktuellen Leitlinien (DKG, NCCN) [15,24]. Typischerweise werden Tumoren der Ohren in den Leitlinien unter der Indikation „Kopf- und Halstumoren“ nicht erwähnt, auch in den Konkretisierungsvorschlägen ist der Ohrbereich nicht aufgeführt. Weiter ist auch der Ohrbereich anatomisch deutlich von den übrigen Kopf- und Halstumoren abgrenzbar, und die histologischen Tumorentitäten im Ohrbereich unterscheiden sich meist von den Tumoren des übrigen Kopf- und Halsbereiches. Somit wird der vorliegende Bericht nicht um die Indikation „Ohr“ ergänzt.

#### **6.9.4 Differenzierte Aussagen nach Tumorlokalisation**

*In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass eine differenziertere Betrachtung der Unterindikationen bei Kopf- und Halstumoren vor allem in der diagnostischen Situation notwendig sei.*

Die Studienlage lässt eine differenziertere Betrachtung der Unterindikationen, also verschiedener Lokalisationen bei Kopf- und Halstumoren leider nicht zu. Schon die Betrachtung unterschiedlicher Vergleichstechnologien lieferte häufig nur 1 relevante Studie. Weitere Subgruppenanalysen je nach Lokalisation waren nicht möglich.

#### **6.9.5 Studiendesigns Nutzenstudien**

*In einer Stellungnahme wurde erneut darauf hingewiesen, dass die Stellungnehmenden die Einschränkungen auf „ausschließlich prospektiv-vergleichende Studien zu dem vom IQWiG definierten ersten Berichtsziel des patientenrelevanten Nutzens und Schadens (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) nicht konform mit den Vorgaben der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA halten“. Die Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes könne somit nicht „sachgerecht“ erfolgen.*

Ein Einschluss von Studien unterhalb von prospektiv-vergleichenden Studien mit patientenrelevanten Endpunkten liefert für die Frage nach dem Nutzen oder Schaden der PET bzw. PET/CT keine ausreichende Ergebnissicherheit. Von den Stellungnehmenden wurde auch keine aus Sicht des IQWiG ausreichende Begründung zum Schutze der Patienten gemäß der aktuellen Verfahrensordnung des G-BA geliefert, warum Studien auf einem solch niedrigen Evidenzlevel für die Anerkennung eines Nutzens oder Schadens geeignet sein können (Kapitel 2, § 13, VerfO des G-BA [181]), zumal gegenwärtig Studien auf höchstem Evidenzniveau durchgeführt (s. Abschnitt 6.6) und von Wissenschaftlern auf diesem Gebiet gefordert werden [182,183].

### **6.9.6 PET bzw. PET/CT für Therapieentscheidungen**

*In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass die PET bzw. die PET/CT dazu geeignet wäre, bestehende Therapien zu optimieren. Dieser Tatsache werde im Bericht zu wenig Rechnung getragen.*

Eine Therapieoptimierung bedeutet, dass aufgrund der genaueren Bildgebung mithilfe der PET die Patienten ein besseres therapeutisches Management erfahren, als ohne diese Bildgebung. Von einem „besseren Management“ kann jedoch nur dann ausgegangen werden, wenn in prospektiven, vergleichenden Studien gezeigt werden konnte, dass patientenrelevante Endpunkte in der PET-Gruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (ohne PET) verbessert werden konnten, bzw. dass eine (möglichst qualitative) Wechselwirkung zwischen diagnostischer Information und Therapieeffekt besteht. Entsprechende, vergleichende Studien konnten im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht identifiziert werden.

### **6.9.7 Technologie der PET veraltet**

*In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass aufgrund der technischen Weiterentwicklung die Bewertung der alleinigen PET nicht mehr sinnvoll wäre.*

Der Auftrag des G-BA beinhaltet ausdrücklich die Beurteilung der PET sowie der PET/CT. Innerhalb der einzelnen Fragestellungen wurden die in den Studien untersuchten Technologievergleiche dargestellt. Eine Bewertung möglicher Unterschiede in der diagnostischen Güte der PET und PET/CT wäre, falls möglich, vorgenommen worden. Da insgesamt aber relativ wenige Studien für die einzelnen Unterfragestellungen identifiziert werden konnten, war eine solche vergleichende Bewertung nicht durchführbar.

### **6.9.8 Informationssynthese**

*In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass der Vorbericht keine quantitativen Informationssynthesen enthalten würde, wie z. B. „Summary ROC curves“. In sonstigen HTA-Berichten sei es üblich, solche Informationssynthesen zu erstellen.*

In den vorliegenden Bericht wurden nur diagnostische Studien mit einem Technologievergleich (Ausnahme: unbekannter Primärtumor) eingeschlossen. Daher liefert eine Informationssynthese auch nur nützliche Informationen, wenn Studien zu einer Fragestellung mit identischen Technologievergleichen analysiert zusammengefasst werden. Für 2 Fragestellungen des Berichts (Therapieansprechen und Rezidivdiagnostik) wurden univariate Meta-Analysen für die diagnostische Güte berechnet und im Vorbericht dargestellt. Eine bivariate Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, unter anderem aufgrund zu kleiner Patientenzahlen in den Studien. Da für die jeweiligen anderen Fragestellungen und anderen Technologievergleiche jeweils zu wenige Studien vorlagen, war eine darüber hinausgehende Synthese der vorhandenen Daten nicht sinnvoll.



### **6.9.9 Interpretation der Ergebnisse**

*In einer Stellungnahme wurde betont, dass aufgrund der schlechten Studienlage keine Aussage über die Abwesenheit eines Nutzens der PET bzw. PET/CT getroffen werden kann.*

Wir stimmen den Stellungnehmenden zu, dass aufgrund der vorliegenden Daten nicht geschlossen werden kann, dass die PET oder PET/CT keinen Nutzen hat. Ebenso kann aber aufgrund der Abwesenheit vergleichender Studien, die den patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT untersuchen, auch nicht der Schluss gezogen werden, dass die PET bzw. PET/CT einen Nutzen hat [184].

### **6.9.10 Laufende Studien**

*In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass laufende Studien existieren, die im Vorbericht nicht gewürdigt wurden. Eine Einschätzung der potenziellen Bedeutung für die Fragestellung des Berichtes fehle. Weiter zeige sich anhand der identifizierten laufenden Studien, dass in der Regel nicht die Methode selbst (PET bzw. PET/CT) Gegenstand der Studien ist, sondern sie im Rahmen der Evaluierung von Therapiestudien eine zentrale Rolle spielen.*

Unter Abschnitt 6.6 werden die laufenden Studien im vorliegenden Abschlussbericht gewürdigt, sowie Ihre Relevanz für die Fragestellungen des Berichtes beschrieben.

Die von den Stellungnehmenden angesprochenen 2 Studien (Dallas, USA [185] und Warwick, Großbritannien [173]) waren dem Institut bekannt, allerdings ist nur eine hiervon aktuell noch „laufend“, da die Studie aus Dallas, USA, abgebrochen wurde (letzte Aktualisierung des Eintrages am 29.06.2010). Neben der Studie aus Großbritannien wurde eine weitere Studie aus den Niederlanden [172] identifiziert, die ebenfalls für den vorliegenden Bericht relevant zu sein scheint. Beide Studien haben ein randomisiert kontrolliertes Design und betrachten den Nutzen der PET bzw. PET/CT Diagnostik.

### **6.9.11 Darstellung der Ausschlussgründe der im Volltext gescreenten Referenzen**

*In einer Stellungnahme wurde um eine Erläuterung gebeten, warum eine große Anzahl Studien, mit dem Grund: „Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt“, ausgeschlossen wurden.*

Das Einschlusskriterium E2 definiert die Prüftechnologie, die Vergleichstechnologie und den Referenzstandard. Wenn eine Studie mit der Begründung „Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt“ ausgeschlossen wurde, bedeutet dies, dass einer dieser 3 Komponenten nicht adäquat war. Die Studie untersuchte also entweder nicht die PET bzw. PET/CT als Prüftechnologie, oder prüfte die PET bzw. PET/CT nicht im direkten Vergleich mit der konventionellen Diagnostik oder ein adäquater Referenzstandard lag nicht vor. Die im Vorbericht im Anhang B „Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund“ dargestellten Ausschlussgründe wurden zur besseren Lesbarkeit relativ kurz gehalten. Um

aber das Missverständnis bezüglich des Ausschlussgrunds E2 auszuräumen, wird dieser nun folgendermaßen dargestellt werden: „Ausschlussgrund E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)“.

### **6.9.12 Darstellung des Flowcharts**

*In einer Stellungnahme wurde die fehlende Nachvollziehbarkeit der Zuordnung von Ausschlussgründen der Literatur zu Themengebieten des zu bearbeitenden Auftrags bemängelt.*

Ziel des vorliegenden Berichtes ist es, die Bearbeitung so transparent wie möglich darzustellen. Hierzu wird detailliert dokumentiert, wie die bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde und wie mit den Referenzen umgegangen wurde. Das aktuelle Flussdiagramm reflektiert, dass die Suche und die Auswahl relevanter Studien zunächst nicht nach Themengebieten getrennt durchgeführt wurden. Alle Studien wurden in einem ersten Schritt bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Damit sollte verhindert werden, dass eine Studie zu einer Fragestellung ausgeschlossen wird, und damit irrtümlicher Weise auch für andere Fragestellungen nicht mehr berücksichtigt werden kann. Diejenigen Studien, die den Einschlusskriterien entsprachen wurden daher erst in einem 2. Schritt den einzelnen Fragestellungen zugeordnet. Diese Vorgehensweise ist genauso transparent und nachvollziehbar, wie die von den Stellungnehmenden vorgeschlagene.

### **6.9.13 Informationsbeschaffung**

*In einer Stellungnahme wurde auf die publizierte Suchstrategie von Mijnhout und Mitarbeitern hingewiesen [186]. Nach Auffassung der Stellungnehmenden sei mit der durch das IQWiG angewandten Strategie keine vollständige Erfassung der Literatur möglich.*

Die Strategie von Mijnhout et al. lag dem Institut bei der Erstellung der eigenen Recherchestrategie vor. Diese wurde bei der Entwicklung der deutlich sensitiveren Suchstrategie des vorliegenden Berichts berücksichtigt. Da auch in den Stellungnahmen keine Arbeit genannt wurde, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprechen würde und von der Suchstrategie nicht erkannt wurde, kann die Suchstrategie des IQWiG als ausreichend sensitiv angesehen werden.

*Weiter wurde angemerkt, dass der Zeitraum der Literatur-Recherche inadäquat sei.*

Eine Aktualisierung der Literatur-Recherche erfolgte bereits nach der Veröffentlichung des Vorberichts am 13.07.2010. Im Rahmen dieser Aktualisierung wurde eine weitere relevante Studie eingeschlossen und die Ergebnisse in den vorliegenden Abschlussbericht eingearbeitet.

#### **6.9.14 Bestrahlungsplanung als Surrogatmarker**

*In 2 Stellungnahmen wurde angemerkt, dass die Frage der PET-gesteuerten Anpassung von Zielvolumina der Strahlentherapie eine wichtige Indikation sei, die in dem vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt würde. Außerdem wurde betont, dass eine Volumen Anpassung als „adäquater Surrogatendpunkt“ betrachtet werden könne.*

Ohne gleichzeitige Informationen zu patientenrelevanten Zielgrößen, wie Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität, ist die Aussage, dass in einer gewissen Anzahl von Fällen das Bestrahlungsvolumen aufgrund der PET-Diagnostik angepasst wurde, nicht als Nutzen nachweis geeignet. Die Rationale, PET-gesteuert möglichst präzise nur den Tumor zu bestrahlen und das umliegende Gewebe möglichst zu schonen, ist prinzipiell gut nachvollziehbar. Da jedoch derzeit noch unklar ist, ob die Regionen, die in der PET auffällig sind, tatsächlich Tumorgewebe entsprechen (vgl. die sehr unpräzisen Aussagen zur diagnostischen Güte), ist nicht auszuschließen, dass PET-gesteuert auch falsche Regionen bestrahlt oder tatsächlich befallene Regionen von einer Bestrahlung ausgenommen werden, was zu einer Verschlechterung patientenrelevanter Zielgrößen führen könnte. Um diese Zusammenhänge wirklich zu verstehen, bedarf es vergleichender Studien, die neben der Veränderung der Zielvolumina auch patientenrelevante Endpunkte erfassen.

Insofern ergibt sich aus dem vorgebrachten Aspekt keine Änderung des vorliegenden Berichts.

#### **6.9.15 Bearbeitung Indikation „unbekannter Primärtumor“ unvollständig**

*In einer Stellungnahme wurde erwähnt, dass in dem vorliegenden Bericht nur unbekannte Primärtumoren mit metastatischer zervikaler Adenopathie betrachtet wurden. Die Betrachtung von unbekanntem Primärtumoren mit anderen Primärmanifestationen würde im Bericht fehlen, ebenso seien andere Tracer, wie z. B. die Somatostatin-Rezeptor-PET, nicht berücksichtigt worden.*

Der Bericht hat keine Ausschlussgründe für unbekannte Primärtumoren definiert, die eine andere Primärmanifestation als die metastatisch zervikale Adenopathie haben. Auch gab es keine Einschränkung auf einen bestimmten Tracer. In den beiden eingeschlossenen Evidenzsynthesen finden sich z. B. auch Studien mit Patienten mit extrazervikaler Erstmanifestation des Tumors. Studien zur Somatostatin-Rezeptor-PET, die allen Einschlusskriterien entsprachen, wurden nicht identifiziert.

#### **6.9.16 Seltene Erkrankungen**

*In einer Stellungnahme wurde die Problematik der Durchführung hochwertiger Studien bei extrem seltenen Erkrankungen angesprochen. Es wurde darauf hingewiesen, dass die niedrige*

*Fallzahl die Durchführung von diagnostischen Interventionsstudien erschwere und vergleichende Nutzenstudien in absehbarer Zeit nicht zu erwarten seien.*

Auch Patienten mit seltenen Erkrankungen haben ein Recht auf gesicherte Information über Nutzen und möglichen Schaden vorhandener diagnostischer und therapeutischer Alternativen [187,188]. Eine extrem niedrige Erkrankungshäufigkeit kann allerdings zu Schwierigkeiten beim Einschluss von Patienten in Studien führen, wobei diese Schwierigkeit grundsätzlich unabhängig vom Studiendesign besteht. Als Konsequenz kann die (quantitative) Präzision einer aus den Studienergebnissen abgeleiteten Aussage verringert sein. Ein Einbezug von Studien mit sehr hohem Verzerrungspotenzial würde die Präzision (qualitativ) noch weiter vermindern und wäre aus diesem Grund kontraproduktiv. Darüber hinaus belegen die in Abschnitt 6.6 aufgeführten Referenzen, dass auch für das vorliegende Indikationsgebiet Studien ausreichender Ergebnissicherheit durchführbar sind und durchgeführt werden [172,189].

Aus dem Argument der Stellungnehmenden ergeben sich somit keine Änderungen an dem vorliegenden Bericht.

## 7 Fazit

Für das primäre Staging, das Lymphknotenstaging und die Diagnostik von Fernmetastasen ist ein möglicher Zusatznutzen der PET bzw. PET/CT im Kontext der vorhandenen Testverfahren in der Versorgung weder durch die einzige Nutzenstudie noch durch die aufgefundenen Studien zur diagnostischen Güte belegt. Obwohl eine große Zahl von Testgütestudien den Stellenwert der PET und PET/CT im primären Lymphknotenstaging untersucht hat, ließ sich weder für die Sensitivität noch die Spezifität eine deutliche Verbesserung gegenüber anderen diagnostischen Verfahren erzielen.

Bei der Bewertung des Therapieansprechens hatte die PET in den Einzelstudien tendenziell eine höhere diagnostische Güte als die anderen Technologien mit erheblicher Unsicherheit in den geschätzten Werten. Selbst ein Poolen der 3 Studien mit dem direkten Vergleich zu CT ermöglichte keine Aussage zur Überlegenheit der PET.

Die PET zum Nachweis von Rezidiven erreichte in der eingeschlossenen Meta-Analyse eine hohe Sensitivität und erkannte damit den Großteil der Patienten mit Rezidiv, aber gleichzeitig führte die mäßige Spezifität in der Meta-Analyse zu einer hohen Anzahl falsch positiver Befunde mit weiterem Abklärungsbedarf. Ob die PET bzw. PET/CT der konventionellen Diagnostik überlegen oder unterlegen ist, kann anhand der Ergebnisse nicht zuverlässig beantwortet werden. Hinsichtlich des Vergleichs PET versus kombinierte CT und/oder MRT scheint ein Vorteil der PET bei der Detektion von Rezidiven vorhanden zu sein. Inwieweit ein frühzeitiger Rezidivnachweis und ggfs. eine entsprechende Behandlung einen Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität und Lebensqualität) hat, muss noch untersucht werden.

Beim unbekanntem Primärtumor ist die PET bzw. PET/CT möglicherweise von Bedeutung, wenn der Tumor nach einer vollständigen Untersuchung mit allen verfügbaren anderen diagnostischen Verfahren nicht lokalisiert werden kann. Der zu erwartende Vorteil ist wegen der heterogenen Studienpopulation und der unterschiedlichen Abklärungsstadien der Patienten (komplette versus inkomplette Abklärung vor der PET bzw. PET/CT) in den Studien nicht (ausreichend) gut fassbar. Ob die Untersuchung mit PET oder PET/CT für die Detektion von unbekanntem Primärtumoren mit einem patientenrelevanten Nutzen verbunden ist, verbleibt gegenwärtig unklar.

### Forschungsbedarf

Generell gilt, dass bei der Planung, der Durchführung und der Publikation von diagnostischen Studien unverändert ein erheblicher Verbesserungsbedarf besteht. Bei den Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs besteht für die PET/CT möglicherweise eine Rolle in der Rezidivdiagnostik. Gleiches gilt für die Diagnostik des unbekanntem Primärtumors. Vergleichsstudien mit dem aktuellen diagnostischen Standard sind dabei unerlässlich. Aufgrund der weiten Verbreitung von PET/CT sollten solche Studien mit der fusionierten Technologie durchgeführt werden. Ob eine bestehende höhere diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT

auch mit einem patientenrelevanten Nutzen verbunden ist, kann nur in randomisiert-kontrollierten Studien untersucht werden.

## **8 Liste der eingeschlossenen Studien**

### **8.1 Eingeschlossene Primärstudie zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens**

Yen TC, Chang JTC, Ng SH, Chang YC, Chan SC, Wang HM et al. Staging of untreated squamous cell carcinoma of buccal mucosa with 18F-FDG PET: comparison with head and neck CT/MRI and histopathology. *J Nucl Med* 2005; 46(5): 775-781.

### **8.2 Eingeschlossene Sekundärliteratur**

Brouwer J, Hooft L, Hoekstra OS, Riphagen II, Castelijns JA, De Bree R et al. Systematic review: accuracy of imaging tests in the diagnosis of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy. *Head Neck* 2008; 30(7): 889-897.

Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gonzalez-Mate A, Carreras JL. Meta-analysis of the performance of 18F-FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. *J Nucl Med* 2003; 44(8): 1301-1314.

Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2009; 19(3): 731-744.

Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JPA. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(10): 712-720.

### **8.3 Eingeschlossene Primärstudien zur Bewertung der diagnostischen Güte**

Anzai Y, Carroll WR, Quint DJ, Bradford CR, Minoshima S, Wolf GT et al. Recurrence of head and neck cancer after surgery or irradiation: prospective comparison of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose PET and MR imaging diagnoses. *Radiology* 1996; 200(1): 135-141.

Babin E, Desmots C, Hamon M, Benateau H, Hitier M. PET/CT for assessing mandibular invasion by intraoral squamous cell carcinomas. *Clin Otolaryngol* 2008; 33(1): 47-51.

Chan SC, Ng SH, Chang JTC, Lin CY, Chen YC, Chang YC et al. Advantages and pitfalls of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in detecting locally residual or recurrent nasopharyngeal carcinoma: comparison with magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(9): 1032-1040.

Chan SC, Yen TC, Ng SH, Lin CY, Wang HM, Liao CT et al. Differential roles of <sup>18</sup>F-FDG PET in patients with locoregional advanced nasopharyngeal carcinoma after primary curative therapy: response evaluation and impact on management. *J Nucl Med* 2006; 47(9): 1447-1454.

Chikamatsu K, Kamada H, Ninomiya H, Takahashi K, Sakurai T, Oriuchi N et al. A preliminary study on sentinel lymph node biopsy: feasibility and predictive ability in oral cavity cancer. *Ann Nucl Med* 2004; 18(3): 257-262.

Conessa C, Herve S, Foehrenbach H, Poncet JL. FDG-PET scan in local follow-up of irradiated head and neck squamous cell carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113(8): 628-635.

De Boer JR, Pruijm J, Burlage F, Krikke A, Tiebosch ATMG, Albers FWJ et al. Therapy evaluation of laryngeal carcinomas by tyrosine-pet. *Head Neck* 2003; 25(8): 634-644.

Di Martino E, Nowak B, Hassan HA, Hausmann R, Adam G, Buell U et al. Diagnosis and staging of head and neck cancer: a comparison of modern imaging modalities (positron emission tomography, computed tomography, color-coded duplex sonography) with panendoscopic and histopathologic findings. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126(12): 1457-1461.

Enomoto K, Inohara H, Higuchi I, Hamada K, Tomiyama Y, Kubo T et al. Prognostic value of FDG-PET in patients with oropharyngeal carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy. *Mol Imaging Biol* 2008; 10(4): 224-229.

Enomoto K, Inohara H, Higuchi I, Hamada K, Tomiyama Y, Kubo T et al. Erratum: "Prognostic value of FDG-PET in patients with oropharyngeal carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy" (*Mol Imaging Biol* 2008; 10(4): 225). *Mol Imaging Biol* 2009; 11(4): 291.

Fakhry N, Barberet M, Paris J, Jacob T, Deveze A, Mundler O et al. Contribution of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT post treatment surveillance of head and neck squamous cell carcinoma [Französisch]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2006; 123(4): 167-174.

Goerres GW, Schmid DT, Schuknecht B, Eyrich GK. Bone invasion in patients with oral cavity cancer: comparison of conventional CT with PET/CT and SPECT/CT. *Radiology* 2005; 237(1): 281-287.

Goerres GW. Bone invasion in patients with oral cavity cancer: comparison of conventional CT with PET/CT and SPECT/CT. *Radiology* 2006; 239(1): 303.

Kim KH, Sung MW, Yun AB, Kim JW, Chung LK. F-18 FDG positron emission tomography (PET) in the evaluation of recurrent head and neck cancer. *Asian J Surg* 1998; 21(4): 271-275.



Kitagawa Y, Nishizawa S, Sano K, Ogasawara T, Nakamura M, Sadato N et al. Prospective comparison of <sup>18</sup>F-FDG PET with conventional imaging modalities (MRI, CT, and <sup>67</sup>Ga scintigraphy) in assessment of combined intraarterial chemotherapy and radiotherapy for head and neck carcinoma. *J Nucl Med* 2003; 44(2): 198-206.

Laubenbacher C, Saumweber D, Wagner-Manslau C, Kau RJ, Herz M, Avril N et al. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous-cell carcinomas. *J Nucl Med* 1995; 36(10): 1747-1757.

Li P, Zhuang H, Mozley PD, Denittis A, Yeh D, Machtay M et al. Evaluation of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck with FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2001; 26(2): 131-135.

Lonneux M, Lawson G, Ide C, Bausart R, Remacle M, Pauwels S. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor recurrence in the symptomatic patient. *Laryngoscope* 2000; 110(9): 1493-1497.

Nakasone Y, Inoue T, Oriuchi N, Takeuchi K, Negishi A, Endo K et al. The role of whole-body FDG-PET in preoperative assessment of tumor staging in oral cancers. *Ann Nucl Med* 2001; 15(6): 505-512.

Ng SH, Chan SC, Liao CT, Chang JTC, Ko SF, Wang HM et al. Distant metastases and synchronous second primary tumors in patients with newly diagnosed oropharyngeal and hypopharyngeal carcinomas: evaluation of <sup>18</sup>F-FDG PET and extended-field multi-detector row CT. *Neuroradiology* 2008; 50(11): 969-979.

Ng SH, Chan SC, Yen TC, Liao CT, Chang JT, Ko SF et al. Comprehensive imaging of residual/recurrent nasopharyngeal carcinoma using whole-body MRI at 3 T compared with FDG-PET-CT. *Eur Radiol* 2010; 20(9): 2229-2240.

Rege S, Maass A, Chaiken L, Hoh CK, Choi Y, Lufkin R et al. Use of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in patients with extracranial head and neck cancers. *Cancer* 1994; 73(12): 3047-3058.

Rogers JW, Greven KM, McGuirt WF, Keyes JW Jr, Williams DW III, Watson NE et al. Can post-RT neck dissection be omitted for patients with head-and-neck cancer who have a negative PET scan after definitive radiation therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(3): 694-697.

Schimming R, Juengling FD, Althofer C, Schmelzeisen R. Diagnostik fraglicher Unterkieferinfiltrationen durch Plattenepithelkarzinome 3-D-<sup>99m</sup>Tc-DPD-SPECT-Rekonstruktion und [<sup>18</sup>F]-Fluorid-PET-Untersuchung: diagnostischer Vorteil oder übertriebener Aufwand? *HNO* 2001; 49(5): 355-360.

Schroeder U, Dietlein M, Wittekindt C, Ortmann M, Stuetzer H, Vent J et al. Is there a need for positron emission tomography imaging to stage the N0 neck in T1-T2 squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008; 117(11): 854-863.

Silva P, Hulse P, Sykes AJ, Carrington B, Julyan PJ, Homer JJ et al. Should FDG-PET scanning be routinely used for patients with an unknown head and neck squamous primary? *J Laryngol Otol* 2007; 121(2): 149-153.

Teknos TN, Rosenthal EL, Lee D, Taylor R, Marn CS. Positron emission tomography in the evaluation of stage III and IV head and neck cancer. *Head Neck* 2001; 23(12): 1056-1060.

Tsai MH, Huang WS, Tsai JJ, Chen YK, Changlai SP, Kao CH. Differentiating recurrent or residual nasopharyngeal carcinomas from post-radiotherapy changes with 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and thallium-201 single photon emission computed tomography in patients with indeterminate computed tomography findings. *Anticancer Res* 2003; 23(4): 3513-3516.

Wang YF, Liu RS, Chu PY, Chang FC, Tai SK, Tsai TL et al. Positron emission tomography in surveillance of head and neck squamous cell carcinoma after definitive chemoradiotherapy. *Head Neck* 2009; 31(4): 442-451.

Wong WL, Chevretton EB, McGurk M, Hussain K, Davis J, Beaney R et al. A prospective study of PET-FDG imaging for the assessment of head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1997; 22(3): 209-214.

Wong WL, Hussain K, Chevretton E, Hawkes DJ, Baddeley H, Maisey M et al. Validation and clinical application of computer-combined computed tomography and positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose head and neck images. *Am J Surg* 1996; 172(6): 628-632.

Yen RF, Ting LL, Cheng MF, Wu YW, Tzen KY, Hong RL. Usefulness of <sup>201</sup>Tl SPECT/CT relative to <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in detecting recurrent skull base nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2009; 31(6): 717-724.

## 9 Literatur

1. Davies L, Welch HG. Epidemiology of head and neck cancer in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135(3): 451-457.
2. Kapoor V, Fukui MB, McCook BM. Role of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the treatment of head and neck cancers: posttherapy evaluation and pitfalls. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(2): 589-597.
3. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): v184-v186.
4. Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(4): 489-501.
5. Sturgis EM, Wei Q, Spitz MR. Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol* 2004; 31(6): 726-733.
6. Kadmani D. Oral cancer. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(7): 878-887.
7. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2005-2006: Häufigkeiten und Trends. Berlin: RKI; 2010. URL: [http://www.rki.de/cln\\_178/nn\\_203956/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2010,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/KID2010.pdf](http://www.rki.de/cln_178/nn_203956/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2010,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/KID2010.pdf).
8. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie: ICD-O; 3. Revision. Köln: DIMDI; 2003.
9. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet* 2008; 371(9625): 1695-1709.
10. Choong N, Vokes E. Expanding role of the medical oncologist in the management of head and neck cancer. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(1): 32-53.
11. Cогnetti DM, Weber RS, Lai SY. Head and neck cancer: an evolving treatment paradigm. *Cancer* 2008; 113(7 Suppl): 1911-1932.
12. Goldenberg D, Benoit NE, Begum S, Westra WH, Cohen Y, Koch WM et al. Epstein-Barr virus in head and neck cancer assessed by quantitative polymerase chain reaction. *Laryngoscope* 2004; 114(6): 1027-1031.
13. Kalogera-Fountzila A, Karanikolas D, Katodritis N, Samantas E, Sarafopoulos A, Ikonomidou I et al. Prognostic factors and significance of the revised 6th edition of the AJCC classification in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2006; 182(8): 458-466.
14. Chuang SC, Scelo G, Tonita JM, Tamaro S, Jonasson JG, Kliever EV et al. Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: a pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J Cancer* 2008; 123(10): 2390-2396.

15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: head and neck cancers [Online]. 07.07.2010 [Zugriff am 14.09.2010]. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
16. Pentheroudakis G, Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology? *Oncologist* 2007; 12(4): 418-425.
17. Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2005; 365(9476): 2041-2054.
18. Leon X, Quer M, Orus C, Del Prado V, Lopez M. Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control. *Head Neck* 2000; 22(7): 680-686.
19. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM-classification of malignant tumours. Chichester: Wiley; 2010.
20. Watkinson JC, Gaze MN, Wilson JA. Stell and Maran's head and neck surgery. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2000.
21. Chan AT, Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): v187-v189.
22. Pavlidis N, Briasoulis E, Pentheroudakis G. Cancers of unknown primary site: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): v228-v231.
23. National Collaborating Centre for Cancer. Diagnosis and management of metastatic malignant disease of unknown primary origin: full guideline. Cardiff: NCCC; 2010. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13044/49864/49864.pdf>.
24. Bootz F, Howaldt HP. Karzinome des oberen Aerodigestivtraktes. In: Deutsche Krebsgesellschaft (Ed). Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen; mit CD [CD-Beilage]. Germering: Zuckschwerdt; 2009. S. B 1.
25. Bootz F, Howaldt HP. Speicheldrüsentumoren. In: Deutsche Krebsgesellschaft (Ed). Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen; mit CD [CD-Beilage]. Germering: Zuckschwerdt; 2009. S. B2.
26. Strauss LG. Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur J Nucl Med* 1996; 23(10): 1409-1415.
27. Newbold K, Partridge M, Cook G, Sohaib SA, Charles-Edwards E, Rhys-Evans P et al. Advanced imaging applied to radiotherapy planning in head and neck cancer: a clinical review. *Br J Radiol* 2006; 79(943): 554-561.
28. Rosenbaum SJ, Lind T, Antoch G, Bockisch A. False-positive FDG PET uptake: the role of PET/CT. *Eur Radiol* 2006; 16(5): 1054-1065.

29. Pivot X, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl 2): ii79-ii80.
30. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134(5): 536-538.
31. Abendstein H, Nordgren M, Boysen M, Jannert M, Silander E, Ahlner-Elmqvist M et al. Quality of life and head and neck cancer: a 5 year prospective study. *Laryngoscope* 2005; 115(12): 2183-2192.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Abschlussbericht des G-BA nach § 91 Abs. 7 SGB V Krankenhausbehandlung: Positronenemissionstomographie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom [Online]. 02.03.2006 [Zugriff am 28.04.2008]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/40-268-86/2005-12-20-khb-PET-NSCLC-Abschluss.pdf>.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Positronen-Emissionstomographie: zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäss §135 Abs.1 SGB V [Online]. 23.05.2002 [Zugriff am 26.09.2007]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/40-268-238/2003-05-23-Abschluss-PET.pdf>.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. How to read clinical journals; II: to learn about a diagnostic test. *Can Med Assoc J* 1981; 124(6): 703-710.
39. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.
40. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991; 11(2): 88-94.

41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [Online]. 18.04.2006 [Zugriff am 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).
42. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.
43. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 657-662.
44. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
45. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
46. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA et al. Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(1): 91-98.
47. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 1999; 354(9193): 1896-1900.
48. 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.
49. Raatz H, Suter K, Simon M, Scheibler F, Hausner E, Lange S. Search strategies for retrieving HTA-reports [Online]. In: *EbM 2008: evidenzbasierte Primärversorgung und Pflege*; 9. Jahrestagung Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin und Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pflegewissenschaft; 22.-23.02.2008; Witten, Deutschland. 12.02.2008 [Zugriff am 22.04.2009]. URL: <http://www.egms.de/en/meetings/ebm2008/08ebm52.shtml>.
50. Hayden JA, Cote P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med* 2006; 144(6): 427-437.
51. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature; III: how to use an article about a diagnostic test; B: what are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271(9): 703-707.
52. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
53. 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.

54. Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *CMAJ* 1997; 156(10): 1411-1416.
55. Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika* 1934; 26(4): 404-413.
56. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
57. 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.
58. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332.
59. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
60. Yen TC, Chang JTC, Ng SH, Chang YC, Chan SC, Wang HM et al. Staging of untreated squamous cell carcinoma of buccal mucosa with 18F-FDG PET: comparison with head and neck CT/MRI and histopathology. *J Nucl Med* 2005; 46(5): 775-781.
61. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2009; 19(3): 731-744.
62. Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gonzalez-Mate A, Carreras JL. Meta-analysis of the performance of 18F-FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. *J Nucl Med* 2003; 44(8): 1301-1314.
63. Brouwer J, Hooft L, Hoekstra OS, Riphagen II, Castelijns JA, De Bree R et al. Systematic review: accuracy of imaging tests in the diagnosis of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy. *Head Neck* 2008; 30(7): 889-897.
64. Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JPA. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(10): 712-720.
65. Anzai Y, Carroll WR, Quint DJ, Bradford CR, Minoshima S, Wolf GT et al. Recurrence of head and neck cancer after surgery or irradiation: prospective comparison of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose PET and MR imaging diagnoses. *Radiology* 1996; 200(1): 135-141.
66. Babin E, Desmonts C, Hamon M, Benateau H, Hitier M. PET/CT for assessing mandibular invasion by intraoral squamous cell carcinomas. *Clin Otolaryngol* 2008; 33(1): 47-51.
67. Chan SC, Yen TC, Ng SH, Lin CY, Wang HM, Liao CT et al. Differential roles of <sup>18</sup>F-FDG PET in patients with locoregional advanced nasopharyngeal carcinoma after primary curative therapy: response evaluation and impact on management. *J Nucl Med* 2006; 47(9): 1447-1454.

68. Chan SC, Ng SH, Chang JTC, Lin CY, Chen YC, Chang YC et al. Advantages and pitfalls of  $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in detecting locally residual or recurrent nasopharyngeal carcinoma: comparison with magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(9): 1032-1040.
69. Chikamatsu K, Kamada H, Ninomiya H, Takahashi K, Sakurai T, Oriuchi N et al. A preliminary study on sentinel lymph node biopsy: feasibility and predictive ability in oral cavity cancer. *Ann Nucl Med* 2004; 18(3): 257-262.
70. Conessa C, Herve S, Foehrenbach H, Poncet JL. FDG-PET scan in local follow-up of irradiated head and neck squamous cell carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113(8): 628-635.
71. De Boer JR, Pruijm J, Burlage F, Krikke A, Tiebosch ATMG, Albers FWJ et al. Therapy evaluation of laryngeal carcinomas by tyrosine-pet. *Head Neck* 2003; 25(8): 634-644.
72. Di Martino E, Nowak B, Hassan HA, Hausmann R, Adam G, Buell U et al. Diagnosis and staging of head and neck cancer: a comparison of modern imaging modalities (positron emission tomography, computed tomography, color-coded duplex sonography) with panendoscopic and histopathologic findings. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126(12): 1457-1461.
73. Enomoto K, Inohara H, Higuchi I, Hamada K, Tomiyama Y, Kubo T et al. Prognostic value of FDG-PET in patients with oropharyngeal carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy. *Mol Imaging Biol* 2008; 10(4): 224-229.
74. Enomoto K, Inohara H, Higuchi I, Hamada K, Tomiyama Y, Kubo T et al. Erratum: "Prognostic value of FDG-PET in patients with oropharyngeal carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy" (*Mol Imaging Biol* 2008; 10(4): 225). *Mol Imaging Biol* 2009; 11(4): 291.
75. Fakhry N, Barberet M, Paris J, Jacob T, Deveze A, Mundler O et al. Contribution of  $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT post treatment surveillance of head and neck squamous cell carcinoma [Französisch]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2006; 123(4): 167-174.
76. Goerres GW, Schmid DT, Schuknecht B, Eyrych GK. Bone invasion in patients with oral cavity cancer: comparison of conventional CT with PET/CT and SPECT/CT. *Radiology* 2005; 237(1): 281-287.
77. Goerres GW. Bone invasion in patients with oral cavity cancer: comparison of conventional CT with PET/CT and SPECT/CT. *Radiology* 2006; 239(1): 303.
78. Kim KH, Sung MW, Yun AB, Kim JW, Chung LK. F-18 FDG positron emission tomography (PET) in the evaluation of recurrent head and neck cancer. *Asian J Surg* 1998; 21(4): 271-275.
79. Kitagawa Y, Nishizawa S, Sano K, Ogasawara T, Nakamura M, Sadato N et al. Prospective comparison of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET with conventional imaging modalities (MRI, CT, and  $^{67}\text{Ga}$  scintigraphy) in assessment of combined intraarterial chemotherapy and radiotherapy for head and neck carcinoma. *J Nucl Med* 2003; 44(2): 198-206.



80. Laubenbacher C, Saumweber D, Wagner-Manslau C, Kau RJ, Herz M, Avril N et al. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous-cell carcinomas. *J Nucl Med* 1995; 36(10): 1747-1757.
81. Li P, Zhuang H, Mozley PD, Denittis A, Yeh D, Machtay M et al. Evaluation of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck with FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2001; 26(2): 131-135.
82. Lonneux M, Lawson G, Ide C, Bausart R, Remacle M, Pauwels S. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor recurrence in the symptomatic patient. *Laryngoscope* 2000; 110(9): 1493-1497.
83. Nakasone Y, Inoue T, Oriuchi N, Takeuchi K, Negishi A, Endo K et al. The role of whole-body FDG-PET in preoperative assessment of tumor staging in oral cancers. *Ann Nucl Med* 2001; 15(6): 505-512.
84. Ng SH, Chan SC, Liao CT, Chang JTC, Ko SF, Wang HM et al. Distant metastases and synchronous second primary tumors in patients with newly diagnosed oropharyngeal and hypopharyngeal carcinomas: evaluation of <sup>18</sup>F-FDG PET and extended-field multi-detector row CT. *Neuroradiology* 2008; 50(11): 969-979.
85. Ng SH, Chan SC, Yen TC, Liao CT, Chang JT, Ko SF et al. Comprehensive imaging of residual/recurrent nasopharyngeal carcinoma using whole-body MRI at 3 T compared with FDG-PET-CT. *Eur Radiol* 2010; 20(9): 2229-2240.
86. Rege S, Maass A, Chaiken L, Hoh CK, Choi Y, Lufkin R et al. Use of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in patients with extracranial head and neck cancers. *Cancer* 1994; 73(12): 3047-3058.
87. Rogers JW, Greven KM, McGuirt WF, Keyes JW Jr, Williams DW III, Watson NE et al. Can post-RT neck dissection be omitted for patients with head-and-neck cancer who have a negative PET scan after definitive radiation therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(3): 694-697.
88. Schimming R, Juengling FD, Althofer C, Schmelzeisen R. Diagnostik fraglicher Unterkieferinfiltrationen durch Plattenepithelkarzinome 3-D-<sup>99m</sup>Tc-DPD-SPECT-Rekonstruktion und [<sup>18</sup>F]-Fluorid-PET-Untersuchung: diagnostischer Vorteil oder übertriebener Aufwand? *HNO* 2001; 49(5): 355-360.
89. Schroeder U, Dietlein M, Wittekindt C, Ortmann M, Stuetzer H, Vent J et al. Is there a need for positron emission tomography imaging to stage the N0 neck in T1-T2 squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008; 117(11): 854-863.
90. Silva P, Hulse P, Sykes AJ, Carrington B, Julyan PJ, Homer JJ et al. Should FDG-PET scanning be routinely used for patients with an unknown head and neck squamous primary? *J Laryngol Otol* 2007; 121(2): 149-153.
91. Teknos TN, Rosenthal EL, Lee D, Taylor R, Marn CS. Positron emission tomography in the evaluation of stage III and IV head and neck cancer. *Head Neck* 2001; 23(12): 1056-1060.

92. Tsai MH, Huang WS, Tsai JJ, Chen YK, Changlai SP, Kao CH. Differentiating recurrent or residual nasopharyngeal carcinomas from post-radiotherapy changes with 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and thallium-201 single photon emission computed tomography in patients with indeterminate computed tomography findings. *Anticancer Res* 2003; 23(4): 3513-3516.
93. Wang YF, Liu RS, Chu PY, Chang FC, Tai SK, Tsai TL et al. Positron emission tomography in surveillance of head and neck squamous cell carcinoma after definitive chemoradiotherapy. *Head Neck* 2009; 31(4): 442-451.
94. Wong WL, Hussain K, Chevretton E, Hawkes DJ, Baddeley H, Maisey M et al. Validation and clinical application of computer-combined computed tomography and positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose head and neck images. *Am J Surg* 1996; 172(6): 628-632.
95. Wong WL, Chevretton EB, McGurk M, Hussain K, Davis J, Beaney R et al. A prospective study of PET-FDG imaging for the assessment of head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1997; 22(3): 209-214.
96. Yen RF, Ting LL, Cheng MF, Wu YW, Tzen KY, Hong RL. Usefulness of <sup>201</sup>Tl SPECT/CT relative to <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in detecting recurrent skull base nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2009; 31(6): 717-724.
97. Hlawitschka M, Neise E, Bredow J, Beuthien-Baumann B, Haroske G, Eckelt U et al. FDG-PET in the pretherapeutic evaluation of primary squamous cell carcinoma of the oral cavity and the involvement of cervical lymph nodes. *Mol Imaging Biol* 2002; 4(1): 91-98.
98. Stokkel MP, Ten Broek FW, Hordijk GJ, Koole R, Van Rijk PP. Preoperative evaluation of patients with primary head and neck cancer using dual-head <sup>18</sup>fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Surg* 2000; 231(2): 229-234.
99. Kau RJ, Alexiou C, Laubenbacher C, Werner M, Schwaiger M, Arnold W. Lymph node detection of head and neck squamous cell carcinomas by positron emission tomography with fluorodeoxyglucose F 18 in a routine clinical setting. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125(12): 1322-1328.
100. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hor G. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med* 1998; 25(9): 1255-1260.
101. Braams JW, Pruim J, Freling NJ, Nikkels PG, Roodenburg JL, Boering G et al. Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI. *J Nucl Med* 1995; 36(2): 211-216.
102. Brouwer J, De Bree R, Comans EFI, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR. Positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in the clinically negative neck: is it likely to be superior? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261(9): 479-483.

103. Bruschini P, Giorgetti A, Bruschini L, Nacci A, Volterrani D, Cosottini M et al. Positron emission tomography (PET) in the staging of head neck cancer: comparison between PET and CT. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003; 23(6): 446-453.
104. Hafidh MA, Lacy PD, Hughes JP, Duffy G, Timon CV. Evaluation of the impact of addition of PET to CT and MR scanning in the staging of patients with head and neck carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263(9): 853-859.
105. Hanasono MM, Kunda LD, Segall GM, Ku GH, Terris DJ. Uses and limitations of FDG positron emission tomography in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 1999; 109(6): 880-885.
106. Hannah A, Scott AM, Tochon-Danguy H, Chan JG, Akhurst T, Berlangieri S et al. Evaluation of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography with histopathologic correlation in the initial staging of head and neck cancer. *Ann Surg* 2002; 236(2): 208-217.
107. Hyde NC, Prvulovich E, Newman L, Waddington WA, Visvikis D, Ell P. A new approach to pre-treatment assessment of the N0 neck in oral squamous cell carcinoma: the role of sentinel node biopsy and positron emission tomography. *Oral Oncol* 2003; 39(4): 350-360.
108. Jeong HS, Baek CH, Son YI, Ki Chung M, Kyung Lee D, Young Choi J et al. Use of integrated 18F-FDG PET/CT to improve the accuracy of initial cervical nodal evaluation in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007; 29(3): 203-210.
109. Jones J, Farag I, Hain SF, McGurk M. Positron emission tomography (PET) in the management of oro-pharyngeal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(2): 170-176.
110. Ke Z, Liu M, Liu Y, He Z, Zhang Y, Zhang W. Diagnostic value of 18F-fDG Pet/CT in the detection of the cervical lymph nodes metastasis [Chinesisch]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2006; 20(6): 243-245.
111. Krabbe CA, Dijkstra PU, Pruijm J, Van der Laan BFM, Van der Wal JE, Gravendeel JP et al. FDG PET in oral and oropharyngeal cancer: value for confirmation of N0 neck and detection of occult metastases. *Oral Oncol* 2008; 44(1): 31-36.
112. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kogler D, Wiesser S, Heinisch M et al. Evaluation of head and neck cancer with <sup>18</sup>F-FDG PET: a comparison with conventional methods. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(7): 816-821.
113. McGuirt WF, Williams DW III, Keyes JW Jr, Greven KM, Watson NE Jr, Geisinger KR et al. A comparative diagnostic study of head and neck nodal metastases using positron emission tomography. *Laryngoscope* 1995; 105(4 Pt 1): 373-375.
114. Moya F, Gomez F, De Pedro M, Maldonado A, Melgarejo M, Gorospe E et al. Utility of metabolic imaging in oral squamous cell carcinoma (SCC) staging: experience in 30 patients. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(4): 171.

115. Myers LL, Wax MK, Nabi H, Simpson GT, Lamonica D. Positron emission tomography in the evaluation of the N0 neck. *Laryngoscope* 1998; 108(2): 232-236.
116. Ng SH, Yen TC, Chang JTC, Chan SC, Ko SF, Wang HM et al. Prospective study of [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. *J Clin Oncol* 2006; 24(27): 4371-4376.
117. Nowak B, Di Martino E, Janicke S, Cremerius U, Adam G, Zimny M et al. Diagnostic evaluation of malignant head and neck cancer by F-18-FDG PET compared to CT/MRI. *Nucl Med (Stuttg)* 1999; 38(8): 312-318.
118. Paulus P, Sambon A, Vivegnis D, Hustinx R, Moreau P, Collignon J et al. <sup>18</sup>F-FDG-PET for the assessment of primary head and neck tumors: clinical, computed tomography, and histopathological correlation in 38 patients. *Laryngoscope* 1998; 108(10): 1578-1583.
119. Pohar S, Brown R, Newman N, Koniarczyk M, Hsu J, Feiglin D. What does PET imaging add to conventional staging of head and neck cancer patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(2): 383-387.
120. Popperl G, Lang S, Dagdelen O, Jager L, Tiling R, Hahn K et al. Korrelation von FDG-PET und MRT/CT mit der Histopathologie in Primärdiagnostik, Lymphknotenstaging und Rezidivdiagnostik von Kopf-Hals-Tumoren. *Rofo* 2002; 174(6): 714-720.
121. Roh JL, Ryu CH, Kim JS, Lee JS, Choi SH, Nam SY et al. Clinical significance of intrathoracic lesions detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with head and neck cancer. *Oral Oncol* 2007; 43(8): 757-763.
122. Schoder H, Carlson DL, Kraus DH, Stambuk HE, Gonen M, Erdi YE et al. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for detecting nodal metastases in patients with oral cancer staged N0 by clinical examination and CT/MRI. *J Nucl Med* 2006; 47(5): 755-762.
123. Schwartz DL, Ford E, Rajendran J, Yueh B, Coltrera MD, Virgin J et al. FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(1): 129-136.
124. Stuckensen T, Kovacs AF, Adams S, Baum RP. Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI. *J Craniomaxillofac Surg* 2000; 28(6): 319-324.
125. Troost EGC, Vogel WV, Merks MAW, Slootweg PJ, Marres HAM, Peeters WJM et al. <sup>18</sup>F-FLT PET does not discriminate between reactive and metastatic lymph nodes in primary head and neck cancer patients. *J Nucl Med* 2007; 48(5): 726-735.
126. Wax MK, Myers LL, Gona JM, Husain SS, Nabi HA. The role of positron emission tomography in the evaluation of the N-positive neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(3): 163-167.

127. Wensing BM, Vogel WV, Marres HAM, Merx MAW, Postema EJ, Oyen WJG et al. FDG-PET in the clinically negative neck in oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2006; 116(5): 809-813.
128. Zanation AM, Sutton DK, Couch ME, Weissler MC, Shockley WW, Shores CG. Use, accuracy, and implications for patient management of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission/computerized tomography for head and neck tumors. *Laryngoscope* 2005; 115(7): 1186-1190.
129. Rutter CM, Gatsonis CA. A hierarchical regression approach to meta-analysis of diagnostic test accuracy evaluations. *Stat Med* 2001; 20(19): 2865-2884.
130. Austin JR, Wong FC, Kim EE. Positron emission tomography in the detection of residual laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113(4): 404-407.
131. Cobben DCP, Van der Laan BFAM, Maas B, Vaalburg W, Suurmeijer AJH, Hoekstra HJ et al. 18F-FLT PET for visualization of laryngeal cancer: comparison with 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2004; 45(2): 226-231.
132. Greven KM, Williams DW III, Keyes JW Jr, McGuirt WF, Watson NE Jr, Case LD. Can positron emission tomography distinguish tumor recurrence from irradiation sequelae in patients treated for larynx cancer? *Cancer J Sci Am* 1997; 3(6): 353-357.
133. Kim HJ, Boyd J, Dunphy F, Lowe V. F-18 FDG PET scan after radiotherapy for early-stage larynx cancer. *Clin Nucl Med* 1998; 23(11): 750-752.
134. McGuirt WF, Greven KM, Keyes JW Jr, Williams DW III, Watson NE Jr, Geisinger KR et al. Positron emission tomography in the evaluation of laryngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104(4 Pt 1): 274-278.
135. McGuirt WF, Greven KM, Keyes JW Jr, Williams DW III, Watson N. Laryngeal radionecrosis versus recurrent cancer: a clinical approach. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107(4): 293-296.
136. Terhaard CH, Bongers V, Van Rijk PP, Hordijk GJ. F-18-fluoro-deoxy-glucose positron-emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/ pharyngeal cancer. *Head Neck* 2001; 23(11): 933-941.
137. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med* 1993; 12(14): 1293-1316.
138. Littenberg B, Moses LE. Estimating diagnostic accuracy from multiple conflicting reports: a new meta-analytic method. *Med Decis Making* 1993; 13(4): 313-321.
139. Aassar OS, Fischbein NJ, Caputo GR, Kaplan MJ, Price DC, Singer MI et al. Metastatic head and neck cancer: role and usefulness of FDG PET in locating occult primary tumors. *Radiology* 1999; 210(1): 177-181.

140. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kroger S, Sonnemann U, Buchert R, Werner JA et al. FDG PET detection of unknown primary tumors. *J Nucl Med* 2000; 41(5): 816-822.
141. Cheng K, Yeung H, Macapinlac H, Larson S. Detection of occult primary tumors in patients presenting with cervical lymph node metastases by  $^{18}\text{F}$ -FDG PET. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 902.
142. Greven KM, Keyes JW Jr, Williams DW III, McGuirt WF, Joyce WT III. Occult primary tumors of the head and neck: lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Cancer* 1999; 86(1): 114-118.
143. Gupta NC, Nicholson P, Bloomfield SM. FDG-PET in the staging work-up of patients with suspected intracranial metastatic tumors. *Ann Surg* 1999; 230(2): 202-206.
144. Jungehülsing M, Scheidhauer K, Damm M, Pietrzyk U, Eckel H, Schicha H et al.  $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123(3): 294-301.
145. Kole AC, Nieweg OE, Pruijm J, Hoekstra HJ, Koops HS, Roodenburg JL et al. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer* 1998; 82(6): 1160-1166.
146. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, Damgaard K, Friberg L.  $^{18}\text{F}$ -FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). *Eur J Cancer* 1999; 35(7): 1076-1082.
147. Lonneux M, Reffad A. Metastases from unknown primary tumor: PET-FDG as initial diagnostic procedure? *Clin Positron Imaging* 2000; 3(4): 137-141.
148. Safa AA, Tran LM, Rege S, Brown CV, Mandelkern MA, Wang MB et al. The role of positron emission tomography in occult primary head and neck cancers. *Cancer J Sci Am* 1999; 5(4): 214-218.
149. Schipper JH, Schrader M, Arweiler D, Müller S, Sciuk J. Die Positronenemissionstomographie zur Primärtumorsuche bei Halslymphknotenmetastasen mit unbekanntem Primärtumor. *HNO* 1996; 44(5): 254-257.
150. Shinohara M, Tomita M, Ohira S, Nishimura A. Evaluation of  $^{18}\text{F}$ -FDG positron emission tomography (PET) in the detection of unknown primary tumors [Japanisch]. *Hokkaido Igaku Zasshi* 1999; 74(3): 249-256.
151. Trampal C, Sorensen J, Engler H, Langstrom B.  $^{18}\text{F}$ -FDG whole body Positron Emission Tomography (PET) in the detection of unknown primary tumors. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(4): 160.
152. Ambrosini V, Nanni C, Rubello D, Moretti A, Battista G, Castellucci P et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the assessment of carcinoma of unknown primary origin. *Radiol Med* 2006; 111(8): 1146-1155.

153. Bruna C, Journo A, Netter F, Kaminsky MC, Dolivet G, Olivier P et al. On the interest of PET with 18F-FDG in the management of cancer of unknown primary (CUP). *Med Nucl* 2007; 31(5): 242-249.
154. Fakhry N, Barberet M, Lussato D, Cammilleri S, Mundler O, Giovanni A et al. Role of [<sup>18</sup>F]-FDG PET-CT in the management of the head and neck cancers [Französisch]. *Bull Cancer* 2006; 93(10): 1017-1025.
155. Fencel P, Belohlavek O, Skopalova M, Jaruskova M, Kantorova I, Simonova K. Prognostic and diagnostic accuracy of [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT in 190 patients with carcinoma of unknown primary. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(11): 1783-1792.
156. Fleming AJ, Johansen ME. The clinician's expectations from the use of positron emission tomography/computed tomography scanning in untreated and treated head and neck cancer patients. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 16(2): 127-134.
157. Freudenberg LS, Fischer M, Antoch G, Jentzen W, Gutzeit A, Rosenbaum SJ et al. Dual modality of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in patients with cervical carcinoma of unknown primary. *Med Princ Pract* 2005; 14(3): 155-160.
158. Gutzeit A, Antoch G, Kuhl H, Egelhof T, Fischer M, Hauth E et al. Unknown primary tumors: detection with dual-modality PET/CT; initial experience. *Radiology* 2005; 234(1): 227-234.
159. Nanni C, Rubello D, Castellucci P, Farsad M, Franchi R, Toso S et al. Role of 18F-FDG PET-CT imaging for the detection of an unknown primary tumour: preliminary results in 21 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(5): 589-592.
160. Nassenstein K, Veit-Haibach P, Stergar H, Gutzeit A, Freudenberg L, Kuehl H et al. Cervical lymph node metastases of unknown origin: primary tumor detection with whole-body positron emission tomography/computed tomography. *Acta Radiol* 2007; 48(10): 1101-1108.
161. Pelosi E, Pennone M, Deandreis D, Douroukas A, Mancini M, Bisi G. Role of whole body positron emission tomography/computed tomography scan with 18F-fluorodeoxyglucose in patients with biopsy proven tumor metastases from unknown primary site. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 50(1): 15-22.
162. Wartski M, Le Stanc E, Gontier E, Vilain D, Banal A, Tainturier C et al. In search of an unknown primary tumour presenting with cervical metastases: performance of hybrid FDG-PET-CT. *Nucl Med Commun* 2007; 28(5): 365-371.
163. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J, Czernin J, Phelps ME et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000; 41(7): 1177-1189.
164. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285(7): 914-924.

165. Schelbert HR, Hoh CK, Royal HD, Brown M, Dahlbom MN, Dehdashti F et al. Procedure guideline for tumor imaging using fluorine-18-FDG. *J Nucl Med* 1998; 39(7): 1302-1305.
166. Kent DL, Larson EB. Disease, level of impact, and quality of research methods: three dimensions of clinical efficacy assessment applied to magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 1992; 27(3): 245-254.
167. Fleming AJ Jr, Smith SP Jr, Paul CM, Hall NC, Daly BT, Agrawal A et al. Impact of [<sup>18</sup>F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. *Laryngoscope* 2007; 117(7): 1173-1179.
168. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336(7653): 1106-1110.
169. Dinnes J, Deeks J, Kirby J, Roderick P. A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Health Technol Assess* 2005; 9(12): 1-128.
170. Harbord RM, Deeks JJ, Egger M, Whiting P, Sterne JA. A unification of models for meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Biostatistics* 2007; 8(2): 239-251.
171. Kapoor V, Fukui MB, McCook BM. Role of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the treatment of head and neck cancers: principles, technique, normal distribution, and initial staging. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(2): 579-587.
172. De Bree R, Van der Putten L, Hoekstra OS, Kuik DJ, Uyl-de Groot CA, Van Tinteren H et al. A randomized trial of PET scanning to improve diagnostic yield of direct laryngoscopy in patients with suspicion of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy. *Contemp Clin Trials* 2007; 28(6): 705-712.
173. Mehanna HM. PET/CT scan-guided watchful waiting or neck dissection of locally advanced lymph node metastases in treating patients undergoing chemotherapy and radiation therapy for primary head and neck cancer [Online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 30.12.2009 [Zugriff am 08.09.2010]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00720070>.
174. Bundesamt für Strahlenschutz. Die Empfehlungen der Internationalen Strahlenschutzkommission (ICRP) von 2007 [Online]. 03.2007 [Zugriff am 20.01.2011]. (Veröffentlichungen der Internationalen Strahlenschutzkommission; Band 103). URL: [http://www.icrp.org/docs/P103\\_German.pdf](http://www.icrp.org/docs/P103_German.pdf).
175. Townsend DW. Dual-modality imaging: combining anatomy and function. *J Nucl Med* 2008; 49(6): 938-955.
176. Brix G, Lechel U, Glatting G, Ziegler SI, Munzing W, Müller SP et al. Radiation exposure of patients undergoing whole-body dual-modality <sup>18</sup>F-FDG PET/CT examinations. *J Nucl Med* 2005; 46(4): 608-613.



177. Leide-Svegborn S. Radiation exposure of patients and personnel from a PET/CT procedure with  $^{18}\text{F}$ -FDG. *Radiat Prot Dosimetry* 2010; 139(1-3): 208-213.
178. Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V et al. FDG\_PET/CT in der Onkologie: Leitlinie. *Nuklearmedizin* 2007; 46(6): 291-301.
179. Huang B, Law MW, Khong PL. Whole-body PET/CT scanning: estimation of radiation dose and cancer risk. *Radiology* 2009; 251(1): 166-174.
180. Bangalore M, Matthews S, Suntharalingam M. Recent advances in radiation therapy for head and neck cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2007; 69(1): 1-12.
181. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [Online]. 17.12.2009 [Zugriff am 14.02.2011]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-422/VerfO\\_2009-12-17.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-422/VerfO_2009-12-17.pdf).
182. Hillner BE, Siegel BA, Liu D, Shields AF, Gareen IF, Hanna L et al. Impact of positron emission tomography/computed tomography and positron emission tomography (PET) alone on expected management of patients with cancer: initial results from the National Oncologic PET Registry. *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2155-2161.
183. van TH, Hoekstra OS, Boers M. Do we need randomised trials to evaluate diagnostic procedures? *For. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(1): 129-131.
184. Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 1995; 311(7003): 485.
185. LePage J. Defining the utility of PET/CT in the follow-up of patients with solid tumors [Online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 29.06.2010 [Zugriff am 12.11.2010]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00954148>.
186. Mijnhout GS, Riphagen II, Hoekstra OS. Update of the FDG PET search strategy. *Nucl Med Commun* 2004; 25(12): 1187-1189.
187. Windeler J, Lange S. Nutzenbewertung in besonderen Situationen: Seltene Erkrankungen. *Z Evid Fortbild Qual Gesundh wes* 2008; 102(1): 25-30.
188. Windeler J, Koch K, Lange S, Ludwig WD. Zu guter Letzt ist alles selten. *Deutsches Ärzteblatt* 2010; 107(42): 2032-2034.
189. PET-NECK Protocol Development Group. A multi-centre randomised phase III trial comparing PET-CT guided watch and wait policy versus planned neck dissection for the management of locally advanced (N2/N3) nodal metastases in patients with head and neck squamous cancer: PET-NECK clinical protocol; version 4.0 [Online]. 05.08.2008 [Zugriff am 03.05.2010]. URL: <http://www.hta.ac.uk/project/1609.asp>.
190. Jabour BA, Choi Y, Hoh CK, Rege SD, Soong JC, Lufkin RB et al. Extracranial head and neck: PET imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose and MR imaging correlation. *Radiology* 1993; 186(1): 27-35.

191. American Cancer Society. Detailed guide: nasopharyngeal cancer; how is nasopharyngeal cancer staged? [Online]. 03.08.2006 [Zugriff am 18.12.2007]. URL: [http://www.cancer.org/docroot/cr/content/cr\\_2\\_4\\_3x\\_how\\_is\\_nasopharyngeal\\_cancer\\_staged\\_17.asp?sitearea=cri](http://www.cancer.org/docroot/cr/content/cr_2_4_3x_how_is_nasopharyngeal_cancer_staged_17.asp?sitearea=cri).

192. American Cancer Society. Detailed guide: laryngeal and hypopharyngeal cancer; how are laryngeal and hypopharyngeal cancers staged? [Online]. 14.05.2007 [Zugriff am 18.12.2007]. URL: [http://www.cancer.org/docroot/cr/content/cr\\_2\\_4\\_3x\\_how\\_is\\_laryngeal\\_and\\_hypopharyngeal\\_cancer\\_staged\\_23.asp?sitearea=cri](http://www.cancer.org/docroot/cr/content/cr_2_4_3x_how_is_laryngeal_and_hypopharyngeal_cancer_staged_23.asp?sitearea=cri).

193. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Heidelberg: Springer; 2002.

## Anhang A: Suchstrategien

### 1. Embase

#### Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1980 to 2010 July 09

#	Searches
1	exp "Head and Neck Cancer"/dt, di, su, rt
2	"Head and Neck Carcinoma"/rt, di
3	exp "Head and Neck Tumor"/dt, di, su, rt
4	exp Larynx Cancer/di, rt
5	(head adj3 neck).ab,ti.
6	((head or neck or oral or lip or lips or laryn* or pharyn* or hypopharyn* or oropharyngeal or nasopharyngeal or paranasal or nasal or salivary) adj4 (carcinom* or cancer or tumor or tumour)).ab,ti.
7	(primary adj6 unknown).mp.
8	or/1-7
9	positron emission tomography/
10	*Fluorodeoxyglucose F 18/
11	(pet or petscan or (positron and emission) or (positron and tomography)).ab,ti.
12	(pet* and (deoxy* or fluor* or fdg*)).ab,ti.
13	or/9-12
14	and/8,13

## 2. Medline

### Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present
- Ovid MEDLINE(R) In-Process
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update

#	Searches
1	exp "Head and Neck Neoplasms"/
2	exp Mouth Neoplasms/
3	exp Otorhinolaryngologic Neoplasms/
4	(head adj3 neck).ab,ti.
5	((head or neck or oral or lip or lips or laryn* or pharyn* or hypopharyn* or oropharyn* or nasopharyn* or paranasal or nasal or salivary) adj4 (carcinom* or cancer or tumor or tumour)).ab,ti.
6	(primary adj6 unknown).mp.
7	or/1-6
8	Fluorodeoxyglucose F18/du
9	Tomography, Emission-Computed/
10	Positron-Emission Tomography/
11	(pet or petscan or (positron and emission) or (positron and tomography)).ab,ti.
12	(pet* and (deoxy* or fluor* or fdg*)).ab,ti.
13	or/8-12
14	and/7,13

### 3. Pubmed

#### Suchoberfläche: NLM

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

Search	Most Recent Queries
#1	Search head[TIAB] AND neck[TIAB]
#2	Search (head[TIAB] OR neck[TIAB] OR oral[TIAB] OR lip[TIAB] OR lips[TIAB] OR laryn*[TIAB] OR pharyn*[TIAB] OR hypopharyn*[TIAB] OR oropharyn*[TIAB] OR nasopharyn*[TIAB] OR paranasal[TIAB] OR nasal[TIAB] OR salivary[TIAB]) AND (carcinom*[TIAB] OR cancer[TIAB] OR tumor[TIAB] OR tumour[TIAB])
#3	Search primary AND unknown
#4	Search #1 OR #2 OR #3
#5	Search positron[TIAB] AND tomography[TIAB]
#6	Search positron[TIAB] AND emission[TIAB]
#7	Search pet*[TIAB] AND (deoxy*[TIAB] or fluor*[TIAB] or fdg*[TIAB])
#8	Search pet[TIAB] or petscan[TIAB]
#9	Search #5 OR #6 OR #7 OR #8
#10	Search #4 AND #9
#11	Search publisher[sb] OR in process[sb]
#12	Search #10 AND #11

#### 4. The Cochrane Library

##### Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

ID	Search
#1	MeSH descriptor Head and Neck Neoplasms explode all trees
#2	MeSH descriptor Mouth Neoplasms explode all trees
#3	MeSH descriptor Otorhinolaryngologic Neoplasms explode all trees
#4	(head NEAR/4 neck)
#5	((head or neck or oral or lip or lips or laryn* or pharyn* or hypopharyn* or oropharyn* or nasopharyn* or paranasal or nasal or salivary) NEAR/4 (carcinom* or cancer or tumor or tumour)):ti,ab
#6	(primary NEAR/6 unknown)
#7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)
#8	MeSH descriptor Fluorodeoxyglucose F18 explode all trees
#9	MeSH descriptor Tomography, Emission-Computed explode all trees
#10	MeSH descriptor Positron-Emission Tomography explode all trees
#11	(pet or petcan or (positron and eission) or (Positron and tomography)):ti,ab
#12	(pet* and (deoxy* or fluor* or fdg*)):ab,ti
#13	(#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)
#14	(#7 AND #13)

### Erstrecherche

- Technology Assessment Database (HTA)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)

### Suchoberfläche: Wiley

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

### Nachrecherche

### Suchoberfläche: CRD

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

## **Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen**

1. FDG positron emission tomography in head and neck cancer. Tecnologica MAP Suppl 2000: 6-9.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

2. FDG positron emission tomography to manage patients with an occult primary carcinoma and metastasis outside the cervical lymph nodes. TEC Bull (Online) 2002; 19(2): 14-18.

**Ausschlussgrund:** A2 (keine Vollpublikation verfügbar)

3. Kopf-Hals-Tumoren: PET-CT ist alleiniger PET in Diagnostik und Therapieplanung überlegen. Rofo 2005; 177(1): 5.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

4. Tumoren im Kopf- und Halsbereich: kombinierte PET/CT besser als Einzeluntersuchung. Rofo 2005; 177(10): 1345.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

5. Combo PET, CT treatment plan improves accuracy, decreases side-effects. Health News 2006; 12(7): 15.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

6. Combined imaging tests may help patients with advanced head, neck cancer. J Am Dent Assoc 2010; 141(2): 138.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

7. Keyes JW Jr, Chen MY, Watson NE Jr, Greven KM, McGuirt WF, Williams DW III. FDG PET evaluation of head and neck cancer: value of imaging the thorax. Head Neck 2000; 22(2): 105-110.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

8. Aassar OS, Fischbein NJ, Caputo GR, Kaplan MJ, Price DC, Singer MI et al. Metastatic head and neck cancer: role and usefulness of FDG PET in locating occult primary tumors. Radiology 1999; 210(1): 177-181.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

9. Aberle DR, Chiles C, Gatsonis C, Hillman BJ, Johnson CD, McClellan BL et al. Imaging and cancer: research strategy of the American College of Radiology Imaging Network. Radiology 2005; 235(3): 741-751.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)



10. Abgral R, Querellou S, Potard G, Le Roux PY, Le Duc-Pennec A, Marianovski R et al. Does 18F-FDG PET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? *J Nucl Med* 2009; 50(1): 24-29.  
**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)
11. Abgral R, Querellou S, Potard G, Le Roux PY, Le Duc-Pennec A, Marianowski R et al. Does 18FDG PET-CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? [Französisch]. *Médecine Nucléaire* 2009; 33(4): 193-200.  
**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)
12. Abou-Khalil BW, Siegel GJ, Sackellares JC, Gilman S, Hichwa R, Marshall R. Positron emission tomography studies of cerebral glucose metabolism in chronic partial epilepsy. *Ann Neurol* 1987; 22(4): 480-486.  
**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
13. Abramyuk A, Wolf G, Shakirin G, Haberland U, Tokalov S, Koch A et al. Preliminary assessment of dynamic contrast-enhanced CT implementation in pretreatment FDG-PET/CT for outcome prediction in head and neck tumors. *Acta Radiol* 2010; 51(7): 793-9.  
**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
14. Adams E, Asua J, Conde Olasagasti J, Erlichman M, Flynn K, Hurtado Saracho I. Positron emission tomography: experience with PET and synthesis of the evidence. Boston: U. S. Department of Veterans Affairs; 1999. URL: [http://www.inahta.org/upload/Joint/PET\\_1999.pdf](http://www.inahta.org/upload/Joint/PET_1999.pdf).  
**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
15. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hor G. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med* 1998; 25(9): 1255-1260.  
**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)
16. Adams S. Staging und Rezidiv-Diagnostik von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. *Der Nuklearmediziner* 2001; 24(1): 47-54.  
**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
17. Agarwal V, Branstetter BF, Johnson JT. Indications for PET/CT in the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am* 2008; 41(1): 23-49.  
**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

18. Ahn PH, Garg MK. Positron emission tomography/computed tomography for target delineation in head and neck cancers. *Semin Nucl Med* 2008; 38(2): 141-148.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

19. Aigner RM, Schultes G, Wolf G, Schwarz T, Lorbach M. F-18-FDG PET in presurgical oro-maxillofacial carcinomas. *Radiology and Oncology* 2002; 36(4): 327-329,337.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

20. Ak I, Stokkel MP, Pauwels EK. Positron emission tomography with 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology; part II: the clinical value in detecting and staging primary tumours. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126(10): 560-574.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

21. Akhurst T, Larson SM, Macapinlac H, Fong Y, Kemeny N. Fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) immediately post hepatic cryotherapy predicts recurrence of tumor in the liver. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; (625a): A2415.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

22. Akhurst T, Larson SM. Positron emission tomography imaging of colorectal cancer. *Semin Oncol* 1999; 26(5): 577-583.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

23. Al-Shehri AM. Enhancement of ENT routine diagnosis and staging of head and neck tumors using 18FDG-PET. *Biomedical Research* 2006; 17(3): 159-166.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

24. Ala Eddine C, Piekarski JD, Benamor M. Tumors of the oropharynx and oral cavity: MR, CT, PET-CT imaging [Französisch]. *J Radiol* 2008; 89(7-8 Pt 2): 968-983.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

25. Alberico RA, Husain SH, Sirotkin I. Imaging in head and neck oncology. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13(1): 13-35.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

26. Allal AS, Dulguerov P, Allaoua M, Haenggeli CA, El-Ghazi EA, Lehmann W et al. Standardized uptake value of 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-deoxy-D-glucose in predicting outcome in head and neck carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1398-1404.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

27. Allal AS, Slosman DO, Kebdani T, Allaoua M, Lehmann W, Dulguerov P. Prediction of outcome in head-and-neck cancer patients using the standardized uptake value of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(5): 1295-1300.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

28. Alvarez Perez RM, Borrego Dorado I, Vazquez Albertino R, Ruiz Franco-Baux J, Ceballo Pedraja JM, Esteban Ortega F. Evaluation of efficacy and clinical impact of positron emission tomography with 18F fluoro-deoxyglucose (FDG) in patients with suspicion of recurrent laryngeal carcinoma [Spanisch]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006; 57(3): 134-139.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

29. Alvarez Perez RM, Borrego Dorado I, Ruiz Franco-Baux JV, Vazquez Albertino RJ. Evaluation of efficacy and clinical impact of positron emission tomography with 18F fluoro-deoxyglucose in patients with suspicion of recurrent head and neck cancer or distant metastases [Spanisch]. *Rev Esp Med Nucl* 2007; 26(1): 30-39.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

30. Ambrosini V, Nanni C, Rubello D, Moretti A, Battista G, Castellucci P et al. 18F-FDG PET/CT in the assessment of carcinoma of unknown primary origin. *Radiol Med* 2006; 111(8): 1146-1155.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

31. American Cancer Society. Cancer facts and figures [Online]. 1996 [Zugriff am 08.2007]. URL: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2006PWSecured.pdf>.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

32. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2006 [Online]. 2006 [Zugriff am 10.03.2010]. URL: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2006PWSecured.pdf>.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

33. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics: update 2002. Dallas: AHA; 2001.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

34. Amthauer H, Hosten N, Müller-York A, Venz S, Puls R, Kreissig R et al. Whole body FDG-PET before laser induced thermotherapy (LITT) in patients with hepatic metastases of colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000; 41(Suppl): 35.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

35. Amthauer H, Hosten N, Kreissig R, Puls R, Venz S, Wartenberg J et al. Verlaufskontrolle nach Laser induzierter Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen mit der F-18-FDG-PET: erste Ergebnisse. Nuklearmedizin 2000; (39): A76.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

36. Andrade RS, Heron DE, Degirmenci B, Filho PAA, Branstetter BF, Seethala RR et al. Posttreatment assessment of response using FDG-PET/CT for patients treated with definitive radiation therapy for head and neck cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65(5): 1315-1322.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

37. Angele MK, Jauch KW. Das CUP-Syndrom: Diagnostik und Therapie. Viszeralchirurgie 2004; 39(5): 364-368.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

38. Angulo MM, Exposito FN, Martinez BMA, Soto MAM. Indications of positron emission tomography in oncology [Spanisch]. Medicine 2009; 10(25): 1710-1712.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

39. Anzai Y, Brunberg JA, Lufkin RB. Imaging of nodal metastases in the head and neck. J Magn Reson Imaging 1997; 7(5): 774-783.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

40. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland. Saarbrücken: Statistisches Landesamt Saarland; 1999.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

41. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland. Saarbrücken: Statistisches Landesamt Saarland; 2002.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

42. Arulampalam T, Costa D, Visvikis D, Boulos P, Taylor I, Ell P. The impact of FDG-PET on the management algorithm for recurrent colorectal cancer. Eur J Nucl Med 2001; 28(12): 1758-1765.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

43. Ashamalla H, Guirgius A, Bieniek E, Rafla S, Evola A, Goswami G et al. The impact of positron emission tomography/computed tomography in edge delineation of gross tumor volume for head and neck cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68(2): 388-395.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

44. Asthana S, Suryanarayana Deo SV, Shukla NK, Jain P, Anand M, Kumar R. Intraoperative neck staging using sentinel node biopsy and imprint cytology in oral cancer. *Head Neck* 2003; 25(5): 368-372.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

45. Astner ST, Bundschuh RA, Beer AJ, Ziegler SI, Krause BJ, Schwaiger M et al. Assessment of tumor volumes in skull base glomus tumors using gluc-lys[<sup>18</sup>F]-TOCA positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(4): 1135-1140.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

46. Au Yong TK, Wong CP, Leung YK, Chu KS, Tong WCM. Evaluation of positron-emission tomography in the diagnosis of primary tumours in patients presenting with metastases: prospective study. *Journal of the Hong Kong College of Radiologists* 2005; 8(1): 9-14.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

47. Audigier C, Bilotey C, Deshayes E, Banayan S, Janier M. FDG PET role in the localisation of primary neoplasias [Französisch]. *Medecine Nucleaire* 2009; 33(8): 508-511.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

48. August DA, Ottow RT, Sugarbaker PH. Clinical perspective of human colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1984; 3(4): 303-324.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

49. Aulino JM, Strother MK, Shipman JL. Imaging of oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2006; 18(4): 445-463.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

50. Austin JR, Wong FC, Kim EE. Positron emission tomography in the detection of residual laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113(4): 404-407.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

51. Babin E, Hamon M, Benateau H, Desmots C, Comoz F, Goulet de Rugy M et al. Interest of PET/CT scan fusion to assess mandible involvement in oral cavity and oro pharyngeal carcinomas [Französisch]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2004; 121(4): 235-240.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

52. Bachaud JM, Marre D, Digay I, Rives M, Laprie A, Girault S et al. Contribution of [18F]-fluoro-2-desoxyglucose positron emission tomography to radiotherapy management in lung cancer and head and neck cancer [Französisch]. *Medecine Nucleaire* 2005; 29(10): 639-649.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

53. Baek CH, Chung MK, Son YI, Choi JY, Kim HJ, Yim YJ et al. Tumor volume assessment by <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in patients with oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MR images. *J Nucl Med* 2008; 49(9): 1422-1428.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

54. Bilet JW, Abemayor E, Jabour BA, Hawkins RA, Ho C, Ward PH. Positron emission tomography: a new, precise imaging modality for detection of primary head and neck tumors and assessment of cervical adenopathy. *Laryngoscope* 1992; 102(3): 281-288.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

55. Bilet JW, Sercarz JA, Abemayor E, Anzai Y, Lufkin RB, Hoh CK. The use of positron emission tomography for early detection of recurrent head and neck squamous cell carcinoma in postradiotherapy patients. *Laryngoscope* 1995; 105(2): 135-139.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

56. Balogova S, Kerrou K, Montravers F, Grahek D, Aide N, Jacob T et al. An emerging indication of FDG-PET: pleural tumours [Französisch]. *Medecine Nucleaire* 2003; 27(6): 291-301.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

57. Balogova S, Grahek D, Kerrou K, Montravers F, Younsi N, Aide N et al. [18F]-FDG imaging in apparently isolated pleural lesions [Französisch]. *Rev Pneumol Clin* 2003; 59(5 Pt 1): 275-288.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

58. Balogova S, Perie S, Kerrou K, Grahek D, Montravers F, Angelard B et al. Prospective comparison of FDG and FET PET/CT in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Mol Imaging Biol* 2008; 10(6): 364-373.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

59. Bamberg M, Diehl V, Herrmann T, Jürgens H, Siewert JR, Kotzerke J. Positronen-Emissions-Tomografie in der Onkologie: Bestandteil der ärztlichen Behandlungskunst. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(10): 512-515.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

60. Bangerter M, Moog F, Buchmann I, Kotzerke J, Griesshammer M, Hafner M et al. Whole-body 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998; 9(10): 1117-1122.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

61. Bares R, Dohmen BM, Cremerius U, Fass J, Teusch M, Bull U. Ergebnisse der Positronenemissionstomographie mit Fluor-18-markierter Fluordesoxyglukose bei Differentialdiagnose und Staging des Pankreaskarzinoms. *Radiologe* 1996; 36(5): 435-440.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

62. Barghouth G, Allaoua M, Goerres GW. Positron emission tomography (PET) with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) in ORL and pulmonary oncology [Französisch]. *Rev Med Suisse Romande* 2000; 120(6): 535-542.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

63. Barker FG, Chang SM, Valk PE, Pounds TR, Prados MD. 18-Fluorodeoxyglucose uptake and survival of patients with suspected recurrent malignant glioma. *Cancer* 1997; 79(1): 115-126.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

64. Barkin JS, Goldstein JA. Diagnostic approach to pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28(3): 709-722.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

65. Bartenstein P. Konsensus: Neuro-PET. *Nuklearmedizin* 1997; 36(7): 46-47.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

66. Bartenstein P, Asenbaum S, Catafau A, Halldin C, Pilowski L, Pupi A et al. European Association of Nuclear Medicine procedure guidelines for brain imaging using 18-F-FDG. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(10): 43-48.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

67. Bauer J, Stefan H, Feistel H, Schuler P, Platsch G, Neubauer U et al. Iktuale und interiktuale 99mTc-HMPAO-SPECT Untersuchungen bei Temporallappenepilepsien mit unilateralem EEG-Fokus. *Nervenarzt* 1991; 62(12): 745-749.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

68. Baum RP. Positronen-Emissions-Computertomographie mit F-18-FDG in der Diagnostik des Bronchialkarzinoms und zur Dignitätsabklärung von pulmonalen Raumforderungen. *Der Nuklearmediziner* 2001; 24(1): 9-24.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

69. Bax JJ, Visser FC, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E et al. Relationship between preoperative viability and postoperative improvement in LVEF and heart failure symptoms. *J Nucl Med* 2001; 42(1): 79-86.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

70. Bayouth JE, Menda Y, Graham MM. Utility of positron emission tomography in radiotherapy practice with emphasis on head and neck cancer. *Imaging Decisions MRI* 2008; 12(1): 14-24.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

71. Bähre M, Meller B. ET mit Koinzidenz-Kameras: medizinische und ökonomische Effizienz. *Der Nuklearmediziner* 2001; 24(4): 117-120.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

72. Beanlands R. Positron emission tomography in cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 1996; 12(10): 875-883.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

73. Beart RW. Colon and rectum. In: Abeloff MD, Armitage JQ, Lichter AS (Ed). *Clinical Oncology*. New York: Churchill Livingstone; 1995. S. 1267-1286.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

74. Becker M, Burkhardt K, Dulguerov P, Allal A. Imaging of the larynx and hypopharynx. *Eur J Radiol* 2008; 66(3): 460-479.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

75. Becker M, Burkhardt K, Allal AS, Dulguerov P, Ratib O, Becker CD. Pra- und posttherapeutische Larynxbildung. *Radiologe* 2009; 49(1): 43-58.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

76. Beckers MMJ, Verzijlbergen JF, Van Buul MMC, Prins MH, Biesma DH. The potential role of positron emission tomography in the detection of occult cancer in 25 patients with venous thromboembolism. *Ann Oncol* 2008; 19(6): 1203-1204.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

77. Been LB, Hoekstra HJ, Suurmeijer AJH, Jager PL, Van der Laan BFAM, Elsinga PH. [<sup>18</sup>F]FLT-PET and [<sup>18</sup>F]FDG-PET in the evaluation of radiotherapy for laryngeal cancer. *Oral Oncol* 2009; 45(12): e211-e215.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)



78. Beer AJ, Grosu AL, Carlsen J, Kolk A, Sarbia M, Stangier I et al. [<sup>18</sup>F]galacto-RGD positron emission tomography for imaging of  $\alpha v\beta 3$  expression on the neovasculature in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2007; 13(22 Pt 1): 6610-6616.  
**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)
79. Bellon Guardia ME, Perez Romasanta L, Garcia Vicente AM, Talavera Rubio MP, Palomar Munoz A, Gonzalez Garcia B et al. Utility of PET-CT on radiotherapy planning of head and neck cancer: our initial experience [Spanisch]. *Rev Esp Med Nucl* 2010; 29(4): 157-164.  
**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)
80. Benchaou M, Lehmann W, Slosman DO, Becker M, Lemoine R, Rufenacht D et al. The role of FDG-PET in the preoperative assessment of N-staging in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol* 1996; 116(2): 332-335.  
**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
81. Berlangieri SU, Brizel DM, Scher RL, Schifter T, Hawk TC, Hamblen S et al. Pilot study of positron emission tomography in patients with advanced head and neck cancer receiving radiotherapy and chemotherapy. *Head Neck* 1994; 16(4): 340-346.  
**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
82. Berlangieri SU, Scott AM, Knight SR, Fitt GJ, Hennessy OF, Tochon-Danguy HJ et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the non-invasive staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16(Suppl 1): 25-30.  
**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
83. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000; 41(8): 1369-1379.  
**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
84. Beyer T, Townsend DW, Blodgett TM. Dual-modality PET/CT tomography for clinical oncology. *Q J Nucl Med* 2002; 46(1): 24-34.  
**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
85. Binderup T, Knigge U, Loft A, Mortensen J, Pfeifer A, Federspiel B et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy, and <sup>18</sup>F-FDG PET. *J Nucl Med* 2010; 51(5): 704-712.  
**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

86. Birchler MT, Thuerl C, Schmid D, Neri D, Waibel R, Schubiger A et al. Immunoscintigraphy of patients with head and neck carcinomas, with an anti-angiogenetic antibody fragment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136(4): 543-548.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

87. Birnbaum MJ, Haspel HC, Rosen OM. Transformation of rat fibroblasts by FSV rapidly increases glucose transporter gene transcription. *Science* 1987; 235(4795): 1495-1498.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

88. Bisdas S, Spicer K, Rumboldt Z. Whole-tumor perfusion CT parameters and glucose metabolism measurements in head and neck squamous cell carcinomas: a pilot study using combined positron-emission tomography/CT imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(7): 1376-1381.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

89. Blessing C, Feine U, Geiger L, Carl M, Rassner G, Fierlbeck G. Positron emission tomography and ultrasonography: a comparative retrospective study assessing the diagnostic validity in lymph node metastases of malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1995; 131(12): 1394-1398.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

90. Blin J, Baron JC, Dubois B, Pillon B, Cambon H, Cambier J et al. Positron emission tomography study in progressive supranuclear palsy: brain hypometabolic pattern and clinicometabolic correlations. *Arch Neurol* 1990; 47(7): 747-752.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

91. Blitz AM, Aygun N. Radiologic evaluation of larynx cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2008; 41(4): 697-713.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

92. Blodgett TM. Oncologic applications of PET and PET/CT in the head, neck, and chest. *Appl Radiol* 2007; 36(6 Suppl): 14-20.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

93. Bock JC, Sander B, Schedel H, Felix R. Ein Beitrag zur magnet-resonanztomographischen Charakterisierung intrakranieller Tumoren durch Evaluierung der Blut-Hirn-Schranke und der regionalen zerebralen Durchblutung. *Aktuelle Radiol* 1993; 3(6): 346-350.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

94. Boedeker CC, Ridder GJ, Neumann HP, Maier W, Schipper J. Diagnostik, Therapie und Behandlungsergebnisse zervikaler Paragangliome. *Laryngorhinootologie* 2004; 83(9): 585-592.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

95. Bohdiewicz PJ, Scott GC, Juni JE, Fink-Bennett D, Wilner F, Nagle C et al. Indium-111 OncoScint CR/OV and F-18 FDG in colorectal and ovarian carcinoma recurrences: early observations. Clin Nucl Med 1995; 20(3): 230-236.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

96. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Sonnemann U, Thoms J, Kroger S, Werner JA et al. F-18-FDG-PET zur Detektion des okkulten Primärtumors bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen der Halsregion. Laryngo Rhino Otologie 1999; 78(8): 445-449.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

97. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Buchert R, Kroger S, Werner JA, Mester J et al. Value of F-18-FOG PET in patients with cervical lymph node metastases of unknown origin. Radiology and Oncology 1999; 33(3): 207-213.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

98. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kroger S, Sonnemann U, Buchert R, Werner JA et al. FDG PET detection of unknown primary tumors. J Nucl Med 2000; 41(5): 816-822.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

99. Bold B, Piao Y, Murata Y, Kishino M, Shibuya H. Usefulness of PET/CT for detecting a second primary cancer after treatment for squamous cell carcinoma of the head and neck. Clin Nucl Med 2008; 33(12): 831-833.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

100. Bolek L, Graham MM. Positron emission tomography-computerized tomography in the management of head and neck cancer. Imaging Decisions MRI 2007; 11(2): 11-23.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

101. Borbely K, Fulham MJ, Brooks RA, Di Chiro G. PET-fluorodeoxyglucose of cranial and spinal neuromas. J Nucl Med 1992; 33(11): 1931-1934.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

102. Borges A. Skull base tumours part I: imaging technique, anatomy and anterior skull base tumours. Eur J Radiol 2008; 66(3): 338-347.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

103. Borjesson PKE, Postema EJ, De Bree R, Roos JC, Leemans CR, Kairemo KJA et al. Radioimmunodetection and radioimmunotherapy of head and neck cancer. Oral Oncol 2004; 40(8): 761-772.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

104. Borjesson PKE, Jauw YWS, Boellaard R, De Bree R, Comans EFI, Roos JC et al. Performance of immuno-positron emission tomography with zirconium-89-labeled chimeric monoclonal antibody U36 in the detection of lymph node metastases in head and neck cancer patients. Clin Cancer Res 2006; 12(7 Pt 1): 2133-2140.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

105. Borrego Dorado I, Vazquez Albertino R. A proposal for the rational use of the PET in oncology [Spanisch]. Rev Esp Med Nucl 2002; 21(3): 163-173.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

106. Bourguet P. Standards, options and recommendations for the use of PET-FDG in cancerology: results in unknown primary neoplasms [Französisch]. Bull Cancer 2003; 90(Spec No): S103-S104.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

107. Bourguet P. Standards, options and recommendations 2002 for the use of Positron Emission Tomography with [<sup>18</sup>F]-FDG (PET-FDG in cancerology (integral connection) [Französisch]. Bull Cancer 2003; 90(Spec No): S5-S17.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

108. Bourguet P. Standards, options and recommendations for the use of PET-FDG in cancerology: results in cancer of the upper aerodigestive tract [Französisch]. Bull Cancer 2003; 90(Spec No): S67-S79.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

109. Braams JW, Pruim J, Freling NJ, Nikkels PG, Roodenburg JL, Boering G et al. Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI. J Nucl Med 1995; 36(2): 211-216.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

110. Braams JW, Pruim J, Nikkels PG, Roodenburg JL, Vaalburg W, Vermey A. Nodal spread of squamous cell carcinoma of the oral cavity detected with PET-tyrosine, MRI and CT. J Nucl Med 1996; 37(6): 897-901.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

111. Braams JW, Pruim J, Kole AC, Nikkels PG, Vaalburg W, Vermey A et al. Detection of unknown primary head and neck tumors by positron emission tomography. Int J Oral Maxillofac Surg 1997; 26(2): 112-115.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

112. Bradbury I, Bonell E, Boynton J, Cummins E, Facey K, Iqbal K et al. HTA report 2: positron emission tomography (PET) imaging in cancer management. Glasgow: Health Technology Board for Scotland; 2002.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

113. Brado M, Betsch B, Brado B, Richter GM, Wunsch C, Noldge G et al. Maligne Lymphome: Diagnostik und Nachsorge beim Erwachsenen unter besonderer Berücksichtigung der Schnittbildverfahren. Radiologe 1997; 37(1): 10-18.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

114. Branstetter BF, Blodgett TM, Zimmer LA, Snyderman CH, Johnson JT, Raman S et al. Head and neck malignancy: is PET/CT more accurate than PET or CT alone? Radiology 2005; 235(2): 580-586.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

115. Briasoulis E, Pavlidis N. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007; 18(Suppl 2): ii81-ii82.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

116. Briasoulis E, Pavlidis N, Felip E. Cancers of unknown primary site: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2008; 19(Suppl 2): ii106-ii107.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

117. Brink I, Klenzner T, Krause T, Mix M, Ross UH, Moser E et al. Lymph node staging in extracranial head and neck cancer with FDG PET: appropriate uptake period and size-dependence of the results. Nuklearmedizin 2002; 41(2): 108-113.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

118. British Thoracic Society. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 2001; 56(2): 89-108.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

119. Brkovich VS, Miller FR, Karnad AB, Hussey DH, McGuff HS, Otto RA. The role of positron emission tomography scans in the management of the N-positive neck in head and neck squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy. Laryngoscope 2006; 116(6): 855-858.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

120. Broumand V, Lozano TE, Gomez JA. Evaluation and staging of oral cancer. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2006; 18(4): 435-444.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

121. Brouwer J, De Bree R, Comans EFI, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR. Positron emission tomography using [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in the clinically negative neck: is it likely to be superior? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261(9): 479-483.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

122. Brouwer J, Senft A, De Bree R, Comans EFI, Golding RP, Castelijns JA et al. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: is there a role for <sup>18</sup>FDG-PET? *Oral Oncol* 2006; 42(3): 275-280.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

123. Brouwer J, De Bree R, Comans EFI, Akarriou M, Langendijk JA, Castelijns JA et al. Improved detection of recurrent laryngeal tumor after radiotherapy using <sup>18</sup>FDG-PET as initial method. *Radiother Oncol* 2008; 87(2): 217-220.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

124. Brucher BL, Weber W, Bauer M, Fink U, Avril N, Stein HJ et al. Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. *Ann Surg* 2001; 233(3): 300-309.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

125. Brun E, Ohlsson T, Erlandsson K, Kjellen E, Sandell A, Tennvall J et al. Early prediction of treatment outcome in head and neck cancer with 2-<sup>18</sup>FDG PET. *Acta Oncol* 1997; 36(7): 741-747.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

126. Brun E, Kjellen E, Tennvall J, Ohlsson T, Sandell A, Perfekt R et al. FDG PET studies during treatment: prediction of therapy outcome in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2002; 24(2): 127-135.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

127. Bruschini P, Giorgetti A, Bruschini L, Nacci A, Volterrani D, Cosottini M et al. Positron emission tomography (PET) in the staging of head neck cancer: comparison between PET and CT. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003; 23(6): 446-453.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

128. Buchmann I, Cremerius U. FDG-PET zur Diagnostik, Re-Staging und Therapiekontrolle maligner Lymphome. *Der Nuklearmediziner* 2000; 23(3): 201-210.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

129. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, Bunjes D, Althoefer C, Finke J et al. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma: a bicenter trial. *Cancer* 2001; 91(5): 889-899.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

130. Buell U, Wieres FJ, Schneider W, Reinartz P. <sup>18</sup>FDG-PET in 733 consecutive patients with or without side-by-side CT evaluation: analysis of 921 lesions. *Nucl Med (Stuttg)* 2004; 43(6): 210-216.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

131. Burri RJ, Rangaswamy B, Kostakoglu L, Hoch B, Genden EM, Som PM et al. Correlation of positron emission tomography standard uptake value and pathologic specimen size in cancer of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(3): 682-688.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

132. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Hustinx R, Ghaye B et al. Whole-body <sup>18</sup>FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1997; 10(11): 2529-2534.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

133. Bury T, Corhay JL, Duysinx B, Daenen F, Ghaye B, Barthelemy N et al. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 1999; 14(6): 1376-1380.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

134. Bussink J, Van Herpen CML, Kaanders JHAM, Oyen WJG. PET-CT for response assessment and treatment adaptation in head and neck cancer. *Lancet Oncology* 2010; 11(7): 661-669.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

135. Byrne TN. Imaging of gliomas. *Semin Oncol* 1994; 21(2): 162-171.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

136. Cabrera Villegas A, Garcia Velloso MJ, Gamez Cenzano C. Positron emission tomography (PET) in clinical oncology (part III) [Spanisch]. *Rev Esp Med Nucl* 2002; 21(4): 304-320.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

137. Calabrese L, Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Rocca A, Bruschini R, Orecchia R et al. Diagnosis and management of neck metastases from an unknown primary. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005; 25(1): 2-12.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

138. Cantos Sanchez de Ibarquen B, Sanchez Ruiz A, Maximiano Alonso C, Hurtado Nuno A, Sanchez Yuste MR. Carcinoma of unknown origin: Diagnosis and therapeutic management [Spanisch]. *Oncologia* 2006; 29(3): 95-106.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

139. Carranza-Pelegrina D, Lomena-Caballero F, Soler-Peter M, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. The diagnostic possibilities of positron emission tomography (PET): applications in oral and maxillofacial buccal oncology [Spanisch]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10(4): 331-342.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

140. Castellucci P, Ambrosini V, Montini G. PET/CT in neuroendocrine tumors. *PET Clinics* 2008; 3(2): 197-205.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

141. Chaiken L, Rege S, Hoh C, Choi Y, Jabour B, Juillard G et al. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose to evaluate tumor response and control after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(2): 455-464.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

142. Chan ATC, Felip E. Nasopharyngeal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl 2): ii81-ii82.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

143. Chan SC, Chang JTC, Wang HM, Lin CY, Ng SH, Fan KH et al. Prediction for distant failure in patients with stage M0 nasopharyngeal carcinoma: the role of standardized uptake value. *Oral Onc* 2009; 45(1): 52-58.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

144. Chan SC, Lin CY, Ng SH, Chang JT, Wang HM, Liao CT et al. <sup>18</sup>F-FDG PET for retropharyngeal lymph node metastasis in oropharyngeal and hypopharyngeal cancers: impact on diagnosis and prediction analysis. *Nucl Med Commun* 2010; 31(3): 260-265.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

145. Chander S, Ergun EL, Westphal S, Powell W, Zerlin JM, Nandkumar U. Small cell carcinoma of the parotid gland: evaluation with FDG PET imaging. *Clin Nucl Med* 2004; 29(8): 502-503.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

146. Chang JT, Chan SC, Yen TC, Liao CT, Lin CY, Lin KJ et al. Nasopharyngeal carcinoma staging by (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(2): 501-507.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)



147. Changlai SP, Kao CH, Chieng PU. 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography of head and neck in patients with nasopharyngeal carcinomas. *Oncol Rep* 1997; 4(6): 1331-1334.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

148. Changlai SP, Tsai SC, Chou MC, Ho YJ, Kao CH. Whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography to restage non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2001; 8(2): 337-339.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

149. Chavauve P. Semiologie der Frontallappenanfälle. In: Wolf P (Ed). *Epilepsie*. Reinbek: Einhorn; 1989. S. 26-35.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

150. Chen AY, Vilaseca I, Hudgins PA, Schuster D, Halkar R. PET-CT vs contrast-enhanced CT: what is the role for each after chemoradiation for advanced oropharyngeal cancer? *Head Neck* 2006; 28(6): 487-495.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

151. Chen B, Gao L. Clinical application of PET and PET/CT in radiotherapy of head and neck cancer [Chinesisch]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2006; 28(3): 425-430.

**Ausschlussgrund:** E5 (Publikationssprache entspricht nicht den Einschlusskriterien)

152. Chen JM, Houle S, Ang LC, Commins D, Allan K, Nedzelski J et al. A study of vestibular schwannomas using positron emission tomography and monoclonal antibody Ki-67. *Am J Otol* 1998; 19(6): 840-845.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

153. Cheon GJ, Chung JK, So Y, Choi JY, Kim BT, Jeong JM et al. Diagnostic accuracy of F-18 FDG-PET in the assessment of posttherapeutic recurrence of head and neck cancer. *Clin Positron Imaging* 1999; 2(4): 197-204.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

154. Chepeha DB, Sacco AG, Oxford LE, Karamchandani R, Miller TH, Teknos TN et al. Advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx: efficacy of positron emission tomography and computed tomography for determining primary tumor response during induction chemotherapy. *Head Neck* 2009; 31(4): 452-460.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

155. Chesnay E, Babin E, Constans JM, Agostini D, Bequignon A, Regeasse A et al. Early response to chemotherapy in hypopharyngeal cancer: assessment with (11)C-methionine PET, correlation with morphologic response, and clinical outcome. *J Nucl Med* 2003; 44(4): 526-532.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

156. Chiewvit S, Phasuk S, Surapako S, Juiklom W, Chiewvit P. Screening may not be accurate word to represent the cases submitted to PET/CT evaluation for primary tumor in a patient who has abnormal serum tumor marker. *J Med Assoc Thai* 2010; 93(3): 330-336.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

157. Chisin R. Nuclear medicine in head and neck oncology: reality and perspectives. *J Nucl Med* 1999; 40(1): 91-95.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

158. Chisin R, Macapinlac HA. The indications of FDG-PET in neck oncology. *Radiol Clin North Am* 2000; 38(5): 999-1012.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

159. Choi JY, Lee KS, Kwon OJ, Shim YM, Baek CH, Park K et al. Improved detection of second primary cancer using integrated [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography for initial tumor staging. *J Clin Oncol* 2005; 23(30): 7654-7659.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

160. Chu HR, Kim JH, Yoon DY, Hwang HS, Rho YS. Additional diagnostic value of <sup>18</sup>F-FDG PET-CT in detecting retropharyngeal nodal metastases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141(5): 633-638.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

161. Chua MLK, Ong SC, Wee JTS, Ng DCE, Gao F, Tan TWK et al. Comparison of 4 modalities for distant metastasis staging in endemic nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2009; 31(3): 346-354.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

162. Chung MK, Jeong HS, Park SG, Jang JY, Son YI, Choi JY et al. Metabolic tumor volume of [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts short-term outcome to radiotherapy with or without chemotherapy in pharyngeal cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(18): 5861-5868.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

163. Chung MK, Jeong HS, Son YI, So YK, Park GY, Choi JY et al. Metabolic tumor volumes by [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose PET/CT correlate with occult metastasis in oral squamous cell carcinoma of the tongue. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(11): 3111-3117.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

164. Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ, Werning JW, Kirwan J, Morris CG et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Laryngoscope* 2009; 119(12): 2348-2354.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

165. Cicone F, Loose D, Deron P, Vermeersch H, Signore A, Van de Vyvere F et al. Prognostic value of FDG uptake by the bone marrow in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Nucl Med Commun* 2008; 29(5): 431-435.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

166. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, Reiner B, Burger C, Davis JB et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(3): 853-863.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

167. Civantos FJ, Gomez C, Duque C, Pedroso F, Goodwin WJ, Weed DT et al. Sentinel node biopsy in oral cavity cancer: correlation with PET scan and immunohistochemistry. *Head Neck* 2003; 25(1): 1-9.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

168. Cobben DCP, Van der Laan BFAM, Maas B, Vaalburg W, Suurmeijer AJH, Hoekstra HJ et al. 18F-FLT PET for visualization of laryngeal cancer: comparison with 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2004; 45(2): 226-231.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

169. Cohen EG, Baredes S, Zuckier LS, Mirani NM, Liu Y, Ghesani NV. <sup>18</sup>F-FDG PET evaluation of sinonasal papilloma. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193(1): 214-217.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

170. Colavolpe C, Fakhry N, Guedj E, Tessonier L, Zanaret M, Mundler O. Positron Emission Tomography and head and neck cancers: recurrence and post-treatment surveillance [Französisch]. *Medecine Nucleaire* 2008; 32(8): 399-408.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

171. Coleman RE, Hoffman JM, Hanson MW, Sostman HD, Schold SC. Clinical application of PET for the evaluation of brain tumors. *J Nucl Med* 1991; 32(4): 616-622.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

172. Coleman RE. Value of FDG-PET scanning in management of lung cancer. *Lancet* 2002; 359(9315): 1361-1362.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

173. Conessa C, Clement P, Foehrenbach H, Maszelin P, Verdalle P, Kossowski M et al. Value of positron-emission tomography in the post-treatment follow-up of epidermoid carcinoma of the head and neck [Französisch]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2001; 122(4): 253-258.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

174. Conessa C, Clement P, Foehrenbach H, Poncet JL. Positron emission tomography in head and neck squamous cell carcinomas [Französisch]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2006; 123(5): 227-239.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

175. Connell CA, Corry J, Milner AD, Hogg A, Hicks RJ, Rischin D et al. Clinical impact of, and prognostic stratification by, F-18 FDG PET/CT in head and neck mucosal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007; 29(11): 986-995.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

176. Conti PS, Lilien DL, Hawley K, Keppler J, Grafton ST, Bading JR. PET and 18F-FDG in oncology: a clinical update. *Nucl Med Biol* 1996; 23(6): 717-735.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

177. Cook GJR. Nuclear medicine in imaging head and neck malignancies. *Imaging* 2003; 15(3): 141-148.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

178. Corry J, Rischin D, Hicks RJ, Peters LJ. The role of PET-CT in the management of patients with advanced cancer of the head and neck. *Curr Oncol Rep* 2008; 10(2): 149-155.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

179. Courtois A, Foehrenbach H, Maszelin P, De Dreuille O, Garcia D, Kossowski M et al. Positron emission tomography in head and neck oncology: five cases [Französisch]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2001; 118(4): 254-260.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

180. Cremerius U, Fabry U, Kroll U, Zimny M, Neuerburg J, Osieka R et al. Klinische Wertigkeit der FDG-PET zur Therapiekontrolle bei malignen Lymphomen--Ergebnisse einer retrospektiven Studie an 72 Patienten. Nuklearmedizin 1999; 38(1): 24-30.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

181. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Bares R, Osieka R et al. Prognostische Bedeutung der Therapiekontrolle durch die Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluor-18-Deoxyglukose bei Patienten mit malignen Lymphomen. Nuklearmedizin 2001; 40(1): 23-30.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

182. Czech N, Brenner W, Kampen WU, Henze E. Die diagnostische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in der klinischen Onkologie. Dtsch Med Wochenschr 2000; 125(18): 565-567.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

183. Czerny C, Formanek M. Maligne Tumoren des Pharynx. Radiologe 2000; 40(7): 625-631.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

184. Daisne JF, Sibomana M, Bol A, Cosnard G, Lonneux M, Gregoire V. Evaluation of a multimodality image (CT, MRI and PET) coregistration procedure on phantom and head and neck cancer patients: accuracy, reproducibility and consistency. Radiother Oncol 2003; 69(3): 237-245.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

185. Daisne JF, Duprez T, Weynand B, Lonneux M, Hamoir M, Reychler H et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. Radiology 2004; 233(1): 93-100.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

186. Daisne JF. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. Radiology 2005; 235(3): 1086.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

187. Dalsaso TA, Lowe VJ, Dunphy FR, Martin DS, Boyd JH, Stack BC. FDG-PET and CT in evaluation of chemotherapy in advanced head and neck cancer. Clin Positron Imaging 2000; 3(1): 1-5.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

188. Dammann F, Horger M, Mueller-Berg M, Schlemmer H, Claussen CD, Hoffman J et al. Rational diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck region: comparative evaluation of CT, MRI, and 18FDG PET. AJR Am J Roentgenol 2005; 184(4): 1326-1331.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

189. Dammann F, Hoffmann J, Horger M, Mueller-Berg M, Schlemmer H, Claussen CD et al. Rational diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck region: comparative evaluation of CT, MRI, and <sup>18</sup>F FDG PET. AJR Am J Roentgenol 2005; 184(6): 1968.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

190. De Andrade RS, Heron DE. Radiation treatment planning for head and neck malignancies. PET Clinics 2007; 2(4): 511-519.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

191. De Boer JR, Van der Laan BFAM, Pruim J, Que TH, Burlage F, Krikke A et al. Carbon-11 tyrosine PET for visualization and protein synthesis rate assessment of laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29(9): 1182-1187.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

192. De Boer JR, Pruim J, Albers FWJ, Burlage F, Vaalburg W, Van der Laan BFAM. Prediction of survival and therapy outcome with <sup>11</sup>C-tyrosine PET in patients with laryngeal carcinoma. J Nucl Med 2004; 45(12): 2052-2057.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

193. De Bree R, Roos JC, Verel I, Van Dongen GAMS, Snow GB. Radioimmunodiagnosis of lymph node metastases in head and neck cancer. Oral Dis 2003; 9(5): 241-248.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

194. De Bree R, Van der Putten L, Hoekstra OS, Kuik DJ, Uyl-de Groot CA, Van Tinteren H et al. A randomized trial of PET scanning to improve diagnostic yield of direct laryngoscopy in patients with suspicion of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy. Contemp Clin Trials 2007; 28(6): 705-712.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

195. De Bree R, Van der Putten L, Brouwer J, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR. Detection of locoregional recurrent head and neck cancer after (chemo)radiotherapy using modern imaging. Oral Oncol 2009; 45(4-5): 386-393.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

196. De Cristofaro OR. Cancer of unknown primary site: diagnostic strategy and treatment [Spanisch]. Prensa Med Argent 2004; 91(8): 604-616.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

197. De Leyn P, Vansteenkiste J, Cuypers P, Deneffe G, Van Raemdonck D, Coosemans W et al. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12(5): 706-712.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

198. De Roo M, Mortelmans L, Devos P, Van den Maegdenbergh V. Single photon emission computerized tomography of the skull. *Nucl Med Commun* 1985; 6(10): 649-656.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

199. De Souza JA, Cohen EE. [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the initial staging of squamous cell carcinoma of the head and neck: promise, evidence, and reality. *J Clin Oncol* 2010; 28(28): e516.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

200. Deantonio L, Beldi D, Gambaro G, Loi G, Brambilla M, Inglese E et al. FDG-PET/CT imaging for staging and radiotherapy treatment planning of head and neck carcinoma. *Radiat Oncol* 2008; 3: 29.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

201. Delbeke D, Vitola JV, Sandler MP, Arildsen RC, Powers TA, Wright JK et al. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. *J Nucl Med* 1997; 38(8): 1196-1201.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

202. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging. *J Nucl Med* 1999; 40(10): 1706-1715.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

203. Delgado-Bolton RC, Carreras JL, Perez-Castejon MJ. A systematic review of the efficacy of <sup>18</sup>F-FDG PET in unknown primary tumors. *Curr Med Imaging Rev* 2006; 2(2): 215-225.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

204. Delgado Bolton RC, Izarduy LC, Carreras Delgado JL. Position emission tomography and positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of response to chemotherapy. *Cancer and Chemotherapy Reviews* 2008; 3(2): 77-86.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

205. Demir H, Berk F, Raderer M, Plowman PN, Lassen U, Daugaard G et al. The role of nuclear medicine in the diagnosis of cancer of unknown origin. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 48(2): 164-173.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

206. Derdelinckx I, Maes A, Bogaert J, Mortelmans L, Blockmans D. Positron emission tomography scan in the diagnosis and follow-up of aortitis of the thoracic aorta. *Acta Cardiol* 2000; 55(3): 193-195.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

207. Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie. Leitlinie nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom [Online]. 12.1998 [Zugriff am 26.03.2009]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/010-001.htm>.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

208. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin. DGN-Zertifikat für PET. *Nuklearmedizin* 2005; 44(6)

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

209. Di Chiro G, De la Paz RL, Brooks RA, Sokoloff L, Kornblith PL, Smith BH et al. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by 18F-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 1982; 32(12): 1323-1329.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

210. Di Martino E, Nowak B, Krombach GA, Sellhaus B, Hausmann R, Cremerius U et al. Ergebnisse der prätherapeutischen Lymphknotendiagnostik bei Kopf-Hals-Tumoren. *Laryngorhinootologie* 2000; 79(4): 201-206.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

211. Di Martino E, Krombach GA, Nowak B, Sellhaus B, Schmitz-Rode T, Hausmann R et al. Color duplex sonography in post-therapeutic neck evaluation. *Am J Otolaryngol* 2002; 23(3): 153-159.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

212. Di Martino E, Hausmann R, Krombach GA, Nowak B, Tietze L, Gagel B et al. Relevanz farbduplexsonographischer Untersuchungen für Rezidivdetektion und -behandlung in der Tumornachsorge von Kopf-Hals-Karzinomen. *Laryngorhinootologie* 2002; 81(12): 866-874.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

213. Di Martino E. Relevanz tumoraler Vaskularisation für Diagnose und Therapieentscheidungen am Beispiel der Kopf-Hals-Karzinome. *Laryngorhinootologie* 2004; 83(8): 532-533.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

214. Diederichs CG, Schirmeister H, Staib L. Aktueller Stand der PET im Behandlungsalgorithmus der Lungentumoren. *Der Nuklearmediziner* 2000; 23(3): 167-184.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)



215. Dietl B, Marienhagen J. Der Einfluss der <sup>18</sup>F-FDG-Ganzkörper-PET auf das therapeutische Management onkologischer Patienten aus strahlentherapeutischer Sicht. Nucl Med (Stuttg) 2005; 44(1): 8-14.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

216. Dietl B, Marienhagen J, Kuhnel T, Schaefer C, Kolbl O. FDG-PET in radiotherapy treatment planning of advanced head and neck cancer: a prospective clinical analysis. Auris Nasus Larynx 2006; 33(3): 303-309.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

217. Dietl B, Marienhagen J, Kuhnel T, Schreyer A, Kolbl O. The impact of FDG-PET/CT on the management of head and neck tumours: the radiotherapist's perspective. Oral Oncol 2008; 44(5): 504-508.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

218. Dietlein M, Knapp WH, Lauterbach KW, Schicha H. Economic evaluation studies in nuclear medicine: the need for standardization. Eur J Nucl Med 1999; 26(6): 663-680.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

219. Dietlein M, Weber K, Gandjour A, Moka D, Theissen P, Lauterbach KW et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable non-small cell lung cancer: priority for a PET-based strategy after nodal-negative CT results. Eur J Nucl Med 2000; 27(11): 1598-1609.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

220. Dietlein M, Moka D, Weber K, Theissen P, Schicha H. Kosteneffektivität der PET im Behandlungsalgorithmus der Lungentumoren: ein Vergleich gesundheitsökonomischer Daten. Nuklearmedizin 2001; 40(4): 122-128.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

221. Dietlein M, Schicha H. PET in der nuklearmedizinischen Diagnostik: Kosten/Nutzen-Aspekte. Nuklearmedizin 2002; 41(5): 202-207.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

222. Dietlein M, Schicha H. Vergütung der PET bei onkologischen Fragestellungen in Europa: eine Umfrage. Nuklearmedizin 2003; 42(3): 80-85.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

223. Dietlein M, Weber W, Schicha H. <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) in der Rezidivdiagnostik des kolorektalen Karzinoms: evidenzbasierte Empfehlungen und Kosten/Nutzenabwägungen. Nuklearmedizin 2003; 42(4): 145-156.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

224. Dietz A, Rudat V, Harms W, Jungehülsing M, Dollner R, Henze M. Diagnostik mittels <sup>18</sup>F-FDG-PET nach Larynxorganerhalt durch primäre Radiochemotherapie. HNO 2004; 52(1): 38-44.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

225. Diez JJ, Iglesias P. Imaging techniques in the diagnosis of neuroendocrine tumors [Spanisch]. Med Clin (Barc) 2009; 135(7): 319-25.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

226. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer: a study of 569 patients. Eur J Cardiothorac Surg 1994; 8(1): 37-42.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

227. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Schlag P, Hohenberger P, Mohler M, Oberdorfer F et al. Fluorine-18-fluorouracil to predict therapy response in liver metastases from colorectal carcinoma. J Nucl Med 1998; 39(7): 1197-1202.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

228. Dirix P, Vandecaveye V, De Keyzer F, Stroobants S, Hermans R, Nuyts S. Dose painting in radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: value of repeated functional imaging with <sup>18</sup>F-FDG PET, <sup>18</sup>F-fluoromisonidazole PET, diffusion-weighted MRI, and dynamic contrast-enhanced MRI. J Nucl Med 2009; 50(7): 1020-1027.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

229. Djulbegovic B, Sullivan DM. Decision making in oncology: evidence-based management. New York: Churchill Livingstone; 1997.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

230. Dobert N, Kovacs AF, Menzel C, Hamscho N, Yuen Yuen H, Engels K et al. The prognostic value of FDG PET in head and neck cancer: correlation with histopathology. Q J Nucl Med Mol Imaging 2005; 49(3): 253-257.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

231. Dobert N, Kovacs AF, Menzel C, Engels K, Kranert WT, Grunwald F. FDG uptake after intraarterial chemotherapy in head and neck cancer. Nucl Med (Stuttg) 2006; 45(6): 243-247.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

232. Dodel RC, Pepperl S, Kohne-Volland R, Szucs T, Werhahn KJ, Noachtar S et al. Kosten der medikamentösen Behandlung neurologischer Erkrankungen: Morbus Parkinson, Dystonie, Epilepsie. Med Klin 1996; 91(7): 479-485.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

233. Dohmen BM, Shields AF, Grierson JR. 18-FLT-PET in brain tumors. J Nucl Med 2001; 41(Suppl): 216.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

234. Dohner H, Guckel F, Knauf W, Semmler W, Van Kaick G, Ho AD et al. Magnetic resonance imaging of bone marrow in lymphoproliferative disorders: correlation with bone marrow biopsy. Br J Haematol 1989; 73(1): 12-17.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

235. Dolezelova H, Slampa P. The impact of positron emission tomography in the radiotherapy treatment planning. Neoplasma 2007; 54(2): 95-100.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

236. Donaldson MJ, Pulido JS, Mullan BP, Inwards DJ, Cantrill H, Johnson MR et al. Combined positron emission tomography/computed tomography for evaluation of presumed choroidal metastases. Clin Experiment Ophthalmol 2006; 34(9): 846-851.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

237. Dong Mj, Zhao K, Lin Xt, Zhao J, Ruan LX, Liu Zf. Role of fluorodeoxyglucose-PET versus fluorodeoxyglucose-PET/computed tomography in detection of unknown primary tumor: a meta-analysis of the literature. Nucl Med Commun 2008; 29(9): 791-802.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

238. Donta TS, Smoker WRK. Head and neck cancer: carcinoma of unknown primary. Top Magn Reson Imaging 2007; 18(4): 281-292.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

239. Dornfeld K, Hopkins S, Simmons J, Spitz DR, Menda Y, Graham M et al. Posttreatment FDG-PET uptake in the supraglottic and glottic larynx correlates with decreased quality of life after chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71(2): 386-392.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

240. Dresel S, Schwenzer K, Brinkbaumer K, Schmid R, Szeimies U, Popperl G et al. [F-18]FDG-Bildgebung bei Kopf-Hals-Tumoren: vergleichende Untersuchungen mit Hybrid-PET, Ring-PET und CT. Nuklearmedizin 2001; 40(5): 172-178.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

241. Dresel S, Schwenzer K. Stellenwert von Koinzidenz-Kamera-PET-Untersuchungen bei Kopf-Hals-Tumoren. Der Nuklearmediziner 2001; 24(4): 179-186.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

242. Dresel S, Grammerstorff J, Schwenzer K, Brinkbaumer K, Schmid R, Pfluger T et al. [18F]FDG imaging of head and neck tumours: comparison of hybrid PET and morphological methods. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(7): 995-1003.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

243. Dromain C, Baudin E. Imaging strategy for staging and follow-up of endocrine tumors [Französisch]. *Bull Cancer* 2006; 93(12): 1183-1189.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

244. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ: the BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ* 1996; 313(7052): 275-283.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

245. Duet M, Hugonnet F, Faraggi M. Role of positron emission tomography (PET) in head and neck cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2010; 127(1): 40-45.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

246. Dunagan D, Chin R, McCain T, Case L, Harkness B, Oaks T et al. Staging by positron emission tomography predicts survival in patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2001; 119(2): 333-339.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

247. Durden DD, Williams DW III. Radiology of skull base neoplasms. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34(6): 1043-1064.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

248. Dussault FP, Van Nguyen H, Rachet F. Positron emission tomography in Quebec. Montréal: Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante; 2001.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

249. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s; meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213(2): 530-536.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

250. Dygai-Cochet I, Rives M, Caselles O, Marre D, Serre D, Nalis J et al. PET-CT with contrast media injection for the staging and radiotherapy treatment planning [Französisch]. *Medecine Nucleaire* 2006; 30(2): 73-84.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

251. Dyker K. The use of FDG-PET scanning in radiotherapy evaluation and follow-up of head and neck cancer patients. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2007; 19(3 Suppl): S28.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

252. Dyker KE, Ireland RH, Hanney MB, Tindale WB, Conway J, Anthony C et al. Investigation of FDG-PET before and after radiotherapy treatment for head and neck cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2007; 19(3 Suppl): S5.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

253. Edwards PJ, Nijmeh AD, McGurk M, Odell E, Fenlon MR, Marsden PK et al. Validation of PET imaging by alignment to histology slices. Med Image Comput Comput Assist Interv 2005; 8(Pt 2): 968-975.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

254. El-Bassiouni M, Ciernik IF, Davis JB, El-Attar I, Reiner B, Burger C et al. [18FDG] PET-CT-based intensity-modulated radiotherapy treatment planning of head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69(1): 286-293.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

255. El Naqa I, Grigsby P, Apte A, Kidd E, Donnelly E, Khullar D et al. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. Pattern Recognit 2009; 42(6): 1162-1171.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

256. Emergency Care Research Institute. Positron emission tomography (PET) for diagnosis and staging of non-small-cell lung cancer; part 2: cost-effectiveness analysis. Plymouth Meeting: ECRI; 1998.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

257. Emergency Care Research Institute. Positron emission tomography (PET) for diagnosis and staging of non-small-cell lung cancer; part 1: results of ECRI's meta-analyses. Plymouth Meeting: ECRI; 1998.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

258. Emonts P, Bourgeois P, Lemort M, Flamen P. Functional imaging of head and neck cancers. Curr Opin Oncol 2009; 21(3): 212-217.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

259. Engel J, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J (Ed). Surgical treatment of the epilepsies. New York: Raven Press; 1993. S. 609-621.  
**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

260. Engel J, Henry TR, Swartz BE. Positron emission tomography in frontal lobe epilepsy. Adv Neurol 1995; (66): 223-238.  
**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

261. Engenhardt R, Kimmig BN, Strauss LG, Hover KH, Romahn J, Haberkorn U et al. Therapy monitoring of presacral recurrences after high-dose irradiation: value of PET, CT, CEA and pain score. Strahlenther Onkol 1992; 168(4): 203-212.  
**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

262. Eschmann SM, Paulsen F, Reimold M, Dittmann H, Welz S, Reischl G et al. Prognostic impact of hypoxia imaging with <sup>18</sup>F-misonidazole PET in non-small cell lung cancer and head and neck cancer before radiotherapy. J Nucl Med 2005; 46(2): 253-260.  
**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

263. Eschmann SM, Paulsen F, Bedeshem C, Machulla HJ, Hehr T, Bamberg M et al. Hypoxia-imaging with <sup>18</sup>F-Misonidazole and PET: changes of kinetics during radiotherapy of head-and-neck cancer. Radiother Oncol 2007; 83(3): 406-410.  
**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

264. European Medicines Agency. Points to consider on the evaluation of diagnostic agents [Online]. 15.11.2001 [Zugriff am 26.03.2009]. URL:  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/111998en.pdf>.  
**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

265. Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. Health Technol Assess 2007; 11(44): iii-iv.  
**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

266. Fakhry N, Jacob T, Paris J, Barberet M, Mundler O, Giovanni A et al. Contribution of 18-F-FDG PET for detection of head and neck carcinomas with an unknown primary tumor [Französisch]. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2006; 123(1): 17-25.  
**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

267. Farrag A, Ceulemans G, Voordeckers M, Everaert H, Storme G. Can  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET response during radiotherapy be used as a predictive factor for the outcome of head and neck cancer patients? Nucl Med Commun 2010; 31(6): 495-501.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

268. Ferda J, Ferdova E, Zahlava J, Walter J, Mukensnabl P, Daum O et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT of orofacial tumors, a value of whole-body imaging approach. Eur J Radiol 2010; 73(2): 241-248.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

269. Fernandez Cotarelo MJ, Guerra Vales JM. Diagnostic approach to cancer of unknown primary site [Spanisch]. Rev Clin Esp 2009; 209(7): 347-351.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

270. Fiestel H, Weis M, Michalik K, Schüler P, Platsch G, Stefan H et al. SPECT bei Anfallsleiden. Der Nuklearmediziner 1997; (20): 81-105.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

271. Findlay M, Young H, Cunningham D, Iveson A, Cronin B, Hickish T et al. Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metastases: correlation with tumor response to fluorouracil. J Clin Oncol 1996; 14(3): 700-708.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

272. Fischbein N, Anzai Y, Mukherji SK. Application of new imaging techniques for the evaluation of squamous cell carcinoma of the head and neck. Semin Ultrasound CT MR 1999; 20(3): 187-212.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

273. Fisher RS, Frost JJ. Epilepsy. J Nucl Med 1991; 32(4): 651-659.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

274. Flamen P, Stroobants S, Van Cutsem E, Dupont P, Bormans G, De Vadder N et al. Additional value of whole-body positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose in recurrent colorectal cancer. J Clin Oncol 1999; 17(3): 894-901.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

275. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, Stroobants S et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). Eur J Cancer 2001; 37(7): 862-869.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

276. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, Kodner IJ, Siegel BA. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 1998; 227(3): 319-323.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

277. Fleming AJ, Johansen ME. The clinician's expectations from the use of positron emission tomography/computed tomography scanning in untreated and treated head and neck cancer patients. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 16(2): 127-134.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

278. 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.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

279. Flier JS, Mueckler MM, Usher P, Lodish HF. Elevated levels of glucose transport and transporter messenger RNA are induced by ras or src oncogenes. *Science* 1987; 235(4795): 1492-1495.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

280. Flynn K, Adams E, Anderson D. Positron emission tomography: descriptive analysis of experience with PET in VA; systematic reviews: PET as a diagnostic test for cancer and Alzheimer's disease [Online]. 10.1996 [Zugriff am 03.05.2010]. URL: [http://www4.va.gov/VATAP/pubs/pet\\_1996.pdf](http://www4.va.gov/VATAP/pubs/pet_1996.pdf).

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

281. Foehrenbach H, Conessa C, Maszelin P, Kossowski M, Poncet JL, Gaillard JF. Positron emission tomography in head and neck oncology [Französisch]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2001; 118(6): 365-372.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

282. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, Macapinlac H, Yeung H, Finn RD et al. Utility of <sup>18</sup>F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *Am J Surg* 1999; 178(4): 282-287.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

283. Foo SS, Abbott DF, Lawrentschuk N, Scott AM. Functional imaging of intratumoral hypoxia. *Mol Imaging Biol* 2004; 6(5): 291-305.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

284. Frank SJ, Chao KSC, Schwartz DL, Weber RS, Apisarnthanarax S, Macapinlac HA. Technology insight: PET and PET/CT in head and neck tumor staging and radiation therapy planning. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2(10): 526-533.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)



285. Franke C, Klapdor R, Meyerhoff K, Schauman M. 18-FDG positron emission tomography of the pancreas: diagnostic benefit in the follow-up of pancreatic carcinoma. *Anticancer Res* 1999; 19(4A): 2437-2442.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

286. Franke J, Rosenzweig S, Reinartz P, Hoer J, Kasperk R, Schumpelick V. Die Wertigkeit der Positronen-Emissionstomographie (18F-FDG-PET) in der Diagnostik von Rectum-Residivcarcinomen. *Chirurg* 2000; 71(1): 80-85.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

287. Freeny PC. Pancreatic carcinoma: imaging update 2001. *Dig Dis* 2001; 19(1): 37-46.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

288. Freudenberg LS, Fischer M, Antoch G, Jentzen W, Gutzeit A, Rosenbaum SJ et al. Dual modality of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in patients with cervical carcinoma of unknown primary. *Med Princ Pract* 2005; 14(3): 155-160.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

289. Freudenberg LS, Rosenbaum-Krumme SJ, Bockisch A, Eberhardt W, Frilling A. Cancer of unknown primary. *Recent Results Cancer Res* 2008; 170: 193-202.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

290. Fukui MB, Blodgett TM, Meltzer CC. PET/CT imaging in recurrent head and neck cancer. *Semin Ultrasound CT MR* 2003; 24(3): 157-163.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

291. Fukui MB, Blodgett TM, Snyderman CH, Johnson JJ, Myers EN, Townsend DW et al. Combined PET-CT in the head and neck; part 2: diagnostic uses and pitfalls of oncologic imaging. *Radiographics* 2005; 25(4): 913-930.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

292. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C et al. <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007; 48(4): 508-518.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

293. Gagel B, Reinartz P, Di Martino E, Zimny M, Pinkawa M, Maneschi P et al. pO<sub>2</sub> polarography versus positron emission tomography ([<sup>18</sup>F] fluoromisonidazole, [<sup>18</sup>F]-2-fluoro-2'-deoxyglucose): an appraisal of radiotherapeutically relevant hypoxia. *Strahlenther Onkol* 2004; 180(10): 616-622.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

294. Gagel B, Piroth M, Pinkawa M, Reinartz P, Zimny M, Kaiser HJ et al. pO polarography, contrast enhanced color duplex sonography (CDS), <sup>18</sup>F fluoromisonidazole and <sup>18</sup>F fluorodeoxyglucose positron

emission tomography: validated methods for the evaluation of therapy-relevant tumor oxygenation or only bricks in the puzzle of tumor hypoxia? BMC Cancer 2007; 7: 28.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

295. Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME, Madar I, Maddahi J. Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of non-small-cell lung carcinoma. J Nucl Med 1996; 37(9): 1428-1436.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

296. Gambhir SS, Shepherd JE, Shah BD, Hart E, Hoh CK, Valk PE et al. Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules. J Clin Oncol 1998; 16(6): 2113-2125.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

297. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DHS, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. J Nucl Med 2001; 42(5): 1-93.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

298. Gamez Cenzano C, Cabrera Villegas A, Sopena Monforte R, Garcia Velloso MJ. Positron emission tomography (PET) in oncology (part I) [Spanisch]. Rev Esp Med Nucl 2002; 21(1): 41-60.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

299. Garcia Velloso MJ, Quesada J, Marti JM, Azinovic I, Penuelas I, Alcalde J et al. Positron emission tomography with F-18-FDG: a new tool in the evaluation of patients with head and neck tumors [Spanisch]. An Sist Sanit Navar 1999; 22(2): 155-165.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

300. Garcia C, Flamen P. Role of positron emission tomography in the management of head and neck cancer in the molecular therapy era. Curr Opin Oncol 2008; 20(3): 275-279.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

301. Gardner M, Halimi P, Valinta D, Plantet MM, Alberini JL, Wartski M et al. Use of single MRI and 18F-FDG PET-CT scans in both diagnosis and radiotherapy treatment planning in patients with head and neck cancer: advantage on target volume and critical organ delineation. Head Neck 2009; 31(4): 461-467.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

302. Garin E, Prigent-Lejeune F, Lesimple T, Barge ML, Rousseau C, Deveze A et al. Impact of PET-FDG in the diagnosis and therapeutic care of patients presenting with metastases of unknown primary. Cancer Invest 2007; 25(4): 232-239.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

303. Garin E, Lesimple T. Usefulness of FDG-PET in the management of carcinoma of unknown primary [Französisch]. *Oncologie* 2008; 10(12): 707-712.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

304. Gaspa FL. Metastatic carcinoma of unknown primary site: diagnostic orientation [Spanisch]. *Gastroenterologia y Hepatologia Continuada* 2007; 6(5): 205-211.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

305. Geets X, Daisne JF, Gregoire V, Hamoir M, Lonneux M. Role of 11-C-methionine positron emission tomography for the delineation of the tumor volume in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma: comparison with FDG-PET and CT. *Radiother Oncol* 2004; 71(3): 267-273.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

306. Geets X, Daisne JF, Tomsej M, Duprez T, Lonneux M, Gregoire V. Impact of the type of imaging modality on target volumes delineation and dose distribution in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma: comparison between pre- and per-treatment studies. *Radiother Oncol* 2006; 78(3): 291-297.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

307. Geets X, Tomsej M, Lee JA, Duprez T, Coche E, Cosnard G et al. Adaptive biological image-guided IMRT with anatomic and functional imaging in pharyngo-laryngeal tumors: impact on target volume delineation and dose distribution using helical tomotherapy. *Radiother Oncol* 2007; 85(1): 105-115.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

308. Geets X, Lee JA, Castadot P, Bol A, Gregoire V. Potential place of FDG-PET for the GTV delineation in head and neck and lung cancers [Französisch]. *Cancer Radiother* 2009; 13(6-7): 594-599.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

309. Geworski L. Qualitätskontrolle bei der Positronenemissionstomographie. *Der Nuklearmediziner* 1999; (22): 23-29.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

310. Geworski L, Knoop BO, De Wit M, Ivancevic V, Bares R, Munz DL. Multicenter comparison of calibration and cross calibration of PET scanners. *J Nucl Med* 2002; 43(5): 635-639.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

311. Geworski L, Lottes G, Reiners C, Schober O. Empfehlungen zur klinischen Qualitätskontrolle und zur Konstanzprüfung der Messgeräte in der Nuklearmedizin. Stuttgart: Schattauer; 2002.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

312. Giannopoulou C. Navigating the paraneoplastic neurological syndromes. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30(3): 333-338.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

313. Gil Z, Even-Sapir E, Margalit N, Fliss DM. Integrated PET/CT system for staging and surveillance of skull base tumors. Head Neck 2007; 29(6): 537-545.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

314. Goerres GW, Haenggeli CA, Allaoua M, Albrecht SR, Dulguerov P, Becker M et al. Direct comparison of F-18-FDG PET and ultrasound in the follow-up of patients with squamous cell cancer of the head and neck. Nucl Med (Stuttg) 2000; 39(8): 246-250.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

315. Goerres GW, Steinert HC. Positron emission tomography and malignant melanoma [Französisch]. Medecine Nucleaire 2001; 25(6): 355-360.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

316. Goerres GW, Mosna-Firlejczyk K, Steurer J, Von Schulthess GK, Bachmann LM. Assessment of clinical utility of 18F-FDG PET in patients with head and neck cancer: a probability analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30(4): 562-571.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

317. Goerres GW, Schmid DT, Bandhauer F, Huguenin PU, Von Schulthess GK, Schmid S et al. Positron emission tomography in the early follow-up of advanced head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130(1): 105-109.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

318. Goldman S, Levivier M, Pirote B, Brucher JM, Wikler D, Damhaut P et al. Regional methionine and glucose uptake in high-grade gliomas: a comparative study on PET-guided stereotactic biopsy. J Nucl Med 1997; 38(9): 1459-1462.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

319. Gomez-Leon N, Pinilla I, Rodriguez-Vigil B, Hernandez D, Reza M, Madero R. Integrated PET/CT scanner in oncology applications: a radiologic perspective [Spanisch]. Radiologia 2007; 49(1): 29-36.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

320. Gordin A, Daitzchman M, Doweck I, Yefremov N, Golz A, Keidar Z et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography imaging in patients with carcinoma of the larynx: diagnostic accuracy and impact on clinical management. *Laryngoscope* 2006; 116(2): 273-278.  
**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

321. Gordin A, Golz A, Keidar Z, Daitzchman M, Bar-Shalom R, Israel O. The role of FDG-PET/CT imaging in head and neck malignant conditions: impact on diagnostic accuracy and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137(1): 130-137.  
**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

322. Gregoire V. Target-volume selection and delineation in the cervico-maxillo-facial region: beyond the concepts of the ICRU [Französisch]. *Cancer Radiother* 2002; 6(Suppl 1): 29s-31s.  
**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

323. Gregoire V, Bol A, Geets X, Lee J. Is PET-based treatment planning the new standard in modern radiotherapy? The head and neck paradigm. *Semin Radiat Oncol* 2006; 16(4): 232-238.  
**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

324. Gregoire V, Haustermans K, Geets X, Roels S, Lonneux M. PET-based treatment planning in radiotherapy: a new standard? *J Nucl Med* 2007; 48(Suppl 1): 68S-77S.  
**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

325. Greven KM, Williams DW III, Keyes JW Jr, McGuirt WF, Watson NE Jr, Randall ME et al. Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation. *Cancer* 1994; 74(4): 1355-1359.  
**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

326. Greven KM, Williams DW III, Keyes JW Jr, McGuirt WF, Harkness BA, Watson NE Jr et al. Distinguishing tumor recurrence from irradiation sequelae with positron emission tomography in patients treated for larynx cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29(4): 841-845.  
**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

327. Greven KM, Williams DW III, Keyes JW Jr, McGuirt WF, Watson NE Jr, Case LD. Can positron emission tomography distinguish tumor recurrence from irradiation sequelae in patients treated for larynx cancer? *Cancer J Sci Am* 1997; 3(6): 353-357.  
**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

328. Greven KM, Keyes JW Jr, Williams DW III, McGuirt WF, Joyce WT III. Occult primary tumors of the head and neck: lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Cancer* 1999; 86(1): 114-118.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

329. Greven KM, Williams DW III, McGuirt WF Sr, Harkness BA, D`Agostino RB Jr, Keyes JW Jr et al. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2001; 23(11): 942-946.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

330. Greven KM. Positron-emission tomography for head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2004; 14(2): 121-129.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

331. Griesinger F. Klinische Notwendigkeit und Bedeutung der Früherfassung der Therapie: Response bei Bronchialkarzinom. *Der Nuklearmediziner* 2001; 24(1): 25-30.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

332. Gross MW, Weber WA, Feldmann HJ, Bartenstein P, Schwaiger M, Molls M. The value of F-18-fluorodeoxyglucose PET for the 3-D radiation treatment planning of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(5): 989-995.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

333. Grosu AL, Piert M, Weber WA, Jeremic B, Picchio M, Schratzenstaller U et al. Positron emission tomography for radiation treatment planning. *Strahlenther Onkol* 2005; 181(8): 483-499.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

334. Grosu AL, Souvatzoglou M, Roper B, Dobritz M, Wiedenmann N, Jacob V et al. Hypoxia imaging with FAZA-PET and theoretical considerations with regard to dose painting for individualization of radiotherapy in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(2): 541-551.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

335. Guhlmann A, Storck M, Kotzerke J, Moog F, Sunder-Plassmann L, Reske SN. Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by 18F]-DG positron emission tomography (PET). *Thorax* 1997; 52(5): 438-441.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

336. Guido A, Fuccio L, Rombi B, Castellucci P, Cecconi A, Bunkheila F et al. Combined 18F-FDG-PET/CT imaging in radiotherapy target delineation for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(3): 759-763.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

337. Guillem JG, Puig-La Calle J, Akhurst T, Tickoo S, Ruo L, Minsky BD et al. Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(1): 18-24.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

338. Gulec SA, Daghighian F, Essner R. PET-probe: evaluation of technical performance and clinical utility of a handheld high-energy gamma probe in oncologic surgery. *Ann Surg Oncol* 24.07.2006 [Epub ahead of print].

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

339. Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg* 1999; 229(2): 286-291.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

340. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm) and large (>3 cm) lymph node lesions. *Chest* 2000; 117(3): 773-778.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

341. Gupta NC, Tamim WJ, Graeber GG, Bishop HA, Hobbs GR. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest* 2001; 120(2): 521-527.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

342. Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, Engenhardt R, Oberdorfer F, Ostertag H et al. PET studies of fluorodeoxyglucose metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med* 1991; 32(8): 1485-1490.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

343. Haberkorn U, Strauss LG, Reisser C, Van Kaick G. Positronenemissionstomographie (PET) zur Beurteilung von Tumorproliferation und Therapieverlauf bei HNO-Tumoren. *Radiologe* 1992; 32(6): 296-301.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

344. Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, Seiffert E, Oberdorfer F, Ziegler S et al. Fluorodeoxyglucose imaging of advanced head and neck cancer after chemotherapy. *J Nucl Med* 1993; 34(1): 12-17.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

345. Haberkorn U. PET in der Diagnostik zur Therapieplanung vor Tumoroperationen. *Chirurg* 2001; 72(9): 1010-1019.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

346. Haenggeli CA, Dulguerov P, Slosman D, Becker M, Bang P, Allal A et al. Value of positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in early detection of residual tumor in oro-pharyngeal-laryngeal carcinoma [Französisch]. *Schweiz Med Wochenschr Suppl* 2000; 116: 8S-11S.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

347. Haerle SK, Strobel K, Hany TF, Sidler D, Stoeckli SJ. <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT versus panendoscopy for the detection of synchronous second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2010; 32(3): 319-325.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

348. Hafidh MA, Lacy PD, Hughes JP, Duffy G, Timon CV. Evaluation of the impact of addition of PET to CT and MR scanning in the staging of patients with head and neck carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263(9): 853-859.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

349. Halfpenny W, Hain SF, Biassoni L, Maisey MN, Sherman JA, McGurk M. FDG-PET. A possible prognostic factor in head and neck cancer. *Br J Cancer* 2002; 86(4): 512-516.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

350. Hamoir M, Vander Poorten V, Chantrain G, Van Laer C, Gasmanne P, Deron P. Initial work-up in head and neck squamous cell carcinoma. *B-ENT* 2005; 1(Suppl 1): 129-132.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

351. Hanasono MM, Kunda LD, Segall GM, Ku GH, Terris DJ. Uses and limitations of FDG positron emission tomography in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 1999; 109(6): 880-885.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)



352. Hanbidge AE. Cancer of the pancreas: the best image for early detection; CT, MRI, PET or US. *Can J Gastroenterol* 2002; 16(2): 101-105.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

353. Hannah A, Scott AM, Tochon-Danguy H, Chan JG, Akhurst T, Berlangieri S et al. Evaluation of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography with histopathologic correlation in the initial staging of head and neck cancer. *Ann Surg* 2002; 236(2): 208-217.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

354. Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, Buck A, Von Schulthess GK. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system; initial results. *Radiology* 2002; 225(2): 575-581.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

355. Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(6): 1386-1391.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

356. Hasebe M, Yoshikawa K, Ohashi S, Toubaru S, Kawaguchi K, Sato J et al. A study on the prognostic evaluation of carbon ion radiotherapy for head and neck adenocarcinoma with C-11 methionine PET. *Mol Imaging Biol* 2010; 12(5): 554-62.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

357. Haslinghuis-Bajan LM, Hooft L, van LA, van TM, Deville W, Mijnhout GS et al. Rapid evaluation of FDG imaging alternatives using head-to-head comparisons of full ring and gamma camera based PET scanners--a systematic review. *Nuklearmedizin* 2002; 41(5): 208-213.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

358. Hawkins RA, Hoh C, Glaspy J, Rege S, Choi Y, Phelps ME. Positron emission tomography scanning in cancer. *Cancer Invest* 1994; 12(1): 74-87.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

359. Hawkins RA, Hoh CK. PET FDG studies in oncology. *Nucl Med Biol* 1994; 21(5): 739-747.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

360. Heindel W, Du Mesnil DR, Kugel H, Ernst S, Tesch H, Diehl V et al. <sup>31</sup>P-MR-Spektroskopie der menschlichen Leber: spektrale Hinweise auf eine Lymphominfiltration. *Rofo* 1997; 167(1): 62-70.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

361. Hellwig D, Ukena D, Paulsen F, Bamberg M, Kirsch CM. Metaanalyse zum Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) bei Lungentumoren: Diskussionsbasis der deutschen Konsensus-Konferenz Onko-PET 2000. *Pneumologie* 2001; 55(8): 367-377.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

362. Henriques de Figueiredo B, Barret O, Demeaux H, Lagarde P, De-Mones-del-Pujol E, Kantor G et al. Comparison between CT- and FDG-PET-defined target volumes for radiotherapy planning in head-and-neck cancers. *Radiother Oncol* 2009; 93(3): 479-482.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

363. Henry TR, Mazziotta JC, Engel J, Christenson PD, Zhang JX, Phelps ME et al. Quantifying interictal metabolic activity in human temporal lobe epilepsy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10(5): 748-757.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

364. Henry TR, Engel J, Mazziotta JC. Clinical evaluation of interictal fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET in partial epilepsy. *J Nucl Med* 1993; 34(11): 1892-1898.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

365. Herholz K, Hölzer T, Bauer B, Schröder R, Voges J, Ernestus RI et al. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology* 1998; 50(5): 1316-1322.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

366. Hermans R. Head and neck cancer: how imaging predicts treatment outcome. *Cancer Imaging* 2006; 6: S145-S153.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

367. Hermans R. Staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: value of imaging studies. *Eur Radiol* 2006; 16(11): 2386-2400.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

368. Hermans R. Staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: value of imaging studies. *Cancer Imaging* 2008; 8(Special Issue A): S94-S107.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

369. Heron DE, Smith RP, Andrade RS. Advances in image-guided radiation therapy: the role of PET-CT. *Med Dosim* 2006; 31(1): 3-11.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

370. Heron DE, Andrade RS, Beriwal S, Smith RP. PET-CT in radiation oncology: the impact on diagnosis, treatment planning, and assessment of treatment response. *Am J Clin Oncol* 2008; 31(4): 352-362.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

371. Heron DE, Ferris RL, Karamouzis M, Andrade RS, Deeb EL, Burton S et al. Stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(5): 1493-1450.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

372. Herrmann K, Krause BJ, Bundschuh RA, Dechow T, Schwaiger M. Monitoring response to therapeutic interventions in patients with cancer. *Semin Nucl Med* 2009; 39(3): 210-232.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

373. Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, Ware RE, McKenzie AF, Matthews JP et al. The utility of 18F-FDG PET for suspected recurrent non-small cell lung cancer after potentially curative therapy: impact on management and prognostic stratification. *J Nucl Med* 2001; 42(11): 1605-1613.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

374. Hicks RJ, Rischin D, Fisher R, Binns D, Scott AM, Peters LJ. Utility of FMISO PET in advanced head and neck cancer treated with chemoradiation incorporating a hypoxia-targeting chemotherapy agent. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(12): 1384-1391.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

375. Hide IG, Chippindale AJ. Imaging patients with cancer of the extracranial head and neck. *Imaging* 2000; 12(2): 97-105.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

376. Hlawitschka M, Neise E, Bredow J, Beuthien-Baumann B, Haroske G, Eckelt U et al. FDG-PET in the pretherapeutic evaluation of primary squamous cell carcinoma of the oral cavity and the involvement of cervical lymph nodes. *Mol Imaging Biol* 2002; 4(1): 91-98.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

377. Hoh CK, Schiepers C, Seltzer MA, Gambhir SS, Silverman DH, Czernin J et al. PET in oncology: will it replace the other modalities? *Semin Nucl Med* 1997; 27(2): 94-106.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

378. Hohenberger P, Strauss LG, Lehner B, Frohmüller S, Dimitrakopoulou A, Schlag P. Perfusion of colorectal liver metastases and uptake of fluorouracil assessed by H<sup>2</sup>-15O and 18F-uracil positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer* 1993; 29A(12): 1682-1686.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

379. Holder WD, White RL, Zuger JH, Easton EJ, Greene FL. Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. *Ann Surg* 1998; 227(5): 764-769.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

380. Hoshikawa H, Nishiyama Y, Kishino T, Yamamoto Y, Haba R, Mori N. Comparison of FLT-PET and FDG-PET for visualization of head and neck squamous cell cancers. *Mol Imaging Biol* 13.05.2010 [Epub ahead of print] .

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

381. Hoshikawa H, Mitani T, Nishiyama Y, Yamamoto Y, Ohkawa M, Mori N. Evaluation of the therapeutic effects and recurrence for head and neck cancer after chemoradiotherapy by FDG-PET. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36(2): 192-198.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

382. Hosten N, Kreissig R, Puls R, Amthauer H, Beier J, Rohlfing T et al. Fusion von CT- und PET-Daten: Methode und klinische Bedeutung am Beispiel der Planung der laserinduzierten Thermotherapie von Lebermetastasen. *Rofo* 2000; 172(7): 630-635.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

383. Hsueh EC, Gupta RK, Glass EC, Yee R, Qi K, Morton DL. Positron emission tomography plus serum TA90 immune complex assay for detection of occult metastatic melanoma. *J Am Coll Surg* 1998; 187(2): 191-197.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

384. Hu YY, Liang PY, Lin XP, Zhang X, Zhang WG, Fan W. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for the detection of primary tumors metastasizing to lymph nodes of the neck. *Ai Zheng* 2009; 28(3): 263-267.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

385. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J, Czernin J, Phelps ME. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000; 41(7): 1177-1189.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

386. Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, Maul FD, Fischer J, Mergenthaler HG et al. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 2001; 91(2): 302-310.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

387. Hunerbein M, Pegios W, Rau B, Vogl TJ, Felix R, Schlag PM. Prospective comparison of endorectal ultrasound, three-dimensional endorectal ultrasound and endorectal MRI in the preoperative evaluation of rectal tumors: preliminary results. *Surg Endosc* 2000; 14(11): 1005-1009.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

388. Hustinx R, Benard F, Alavi A. Whole-body FDG-PET imaging in the management of patients with cancer. *Semin Nucl Med* 2002; 32(1): 35-46.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

389. Hustinx R, Lucignani G. PET/CT in head and neck cancer: an update. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(3): 645-651.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

390. Hwang AB, Bacharach SL, Yom SS, Weinberg VK, Quivey JM, Franc BL et al. Can positron emission tomography (PET) or PET/Computed Tomography (CT) acquired in a nontreatment position be accurately registered to a head-and-neck radiotherapy planning CT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(2): 578-584.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

391. Hwang HS, Perez DA, Orloff LA. Comparison of positron emission tomography/computed tomography imaging and ultrasound in staging and surveillance of head and neck and thyroid cancer. *Laryngoscope* 2009; 119(10): 1958-1965.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

392. Hyde NC, Prvulovich E, Newman L, Waddington WA, Visvikis D, Ell P. A new approach to pre-treatment assessment of the N0 neck in oral squamous cell carcinoma: the role of sentinel node biopsy and positron emission tomography. *Oral Oncol* 2003; 39(4): 350-360.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

393. Iagaru A, Quon A. Advances in metabolic imaging for surgical oncology. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16(2): 273-292.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

394. Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, Tahara T, Yoshikai T, Fukumura T et al. Assessment of response to cancer therapy using fluorine-18-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *J Nucl Med* 1991; 32(9): 1655-1660.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

395. Igdem S, Alco G, Ercan T, Unalan B, Kara B, Geceer G et al. The application of positron emission tomography/computed tomography in radiation treatment planning: effect on gross target volume definition and treatment management. *Clin Oncol* 2010; 22(3): 173-178.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

396. Imdahl A, Reinhardt MJ, Nitzsche EU, Mix M, Dingeldey A, Einert A et al. Impact of 18F-FDG-positron emission tomography for decision making in colorectal cancer recurrences. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385(2): 129-134.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

397. Inohara H, Enomoto K, Tomiyama Y, Yoshii T, Osaki Y, Higuchi I et al. The role of CT and <sup>18</sup>F-FDG PET in managing the neck in node-positive head and neck cancer after chemoradiotherapy. *Acta Otolaryngol* 2009; 129(8): 893-899.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

398. Inohara H, Enomoto K, Tomiyama Y, Higuchi I, Inoue T, Hatazawa J. Impact of FDG-PET on prediction of clinical outcome after concurrent chemoradiotherapy in hypopharyngeal carcinoma. *Mol Imaging Biol* 2010; 12(1): 89-97.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

399. Inokuchi H, Kodaira T, Tachibana H, Nakamura T, Tomita N, Nakahara R et al. Clinical usefulness of [<sup>18</sup>F] fluoro-2-deoxy-d-glucose uptake in 178 head-and-neck cancer patients with nodal metastasis treated with definitive chemoradiotherapy: consideration of its prognostic value and ability to provide guidance for optimal selection of patients for planned neck dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29.04.2010 [Epub ahead of print] .

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

400. Inokuma T, Tamaki N, Torizuka T, Fujita T, Magata Y, Yonekura Y et al. Value of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and thallium-201 in the detection of pancreatic cancer. *J Nucl Med* 1995; 36(2): 229-235.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

401. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health Technology Assessment of positron emission tomography: a systematic review; ICES Investigative Report [Online]. 05.2001 [Zugriff am 03.05.2010]. URL: [http://www.ices.on.ca/file/Health\\_Technology\\_Assessment-PET\\_May-2001.pdf](http://www.ices.on.ca/file/Health_Technology_Assessment-PET_May-2001.pdf).

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

402. Intensity Modulated Radiation Therapy Working Group. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(4): 880-914.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

403. International Commission on Radiological Protection. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Oxford: Pergamon Press; 1999.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

404. Ireland RH, Dyker KE, Barber DC, Wood SM, Hanney MB, Tindale WB et al. Nonrigid image registration for head and neck cancer radiotherapy treatment planning with PET/CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(3): 952-957.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

405. Ishiguchi T, Ota T, Naganawa S, Fukatsu H, Itoh S, Ishigaki T. CT and MR imaging of pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2001; 48(40): 923-927.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

406. Ishikita T, Oriuchi N, Higuchi T, Miyashita G, Arisaka Y, Paudyal B et al. Additional value of integrated PET/CT over PET alone in the initial staging and follow up of head and neck malignancy. *Ann Nucl Med* 2010; 24(2): 77-82.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

407. Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin Otolaryngol* 2008; 33(3): 210-222.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

408. Ito K, Yokoyama J, Kubota K, Morooka M, Shiibashi M, Matsuda H. <sup>18</sup>F-FDG versus <sup>11</sup>C-choline PET/CT for the imaging of advanced head and neck cancer after combined intra-arterial chemotherapy and radiotherapy: the time period during which PET/CT can reliably detect non-recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(7): 1318-1327.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

409. Ito M, Hatano M, Yoshizaki T. Prognostic factors for squamous cell carcinoma of the temporal bone: extensive bone involvement or extensive soft tissue involvement? *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2009; 129(11): 1313-1319.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

410. Iyer NG, Clark JR, Singham S, Zhu J. Role of pretreatment <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT in surgical decision-making for head and neck cancers. *Head Neck* 2010; 32(9): 1202-1208.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

411. Izumisawa M, Shozushima M, Sato H. The relationship between histopathological findings in oral squamous cell carcinoma and FDG uptake on PET. *Oral Radiology* 2003; 19(2): 149-157.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

412. Jabour BA, Choi Y, Hoh CK, Rege SD, Soong JC, Lufkin RB et al. Extracranial head and neck: PET imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose and MR imaging correlation. *Radiology* 1993; 186(1): 27-35.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

413. Jacobs AD. Gemcitabine-based therapy in pancreas cancer: gemcitabine-docetaxel and other novel combinations. *Cancer* 2002; 95(Suppl 4): 923-927.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

414. Jadvar H, Fischman AJ. Evaluation of pancreatic carcinoma with FDG PET. *Abdom Imaging* 2001; 26(3): 254-259.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

415. Jagust WJ. Functional imaging patterns in Alzheimer's disease: relationships to neurobiology. *Ann N Y Acad Sci* 1996; (777): 30-36.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

416. Jenicke L, Bohuslavizki KH, Sonnemann U, Thoms J, Buchert R, Werner JA et al. FDG-PET in der Bildgebung des CPU-Syndroms. *Onkologe* 2001; 7(5): 491-497.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

417. Jeong HS, Baek CH, Son YI, Ki Chung M, Kyung Lee D, Young Choi J et al. Use of integrated <sup>18</sup>F-FDG PET/CT to improve the accuracy of initial cervical nodal evaluation in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007; 29(3): 203-210.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

418. Jeong HS, Chung MK, Son YI, Choi JY, Kim HJ, Ko YH et al. Role of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in management of high-grade salivary gland malignancies. *J Nucl Med* 2007; 48(8): 1237-1244.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)



419. Jeong HS, Chung MK, Baek CH, Choi JY, Son YI, Kim HJ et al. Combined 18F-FDG PET/CT imaging for the initial evaluation of glottic cancer. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2008; 1(1): 35-40.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

420. Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Orecchia R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer Treat Rev* 2004; 30(2): 153-164.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

421. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, Hustinx R, Fassotte MF, Rigo P et al. Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 2001; 12(6): 825-830.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

422. Jerusalem G, Rorive A, Ancion G, Hustinx R, Fillet G. Diagnostic and therapeutic management of carcinoma of unknown primary: radio-imaging investigations. *Ann Oncol* 2006; 17(Suppl 10): x168-x176.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

423. Jobst BC, Siegel AM, Thadani VM, Roberts DW, Rhodes HC, Williamson PD. Intractable seizures of frontal lobe origin: clinical characteristics, localizing signs and results of surgery. *Epilepsia* 2000; 41(9): 1139-1152.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

424. Johansen J, Eigrtved A, Buchwald C, Theilgaard SA, Hansen HS. Implication of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography on management of carcinoma of unknown primary in the head and neck: a Danish cohort study. *Laryngoscope* 2002; 112(11): 2009-2014.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

425. Johansen J, Buus S, Loft A, Keiding S, Overgaard M, Hansen HS et al. Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. *Head Neck* 2008; 30(4): 471-478.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

426. Jost L. Hodgkin's disease: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007; 18(Suppl 2): ii52-ii53.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

427. Jungehülsing M, Scheidhauer K, Damm M, Pietrzyk U, Eckel H, Schicha H et al. 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary

cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 123(3): 294-301.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

428. Kaida H, Ishibashi M, Kurata S, Uchiyama Y, Tanaka N, Abe T et al. The utility of FDG-PET for detecting multiple primary cancers in hypopharyngeal cancer patients. Nucl Med (Stuttg) 2009; 48(5): 179-184.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

429. Kalff V, Hicks RJ, Ware RE, Hogg A, Binns D, McKenzie AF. The clinical impact of (18)F-FDG PET in patients with suspected or confirmed recurrence of colorectal cancer: a prospective study. J Nucl Med 2002; 43(4): 492-499.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

430. Kao CH, Changlai SP, Chieng PU, Yen RF, Yen TC. Detection of recurrent or persistent nasopharyngeal carcinomas after radiotherapy with 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and comparison with computed tomography. J Clin Oncol 1998; 16(11): 3550-3555.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

431. Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Yen RF, Changlai SP et al. Comparison of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in detection of cervical lymph node metastases of nasopharyngeal carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol 2000; 109(12 Pt 1): 1130-1134.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

432. Kao CH, Tsai SC, Wang JJ, Ho YJ, Yen RF, Ho ST. Comparing 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography with a combination of technetium 99m tetrofosmin single photon emission computed tomography and computed tomography to detect recurrent or persistent nasopharyngeal carcinomas after radiotherapy. Cancer 2001; 92(2): 434-439.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

433. Kao CH, Shiau YC, Shen YY, Yen RF. Detection of recurrent or persistent nasopharyngeal carcinomas after radiotherapy with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile single photon emission computed tomography and computed tomography: comparison with 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography. Cancer 2002; 94(7): 1981-1986.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

434. Kao J, Vu HL, Genden EM, Mocherla B, Park EE, Packer S et al. The diagnostic and prognostic utility of positron emission tomography/computed tomography-based follow-up after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer* 2009; 115(19): 4586-4594.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

435. Kapoor V, Fukui MB, McCook BM. Role of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the treatment of head and neck cancers: principles, technique, normal distribution, and initial staging. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(2): 579-587.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

436. Kapoor V, Fukui MB, McCook BM. Role of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the treatment of head and neck cancers: posttherapy evaluation and pitfalls. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(2): 589-597.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

437. Kau RJ, Laubenbacher C, Saumweber D, Wagner-Manslau C, Schwaiger M, Arnold W. Präoperatives Tumorstaging mittels Endoskopie, Magnetresonanztomographie, Somatostatinszintigraphie und Positronenemissionstomographie: eine vergleichende Untersuchung. *Oto-Rhino-Laryngologia Nova* 1994; 4(5-6): 292-299.

**Ausschlussgrund:** A1 (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)

438. Kau RJ, Alexiou C, Laubenbacher C, Werner M, Schwaiger M, Arnold W. Lymph node detection of head and neck squamous cell carcinomas by positron emission tomography with fluorodeoxyglucose F 18 in a routine clinical setting. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125(12): 1322-1328.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

439. Kau RJ, Alexiou C, Werner M, Schwaiger M, Arnold W. Ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zum Nachweis tumorbefallener Halslymphknoten bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Halsbereiches in der klinischen Routine sinnvoll einsetzbar? *Oto-Rhino-Laryngologia Nova* 1999; 9(3-4): 137-143.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

440. Kau RJ, Alexiou C, Stimmer H, Arnold W. Diagnostic procedures for detection of lymph node metastases in cancer of the larynx. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2000; 62(4): 199-203.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

441. Kauhanen S, Seppanen M, Ovaska J, Minn H, Bergman J, Korsoff P et al. The clinical value of [<sup>18</sup>F]fluoro-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in primary diagnosis, staging, and restaging of neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16(1): 255-265.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

442. Kayani I, Groves AM. 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in cancer imaging. Clin Med 2006; 6(3): 240-244.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

443. Kernstine KH, Stanford W, Mullan BF, Rossi NP, Thompson BH, Bushnell DL et al. PET, CT and MRI with Combidx for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma. Ann Thorac Surg 1999; 68(3): 1022-1028.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

444. Kerrou K, Montravers F, Perie S, Hugentobler A, Grahek D, Gutman F et al. PET for the localisation of recurrences of head and neck cancers [Französisch]. Medecine Nucleaire 2005; 29(8): 559-568.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

445. Keyes JW Jr, Harkness BA, Greven KM, Williams DW III, Watson NE Jr, McGuirt WF. Salivary gland tumors: pretherapy evaluation with PET. Radiology 1994; 192(1): 99-102.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

446. Khan N, Oriuchi N, Ninomiya H, Higuchi T, Kamada H, Endo K. Positron emission tomographic imaging with <sup>11</sup>C-choline in differential diagnosis of head and neck tumors: comparison with <sup>18</sup>F-FDG PET. Ann Nucl Med 2004; 18(5): 409-417.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

447. Kikuchi M, Shinohara S, Nakamoto Y, Usami Y, Fujiwara K, Adachi T et al. Sequential FDG-PET/CT after neoadjuvant chemotherapy is a predictor of histopathologic response in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Mol Imaging Biol 15.06.2010 [Epub ahead of print] .

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

448. Kim HJ, Boyd J, Dunphy F, Lowe V. F-18 FDG PET scan after radiotherapy for early-stage larynx cancer. Clin Nucl Med 1998; 23(11): 750-752.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

449. Kim MR, Roh JL, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH et al. Utility of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the preoperative staging of squamous cell carcinoma of the oropharynx. Eur J Surg Oncol 2007; 33(5): 633-638.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

450. Kim MR, Roh JL, Kim JS, Choi SH, Nam SY, Kim SY. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy for detecting bone metastases in patients with malignancies of the upper aerodigestive tract. *Oral Oncol* 2008; 44(2): 148-152.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

451. Kim SY, Roh JL, Kim MR, Kim JS, Choi SH, Nam SY et al. Use of <sup>18</sup>F-FDG PET for primary treatment strategy in patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx. *J Nucl Med* 2007; 48(5): 752-757.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

452. Kim SY, Roh JL, Yeo NK, Kim JS, Lee JH, Choi SH et al. Combined <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography as a primary screening method for detecting second primary cancers and distant metastases in patients with head and neck cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(10): 1698-1703.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

453. Kim SY, Lee SW, Nam SY, Im KC, Kim JS, Oh SJ et al. The Feasibility of <sup>18</sup>F-FDG PET scans 1 month after completing radiotherapy of squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Nucl Med* 2007; 48(3): 373-378.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

454. Kim SY, Roh JL, Kim JS, Ryu CH, Lee JH, Cho KJ et al. Utility of FDG PET in patients with squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34(2): 208-215.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

455. King AD, Ma BB, Yau YY, Zee B, Leung SF, Wong JKT et al. The impact of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT on assessment of nasopharyngeal carcinoma at diagnosis. *Br J Radiol* 2008; 81(964): 291-298.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

456. Kitagawa Y, Sadato N, Azuma H, Ogasawara T, Yoshida M, Ishii Y et al. FDG PET to evaluate combined intra-arterial chemotherapy and radiotherapy of head and neck neoplasms. *J Nucl Med* 1999; 40(7): 1132-1137.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

457. Kitagawa Y, Nishizawa S, Sano K, Sadato N, Maruta Y, Ogasawara T et al. Whole-body <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93(2): 202-207.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

458. Kitagawa Y, Sano K, Nishizawa S, Nakamura M, Ogasawara T, Sadato N et al. FDG-PET for prediction of tumour aggressiveness and response to intra-arterial chemotherapy and radiotherapy in head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(1): 63-71.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

459. Klabbers BM, Lammertsma AA, Slotman BJ. The value of positron emission tomography for monitoring response to radiotherapy in head and neck cancer. *Mol Imaging Biol* 2003; 5(4): 257-270.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

460. Klee B, Law I, Hojgaard L, Kosteljanetz M. Detection of unknown primary tumours in patients with cerebral metastases using whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Neurol* 2002; 9(6): 657-662.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

461. Kluetz PG, Meltzer CC, Villemagne VL, Kinahan PE, Chander S, Martinelli MA et al. Combined PET/CT imaging in oncology: impact on patient management. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(6): 223-230.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

462. Koh WJ, Rasey JS, Evans ML, Grierson JR, Lewellen TK, Graham MM et al. Imaging of hypoxia in human tumors with [F-18]fluoromisonidazole. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22(1): 199-212.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

463. Kokoska MS, Olson G, Kelemen PR, Fosko S, Dunphy F, Lowe VJ et al. The use of lymphoscintigraphy and PET in the management of head and neck melanoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125(3): 213-220.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

464. Kole AC, Nieweg OE, Pruij J, Hoekstra HJ, Koops HS, Roodenburg JL et al. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer* 1998; 82(6): 1160-1166.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

465. Kolesnikov-Gauthier H, Levy, Merlet P, Kirova J, Syrota A, Carpentier P et al. FDG PET in patients with cancer of an unknown primary. *Nucl Med Commun* 2005; 26(12): 1059-1066.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

466. Koppula B, Rajendran JG. PET-CT in head and neck cancer. *Appl Radiol* 2010; 39(4): 20-27.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

467. Koshy M, Paulino AC, Howell R, Schuster D, Halkar R, Davis LW. F-18 FDG PET-CT fusion in radiotherapy treatment planning for head and neck cancer. *Head Neck* 2005; 27(6): 494-502.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

468. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zoe H, Goldsmith SJ. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med* 2002; 43(8): 1018-1027.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

469. Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, Coleman M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer* 2002; 94(4): 879-888.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

470. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. PET in the assessment of therapy response in patients with carcinoma of the head and neck and of the esophagus. *J Nucl Med* 2004; 45(1): 56-68.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

471. Kosuda S, Ichihara K, Watanabe M, Kobayashi H, Kusano S. Decision-tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of chest 2-fluoro-2-D-18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with pulmonary nodules (non-small cell lung carcinoma) in Japan. *Chest* 2000; 117(2): 346-353.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

472. Kovacs AF, Dobert N, Gaa J, Menzel C, Bitter K. Positron emission tomography in combination with sentinel node biopsy reduces the rate of elective neck dissections in the treatment of oral and oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(19): 3973-3980.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

473. Kovacs AF, Landes CA, Hamscho N, Risse JH, Berner U, Menzel C. Sentinel node biopsy as staging tool in a multimodality treatment approach to cancer of the oral cavity and the oropharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132(4): 570-576.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

474. Kovacs AF, Dobert N, Walendzik H, Zaplatnikov K, Landes CA. The diagnostic role of radioactivity in sentinel nodes in oral and oropharyngeal cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2006; 21(5): 535-543.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

475. Koyama K, Okamura T, Kawabe J, Nakata B, Chung KH, Ochi H. Diagnostic usefulness of FDG PET for pancreatic mass lesions. *Ann Nucl Med* 2001; 15(3): 217-224.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

476. Körholz D, Wallace W, Landman-Parker J. EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group: first international inter-group study for classical Hodgkin's lymphoma in children and adolescents [unveröffentlicht]. 2006.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

477. Krabbe CA, Pruim J, Dijkstra PU, Roodenburg JL. <sup>18</sup>F-FDG PET for routine posttreatment surveillance in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Nucl Med* 16.06.2010 [Epub ahead of print] .

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

478. Krabbe CA, Dijkstra PU, Pruim J, Van der Laan BFM, Van der Wal JE, Gravendeel JP et al. FDG PET in oral and oropharyngeal cancer: value for confirmation of N0 neck and detection of occult metastases. *Oral Oncol* 2008; 44(1): 31-36.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

479. Krabbe CA, Van der Werff-Regelink Ge, Pruim J, Van der Wal JE, Roodenburg JLN. Detection of cervical metastases with <sup>11</sup>C-tyrosine pet in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx: a comparison with <sup>18</sup>F-FDG PET. *Head Neck* 2010; 32(3): 368-374.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

480. Krabbe CA, Pruim J, Dijkstra PU, Balink H, Van der Laan BF, De Visscher JG et al. <sup>18</sup>F-FDG PET as a routine posttreatment surveillance tool in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study. *J Nucl Med* 2009; 50(12): 1940-1947.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

481. Krabbe CA, Pruim J, Scholtens AM, Roodenburg JLN, Brouwers AH, Phan TTH et al. <sup>18</sup>F-FDG PET in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a study on inter- and intraobserver agreement. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68(1): 21-27.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

482. Kresnik E. F-18-Fluorodeoxy-Glukose-Positronenemissionstomographie in der Abklärung von Tumoren im HNO-Bereich: eigene Ergebnisse und Literaturübersicht. *Wien Med Wochenschr* 2002; 152(11-12): 259-264.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)



483. Kresnik E, Kogler D, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Wieser S, Igerc I et al. Kopf-Hals-Tumoren: aktuelle Diagnostik mittels <sup>18</sup>F-FDG-PET im Vergleich zur konventionellen Technik. Tägliche Praxis 2003; 44(4): 725-733.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

484. Kresnik E, Kogler D, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Wieser S, Igerc I et al. Kopf-Hals-Tumoren: aktuelle Diagnostik mittels <sup>18</sup>F-FDG-PET im Vergleich zur konventionellen Technik. Internistische Praxis 2003; 43(2): 301-309.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

485. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kohlfurst S, Lind P. The value of imaging methods with emphasis on PET/CT in head and neck tumours: a comparison between a novel diagnostic regime using <sup>18</sup>F-FDG PET and conventional techniques; own results and literature review. Imaging Decisions MRI 2007; 11(2): 24-32.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

486. Kruser TJ, Bradley KA, Bentzen SM, Anderson BM, Gondi V, Khuntia D et al. The impact of hybrid PET-CT scan on overall oncologic management, with a focus on radiotherapy planning: a prospective, blinded study. Technol Cancer Res Treat 2009; 8(2): 149-158.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

487. Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, Ito M, Hatazawa J, Ishiwata K et al. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. J Nucl Med 1990; 31(12): 1927-1932.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

488. Kubota K, Yokoyama J, Yamaguchi K, Ono S, Qureshy A, Itoh M et al. FDG-PET delayed imaging for the detection of head and neck cancer recurrence after radio-chemotherapy: comparison with MRI/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31(4): 590-595.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

489. Kuhn GD, Reisserc C, Dimitrakopoulou-Strauss A, Oberdorfer F, Strauss LG. PET-Studien der Perfusion und des Glukosestoff-Wechsels bei Patienten mit unbehandelten Kopf-Hals-Tumoren. Onkologie 1997; 20(3): 226-230.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

490. Kumabe A, Kawase T, Miura K, Tada Y, Masubuchi T, Kamata SE et al. Sebaceous carcinoma of the parotid gland: F-18 FDG PET/CT findings. Clin Nucl Med 2010; 35(4): 260-262.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

491. Kumar R, Nadig MR, Chauhan A. Positron emission tomography: clinical applications in oncology; part 1. Expert Rev Anticancer Ther 2005; 5(6): 1079-1094.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

492. Kumar R, Halanaik D, Malhotra A. Clinical applications of positron emission tomography-computed tomography in oncology. Indian J Cancer 2010; 47(2): 100-119.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

493. Kunkel M, Wahlmann U, Grotz KA, Benz P, Kuffner HD, Spitz J et al. Stellenwert der [F18]-2-Fluor-desoxyglukose-PET im Staging des Mundhöhlenkarzinoms: vergleichende Auswertung von PET-Befunden vor und nach präoperativer Radiochemotherapie mit histologischen und computertomographischen Befunden. Mund Kiefer Gesichtschir 1998; 2(4): 181-187.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

494. Kunkel M, Grotz KA, Forster GJ, Wahlmann U, Benz P, Kutzner J et al. Therapiemonitoring mittels 2-[<sup>18</sup>F]-FDG-Positronenemissionstomographie nach neoadjuvanter Strahlenbehandlung des Mundhöhlenkarzinoms. Strahlenther Onkol 2001; 177(3): 145-152.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

495. Kunkel M, Forster GJ, Reichert TE, Kutzner J, Benz P, Bartenstein P et al. Radiation response non-invasively imaged by [18F]FDG-PET predicts local tumor control and survival in advanced oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol 2003; 39(2): 170-177.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

496. Kunkel M, Forster GJ, Reichert TE, Jeong JH, Benz P, Bartenstein P et al. Detection of recurrent oral squamous cell carcinoma by [<sup>18</sup>F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography: implications for prognosis and patient management. Cancer 2003; 98(10): 2257-2265.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

497. Kunkel M, Helisch A, Reichert TE, Bartenstein P, Wagner W. Surveillance of basaloid oral squamous cell carcinoma: the value of [18F]FDG-PET. Oral Oncol 2004; 40(1): 56-62.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

498. Kunkel M, Helisch A, Reichert TE, Jeong JH, Buchholz HG, Benz P et al. Clinical and prognostic value of [<sup>18</sup>F]FDG-PET for surveillance of oral squamous cell carcinoma after surgical salvage therapy. Oral Oncol 2006; 42(3): 297-305.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

499. Kutler DI, Wong RJ, Kraus DH. Functional imaging in head and neck cancer. *Curr Oncol Rep* 2005; 7(2): 137-144.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

500. Kutler DI, Wong RJ, Schoder H, Kraus DH. The current status of positron-emission tomography scanning in the evaluation and follow-up of patients with head and neck cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 14(2): 73-81.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

501. Kuwert T, Bartenstein P, Grünwald F, Herholz K, Larisch R, Sabri O et al. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie in der Neuromedizin: Positionspapier zu den Ergebnissen einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. *Nervenarzt* 1998; 69(12): 1045-1060.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

502. Kuwert T. Diagnose trotz Strahlentherapie rezidivierender oder persistierender nasopharyngealer Karzinome: Vergleich zwischen der Positronenemissionstomographie mit F-18-Deoxyglucose und der Computertomographie. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(8): 415.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

503. Kwee TC, Basu S, Cheng G, Alavi A. FDG PET/CT in carcinoma of unknown primary. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(3): 635-644.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

504. La TH, Filion EJ, Turnbull BB, Chu JN, Lee P, Nguyen K et al. Metabolic tumor volume predicts for recurrence and death in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(5): 1335-41.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

505. Lai DT, Fulham M, Stephen MS, Chu KM, Solomon M, Thompson JF et al. The role of whole-body positron emission tomography with 18F fluorodeoxyglucose in identifying operable colorectal cancer metastases to the liver. *Arch Surg* 1996; 131(7): 703-707.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

506. Landoni C, Lucignani G, Paolini G, Zuccari M, Galli L, Di Credico G. et al. Assessment of CABG-related risk in patients with CAD and LVD: contribution of PET with 18F FDG to the assessment of myocardial viability. *J Cardiovasc Surg* 1999; 40(3): 363-372.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

507. Lapela M, Grenman R, Kurki T, Joensuu H, Leskinen S, Lindholm P et al. Head and neck cancer: detection of recurrence with PET and 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995; 197(1): 205-211.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

508. Lapela M, Eigtved A, Jyrkkio S, Grenman R, Kurki T, Lindholm P et al. Experience in qualitative and quantitative FDG PET in follow-up of patients with suspected recurrence from head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36(7): 858-867.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

509. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348(25): 2500-2507.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

510. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, Damgaard K, Friberg L. 18F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). *Eur J Cancer* 1999; 35(7): 1076-1082.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

511. Lauer I, Haase A. PET mit einer Koinzidenz-Gammakamera: Resultate bei ausgewählten onkologischen Fragestellungen. *Der Nuklearmediziner* 2001; 24(4): 187-194.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

512. Lauterbach K, Schrappe M. Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine: eine systematische Einführung. Stuttgart: Schattauer; 2001.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

513. Laverman P, Boerman OC, Corstens FH, Oyen WJ. Fluorinated amino acids for tumour imaging with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(5): 681-690.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

514. Lawson MA. Positron emission tomographic oncology. *West J Med* 1994; 161(4): 411.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

515. Le QT. Nasopharyngeal and oropharyngeal carcinomas: target delineation, therapy delivery and stereotactic boost procedures with intensity-modulated/ image-guided radiation therapy. *Front Radiat Ther Oncol* 2007; 40: 208-231.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

516. Le QT. Identifying and targeting hypoxia in head and neck cancer: a brief overview of current approaches. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(2 Suppl): S56-S58.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

517. Lee JC, Kim JS, Lee JH, Nam SY, Choi SH, Lee SW et al. F-18 FDG-PET as a routine surveillance tool for the detection of recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2007; 43(7): 686-692.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

518. Lee KS, Marwick TH, Cook SA, Go RT, Fix JS, James KB et al. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction: relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994; 90(6): 2687-2694.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

519. Lee N, Nehmeh S, Schoder H, Fury M, Chan K, Ling CC et al. Prospective trial incorporating pre-/mid-treatment [<sup>18</sup>F]-misonidazole positron emission tomography for head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(1): 101-108.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

520. Lee NY, Mechalakos JG, Nehmeh S, Lin Z, Squire OD, Cai S et al. Fluorine-18-labeled fluoromisonidazole positron emission and computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(1): 2-13.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

521. Lee SW, Nam SY, Im KC, Kim JS, Choi EK, Ahn SD et al. Prediction of prognosis using standardized uptake value of 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography for nasopharyngeal carcinomas. *Radiother Oncol* 2008; 87(2): 211-216.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

522. Lee TH, Anzai Y, Huda A, Rege S, Hawkins R, Lufkin RB. Positron emission tomographic imaging of the head and neck. *West J Med* 1993; 159(1): 72.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

523. Lee YYP, Wong KT, King AD, Ahuja AT. Imaging of salivary gland tumours. *Eur J Radiol* 2008; 66(3): 419-436.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

524. Leeds NE, Jackson EF. Current imaging techniques for the evaluation of brain neoplasms. *Curr Opin Oncol* 1994; 6(3): 254-261.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

525. Lehmann W, Benchaou M, Slosman DO, Townsend D, Ryser JE, Widmann JJ et al. Positron emission tomography (PET) in the preoperative evaluation of cervical lymph node metastasis of ORL cancer [Französisch]. Schweiz Rundsch Med Prax 1993; 82(50): 1457-1461.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

526. Lemort M, Canizares AC, Kampouridis S. Advances in imaging head and neck tumours. Curr Opin Oncol 2006; 18(3): 234-239.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

527. Lentsch EJ. Management of cervical metastasis. Curr Oncol Rep 2004; 6(2): 141-151.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

528. Leskinen-Kallio S, Lindholm P, Lapela M, Joensuu H, Nordman E. Imaging of head and neck tumors with positron emission tomography and [11C]methionine. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30(5): 1195-1199.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

529. Leskinen S, Lapela M, Lindholm P, Minn H. Metabolic imaging by positron emission tomography in oncology. Ann Med 1997; 29(4): 271-274.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

530. Levivier M, Massager N, David P. In vivo evaluation of tumor response to radiosurgery: application to vestibular schwannomas [Französisch]. Neurochirurgie 2004; 50(2-3 Pt 2): 320-326.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

531. Liao CT, Chang JTC, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY et al. Pretreatment primary tumor SUVmax measured by FDG-PET and pathologic tumor depth predict for poor outcomes in patients with oral cavity squamous cell carcinoma and pathologically positive lymph nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73(3): 764-771.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

532. Liao CT, Chang JT, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY et al. Preoperative [18F]Fluorodeoxyglucose Positron emission tomography standardized uptake value of neck lymph nodes predicts neck cancer control and survival rates in patients with oral cavity squamous cell carcinoma and pathologically positive lymph nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74(4): 1054-1061.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

533. Liao CT, Chang JT-C, Wang HM, Ng SH, Huang SF, Chen IH et al. Preoperative [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography standardized uptake value of neck lymph nodes

may aid in selecting patients with oral cavity squamous cell carcinoma for salvage therapy after relapse. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(11): 1783-1793.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

534. Liao CT, Wang HM, Chang JTC, Lin CY, Ng SH, Huang SF et al. Influence of pathological nodal status and maximal standardized uptake value of the primary tumor and regional lymph nodes on treatment plans in patients with advanced oral cavity squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(2): 421-429.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

535. Lieberz D, Sextro M, Paulus U, Franklin J, Tesch H, Diehl V. How to restrict liver biopsy to high-risk patients in early-stage Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2000; 79(2): 73-78.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

536. Liewald F, Grosse S, Storck M, Guhlmann A, Halter G, Reske S. How useful is positron emission tomography for lymphnode staging in non-small-cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48(2): 93-96.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

537. Lind P, Kumnig G, Heinisch M, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E et al. F-18-FDG-Positronen-Emissionstomographie in der Onkologie. *Internist Prax* 2002; 42(1): 69-86.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

538. Lind P, Kumnig G, Heinisch M, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E et al. F-18-FDG-positronen-emissionstomographie in der Onkologie. *Tägliche Praxis* 2003; 44(3): 503-520.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

539. Lindholm P, Leskinen-Kallio S, Grenman R, Lehikoinen P, Nagren K, Teras M et al. Evaluation of response to radiotherapy in head and neck cancer by positron emission tomography and [11C]methionine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32(3): 787-794.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

540. Lindholm P, Leskinen S, Lapela M. Carbon-11-methionine uptake in squamous cell head and neck cancer. *J Nucl Med* 1998; 39(8): 1393-1397.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

541. Linecker A, Kermer C, Sulzbacher I, Angelberger P, Kletter K, Dudczak R et al. Uptake of <sup>18</sup>F-FLT and <sup>18</sup>F-FDG in primary head and neck cancer correlates with survival. Nucl Med (Stuttg) 2008; 47(2): 80-85.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

542. Liu FY, Chang JT, Wang HM, Liao CT, Kang CJ, Ng SH et al. [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography is more sensitive than skeletal scintigraphy for detecting bone metastasis in endemic nasopharyngeal carcinoma at initial staging. J Clin Oncol 2006; 24(4): 599-604.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

543. Liu FY, Chang JT, Wang HM, Liao CT, Kang CJ, Ng SH et al. Erratum: "[<sup>18</sup>F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography is more sensitive than skeletal scintigraphy for detecting bone metastasis in endemic nasopharyngeal carcinoma at initial staging" (J Clin Oncol 2006; 24(4): 599-604). J Clin Oncol 2006; 24(21): 3515.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

544. Liu FY, Lin CY, Chang JT, Ng SH, Chin SC, Wang HM et al. <sup>18</sup>F-FDG PET can replace conventional work-up in primary M staging of nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma. J Nucl Med 2007; 48(10): 1614-1619.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

545. Liu RS. Clinical application of [<sup>11</sup>C]acetate in oncology. Clin Positron Imaging 2000; 3(4): 185.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

546. Liu SH, Kao PF, Chiu CH, Liu DW, Hsieh HJ, Chen PR. Perineural recurrence of buccal cancer demonstrated by F-18 FDG PET/CT. Clin Nucl Med 2010; 35(3): 189-191.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

547. Liu T, Xu W, Yan WL, Ye M, Bai YR, Huang G. FDG-PET, CT, MRI for diagnosis of local residual or recurrent nasopharyngeal carcinoma, which one is the best? A systematic review. Radiother Oncol 2007; 85(3): 327-335.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

548. Lonneux M, Sibomana M, Pauwels S, Gregoire V. Current data and perspectives on positron emission tomography oncology-radiotherapy [Französisch]. Cancer Radiother 1999; 3(4): 275-288.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)



549. Lonneux M, Reffad AM, Detry R, Kartheuser A, Gigot JF, Pauwels S. FDG-PET improves the staging and selection of patients with recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(7): 915-921.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

550. Lonneux M. Current applications and future developments of positron emission tomography in head and neck cancer [Französisch]. *Cancer Radiother* 2005; 9(1): 8-15.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

551. Lonneux M, Hamoir M, Reychler H, Maingon P, Duvillard C, Calais G et al. Positron emission tomography with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. *J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1190-1195.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

552. Lopez HE, Amthauer H, Hosten N, Ricke J, Bohmig M, Langrehr J et al. Prospective evaluation of pancreatic tumors: accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography. *Radiology* 2002; 224(1): 34-41.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

553. Lorenzen J, Lorenzen M, Beese MS, Nicolas V. MRT bei malignen Lymphomen des weiblichen Beckens. *Rofo* 1996; 165(6): 602-604.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

554. Lorenzen J, Buchert R, Bleckmann C, Munchow N, Bohuslavizki KH. Fokussuche bei Patienten mit Fieber unklarer Genese: ist die Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodesoxyglukose hilfreich? *Rofo* 1999; 171(1): 49-53.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

555. Lorenzo NY, Parisi JE, Cascino GD, Jack CR, Marsh WR, Hirschorn KA. Intractable frontal lobe epilepsy: pathological and MRI features. *Epilepsy Res* 1995; 20(2): 171-178.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

556. Lottes G, Schober O. Kosten für die F-18-FDG-PET bei einem Satellitenkonzept: Update. *Nuklearmedizin* 2000; 39(3): 72-76.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

557. Lowe VJ, Dunphy FR, Varvares M, Kim H, Wittry M, Dunphy CH et al. Evaluation of chemotherapy response in patients with advanced head and neck cancer using [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Head Neck* 1997; 19(8): 666-674.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

558. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol* 1998; 16(3): 1075-1084.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

559. Lowe VJ, Kim H, Boyd JH, Eisenbeis JF, Dunphy FR, Fletcher JW. Primary and recurrent early stage laryngeal cancer: preliminary results of 2-[fluorine 18]fluoro-2-deoxy-D-glucose PET imaging. *Radiology* 1999; 212(3): 799-802.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

560. Lowe VJ, Boyd JH, Dunphy FR, Kim H, Dunleavy T, Collins BT et al. Surveillance for recurrent head and neck cancer using positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2000; 18(3): 651-658.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

561. Löffler M, Lathan B, Hasenclever D, Ruffler U, Petit M, Tesch H et al. Studienprotokolle der Primärtherapie. Köln: Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe; 1995.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

562. Lucignani G, Landoni C, Paolini G, Messa MC, Gilardi MC, Rossetti C et al. Positron emission tomography for the assessment of myocardial viability: a synopsis of methods and indications. *Rays* 1999; 24(1): 81-95.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

563. Ma X, Ye M, Liu T, Li L, Dai L. Comparison of diagnostic value of PET using 18-fluoro-2-deoxyglucose, CT and MRI in detecting skull base invasion of nasopharyngeal carcinomas. *Chinese-German Journal of Clinical Oncology* 2009; 8(8): 456-459.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

564. Mabile L. Role of PET-CT in the follow-up of treated tumors of the head and neck [Französisch]. *J Radiol* 2008; 89(7-8 Pt 2): 1037-1040.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

565. Macapinlac HA, Yeung HW, Larson SM. Defining the role of FDG PET in head and neck cancer. *Clin Positron Imaging* 1999; 2(6): 311-316.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

566. Macapinlac HA. FDG-PET in head and neck, and thyroid cancer. *Chang Gung Med J* 2005; 28(5): 284-295.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

567. Macfarlane DJ, Sondak V, Johnson T, Wahl RL. Prospective evaluation of 2-18F-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in staging of regional lymph nodes in patients with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16(5): 1770-1776.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

568. MacManus M, Leong T. Incorporating PET information in radiation therapy planning. *Biomed Imaging Interv J* 2007; 3(1): e4.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

569. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, Carrio I, Messa C, Belohlavek O et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol* 2009; 91(1): 85-94.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

570. Maier H, Muhlmeier G, Kraft K, Blumstein NM, Tisch M. Primäres malignes Melanom in der Glandula parotidea: Fallbericht und Literaturübersicht. *HNO* 2008; 56(6): 627-632.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

571. Makitie AA, Reis PP, Irish J, Zhang T, Chin SF, Chen X et al. Correlation of Epstein-Barr virus DNA in cell-free plasma, functional imaging and clinical course in locally advanced nasopharyngeal cancer: a pilot study. *Head Neck* 2004; 26(9): 815-822.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

572. Maldonado A, Suarez JP, Sancho Cuesta F, Rayo Madrid JJ, Martin F, Gonzalez Alenda J et al. Contribution of PET-CT imaging to head and neck oncology [Spanisch]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005; 56(10): 453-458.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

573. Maldonado A, Gonzalez-Alenda FJ, Alonso M, Sierra JM. PET-CT in clinical oncology. *Clin Transl Oncol* 2007; 9(8): 494-505.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

574. Manavis J, Sivridis L, Koukourakis MI. Nasopharyngeal carcinoma: the impact of CT-scan and of MRI on staging, radiotherapy treatment planning, and outcome of the disease. *Clin Imaging* 2005; 29(2): 128-133.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

575. Manikantan K, Khode S, Dwivedi RC, Palav R, Nutting CM, Rhys-Evans P et al. Making sense of post-treatment surveillance in head and neck cancer: when and what of follow-up. *Cancer Treat Rev* 2009; 35(8): 744-753.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

576. Manolidis S, Donald PJ, Volk P, Pounds TR. The use of positron emission tomography scanning in occult and recurrent head and neck cancer. *Acta Otolaryngol* 1998; 534(Suppl): 1-11.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

577. Mantaka P, Baum RP, Hertel A, Adams S, Niessen A, Sengupta S et al. PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) in patients with cancer of unknown primary (CUP): influence on patients' diagnostic and therapeutic management. *Cancer Biother Radiopharm* 2003; 18(1): 47-58.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

578. Manych M. Mundhöhlenkarzinome: welchen Nutzen hat die PET/CT in der Primärtumordetektion? *Rofo* 2009; 181(3): 202-203.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

579. Marcy PY, Fontana X. New imaging modalities and PET CT in head and neck cancers [Französisch]. *Oncologie* 2005; 7(4): 255-266.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

580. Mardirossian G, Brill AB, Dwyer KM, Kahn D, Nelp W. Radiation absorbed dose from indium-111-CYT-356. *J Nucl Med* 1996; 37(9): 1583-1588.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

581. Margolis DJA, Hoffman JM, Herfkens RJ, Jeffrey RB, Quon A, Gambhir SS. Molecular imaging techniques in body imaging. *Radiology* 2007; 245(2): 333-356.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

582. Maroldi R, Ravanelli M, Borghesi A, Farina D. Paranasal sinus imaging. *Eur J Radiol* 2008; 66(3): 372-386.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

583. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999; 212(3): 803-809.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

584. Martinelli M, Townsend D, Meltzer C, Villemagne VV. Survey of results of whole body imaging using the PET/CT at the University of Pittsburgh Medical Center PET Facility. Clin Positron Imaging 2000; 3(4): 161.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

585. Marwick TH, Nemecek JJ, Lafont A, Salcedo EE, MacIntyre WJ. Prediction by postexercise fluoro-18 deoxyglucose positron emission tomography of improvement in exercise capacity after revascularization. Am J Cardiol 1992; 69(9): 854-859.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

586. Matejka M, Porteder H, Kment G, Sinzinger H. Szintigraphische Darstellung und Verlaufsbeobachtungen von orofazialen Karzinomen mittels 111 Indium-Bleomycin. Z Stomatol 1988; 85(3): 155-161.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

587. Matheja P, Schober O. 18F-FDG-Ganzkörper-Positronenemissionstomographie (PET) bei Patienten mit unbekanntem Primärtumoren. Strahlenther Onkol 2000; 176(3): 151-152.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

588. Matsuda M, Sakamoto H, Okamura T, Nakai Y, Ohashi Y, Kawabe J et al. Positron emission tomographic imaging of pleomorphic adenoma in the parotid gland. Acta Otolaryngol Suppl 1998; 538: 214-220.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

589. Maublant J, Vuillez JP, Talbot JN, Lumbroso J, Muratet JP, Herry JY et al. Positron emission tomography (PET) and (F-18)-fluorodeoxyglucose in (FDG) in cancerology [Französisch]. Bull Cancer 1998; 85(11): 935-950.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

590. Maunoury C, Halimi P. Imaging and PET-CT of head and neck cancers [Französisch]. J Radiol 2008; 89(3 Pt 2): 403-410.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

591. McCollum AD, Burrell SC, Haddad RI, Norris CM, Tishler RB, Case MA et al. Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose to predict pathologic response after induction chemotherapy and definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer. Head Neck 2004; 26(10): 890-896.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

592. McGuirt WF, Greven KM, Keyes JW Jr, Williams DW III, Watson NE Jr, Geisinger KR et al. Positron emission tomography in the evaluation of laryngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104(4 Pt 1): 274-278.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

593. McGuirt WF, Williams DW III, Keyes JW Jr, Greven KM, Watson NE Jr, Geisinger KR et al. A comparative diagnostic study of head and neck nodal metastases using positron emission tomography. *Laryngoscope* 1995; 105(4 Pt 1): 373-375.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

594. McGuirt WF, Greven K, Williams D III, Keyes JW Jr, Watson N, Cappellari JO et al. PET scanning in head and neck oncology: a review. *Head Neck* 1998; 20(3): 208-215.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

595. McGurk M, Jones J, Brown J. Imaging modalities in head and neck oncology: a surgical perspective. *Ann R Australas Coll Dent Surg* 2004; 17: 51-56.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

596. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography [part 2(i)]. Canberra: MSAC; 2001. URL:

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

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

597. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography [part 2(ii)]. Canberra: MSAC; 2001. URL:

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

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

598. Meller B, Sommer K, Gerl J, Von Hof K, Surowiec A, Richter E et al. High energy probe for detecting lymph node metastases with 18F-FDG in patients with head and neck cancer. *Nucl Med (Stuttg)* 2006; 45(4): 153-159.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

599. Menda Y, Graham MM. Update on <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose/positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging of squamous head and neck cancers. *Semin Nucl Med* 2005; 35(4): 214-219.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

600. Mendenhall WM, Mancuso AA, Amdur RJ, Stringer SP, Villaret DB, Cassisi NJ. Squamous cell carcinoma metastatic to the neck from an unknown head and neck primary site. *Am J Otolaryngol* 2001; 22(4): 261-267.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

601. Mendenhall WM, Mancuso AA, Hinerman RW, Malyapa RS, Werning JW, Amdur RJ et al. Multidisciplinary management of laryngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(2 Suppl): S12-S14.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

602. Menzel C, Graichen S, Berner U, Risse JH, Diehl M, Dobert N et al. Monitoring the efficacy of iodine-131-MIBG therapy using fluorine-18-FDG-PET. *Acta Med Austriaca* 2003; 30(2): 37-40.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

603. Mevio E, Gorini E, Sbrocca M, Artesi L, Mullace M, Caimi F. The role of positron emission tomography (PET) in the management of cervical lymph nodes metastases from an unknown primary tumour. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2004; 24(6): 342-347.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

604. Mielke R, Schröder R, Fink GR, Kessler J, Herholz K, Heiss WD. Regional cerebral glucose metabolism and postmortem pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 1996; 91(2): 174-179.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

605. Mihara T, Matsuda K, Tottori T, Otsubo T, Kubota Y, Inoue Y. Focal cortical dysplasia and epilepsy surgery [Japanisch]. *No To Hattatsu* 1997; 29(2): 134-144.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

606. Mijnhout GS, Hoekstra OS, Van Tulder MW, Teule GJ, Deville WL. Systematic review of the diagnostic accuracy of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients. *Cancer* 2001; 91(8): 1530-1542.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

607. Miller FR, Hussey D, Beeram M, Eng T, McGuff HS, Otto RA. Positron emission tomography in the management of unknown primary head and neck carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131(7): 626-629.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

608. Miller FR, Karnad AB, Eng T, Hussey DH, Stan McGuff H, Otto RA. Management of the unknown primary carcinoma: long-term follow-up on a negative PET scan and negative panendoscopy. *Head Neck* 2008; 30(1): 28-34.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

609. Minn H, Paul R, Ahonen A. Evaluation of treatment response to radiotherapy in head and neck cancer with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med* 1988; 29(9): 1521-1525.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

610. Minn H, Lapela M, Klemi PJ, Grenman R, Leskinen S, Lindholm P et al. Prediction of survival with fluorine-18-fluoro-deoxyglucose and PET in head and neck cancer. *J Nucl Med* 1997; 38(12): 1907-1911.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

611. Minovi A, Hertel A, Ural A, Hofmann E, Draf W, Bockmuehl U. Is PET superior to MRI in the pretherapeutic evaluation of head and neck squamous cell carcinoma? *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2007; 17(6): 324-328.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

612. Mittra ES, Jagaru A, Quon A, Fischbein N. PET imaging of skull base neoplasms. *PET Clinics* 2007; 2(4): 489-510.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

613. Moehler M, Dimitrakopoulou-Strauss A, Gutzler F, Raeth U, Strauss LG, Stremmel W. 18F-labeled fluorouracil positron emission tomography and the prognoses of colorectal carcinoma patients with metastases to the liver treated with 5-fluorouracil. *Cancer* 1998; 83(2): 245-253.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

614. Moeller BJ, Rana V, Cannon BA, Williams MD, Sturgis EM, Ginsberg LE et al. Prospective risk-adjusted [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography assessment of radiation response in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(15): 2509-2515.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

615. Moeller BJ, Rana V, Cannon BA, Williams MD, Sturgis EM, Ginsberg LE et al. Prospective imaging assessment of mortality risk after head-and-neck radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(3): 667-674.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

616. Mohnike W, Hör G. PET-CT-Atlas: ein interdisziplinärer Leitfaden der onkologischen PET/CT-Diagnostik. Berlin: Springer; 2006.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)



617. Monnet O, Cohen F, Lecorroller T, Vidal V, Jacquier A, Gaubert JY et al. Cervical lymph nodes [Französisch]. J Radiol 2008; 89(7-8 Pt 2): 1020-1036.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

618. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. Radiology 1998; 206(2): 475-481.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

619. Morland B. Positron emission tomography (PET): diagnostic and clinical use. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2003.

**Ausschlussgrund:** E5 (Publikationssprache entspricht nicht den Einschlusskriterien)

620. Morris GJ, Greco FA, Hainsworth JD, Engstrom PF, Scialla S, Jordan WE III et al. Cancer of unknown primary site. Semin Oncol 2010; 37(2): 71-79.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

621. Mortelet KJ, Lemmerling M, De Hemptinne B, De Vos M, De Bock G, Kunnen M. Postoperative findings following the Whipple procedure: determination of prevalence and morphologic abdominal CT features. Eur Radiol 2000; 10(1): 123-128.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

622. Mosewich RK, So EL, O'Brien TJ, Cascino GD, Sharbrough FW, Marsh WR. Factors predictive of the outcome of frontal lobe epilepsy surgery. Epilepsia 2000; 41(7): 843-849.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

623. Mosges R. New trends in head and neck imaging. Eur Arch Otorhinolaryngol 1993; 250(6): 317-326.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

624. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111(6): 1710-1717.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

625. Moya F, Gomez F, De Pedro M, Maldonado A, Melgarejo M, Gorospe E et al. Utility of metabolic imaging in oral squamous cell carcinoma (SCC) staging: experience in 30 patients. Clin Positron Imaging 2000; 3(4): 171.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

626. Mozet C, Wuttke P, Bertolini J, Horn LC, Dietz A. Zervikale und axillare Metastasen unbekanntes Ursprungs: das CUP-Syndrom. *Onkologie* 2008; 14(9): 898-907.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

627. Mukherji SK, Wolf GT. Evaluation of head and neck squamous cell carcinoma after treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24(9): 1743-1746.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

628. Munker R, Stengel A, Stabler A, Hiller E, Brehm G. Diagnostic accuracy of ultrasound and computed tomography in the staging of Hodgkin's disease: verification by laparotomy in 100 cases. *Cancer* 1995; 76(8): 1460-1466.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

629. Murakami R, Uozumi H, Hirai T, Nishimura R, Shiraishi S, Ota K et al. Impact of FDG-PET/CT imaging on nodal staging for head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(2): 377-382.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

630. Murakami R, Uozumi H, Hirai T, Nishimura R, Katsuragawa S, Shiraishi S et al. Impact of FDG-PET/CT fused imaging on tumor volume assessment of head-and-neck squamous cell carcinoma: intermethod and interobserver variations. *Acta Radiol* 2008; 49(6): 693-699.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

631. Muylle K, Castaigne C, Flamen P. <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomographic imaging: recent developments in head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2005; 17(3): 249-253.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

632. Müller A, Stratmann-Schöne D, Klose T, Leidl R. Eine Übersicht über die ökonomische Evaluation der Positronen-Emissions-Tomographie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2001; (9): 895-902.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

633. Müller F, Hentschel M, Rau B, Vlad J, Farahati J, Amthauer H et al. Responsekontrolle von Rektumkarzinomen vor und nach neoadjuvanter Therapie mit Hyperthermie durch F-18-FDG-PET. *Nuklearmedizin* 2000; (39): A74.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

634. Müller S, Tiling R, Gosau M, Pfluger T, Draenert F, Mast G. Kombinierte Positronenemissions- und Computertomographie (PET-CT) bei Kopf- und Halsmalignomen. *Dtsch Zahnärztl Z* 2005; 60(Abstracts): A95.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

635. Myers LL, Wax MK. Positron emission tomography in the evaluation of the negative neck in patients with oral cavity cancer. *J Otolaryngol* 1998; 27(6): 342-347.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

636. Myers LL, Wax MK, Nabi H, Simpson GT, Lamonica D. Positron emission tomography in the evaluation of the N0 neck. *Laryngoscope* 1998; 108(2): 232-236.

**Ausschlussgrund:** A1 (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)

637. Nabi HA, Zubeldia JM. Clinical applications of <sup>18</sup>F-FDG in oncology. *J Nucl Med Technol* 2002; 30(1): 3-9.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

638. Nahmias C, Carlson ER, Duncan LD, Blodgett TM, Kennedy J, Long MJ et al. Positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) scanning for preoperative staging of patients with oral/head and neck cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(12): 2524-2535.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

639. Nakamoto Y, Tamai K, Saga T, Higashi T, Hara T, Suga T et al. Clinical value of image fusion from MR and PET in patients with head and neck cancer. *Mol Imaging Biol* 2009; 11(1): 46-53.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

640. Nakamura M, Sano K, Kitagawa Y, Ogasawara T, Nishizawa S, Yonekura Y. Diagnostic significance of FDG-PET and argyrophilic nucleolar organizer regions (AgNORs) in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2004; 40(2): 190-198.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

641. Nakata B, Nishimura S, Ishikawa T, Ohira M, Nishino H, Kawabe J et al. Prognostic predictive value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for patients with pancreatic cancer. *Int J Oncol* 2001; 19(1): 53-58.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

642. Nam SY, Lee SW, Im KC, Kim JS, Kim SY, Choi SH et al. Early evaluation of the response to radiotherapy of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck using 18FDG-PET. *Oral Oncol* 2005; 41(4): 390-395.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

643. Nanni C, Rubello D, Castellucci P, Farsad M, Franchi R, Toso S et al. Role of 18F-FDG PET-CT imaging for the detection of an unknown primary tumour: preliminary results in 21 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(5): 589-592.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

644. Nassenstein K, Veit-Haibach P, Stergar H, Gutzeit A, Freudenberg L, Kuehl H et al. Cervical lymph node metastases of unknown origin: primary tumor detection with whole-body positron emission tomography/computed tomography. *Acta Radiol* 2007; 48(10): 1101-1108.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

645. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 115(4): 793-800.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

646. Nayak JV, Walvekar RR, Andrade RS, Daamen N, Lai SY, Argiris A et al. Deferring planned neck dissection following chemoradiation for stage IV head and neck cancer: the utility of PET-CT. *Laryngoscope* 2007; 117(12): 2129-2134.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

647. Nelson SJ. Imaging of brain tumors after therapy. *Neuroimaging Clin N Am* 1999; 9(4): 801-819.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

648. Nestle U, Weber W, Hentschel M, Grosu AL. Biological imaging in radiation therapy: role of positron emission tomography. *Phys Med Biol* 2009; 54(1): R1-R25.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

649. Netherlands Organisation for Health Research and Development. FDG-PET for avoidance of futile direct laryngoscopies under general anaesthesia with taking of biopsies in patients with suspicion on recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: project record [Online]. In: Health Technology Assessment (HTA) Database. 20.08.2005 [Zugriff am 30.03.2010]. URL:

<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=32005001085>.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

650. Neuchrist C, Formanek M. Nachsorge bei Kopf-Hals-Karzinomen. *Wien Med Wochenschr* 2008; 158(9-10): 273-277.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

651. Newbold KL, Partridge M, Cook G, Sharma B, Rhys-Evans P, Harrington KJ et al. Evaluation of the role of <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT in radiotherapy target definition in patients with head and neck cancer. *Acta Oncol* 2008; 47(7): 1229-1236.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

652. Ng SH, Joseph CTC, Chan SC, Ko SF, Wang HM, Liao CT et al. Clinical usefulness of 18F-FDG PET in nasopharyngeal carcinoma patients with questionable MRI findings for recurrence. J Nucl Med 2004; 45(10): 1669-1676.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

653. Ng SH, Yen TC, Chang JTC, Chan SC, Ko SF, Wang HM et al. Erratum: "Prospective study of [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck" (J Clin Oncol 2006; 24(27):4371-4376). J Clin Oncol 2006; 24(35): 5620.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

654. Ng SH, Chang JTC, Chan SC, Ko SF, Wang HM, Liao CT et al. Nodal metastases of nasopharyngeal carcinoma: patterns of disease on MRI and FDG PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31(8): 1073-1080.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

655. Ng SH, Yen TC, Liao CT, Chang JTC, Chan SC, Ko SF et al. 18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study of 124 patients with histologic correlation. J Nucl Med 2005; 46(7): 1136-1143.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

656. Ng SH, Yen TC, Chang JTC, Chan SC, Ko SF, Wang HM et al. Prospective study of [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. J Clin Oncol 2006; 24(27): 4371-4376.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

657. Ng SH, Ko SF, Toh CH, Chen YL. Imaging of neck metastases. Chang Gung Med J 2006; 29(2): 119-129.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

658. Ng SH, Chan SC, Yen TC, Chang JTC, Liao CT, Ko SF et al. Pretreatment evaluation of distant-site status in patients with nasopharyngeal carcinoma: accuracy of whole-body MRI at 3-Tesla and FDG-PET-CT. Eur Radiol 2009; 19(12): 2965-2976.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

659. Ng SH, Chan SC, Yen TC, Chang JTC, Liao CT, Ko SF et al. Staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT: comparison with conventional imaging work-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(1): 12-22.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

660. Nguyen BD. Sinonasal teratocarcinoma: MRI and F18-FDG-PET/CT imaging. *Ear Nose Throat J* 2010; 89(3): 106-108.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

661. Nieder C, Gregoire V, Ang KK. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(3): 727-733.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

662. Ning Xh, Meng Ql, Wang Yz, Bai Cm. Application of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diagnosis of malignant diseases. *Chin Med Sci J* 2009; 24(2): 117-121.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

663. Nishioka T, Shiga T, Shirato H, Tsukamoto E, Tsuchiya K, Kato T et al. Image fusion between 18FDG-PET and MRI/CT for radiotherapy planning of oropharyngeal and nasopharyngeal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(4): 1051-1057.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

664. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Yokoe K, Miyabe K, Ogawa T, Toyama Y et al. FDG PET as a procedure for detecting simultaneous tumours in head and neck cancer patients. *Nucl Med Commun* 2005; 26(3): 239-244.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

665. Nordman E, Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Minn H, Mantyla M. Is it possible to predict the outcome of radiation therapy of head and neck cancer? *Acta Oncol* 1990; 29(4): 521-524.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

666. North JH. PET and head and neck cancer. *Curr Surg* 2001; 58(2): 160-165.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

667. Nowak B, Di Martino E, Janicke S, Cremerius U, Adam G, Zimny M et al. Diagnostic evaluation of malignant head and neck cancer by F-18-FDG PET compared to CT/MRI. *Nucl Med (Stuttg)* 1999; 38(8): 312-318.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

668. Nuutinen J, Jyrkkio S, Lehtikainen P, Lindholm P, Minn H. Evaluation of early response to radiotherapy in head and neck cancer measured with [<sup>11</sup>C]methionine-positron emission tomography. *Radiother Oncol* 1999; 52(3): 225-232.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

669. Nuyts S. Defining the target for radiotherapy of head and neck cancer. *Cancer Imaging* 2007; 7(Spec No A): S50-S55.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

670. O'Neill JP, Moynagh M, Kavanagh E, O'Dwyer T. Prospective, blinded trial of whole-body magnetic resonance imaging versus computed tomography positron emission tomography in staging primary and recurrent cancer of the head and neck. *J Laryngol Otol* 2010; 124(12): 1274-1277.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

671. Oberender P, Zerth J. PET/CT zwischen Innovationsförderung und Mengenproblem: Petersberger Gespräch zum Aspekt der Innovationsimplementierung [Online]. 03.2006 [Zugriff am 26.03.2009]. URL: [http://www.berlin-diagnostik.de/files/3.3\\_Protokoll\\_Petersberg\\_29.01.06.pdf](http://www.berlin-diagnostik.de/files/3.3_Protokoll_Petersberg_29.01.06.pdf).

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

672. Oe A, Kawabe J, Torii K, Kawamura E, Kotani J, Hayashi T et al. Detection of local residual tumor after laryngeal cancer treatment using FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2007; 21(1): 9-13.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

673. Oettle H, Riess H. Gemcitabine in combination with 5-fluorouracil with or without folinic acid in the treatment of pancreatic cancer. *Cancer* 2002; 95(Suppl 4): 912-922.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

674. Okada J, Oonishi H, Yoshikawa K, Imaseki K, Uno K, Itami J et al. FDG-PET for the evaluation of tumor viability after anticancer therapy. *Ann Nucl Med* 1994; 8(2): 109-113.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

675. Okubo M, Nishimura Y, Nakamatsu K, Okumura M, Shibata T, Kanamori S et al. Radiation treatment planning using positron emission and computed tomography for lung and pharyngeal cancers: a multiple-threshold method for [<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxyglucose activity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(2): 350-356.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

676. Oliver C, Muthukrishnan A, Mountz J, Deeb E, Johnson J, Deleyiannis F. Interpretability of PET/CT imaging in head and neck cancer patients following composite mandibular resection and osteocutaneous free flap reconstruction. *Head Neck* 2008; 30(2): 187-193.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

677. Olivier P, Henrot P. Head and neck cancers: place of the imaging modalities [Französisch]. *Medecine Nucleaire* 2005; 29(7): 391-406.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

678. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice: the solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003; 348(25): 2535-2542.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

679. Otsuka H, Graham M, Kubo A, Nishitani H. Clinical utility of FDG PET. *J Med Invest* 2004; 51(1-2): 14-19.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

680. Otsuka H, Graham MM, Kogame M, Nishitani H. The impact of FDG-PET in the management of patients with salivary gland malignancy. *Ann Nucl Med* 2005; 19(8): 691-694.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

681. Özüiker T, Küçüköz Uzun A, Özüiker F, Özpacac T. Comparison of <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT with <sup>99m</sup>Tc-MDP bone scintigraphy for the detection of bone metastases in cancer patients. *Nucl Med Commun* 2010; 31(6): 597-603.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

682. Padovani D, Aimoni C, Zucchetta P, Paluzzi A, Pastore A. 18-FDG PET in the diagnosis of laterocervical metastases from occult carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl* 2009; 266(2): 267-271.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

683. Palazzo FS. Assessment of positron emission tomography in oncology [Spanisch]. *Prensa Med Argent* 2000; 87(10): 1024-1036.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

684. Paleri V, Zammit-Maempel I. Pretreatment Positron Emission Tomography with [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxyglucose for head and neck squamous cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(28): e515.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)



685. Pantvaidya GH, Agarwal JP, Deshpande MS, Rangarajan V, Singh V, Kakade A et al. PET-CT in recurrent head neck cancers: a study to evaluate impact on patient management. *J Surg Oncol* 2009; 100(5): 401-403.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

686. Partridge S, Timothy A, O'Doherty MJ, Hain SF, Rankin S, Mikhaeel G. 2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pretreatment staging of Hodgkin's disease: influence on patient management in a single institution. *Ann Oncol* 2000; 11(10): 1273-1279.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

687. Pasamontes Pingarron JA, Cabrera Martin MN, Carreras Delgado JL, Scola Yurrita B, Calvo Manuel F, Perez Castejon MJ. Impact of FDG-PET in therapeutic management of patients with suspected recurrence of head and neck cancer [Spanisch]. *Rev Esp Med Nucl* 2006; 25(5): 294-300.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

688. Pasamontes Pingarron JA, Cabrera Martin MN, Delgado-Bolton RC, Fernandez Perez C, Carreras Delgado JL, Scola Yurrita B. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of <sup>18</sup>F-FDG PET in suspected recurrent head and neck cancer [Spanisch]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008; 59(4): 190-197.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

689. Passero VA, Branstetter BF, Shuai Y, Heron DE, Gibson MK, Lai SY et al. Response assessment by combined PET-CT scan versus CT scan alone using RECIST in patients with locally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Ann Oncol* 2010; 21(11): 2278-2283.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

690. Patelli M, Agli LL, Poletti V, Trisolini R, Cancellieri A, Lacava N et al. Role of fiberoptic transbronchial needle aspiration in the staging of N2 disease due to non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002; 73(2): 407-411.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

691. Paulino AC, Thorstad WL, Fox T. Role of fusion in radiotherapy treatment planning. *Semin Nucl Med* 2003; 33(3): 238-243.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

692. Paulino AC, Koshy M, Howell R, Schuster D, Davis LW. Comparison of CT- and FDG-PET-defined gross tumor volume in intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(5): 1385-1392.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

693. Paulsen F, Scheiderbauer J, Eschmann SM, Brechtel K, Klein M, Pfannenbergs C et al. First experiences of radiation treatment planning with PET/CT. *Strahlenther Onkol* 2006; 182(7): 369-375.  
**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

694. Paulus P. Clinical interest of FDG-PET in head and neck cancers [Französisch]. *Nucl Med (Stuttg)* 2001; 25(6): 315-323.  
**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

695. Pelosi E, Pennone M, Deandreis D, Douroukas A, Mancini M, Bisi G. Role of whole body positron emission tomography/computed tomography scan with 18F-fluorodeoxyglucose in patients with biopsy proven tumor metastases from unknown primary site. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 50(1): 15-22.  
**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

696. Peng N, Yen S, Liu W, Tsay D, Liu R. Evaluation of the effect of radiation therapy to nasopharyngeal carcinoma by positron emission tomography with 2-[F-18]Fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(2): 51-56.  
**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

697. Pentenero M, Cistaro A, Brusa M, Ferraris MM, Pezzuto C, Carnino R et al. Accuracy of 18F-FDG-PET/CT for staging of oral squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol* 2008; 30(11): 1488-1496.  
**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

698. Perani D, Bressi S, Testa D, Grassi F, Cortelli P, Gentrini S et al. Clinical/ metabolic correlations in multiple system atrophy: a fludeoxyglucose F 18 positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 1995; 52(2): 179-185.  
**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

699. Perez CA, Bradley J, Chao CKS, Grigsby PW, Mutic S, Malyapa R. Functional imaging in treatment planning in radiation therapy: a review. *Rays* 2002; 27(3): 157-173.  
**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

700. Perie S, Hugentobler A, Susini B, Balogova S, Grahek D, Kerrou K et al. Impact of FDG-PET to detect recurrence of head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137(4): 647-653.  
**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

701. PET-NECK Protocol Development Group. A multi-centre randomised phase III trial comparing PET-CT guided watch and wait policy versus planned neck dissection for the management of locally advanced (N2/N3) nodal metastases in patients with head and neck squamous cancer: PET-NECK

clinical protocol; version 4.0 [Online]. 05.08.2008 [Zugriff am 03.05.2010]. URL:  
<http://www.hta.ac.uk/project/1609.asp>.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

702. PET Diagnose Zentrum, PET e.V. PET/CT als therapiesteuerndes Instrument in der onkologischen Diagnostik: Dokumentation des 4. medizinisch-wissenschaftlichen Symposiums 17.Mai 2006, Berlin [Online]. 2006 [Zugriff am 26.03.2009]. URL:  
<http://www.petev.de/PDF/symposium17052006.pdf>.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

703. Petrou M, Mukherji SK. Extracranial head and neck neoplasms: role of imaging. *Cancer Treat Res* 2008; 143: 93-117.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

704. Pfluger T, Vollmar C, Porn U, Schmid R, Dresel S, Leinsinger G et al. Kombinierte PET/MRT-Diagnostik bei zerebralen und pädiatrischen Fragestellungen. *Der Nuklearmediziner* 2002; 25(2): 122-128.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

705. Philpott GW, Schwarz SW, Anderson CJ, Dehdashti F, Connett JM, Zinn KR et al. Radioimmuno PET: detection of colorectal carcinoma with positron-emitting copper-64-labeled monoclonal antibody. *J Nucl Med* 1995; 36(10): 1818-1824.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

706. Piao Y, Bold B, Tayier A, Ishida R, Omura K, Okada N et al. Evaluation of 18F-FDG PET/CT for diagnosing cervical nodal metastases in patients with oral cavity or oropharynx carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 108(6): 933-938.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

707. Piekarski JD, Ala Eddine C. Imaging of the post-irradiation larynx for laryngeal and hypopharyngeal carcinomas [Französisch]. *J Radiol* 2008; 89(7-8 Pt 2): 1013-1019.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

708. Pieterman RM, Van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000; 343(4): 254-261.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

709. Pirich C, Schwaiger M. The clinical role of positron emission tomography in management of the cardiac patient. *Rev Port Cardiol* 2000; 19(Suppl 1): 89-100.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

710. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83(1): 18-29.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

711. Plein S, Sivanathan AM. The role of positron emission tomography in cardiology. *Radiography* 2001; 7(1): 11-20.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

712. Plotkin M, Amthauer H, Merschhemke M, Lüdemann L, Ruf J, Gutberlet M et al. Use of statistical parametric mapping for evaluation of 18F-FDG-PET studies in frontal lobe epilepsy. *Nuklearmedizin* 2003; 42(5): 190-196.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

713. Poch Broto J, Carreras Delgado JL. Positron emission tomography in carcinomas of the head and neck [Spanisch]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1997; 48(6): 423-428.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

714. Podoloff DA. PET/CT and occult primary tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7(3): 239-244.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

715. Poeppel TD, Krause BJ, Heusner TA, Boy C, Bockisch A, Antoch G. PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies. *Eur J Radiol* 2009; 70(3): 382-392.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

716. Poncelet AJ, Lonnew M, Coche E, Weynand B, Noirhomme P. PET-FDG scan enhances but does not replace preoperative surgical staging in non-small cell lung carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20(3): 468-475.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

717. Ponchon T, Pilleul F. Diagnostic ERCP. *Endoscopy* 2002; 34(1): 29-42.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

718. Popperl G, Lang S, Dagdelen O, Jager L, Tiling R, Hahn K et al. Korrelation von FDG-PET und MRT/CT mit der Histopathologie in Primärdiagnostik, Lymphknotenstaging und Rezidivdiagnostik von Kopf-Hals-Tumoren. *Rofo* 2002; 174(6): 714-720.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

719. Porceddu SV, Jarmolowski E, Hicks RJ, Ware R, Weih L, Rischin D et al. Utility of positron emission tomography for the detection of disease in residual neck nodes after (chemo)radiotherapy in head and neck cancer. *Head Neck* 2005; 27(3): 175-181.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

720. Porceddu SV, Burmeister BH, Hicks RJ. Role of functional imaging in head and neck squamous cell carcinoma: fluorodeoxyglucose positron emission tomography and beyond. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22(6): 1221-1238.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

721. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hoersch D, Fanti S, Baum RP. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(1): 67-77.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

722. Prauer HW, Weber WA, Romer W, Treumann T, Ziegler SI, Schwaiger M. Controlled prospective study of positron emission tomography using the glucose analogue 18f fluorodeoxyglucose in the evaluation of pulmonary nodules. *Br J Surg* 1998; 85(11): 1506-1511.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

723. Price T, Pickles J. Synchronous bilateral tonsillar carcinoma: role of fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scanning in detecting occult primary tumours in metastatic nodal disease of the head and neck. *J Laryngol Otol* 2006; 120(4): 334-337.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

724. Queneau M, Tourdias T, Guyot M, Houliat T, Allard M, Fernandez P. Impact of additional cervical dedicated <sup>18</sup>F-FDG-PET-CT on the management of head and neck squamous cell carcinoma [Französisch]. *Medecine Nucleaire* 2008; 32(9): 473-481.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

725. Quesada JL, Alcalde JM, Garcia-Velloso MJ, Cervera-Paz FJ, Garcia-Tapia R. Positron-emission tomography (PET) in the diagnosis of malignancy, recurrence, and staging in patients with head and neck tumors [Spanisch]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000; 51(7): 629-633.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

726. Quon A, Fischbein NJ, McDougall IR, Le QT, Loo BW Jr, Pinto H et al. Clinical role of 18F-FDG PET/CT in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck and thyroid carcinoma. *Nucl Med (Stuttg)* 2007; 48(Suppl 1): 58S-67S.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

727. Rades D, Kuhnel G, Wildfang I, Borner AR, Schmoll HJ, Knapp W. Localised disease in cancer of unknown primary (CUP): the value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. *Ann Oncol* 2001; 12(11): 1605-1609.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

728. Rades D, Kuhnel G, Wildfang I, Borner AR, Knapp W, Karstens JH. Bedeutung der Positronenemissionstomographie (PET) für die Behandlung von Patienten mit unbekanntem Primärtumor (CUP). *Strahlenther Onkol* 2001; 177(10): 525-529.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

729. Rades D. Bildgebende Diagnostik beim CUP-Syndrom: unter besonderer Berücksichtigung der Positronenemissionstomographie. *Onkologie* 2008; 14(9): 879-891.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

730. Rahn AN, Baum RP, Adamietz IA, Adams S, Sengupta S, Mose S et al. Stellenwert der <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie in der Radiotherapieplanung von Kopf-Hals-Tumoren. *Strahlenther Onkol* 1998; 174(7): 358-364.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

731. Rajendran J. Positron emission tomography in head and neck cancer. *Appl Radiol* 2003; 32(6): 9-12.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

732. Rajendran JG, Mankoff DA, O'Sullivan F, Peterson LM, Schwartz DL, Conrad EU et al. Hypoxia and glucose metabolism in malignant tumors: evaluation by [<sup>18</sup>F]fluoromisonidazole and [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Clin Cancer Res* 2004; 10(7): 2245-2252.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

733. Rajendran JG, Schwartz DL, O'Sullivan J, Peterson LM, Ng P, Scharnhorst J et al. Tumor hypoxia imaging with [F-18] fluoromisonidazole positron emission tomography in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(18): 5435-5441.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

734. Rajendran JG, Hendrickson KRG, Spence AM, Muzi M, Krohn KA, Mankoff DA. Hypoxia imaging-directed radiation treatment planning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(Suppl 1): 44-53.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

735. Rankin SC. Imaging of malignant sinus tumours. *Imaging* 2003; 15(3): 127-140.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

736. Rankin SC. PET in face and neck tumours. *Cancer Imaging* 2006; 6: S89-S95.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

737. Rasey JS, Koh WJ, Evans ML, Peterson LM, Lewellen TK, Graham MM et al. Quantifying regional hypoxia in human tumors with positron emission tomography of [18F]fluoromisonidazole: a pretherapy study of 37 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36(2): 417-428.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

738. Rau FC, Weber W, Daum S, Herz M, Wester HJ, Krueger A et al. 18F-fluoroethyl-L-tyrosin (FET): a specific tracer for differentiation of tumor and infiltration. *J Nucl Med* 2000; 41(Suppl): 114.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

739. Rege S, Safa AA, Chaiken L, Hoh C, Juillard G, Withers HR. Positron emission tomography: an independent indicator of radiocurability in head and neck carcinomas. *J Clin Oncol* 2000; 23(2): 164-169.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

740. Rege SD, Chaiken L, Hoh CK, Choi Y, Lufkin R, Anzai Y et al. Change induced by radiation therapy in FDG uptake in normal and malignant structures of the head and neck: quantitation with PET. *Radiology* 1993; 189(3): 807-812.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

741. Regelink G, Brouwer J, De Bree R, Pruim J, Van der Laan BFAM, Vaalburg W et al. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(8): 1024-1030.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

742. Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS, Chen K, Bandy D, Minoshima S et al. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med* 1996; 334(12): 752-758.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

743. Reinhardt MJ, Kensy J, Frohmann JP, Willkomm P, Reinhold U, Grünwald F et al. Value of tumour marker S-100B in melanoma patients: a comparison to 18F-FDG PET and clinical data. *Nuklearmedizin* 2002; 41(3): 143-147.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

744. Reisser C, Haberkorn U, Strauss LG. PET in der Tumordiagnostik im Kopf-Hals-Bereich. Laryngorhinootologie 1991; 70(4): 214-217.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

745. Reisser C, Haberkorn U, Strauss LG. Stoffwechselfeldiagnostik bei HNO-Tumoren: eine PET-Studie. HNO 1992; 40(6): 225-231.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

746. Reisser C, Haberkorn U, Strauss LG. The relevance of positron emission tomography for the diagnosis and treatment of head and neck tumors. J Otolaryngol 1993; 22(4): 231-238.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

747. Reske SN, Bares R, Bull U, Guhlmann A, Moser E, Wannemacher MF. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. Nucl Med (Stuttg) 1996; 35(2): 42-52.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

748. Reske SN, Grillenberger KG, Glatting G, Port M, Hildebrandt M, Gansauge F et al. Overexpression of glucose transporter 1 and increased FDG uptake in pancreatic carcinoma. J Nucl Med 1997; 38(9): 1344-1348.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

749. Reske SN. Aktueller Stand der Positronen-Emissions-Tomographie in der Diagnostik abdomineller Tumoren. Schweiz Rundsch Med Prax 1999; 88(3): 52-54.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

750. 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.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

751. Reske SN, Dankerl A, Glatting G, Mottaghy FM, Blumstein NM. Stellenwert der PET bei Kopf-Hals-Tumoren. Laryngorhinootologie 2004; 83(6): 391-406.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

752. Riegel AC, Berson AM, Destian S, Ng T, Tena LB, Mitnick RJ et al. Variability of gross tumor volume delineation in head-and-neck cancer using CT and PET/CT fusion. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65(3): 726-732.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)



753. Rinne D, Baum RP, Hor G, Kaufmann R. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. *Cancer* 1998; 82(9): 1664-1671.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

754. Rischin D, Hicks RJ, Fisher R, Binns D, Corry J, Porceddu S et al. Prognostic significance of [ $^{18}\text{F}$ ]-misonidazole positron emission tomography-detected tumor hypoxia in patients with advanced head and neck cancer randomly assigned to chemoradiation with or without tirapazamine: a substudy of Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2098-2104.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

755. Rischin D, Fisher R, Peters L, Corry J, Hicks R. Hypoxia in head and neck cancer: studies with hypoxic positron emission tomography imaging and hypoxic cytotoxins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(2 Suppl): S61-S63.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

756. Rodel R, Straehler-Pohl HJ, Palmedo H, Reichmann K, Jaeger U, Reinhardt MJ et al. PET-CT-Bildgebung bei Kopf-Hals-Tumoren. *Radiologe* 2004; 44(11): 1055-1059.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

757. Rodrigues RS, Bozza FA, Christian PE, Hoffman JM, Butterfield RI, Christensen CR et al. Comparison of whole-body PET/CT, dedicated high-resolution head and neck PET/CT, and contrast-enhanced CT in preoperative staging of clinically M0 squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Nucl Med* 2009; 50(8): 1205-1213.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

758. Roh JL, Yeo NK, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH et al. Utility of 2- $^{18}\text{F}$  fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging in the preoperative staging of head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2007; 43(9): 887-893.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

759. Roh JL, Ryu CH, Choi SH, Kim JS, Lee JH, Cho KJ et al. Clinical utility of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET for patients with salivary gland malignancies. *J Nucl Med* 2007; 48(2): 240-246.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

760. Roh JL, Pae KH, Choi SH, Kim JS, Lee S, Kim SB et al. 2- $^{18}\text{F}$ -Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography as guidance for primary treatment in patients with advanced-stage resectable squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(6): 790-795.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

761. Roh JL, Moon BJ, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH et al. Use of f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with rare head and neck cancers. Clin Exp Otorhinolaryngol 2008; 1(2): 103-109.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

762. Roh JL, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, Nam SY et al. Utility of combined <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography in patients with cervical metastases from unknown primary tumors. Oral Onc 2009; 45(3): 218-224.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

763. Rosemurgy AS, Serafini FM. New directions in systemic therapy of pancreatic cancer. Cancer Control 2000; 7(5): 437-451.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

764. Rothschild S, Studer G, Seifert B, Huguenin P, Glanzmann C, Davis JB et al. PET/CT staging followed by Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT) improves treatment outcome of locally advanced pharyngeal carcinoma: a matched-pair comparison. Radiat Oncol 2007; 2: 22.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

765. Rubello D, Nanni C, Rampin L, Gross MD, Al-Nahhas A, Fanti S. Paediatric oncology: role of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computerized tomography. Journal of Organ Dysfunction 2007; 3(1): 55-63.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

766. Ruers TJ, Langenhoff BS, Neeleman N, Jager GJ, Strijk S, Wobbes T et al. Value of positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. J Clin Oncol 2002; 20(2): 388-395.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

767. Ruhlmann J, Schomburg A, Bender H, Oehr P, Robertz-Vaupel GM, Vaupel H et al. Fluorodeoxyglucose whole-body positron emission tomography in colorectal cancer patients studied in routine daily practice. Dis Colon Rectum 1997; 40(10): 1195-1204.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

768. Ruhlmann J, Oehr P, Biersack HJ. PET in der Onkologie. Berlin: Springer; 1998.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

769. Rumboldt Z, Gordon L, Bonsall R, Ackermann S. Imaging in head and neck cancer. Curr Treat Options Oncol 2006; 7(1): 23-34.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

770. Rumboldt Z, Day TA, Michel M. Imaging of oral cavity cancer. *Oral Oncol* 2006; 42(9): 854-865.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

771. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer* 2004; 101(11): 2641-2649.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

772. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of PET-CT fusion in head and neck cancer. *Oncology (Williston)* 2005; 19(2): 241-246.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

773. Ryu JS, Choi NC, Fischman AJ, Lynch TJ, Mathisen DJ. FDG-PET in staging and restaging non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: correlation with histopathology. *Lung Cancer* 2002; 35(2): 179-187.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

774. Ryvlin P, Philippon B, Cinotti L, Froment JC, Le Bars D, Mauguiere F. Functional neuroimaging strategy in temporal lobe epilepsy: a comparative study of 18FDG-PET and 99mTc-HMPAO-SPECT. *Ann Neurol* 1992; 31(6): 650-656.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

775. Safa AA, Tran LM, Rege S, Brown CV, Mandelkern MA, Wang MB et al. The role of positron emission tomography in occult primary head and neck cancers. *Cancer J Sci Am* 1999; 5(4): 214-218.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

776. Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, Beger HG. Prognostic value of CA 19-9 serum course in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1998; 45(19): 253-259.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

777. Sakamoto H, Nakai Y, Ohashi Y, Matsuda M, Sakashita T, Nasako Y et al. Monitoring of response to radiotherapy with fluorine-18 deoxyglucose PET of head and neck squamous cell carcinomas. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998; 538: 254-260.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

778. Salaun PY, Abgral R, Querellou S, Couturier O, Valette G, Bizais Y et al. Does 18fluoro-fluorodeoxyglucose positron emission tomography improve recurrence detection in patients treated for head and neck squamous cell carcinoma with negative clinical follow-up? *Head Neck* 2007; 29(12): 1115-1120.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

779. Sanchez Lopez JD, Valencia Laseca E, Muros de Fuentes MA, Ilamas Elvira JL, Ruiz Lopez JM, Concha Lopez A. Usefulness of positron emission tomography (PET) and sentinel node biopsy (CNB) to determine the NO cervical stage of oropharyngeal epidermoid carcinoma [Spanisch]. *Oncologia* 2004; 27(8): 41-44.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

780. Saunders CA, Dussek JE, O'Doherty MJ, Maisey MN. Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(3): 790-797.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

781. Savic I, Thorell JO, Roland P. 11C-flumazenil positron emission tomography visualizes frontal epileptogenic regions. *Epilepsia* 1995; 36(12): 1225-1232.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

782. Sazon DA, Santiago SM, Soo Hoo GW, Khonsary A, Brown C, Mandelkern M et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the detection and staging of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(1): 417-421.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

783. Scarfone C, Lavelly WC, Cmelak AJ, Delbeke D, Martin WH, Billheimer D et al. Prospective feasibility trial of radiotherapy target definition for head and neck cancer using 3-dimensional PET and CT imaging. *J Nucl Med* 2004; 45(4): 543-552.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

784. Schäfers M. Methoden und klinische Anwendung der Nuklearkardiologie: Positionsbericht. *Nuklearmedizin* 2002; 41(1): 3-13.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

785. Schechter NR, Gillenwater AM, Byers RM, Garden AS, Morrison WH, Nguyen LN et al. Can positron emission tomography improve the quality of care for head-and-neck cancer patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(1): 4-9.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

786. Schiepers C, Penninckx F, De Vadder N, Merckx E, Mortelmans L, Bormans G et al. Contribution of PET in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with conventional imaging. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21(5): 517-522.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

787. Schinagl DAX, Hoffmann AL, Vogel WV, Van Dalen JA, Verstappen SMM, Oyen WJG et al. Can FDG-PET assist in radiotherapy target volume definition of metastatic lymph nodes in head-and-neck cancer? *Radiother Oncol* 2009; 91(1): 95-100.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

788. Schipper JH, Schrader M, Arweiler D, Müller S, Sciuk J. Die Positronenemissionstomographie zur Primärtumorsuche bei Halslymphknotenmetastasen mit unbekanntem Primärtumor. *HNO* 1996; 44(5): 254-257.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

789. Schlag P, Lehner B, Strauss LG, Georgi P, Herfarth C. Scar or recurrent rectal cancer: positron emission tomography is more helpful for diagnosis than immunoscintigraphy. *Arch Surg* 1989; 124(2): 197-200.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

790. Schlag PM, Amthauer H, Stroszczyński C, Felix R. Einfluss der Positronenemissionstomographie auf die chirurgische Therapieplanung beim colorectalen Rezidivtumor. *Chirurg* 2001; 72(9): 995-1002.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

791. Schmid DT, Stoeckli SJ, Bandhauer F, Huguenin P, Schmid S, Von Schulthess GK et al. Impact of positron emission tomography on the initial staging and therapy in locoregional advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2003; 113(5): 888-891.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

792. Schmidt S, Nestle U, Walter K, Licht N, Ukena D, Schnabel K et al. Optimierung der Bestrahlungsplanung beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) mit Hilfe von 18FDG-PET. *Nuklearmedizin* 2002; 41(5): 217-220.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

793. Schoder H, Campisi R, Ohtake T, Hoh CK, Moon DH, Czernin J et al. Blood flow-metabolism imaging with positron emission tomography in patients with diabetes mellitus for the assessment of reversible left ventricular contractile dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(5): 1328-1337.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

794. Schoder H, Yeung HWD. Positron emission imaging of head and neck cancer, including thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med* 2004; 34(3): 180-197.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

795. Schoder H, Yeung HWD, Gonen M, Kraus D, Larson SM. Head and neck cancer: clinical usefulness and accuracy of PET/CT image fusion. *Radiology* 2004; 231(1): 65-72.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

796. Schoder H, Carlson DL, Kraus DH, Stambuk HE, Gonen M, Erdi YE et al. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for detecting nodal metastases in patients with oral cancer staged N0 by clinical examination and CT/MRI. *J Nucl Med* 2006; 47(5): 755-762.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

797. Schöder H, Fury M, Lee N, Kraus D. PET monitoring of therapy response in head and neck squamous cell carcinoma. *J Nucl Med* 2009; 50(Suppl 1): 74S-88S.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

798. Schönberger J, Eilles C. Stellenwert der Koinzidenz-Gammakamera-PET bei Tumoren des Thorax und Abdomens sowie Wertigkeit in der Vitalitätsdiagnostik des Herzens. *Der Nuklearmediziner* 2001; 24(4): 159-174.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

799. Schwartz DL, Rajendran J, Yueh B, Coltrera M, Anzai Y, Krohn K et al. Staging of head and neck squamous cell cancer with extended-field FDG-PET. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(11): 1173-1178.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

800. Schwartz DL, Rajendran J, Yueh B, Coltrera MD, Leblanc M, Eary J et al. FDG-PET prediction of head and neck squamous cell cancer outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130(12): 1361-1367.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

801. Schwartz DL, Ford E, Rajendran J, Yueh B, Coltrera MD, Virgin J et al. FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(1): 129-136.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

802. Schwartz DL, Ford EC, Rajendran J, Yueh B, Coltrera MD, Virgin J et al. FDG-PET/CT-guided intensity modulated head and neck radiotherapy: a pilot investigation. *Head Neck* 2005; 27(6): 478-487.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

803. Schwarz A, Kuwert T. Klinische Wertigkeit der PET in der Neuromedizin. *Der Nuklearmediziner* 2000; 23(3): 153-160.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

804. Scott AM. Current status of positron emission tomography in oncology. *Intern Med J* 2001; 31(1): 27-36.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

805. Scott AM, Gunawardana DH, Bartholomeusz D, Ramshaw JE, Lin P. PET changes management and improves prognostic stratification in patients with head and neck cancer: results of a multicenter prospective study. *J Nucl Med* 2008; 49(10): 1593-1600.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

806. Scott WJ, Gobar LS, Terry JD, Dewan NA, Sunderland JJ. Mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer: a prospective comparison of computed tomography and positron emission tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111(3): 642-648.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

807. Scott WJ, Shepherd J, Gambhir SS. Cost-effectiveness of FDG-PET for staging non-small cell lung cancer: a decision analysis. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(6): 1876-1885.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

808. Seifert E, Schadel A, Haberkorn U, Strauss LG. Die Beurteilung der Effektivität einer Chemotherapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren mittels Positronenemissionstomographie (PET). *HNO* 1992; 40(3): 90-93.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

809. Seitz O, Chambron-Pinho N, Middendorp M, Sader R, Mack M, Vogl TJ et al. <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose-PET/CT to evaluate tumor, nodal disease, and gross tumor volume of oropharyngeal and oral cavity cancer: comparison with MR imaging and validation with surgical specimen. *Neuroradiology* 2009; 51(10): 677-686.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

810. Senft A, De Bree R, Golding RP, Comans EF, Van Waesberghe JH, Kuik JD et al. Interobserver variability in chest CT and whole body FDG-PET screening for distant metastases in head and neck cancer patients. *Mol Imaging Biol* 09.06.2010 [Epub ahead of print] .

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

811. Senft A, De Bree R, Hoekstra OS, Kuik DJ, Golding RP, Oyen WJG et al. Screening for distant metastases in head and neck cancer patients by chest CT or whole body FDG-PET: a prospective multicenter trial. *Radiother Oncol* 2008; 87(2): 221-229.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

812. Seol YM, Kwon BR, Song MK, Choi YJ, Shin HJ, Chung JS et al. Measurement of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with head and neck cancer treated by chemoradiation therapy. *Acta Oncol* 2010; 49(2): 201-208.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

813. Seve P, Stankovic K, Charhon A, Broussolle C. Carcinoma of unknown primary site [Französisch]. *Rev Med Interne* 2006; 27(7): 532-545.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

814. Seve P, Billotey C, Broussolle C, Dumontet C, Mackey JR. The role of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 2007; 109(2): 292-299.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

815. Shah GV, Wong KK, Gandhi D, Parmar H, Mukherji SK. Squamous cell carcinoma: initial diagnosis and staging with PET/CT. *PET Clinics* 2007; 2(4): 469-480.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

816. Shah GV, Wesolowski JR, Ansari SA, Mukherji SK. New directions in head and neck imaging. *J Surg Oncol* 2008; 97(8): 644-648.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

817. Sheikholeslam-zadeh R, Choufani G, Goldman S, Hassid S. Unknown primary detected by FDG-PET: a review of the present indications of FDG-PET in head and neck cancers. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2002; 56(1): 77-82.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

818. Shintani SA, Foote RL, Lowe VJ, Brown PD, Garces YI, Kasperbauer JL. Utility of PET/CT imaging performed early after surgical resection in the adjuvant treatment planning for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(2): 322-329.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)



819. Shipchandler TZ, Lorenz RR. Unilateral submandibular gland aplasia masquerading as cancer nodal metastasis. *Am J Otolaryngol* 2008; 29(6): 432-434.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

820. Shojaku H, Fujisaka M, Yasumura S, Ishida M, Tsubota M, Nishida H et al. Positron emission tomography for predicting malignancy of sinonasal inverted papilloma. *Clin Nucl Med* 2007; 32(4): 275-278.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

821. Shon IH, O'Doherty MJ, Maisey MN. Positron emission tomography in lung cancer. *Semin Nucl Med* 2002; 32(4): 240-271.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

822. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003; 123(Suppl 1): 147-156.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

823. Simo M, Lomena F, Setoain J, Perez G, Castellucci P, Costansa JM et al. FDG-PET improves the management of patients with suspected recurrence of colorectal cancer. *Nucl Med Commun* 2002; 23(10): 975-982.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

824. Slevin NJ, Collins CD, Hastings DL, Waller ML, Johnson RJ, Cowan RA et al. The diagnostic value of positron emission tomography (PET) with radiolabelled fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) in head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 1999; 113(6): 548-554.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

825. Souvatzoglou M, Grosu AL, Roper B, Krause BJ, Beck R, Reischl G et al. Tumour hypoxia imaging with [<sup>18</sup>F]FAZA PET in head and neck cancer patients: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(10): 1566-1575.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

826. Soyer P, Bluemke DA, Hruban RH, Sitzmann JV, Fishman EK. Hepatic metastases from colorectal cancer: detection and false-positive findings with helical CT during arterial portography. *Radiology* 1994; 193(1): 71-74.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

827. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose (18F FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is 18F-FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods. *J Clin Oncol* 2001; 19(2): 414-419.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

828. Staak JO, Dietlein M, Engert A, Weihrauch MR, Schomacker K, Fischer T et al. Nuklearmedizinische Aspekte in der Diagnostik und Therapie des Hodgkin-Lymphoms. *Nuklearmedizin* 2003; 42(1): 19-24.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

829. Stahl A, Dzewas B, Schwaiger M, Weber WA. Excretion of FDG into saliva and its significance for PET imaging. *Nuklearmedizin* 2002; 41(5): 214-216.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

830. Staib L, Schirrmeister H, Reske SN, Beger HG. Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent colorectal cancer a contribution to surgical decision making. *Am J Surg* 2000; 180(1): 1-5.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

831. Stefan H, Pawlik G, Bocher-Schwarz HG, Biersack HJ, Burr W, Penin H et al. Functional and morphological abnormalities in temporal lobe epilepsy: a comparison of interictal and ictal EEG, CT, MRI, SPECT and PET. *J Neurol* 1987; 234(6): 377-384.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

832. Stefan H, Quesnay LF, Fiestel H, Schüler P, Weis M, Rummel C et al. Presurgical evaluation in frontal lobe epilepsy: a multimethodological approach. In: Jasper HH (Ed). *Epilepsy and the functional anatomy of the frontal lobe*. New York: Raven Press; 1995

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

833. Steinert HC, Huch Boni RA, Buck A, Boni R, Berthold T, Marincek B et al. Malignant melanoma: staging with whole-body positron emission tomography and 2-F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995; 195(3): 705-709.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

834. Steinert HC, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, Von Schulthess GK et al. Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1997; 202(2): 441-446.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

835. Steinert HC, Von Schulthess GK, Reuland P. A metaanalysis of the literature of malignant melanoma with whole-body FDG-PET. *J Nucl Med* 2001; (42): P307.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

836. Stoeckli SJ, Steinert H, Pfaltz M, Schmid S. Is there a role for positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in the initial staging of nodal negative oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2002; 24(4): 345-349.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

837. Stoeckli SJ, Mosna-Firlejczyk K, Goerres GW. Lymph node metastasis of squamous cell carcinoma from an unknown primary: impact of positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(3): 411-416.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

838. Stokkel MP, Ten Broek FW, Van Rijk PP. The role of FDG PET in the clinical management of head and neck cancer. *Oral Oncol* 1998; 34(6): 466-471.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

839. Stokkel MP, Draisma A, Pauwels EK. Positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology; part IIIb: therapy response monitoring in colorectal and lung tumours, head and neck cancer, hepatocellular carcinoma and sarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127(5): 278-285.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

840. Stofffuss JC, Glatting G, Friess H, Kocher F, Berger HG, Reske SN. 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET in detection of pancreatic cancer: value of quantitative image interpretation. *Radiology* 1995; 195(2): 339-344.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

841. Strahlenschutzkommission. Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als effizientes, dosissparendes Diagnoseverfahren: Empfehlung der Strahlenschutzkommission [Online]. 2003 [Zugriff am 01.08.2006]. URL: <http://www.ssk.de/werke/volltext/2003/ssk0304.pdf>.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

842. Strahlenschutzkommission. Strahlenschutz bei der Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie/Computer-Tomographie (PET/CT): Stellungnahme der Strahlenschutzkommission [Online]. 12.2005 [Zugriff am 01.08.2006]. URL: <http://www.ssk.de/werke/volltext/2005/ssk0513.pdf>.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

843. Strasberg SM, Dehdashti F, Siegel BA, Drebin JA, Linehan D. Survival of patients evaluated by FDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a prospective database study. *Ann Surg* 2001; 233(3): 293-299.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

844. Strauss LG. Sensitivity and specificity of positron emission tomography (PET) for the diagnosis of lymph node metastases. *Recent Results Cancer Res* 2000; 157: 12-19.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

845. Strauss LG, Dimitrakopoulou-Strauss A. The role of PET in head and neck cancer. *Hell J Nucl Med* 2008; 11(1): 6-11.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

846. Strobel K, Haerle SK, Stoeckli SJ, Schrank M, Soyka JD, Veit-Haibach P et al. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): detection of synchronous primaries with <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(6): 919-927.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

847. Stroszczyński C, Amthauer H, Hosten N, Mapara M, Ricke J, Jochens R et al. Einsatz der Ga-67-SPECT bei Patienten mit malignen Lymphomen nach primärer Chemotherapie für die weitere Therapieplanung: Vergleich mit einem Spiral-CT. *Rofo* 1997; 167(5): 458-466.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

848. Stroszczyński C, Oellinger J, Hosten N, Spahn G, Amthauer H, Ricke J et al. Staging and monitoring of malignant lymphoma of the bone: Comparison of <sup>67</sup>Ga scintigraphy and MRI. *J Nucl Med* 1999; 40(3): 387-393.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

849. Stuckensen T, Kovacs AF, Adams S, Baum RP. Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI. *J Craniomaxillofac Surg* 2000; 28(6): 319-324.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

850. Suarez Fernandez JP, Maldonado Suarez A, Dominguez Grande ML, Serna Macias JA, Kostvinseva O, Ordovas Oromendia A et al. Positron emission tomography (PET) in oncological clinical practice [Spanisch]. *Oncologia* 2004; 27(8): 15-25.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

851. Suarez Fernandez JP, Maldonado Suarez A, Dominguez Grande ML, Santos Ortega M, Rodriguez Villalba S, Garcia Camanaque L et al. Positron emission tomography (PET) imaging in head and neck cancer [Spanisch]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2004; 55(7): 303-309.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

852. Subramaniam RM, Lowe VJ. Squamous cell carcinoma: restaging and response to therapy. *PET Clinics* 2007; 2(4): 481-487.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

853. Subramaniam RM, Truong M, Peller P, Sakai O, Mercier G. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography imaging of head and neck squamous cell cancer. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31(4): 598-604.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

854. Sun A, Sorensen J, Karlsson M, Turesson I, Langstrom B, Nilsson P et al. 1-[<sup>11</sup>C]-acetate PET imaging in head and neck cancer: a comparison with <sup>18</sup>F-FDG-PET: implications for staging and radiotherapy planning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(5): 651-657.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

855. Suzuki H, Hasegawa Y, Terada A, Hyodo I, Nakashima T, Nishio M et al. FDG-PET predicts survival and distant metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2008; 45(7): 569-573.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

856. Suzuki H, Fukuyama R, Hasegawa Y, Tamaki T, Nishio M, Nakashima T et al. Tumor thickness, depth of invasion, and Bcl-2 expression are correlated with FDG-uptake in oral squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2009; 45(10): 891-897.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

857. Suzuki K, Nishioka T, Homma A, Tsuchiya K, Yasuda M, Aoyama H et al. Value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography before radiotherapy for head and neck cancer: does the standardized uptake value predict treatment outcome? *Jpn J Radiol* 2009; 27(6): 237-242.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

858. Tada M, Komatsu Y, Kawabe T, Sasahira N, Isayama H, Toda N et al. Quantitative analysis of K-ras gene mutation in pancreatic tissue obtained by endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration: clinical utility for diagnosis of pancreatic tumor. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(9): 2263-2270.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

859. Takakura K. Three-dimensional imaging diagnosis for cranial base lesions. *J Craniofac Surg* 1995; 6(1): 27-31.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

860. Takalkar AM, El-Haddad G, Lilien DL. FDG-PET and PET/CT: part II. Indian J Radiol Imaging 2008; 18(1): 17-36.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

861. Talbot JN, Montravers F, Grahek D, Vaylet C, Itti E, Peker C et al. One year activity of the TRP AP-HP center: Impact of [F-18]-FDG PET on the medical decision-making in oncology [Französisch]. Medecine Nucleaire 2001; 25(10): 609-619.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

862. Talbot JN, Kerrou K, Gutman F, Perie S, Grahek D, Roulet E et al. FDG-PET in localization of cancers of unknown primary origin [Französisch]. Presse Med 2006; 35(9 Pt 2): 1371-1376.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

863. Talbot JN, Perie S, Kerrou K, Montravers F, Balogova S, Grahek D et al. PET in head and neck cancers [Französisch]. Presse Med 2006; 35(9 Pt 2): 1355-1369.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

864. Talbot JN, Rain JD, Meignan M, Askienazy S, Grall Y, Bok B et al. Impact of [18F]-FDG-PET on medical decision making in oncology: evaluation by the referring physicians during the opening year [Französisch]. Bull Cancer 2002; 89(3): 313-321.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

865. Tamara L, Velez I, Tamara C. Positron emission tomography: a promising diagnostic modality for head and neck pathology. J Oral Maxillofac Surg 2006; 64(8): 1272-1277.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

866. Tamayo Alonso P, Ruano Perez R, Munoz Herrera A. Diagnosis and follow-up of head and neck paragangliomas: contributions of nuclear medicine [Spanisch]. Acta Otorrinolaringol Esp 2009; 60(Suppl 1): 68-75.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

867. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD. The solitary pulmonary nodule. Chest 2003; 123(1 Suppl): 89S-96S.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

868. Taylor I. Liver metastases from colorectal cancer: lessons from past and present clinical studies. Br J Surg 1996; 83(4): 456-460.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

869. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, Burnett DA, Steplewski Z, Pour PM. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. Cancer Res 1987; 47(20): 5501-5503.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

870. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC et al. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal* 1995; 15(3): 369-390.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

871. Terhaard CH, Bongers V, Van Rijk PP, Hordijk GJ. F-18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/pharyngeal cancer. *Head Neck* 2001; 23(11): 933-941.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

872. Thoeni RF. Colorectal cancer: radiologic staging. *Radiol Clin North Am* 1997; 35(2): 457-485.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

873. Thomson V, Pialat JB, Gay F, Coulon A, Voloch A, Granier A et al. Whole-body MRI for metastases screening: a preliminary study using 3D VIBE sequences with automatic subtraction between noncontrast and contrast enhanced images. *Am J Clin Oncol* 2008; 31(3): 285-292.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

874. Thorwarth D, Eschmann SM, Scheiderbauer J, Paulsen F, Alber M. Kinetic analysis of dynamic <sup>18</sup>F-fluoromisonidazole PET correlates with radiation treatment outcome in head-and-neck cancer. *BMC Cancer* 2005; 5: 152.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

875. Thorwarth D, Eschmann SM, Paulsen F, Alber M. Hypoxia dose painting by numbers: a planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(1): 291-300.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

876. Thorwarth D, Alber M. Funktionelle Hypoxie-Bildgebung mit FMISO PET zur Individualisierung der Strahlentherapie. *Z Med Phys* 2008; 18(1): 43-50.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

877. Tian M, Zhang H, Higuchi T, Oriuchi N, Endo K. Oncological diagnosis using <sup>11</sup>C-choline-positron emission tomography in comparison with 2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F] fluoro-D-glucose-positron emission tomography. *Mol Imaging Biol* 2004; 6(3): 172-179.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

878. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123(Suppl 1): 137S-146S.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

879. Tomiyoshi K, Inoue T, Higuchi T, Ahmed K, Sarwar M, Alyafei S et al. Metabolic studies of  $^{18}\text{F}$ -alpha-methyl tyrosine in mice bearing colorectal carcinoma LS-180. *Anticancer Drugs* 1999; 10(3): 329-336.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

880. Torizuka T, Tanizaki Y, Kanno T, Futatsubashi M, Naitou K, Ueda Y et al. Prognostic value of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in patients with head and neck squamous cell cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192(4): W156-W160.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

881. Touboul E, Deniaud-Alexandre E, Moureau-Zabotto L, Lerouge D. The impact of integrating images of positron emission tomography with computed tomography simulation on radiation therapy planning [Französisch]. *Cancer Radiother* 2004; 8(Suppl 1): S29-S35.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

882. Tralins KS, Douglas JG, Stelzer KJ, Mankoff DA, Silbergeld DL, Rostomilly R et al. Volumetric analysis of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in glioblastoma multiforme: prognostic information and possible role in definition of target volumes in radiation dose escalation. *J Nucl Med* 2002; 43(12): 1667-1673.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

883. Trampal C, Sorensen J, Engler H, Langstrom B.  $^{18}\text{F}$ -FDG whole body Positron Emission Tomography (PET) in the detection of unknown primary tumors. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(4): 160.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

884. Treves ST, Mitchell KD, Habboush IH. Three dimensional image alignment, registration and fusion. *Q J Nucl Med* 1998; 42(2): 83-92.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

885. Troost EGC, Vogel WV, Merckx MAW, Slootweg PJ, Marres HAM, Peeters WJM et al.  $^{18}\text{F}$ -FLT PET does not discriminate between reactive and metastatic lymph nodes in primary head and neck cancer patients. *J Nucl Med* 2007; 48(5): 726-735.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

886. Troost EGC, Schinagl DAX, Bussink J, Boerman OC, Van der Kogel AJ, Oyen WJG et al. Innovations in radiotherapy planning of head and neck cancers: role of PET. *J Nucl Med* 2010; 51(1): 66-76.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)



887. Tsai MH, Shiau YC, Kao CH, Shen YY, Lin CC, Lee CC. Detection of recurrent nasopharyngeal carcinomas with positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose in patients with indeterminate magnetic resonance imaging findings after radiotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128(5): 279-282.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

888. Tucker R, Coel M, Ko J, Morris P, Druger G, McGuigan P. Impact of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography on patient management: first year's experience in a clinical center. *J Clin Oncol* 2001; 19(9): 2504-2508.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

889. Uchida Y, Minoshima S, Kawata T, Motoori K, Nakano K, Kazama T et al. Diagnostic value of FDG PET and salivary gland scintigraphy for parotid tumors. *Clin Nucl Med* 2005; 30(3): 170-176.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

890. Uematsu H, Sadato N, Yonekura Y, Tsuchida T, Nakamura S, Sugimoto K et al. Coregistration of FDG PET and MRI of the head and neck using normal distribution of FDG. *J Nucl Med* 1998; 39(12): 2121-2127.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

891. Uyl-de Groot CA, Senft A, De Bree R, Leemans CR, Hoekstra OS. Chest CT and whole-body <sup>18</sup>F-FDG PET are cost-effective in screening for distant metastases in head and neck cancer patients. *J Nucl Med* 2010; 51(2): 176-182.

**Ausschlussgrund:** A1 (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)

892. Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, Haseman MK, Hofer GA, Greiss HB et al. Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(6): 1573-1582.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

893. Valk PE, Pounds TR, Tesar RD, Hopkins DM, Haseman MK. Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. *Nucl Med Biol* 1996; 23(6): 737-743.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

894. Valk PE, Abella-Columna E, Haseman MK, Pounds TR, Tesar RD, Myers RW et al. Whole-body PET imaging with 18Ffluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. *Arch Surg* 1999; 134(5): 503-513.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

895. Van Baardwijk A, Baumert BG, Bosmans G, Van Kroonenburgh M, Stroobants S, Gregoire V et al. The current status of FDG-PET in tumour volume definition in radiotherapy treatment planning. *Cancer Treat Rev* 2006; 32(4): 245-260.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

896. Van de Wiele C, Lahorte C, Oyen W, Boerman O, Goethals I, Slegers G et al. Nuclear medicine imaging to predict response to radiotherapy: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(1): 5-15.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

897. Van den Brekel MW, Castelijns JA, Snow GB. The role of modern imaging studies in staging and therapy of head and neck neoplasms. *Semin Oncol* 1994; 21(3): 340-348.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

898. Van den Brekel MW, Castelijns JA, Snow GB. Imaging of cervical lymphadenopathy. *Neuroimaging Clin N Am* 1996; 6(2): 417-434.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

899. Van den Brekel MW, Castelijns JA. Imaging of lymph nodes in the neck. *Semin Roentgenol* 2000; 35(1): 42-53.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

900. Van der Hiel B, Pauwels EK, Stokkel MP. Positron emission tomography with 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology; part IIIa: therapy response monitoring in breast cancer, lymphoma and gliomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127(5): 269-277.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

901. Van Dongen GAMS, Visser GWM, Lub-De Hooge MN, De Vries EG, Perk LR. Immuno-PET: a navigator in monoclonal antibody development and applications. *Oncologist* 2007; 12(12): 1379-1389.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

902. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, Van der Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9315): 1388-1393.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

903. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verschakelen JA, Nackaerts KL et al. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: a prospective analysis of 50 cases. *Chest* 1997; 112(6): 1480-1486.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

904. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A et al. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16(6): 2142-2149.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

905. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, De Wever WF, Verbeken EK. FDG-PET scan in potentially operable non-small cell lung cancer: do anatomometabolic PET-CT fusion images improve the localisation of regional lymph node metastases. *Eur J Nucl Med* 1998; 25(11): 1495-1501.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

906. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer* 2004; 100(9): 1776-1785.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

907. Veit-Haibach P, Luczak C, Wanke I, Fischer M, Egelhof T, Beyer T et al. TNM staging with FDG-PET/CT in patients with primary head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(12): 1953-1962.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

908. Veit P, Ruehm S, Kuehl H, Stergar H, Mueller S, Bockisch A et al. Lymph node staging with dual-modality PET/CT: enhancing the diagnostic accuracy in oncology. *Eur J Radiol* 2006; 58(3): 383-389.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

909. Venz S, Cordes M, Straub HB, Hierholzer J, Schröder R, Richter W et al. Präoperative Bewertung pharmakoresistenter fokaler Epilepsien mit der 123I-Iomazenil-SPECT: Vergleich mit dem Video/EEG-Monitoring und postoperativen Ergebnissen. *Nuklearmedizin* 1994; 33(5): 189-193.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

910. Vermeersch H, Loose D, Ham H, Otte A, Van de Wiele C. Nuclear medicine imaging for the assessment of primary and recurrent head and neck carcinoma using routinely available tracers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(12): 1689-1700.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

911. Vesselle H, Pugsley JM, Vallieres E, Wood DE. The impact of fluorodeoxyglucose F 18 positron-emission tomography on the surgical staging of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124(3): 511-519.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

912. Vila A, Sanchez-Reyes A, Conill C, Gispert JD, Trampal C, Lainez C et al. Comparison of positron emission tomography (PET) and computed tomography (CT) for better target volume definition in radiation therapy planning. *Clin Transl Oncol* 2010; 12(5): 367-373.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

913. Visser FC. Imaging of cardiac metabolism using radiolabelled glucose, fatty acids and acetate. *Coron Artery Dis* 2001; 12(Suppl 1): 12-18.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

914. Vitola JV, Delbeke D, Sandler MP, Campbell MG, Powers TA, Wright JK et al. Positron emission tomography to stage suspected metastatic colorectal carcinoma to the liver. *Am J Surg* 1996; 171(1): 21-26.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

915. Vogel WV, Wensing BM, Van Dalen JA, Krabbe PFM, Van den Hoogen FJA, Oyen WJG. Optimised PET reconstruction of the head and neck area: improved diagnostic accuracy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(11): 1276-1282.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

916. Vogl T, Bisdas S. Lymph node staging. *Top Magn Reson Imaging* 2007; 18(4): 303-316.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

917. vom Dahl J, Eitzman DT, Al Aouar Z.R., Kanter HL, Hicks RJ, Deeb GM et al. Relation of regional function, perfusion and metabolism in patients with advanced coronary artery disease undergoing surgical revascularization. *Circulation* 1994; 90(5): 2356-2366.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

918. vom Dahl J, Althoefer C, Buchin P, Sheehan FH, Schwarz ER, Koch KC et al. Einfluss von Myokardvitalität und Koronarrevaskularisation auf klinische Entwicklung und Prognose: eine Verlaufsbeobachtung bei 161 Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Z Kardiol* 1996; 85(11): 868-881.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

919. von Haag DW, Follette DM, Roberts PF, Shelton D, Segel LD, Taylor TM. Advantages of positron emission tomography over computed tomography in mediastinal staging of non-small cell lung cancer. *J Surg Res* 2002; 103(2): 160-164.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

920. Wagner JD, Schaecker D, Davion D, Colen J, Saxman S, Hutchins G et al. Prospective study of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. *J Clin Oncol* 1999; 17(5): 1508-1515.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

921. Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP, Soderberg C. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg* 1996; 131(3): 322-329.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

922. Wang D, Schultz CJ, Jursinic PA, Bialkowski M, Zhu XR, Brown WD et al. Initial experience of FDG-PET/CT guided IMRT of head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(1): 143-151.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

923. Ware RE, Matthews JP, Hicks RJ, Porceddu S, Hogg A, Rischin D et al. Usefulness of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with a residual structural abnormality after definitive treatment for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2004; 26(12): 1008-1017.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

924. Wartski M, Gontier E, Alberini JL. Unknown primary tumour presenting with cervical metastases: performance of FDG PET [Französisch]. *Medecine Nucleaire* 2005; 29(8): 551-557.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

925. Watkinson JC. Nuclear medicine in otolaryngology. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1990; 15(5): 457-469.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

926. Wax MK, Myers LL, Gona JM, Husain SS, Nabi HA. The role of positron emission tomography in the evaluation of the N-positive neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(3): 163-167.

**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

927. Weber WA, Avril N, Schwaiger M. Relevance of positron emission tomography (PET) in oncology. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(8): 356-373.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

928. Weber WA, Wester HJ, Grosu AL, Herz M, Dzewas B, Feldmann HJ et al. O-(2-18Ffluoroethyl)-L-tyrosine and L-methyl-11C methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(5): 542-549.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

929. Weber WA, Dietlein M, Hellwig D, Kirsch CM, Schicha H, Schwaiger M. PET mit 18F-Fluorodeoxyglukose in der Diagnostik des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms: evidenzbasierte Empfehlungen und Kosten/ Nutzenabwägungen. *Nuklearmedizin* 2003; 42(4): 135-144.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

930. Weber WA. PET for response assessment in oncology: radiotherapy and chemotherapy. *Br J Radiol* 2005; 78(Suppl 28): 42-49.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

931. Weber WA, Wieder H. Monitoring chemotherapy and radiotherapy of solid tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(Suppl 1): 27-37.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

932. Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H, Hillinger S, Von Schulthess GK, Steinert HC. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(3): 886-893.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

933. Wei WI, Mok VWK. The management of neck metastases in nasopharyngeal cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15(2): 99-102.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

934. Weihrauch MR, Re D, Bischoff S, Dietlein M, Scheidhauer K, Krug B et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2002; 81(1): 20-25.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

935. Weiner GM, Jenicke L, Buchert R, Bohuslavizki KH. FDG-PET zur Lokalisationsdiagnostik bei entzündlichen Erkrankungen unklarer Genese: zwei Fallstudien. *Nuklearmedizin* 2001; 40(4): 35-38.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

936. Weng E, Tran L, Rege S, Safa A, Sadeghi A, Juillard G et al. Accuracy and clinical impact of mediastinal lymph node staging with FDG-PET imaging in potentially resectable lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2000; 23(1): 47-52.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

937. Wensing BM, Vogel WV, Marres HAM, Merx MAW, Postema EJ, Oyen WJG et al. FDG-PET in the clinically negative neck in oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2006; 116(5): 809-813.  
**Ausschlussgrund:** A3 (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit abgedeckt)

938. Wester HJ, Herz M, Weber W, Heiss P, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M et al. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-18F fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. *J Nucl Med* 1999; 40(1): 205-212.  
**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

939. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(6): 759-770.  
**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

940. Willkomm P, Bender H, Bangard M, Decker P, Grunwald F, Biersack HJ et al. FDG PET and immunoscintigraphy with 99mTc-labeled antibody fragments for detection of the recurrence of colorectal carcinoma. *J Nucl Med* 2000; 41(10): 1657-1663.  
**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

941. Willoch F, Arnold S, Noachter S, Bartenstein P. Die Positronen-Emissionstomographie in der präoperativen Epilepsiediagnostik. *Der Nuklearmediziner* 1997; (20): 107-113.  
**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

942. Wilmanns W, Huhn D, Wilms K. *Internistische Onkologie*. Stuttgart: Thieme; 1994.  
**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

943. Wineland AM, Stack BC Jr. Modern methods to predict costs for the treatment and management of head and neck cancer patients: examples of methods used in the current literature. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 16(2): 113-116.  
**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

944. Wissenschaftsrat. Stellungnahme zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Hochschulkliniken und außeruniversitären Forschungseinrichtungen [Online]. 13.07.2001 [Zugriff am 01.08.2006]. URL: <http://www.wissenschaftsrat.de/texte/4932-01.pdf>.  
**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

945. Wolf G, Nicoletti R, Schultes G, Schwarz T, Schaffler G, Aigner RM. Preoperative image fusion of fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography and computed tomography data sets in oral maxillofacial carcinoma: potential clinical value. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27(6): 889-895.  
**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

946. Wong RJ. Current status of FDG-PET for head and neck cancer. J Surg Oncol 2008; 97(8): 649-652.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

947. Wong WL, Chevretton E, McGurk M, Croft D. Pet-FDG imaging in the clinical evaluation of head and neck cancer. J R Soc Med 1995; 88(8): 469P-473P.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

948. Wong WL, Saunders M. Role of PET FDG in the management of head and neck squamous cell cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1998; 10(6): 361-366.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

949. Wong WL, Saunders M. The impact of FDG PET on the management of occult primary head and neck tumours. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2003; 15(8): 461-466.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

950. Woo SH, So YK, Jeong JI, Byun H, Lee WY, Jeong HS. Labeling of cervical lymph node levels during neck dissection: from ex vivo to in situ mapping. J Surg Oncol 2010; 101(2): 122-126.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

951. Wright JC, Weinstein MC. Gains in life expectancy from medical interventions: standardizing data on outcomes. N Engl J Med 1998; 339(6): 380-386.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

952. Wycliffe ND, Grover RS, Kim PD, Simental AJ. Hypopharyngeal cancer. Top Magn Reson Imaging 2007; 18(4): 243-258.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

953. Yamane T, Kikuchi M, Shinohara S, Senda M. Reduction of [<sup>18</sup>F]Fluoromisonidazole uptake after neoadjuvant chemotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. Mol Imaging Biol 15.06.2010 [Epub ahead of print] .

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

954. Yao M, Graham MM, Hoffman HT, Smith RB, Funk GF, Graham SM et al. The role of post-radiation therapy FDG PET in prediction of necessity for post-radiation therapy neck dissection in locally advanced head-and-neck squamous cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59(4): 1001-1010.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)



955. Yao M, Smith RB, Graham MM, Hoffman HT, Tan H, Funk GF et al. The role of FDG PET in management of neck metastasis from head-and-neck cancer after definitive radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(4): 991-999.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

956. Yao M, Luo P, Hoffman HT, Chang K, Graham MM, Menda Y et al. Pathology and FDG PET correlation of residual lymph nodes in head and neck cancer after radiation treatment. *Am J Clin Oncol* 2007; 30(3): 264-270.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

957. Yao M, Hoffman HT, Chang K, Funk GF, Smith RB, Tan H et al. Is planned neck dissection necessary for head and neck cancer after intensity-modulated radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(3): 707-713.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

958. Yapar Z, Kibar M, Yapar AF, Paydas S, Reyhan M, Kara O et al. The value of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in carcinoma of an unknown primary: diagnosis and follow-up. *Nucl Med Commun* 2010; 31(1): 59-66.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

959. Yen RF, Chen THH, Ting LL, Tzen KY, Pan MH, Hong RL. Early restaging whole-body <sup>18</sup>F-FDG PET during induction chemotherapy predicts clinical outcome in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(10): 1152-1159.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

960. Yen RF, Hung RL, Pan MH, Wang YH, Huang KM, Lui LT et al. 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in detecting residual/recurrent nasopharyngeal carcinomas and comparison with magnetic resonance imaging. *Cancer* 2003; 98(2): 283-287.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

961. Yen TC, Chang JTC, Ng SH, Chang YC, Chan SC, Lin KJ et al. The value of 18F-FDG PET in the detection of stage M0 carcinoma of the nasopharynx. *J Nucl Med* 2005; 46(3): 405-410.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

962. Yen TC, Chang YC, Chan SC, Chang JTC, Hsu CH, Lin KJ et al. Are dual-phase 18F-FDG PET scans necessary in nasopharyngeal carcinoma to assess the primary tumour and loco-regional nodes? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(5): 541-548.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

963. Yen TC, Lin CY, Wang HM, Huang SF, Liao CT, Kang CJ et al. 18F-FDG-PET for evaluation of the response to concurrent chemoradiation therapy with intensity-modulated radiation technique for Stage T4 nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(5): 1307-1314.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

964. Yeung HWD, Schöder H, Smith A, Gonen M, Larson SM. Clinical value of combined positron emission tomography/computed tomography imaging in the interpretation of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose-positron emission tomography studies in cancer patients. *Mol Imaging Biol* 2005; 7(3): 229-235.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

965. Yoshida K, Suzuki A, Nagashima T, Lee J, Horiuchi C, Tsukuda M et al. Staging primary head and neck cancers with <sup>18</sup>F-FDG PET/CT: is intravenous contrast administration really necessary? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(9): 1417-1424.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

966. Yoshimura Y, Nohtomi M. Bilateral papillary cystadenoma lymphomatosum of the parotid gland without accumulation of technetium 99m pertechnetate: report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49(4): 401-404.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

967. Yousem DM, Gad K, Tufano RP. Resectability issues with head and neck cancer. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(10): 2024-2036.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

968. Zbaren P, Weidner S, Thoeny HC. Laryngeal and hypopharyngeal carcinomas after (chemo)radiotherapy: a diagnostic dilemma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 16(2): 147-153.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

969. Zeitouni AG, Yamamoto YL, Black M, Gjedde A. Functional imaging of head and neck tumors using positron emission tomography. *J Otolaryngol* 1994; 23(2): 77-80.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

970. Zhang B, Li X, Lu X. Standardized uptake value is of prognostic value for outcome in head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2010; 130(7): 756-762.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

971. Zhang X, Liu X, Shi R, Wu Q, Gao R, Liu Y et al. Evaluation of the clinical value of combination of <sup>99m</sup>Tc-MIBI myocardial SPECT and <sup>18</sup>F-FDG PET in assessing myocardial viability. *Radiat Med* 1999; 17(3): 205-210.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

972. Zheng XK, Chen Lh, Wang QS, Wu FB. Influence of [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on salvage treatment decision making for locally persistent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(4): 1020-1025.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

973. Zheng XK, Chen Lh, Wang QS, Wu HB, Wang HM, Chen YQ et al. Influence of FDG-PET on computed tomography-based radiotherapy planning for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(5): 1381-1388.

**Ausschlussgrund:** E3 (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

974. Zhuang H, Sinha P, Pourdehnad M, Duarte PS, Yamamoto AJ, Alavi A. The role of positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in identifying colorectal cancer metastases to liver. *Nucl Med Commun* 2000; 21(9): 793-798.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

975. Zhuang H, Kumar R, Mandel S, Alavi A. Investigation of thyroid, head, and neck cancers with PET. *Radiol Clin North Am* 2004; 42(6): 1101-1111.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

976. Zimmer LA, Branstetter BF, Nayak JV, Johnson JT. Current use of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and combined positron emission tomography and computed tomography in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2005; 115(11): 2029-2034.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

977. Zimmermann R, vom Dahl J, Schäfers M, Schwaiger M. Positionsbericht nuklearkardiologische Diagnostik. *Z Kardiol* 2002; 91(1): 88-92.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

978. Zimny M, Bares R, Fass J, Adam G, Cremerius U, Dohmen B et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma: a report of 106 cases. *Eur J Nucl Med* 1997; 24(6): 678-682.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

979. Zimny M. Stellenwert der PET mit Koinzidenz-Kamera bei Kopf-Hals-Tumoren. *Der Nuklearmediziner* 2001; 24(4): 175-178.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

980. Zimny M, Wildberger JE, Cremerius U, DiMartino E, Jaenicke S, Nowak B. Combined image interpretation of computed tomography and hybrid PET in head and neck cancer. Nuklearmedizin 2002; 41(1): 14-21.

**Ausschlussgrund:** E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT, keine Vergleichstechnologie oder kein adäquater Referenzstandard)

981. Zinreich SJ. Imaging in laryngeal cancer: computed tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography. Otolaryngol Clin North Am 2002; 35(5): 971-991.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

982. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, Zompatori M, Garraffa G, Bendandi M et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. Ann Oncol 1999; 10(10): 1181-1184.

**Ausschlussgrund:** E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

983. Zytoon AA, Murakami K. Head and neck cancer: comparative evaluation by CT, MRI and FDG-PET. Dokkyo Journal of Medical Sciences 2007; 34(3): 179-192.

**Ausschlussgrund:** E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

**Anhang C-1: Bewertung der Qualität der Nutzenstudie**

Tabelle 79: Ergebnisse der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studiename	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspo- tenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
<b>Diagnostisch-therapeutische Strategie mit PET+CWU vs. Strategie mit CWU</b>							
Yen 2005	Ja	unklar	Nein	Nein	Unklar	Keine	Hoch

Tabelle 80: Ergebnisse der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene

Studiename	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung des ITT- Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Yen 2005	Unklar	Nein	Unklar	Keine	Hoch

**Anhang C-2: Bewertung der Qualität von Meta-Analysen und systematischen Reviews**

Tabelle 81: Oxman und Guyatt-Kriterien [45]

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

Tabelle 82: Ergebnisse der Qualitätsbewertung der Meta-Analysen

HTA-Bericht	OG1	OG2	OG3	OG4	OG5	OG6	OG7	OG8	OG9
Brower, 2008	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+
Delgado – Bolton, 2003	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+
Kwee, 2009	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+
Kyzas, 2008	+	-	+	+/-	+/-	+/-	+	+	+/-
OG1 bis OG9: Qualitätskriterien nach Oxman und Guyatt; +: Kriterium trifft zu; -: Kriterium trifft nicht zu; +/-: Kriterium trifft teilweise zu; n. r.: nicht relevant; ?: unklar									

**Anhang D-1: Bewertung der Qualität von Primärstudien in Evidenzsynthesen**

Tabelle 83: QUADAS-Kriterien zur Qualitätsbewertung von Primärstudien in Evidenzsynthesen

Item	Frage	Ja	Nein	unklar
1	War das Spektrum der Patienten repräsentativ für die Patienten, die den Test in der Versorgungspraxis erhalten werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Wurden die Selektionskriterien klar beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Ist es wahrscheinlich, dass der Referenzstandard die gesuchte Erkrankung korrekt klassifiziert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Ist die Zeitspanne zwischen Referenzstandard und Indextest kurz <sup>a</sup> genug, um ausreichend sicher zu sein, dass die gesuchte Erkrankung sich zwischen den Tests nicht verändert hat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Wurde die gesamte Stichprobe oder eine Zufallsauswahl aus der Stichprobe mit dem Referenzstandard untersucht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Haben die Untersuchten den gleichen Referenzstandard erhalten unabhängig von den Ergebnissen des Indextests?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	War der Referenzstandard unabhängig vom Indextest (z. B. war der Indextest nicht im Referenzstandard enthalten)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Wurde die Durchführung des Indextests genau genug beschrieben, sodass eine Replikation möglich wäre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Wurde die Durchführung des Referenzstandards genau genug beschrieben, sodass eine Replikation möglich wäre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Wurden die Ergebnisse des Indextests ohne Wissen der Ergebnisse des Referenzstandards ausgewertet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Wurden die Ergebnisse des Referenzstandards ohne Wissen der Ergebnisse des Indextests ausgewertet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Standen in der Studie die gleichen klinischen Daten zur Verfügung, wie sie in der realen Versorgungssituation zur Verfügung stehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Wurden nicht interpretierbare/grenzwertige Ergebnisse berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Wurden die Gründe für Studienabbrüche erklärt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a: Ist der Referenzstandard die klinische Nachbeobachtung muss die Frage umformuliert werden.				

**Anhang D-2: Ergebnisse der Qualitätsbewertung von Primärstudien**

Tabelle 84: Bewertung der eingeschlossenen Studien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte von PET bzw. PET/CT

Studie	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	B – V – D	Q15	Studien- qualität	Änderung d. Kate- gorien	Güte der Evidenz
	V ***	V ***	B ***	B **	B ***	B ***	B ***	D *	D *	B ***	B ***	B **	D **	B **					
<b>Anzai 1996</b>	?	?	?	?	+	+	+	?	+	+	?	?	+	+	5-0-2	n. r.	niedrig	-2	sehr niedrig
<b>Babin 2008</b>	?	+	+	+	+	?	+	-	+	+	?	?	+	+	7-1-2	n. r.	mäßig hoch	-2	sehr niedrig
<b>Chan 2006a</b>	?	+	+	+	-	+	+	?	+	+	?	?	+	+	6-1-2	n. r.	mäßig hoch	0	mäßig hoch
<b>Chan 2006b</b>	?	+	?	?	+	+	+	+	+	+	?	?	+	+	5-1-3	n. r.	mäßig hoch	-1	niedrig
<b>Chikamatsu 2004</b>	?	+	+	+	+	+	+	-	+	?	?	?	+	-	5-1-2	n. r.	mäßig hoch	-2	sehr niedrig
<b>Conessa 2004</b>	?	+	+	+	+	-	+	?	+	?	?	?	+	+	5-1-2	n. r.	niedrig	-2	sehr niedrig
<b>De Boer 2003</b>	?	+	+	+	+	+	+	?	+	+	?	?	+	-	6-1-2	n. r.	mäßig hoch	-2	sehr niedrig
<b>Di Martino 2000</b>	?	?	?	+	+	+	+	?	?	+	?	?	+	+	6-0-1	n. r.	niedrig	-2	sehr niedrig
<b>Enomoto 2008</b>	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	?	?	+	+	7-2-2	?	hoch	-2	niedrig
<b>Fakhry 2006</b>	?	+	+	+	+	+	+	?	?	+	?	?	+	+	6-1-1	n. r.	mäßig hoch	-2	sehr niedrig
<b>Goerres 2005a</b>	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	?	+	+	+	8-2-3	n. r.	hoch	-1	mäßig hoch
<b>Kim 1998</b>	?	?	?	?	+	+	?	?	?	?	?	?	+	+	3-0-1	n. r.	sehr niedrig	-2	sehr niedrig
<b>Kitagawa 2003</b>	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	?	?	+	-	6-2-2	n. r.	hoch	-2	niedrig
<b>Laubenbacher 1995</b>	+	+	+	+	+	-	+	?	+	+	?	?	+	+	6-2-1	n. r.	mäßig hoch	-2	sehr niedrig
<b>Li 2001</b>	+	+	?	+	+	+	+	-	+	?	?	?	+	-	4-2-2	n. r.	mäßig hoch	-2	sehr niedrig
<b>Lonneux 2000</b>	?	?	+	+	+	+	+	?	+	+	?	?	+	+	7-0-2	n. r.	mäßig hoch	-2	sehr niedrig
<b>Nakasone 2001</b>	+	+	?	?	+	+	+	+	+	+	?	?	+	+	5-2-3	n. r.	mäßig hoch	-2	sehr niedrig
<b>Ng 2008</b>	?	+	?	?	+	+	+	?	+	+	?	?	+	+	5-1-2	n. r.	mäßig hoch	0	mäßig hoch



Tabelle 84: Bewertung der eingeschlossenen Studien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte von PET bzw. PET/CT (Fortsetzung)

Studie	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	B – V – D	Q15	Studien- qualität	Änderung d. Kate- gorien	Güte der Evidenz
	V ***	V ***	B ***	B **	B ***	B ***	B ***	D *	D *	B ***	B ***	B **	D **	B **					
<b>Ng 2010</b>	?	?	+	+	+	+	+	?	+	+	?	?	-	+	7-0-2	n. r.	mäßig hoch	0	mäßig hoch
<b>Rege 1994</b>	+	+	?	?	-	+	?	?	-	?	?	?	+	+	2-2-1	n. r.	niedrig	-2	sehr niedrig
<b>Rogers 2004</b>	?	+	+	+	+	+	+	?	+	+	?	?	+	-	6-1-2	n. r.	mäßig hoch	-2	sehr niedrig
<b>Schimming 2001</b>	?	+	+	+	+	+	+	?	+	+	?	-	+	-	6-1-2	n. r.	mäßig hoch	-2	sehr niedrig
<b>Schroeder 2008</b>	?	+	+	+	+	+	+	?	?	+	?	?	+	+	7-1-1	n. r.	mäßig hoch	-2	sehr niedrig
<b>Silva 2007</b>	?	+	?	?	+	+	?	-	?	?	?	?	+	+	3-1-1	n. r.	sehr niedrig	-2	sehr niedrig
<b>Teknos 2001</b>	+	+	?	?	+	+	+	?	+	+	?	?	+	+	5-2-2	n. r.	mäßig hoch	-2	sehr niedrig
<b>Tsai 2003</b>	?	+	+	+	+	+	+	?	+	+	?	?	+	+	7-1-2	n. r.	mäßig hoch	-2	sehr niedrig
<b>Wang 2009 PT/LK</b>	?	+	+	+	?/-	+	+	?	+	+	?	+	+	+	7-1-2	n. r.	mäßig hoch	-1	niedrig
<b>Wong 1996 PS</b>	?	+	+	+	+	+	+	?	?	+	?	-	?	-	6-1-0	n. r.	mäßig hoch	-2	sehr niedrig
<b>Wong 1996 Thea</b>	-	-	+	+	+	+	+	?	?	+	?	-	+	-	6-0-1	n. r.	niedrig	-2	sehr niedrig
<b>Wong 1997</b>	?	?	?	?	+	+	?	?	?	+	?	?	+	?	3-0-1	n. r.	niedrig	-2	sehr niedrig
<b>Yen 2009</b>	?	+	?	?	+	+	+	?	+	+	?	-	+	+	5-1-2	n. r.	mäßig hoch	-2	sehr niedrig

\*: Beurteilung der Wichtigkeit der QUADAS-Kriterien reichte von sehr wichtig=\*\*\* bis weniger wichtig=\*

+ QUADAS-Kriterium erfüllt, - QUADAS-Kriterium nicht erfüllt, ? unklar, ob QUADAS-Kriterium erfüllt, LK: Lymphknoten, n. r.: nicht relevant, PS: primäres Staging, PT: Primärtumor, V: Kriterium zu Variabilität, B: Kriterium zum Bias-Risiko, D: Kriterium zur Studienbeschreibung, Thea: Therapieansprechen

a: Obwohl die Studie nicht die diagnostische Güte der Tests im klassischen Sinn mit Zielvariablen wie Sensitivität und Spezifität untersuchte, sondern das korrekte Staging, das Unter- sowie das Überstaging erfasste, sind die gleichen methodischen Kriterien für die Bewertung der Studienqualität relevant.

**Anhang E: Technische Angaben zur PET-Untersuchung**

Tabelle 85: Technische Angaben zur PET oder PET/CT Untersuchung bei Kopf- und Halstumoren

Studie	Gerätetyp	Auflösung (mm)	Dauer FDG-Aufnahme (Min)	FDG Dosis	Emissions-scan-Dauer (Min)	Attenuation correction	hyperglykämie Patienten	Fasten (h)	Auswertung
Chikamatsu 2004	Vollring-PET, SET 2400W, Shimadzu	n. g.	50	5-6 MBq/kg	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	SUV
Nakasone 2001	Vollring-PET, SET 2400W, Shimadzu, Japan	Transaxial: 4,2 mm Axial: 5,0 mm	60	5 MBq/kg	8 Min/section?	Ja	Keine Pat. mit Diabetes mellitus	Mind. 4 h	visuell
Yen 2005	Vollring-PET, ECAT EXACT HR +, (Siemens, CTI)	4,5 mm	Mind. 40	370 MBq	5 Min.	Ja	n. g.	Mind. 6 h	Visuell (SUV als Zusatz-information)
Laubenbacher 1995	Vollring-PET+MRT, PET-Gerät nicht genannt, MRT: Philips Gyroscan (1.5 Tesla)	Axial 5 mm, planar 7 mm	n. g.	370 MBq	n. g. für stat. BG dyn. BG 6 x 5 Min oder 3 x 10 Min	Ja	Pat. mit DM ausgeschlossen, BM vor PET gemessen	Über Nacht	Visuell, PET wurde mit MRT korreliert [190]
Lonneux 2000	Vollring-PET ECAT EXACT HR, CTI-Siemens, Knoxville, TN	n. g.	45	185-370 MBq	15 Min. bei 2 Bettpositionen	Ja	n. g.	Mind. 6 h	visuell

(Fortsetzung)

Tabelle 85: Technische Angaben zur PET oder PET/CT Untersuchung bei Kopf- und Halstumoren (Fortsetzung)

Studie	Gerätetyp	Auflösung (mm)	Dauer FDG-Aufnahme (Min)	FDG Dosis	Emissions-scan-Dauer (Min)	Attenuation correction	hyperglykämie Patienten	Fasten (h)	Auswertung
Ng 2008	PET+MDCT, ECAT EXACT HR+ (Siemens/CTI, Knoxville, TN, USA), Somatom Sensation 16 (Siemens, Erlangen, BRD)	4,5 mm	40-60	370MBq	n. g.	Ja	Ausschluss von Pat. mit schlecht kontrolliertem DM und nüchtern BZ > 200 mg/dL	Mind. 6 h	Visuell
Ng 2010	PET/CT Discovery ST 16 (GE Healthcare, Milwaukee, WI)	n. g.	50-70	370 MBq	3 Min.	Ja	n. g.	Mind. 6 h	Visuell
Teknos 2001	PET, Picker PQ600, 1998	12 mm	Ca. 30.	370 MBq	n. g.	ja	n. g.	Mind. 4 h	visuell
Chan 2006a	Vollring-PET, ECAT EXACT HR+ (CTI)	n. g.	Mind. 40	370 MBq	3 Min pro Position	Ja	n. g.a	Mind. 6 h	Visuell, SUV als Zusatzinformation
Chan 2006b	Vollring-PET, ECAT EXACT HR+ (CTI)	4,5 mm	Mind. 40	370 MBq	56 Min für 7 Emissions-bilder	Ja	Ausschluss von Patienten mit BZ > 200 mg/dl	Mind. 6 h	visuell

(Fortsetzung)

Tabelle 85: Technische Angaben zur PET oder PET/CT Untersuchung bei Kopf- und Halstumoren (Fortsetzung)

Studie	Gerätetyp	Auflösung (mm)	Dauer FDG-Aufnahme (Min)	FDG Dosis	Emissions-scan-Dauer (Min)	Attenuation correction	hyperglykämie Patienten	Fasten (h)	Auswertung
Anzai 1996	Vollring-PET, ECAT Exact 921 oder ECAT 931/08-12 (Siemens CTI, Knoxville)	8 mm	Dynamisch 0-60 Statisch 60-70	Ca. 370 MBq	10 Min	Ja	n. g.	Mind. 4 h	Visuell und SUV (kein Cut-off festgelegt)
Babin 2008	Vollring-PET+CT (fusioniert), PET: Siemens HR+, CT: Picker PQ 500 (Picker International, Highland Heights, OH, USA)	n. g.	50	18,5 MBq/10kg	10 Min pro Position	Ja	Pat. mit DM ausgeschlossen	Mind. 6 h	Beides (visuell und SUV, Cut-off zwischen 2.32-6.72)
Conessa 2004	PET, C-PET (Philips Medical System, Cleveland, Ohio)	n. g.	75	148-259MBq	n. g.	Ja	Kontra-indikation war instabiler Diabetes mit erhöhtem BZ <sup>b</sup>	Ca. 13 h	visuell
De Boer 2003	Vollring-Tyr-PET, ECAT 951/31 (Siemens/CTI, Knoxville, TN)	6 mm	Zeitpunkt der Injektion bis 50 Min. nach Injektion	144-377 MBq Median: 366 MBq	30 Sekunden, 5 Min. und 10 Min.	Ja	n. g.	8 h	Visuell

(Fortsetzung)

Tabelle 85: Technische Angaben zur PET oder PET/CT Untersuchung bei Kopf- und Halstumoren (Fortsetzung)

Studie	Gerätetyp	Auflösung (mm)	Dauer FDG-Aufnahme (Min)	FDG Dosis	Emissions-scan-Dauer (Min)	Attenuation correction	hyperglykämie Patienten	Fasten (h)	Auswertung
Di Martino 2000	Vollring-PET, ECAT EXACT 922/47 (Siemens-CTI Corp, Knoxville, Tenn.)	n. g.	45-60	212 +/- 59 MBq	12-15 pro Bettposition	Ja	Patienten mit Diabetes Mellitus waren ausgeschlossen	Mind. 12 h	n. g.
Enomoto 2008	Vollring-PET, Headtome V/ SET2400 W, Shimadzu, Kyoto, Japan)	3 7 mm	60	Ca. 370 MBq	n. g.	Ja	n. g.	Mind. 6 h	Visuell
Fakhry 2006	PET/CT, Discovery ST (GE Medical System, Waukesha, USA)	n. g.	60	260-333 MBq	3-10 Min pro Bettposition	Ja	BZ < 7 mmol/L	Mind. 6 h	n. g.
Goerres 2005 Goerres 2006	PET/CT, Discovery LS, GE Medical Systems, Waukesha, Wis	n. g.	Ca. 60	370 MBq	22,5 sec.	Ja	Keine Pat. mit DM; bei allen Pat. war der BZ im normalen Bereich	Mind. 4 h	visuell

(Fortsetzung)

Tabelle 85: Technische Angaben zur PET oder PET/CT Untersuchung bei Kopf- und Halstumoren (Fortsetzung)

Studie	Gerätetyp	Auflösung (mm)	Dauer FDG-Aufnahme (Min)	FDG Dosis	Emissions-scan-Dauer (Min)	Attenuation correction	hyperglykämie Patienten	Fasten (h)	Auswertung
Kim 1998	Vollring-PET, EXACT ECAT 47 (Siemens Gammasonics, Knoxville, USA)	n. g.	70	370MBq	n. g.	Ja	n. g.	n. g.	Visuell/SUV >3.5
Kitagawa 2003	Vollring-PET Advance (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI)	4,2 mm	40-60	244-488 MBq	20 Min.	Ja	n. g.	Pat. hatten gefastet, Dauer n. g.	Visuell und quantitativ
Li 2001	Vollring-PET, CPET ADAC	5,1 mm	50-60	2.516 MBq/kg	6 Min.	Ja	n. g.	n. g.	Visuell
Rege 1994	Vollring-PET (CTI 931/08-12, Siemens, Knoxville, TN)	5,5 mm	30	Ca. 370 MBq	30 Min	Ja	n. g.	n. g.	visuell
Rogers 2004	Vollring-PET, ECAT 951 (Siemens Gammasonics Inc., Hofman Estates; IL)	6 mm	45	370 MBq	8 min pro Bettposition	Ja	n. g.	n. g.	visuell

(Fortsetzung)

Tabelle 85: Technische Angaben zur PET oder PET/CT Untersuchung bei Kopf- und Halstumoren (Fortsetzung)

Studie	Gerätetyp	Auflösung (mm)	Dauer FDG-Aufnahme (Min)	FDG Dosis	Emissions-scan-Dauer (Min)	Attenuation correction	hyperglykämie Patienten	Fasten (h)	Auswertung
Schimming 2001	Vollring-FDG-PET (ECAT-EXACT 921/31. Siemens, CTI Knoxville) kombiniert mit einer 18F-Fluorid-PET	6 mm (FWMH = Auflösung???)	18FDG: 90 18Fluorid: 45	18FDG: 300 +/- 20 MBq  18Fluorid: 300 +/- 20 MBq	9 Min	Ja	n. g.	18 FDG: 12 h  18 Fluorid: kein Fasten	n. g.
Schroeder 2008	Vollring-PET Siemens ECAT Exact HR scanner (Siemens Medical Systems)	5 mm (in-plane spatial resolution)	Ca. 60	370 MBq	n. g.	n. g.	Ausschluss von Pat. mit DM. BZ musste <130mg/dL sein	≥ 6 h	visuell
Tsai 2003	Vollring-PET, GE advanced NXi (Milwaukee, Wisconsin, USA) oder CIT-Siemens ECAT HR+ (CTI, Knoxville, Tennessee, USA)	n. g.	35-45	370 MBq	n. g.	Ja	Pat. mit bekanntem DM ausgeschlossen	> 4 h	Visuell

(Fortsetzung)

Tabelle 85: Technische Angaben zur PET oder PET/CT Untersuchung bei Kopf- und Halstumoren (Fortsetzung)

Studie	Gerätetyp	Auflösung (mm)	Dauer FDG-Aufnahme (Min)	FDG Dosis	Emissions-scan-Dauer (Min)	Attenuation correction	hyperglykämie Patienten	Fasten (h)	Auswertung
Wang 2009	Vollring-PET, Siemens EXACT HR+ (CTI, Knoxville, TN)	4,5	45-75	296-555 MBq	5 Min.	Ja	n. g.	Min. 6 h	Visuell, SUV als Zusatzinformation
Wong 1996	Vollring-PET (Siemens CTI, ECAT 951) fusioniert mit CT (Siemens Somatotron DRH) oder MRT (Phillips 1.5 Gyroscan)	10 mm	20	350 MBq	20 Min.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Wong 1997	Vollring-PET, Siemens ECAT 951R	10 mm	60	250 MBq	15 Min pro Bettposition	Ja	n. g.	4 h	n. g.
Yen 2009	PET/CT, Discovery ST (GE Medical Systems)	n. g.	45	370 MBq	n. g.	Ja	n. g.	Mind. 4 h	visuell
n. g.: nicht genannt, MBq: Megabequerel a: BZ wurde gemessen, kein Grenzwert angegeben b: keiner der Patienten war Diabetiker									



Tabelle 86: Technische Angaben zur PET-Untersuchung bei unbekanntem Primärtumor

<b>Studie</b>	<b>Gerätetyp</b>	<b>Auflösung (mm)</b>	<b>Dauer FDG-Aufnahme (Min)</b>	<b>FDG Dosis</b>	<b>Emissions-scan-Dauer (Min)</b>	<b>Attenuation correction</b>	<b>hyperglykämie Patienten</b>	<b>Fasten (h)</b>	<b>Auswertung</b>
Silva 2007	Vollring-PET GE Advance PET System (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA)	n. g.	60 Min	Ca. 400 MBq	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	SUV, qualitativ

**Anhang F: Klassifikationen der AJCC und UICC in der Version von 2002**

Tabelle 87: Stadieneinteilung für die nasopharyngealen Tumoren nach der Klassifikation des America Joint Committee on Cancer (AJCC) von 2002 [15,191]

Stadium	Primärtumor	Regionaler Lymphknotenbefall	Fernmetastasen
0	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II A	T <sub>2a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II B	T <sub>2b</sub> T <sub>1-2</sub> oder T <sub>2a</sub>	N <sub>0-1</sub> N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
III	T <sub>1-2a/b</sub> T <sub>3</sub>	N <sub>2</sub> N <sub>0-2</sub>	M <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
IV A	T <sub>4</sub>	N <sub>0-2</sub>	M <sub>0</sub>
IV B	Jedes Primärtumorstadium	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
IV C	Jedes Primärtumorstadium	Jedes Lymphknotenstadium	M <sub>1</sub>
is: in situ			

Tabelle 88: Stadieneinteilung für labiale, orale, oropharyngeale, hypopharyngeale, laryngeale Tumoren, Tumoren der Speicheldrüsen, der Nasenhöhle und des paranasalen Sinus nach der Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) von 2002 [15,192]

Stadium	Primärtumor <sup>a</sup>	Regionaler Lymphknotenbefall	Fernmetastasen
0 <sup>b</sup>	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
III	T <sub>3</sub> T <sub>1-3</sub>	N <sub>0</sub> N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
IV A	T <sub>4a</sub> T <sub>1-3</sub> oder T <sub>4a</sub>	N <sub>0-1</sub> N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
IV B	T <sub>4b</sub> Jeder Primärtumorstatus	Jeder Lymphknotenstatus N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
IV C	Jeder Primärtumorstatus	Jeder Lymphknotenstatus	M <sub>1</sub>
is: in situ			
a: Je nach Lokalisation des Primärtumors unterscheidet sich diese Definition.			
b: Bei den Speicheldrüsen gibt es kein Stadium 0.			

Tabelle 89: Stadieneinteilung für die nasopharyngealen Tumoren nach der UICC-Klassifikation von 2002[193]

Stadium	Primärtumor	Regionaler Lymphknotenbefall	Fernmetastasen
0	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II A	T <sub>2a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II B	T <sub>1</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2a</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2b</sub>	N <sub>0-1</sub>	M <sub>0</sub>
III	T <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2a-b</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>0-2</sub>	M <sub>0</sub>
IV A	T <sub>4</sub>	N <sub>0-2</sub>	M <sub>0</sub>
IV B	Jedes T	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
IV C	Jedes Primärtumorstadium	Jedes Lymphknotenstadium	M <sub>1</sub>
is: in situ			

Tabelle 90: Stadieneinteilung für labiale, orale, oropharyngeale, hypopharyngeale, laryngeale Tumoren, Tumoren der Nasenhöhle und des paranasalen Sinus nach der UICC-Klassifikation von 2002 [193]

Stadium	Primärtumor	Regionaler Lymphknotenbefall	Fernmetastasen
0	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
III	T <sub>1-2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>0-1</sub>	M <sub>0</sub>
IV A	T <sub>1-3</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4a</sub>	N <sub>0-2</sub>	M <sub>0</sub>
IV B	Jedes T	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4b</sub>	Jedes N	M <sub>0</sub>
IV C	Jedes Primärtumorstadium	Jedes Lymphknotenstadium	M <sub>1</sub>
is: in situ			

Tabelle 91: Stadieneinteilung für die Tumoren der großen Speicheldrüsen nach der UICC-Klassifikation von 2002 [193]

<b>Stadium</b>	<b>Primärtumor</b>	<b>Regionaler Lymphknotenbefall</b>	<b>Fernmetastasen</b>
I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
III	T <sub>1-3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IV A	T <sub>1-3</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4a</sub>	N <sub>0-2</sub>	M <sub>0</sub>
IV B	Jedes T	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4b</sub>	Jedes N	M <sub>0</sub>
IV C	Jedes Primärtumorstadium	Jedes Lymphknotenstadium	M <sub>1</sub>
is: in situ			

**Anhang G: Informationen zu Autorenanfragen**

<b>Studie</b>	<b>Anfrage</b>	<b>Antwort</b>
De Boer 2003	1. Anfrage zu Überlappung der Studienpopulation mit Primärstudie in Evidenzsynthese  2. Anfrage zu Studiendesign	1. Keine Überlappung mit Studie aus Evidenzsynthese  2. Prospektives Studiendesign
Delgado 2003	1. Frage zur Definition von Typ I und Typ II Studien 2. Frage zu untersuchter PET-Technologie	Klärende Information zu Definition und untersuchter PET-Technologie erhalten
Laubenbacher 1995	Anfrage zu Überlappung der Studienpopulation mit weiterer Primärstudie	Information zu Überlappung der Studienpopulation mit weiterer Primärstudie erhalten
Rogers 2004	1. Anfrage zur Indikation für PET 2. Anfrage zur Überlappung mit Studienpopulation aus weiterer Publikation	1. Information zur Indikation für PET-Untersuchung erhalten 2. Keine Überlappung mit weiterer Studie
Schroeder 2008	Anfrage zu scheinbarem Widerspruch in den präsentierten Resultaten	Klärung des scheinbaren Widerspruchs
Yen 2009	1. Anfrage zu Überlappung der Studienpopulation mit weiterer Primärstudie 2. Anfrage zu Studiendesign	1. Keine Überlappung der Studienpopulation mit weiterer Primärstudie 2. Prospektives Studiendesign

## Anhang H: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 10/2006) bzw. des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 03/2009). Das aktuelle Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

### Externe Sachverständige, an der Berichterstellung unmittelbar beteiligt:

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Prof. Dr. Regina Kunz	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Heike Raatz	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Katja Suter	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 12/2006) wurden folgende 8 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma<sup>4</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut<sup>5</sup> finanziell profitieren könnte?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt<sup>6</sup> beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im

---

<sup>4</sup> Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z.B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

<sup>5</sup> Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

<sup>6</sup> „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen – oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?<sup>7</sup>

*Frage 4:* Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 7:* Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 8:* Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

---

<sup>7</sup> Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

## Externe Reviewer

Von dem externen Sachverständigen, der das externe Review erstellt hat, wurde das „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ in der Version 03/2009 ausgefüllt.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius	nein	nein	Ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter<sup>8</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen – oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

*Frage 4:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution<sup>9</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne

---

<sup>8</sup> Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

<sup>9</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.



wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?