

IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 86

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei malignem Melanom

Abschlussbericht

Auftrag: D06-01F

Version: 1.0

Stand: 23.05.2011

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei malignem Melanom

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2006

Interne Auftragsnummer:

D06-01F

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 „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewer zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang F dargestellt. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige:

- Dr. rer. nat. Gerd Antes, Deutsches Cochrane Zentrum, Freiburg
- Brigitta G. Baumert, MD, PhD, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Niederlande
- Prof. Jos Kleijnen, MD, PhD, Kleijnen Systematic Reviews, York, Vereinigtes Königreich
- Marie Westwood, PhD, Kleijnen Systematic Reviews, York, Vereinigtes Königreich
- Dr. med. Robert Wolff, Kleijnen Systematic Reviews, York, Vereinigtes Königreich
- Weiterer Sachverständiger, Nuklearmediziner (keine Zustimmung zur Veröffentlichung des Namens), Deutschland

Externes Review des Vorberichts:

- Prof. Dr. med. Claus Garbe, Universität Tübingen, Hautklinik, Sektion Dermatologische Onkologie, Tübingen

Das IQWiG dankt dem externen Reviewer für seine Kommentare zum Vorbericht. Der externe Reviewer war jedoch nicht in die Erstellung des Abschlussberichts eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen im Abschlussbericht nicht notwendigerweise die Meinung dieser Person wieder.

Kurzfassung

Hintergrund

Als malignes Melanom bezeichnet man eine bösartige Tumorerkrankung, die aus Pigmentzellen der Haut (Melanozyten) entsteht. Obwohl maligne Melanome nur 5 % aller Hautkrebs-erkrankungen ausmachen, resultiert aus ihnen die Mehrzahl aller Todesfälle durch Hautkrebs. Bei der Entstehung von malignen Melanomen spielt eine Vielzahl von Risikofaktoren, wie z. B. heller Hauttyp, Vorliegen von Leberflecken, familiäre Dispositionen, UV-Strahlung und Episoden mit Sonnenbrand, etc. eine Rolle. Der Verlauf der Erkrankung wird im Wesentlichen durch das Stadium bei Erstdiagnose bestimmt. Je nach Lokalisation und Ausbreitung kann aufgrund dieser Faktoren das Überleben lediglich 4 bis 6 Monate betragen. Bei bereits metastasierten Melanomen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei unter 10 %. Durch den Einsatz der Positronenemissionstomographie (PET) bzw. PET/CT erhofft man sich eine korrekte Stadieneinteilung insbesondere für das Auffinden von Metastasen und eine zuverlässige und nützliche Ergänzung zu den notwendigen Untersuchungen.

Fragestellung

Der vorliegende Bericht verfolgte 2 Ziele:

1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT.

Das primäre Ziel des Berichts war die Beschreibung des patientenrelevanten Nutzens, den Ärzte und Patienten beim Primärstaging und bei der Rezidivdiagnostik beim malignen Melanom von dem bildgebenden Verfahren PET bzw. PET/CT erwarten können. Unter „Nutzen“ wurden die Veränderungen verstanden, die kausal auf den Einsatz der PET bzw. PET/CT zurückzuführen sind und für den Patienten fassbare Konsequenzen haben.

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

Sollten zu wenige aussagekräftige Studien zur Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens identifiziert werden (Ziel 1), so sollte zusätzlich eine systematische Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT vorgenommen werden (Ziel 2). Dabei sollte geprüft werden, inwieweit die PET bzw. PET/CT den diagnostischen Standardverfahren ohne PET überlegen ist. Das bedeutet: Verbessert sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT das Primärstaging bzw. der korrekte Ausschluss von Rezidiven? Ebenso sollte geprüft werden, ob sich mittels PET und PET/CT zuverlässigere prognostische Aussagen im Rahmen des Primärstagings und im Rahmen der Rezidiverkennung treffen lassen, als es mit den bisherigen diagnostischen Standardverfahren möglich ist.

Methoden

Für die Nutzenbewertung sollten im Rahmen einer systematischen Übersicht (randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) – Strategie mit vs. ohne PET – mit patientenrelevanten Endpunkten (z. B. verringerte Mortalität / Morbidität) berücksichtigt werden.

Für die Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte sollte ein „Review of Reviews“, also eine Bewertung auf der Basis publizierter Evidenzsynthesen, dienen. Für den Zeitraum, den die aktuellste Evidenzsynthese mit ihrer Literatursuche nicht abdeckt, sollte die relevante Primärliteratur (prospektive Kohorten- und Querschnittsstudien) durch eigene Ergänzungsrecherchen zusätzlich identifiziert werden.

Im Rahmen der Ergänzungsrecherche wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCTs und nach Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte in den folgenden Datenbanken durchgeführt: EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Zur Ermittlung von Evidenzsynthesen wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken recherchiert: Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Darüber hinaus wurden die vom G-BA übermittelten Unterlagen, öffentlich zugängliche Studienregister, die im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht übermittelten Unterlagen sowie die Datenbanken von Leitlinienerstellern durchsucht. Daneben wurden Autorenanfragen gestellt und es wurde in Kongressbänden recherchiert. Für die bibliografische Recherche wurde der Zeitraum bis zum 11.01.2011 erfasst. Die Literaturverzeichnisse potenziell relevanter Evidenzsynthesen wurden ebenfalls durchsucht.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig durchgeführt. Nach der Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Fragestellungen geordnet und beschrieben. Darüber hinaus wurden die Studien, die im Rahmen der Ergänzungsrecherche eingeschlossen wurden, im Hinblick auf ihre Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext bewertet. Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wurde im Internet veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Alle relevanten Argumente aus den Stellungnahmen wurden im vorliegenden Abschlussbericht berücksichtigt.

Ergebnisse

Die systematische Recherche nach publizierter Literatur ergab keine vergleichende Primärstudie, die eine Aussage zum patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen der PET bzw. PET/CT beim Primärstaging oder in der Rezidiverkennung maligner Melanome zulassen würde. Daher konnte nur die 2. Fragestellung zur diagnostischen Genauigkeit beantwortet werden. Es fand sich keine Studie, die die prognostische Güte untersuchte und den Einschlusskriterien des Berichts entsprach.

Indikation: Primärstaging

Zur Indikation des Primärstagings wurden 2 Meta-Analysen eingeschlossen, die die vorhandenen Studien bis März 2007 (Zeitpunkt der durchgeführten Recherche) zur diagnostischen Güte der PET bei malignem Melanom zusammenfassen. Im Rahmen der Nachrecherche wurde 1 weitere Meta-Analyse (Xing et al. 2011) eingeschlossen, die aber keine Zusatzinformationen zu weiteren Primärstudien enthielt. Daher wurden aus dieser Meta-Analyse keine weiteren Daten extrahiert. Im Rahmen der Nachrecherche wurde darüber hinaus 1 zusätzliche Primärstudie in den Bericht eingeschlossen.

11 Primärstudien aus den 2 Meta-Analysen entsprachen den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Alle diese Studien untersuchten die PET, keine die PET/CT. Im Rahmen der Ergänzungs- und Nachrecherche konnten weitere 6 Studien eingeschlossen werden. 5 davon untersuchten die PET/CT, in einer wurde die nichtintegrierte PET untersucht.

Die Autoren der Meta-Analysen stuften 6 der 11 Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial ein. Von den 6 im Rahmen der Ergänzungsrecherche eingeschlossenen Studien zum Primärstaging wurden 2 mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet.

Die Sensitivitäten und Spezifitäten der PET bzw. der PET/CT für das Primärstaging variierten deutlich, was auf eine hohe Heterogenität der Fragestellungen und Studiendesigns zurückzuführen ist. Das Stadium der Erkrankung scheint ein Faktor zu sein, der diese Heterogenität zumindest teilweise erklären könnte. Es konnte nicht eindeutig bestimmt werden, welche weiteren Faktoren die Heterogenität beeinflussen; denkbar sind die verschiedenen angewandten Referenztests und Indextests, die verschiedenen Fragestellungen, die unterschiedlichen Verzerrungspotenziale der Studien oder die unterschiedlichen Patientenspektren. Es fanden sich 2 Studien, die einen direkten Vergleich der PET bzw. PET/CT mit der Vergleichstechnologie CT beim Primärstaging berichteten (Veit Haibach et al. 2009 und Bastiaannet 2009). In beiden Studien zeigten sich kaum Unterschiede in der diagnostischen Güte zwischen der PET und der CT.

Die bereits beschriebenen unterschiedlichen Fragestellungen und Designs der eingeschlossenen Studien verhinderten, dass die Ergebnisse aller Studien sowie auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen untereinander in Bezug gesetzt und statistisch gepoolt werden konnten.

Es wurden 2 Subgruppenanalysen durchgeführt, Patienten mit einem Melanom im niedrigen Ausbreitungsstadium (AJCC-Stadium I und II) und Patienten mit einem Melanom im fortgeschrittenen Ausbreitungsstadium (AJCC-Stadium III und IV). In 4 Studien, in denen Patienten mit einem Melanom im niedrigen Ausbreitungsstadium (AJCC I und II) untersucht wurden, hatte die PET bzw. PET/CT eine Sensitivität von 0 % bis 17 %. In den weiteren 2 Studien der Subgruppe lagen die Werte der Sensitivitäten bei 100 % und bei 67 % (Rinne et

al. 1998 und Klein et al. 2000). Die Spezifität der PET bzw. PET/CT bei allen Studien der Gruppe im AJCC-Stadium I und II lag im Bereich von 77 % bis 100 %.

In allen 4 Studien, die Patienten mit einem Melanom im fortgeschrittenen Ausbreitungsstadium (AJCC III und IV) untersucht hatten, erreichte die PET bzw. PET/CT eine Sensitivität von 68 % bis 87 % und eine Spezifität von 92 % bis 98 %.

Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen ein Hinweis auf eine Abhängigkeit der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT vom Tumorstadium ableiten. Allerdings müssen bei der Interpretation der Ergebnisse das bereits beschriebene Verzerrungspotenzial (interne Validität) und die Heterogenität (unterschiedliche Fragestellungen, verschiedene Referenztests und Indextests und Nachbeobachtungszeiten) der Studien berücksichtigt werden.

Indikation: Rezidivdiagnostik

Für die Fragestellung der Rezidivdiagnostik bei malignem Melanom fand sich keine Evidenzsynthese. Im Rahmen der Ergänzungsrecherche konnte eine Prognosestudie, die als Assoziationsmaß Sensitivität und Spezifität verwendet („Prognostic accuracy study“), eingeschlossen werden.

Auf der Basis von nur einer Studie mit nur 30 untersuchten Patienten ließen sich allerdings keine Aussagen über die diagnostische Güte der PET bei der Rezidivdiagnostik ableiten.

Fazit

Der Nutzen der PET bzw. PET/CT beim Primärstaging und bei der Rezidivdiagnostik maligner Melanome ist nicht belegt.

Die 17 in diesen Bericht eingeschlossenen Primärstudien zur diagnostischen Güte für die Fragestellung des Primärstagings waren alle sehr heterogen, einige sehr klein und viele mit methodischen Mängeln behaftet. Eine zusammenfassende Aussage war aufgrund unterschiedlicher Patientenspektren, Fragestellungen, Indextests, Referenztests und Nachbeobachtungszeiten nicht möglich. Darüber hinaus ließ sich keine gesicherte Aussage zu einer möglichen Überlegenheit der PET/CT gegenüber der PET bzw. den Vergleichstechnologien machen, da nur 2 Studien einen direkten Vergleich anstellten und kaum Unterschiede in der diagnostischen Güte fanden.

Aussagen zur Rezidivdiagnostik konnten nicht getroffen werden, da nur 1 Studie mit geringer Fallzahl den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprach.

Weitere methodisch hochwertige Studien sind dringend erforderlich, um die diagnostische und prognostische Güte und insbesondere den patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der

PET bzw. PET/CT beim Primärstaging und in der Rezidivdiagnostik maligner Melanome verlässlich bewerten zu können.

Schlagwörter: Positronenemissionstomographie, Computertomographie, Staging, Rezidiv, systematische Übersicht, malignes Melanom

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Impressum.....	i
Kurzfassung	iii
Inhaltsverzeichnis.....	viii
Tabellenverzeichnis	xiii
Abbildungsverzeichnis	xv
Abkürzungsverzeichnis.....	xvi
1 Hintergrund	1
1.1 Definition des Krankheitsbildes.....	1
1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast	1
1.3 Ursache der Erkrankung.....	2
1.4 Verlauf der Erkrankung.....	3
1.5 Klassifikation	3
1.6 Diagnostische Verfahren.....	7
1.7 PET und PET/CT	8
1.8 Derzeit übliche Therapiepraxis.....	10
1.9 Empfehlungen zum Einsatz der PET bei malignen Melanomen	11
2 Ziele der Untersuchung	13
3 Projektbearbeitung	15
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	15
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf.....	16
4 Methoden.....	17
4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT	19
4.1.1 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Evidenzsynthesen	20
4.1.2 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien.....	20
4.1.2.1 Population	20
4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	20

4.1.2.3	Zielgrößen	21
4.1.2.4	Studientypen	21
4.1.2.5	Sonstige Studiencharakteristika	22
4.1.3	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Nutzenstudien“).....	22
4.2	Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT	23
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 (Indextest I), Vergleichstechnologie (Indextest II) und Referenztest	24
4.2.1.3	Zielgrößen	24
4.2.1.4	Den Evidenzsynthesen zugrunde liegende Studientypen	25
4.2.1.5	Sonstige Charakteristika der Evidenzsynthesen	26
4.2.1.6	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte)	26
4.2.2	Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Primärstudien („Ergänzungsrecherche“)	27
4.2.2.1	Population	27
4.2.2.2	Prüftechnologie (Indextest I), Vergleichstechnologie (Indextest II) und Referenztest	27
4.2.2.3	Zielgrößen	27
4.2.2.4	Studientypen	27
4.2.2.5	Sonstige Studiencharakteristika	28
4.2.2.6	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Ergänzungsrecherche“ nach Primärstudien zur diagnostischen- und prognostischen Güte)	28
4.3	Informationsbeschaffung	28
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
4.4	Informationsbewertung	30
4.4.1	Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden.....	30
4.4.2	Bewertung von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte	31
4.4.3	Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte ..	32
4.5	Informationssynthese und -analyse	32
4.5.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse	32

4.5.1.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse von (Primär-)Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens.....	33
4.5.1.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	33
4.5.1.3	Gegenüberstellung der Ergebnisse von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte („Ergänzungsrecherche“).....	34
4.5.1.4	Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche („Robustheitsprüfung“).....	34
4.5.2	Meta-Analysen	34
4.5.3	Sensitivitätsanalysen	35
4.5.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	36
4.6	Dokumentation der Änderungen der Methodik im Projektverlauf	36
5	Ergebnisse	37
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	37
5.1.1	Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche.....	37
5.1.2	Weitere publizierte und nicht publizierte Studien.....	39
5.1.2.1	Studienregister	39
5.1.2.2	Anfrage an Autoren	40
5.1.2.3	Suche in den Datenbanken der Leitlinienanbieter	40
5.1.2.4	Suche in Kongressbänden.....	40
5.1.2.5	Überprüfung der Literatur, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens an den G-BA übersandt wurde.....	41
5.1.2.6	Informationen aus dem Anhörungsverfahren	41
5.1.3	Resultierender Studienpool	42
5.1.3.1	Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens.....	42
5.1.3.2	Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	42
5.1.3.3	Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)	43
5.2	Teilziel 1: Patientenrelevanter Nutzen	44
5.3	Teilziel 2a: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Primärstaging	44
5.3.1	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Primärstaging auf Grundlage der Evidenzsynthesen	44
5.3.1.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Evidenzsynthesen.....	45
5.3.1.2	Methodische Qualität der in die Bewertung eingeflossenen Meta-Analysen	46
5.3.1.3	Qualität der eingeschlossenen Primärstudien aus den Meta-Analysen.....	46

5.3.1.4	Ergebnisse zur diagnostischen Güte auf Grundlage der in die Bewertung eingeflossenen Meta-Analysen	47
5.3.1.5	Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management.....	53
5.3.2	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche)	53
5.3.2.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	53
5.3.2.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials.....	63
5.3.2.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext	66
5.3.2.4	Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche)	67
5.3.2.5	Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management (Ergänzungsrecherche)	74
5.3.3	Meta-Analyse und Subgruppenanalysen	77
5.3.4	Direkte Vergleiche zwischen der PET bzw. PET/CT und anderen bildgebenden Verfahren	80
5.4	Teilziel 2b: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik	81
5.4.1	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik auf Grundlage von Evidenzsynthesen	81
5.4.2	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche).....	81
5.4.2.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Primärstudie	81
5.4.2.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials.....	84
5.4.2.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext	84
5.4.2.4	Ergebnisse zur diagnostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik	86
5.4.2.5	Direkte Vergleiche zwischen PET bzw. PET/CT und anderen bildgebenden Verfahren.....	87
5.4.2.6	Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management.....	87
5.5	Zusammenfassung.....	88
6	Diskussion	91
6.1	Gesamtbewertung der Evidenzlage zum Primärstaging und zur Rezidivdiagnostik beim malignen Melanom.....	91
6.2	Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext	99
6.3	Vergleich mit internationalen Empfehlungen	99

6.4	Strahlenschutzüberlegungen	101
6.5	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	102
6.5.1	Nennung weiterer Studien mit Einschlussforderung.....	102
6.5.2	Ein- und Ausschlussgründe	108
6.5.3	Suchstrategie	109
6.5.4	Managementänderungen	110
6.5.5	Studiendesigns und läsionsbasierte Auswertungen.....	110
6.5.6	Anmerkungen zu den eingeschlossenen Meta-Analysen	112
6.5.7	Anmerkungen zur Gesamtbewertung der Ergebnisse	113
7	Fazit	114
8	Liste der eingeschlossenen Studien	115
9	Literatur	117
	Anhang A: Suchstrategien	130
	Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Evidenzsynthesen mit Ausschlussgründen	139
	Anhang C: Liste der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen	143
	Anhang D: Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens an den G-BA übersandt wurde	154
	Anhang E: Beurteilung der Qualität von Evidenzsynthesen	156
	Anhang E-1: Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt-Kriterien	156
	Anhang E-2: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Primärstudien auf Basis von QUADAS-Kriterien	157
	Anhang E-3: Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse	158
	Anhang E-4: Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt	159
	Anhang F: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer	160

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der malignen Melanome in den Stadien von 0 bis IV (AJCC Stadien) [17].....	5
Tabelle 2: TNM-Klassifikation der intraokularen Melanome in den Stadien I bis IV	7
Tabelle 3: Anwendung der FDG-PET bei malignen Melanomen. Bewertung durch die 3. Interdisziplinäre Konsensuskonferenz Onko-PET III.....	12
Tabelle 4: Zu prüfende Indikationen für den Einsatz der PET im Rahmen der Diagnostik von malignen Melanomen.....	14
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 Einschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT	23
Tabelle 8: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für die Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT	27
Tabelle 9: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Ergänzungsrecherche).....	28
Tabelle 10: Suche in Kongressbänden	41
Tabelle 11: Studienpool zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bei malignem Melanom.....	42
Tabelle 12: Überblick über die in den Meta-Analysen eingeschlossenen Primärstudien (n = 11) zur diagnostischen Güte beim Primärstaging (alphabetisch geordnet)	43
Tabelle 13: Studienpool zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche).....	44
Tabelle 14: Ergebnisse der Meta-Analysen zur diagnostischen Güte der FDG-PET beim Primärstaging beim malignen Melanom	49
Tabelle 15: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Primärstudien	56
Tabelle 16: Index- und Referenztest	58
Tabelle 17: Eingeschlossene Patienten	61
Tabelle 18: Bewertung des Verzerrungspotenzials der diagnostischen Studien.....	64
Tabelle 19: Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse.....	67
Tabelle 20: Ergebnisse der diagnostischen Studien	68

Tabelle 21: Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management im Vergleich zur regionalen Lymphknotendisektion	75
Tabelle 22: Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management im Vergleich zur regionalen Lymphknotendisektion	76
Tabelle 23: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studie.....	82
Tabelle 24: Index- und Referenztest	82
Tabelle 25: Eingeschlossene Patienten	83
Tabelle 26: Verzerrungspotenzial der diagnostischen Studie (Rezidivdiagnostik)	84
Tabelle 27: Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse (Rezidivdiagnostik)	85
Tabelle 28: Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche)	86
Tabelle 29: Ergebnisse der Meta-Analysen Krug et al. 2008, Jiménez-Requena et al. 2010, Xing et al. 2011, Mijnhout et al. 2001 und des IQWiG-Abschlussberichts 2011.....	97
Tabelle 30: Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht, die nicht eingeschlossen wurden.....	103
Tabelle 31: Laufende Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht	107

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung.....	37
Abbildung 2: Subgruppenanalysen von Patienten mit einem Melanom im niedrigen Ausbreitungsstadium (AJCC I und II) und Patienten mit einem Melanom im fortgeschrittenen Ausbreitungsstadium (AJCC III und IV)	79
Abbildung 3: Ergebnisse der Studie von Koskivuo et al. 2007 (S. 688).....	88

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACS	American Cancer Society
ALM	Akrolentigonöses Melanom
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BGO	Bismutgermanat
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CCT	Controlled Clinical Trial
COMS	Collaborative Ocular Melanoma Study
CT	Computertomographie
DDG	Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
EANM	European Association of Nuclear Medicine
ECCO	European Cancer Organisation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society of Medical Oncology
FDG	Fluordeoxyglukose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-I-N	Guidelines International Network
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat Analyse
LDH	Laktatdehydrogenase
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
MRT	Magnetresonanztomographie
NGC	National Guideline Clearinghouse
NMM	Noduläre maligne Melanom
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Integration von PET (Positronenemissionstomographie) und CT (Computertomographie) in einem Untersuchungsgerät

Abkürzung	Bedeutung
QUADAS	Tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy
RCT	Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RLND	Radical Lymph Node Dissection (= radikale Lymphknotendisektion)
SUV	Standardized Uptake Value
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
TTT	Transpupillary thermal therapy
UICC	International Union Against Cancer
VOPT	Verification of Only Positive Testers

1 Hintergrund

1.1 Definition des Krankheitsbildes

Als „malignes Melanom“ bezeichnet man eine bösartige Tumorerkrankung, die aus Pigmentzellen der Haut (Melanozyten) entsteht. Maligne Melanome machen 5 % aller Hautkrebs-erkrankungen, jedoch die Mehrzahl aller Todesfälle durch Hautkrebs aus [1,2].

Man unterscheidet 4 Hauptarten des malignen Melanoms:

- Das superfiziell spreitende Melanom (SSM, englisch: superficial spreading melanoma). Dieser Typ ist das häufigste maligne Melanom. Es tritt bei Frauen vorwiegend an den unteren Extremitäten und bei Männern im Bereich des Brustkorbes und am Rücken auf. Charakteristisch ist die zunächst horizontal erfolgende Ausbreitung [3, S.66].
- Das noduläre maligne Melanom (NMM) ist das zweithäufigste maligne Melanom, welches zu Blutungen und Ulzerationen neigt. Es gilt als die aggressivste Form eines malignen Melanoms [3, S.68].
- Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) tritt gewöhnlich vor allem bei älteren Personen, die viele Jahre der Sonne ausgesetzt gewesen sind, an Stellen wie dem Gesicht oder Hals auf [3, S.70].
- Das akrolentigonöse Melanom (ASCO) ist die seltenste Form des malignen Melanoms. Es entsteht an Handflächen, Fußsohlen oder unter Nägeln. Während es in der hellhäutigen Bevölkerung selten auftritt, macht es die Mehrzahl der Fälle bei Personen mit stärker pigmentierter Haut aus [3, S.73f.].

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

1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast

Das maligne Melanom ist die bösartigste Form von Hautkrebs [2]. Die Heilungschancen sind am größten, wenn das Melanom auf die Oberhaut beschränkt ist. Wächst der Tumor in die Tiefe, kann er sich über Blut- und Lymphgefäße im ganzen Körper ausbreiten. Der weitere Verlauf der Erkrankung wird dann von der Anzahl, vom Ort und von der Wachstumsgeschwindigkeit der gestreuten Krebszellen (Metastasen) bestimmt. Die Inzidenz des malignen Melanoms wird in Deutschland mit 4 bis 11,7 / 100 000 pro Jahr angegeben [5,6]. Andere Quellen geben an, dass jährlich etwa 14 900 Menschen in Deutschland an einem malignen Melanom erkranken. Damit macht es 4,1 % (Frauen) bzw. 2,8 % (Männer) aller bösartigen Neubildungen aus [4]. Die Mortalitätsraten betragen 2,7 / 100 000 für Männer und 1,6 / 100 000 für Frauen [5]. Mit jeweils 1,3 % aller krebssbedingten Todesfälle stand das

maligne Melanom im Jahr 2007 auf Platz 15 (Männer) bzw. 18 (Frauen) der häufigsten Krebstodesursachen [7].

Im Vereinigten Königreich werden 10 400 Fälle pro Jahr erstmals diagnostiziert. Das maligne Melanom ist die häufigste Krebserkrankung in der Altersgruppe der 15- bis 34-Jährigen und tritt selten bei Kindern unter 14 Jahren auf. Rund 1500 Patienten sterben dort jedes Jahr an malignen Melanomen [2].

In Europa steigt die Inzidenz von malignen Melanomen in Abhängigkeit von der geografischen Breite an. Sie variiert zwischen 5 und 10 / 100 000 Personenjahren für Süd- und Osteuropa und beträgt 20,7 / 100 000 Personenjahre in skandinavischen Ländern. Die Daten aus den beiden deutschen Registern (Hamburg und Saarland) sind aufgrund der geringen Fallzahlen nicht aussagekräftig [8]. In fast allen europäischen Ländern treten maligne Melanome bei Frauen häufiger als bei Männern auf [9].

Die standardisierten Inzidenzen intraokularer Melanome werden mit weniger als 0,2 / 1 000 000 Personenjahren registrierten Personen für Spanien und Süditalien und mehr als 0,8 / 1 000 000 für Dänemark und Norwegen angegeben. In Deutschland werden mittlere Inzidenzen von 4 bis 5 / 1 000 000 Personenjahren angegeben [10].

In den Vereinigten Staaten wird für 2009 mit etwa 68 700 neuen Fällen und 8650 Todesfällen durch maligne Melanome gerechnet [11]. Darüber hinaus werden etwa 2350 Erstdiagnosen von und 230 Todesfälle durch intraokulare Melanome erwartet [11]. Die Inzidenz steigt mit dem Alter und ist bei über 80-Jährigen am höchsten [2].

Durch den besseren Schutz vor UV-Strahlen treten maligne Melanome bei Personen mit schwarzer und brauner Hautfarbe seltener auf [3, S. 11].

1.3 Ursache der Erkrankung

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

- Heller Hauttyp. Allerdings können auch Personen mit dunklerer Hautfarbe maligne Melanome entwickeln [9]. Damit verbunden sind Merkmale wie Haarfarbe (z. B. blonde und rote Haare), Sommersprossen und Augenfarbe.
- Das Vorliegen von Leberflecken (Pigmentnävi) [9]. Dabei ist das Vorhandensein vieler oder atypischer Nävi mit einem erhöhten Risiko verbunden.
- Familiäre Disposition [3, S.11].
- Bei dermatologischen Vorerkrankungen. So gilt die Lentigo maligna als sogenannte Präkanzerose für das Auftreten des Lentigo-maligna-Melanoms.

- UV-Bestrahlung (künstlich oder durch Sonnenbestrahlung) [3, S. 11]. Die Anzahl von Episoden mit Sonnenbrand [9].

1.4 Verlauf der Erkrankung

Der Verlauf der Erkrankung wird im Wesentlichen durch das Stadium und das Vorliegen eventueller Metastasen bestimmt. Manche Tumoren, wie z. B. das noduläre maligne Melanom, werden häufig erst spät diagnostiziert. Je nach Lokalisation und Ausbreitung kann die Überlebenszeit nach Diagnosestellung lediglich wenige Monate betragen [12]. Bei bereits metastasierten Melanomen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei unter 10 % [13].

Nach Daten der American Cancer Society (ACS) beträgt die 5- bzw. die 10-Jahres-Überlebensrate für alle mit einem malignen Melanom diagnostizierten Patienten 91,2 % bzw. 89,7 % [14,15]. Für das Saarland (das Bundesland, in dem die Daten deutschlandweit am besten erfasst sind) werden Raten von 87,3 % für das 5-Jahres-Überleben bzw. 86,8 % für das 10-Jahres-Überleben angegeben [15].

Für das 5-Jahres-Überleben von Patienten mit intraokulären Melanomen werden niedrigere Raten angegeben. Für Europa wird eine Rate von 69 % angenommen [16].

1.5 Klassifikation

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

Eine vom American Joint Committee on Cancer (AJCC) [17] entwickelte Stadieneinteilung erfolgt in 5 Stadien (0–IV) und basiert auf der TNM-Klassifikation der International Union Against Cancer (UICC) [18]. Dabei beschreibt das „T“ (Tumor) die Ausdehnung des Primärtumors. Das „N“ (Knoten, von lateinisch nodus) gibt an, ob naheliegende Lymphknoten befallen sind, und das „M“ (Metastasen) definiert, ob und wo Absiedlungen des Primärtumors vorhanden sind.

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

- Tis. Melanomzellen haben lediglich die oberste Schicht der Haut befallen.
- T1. Tumordicke ≤ 1 mm.

- T2. Tumordicke > 1 mm und ≤ 2 mm.
- T3. Tumordicke > 2 mm und ≤ 4 mm.
- T4. Tumordicke > 4 mm.

Zusätzlich wird die Ulzeration durch einen nachgestellten Buchstaben angegeben:

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der malignen Melanome in den Stadien von 0 bis IV (AJCC Stadien) [17]

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

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

Für Melanome der Regenbogenhaut wird folgende T-Klassifikation verwendet:

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

Für Melanome des Ziliarkörpers und der Choroidea wird folgende T-Klassifikation verwendet:

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

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

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

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

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

Tabelle 2: TNM-Klassifikation der intraokularen Melanome in den Stadien I bis IV [18]

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

1.6 Diagnostische Verfahren

Nach den Empfehlungen der European Society for Medical Oncology sollten folgende Verfahren in der Diagnostik von malignen Melanomen zum Einsatz kommen [19]:

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

- Exzisionsbiopsie und histologische Betrachtung des Biopsats: Dabei sollten unter anderem die Tumordicke nach Breslow, die Eindringtiefe nach Clark [20] sowie die Histologie (Typ: SSM, NMM etc.) bestimmt werden. Biopsien kommen in der Diagnostik intraokularer Melanome nur selten zum Einsatz, da eine Verletzung des Auges oder eine Verbreitung von Krebszellen befürchtet wird.
- Ultraschall: Zur Einschätzung der Tumordicke sowie zur Diagnose von intraokularen Melanomen.
- Angiographie: Zur Diagnosesicherung in der Diagnostik intraokularer Melanome.

Zur weiterführenden Diagnostik oder im Rahmen des Stagings können u. a. die folgenden Verfahren zur Anwendung kommen [19]:

- Feinnadelbiopsie
- Lymphknotenbiopsie
- Biopsie von Wächterlymphknoten
- Röntgenuntersuchung des Thorax
- CT
- Magnetresonanztomographie (MRT)
- Skelettszintigraphie

1.7 PET und PET/CT

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

In der Anfangszeit der PET wurden sogenannte Nichtvollringsysteme hergestellt. Die Empfindlichkeit der später entwickelten Vollring-PET-Systeme war derjenigen der ursprünglichen so stark überlegen, dass ausschließlich diese neueren Systeme eine breite Anwendung fanden. Die ersten Vollring-PET-Systeme hatten nur einen Detektorring; bei modernen Systemen werden heute mehrere Ringe nebeneinander angeordnet, wodurch die Sensitivität des Gesamtsystems noch weiter gesteigert wurde.

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

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

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

Die Aktivitätsanreicherungen bei der PET lassen sich anatomisch jedoch nicht immer präzise lokalisieren, da in PET-Bildern in erster Linie Stoffwechselprozesse abgebildet werden; hinzu kommt die im Vergleich zur CT geringere Ortsauflösung von etwa 4 bis 6 mm. Eine technische Weiterentwicklung stellt eine Kombination der PET und der Computertomographie (CT) in einem Untersuchungsgerät (PET/CT) dar. Hier wird der Patient in einem Untersuchungsgang durch die beiden Detektorringssysteme von CT und PET gefahren. Die entstehenden Bilder werden im Computer fusioniert. Üblicherweise wird die CT-Information in Graustufen abgebildet und von der PET-Information farbig überlagert. Mit dieser Methode wird die hohe Auflösung der CT (Ortsauflösung < 1 mm) mit den hochsensitiven Stoffwechselfinformationen der PET verknüpft. Die kombinierten PET/CT-Geräte sind seit dem Jahr 2001 auf dem Markt und verdrängen seitdem reine PET-Scanner bei den Neuanschaffungen in deutschen Krankenhäusern [21].

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

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

1.8 Derzeit übliche Therapiepraxis

Die chirurgische Entfernung unter Beibehaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes wird für ein In-situ-Melanom empfohlen [19]. Aus kosmetischen Gründen kann eine Anpassung des Vorgehens erforderlich sein, beispielsweise bei Läsionen im Gesicht oder zur Beibehaltung der Funktionalität von Fingern und Zehen [19].

Bei Melanomen mit einer Tumordicke > 1 mm wird die Biopsie von Wächterlymphknoten zur genaueren Stadieneinteilung empfohlen [19]. Ob dies jedoch zu einer Verbesserung der Überlebensraten führt, wird derzeit noch diskutiert [19,23,24].

Eine adjuvante Therapie wird gegenwärtig für den routinemäßigen Einsatz in der Behandlung von höhergradigen Melanomen nicht empfohlen. Für die adjuvante Chemotherapie, die Weiße Mistel, die Mistel und die Hormontherapie konnte bisher kein Nutzen nachgewiesen werden [19]. Verfahren wie die adjuvante Immunotherapie, Impfungen (sogenannte tumour vaccination) und die Immunochemotherapie werden aktuell untersucht.

Strahlentherapie kann adjuvant zum Einsatz kommen, wenn eine Resektion den Tumor nicht gänzlich entfernen konnte (z. B. bei der Entfernung eines Lentigo-maligna-Melanoms) [19].

Die Behandlung von Melanomen des Auges hängt vom Tumorort (Choroidea, Regenbogenhaut oder Ziliarkörper), vom Tumorstadium und von der Wahrscheinlichkeit ab, das Sehvermögen erhalten zu können [25].

Für kleinere Melanome der Choroidea könnten nicht chirurgische Verfahren wie Strahlentherapie (z. B. Brachytherapie, Protonenstrahltherapie oder stereotaktische Bestrahlung) oder Lasertherapie (z. B. transpupilläre Wärmetherapie [engl.: transpupillary thermal therapy, TTT]) zum Einsatz kommen [25]. Bei größeren Tumoren ist ein chirurgisches Vorgehen in den meisten Fällen erforderlich. Das Vorgehen kann dabei lediglich die Entfernung des Tumors umfassen oder umfangreicher sein. Für Melanome mit der Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS)-Klassifikation „groß“ stellt die Ausschälung des Augapfels (Enukleation) die Methode der Wahl dar [26].

Melanome der Regenbogenhaut sind üblicherweise klein und wachsen langsam. Daher wird meist ein abwartendes Vorgehen mit Überwachung gewählt. Sollte eine Behandlung notwendig werden, kommt Strahlentherapie oder ein chirurgisches Verfahren zum Einsatz [25]. Melanome im Bereich des Ziliarkörpers können chirurgisch entfernt werden oder können mit Strahlentherapie behandelt werden, wenn sie klein genug sind [25]

1.9 Empfehlungen zum Einsatz der PET bei malignen Melanomen

Nach den Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) kann die PET für das Staging fortgeschrittener Tumoren zum Einsatz kommen [19]. Für die Abbildung von Lymphknoten und die Darstellung von Thorax, Abdomen und Becken wird die CT oder die PET empfohlen. Für Patienten in frühen Stadien, die nur ein geringes Rezidivrisiko haben, wird keine weitere Nachverfolgung mit bildgebenden Verfahren empfohlen. Bei Patienten, die einen dickeren Primärtumor haben oder bei denen Metastasen gefunden wurden, kann die Sonographie, die CT oder PET bzw. PET/CT im Follow-up zum Einsatz kommen. Allerdings führt dies nur selten zu einer früheren chirurgischen Behandlung [19].

Eine gemeinsame S1-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Krebsgesellschaft ist zwar online verfügbar, befindet sich allerdings aktuell in Überarbeitung (S1: „Eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Fachgesellschaft(en) erarbeitet im informellen Konsens eine Empfehlung, die vom Vorstand der Fachgesellschaft(en) verabschiedet wird“). Für die präoperative Diagnostik und das Tumorstaging werden hier bildgebende Verfahren (CT, MRT und PET) als „im Einzelfall nützlich“ beschrieben. Sie stellen eine Ergänzung oder Alternative zu den „notwendigen Untersuchungen“ (klinische Untersuchung, Labordiagnostik, Biopsie, Röntgenbild des Thorax, Sonographie des Abdomens) dar. In der Nachsorge von höhergradigen Tumoren (Stadium III und IV) wird der Einsatz von bildgebenden Verfahren („Abdomen-Sonographie und Röntgen-Thorax-Untersuchung, oder CT bzw. MRT oder PET“) empfohlen. Eine Aktualisierung der Leitlinie war für April 2010 geplant, ist aber bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des vorliegenden Berichts noch nicht verfügbar [1].

Die Empfehlungen zum Einsatz der PET bei malignen Melanomen, die von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V., der Deutschen Röntgengesellschaft e. V. und den Vertretern onkologischer Fachgesellschaften ausgesprochen werden, sind Tabelle 3 zu entnehmen [27].

Tabelle 3: Anwendung der FDG-PET bei malignen Melanomen. Bewertung durch die 3. Interdisziplinäre Konsensuskonferenz Onko-PET III [27]

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

Eine aktuelle Leitlinie, die vom Europäischen Dermatologie Forum in diesem Jahr veröffentlicht wurde, stellt heraus, dass bei Patienten mit höhergradigen Melanomen ein Einsatz von bildgebenden Verfahren u. a. auch PET/CT sinnvoll erscheint [28,29].

Die aktuelle Leitlinie mehrerer Organisationen des Vereinigten Königreichs [30] kommt für Patienten mit einem malignen Melanom im AJCC-Stadium I und II zu der Empfehlung, dass der Einsatz der PET/CT zur Erkennung von positiven Wächterlymphknoten und / oder zur Erkennung von Fernmetastasen nicht erfolgreich sei¹. Für Patienten im AJCC-Stadium III wird nicht der Einsatz der PET sondern eine CT-Untersuchung von Kopf, Brust, Abdomen und Becken empfohlen, weil durch diese in der Regel Metastasen ausgeschlossen werden können.² Im AJCC-Stadium IV gäbe es ausreichend Evidenz dafür, dass der zusätzliche Einsatz der PET/CT nicht mehr klinisch relevant sei³.

¹ Level IIa: Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization; Grad E: There is good evidence to support the rejection of the use of procedure.

² Level IIa: Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization; Grad A: There is good evidence to support the use of the procedure.

³ Level III: Evidence obtained from well-designed nonexperimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies; Grad D: There is fair evidence to support the rejection of the use of procedure.

2 Ziele der Untersuchung

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

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

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

Folgende Technologievergleiche sollten betrachtet werden:

- Diagnostische Strategie mit PET versus diagnostische Strategie ohne PET (einzelne Verfahren, ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik.
- Diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie ohne PET/CT (einzelne Verfahren, ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik.
- Diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie mit PET.

Unter konventioneller diagnostischer Strategie wurde im Bericht die CT, MRT, Röntgendiagnostik, Sonographie, oder die Biopsie verstanden. Es sollten aber darüber hinaus alle in den gefundenen Studien angestellten diagnostischen Vergleiche dargestellt werden.

Es erfolgte keine Eingrenzung der Fragestellungen auf bestimmte Tracer.

Allgemeine Voraussetzungen für Studien zur Nutzenbewertung („Nutzenstudien“)

Unter „patientenrelevanter Nutzen und Schaden“ (im Weiteren kurz als „Nutzen und Schaden“ bezeichnet) wurden Veränderungen verstanden, die für den Patienten fassbare Konsequenzen haben, wie z. B. die Auswirkung auf die Mortalität, Morbidität (darunter auch das Auftreten erneuter Rezidive) und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Mit dem Begriff „Nutzen“ wurden kausal begründete positive Effekte, mit dem Begriff „Schaden“ kausal begründete negative Effekte einer medizinischen Intervention auf patientenrelevante Endpunkte 4.1.2.3 bezeichnet. Der Begriff „Nutzenbewertung“ bezeichnet den gesamten Prozess der Evaluation medizinischer Interventionen hinsichtlich ihrer kausal begründeten positiven und negativen Effekte im Vergleich mit einer klar definierten anderen Intervention, einem Placebo oder keiner Intervention [31].

Allgemeine Voraussetzungen für Studien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte

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

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

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

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

Tabelle 4: Zu prüfende Indikationen für den Einsatz der PET im Rahmen der Diagnostik von malignen Melanomen

Erkrankung	Indikation			
	Primär-diagnostik	Primär-staging	Restaging	Rezidiv-diagnostik
Malignes Melanom	–	X	–	X

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 21.12.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur Positronen-emissionstomographie (PET), auch als Integrationsgerät von PET und Computertomographie (PET/CT), bei 14 verschiedenen Krankheitsbildern beauftragt. Der vorliegende Abschlussbericht bezieht sich auf den Teilauftrag zu den Indikationen Primärstaging und Rezidivdiagnostik beim malignen Melanom. Die restlichen 6 Krankheitsbilder werden in separaten Berichten bearbeitet. Spezifische Passagen für diese 6 Krankheitsbilder wurden in dem vorliegenden Abschlussbericht nicht berücksichtigt.

In die Bearbeitung des Projekts waren externe Sachverständige eingebunden.

Der dem vorliegenden Abschlussbericht zugrunde liegende Berichtsplan bezog sich auf den Teilauftrag zu 7 onkologischen Krankheitsbildern (23 Indikationen bei Adenokarzinom des Pankreas, malignes Melanom, Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und Knochen- und Weichteiltumore).

Während der Erstellung des (für die o. g. 7 Krankheitsbilder gemeinsamen) Berichtsplans wurden am 04.09.2009 Patientenvertreter zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen konsultiert. Für das Krankheitsbild malignes Melanom konnten jedoch keine Patientenvertreter zur Konsultation gewonnen werden.

Der vorläufige (gemeinsame) Berichtsplan in der Version 1.0 vom 16.02.2010 wurde am 24.02.2010 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 07.04.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden am 11.05.2010 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 20.12.2010, wurde am 03.01.2011 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 31.01.2011 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel Diskussion des Abschlussberichts 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 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

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

- Im Rahmen der Nachrecherche wurde die Studie Aukema et al. 2010a [32] eingeschlossen.
- Im Rahmen der Nachrecherche und im Zuge der Stellungnahmen wurde die Meta-Analyse Xing et al. 2011[33] als potenziell relevant bewertet. Sie wurde in den Bericht eingeschlossen. Die Ergebnisse der Meta-Analyse wurden mit den Ergebnissen des vorliegenden Berichts in Abschnitt 6.1 (Vergleich der Ergebnisse des vorliegenden Berichts mit jenen vorhandener Evidenzsynthesen) verglichen. In Abschnitt 5.1.2.2 wurde aufgenommen, dass eine weitere Autorenanfrage durchgeführt wurde.
- In den Abschnitten 5.3.1.4 und 5.3.2.4 wurden die Werte für die Sensitivität und Spezifität gesondert nach den Indikationen M- und N-Staging beschrieben.
- Die Studie Aukema et al. 2010a [32] wurde in die Subgruppenanalyse aufgenommen.
- In Abschnitt 6.3 wurden die Leitlinien, die im Rahmen der Stellungnahmen genannt wurden, aufgenommen und diskutiert.
- In Anhang B und C (Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Evidenzsynthesen und Primärstudien) wurde der Ausschlussgrund E2 präzisiert.
- In Anhang B wurde die im Rahmen der Stellungnahmen zum Vorbericht genannte Evidenzsynthese Fletcher et al. 2008 mit dem relevanten Ausschlussgrund E4 aufgenommen.
- Darüber hinaus ergaben sich im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht lediglich redaktionelle Änderungen.

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 [34]. 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 [35,36]. Fryback und Thornbury haben dazu in ihrer Publikation „The efficacy of diagnostic imaging“ von 1991 [35] 6 Stufen identifiziert, die von den technischen Auswirkungen („technical efficacy“) als unterste Stufe über die diagnostische Genauigkeit („diagnostic accuracy efficacy“) als 2. Stufe bis hin zu den therapeutischen Auswirkungen („therapeutic efficacy“) als 4. Stufe und den patientenrelevanten Auswirkungen („patient outcome efficacy“) als 5. Stufe reichen. Als oberste Stufe betrachten sie schließlich die gesellschaftlichen Konsequenzen („societal efficacy“) der diagnostischen Technologie (s. auch Tabelle 5).

Tabelle 5: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren

	Köbberling et al. [36]	Fryback & Thornbury [35]	Evidenzklassifizierung G-BA [37]
Patientenrelevante Zielgrößen	Phase 4: Wirksamkeit	6. Stufe: Auswirkung auf Systemebene	Evidenzstufe I
		5. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte	
Surrogatzielgröße (Management-änderung)		4. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das therapeutische Denken des Behandelnden	Evidenzstufe II
		3. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das (differenzial-) diagnostische Denken („Nachttestwahrscheinlichkeit“)	
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR), prädiktive Werte	Phase 3: Diagnostische Genauigkeit bei nicht bekanntem Krankheitsstatus	2. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf Diskriminationsfähigkeit	Evidenzstufe III
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR)	Phase 2: Diagnostische Genauigkeit bei bekanntem Krankheitsstatus		
Analytische Sensitivität, Spezifität, Reproduzierbarkeit	Phase 1: Technische Voruntersuchungen	1. Stufe: Technische Auswirkungen	Evidenzstufe IV

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

angeschlossen [37]. 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. [36] mit aufgenommen.

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

Evidenzklasse nach G-BA [37]	Kriterien
I a	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b
I b	Randomisierte kontrollierte Studien
I c	Andere Interventionsstudien
II a	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit der Evidenzstufe II b
II b	Querschnitt- und Kohortenstudien, aus denen sich alle diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, positiver und negativer prädiktiver Wert) berechnen lassen
III	Andere Studien, aus denen sich die diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse) berechnen lassen
IV	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. Ä.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen

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

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

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

infrage [38]. Wie sich die Behandlungsoptionen (z. B. aggressiveres oder weniger aggressives Vorgehen, Chemo- oder Strahlentherapie oder beides) verändern und welche Auswirkungen die unterschiedlichen Strategien schließlich auf patientenrelevante Endpunkte haben, lässt sich am besten durch Studien mit ausreichender Nachbeobachtungszeit beantworten (s. auch Abschnitt 4.2.1.3).

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

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

Vorrecherchen haben ergeben, dass vermutlich keine qualitativ ausreichende Evidenzsynthese zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bei den genannten Krankheitsbildern (D0601E-K) vorliegt. Daher sollte der patientenrelevante Nutzen in dem zu erstellenden Bericht nicht auf Basis von Evidenzsynthesen sondern anhand von Primärstudien untersucht werden.

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

4.1.2.1 Population

Studien zu folgenden Patientenpopulationen wurden eingeschlossen:

- Patienten mit malignem Melanom
- Patienten mit Verdacht auf ein Rezidiv eines in kurativem Ansatz behandelten malignen Melanoms mit getrennter Bewertung folgender Lokalisationen:
 - Intraokuläres Melanom
 - Kutanes Melanom

4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

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

- Diagnostische Strategie mit PET versus diagnostische Strategie ohne PET (einzelne Verfahren, ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik.
- Diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie ohne PET/CT (einzelne Verfahren, ihre Kombination) oder keine weitere Diagnostik.
- Diagnostische Strategie mit PET/CT versus diagnostische Strategie mit PET.

Verschiedene (randomisierte) Vergleiche nach vorheriger Diagnostik mit der PET bzw. PET/CT (z. B. Randomisierung der diskordanten Ergebnisse der PET und CT) waren ebenfalls möglich [38].

4.1.2.3 Zielgrößen

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

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

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

4.1.2.4 Studientypen

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

Sollte die auf randomisierten kontrollierten Studien basierende Datenlage nicht hinreichend sein, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der PET bzw. PET/CT mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können (z. B. kleine Fallzahl, wenige Ereignisse [geringe Präzision], hohes Verzerrungspotenzial), sollten gegebenenfalls auch verfügbare eindeutig prospektiv geplante, jedoch nicht randomisierte Interventionsstudien mit zeitlich

parallelen Kontrollgruppen herangezogen werden (sogenannte Controlled Clinical Trials: CCTs), sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Solche Studien können zwar die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber ggf. bestärken.

Fänden sich auch in der 2. Kategorie (CCTs) keine ausreichenden Daten, sollten gegebenenfalls auch verfügbare eindeutig prospektiv geplante, jedoch nicht randomisierte Studien ohne Zuteilung zu den Diagnosegruppen durch die Untersuchungsleiter (Beobachtungsstudien) mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen herangezogen werden, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Auch diese Studien können die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber ggf. bestärken.

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

4.1.2.5 Sonstige Studiencharakteristika

Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

4.1.3 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Nutzenstudien“)

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

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

Einschlusskriterien für Primärstudien zur Evaluierung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens	
E1a	Patienten wie unter 4.1.2.1 beschrieben
E2a	Vergleich von 2 diagnostischen Strategien wie unter 4.2.1.2 beschrieben
E3a	Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten wie unter 4.1.2.3 beschrieben
E4a	Randomisierte kontrollierte Studien (Bei nicht hinreichend auf randomisierten kontrollierten Studien basierender Datenlage werden ggf. prospektive nicht randomisierte kontrollierte Studien [mit und ohne experimentelle Gruppenzuteilung], wie in Abschnitt 4.1.2.4 beschrieben, eingeschlossen.)
E5a	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
E6a	Vollpublikation verfügbar ^a
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- [39] oder TREND-Statements [40] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

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

In den orientierenden Vorrecherchen fanden sich bislang 4 Evidenzsynthesen, die Teilaspekte der Fragestellungen zur diagnostischen Güte der PET oder PET/CT beim Krankheitsbild der malignen Melanome untersuchten. Mit dem Ziel einer möglichst raschen Ergebnisgewinnung und Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz auf höchster Evidenzstufe sollte die Bewertung der diagnostischen Güte der PET und PET/CT primär auf Grundlage von Evidenzsynthesen erfolgen, sofern sichergestellt war, dass sie bestimmte Mindestanforderungen erfüllten. Sollte sich keine geeignete Evidenzsynthese zu einer Fragestellung finden, so sollten die diagnostische und die prognostische Güte anhand von Primärstudien beurteilt werden. War die Arbeit nicht mehr aktuell (Suchzeitraum vor Februar 2009), wurde für den Zeitraum, den sie nicht abdeckt, relevante Primärliteratur recherchiert und im Bericht berücksichtigt (Ergänzungsrecherche).

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

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

4.2.1.1 Population

Die Evidenzsynthesen mussten Angaben enthalten zu Patienten wie in Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben sind.

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

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

Prüftechnologie („Indextest I“) war die Vollring-PET bzw. PET/CT, als Vergleichstechnologie („Indextest II“) diente jegliche diagnostische Strategie ohne PET bzw. PET/CT („konventionelle Diagnostik“). Außerdem wurde der Vergleich PET vs. PET/CT zugelassen (s. Abschnitt 1.7).

Indextest I und Indextest II mussten zu einem Referenztest (= dem besten zur Verfügung stehenden Test) in Beziehung gebracht worden sein, der für eine adäquate Interpretation der Ergebnisse unabhängig vom Index- und Vergleichstest erhoben worden war, da es anderenfalls zu Verzerrungen der Güte- und/oder Variabilitätsschätzer kommen konnte (sogenanntes Verifikationsbias oder Inkorporationsbias) [41-45].

Als Referenztest (= bester zur Verfügung stehender Test) galt bei der Bewertung der diagnostischen Güte der histopathologische Befund ggf. in Kombination mit dem individuellen Krankheitsverlauf, und bei der Bewertung der prognostischen Güte der tatsächlich beobachtete individuelle Krankheitsverlauf im Rahmen der Nachbeobachtung. Obwohl in vielen Fällen der Bewertung der diagnostischen Güte lediglich der individuelle Krankheitsverlauf als Referenzstandard vorlag, musste konstatiert werden, dass dieser häufig mit systematischen Verzerrungen einhergeht (Disease Progression Bias, Differential Verification Bias). In vielen Fällen war beispielsweise schwer zu beurteilen, was ein adäquater Zeitraum zwischen Index- und Referenztest war.

4.2.1.3 Zielgrößen

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

- Beschreibung der diagnostischen Genauigkeit mittels Sensitivität / Spezifität (ggf. ROC-Kurven) oder des positiven / negativen Likelihood-Quotienten, daraus abgeleitet ggf. prädiktive Aussagen mittels z. B. des positiven / negativen prädiktiven Werts. Dabei

mussten die patientenbezogenen Vierfeldertafel-Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte der Primärstudien ableitbar sein.

- Prognostische Aussagen (Wahrscheinlichkeit) hinsichtlich zukünftiger klinischer Ereignisse (z. B. Überleben, Rezidiv) anhand geeigneter statistischer Maßzahlen (z. B. aus Kaplan-Meier-Schätzungen). Es sollten dazu adäquate Maßnahmen zur Berücksichtigung von Störgrößen durchgeführt worden sein.

4.2.1.4 Den Evidenzsynthesen zugrunde liegende Studientypen

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

- Diagnostische Güte

Querschnittstudien, ggf. mit klinischer Nachbeobachtung, durchgeführt in der Anwendungssituation (gemäß Phase 3 nach Köbberling et al. [36])

- Prognostische Güte

Prospektiv geplante Kohortenstudien: Um die prognostische Güte der PET möglichst unverzerrt bestimmen zu können, sollte eine Gruppe von Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt rekrutiert und mit der PET untersucht wurde, im zeitlichen Verlauf untersucht werden (Longitudinalstudie). Dabei waren zum einen ein konsekutiver Einschluss der Patienten und die Dokumentation aller fehlenden Werte notwendig. Zum Zweiten sollten die PET-Positiven und die PET-Negativen zeitlich parallel, prospektiv und im direkten Vergleich beobachtet werden (historische Vergleiche oder der Vergleich positiver und negativer Ergebnisse aus unterschiedlichen Patientenkollektiven liefern keine verlässlichen Daten). Im Idealfall sollte die weitere Behandlung dieser Patienten ohne das Wissen um die Ergebnisse der PET erfolgen (Verblindung).

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

- Diskordanzstudien und VOPT-Design

War die Datenlage aus Studien, welche die diagnostischen Vorgehensweisen mit dem Referenztest direkt vergleichen, unzureichend, konnten Evidenzsynthesen der o. g. Studientypen herangezogen werden, die lediglich die diskordanten Befunde zwischen den alternativen diagnostischen Vorgehensweisen untersuchten. Diskordanzstudien mussten so konzipiert sein, dass alle diskordanten Befunde analog zu den Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte mit dem gleichen, validen Referenztest untersucht wurden (s.

Abschnitt 4.2.1.2). Eine Abwandlung der Diskordanzstudien stellte das VOPT-Design (Verification of Only Positive Testers) dar, in welchem alle Ergebnisse, die in mindestens einem der beiden Indextests positiv waren, mit dem Referenztest untersucht wurden [46].

4.2.1.5 Sonstige Charakteristika der Evidenzsynthesen

Neben diesen genannten Charakteristika mussten die Evidenzsynthesen folgende Kriterien erfüllen:

- Es musste sich um Evidenzsynthesen handeln, die auf systematische, reproduzierbare und transparente Weise Ergebnisse von Primärstudien zusammenfassend dargestellt und bewertet haben. Daher mussten die Publikationen auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt mindestens 5 von 7 möglichen Punkten erreichen [47-49].
- Die jeweilige Forschungsfrage wurde im Format einer sog. PICO-Frage formuliert, die Population, Indextest I, ggf. Indextest II, Referenztest und Endpunkte explizit benannte, oder die PICO-Fragestellung ließ sich der Publikation eindeutig entnehmen.
- Ein möglicherweise in den Primärstudien zu konstatierendes Verifikations- bzw. Inkorporationsbias (vgl. Abschnitt 4.2.1.2) wurde adressiert.
- Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung, die Kerninformationen über die Population und die Ergebnisse einer jeden Studie wurden transparent und vergleichbar abgebildet und die Daten konnten eindeutig mit den zugehörigen Studien verknüpft werden.

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

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

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

Einschlusskriterien zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Evidenzsynthesen	
E1b	Patienten wie in Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben
E2b	Prüftechnologie: Vollring-PET bzw. PET/CT, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben
E3b	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.2.1.3 beschrieben
E4b	Evidenzsynthesen aus prospektiv geplanten Querschnitt- oder Kohortenstudien wie in den Abschnitten 4.2.1.4 und 4.2.1.5 beschrieben
E5b	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E6b	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des PRISMA-Statements [50] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

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

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

4.2.2.1 Population

Patienten wie in Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben.

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

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

4.2.2.3 Zielgrößen

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

4.2.2.4 Studientypen

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

4.2.2.5 Sonstige Studiencharakteristika

Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

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

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

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

Einschlusskriterien für Primärstudien zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte	
E1c	Patienten wie in Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben
E2c	Prüftechnologie: Vollring-PET bzw. PET/CT, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben
E3c	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.2.1.3 beschrieben
E4c	Querschnitt- oder prospektiv geplante Kohortenstudien wie in Abschnitt 4.2.1.4 beschrieben
E5c	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E6c	Vollpublikation verfügbar ^a
E7c	Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nicht abgedeckt
<p>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 [51], STROBE-Statements [52] oder MOOSE-Statements [53] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.</p>	

4.3 Informationsbeschaffung

4.3.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Suche nach relevanten Publikationen wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten Evidenzsynthesen: Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews

(Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die letzte Suche wurde am 11.01.2011 durchgeführt.

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:

- Suche in potenziell relevanten Evidenzsynthesen. Potenziell relevante Evidenzsynthesen wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.
- Durch den G-BA übermittelte Unterlagen
- Öffentlich zugängliche Studienregister. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 08.03.2011 statt.
- Relevante Kongressbände. Die Suche fand für die Jahre 2006 bis 2010 statt.
- Informationen von Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten
- Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen
- Um Evidenzsynthesen zu identifizieren, die im Rahmen einer Leitlinienerstellung durchgeführt wurden und die möglicherweise nicht durch die oben beschriebene Recherchestrategie identifizierbar waren, wurde eine zusätzliche Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien in folgenden Datenbanken durchgeführt: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Guidelines International Network (G-I-N) und National Guideline Clearinghouse (NGC). Die letzte Suche fand am 10.03.2010 statt.

Für relevante HTA-Berichte, welche die Einschlusskriterien für Evidenzsynthesen erfüllten, war geplant, dass die jeweiligen HTA-Organisationen zu eventuellen Aktualisierungen befragt werden sollten.

4.3.3 Selektion relevanter Studien und Evidenzsynthesen

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

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

Die Fragestellung 2 zur diagnostischen und prognostischen Güte wurde primär auf Basis von Evidenzsynthesen beantwortet (vgl. Abschnitt 4.2). Zunächst wurde daher systematisch nach Evidenzsynthesen gesucht und die gefundenen Arbeiten wurden 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 für Primärliteratur durchgeführt (Ergänzungsrecherche; vgl. Abschnitt 4.2.2). Sollten für eine Fragestellung nicht ausreichend belastbare Daten aus Evidenzsynthesen vorliegen, so sollten sie ausschließlich auf Basis der Primärliteratur beantwortet werden.

4.4 Informationsbewertung

Die Dokumentation und Bewertung der Studiencharakteristika und -ergebnisse der relevanten Publikationen erfolgte anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen und Evidenztabellen. 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 und Schaden

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)

- Zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten kontrollierten Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten kontrollierten Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITTPrinzips (Intention-to-Treat)
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial sollte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. 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 verändern würden.

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

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

4.4.2 Bewertung von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte

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

Die Bewertung der allgemeinen Qualität einer Evidenzsynthese erfolgte mindestens anhand der Kriterien von Oxman und Guyatt [48,49]. Diese Kriterien konnten bei Bedarf um weitere – z. B. zum Umgang mit Verifikations- bzw. Inkorporationsbias, Angabe von Interessenkonflikten – ergänzt werden.

4.4.3 Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte

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

Die Qualitätsbewertung der Primärstudien zur diagnostischen Güte wurde mithilfe eines adaptierten QUADAS-Instruments durchgeführt [44]. Dieses wurde um ein Item zur Interdependenz von Index- und Referenztest, sowie um ein generelles Item zur ergebnisgesteuerten Berichterstattung ergänzt. Außerdem wurde ein Fragenblock zur Übertragbarkeit hinzugefügt (vgl. Anhang E-2 und E-3).

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

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

4.5 Informationssynthese und -analyse

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

4.5.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse

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

In bestimmten Fällen sollten einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung oder Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte einbezogen werden. Dies sollte insbesondere zutreffen, wenn Daten von 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 [54]. Die Festlegung der Grenze auf 30 % kann daher als vergleichsweise liberal angesehen werden. Das beschriebene Vorgehen wurde auch angewendet, wenn in vergleichenden Studien der Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

Ausnahmen von dieser Regel sollten z. B. dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden, obwohl dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [55].

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

Im Bericht wurden die Studien anhand des Designs (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten / zugeteilten Patienten, Zuteilungsmechanismus, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante 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 (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der betrachteten Krankheitsentitäten und durch prognostische Angaben beschrieben. Zusätzlich sollte die Zahl der Studienabbrecher dargestellt werden.

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. Abschnitt 4.1.2.3) zugeordnet. Endpunkte aus Studien, die keiner vordefinierten Zielgröße gemäß Abschnitt 4.1.2.3 zugeordnet werden konnten, waren als nicht patientenrelevant anzusehen und wurden daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

4.5.1.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte

Bei der Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte wurden zunächst die zu der Fragestellung vorhandenen Ergebnisse der Evidenzsynthesen abgebildet. Die Ergebnisse aus den zugrunde liegenden Primärstudien wurden dabei – soweit notwendig und möglich – zunächst nach den Fragestellungen und Ordnungskriterien „Indextest I“ (z. B. PET), „Indextest II“ (z. B. PET/CT) und „Referenztest“ klassifiziert und qualitativ zusammengefasst. Zudem 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 [56].

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

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

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

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

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

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

4.5.2 Meta-Analysen

Sofern die Primärstudien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung 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 [57]. In begründeten Ausnahmefällen wurden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. 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.

Bei Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden sollte für kontinuierliche Variablen die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen war geplant, Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio und beim Vergleich von Überlebenszeiten anhand des Hazard Ratio durchzuführen. Bei Diagnostikstudien sollte, sofern die dafür nötigen Anforderungen als erfüllt gelten konnten für die Testgütekriterien eine Meta-Analyse anhand der Sensitivität und Spezifität in einer bivariaten Analyse durchgeführt werden [58]. In begründeten Ausnahmefällen war geplant, auch andere Effektmaße zum Einsatz zu bringen.

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]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), wurde der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wurden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wurde untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählten methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.5.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.5.4).

4.5.3 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wurde hierfür verwendet. Dies betraf sowohl Primärstudien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden als auch jene zur diagnostischen und prognostischen Güte. Bei Einschluss von mehreren Evidenzsynthesen konnte eine Sensitivitätsanalyse anhand der Beurteilung mit dem Index von Oxman und Guyatt [48,49] durchgeführt werden (Stufe 5 versus 6 versus 7; alle < 5 werden ausgeschlossen). Weitere methodische Faktoren konnten aus den im Rahmen der Informationsbewertung aufgefallenen Merkmalen abgeleitet werden, z. B. die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen konnte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt konnte z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen oder Schaden attestiert wurde.

4.5.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.5.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen 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 erfolgten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- Vorangegangene Therapie
- Zeitpunkt der PET-Diagnostik nach Abschluss der Primärtherapie

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

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

4.6 Dokumentation der Änderungen der Methodik im Projektverlauf

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

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

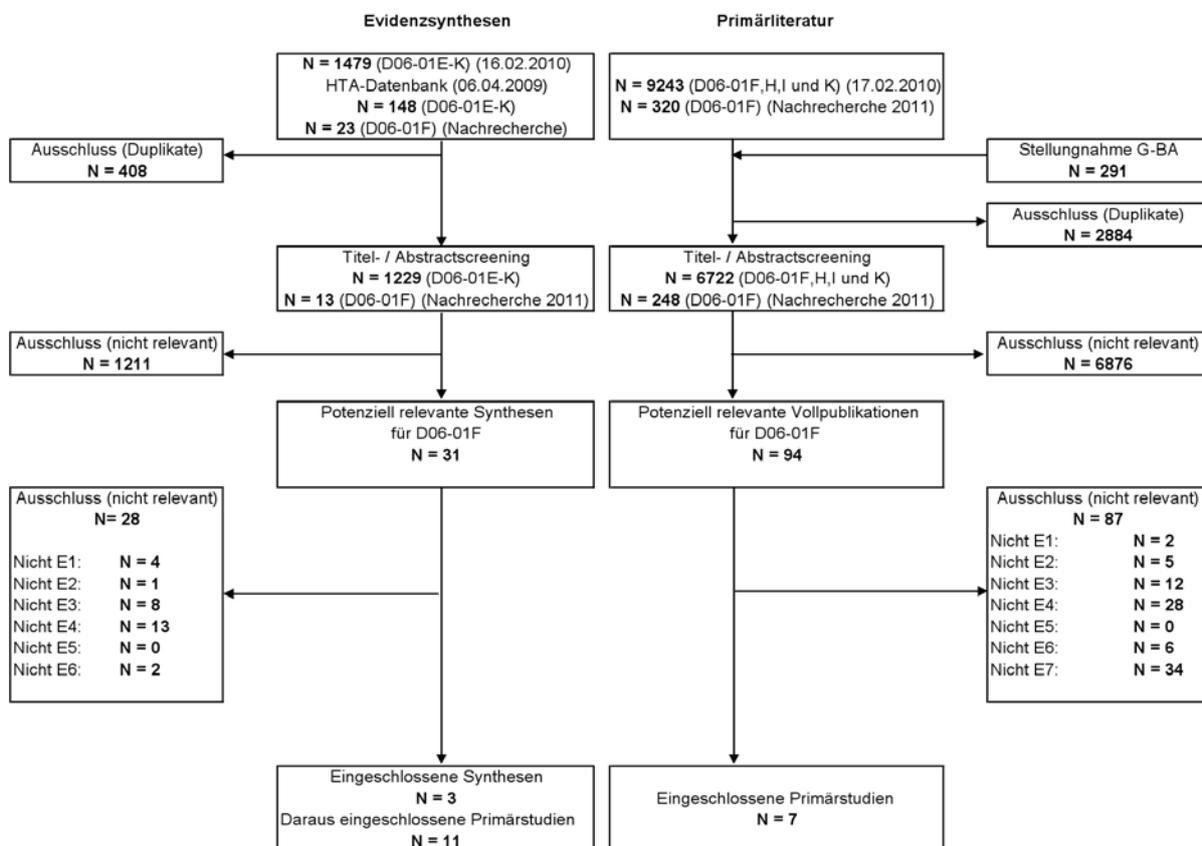


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung

5.1.1 Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche

Die Primärliteraturrecherche wurde für 4 Projekte (D06-01F, H, I und K) gleichzeitig durchgeführt, da diese Projekte von einer Sachverständigengruppe gemeinsam bearbeitet wurden. Für die genannten Projekte wurde ein gemeinsames Titel- und Abstractscreening durchgeführt. Ab dem Volltextscreening wurden die genannten Projekte wieder getrennt bearbeitet, sodass im vorliegenden Bericht nur Vollpublikationen für das Krankheitsbild malignes Melanom beschrieben und dargestellt werden. In der Primärrcherche wurden für

die Krankheitsbilder malignes Melanom (D06-01F), Ösophaguskarzinom (D06-01H), Ovarialkarzinom (D06-01I) und Knochen- und Weichteiltumoren (D06-01K) insgesamt 9243 Referenzen identifiziert. Aus den Stellungnahmen an den G-BA flossen weitere 291 Referenzen in den Literaturpool ein. Im Rahmen der Nachrecherche wurde für das maligne Melanom alleine recherchiert. Es konnten weitere 320 Referenzen gesichtet werden. Nach Ausschluss der Duplikate wurden 6722 Referenzen im Rahmen der Primärliteraturrecherche im Titel- und Abstractscreening für 4 Projekte und weitere 248 Referenzen, die im Rahmen der Nachrecherche gesichtet wurden, geprüft.

Insgesamt wurden 6876 Referenzen im Titel- und Abstractscreening ausgeschlossen. Ein häufiger Grund für den Ausschluss war, dass sich aufgrund der oben beschriebenen Recherche viele Referenzen nicht mit dem Krankheitsbild malignes Melanom beschäftigten. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Referenzen, die thematisch oder methodisch nicht den Fragestellungen des Berichts entsprachen (z. B. andere diagnostische Verfahren oder gesundheitsökonomische Analysen).

Aus dem Pool des Titel- und Abstractscreenings konnten 94 potenziell relevante Vollpublikationen gesichtet werden. Für die Fragestellungen Primärstaging und Rezidivdiagnostik konnten schließlich insgesamt 7 Studien eingeschlossen werden.

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

Durch die Suche nach Evidenzsynthesen wurden für die Projekte D06-01E-K insgesamt 1479 Treffer identifiziert. Eine indikationsunabhängige Suche nach PET in der Health Technology Assessment Database (Technology Assessment) identifizierte weitere 148 Treffer. Durch die Nachrecherche für das Krankheitsbild malignes Melanom konnten weitere 23 Referenzen gesichtet werden. Nach Ausschluss der Duplikate wurden weitere 13 Referenzen im Rahmen der Nachrecherche gesichtet.

Das Volltextscreening der Evidenzsynthesen für das maligne Melanom (D06-01F) lieferte 30 potenziell relevante Referenzen. Durch die Nachrecherche wurde ein Abstract identifiziert, der einen Hinweis auf eine potenziell relevante Volltextpublikation gab. Durch diesen Abstract konnte die relevante Publikation gefunden werden.

Für die Fragestellung des Primärstagings waren 3 Evidenzsynthesen potenziell relevant. Für die Rezidivdiagnostik konnte keine relevante Evidenzsynthese gefunden werden. Im Rahmen der Nachrecherche wurde 1 weitere Meta-Analyse (Xing et al. 2011) [33] eingeschlossen, die aber keine Zusatzinformationen zu weiteren Primärstudien enthielt. Daher wurden aus dieser Meta-Analyse keine weiteren Daten extrahiert.

Aus den 3 eingeschlossenen Evidenzsynthesen konnten für das Primärstaging 11 Primärstudien eingeschlossen werden. Die im Volltext gesichteten, aber ausgeschlossenen

Evidenzsynthesen sind mit den jeweiligen Ausschlussgründen im Anhang B gelistet. Evidenzsynthesen, die aufgrund der Bewertung nach Oxman und Guyatt [48] ausgeschlossen wurden, sind im Anhang E-4 tabellarisch aufgeführt.

Die Arbeit von Krug et al. 2008 [12] verfügt über die aktuellere Recherche der beiden eingeschlossenen Evidenzsynthesen (bis März 2007). Im Rahmen der Ergänzungsrecherche für das Primärstaging wurden daher nur Arbeiten eingeschlossen, die mit einer Überlappung von 6 Monaten, also ab Oktober 2006, publiziert wurden. Mit der Überlappung von 6 Monaten wurde sichergestellt, dass auch Studien im vorliegenden Bericht berücksichtigt werden, die zwar zwischen Oktober 2006 und März 2007 publiziert wurden, jedoch noch nicht in den Literaturdatenbanken gelistet waren, als die Autoren der Evidenzsynthesen gesucht haben. Da sich für die Fragestellung der Rezidivdiagnostik keine Evidenzsynthese fand, wurde eine Recherche nach Primärliteratur ohne zeitliche Einschränkung durchgeführt.

In der Ergänzungsrecherche zur diagnostischen und prognostischen Güte (Fragestellung 2) für das Krankheitsbild malignes Melanom konnten 82 potenziell relevante Primärstudien identifiziert werden. Alle Vollpublikationen, die sich mit dem Primärstaging beim malignen Melanom beschäftigten, aber vor März 2007 in den Literaturdatenbanken gelistet waren, wurden mit der Begründung E7c „Publikationszeitraum ist durch die Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nicht abgedeckt“ ausgeschlossen.

6 Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche zur diagnostischen Güte wurden zur Fragestellung des Primärstaging eingeschlossen. 1 Studie entsprach den Einschlusskriterien der Fragestellung der Rezidivdiagnostik. Die im Volltext gescreenten, aber im Rahmen der Ergänzungsrecherche ausgeschlossenen Referenzen sind mit den jeweiligen Ausschlussgründen in Anhang C gelistet.

Im Rahmen der Ergänzungsrecherche wurde eine Suche in Literaturlisten ausgeschlossener Evidenzsynthesen, die nach März 2007 publiziert wurden, durchgeführt. In den Literaturlisten der 5 ausgeschlossenen Evidenzsynthesen fand sich jedoch keine zusätzliche potenziell relevante Primärstudie, die nicht im Rahmen der Ergänzungsrecherche ohnehin identifiziert worden wäre.

5.1.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien

5.1.2.1 Studienregister

Die Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal und UK Clinical Research Network Study Portfolio ergab keine Hinweise auf laufende oder abgeschlossene vergleichende Studien, die für die Fragestellung des vorliegenden Berichts relevant wären.

5.1.2.2 Anfrage an Autoren

Bezüglich 2 Studien [32,60] wurde eine Autorenanfrage gestellt um konkretere Informationen über den Referenztest zu erhalten. Aufgrund der Antwort der Autoren konnten beide Studien in den vorliegenden Bericht eingeschlossen werden.

5.1.2.3 Suche in den Datenbanken der Leitlinienanbieter

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

5.1.2.4 Suche in Kongressbänden

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

Tabelle 10: Suche in Kongressbänden

Kongress	Überprüfter Zeitraum	Anzahl der Treffer nach Eingabe der Suchbegriffe in die digitale Suchmaske	Anzahl der Treffer, die einen relevanten Hinweis auf eine potenziell relevante Studie geben, nach Sichtung des Titels und / oder des gesamten Abstracts	Anzahl der Vollpublikationen, die aufgrund des Abstracts gefunden wurden
ECCO	2007 ^a	1573	0	0
	2009 ^{a, b}	Ergebnisse bei ESMO		
ASCO	2006-2010	743	0	0
ESMO	2006-2010	436	0	0
EANM	2006-2010	117	0	0

a: Kongress findet nur in ungeraden Jahren statt;
b: 2009 gemeinsame Konferenz mit ESMO. Die Treffer der ECCO Konferenz 2009 sind in den Suchergebnissen für ESMO enthalten

5.1.2.5 Überprüfung der Literatur, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens an den G-BA übersandt wurde

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens, das zu Beginn der Auftragsbearbeitung durch den G-BA durchgeführt wurde, wurden 291 Publikationen benannt. Alle diese Publikationen wurden im Volltext beschafft und separat auf ihre Relevanz für die jeweiligen Berichtsfragstellungen geprüft. Für das Krankheitsbild maligne Melanome waren 10 dieser Vollpublikationen potenziell relevant. Allerdings entsprach keine dieser Arbeiten den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Sie sind mit den jeweiligen Ausschlussgründen in Anhang D gelistet.

5.1.2.6 Informationen aus dem Anhörungsverfahren

In der Anhörung zum Vorbericht wurden 28 Studien im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens genannt. Alle 28 Studien wurden im Volltext geprüft. 1 Studie [32], die auch im Rahmen der Nachrecherche identifiziert wurde, entsprach den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Die Gründe für den Ausschluss der anderen 27 Studien sind in Abschnitt 6.5.1 tabellarisch dargestellt.

5.1.3 Resultierender Studienpool

5.1.3.1 Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens

Die systematische Literaturrecherche hat ergeben, dass sich keine prospektive, vergleichende Studie – wie im Berichtsplan gefordert – für die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT fand.

5.1.3.2 Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte

Zur diagnostischen Güte der PET fanden sich 2 Evidenzsynthesen⁴ in der Indikation des Primärstagings, Jiménez-Requena et al. 2010 und Krug et al. 2008 [12,61], die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprachen und im Detail ausgewertet wurden (vgl. Tabelle 11).

Für die Fragestellung der Rezidivdiagnostik fand sich keine Evidenzsynthese. Auch zur prognostischen Güte konnte keine Evidenzsynthese eingeschlossen werden. Die Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Evidenzsynthesen findet sich in Anhang E-4.

Tabelle 11: Studienpool zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bei malignem Melanom

Meta-Analyse	Volltextpublikationen	Ref.
Jiménez-Requena et al. 2010	Jiménez-Requena F et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37 (2): 284-300.	[61]
Krug et al. 2008	Krug B et al. Radiology 2008; 249(3): 836-844	[12]

Ein Studienspiegel der beiden eingeschlossenen Meta-Analysen wird in Tabelle 12 dargestellt. 7 von 11 berichtsrelevanten Primärstudien waren in beide Meta-Analysen eingeschlossen. 3 Primärstudien (Hafner et al. 2004, Klein et al. 2000, Reinhardt et al. 2000) [62-64], die für den vorliegenden Bericht relevant waren, wurden von Jiménez-Requena et al. 2010, nicht aber von Krug et al. 2008 eingeschlossen. Brady et al. 2006 [65] wurde nur von Krug et al. 2008 eingeschlossen. Da die Gründe für einen Ausschluss einzelner Primärstudien nicht berichtet wurden und die Einschlusskriterien von Primärstudien in beiden Meta-Analysen ähnlich waren, konnte nicht eindeutig festgestellt werden, wie es zu diesen unterschiedlichen Einschlüssen kam. Die Wahl der Datenbank könnte eine Begründung liefern. Beide Meta-Analysen recherchierten in MEDLINE und EMBASE. Krug et al. 2008 führten zusätzlich eine Suche in Web of Science und in der Cochrane-Datenbank durch

⁴ Bei den eingeschlossenen Evidenzsynthesen handelt es sich um Meta-Analysen. Deshalb wird im Folgenden, wenn es sich um diese genannten Publikationen handelt, von Meta-Analysen gesprochen.

während Jiménez-Requena et al. 2010 zusätzlich in Cancerlit recherchierten. Letztere Datenbank ist jedoch seit 2003 voll in Pubmed aufgenommen worden („Cancer subset“ von Pubmed), sodass von dieser Suche keine zusätzlichen Treffer stammen können.

Tabelle 12: Überblick über die in den Meta-Analysen eingeschlossenen Primärstudien (n = 11) zur diagnostischen Güte beim Primärstaging (alphabetisch geordnet)

Publikation	Jahr	Referenz	Einschluss in Jiménez-Requena et al. 2010	Einschluss in Krug et al. 2008
Acland et al.	2001	[66]	X	X
Belhocine et al.	2002	[67]	X	X
Brady et al.	2006	[65]	-	X
Crippa et al.	2000	[68]	X	(X) ^a
Eigtved et al.	2000	[69]	X	X
Fink et al.	2004	[70]	X	X
Hafner et al.	2004	[62]	X	-
Klein et al.	2000	[63]	X	-
Reinhardt et al. ^b	2002	[64]	X	-
Rinne et al.	1998	[71]	(X) ^a	X
Vereccken et al.	2005	[72]	X	X

a: Hier wird nur die läsionsbasierte Auswertung berichtet
b: In der Meta-Analyse wird nicht beschrieben, ob die Studie von Reinhardt et al. ein prospektives oder retrospektives Design hat.

5.1.3.3 Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)

Zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT fanden sich im Rahmen der Ergänzungsrecherche 6 Primärstudien. 5 dieser Studien konnten der Fragestellung des Primärstagings und 1 Studie [73] der Fragestellung der Rezidivdiagnostik zugeordnet werden (vgl. Tabelle 13). Zur prognostischen Güte der PET fand sich in der Ergänzungsrecherche keine Primärstudie. Die Liste der im Volltext überprüften aber ausgeschlossenen Studien findet sich in Anhang C.

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

Studie	Volltextpublikationen	Ref.
Aukema et al. 2010a	Aukema TS et al. Ann Surg Oncol 2010; 17(10): 2773-2778.	[32]
Bastiaannet et al. 2009	Bastiaannet E et al. J Clin Oncol 2009; 27(28): 4774-4780.	[74]
Koskivuo et al. 2007	Koskivuo IO et al. Acta Oncol 2007; 46(5):685-690	[73]
Maubec et al. 2007	Maubec E et al. Melanoma Res 2007; 17(3):147-154.	[75]
Singh et al. 2008	Singh B et al. Melanoma Res 2008; 18(5): 346-352.	[76]
Strobel et al. 2007	Strobel K et al. Radiology 2007; 244(2): 566-574.	[60]
Veit-Haibach et al. 2009	Veit-Haibach P et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36(6):910-918.	[77]

5.2 Teilziel 1: Patientenrelevanter Nutzen

Es konnten keine Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens identifiziert werden.

5.3 Teilziel 2a: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Primärstaging

5.3.1 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Primärstaging auf Grundlage der Evidenzsynthesen

In den folgenden Abschnitten sind die Angaben zur diagnostischen Güte der PET und zu den jeweiligen Vergleichstests aus den eingeschlossenen Evidenzsynthesen aufgeführt. 2 Meta-Analysen entsprachen den a priori definierten Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. In beiden Meta-Analysen wurden nur Studien zur diagnostischen Güte der PET dargestellt (sie enthalten weder Studien zur PET/CT noch Studien zur prognostischen Güte der PET). Zunächst entsprach auch die Meta-Analyse von Mijnhout et al. 2001 [78] den Einschlusskriterien. Nach eingehender Analyse musste diese allerdings von der Bewertung ausgeschlossen werden, da keine der eingeschlossenen Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprach: Bei einigen Studien konnten die Daten der Vierfeldertafel nicht rekonstruiert werden, einige Studien berichteten ihre Ergebnisse nur läsionsbasiert oder hatten ein retrospektives Design.

Die beiden eingeschlossenen Meta-Analysen schlossen 24 [61] und 28 [12] Primärstudien ein. Da nicht alle Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprachen, konnten nur 11 der Studien berücksichtigt werden (siehe Tabelle 12). Gründe für den Ausschluss der Primärstudien lagen u. a. darin, dass die Studien ein retrospektives Design hatten, die Ergebnisse allein läsionsbasiert berichtet wurden oder Studien ausschließlich bildgebende Verfahren und nicht die Histopathologie als Referenztests, ggf. in Kombination mit einer klinischen Nachbeobachtung, verwendeten.

In den Fällen, in denen die Meta-Analysen zu einer Studie diskrepante Angaben berichteten, wurden die entsprechenden Daten direkt aus den Primärstudien extrahiert.

5.3.1.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Evidenzsynthesen

Studiendesign und Studienpopulation

Die 2 Meta-Analysen enthielten Studien mit prospektivem und retrospektivem Design. In den vorliegenden Bericht wurden nur prospektiv geplante Studien eingeschlossen. Im Fall, dass keine Angabe bezüglich des Studiendesigns gemacht wurde, wurde die Primärstudie herangezogen (relevant nur für Reinhardt et al. 2002 [64]; hier zeigte sich ein prospektives Design). In der Meta-Analyse von Krug et al. 2008 wurde für die Studie Crippa et al. 2000 nur eine läsionsbasierte Auswertung berichtet. Bei Jiménez-Requena et al. 2010 wurden für die Primärstudie Rinne et al. 1998 ebenfalls nur läsionsbasierte Daten dargestellt. Auch in diesen Fällen wurden die Primärstudien herangezogen (vgl. Tabelle 12).

Die Meta-Analyse von **Jiménez-Requena et al. 2010** [61] untersuchte 17 Primärstudien mit der Fragestellung des Primärstaging bei Patienten mit einem malignen Melanom. Den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprachen 10 dieser Studien, die insgesamt 422 Patienten untersuchten (vgl. Tabelle 13). In 4 Primärstudien wurden Patienten mit malignem Melanom im Stadium I und II (nach AJCC-Klassifikation) untersucht. In 1 Studie wurden Patienten im AJCC-Stadium I bis III, in 1 Studie Patienten im AJCC-Stadium II und III und in 2 Studien Patienten im AJCC-Stadium II bis IV eingeschlossen. Für 2 Studien fehlten die entsprechenden Angaben. Als Indextest wurde in allen Studien die FDG-PET verwendet. Die Wächterlymphknotenbiopsie und die Histopathologie, teils in Verbindung mit einer klinischen Nachbeobachtungszeit unterschiedlicher Länge, dienten als Referenztests. Die Primärstudie von Hafner et al. 2004 [62] untersuchte neben dem regionalen Primärstaging auch das Vorhandensein von Fernmetastasen (M-Staging). Die Studien von Reinhardt et al. 2002 [64] und Eigtved et al. 2000 [69] untersuchten ausschließlich die Detektion von Fernmetastasen.

Die Meta-Analyse von **Krug et al. 2008** [12] schloss 28 Primärstudien mit der Fragestellung des Primärstaging bei Patienten mit malignem Melanom ein. Aus diesem Studienpool entsprachen 7 prospektiv geplante Studien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Diese 7 Studien schlossen insgesamt 355 Patienten ein. 4 dieser Studien untersuchten

Patienten im AJCC-Stadium I und II und 1 Studie untersuchte Patienten im AJCC-Stadium I bis III. 1 Studie schloss Patienten im AJCC-Stadium III und IV und 1 in den Stadien II bis III ein.

Ebenso wie in der Meta-Analyse von Jiménez-Requena et al. 2010 wurde auch in diesen Studien ausschließlich die FDG-PET als Indextest verwendet. Als Referenztests dienten die Wächterlymphknotenbiopsie und die histopathologische Analyse, in den meisten Fällen in Verbindung mit einer Nachbeobachtungszeit, unterschiedlicher Länge. In 2 Studien [65,71] wurde darüber hinaus berichtet, dass neben der histopathologischen Untersuchung eine klinische Nachbeobachtung (ohne Zeitangabe), ggf. in Verbindung mit radiologischen Untersuchungen als Referenztests eingesetzt wurde.

5.3.1.2 Methodische Qualität der in die Bewertung eingeflossenen Meta-Analysen

Die Qualitätsbewertung der Meta-Analysen erfolgte anhand des Qualitätsindex von Oxman und Guyatt (siehe Anhang E-4) [48,49]. Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung der Evidenzsynthesen, die nach Oxman und Guyatt bewertet, aber nicht in den Bericht eingeschlossen wurden, werden ebenfalls in Anhang E-4 tabellarisch dargestellt.

Die 2 eingeschlossenen Meta-Analysen sind formal von hoher methodischer Qualität. Beide erfüllten alle methodischen Kriterien in der Checkliste von Oxman und Guyatt, d.h. unter anderem, dass die Literaturrecherche aller eingeschlossenen Meta-Analysen als umfassend bewertet wurde. Darüber hinaus wurden Informationen zur Anzahl der Reviewer beim Auswahlprozess der Primärstudien und vollständige Angaben zur Qualitätsbewertung jeder eingeschlossenen Studie gegeben. In allen Meta-Analysen bestand eine Übereinstimmung der Schlussfolgerungen mit den dargestellten Ergebnissen. In der Meta-Analyse von Krug et al. 2008 wurde berichtet, dass kein Interessenkonflikt der Autoren bestand. In der Vollpublikation von Jimenénez-Requena et al. 2010 wurde angegeben, dass die Erstautorin eine „4th-year resident of Nuclear Medicine“ im Krankenhaus General Universitario Gregorio Marañón in Madrid, Spanien war.

Die Details zur Qualitätsbewertung der Meta-Analysen finden sich in Anhang E-4.

5.3.1.3 Qualität der eingeschlossenen Primärstudien aus den Meta-Analysen

Beide Meta-Analysen nahmen eine methodische Bewertung der eingeschlossenen Primärstudien vor, allerdings mit unterschiedlichen Instrumenten. Jiménez-Requena et al. 2010 [61] modifizierten die Kriterien aus früheren Meta-Analysen zur PET [79-82]. Krug et al. 2008 [12] verwendeten die QUADAS-Kriterien [43,44]. Beide Meta-Analysen dokumentierten die Ergebnisse ihrer Qualitätsbewertung in Form einer tabellarischen Übersicht.

Jiménez-Requena et al. 2010 beschrieben, dass Studien, die mehr als 70 % des Qualitätsscores erreicht hatten, als nicht verzerrt betrachtet wurden. Demnach wurden 6 für den vorliegenden

Bericht relevante Studien mit einem geringen Verzerrungspotenzial bewertet [62,66,67,69,70,72]. Krug et al. 2008 verwendeten das QUADAS-Instrument. Sie definierten allerdings nicht, anhand welcher Kriterien sie Studien als verzerrt einstufen. Bei der Studie (Fink et al. 2004 [70]) wurden laut der Bewertung von Krug et al. 2008 keine methodischen Problemen festgestellt.

5.3.1.4 Ergebnisse zur diagnostischen Güte auf Grundlage der in die Bewertung eingeflossenen Meta-Analysen

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse zur diagnostischen Güte auf Basis der extrahierten Meta-Analysen dargestellt. Die beiden Meta-Analysen hatten bezüglich 3 Studien (Acland et al. 2001, Belhocine et al. 2002, Vereecken et al. 2005 [66,67,72]) diskrepante Daten zur Vierfeldertafel und in 2 weiteren Studien die Indikation unterschiedlich extrahiert. In diesen Fällen wurden die Primärstudien herangezogen. Ebenso berichteten die Meta-Analysen diskrepante Angaben zu den AJCC-Stadien der eingeschlossenen Patienten für 4 Studien (Acland et al. 2001, Eigtved et al. 2000, Hafner et al. 2004, Vereecken et al. 2005 [62,66,69,72]). Auch in diesen Fällen wurden die Primärstudien zur Behebung der Unstimmigkeiten herangezogen. Neben den jeweiligen Schätzern für Sensitivität und Spezifität werden in Tabelle 14 auch die Konfidenzintervalle dargestellt. Sofern diese nicht in der Meta-Analyse berichtet wurden, wurden sie im Rahmen des vorliegenden Berichts nach der Methode von Clopper und Pearson 1934 [83] berechnet.

Betrachtet man in der Meta-Analyse von Krug et al. 2008 diejenigen Studien, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprechen, so ergibt sich für das Staging eine Spannweite der Sensitivitäten von 0 % bis 100 % mit einer medianen Sensitivität von 40 %. Für die Spezifitäten ergibt sich in dieser Gruppe eine Spannweite von 18,2 % bis 100 % (Median = 80,6 %).

In der Meta-Analyse von Jiménez-Requena et al. 2010 zeigt sich für die Studien, die die diagnostische Güte der PET beim Staging untersucht haben und den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprechen, eine Spannweite der Sensitivitäten von 0 % bis 97 % (Median = 16,7 %). Die Spezifitäten liegen in dieser Gruppe zwischen 18,2 % und 100 % (Median 93,3 %).

Werden die Studien, die in beide Meta-Analysen eingeschlossen wurden, nur einmal berücksichtigt, ergibt sich für alle Studien, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprechen, beim Staging von malignen Melanomen eine Spannweite der Sensitivitäten von 0 bis 100 % (Median = 40 %). Für die Spezifitäten ergibt sich entsprechend eine Spannweite von 18,2 bis 100 % (Median = 92 %).

Jiménez-Requena et al. 2010 berichten darüber hinaus die diagnostischen Kennwerte der PET für 2 Unterfragestellungen: die Erkennung von Lymphknotenmetastasen und die Erkennung von Fernmetastasen. Die Studie, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts

entspricht, liefert für die Erkennung von Lymphknotenmetastasen eine Sensitivität von 90 % bei einer Spezifität von 84 %. Für die Erkennung von Fernmetastasen finden sich in der Meta-Analyse von Jimenéz-Requena et al. 2010 2 Primärstudien, die den hier vorliegenden Einschlusskriterien entsprechen. Die Sensitivität kann in einer der Studien wegen nicht vorhandener richtig-positiver bzw. falsch-negativer Werte nicht berechnet werden. Hier liegt die entsprechende Spezifität bei 98 %. Die andere Studie liefert eine Sensitivität von 92 % und eine Spezifität von 98 %.

Das M-Staging (Erkennung von Fernmetastasen) wurde in 3 Studien [62,64,69] untersucht. Die Sensitivität der PET konnte in der Studie Hafner et al. 2004 nicht berechnet werden, weil die PET keine richtig-positiven Patienten und keine falsch-negativen Patienten fand. Damit lag die Sensitivität der PET für das M-Staging, basierend auf 2 Studien [64,69], zwischen 92 % bis 97 %. Die Spezifität der PET lag zwischen 56 % bis 98 %. Das N-Staging wurde in 7 Studien [62,63,66-68,70,72] untersucht. Die Sensitivität und Spezifität der PET lagen zwischen 0 % bis 90 % bzw. 18,2 % bis 100 %.

Tabelle 14: Ergebnisse der Meta-Analysen zur diagnostischen Güte der FDG-PET beim Primärstaging beim malignen Melanom

Evidenz-synthesen ^a	Referenz	Indika-tion	Population	Anzahl Pat.	Referenztest	RP	FN	FP	RN	Sensi-tivität [% (95 %-KI)]	Spezifität [% (95 %-KI)]
Krug et al. 2008	Acland et al. 2001 [66]	Staging	AJCC- Stadium I-II ^c	50	Wächterlymph-knotenbiopsie	0 ^c	14 ^c	7 ^c	29 ^c	0 (0 bis 23,2) ^d	80,6 ^d (64,0 bis 91,8) ^d
	Belhocine et al. 2002 [67]	Staging	AJCC- Stadium I-II	21	Wächterlymph-knotenbiopsie	1 ^c	5 ^c	1 ^c	14 ^d	16,7 ^d (0,4 bis 64,1) ^d	93,3 ^d (68,1 bis 99,8) ^d
	Brady et al. 2006 [65]	Staging	AJCC- Stadium III-IV	103	Histopathologische Analyse und / oder klinisch-radiologische Nachbeobachtung	30	14	5	54	68 (52 bis 81)	92 (81 bis 97)
	Eigtved et al. 2000 [69]	Staging	AJCC-Stadium II-III ^c	38	Histopathologische Analyse	28	1	4	5	97 (82 bis 100)	56 (21 bis 86)
	Fink et al. 2004 [70]	Staging	AJCC- Stadium I-II	48	Wächterlymph-knotenbiopsie	1	7	0	40	13 (0 bis 53)	100 (91 bis 100)

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse der Meta-Analysen zur diagnostischen Güte der FDG-PET beim Primärstaging beim malignen Melanom (Fortsetzung)

Evidenz-synthesen ^a	Referenz	Indika-tion	Population	Anzahl Pat.	Referenztest	RP	FN	FP	RN	Sensi-tivität [% (95 %-KI)]	Spezifität [% (95 %-KI)]
Krug et al. 2008	Rinne et al. 1998 [71]	Staging	AJCC- Stadium I-II	52	Histopathologische Analyse und / oder klinisch-radiologische Nachbeobachtung	4	0	11	37	100 (40 bis 100)	77 (63 bis 88)
	Ver-eecken et al. 2005 [72]	Staging	AJCC- Stadien I-III ^c	43	Wächterlymphknoten-biopsie	4 ^c	6 ^c	27 ^c	6 ^c	40,0 ^d (12,2 bis 73,8) ^d	18,2 ^d (7,0 bis 35,5) ^d
Jiménez-Requena et al., 2010	Acland et al. 2001 [66] ^b	Erkennung von Lymphknoten-metastasen	AJCC- Stadium I-II ^c	50	Wächterlymphknoten-biopsie und klinische Nachbeobachtung 13 Monate	0 ^c	14 ^c	7 ^c	29 ^d	0 ^d (0 bis 23,2) ^d	80,6 ^d (64,0 bis 91,8) ^d
	Belhocine et al. 2002 [67] ^b	Erkennung von Lymphknoten-metastasen	AJCC- Stadium I-II	21	Wächterlymphknoten-biopsie und klinische Nachbeobachtung 12 Monate	1 ^c	5 ^c	1 ^c	14 ^d	16,7 ^d (0,4 bis 64,1) ^d	93,3 ^d (68,1 bis 99,8) ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse der Meta-Analysen zur diagnostischen Güte der FDG-PET beim Primärstaging beim malignen Melanom (Fortsetzung)

Evidenz-synthesen ^a	Referenz	Indika-tion	Population	Anzahl Pat.	Referenztest	RP	FN	FP	RN	Sensi-tivität [% (95 %-KI)]	Spezifität [% (95 %-KI)]
Jiménez-Requena et al. 2010	Crippa et al. 2000 [68]	Erkennung von Lymphknotenmetastasen	k. A.	38	Lymphknotensektion und Histopathologie	17	2	3	16	90 (66,9 bis 98,7) ^d	84 (60,4 bis 96,6) ^d
	Eigtved et al. 2000 [69] ^b	Erkennung von Fernmetastasen	AJCC- Stadium II-III	38	Histopathologie und klinische Nachbeobachtung von durchschnittlich 48 Monaten (44-56 Monate)	28	1	4	5	97 (82,2 bis 99,9) ^d	56 (21,2 bis 86,3) ^d
	Fink et al. 2004 [70] ^b	Erkennung von Lymphknotenmetastasen	AJCC- Stadium I-II	48	Wächterlymphknotenbiopsie und klinische Nachbeobachtung 12 Monate	1	7	0	40	13 (0,3 bis 52,7) ^d	100 (91,2 bis 100) ^d
	Hafner et al. 2004 [62]	Erkennung von Fernmetastasen	AJCC- Stadium II-IV ^c	100	Histopathologie und klinische Nachbeobachtung 6 und 12 Monate	0	0	2	98	-	98 d (93,0 bis 99,8) ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse der Meta-Analysen zur diagnostischen Güte der FDG-PET beim Primärstaging beim malignen Melanom (Fortsetzung)

Evidenz-synthesen ^a	Referenz	Indika-tion	Population	Anzahl Pat.	Referenztest	RP	FN	FP	RN	Sensi-tivität [% (95 %-KI)]	Spezifität [% (95 %-KI)]
Jiménez-Requena et al. 2010	Hafner et al. 2004 [62]	Erkennung von Lymphknotenmetastasen	AJCC- Stadium II-IV	100	Wächterlymphknotenbiopsie und klinische Nachbeobachtung 6 und 12 Monate	2	24	0	74	8 (0,9 bis 25,1) ^d	100 (95,1 bis 100) ^d
	Klein et al. 2000 [63]	Erkennung von Lymphknotenmetastasen	AJCC- Stadium I-II	17	Wächterlymphknotenbiopsie und klinische Nachbeobachtung bis zu 22 Monate	2	1	0	14	67 (9,4 bis 99,2) ^d	100 (76,8 bis 100) ^d
	Reinhardt et al. 2002 [64]	Erkennung von Fernmetastasen	k. A.	67	Klinische konventionelle Bildgebung und / oder Biopsie, klinische Nachbeobachtung \geq 6 Monate	23	2	1	41	92 (74,0 bis 99,0) ^d	98 (87,4 bis 99,9) ^d
	Ver-eecken et al. 2005 [72] ^b	Erkennung von Lymphknotenmetastasen ^c	AJCC- Stadium I-III ^c	43	Wächterlymphknotenbiopsie und klinische Nachbeobachtung 6 Monate	4 ^c	6 ^c	27 ^c	6 ^c	40,0 ^d (12,2 bis 73,8) ^d	18,2 ^d (7,0 bis 35,5) ^d
<p>a: In allen in dieser Tabelle aufgeführten Studien wurde die FDG-PET als Indextest verwendet</p> <p>b: Bereits in der Meta-Analyse von Krug et al. 2008 enthalten</p> <p>c: Angaben stammen aus der Primärstudie</p> <p>d: Eigene Berechnung</p>											

5.3.1.5 Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management

In beiden Meta-Analysen wurden Angaben zu Änderungen im klinischen Management gemacht. Der Einsatz der PET führte zu 33 % (15 % bis 64 %) der Änderungen im Krankheitsmanagement, wie bei Krug et al. 2008 beschrieben. Es wurde berichtet, dass diese Information aus 8 eingeschlossenen Studien stammt; allerdings kann nicht nachvollzogen werden, um welche Studien es sich handelt. Jiménez-Requena et al. 2010 berichteten, dass es in 3 der eingeschlossenen Studien zur Änderung im klinischen Management kam. Von diesen 3 Studien war die Studie von Crippa et al. 2000 berichtsrelevant. Es wurde beschrieben, dass es bei Crippa et al. 2000 durch den Einsatz der PET in 88,2 % der Fälle zu Änderungen in der Behandlung kam.

5.3.2 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche)

5.3.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte

Im Rahmen der Ergänzungsrecherche entsprachen 5 prospektiv geplante diagnostische Kohortenstudien den Einschlusskriterien für die Fragestellung des Primärstaging beim malignen Melanom. Es fand sich keine Primärstudie zur prognostischen Güte der PET. Die eingeschlossenen Primärstudien werden im Folgenden im Hinblick auf ihr Studiendesign und ihre Studienpopulation kurz zusammengefasst:

Aukema et al. 2010a [32]

Die Studie schloss 70 Patienten mit Melanomen und Nachweis von pathologisch vergrößerten Lymphknoten jedoch ohne Nachweis von Fernmetastasen ein. Ziel der Arbeit war die Bewertung der diagnostischen Güte von PET/CT und MRT des Gehirns und ihres Einflusses auf die Behandlungsentscheidung bei Patienten mit palpablen und histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen.

Für den vorliegenden Bericht wurden Angaben für das Vorliegen von Lymphknoten an anderen Lymphknotenstationen, von in-transit Metastasen oder Fernmetastasen für einzelne Patienten extrahiert. Außerdem ließen sich der Arbeit Daten zur Änderung der Behandlungsentscheidung nach PET/CT entnehmen. Bei testpositiven Patienten wurde die fragliche Läsion mittels Biopsie (per Feinnadelpunktion oder chirurgischem Eingriff) abgeklärt, wobei bei unklaren Ergebnissen zusätzliche bildgebende Verfahren und / oder klinische Nachbeobachtung verwendet wurden. Für Test-negative Patienten wurde eine Nachbeobachtung von sechs Monaten verwendet. Aukema et al. 2010a untersuchten auch die prognostische Güte der PET/CT im Hinblick auf das Gesamtüberleben. Diese Daten werden hier nicht extrahiert, weil diese Analyse keine adäquate Maßnahme zur Berücksichtigung von Störgrößen erkennen lässt.

Bastiaanet et al. 2009 [74]

Die Studie schloss 251 Patienten mit malignem Melanom ein, bei denen Lymphknotenmetastasen durch Tastbefund, Histologie oder Zytologie nachgewiesen werden konnten, jedoch kein Verdacht auf das Vorliegen von Fernmetastasen bestand. Ziel der Studie war es, das Staging von Patienten mit malignen Melanomen im AJCC-Stadium III mittels FDG-PET und / oder CT hinsichtlich der diagnostischen Güte und des Einflusses auf die weitere Behandlung zu vergleichen.

Für den vorliegenden Bericht wurden die Daten aus Tabelle 4 der Arbeit [74] extrahiert. Auf dieser Basis wurde die Genauigkeit für das Erkennen von Lymphknoten- und Fernmetastasen berechnet. In allen Fällen wurde eine Histologie bzw. Zytologie oder eine klinische Nachbeobachtung über mindestens 6 Monate als Referenztests verwendet. Der zeitliche Abstand zwischen Bildgebung und der Histologie bzw. Zytologie wurde nicht berichtet. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 13,7 Monate (keine Angabe der Spannweite).

Maubec et al. 2007 [75]

Es wurden 25 Patienten konsekutiv eingeschlossen, die ein primäres malignes Melanom mit einer Tumordicke von mehr als 4 mm aufwiesen. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn bereits Metastasen vorlagen. Ziel der Studie war es, die Wertigkeit der FDG-PET zur Erkennung von Lymphknoten- und Fernmetastasen dieser Patienten zu bestimmen.

Für den vorliegenden Bericht wurden Daten für die Genauigkeit der FDG-PET zur Erkennung von Lymphknoten- und Fernmetastasen extrahiert. In allen Fällen wurde als Referenztest die Wächterlymphknotenbiopsie, Histologie nach radikaler Lymphknotendisektion oder eine klinische Nachbeobachtung, einschließlich körperlicher Untersuchung und Bildgebung, verwendet. Der zeitliche Abstand zwischen der FDG-PET und der Biopsie bzw. der Dissektion wurde nicht berichtet. Die mittlere Zeit der Nachbeobachtung betrug 11 Monate (Spannweite 2-19 Monate).

Singh et al. 2008 [76]

52 Patienten mit histologisch nachgewiesenen malignen Melanomen wurden eingeschlossen. Patienten, die bereits eine Wächterlymphknotenbiopsie oder eine komplette Lymphadenektomie erhalten hatten oder die sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (AJCC Stadium III und IV) befanden, wurden ausgeschlossen. Ziel der Arbeit war es, die FDG-PET/CT als Ergänzung zum „lymphatic mapping“ im Rahmen der Lymphknoten-Biopsie zur Erkennung von regionalen Lymphknotenmetastasen zu untersuchen.

Für den vorliegenden Bericht wurden Daten für die Genauigkeit der FDG-PET/CT zur Erkennung von Lymphknotenmetastasen extrahiert. Als Referenztests wurden bei allen

Patienten eine Lymphszintigraphie und nachfolgend bei allen Patienten eine Wächterlymphknotenbiopsie verwendet. Eine klinische Nachbeobachtung wurde nicht berichtet.

Strobel et al. 2007 [60]

127 Patienten mit Hochrisikomelanomen (Tumordicke nach Breslow > 4 mm, Stadium III oder IV nach Clark oder Vorliegen von Metastasen) wurden zunächst in die Studie eingeschlossen. 124 Patienten wurden schließlich ausgewertet. Patienten mit vorangegangener Chemotherapie wurden ausgeschlossen. Ziel der Arbeit war die Bestimmung der diagnostischen Güte der FDG-PET/CT, zur Erkennung von Metastasen. Dazu wurden die Aufnahmen der PET und die der CT fusioniert und interpretiert. Zusätzlich wurde ggf. zu jeder fusionierten Aufnahme das separate Bild der CT zur Interpretation herangezogen.

Für den vorliegenden Bericht wurden Daten für die Genauigkeit der FDG-PET/CT zur Erkennung von Lymphknoten- und Fernmetastasen extrahiert. Als Referenzstandard wurde bei allen Patienten eine histopathologische Untersuchung, andere bildgebende Verfahren und / oder eine klinische Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten verwendet (6-18 Monate).

Veit-Haibach et al. 2009 [77]

Es wurden konsekutiv 74 Patienten mit malignen Melanomen eingeschlossen. Ziel der Arbeit war es, die diagnostische Güte der FDG- PET/CT, FDG-PET und CT im Rahmen des Primärstaging von Patienten mit malignen Melanomen zu ermitteln und den Einfluss der FDG-PET/CT auf die Behandlungsentscheidung bei diesen Patienten zu bestimmen.

Die Befunde der testpositiven Patienten wurden histopathologisch evaluiert, während die anderen Patienten klinisch nachbeobachtet wurden (Bildgebung, Tumormarker und körperliche Untersuchung). Die Nachbeobachtung erstreckte sich über 102 bis 1390 Tage. 18 Patienten wurden aufgrund von fehlenden Daten für die Nachbeobachtung aus der Analyse ausgeschlossen. Eine Wächterlymphknotenentfernung wurde innerhalb von 4 Wochen nach der FDG-PET/CT, CT oder FDG-PET durchgeführt.

Tabelle 15: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Primärstudien

Studie	Studiendesign	Studienziel	Zielkriterium	Evidenzstufe ^a	Verzerrungspotenzial
Aukema et al. 2010a	Diagnostische Kohortenstudie. Patienten zwischen Oktober 2006 und März 2009 rekrutiert. Niederlande	Bewertung der diagnostischen Güte der PET/CT und MRT des Gehirns und ihres Einflusses auf die Behandlungsentscheidung bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen (AJCC III oder IV)	Diagnostische Güte der FDG-PET/CT zur Erkennung jeglicher Metastasen (regionale Lymphknoten und Fernmetastasen)	II b	hoch
Bastiaannet et al. 2009	Multizentrische diagnostische Kohortenstudie Patienten zwischen Juli 2003 und Dezember 2007 konsekutiv rekrutiert Niederlande	Vergleich zwischen FDG-PET und CT im Rahmen des Stagings von Patienten mit Melanomen und tastbaren Lymphknotenmetastasen (AJCC-Stadium III) in Bezug auf die diagnostische Genauigkeit und den Einfluss auf die Behandlung.	Diagnostische Güte der CT und der FDG-PET zur Erkennung aller Fernmetastasen.	II b	niedrig
Maubec et al. 2007	Diagnostische Kohortenstudie Patienten zwischen Januar 2004 und Juni 2005 konsekutiv rekrutiert Frankreich	Bewertung der FDG-PET zur Erkennung von regionalen und Fernmetastasen von Patienten, die zur Behandlung eines primären Melanoms mit einer Dicke von über 4 mm überwiesen wurden.	Diagnostische Güte der FDG-PET/CT zur Erkennung aller Metastasen (regionale Lymphknoten und Fernmetastasen)	II b	niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Primärstudien (Fortsetzung)

Singh 2008	Diagnostische Kohortenstudie Keine Angaben zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum Deutschland	Untersuchung der FDG-PET/CT als Ergänzung des „lymphatic mapping“ ^{a,b} zur Lymphknotenbiopsie und zur Erkennung von regionalen Lymphknotenmetastasen von Patienten mit malignem Melanom.	Diagnostische Güte der FDG-PET zur Erkennung regionaler Lymphknotenmetastasen.	II b	hoch
Strobel et al. 2007	Diagnostische Kohortenstudie Patienten zwischen August 2004 und April 2005 konsekutiv rekrutiert Schweiz	Bestimmung der diagnostischen Güte der FDG-PET/CT ggf. mit zusätzlichen Informationen aus der CT zur Erkennung von Metastasen von Patienten mit Hochrisikomelanomen.	Diagnostische Güte der FDG-PET/CT zur Erkennung jeglicher Metastasen (regionale Lymphknoten und Fernmetastasen)	II b	hoch
Veit-Haibach et al. 2009	Diagnostische Kohortenstudie Patienten wurden konsekutiv rekrutiert, keine Angaben zum Rekrutierungs- und Beobachtungszeitraum Deutschland	Bestimmung der diagnostischen Güte der FDG-PET/CT, CT und FDG-PET im Rahmen des Primärstaging von Patienten mit malignen Melanomen. Bestimmung des Einflusses der FDG-PET/CT auf die Behandlungsentscheidung dieser Patienten.	Diagnostische Güte der FDG-PET/CT, CT und FDG-PET zur Erkennung jeglicher Metastasen (regionale Lymphknoten und Fernmetastasen)	II b	hoch
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; CT = Computertomographie; FDG = 18Fluordeoxyglukose; PET = Positronenemissionstomographie a: entspricht der Evidenzstufe des G-BA b: Der Begriff „lymphatic mapping“ wird auch im Deutschen verwendet.</p>					

Tabelle 16: Index- und Referenztest

Studie	Indextest	Referenztest
Aukema et al. 2010a	<p>PET/CT (Gemini II, Philips, Eindhoven, Niederlande) 1 Stunde (60±10 Minuten) nach Gabe von 180–240 MBq FDG (keine Angaben zum Applikationsweg). Der aufgenommene Bereich hing von der Lokalisation der Primärläsion ab. Die Aufnahmen schlossen Kopf oder Beine nur ein, wenn der Primärtumor in diesem Bereich lag.</p> <p>Eine erhöhte metabolische Aktivität wurde als maligne gewertet (keine weiteren Angaben).</p> <p>Bilder wurden durch 3 erfahrene Nuklearmediziner gemeinsam bewertet.</p>	<p>Testpositive Patienten: Biopsie und Histopathologie. Klinische Nachbeobachtung, wenn Biopsie keinen eindeutigen Befund ergab</p> <p>Testnegative Patienten: 6 Monate klinische Nachbeobachtung</p>
Bastiaannet et al. 2009	<p>PET (Siemens ECAT EXACT HR Scanner [Siemens, USA] oder Philips Allegro PET-System [Philips Medical Systems, Niederlande] oder PET/CT^a (Siemens Biograph, USA; 60 bis 90 Minuten nach i. v.-Injektion von FDG (220 bis 690 MBq). Ganzkörperuntersuchung.</p> <p>Bewertung durch erfahrene Auswerter („experienced local observers“). Keine Angaben zur Konsensusfindung.</p> <p>CT (Mehrzeiler, keine weiteren Angaben zum Gerät) des Halses (bei Verdacht auf Metastase im Halsbereich) oder des Thorax und Abdomens nach oraler Aufnahme (800 ml) bzw. i. v.-Injektion (keine Angaben zur Dosierung) eines Kontrastmittels (nach „standardisierten Protokollen“).</p> <p>Bilder wurden durch die diensthabenden Ärzte, die jeweils gegenüber den PET- und CT-Befunden verblindet waren, ausgewertet.</p>	<p>Zytologie bzw. Histopathologie und/oder klinische Nachbeobachtung über mindestens 6 Monate</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Index- und Referenztest (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
Maubec et al. 2007	PET-Bildgebung durch PET/CT (Biograph LSO System [Siemens Medical Solutions, Deutschland]) 60 bis 120 Minuten nach i. v.-Injektion von FDG (5 MBq/kg KG). Bilderstellung vom Kopf bis zum Oberschenkel. Keine Angaben zur Expertise der Untersucher oder zur Konsensfindung.	Wächterlymphknotenbiopsie, RLND mit nachfolgender Beurteilung nach den Methoden der EORTC ^b oder klinische Nachbeobachtung von 2 bis 19 Monaten (durchschnittliche Länge 11 Monate)
Singh et al. 2008	PET/CT (Biograph; Siemens Medical Solutions Inc., USA) 101±21 Minuten nach i. v.-Injektion von 370±40 MBq FDG. Bilderstellung von Kopf bis Oberschenkel und ggf. bis Zehen im Fall, dass Patienten Melanome an den Beinen aufwiesen. Auswertung durch Radiologen und Nuklearmediziner, verblindet gegenüber den Ergebnissen aus Lymphszintigraphie. Keine Angaben zur Expertise der Untersucher oder zur Konsensusfindung.	Lymphszintigraphie-geführte Wächterlymphknotenbiopsie und nachfolgende histopathologische Auswertung. Durchführende Chirurgen kannten Ergebnisse der FDG-PET/CT.

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Index- und Referenztest (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
Strobel et al. 2007	<p>PET/CT (Discovery LS oder Discovery ST, GE Health Systems, USA) 45 bis 60 Minuten nach i. v.-Injektion von 350–400 MBq FDG. Gabe von oralem CT-Kontrastmittel (Micropaque Scanner, Guerbet, Frankreich) 15 Minuten vor Injektion von FDG, keine i. v.-Injektion von CT-Kontrastmittel. Bilderstellung von Kopf bis Knie und ggf. bis zu Zehen, falls Patienten Tumoren in den unteren Extremitäten aufwiesen.</p> <p>Ggf. wurden die CT-Bilder aus der PET/CT separat begutachtet.</p> <p>Auswertung durch 2 Nuklearradiologen mit 7 bzw. 13 Jahren Berufserfahrung. Keine Angaben zur Konsensusfindung.</p>	<p>Histopathologie, weitere Bildgebung (MRT und / oder PET/CT) während der Nachbeobachtung und / oder klinische Nachbeobachtung für mindestens 6 Monate (Spannweite von 6 bis 18 Monaten). In der klinischen Nachbeobachtung kam auch der Tumormarker S 100B zum Einsatz, Wert > 0,2 µg/l wurde als Metastase gewertet.</p>
Veit-Haibach et al. 2009	<p>PET/CT (Biograph Duo PET/CT System [Siemens Molecular Imaging, USA]) bzw. PET (BGO-basierte PET des Biograph Duo PET/CT Systems) 60 Minuten nach i. v.-Injektion von 330–PET/CT350 MBq FDG. Zweiphasige i. v.-Injektion von 140 ml jodhaltigem Kontrastmittel (90 ml mit Rate von 3 ml/s, 50 ml mit Rate von 1,5 ml/s; 300 mmol/ml, Xenetix 300, Guerbet, Deutschland) während CT (Somatom Emotion, Siemens Medical Solutions, Germany). Ganzkörperuntersuchung.</p> <p>Auswertung der PET-Bilder durch 2 Nuklearmediziner. Die CT-Bilder wurden durch 2 Radiologen bewertet. Die abschließende Bewertung erfolgte im Konsens. Keine Angaben zur Erfahrung der Untersucher.</p>	<p>Histopathologie oder klinische Nachbeobachtung unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten (Bildgebung, Tumormarker und körperliche Untersuchung).</p>
<p>BGO = Bismutgermanat; CT = Computertomographie; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FDG = ¹⁸Fluorodeoxyglukose; GE= General Electric; i. v. = intravenös; kg = Kilogramm; KG= Körpergewicht; LSO = Lutetiumoxyorthosilicat; MBq = Megabecquerel; PET = Positronenemissionstomographie; RLND = radical lymph node dissection (=radikale Lymphknotendissektion); SUV = standardized uptake value a: in einem Zentrum wurde ein integriertes PET/CT Gerät verwendet. Im Rahmen der Studie wurden allerdings nur die PET-Bilder ausgewertet. b: Siehe dazu Cook et al. 2003 [84]</p>		

Tabelle 17: Eingeschlossene Patienten

Studie	Eingeschlossene Patienten	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter in Jahren (Mittelwert; Median Spannweite)	Diagnose
Auke- ma et al. 2010	70 Patienten mit Melanomen und Nachweis von Lymphknoten-, aber nicht Fernmetastasen	70 (37/33)	58; k. A.; k. A.	Mediane Tumordicke nach Breslow: 3 mm Lokalisation Primärtumor: Patienten: Arme: 4, Beine: 37; Körperstamm: 19, Kopf / Hals: 9, unbekannt: 1
Basti- aannet et al. 2009	251 Patienten mit Melanomen und tastbaren und histologisch / zytologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen	152, 99	76 Patienten < 50; 99 Patienten 50–65; 76 Patienten > 65	Dicke in mm Breslow: ≤ 1,0: 32 Patienten; 1,0–2,0: 73; ≥ 2,0: 129; unbekannter Primärtumor: 15; fehlende Angaben: 2 Lokalisation des Primärtumors: Kopf und Hals: 29 Patienten; obere Extremitäten: 26; Rumpf: 93; untere Extremitäten: 88; unbekannt: 15
Mau- bec et al. 2007	25 Patienten mit primären Melanomen mit einer Dicke über 4 mm	15, 10	k. A.; 60; 14 bis 87	Pathologie: Noduläres malignes Melanom: 14 Patienten; superfiziell spreitendes Melanom: 5; Lentigo- maligna-Melanom: 2; akrolentigonöses Melanom: 1; nicht klassifiziert kutan: 3. Dicke in mm: Ar. Mittel 6,6 mm (Spannweite 4,8– 12,5mm) Lokalisation des Primärtumors: Extremitäten: 8 Patienten; Rumpf: 8; Kopf und Hals: 9

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Eingeschlossene Patienten (Fortsetzung)

Studie	Eingeschlossene Patienten	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter in Jahren (Mittelwert; Median Spannweite)	Diagnose
Singh et al. 2008	52 Patienten mit histo- logischem Nachweis von Melanomen (AJCC- Stadium I oder II)	36, 16	61; 55; 17 bis 76	Dicke in mm Breslow: 1,0–2,0: 28 Patienten; 2,01–4: 12 Patienten, > 4: 12 Patienten Lokalisation: Extremitäten: 23 Patienten; Rumpf: 16; Kopf und Hals: 13
Strobel 2007	124 Patienten mit Hoch- risikomelanomen (Tumor- dicke nach Breslow > 4 mm, Clark Stadium III oder IV oder bekannte Metastasen)	59, 65	k. A.; 54,4; 15 bis 82	Keine Angaben
Veit- Hai- bach et al. 2009	56 Patienten mit Melanomen ^a ; AJCC- Stadium I bis IV	27, 29	63,5.; 62; 23 bis 86 Jahre	Klinischer Status ^b : IA: 11 Patienten; IB: 12; IIA: 9; IIB: 4; IIC: 2; III: 4; IV: 14 Lokalisation: Obere Extremitäten: 14; untere Extremitäten: 17; Rumpf: 23; Kopf und Hals: 2
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; m = männlich; MW = Mittelwert; n = Anzahl; n.z. = nicht zutreffend; w = weiblich;</p> <p>a: Ursprünglich wurden 74 Personen eingeschlossen. 18 Patienten, von denen nicht alle Daten der Nachbeobachtung vorlagen („lost to follow-up“), blieben jedoch letztlich unberücksichtigt;</p> <p>b: Basierend auf dem Referenztest, der Ergebnisse der klinischen Nachbeobachtung einschließt.</p>				

5.3.2.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials

4 der eingeschlossenen Studien wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial und 2 Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet. Die methodischen Charakteristika der Diagnosestudien werden in Tabelle 18 detailliert dargestellt. Ein „Ja“ bedeutet, dass das jeweilige Kriterium für die entsprechende Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet wurde. „Nein“ bedeutet, dass das genannte Kriterium mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet wurde. Ein unklar bedeutet, dass in der Vollpublikation Informationen fehlten, um das Verzerrungspotenzial einschätzen zu können. Das Item „F10: sonstige Aspekte“ wurde in allen Studien mit unklar bewertet, weil in den Studien nicht berichtet wurde, ob zwischen dem Index- und dem Referenztest eine Therapie lag. Das Item „F8: Intention To Diagnose-/Intention To Screen-Analyse“ wurde für die meisten Studien mit „unklar“ bewertet, weil der Patientenfluss nicht eindeutig dokumentiert wurde. Ein „Ja“ wurde nur dann vergeben, wenn von einem „konsekutiven Einschluss“ berichtet wurde oder angegeben war, dass alle ursprünglich eingeschlossenen Patienten am Ende auch in die statistische Analyse eingingen. Im Anschluss an die Tabelle erfolgt eine kurze Zusammenfassung im Hinblick auf das Verzerrungspotenzial der jeweiligen Studie.

Tabelle 18: Bewertung des Verzerrungspotenzials der diagnostischen Studien

Studie	F1	F2	F3	F4	F5 ^a	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungs- potenzial der Ergebnisse
Aukema et al. 2010a	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Nein	Unklar	Unklar	Ja	Ja	Unklar	hoch
Bastiaannet et al. 2009	Ja	Unklar	Ja	Ja	Nein	Ja	Unklar	Unklar	Ja	Unklar	niedrig
Maubec et al. 2007	Ja	Unklar	Ja	Ja	Nein	Ja	Unklar	Ja	Ja	Unklar	niedrig
Singh et al. 2008	Ja	Unklar	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Unklar	Ja	Unklar	hoch
Strobel et al. 2007	Nein	Unklar	Ja	Ja	Nein	Nein	Unklar	Unklar	Ja	Unklar	hoch
Veit-Haibach et al. 2009	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Unklar	Ja	Nein	Ja	Unklar	hoch

Ja: niedriges Verzerrungspotenzial; Nein: hohes Verzerrungspotenzial; Unklar: es fehlen Informationen, um das Verzerrungspotenzial einzuschätzen
F1: Beschreibung des Referenztests, F2: Zeitspanne zwischen Index und Referenztest, F3: Interdependenz der Tests, F4: Partielle Verifikation, F5: Differentielle Verifikation, F6: Incorporation Bias, F7: Verblindung bei Interpretation der Testergebnisse, F8: Intention To Diagnose-/Intention To Screen-Analyse
F9: Ergebnisunabhängige Berichterstattung, F10: Sonstige Aspekte
a: In den PET-Studien liegt meistens ein „differential verification bias“ vor, da PET–Negative Patienten üblicherweise nicht biopsiert sondern nachbeobachtet werden. In der Gesamtbewertung des Verzerrungspotenzials wird deshalb das Item F5 nicht ins Gewicht fallen, da eine Biopsie bei PET–Negativen Patienten nicht sinnvoll erscheint und eine Nachbeobachtung – sofern diese adäquat lang ist – einen ausreichend exakten Test darstellt.

Aukema et al. 2010a [32]

Einige Aspekte, die für die Einschätzung der Studienqualität erforderlich waren, wurden in der Studie nicht berichtet, sodass eine Bewertung erschwert war. So blieb unklar, wie viel Zeit zwischen der Bildgebung und der Biopsie lag und ob die Bewerter der Referenztests gegenüber den Ergebnissen der Bildgebung verblindet waren. Zudem bestand die Gefahr einer Verzerrung durch differenzielle Verifikation und / oder ein Inkorporationsbias, da einige positive PET/CT-Befunde mittels nicht näher bezeichneter weiterer Bildgebung und / oder klinischer Nachbeobachtung bestätigt wurden, wenn es in der Biopsie kein eindeutiges Ergebnis gab.

Bastiaanet et al. 2009 [74]

In der Studie blieb unklar, wieviel Zeit zwischen dem Index- und Referenztest lag. Darüber hinaus blieb unklar, wie der Referenztest bewertet wurde und ob die Bewerter gegenüber den Ergebnissen der Bildgebung verblindet waren. Zudem wird nicht berichtet, ob die Wahl des Referenztestes von den Ergebnissen der Bildgebung abhing und z. B. alle Patienten mit positivem Befund histologisch bzw. zytologisch untersucht wurden, während alle anderen Patienten nachbeobachtet wurden.

Durch die fehlenden Angaben der Zeit zwischen Bildgebung (Indextest) und Histologie bzw. Zytologie und klinischer Nachbeobachtung (Referenztest) besteht das Problem, dass die Krankheit sich zwischen dem Index- und Referenztest weiterentwickelt haben könnte (disease progression bias).

Die Autoren berichteten außerdem Änderungen der Behandlung der Patienten. Details zu den Behandlungsänderungen wurden allerdings nicht dargestellt. Die Aussagekraft dieser „beobachteten“ Managementänderungen ist daher nicht allzu hoch.

Maubec et al. 2007 [75]

Der zeitliche Abstand zwischen Bildgebung und Biopsie bzw. Dissektion wurde nicht berichtet und es blieb unklar, ob die Bewerter der Tests verblindet waren. Bei 3 Patienten wurde die klinische Nachbeobachtung als Referenztest verwendet.

Singh et al. 2008 [76]

In der Studie wurde explizit beschrieben, dass Chirurgen, die die Biopsien durchführten, die Ergebnisse der vorherigen Bildgebung kannten. Darüber hinaus fehlten Angaben zum zeitlichen Abstand zwischen dem Index- und Referenztest, sodass unklar blieb, ob ein mögliches Fortschreiten des Krankheitsverlaufes zu der hohen Anzahl von falsch negativ bewerteten Patienten führte (Disease Progression Bias).

Strobel et al. 2007 [60]

Bei 18 Patienten wurde eine erneute FDG-PET/CT als Teil des Referenztests durchgeführt, wodurch die Gefahr einer Verzerrung durch Inkorporation (Incorporation Bias) besteht. In der Studie wurde angegeben, dass die Mehrheit der Patienten mit negativem Indextest mit im Vergleich zur Histologie weniger invasiven Tests (wie weitere Bildgebung und/oder klinische Nachbeobachtung) abgeklärt wurde. Genauere Informationen darüber, welche Referenztests angewendet wurden, fehlten. Die unterschiedliche Anwendung verschiedener Referenztests könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben (differential Verification Bias). Darüber hinaus wurde der zeitliche Abstand zwischen dem Index- und Referenztest nicht berichtet und es blieb unklar, ob die Beurteilung der Referenztests verblindet erfolgte.

Veit-Haibach et al. 2009 [77]

Ein Problem, das zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnte, ist der Abstand zwischen dem Index- und Referenztest. Zu beachten war außerdem, dass für 24 % der Patienten nur ungenügende Daten für die Nachbeobachtung vorlagen, weswegen sie aus der Analyse ausgeschlossen wurden (attrition bias).

5.3.2.3 Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Neben der Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext evaluiert. Im Unterschied zur Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde die Übertragbarkeit nur dann infrage gestellt, wenn eindeutige Anhaltspunkte dafür vorlagen, dass die Gegebenheiten in der Studie nicht zum Versorgungskontext der jeweiligen Berichtsfragestellung passten. Lagen solche eindeutigen Anhaltspunkte vor, oder war die Beschreibung in der Studie zu ungenau, um dies zu beurteilen, wurde zunächst von einer gegebenen Übertragbarkeit ausgegangen. Vor diesem Hintergrund fand sich eine eingeschlossene Studie [85], die einen geringen Anhaltspunkt für eine Nichtübertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nachwies (siehe Tabelle 19). Die Bewertung der FDG-PET/CT-Aufnahmen in der Studie Aukema et al. 2010a [85] erfolgte gemeinsam durch 3 erfahrene Bewerter, sodass eine Übertragbarkeit auf den üblichen klinischen Versorgungsalltag in Deutschland in diesem Punkt fraglich ist.

Tabelle 19: Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Aukema et al. 2010a	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Anhaltspunkt für eine Nichtübertragbarkeit
Bastiaanet et al. 2009	Ja	Unklar	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Keine Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit
Maubec et al. 2007	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Keine Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit
Singh et al. 2008	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Keine Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit
Strobel et al. 2007	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Keine Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit
Veit-Haibach et al. 2009	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Keine Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit
Ja: Kein Anhaltspunkt für eine Nichtübertragbarkeit; Nein: Es liegt ein Anhaltspunkt für eine Nichtübertragbarkeit vor; Unklar: es fehlen Informationen, um die Übertragbarkeit einzuschätzen F1: Repräsentativität Patientenspektrum, F2: Übertragbarkeit Index- und Referenztest, F3: Übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation, F4: Übertragbare Hintergrundinformation, F5: Technologische Entwicklung, F6: Untersuchervariation, F7: Instrumentenvariation								

5.3.2.4 Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche)

In Tabelle 20 werden die Ergebnisse zur diagnostischen Güte der Primärstudien dargestellt, die im Rahmen der Ergänzungsrecherche eingeschlossen wurden. Neben den jeweiligen Schätzern wurden auch die Konfidenzintervalle berichtet. Sofern diese nicht in der Studie präsentiert wurden, wurden sie eigenständig nach der Methode von Clopper und Pearson 1934 [83] berechnet.

In den 6 Studien wurden 11 Analysen zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT durchgeführt. Die PET bzw. PET/CT erzielt hier Sensitivitäten von 14,3 % bis 98 % (Median = 38,5 %). Die entsprechenden Spezifitäten bewegen sich in einer Spannweite von 74 % bis 100 % (Median = 93 %). In 2 Studien [74,77] wurde die Erkennung von Fernmetastasen (M-Staging) untersucht. Die PET bzw. PET/CT erreichte für diese Unterfragestellung des Primärstaging eine Sensitivität von 33,3 % bis 86,1 % und eine Spezifität von 90,9 % bis 93,6 %. Die Unterfragestellung der Erkennung von regionalen Lymphknotenmetastasen (N-Staging) wurde in 3 Studien [76,77,85] analysiert. Die PET bzw. PET/CT erreichte eine Sensitivität von 14,3 % bis 87 % und eine Spezifität von 94,7 % bis 100 %.

Tabelle 20: Ergebnisse der diagnostischen Studien

Studie	n ^a	Indikation	Indextest	Trennwerte (Definition Indextest positiv)	Referenztest	Trennwerte (Defini- tion Ref.- Test negativ)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [% (95 %- KI)]	Spezifität [% (95 %- KI)]
Aukema et al. 2010a	70	Erkennung von Lymphknotenmetastasen	PET/CT	Metabolisch aktive Läsionen	Histologie, weitere Bildgebung und / oder klinische Nachbeobachtung über sechs Monate.	k. A.	26	4	1	39	86,7 ^b (69,3 bis 96,2) ^b	97,5 ^b (86,8 bis 99,9) ^b
Bastiaannet et al. 2009	251	Erkennung von Fernmetastasen	FDG-PET	k. A.	Zytologie bzw. Histologie und / oder klinische Nachbeobachtung über mindestens 6 Monate	k. A.	68	11	11	161	86,1 ^b (76,5 bis 92,8) ^b	93,6 ^b (88,8 bis 96,8) ^b
		Erkennung von Fernmetastasen	CT	k. A.		k. A.	61	17	11	162 ^b	78,2 ^b (67,4 bis 86,8) ^b	93,6 ^b (88,9 bis 96,8) ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Fortsetzung)

Studie	n	Indikation	Indextest	Trennwerte (Definition Indextest positiv)	Referenztest	Trennwerte (Defini- tion Ref.-Test negativ)	RP	F N	FP	RN	Sensitivität [% (95 %- KI)]	Spezifität [% (95 %- KI)]
Maubec et al. 2007	25	Erkennung von Metastasen	FDG-PET/CT	“An uptake site was considered as positive if it was suspected of being malignant or was not clearly explained by a benign etiology”	Wächter-lymphknoten-Biopsie (RLND) mit nachfolgender Beurteilung nach den Methoden der EORTC* oder klinische Nachbeobachtung.	Nach Methode n der EORTC ^c	1 ^b	5 ^b	5	14	17 (0,4 ^b bis 64)	74 (49 bis 91)
Singh et al. 2008	52	Erkennung von Lymphknotenmetastasen (alle Patienten)	FDG-PET/CT	(Maligne) im Vergleich zum umgebenden Gewebe erhöhte Glukoseaufnahme wenn keine Erklärung (z. B. physiologische Ansammlung oder braunes Fettgewebe) vorlag	Lymphszintigraphiegeführte Wächter-lymphknoten-Biopsie und nachfolgende histologische Auswertung	k. A.	2	12	2	36	14,3 (2,5 bis 44) ^b	94,7 (81 bis 99)
	12	Erkennung von Lymphknotenmetastasen (N-Staging) (Subgruppe von Patienten mit Dicke des Primärtumors > 4 mm [T4])					2 ^b	5 ^b	0 ^b	5 ^b	29 (5 bis 70)	100 (46 bis 100)

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Fortsetzung)

Studie	n	Indikation	Indextest	Trennwerte (Definition Indextest positiv)	Referenztest	Trennwerte (Defini- tion Ref.- Test negativ)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [% (95 %- KI)]	Spezifität [% (95 %- KI)]
Strobel et al. 2007	124	Erkennung von Metastasen	FDG- PET/CT	(Maligne) im Vergleich zum umgebenden Gewebe erhöhte Glukoseaufnahme	Histologie, weitere Bildgebung und / oder klinische Nachbeobach- tung	k. A.	45	8	3	68	85 (72,4 bis 93,3) ^b	96 (88,1 bis 99,1) ^b
	124	Erkennung von Metastasen	FDG- PET/CT und ggf. geson- derte CT				52	1	4	67	98 (89,9 bis 100) ^b	94 (86,2 bis 98,4) ^b
Veit- Haibach et al. 2009	56	Erkennung von regionalen Lymphknoten- metastasen	FDG- PET/CT	(Maligne) im Vergleich zum umgebenden Gewebe erhöhte Glukoseaufnahme. SUV-Werte von > 1,5 (Haut), > 2,5 (extrahepatisch) und > 3,5 cm (intrahepatisch) zur Unterstützung der Diagnose.	Histologie oder klinische Nachbeo- bachtung	k. A.	5 ^b	8	0	43 ^b	38,5 (14 bis 68)	100 (92 bis 100)

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Fortsetzung)

Studie	n	Indikation	Indextest	Trennwerte (Definition Indextest positiv)	Referenztest	Trennwerte (Defini- tion Ref.- Test negativ)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [% (95 %- KI)]	Spezifität [% (95 %- KI)]
Veit- Haibach et al. 2009	56	Erkennung von regionalen Lymphknoten- metastasen	Nur FDG- PET	(Maligne) im Vergleich zum umgebenden Gewebe erhöhte Glukoseaufnahme. SUV-Werte von > 1,5 (Haut), > 2,5 (extrahepatisch) und > 3,5 cm (intrahepatisch) zur Unterstützung der Diagnose.	Histologie oder klinische Nachbeo- bachtung	k. A	5 ^b	8	0	43 ^b	38,5 (14 bis 68)	100 (92 bis 100)

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Fortsetzung)

Studie	n	Indikation	Indextest	Trennwerte (Definition Indextest positiv)	Referenz- test	Trennwerte (Defini- tion Ref.- Test negativ)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [% (95 %- KI)]	Spezifität [% (95 %- KI)]
Veit- Haibach et al. 2009	56	Erkennung von regionalen Lymphknoten- metastasen	Nur CT	(Maligne) erhöhte KM-Aufnahme im Weichteilgewebe oder in der Haut. LK basierend auf kürzestem Durch- messer (> 1,5 cm für LK vor der inneren Drosselvene [V. jugularis] oder der Luftröhrengabelung, sonst > 1 cm). Benigne= alle übrigen	Histologie oder klinische Nachbeo- bachtung	k.A	3 ^{b, d}	10	0	43 ^{b, d}	23,1 (5 bis 53)	100 (92 bis 100)
Veit- Haibach et al. 2009	56	Erkennung von Fernmetastasen	FDG- PET/CT	(Maligne) im Vergleich zum umgebenden Gewebe erhöhte Glukoseaufnahme. SUV-Werte von > 1,5 (Haut), > 2,5 (extrahepatisch) und > 3,5 cm (intrahepatisch) zur Unterstützung der Diagnose.	Histologie oder klinische Nachbeo- bachtung	k.A	5 ^b	7	3	41 ^b	41,7 (15 bis 72)	93,2 (81 bis 99)

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Fortsetzung)

Studie	n	Indikation	Index-test	Trennwerte (Definition Indextest positiv)	Referenztest	Trennwerte (Definition Ref.-Test negativ)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [% (95 %-KI)]	Spezifität [% (95 %-KI)]
Veit-Haibach et al. 2009	56	Erkennung von Fernmetastasen	Nur FDG-PET		Histologie oder klinische Nachbeobachtung	k. A	4 ^b	8	4	40 ^b	33,3 (9 bis 65)	90,9 (78 bis 97)
Veit-Haibach et al. 2009	56	Erkennung von Fernmetastasen	Nur CT	(Maligne) erhöhte KM-Aufnahme im Weichteilgewebe oder in der Haut. LK basierend auf kürzesten Durchmesser (> 1,5 cm für LK vor der inneren Drosselvene [V. jugularis] oder der Luftrohrngabelung, sonst > 1 cm). Zentrale Nekrose des LK wurde unabhängig als Hinweis auf Malignität gewertet. Benigne = alle übrigen	Histologie oder klinische Nachbeobachtung	k. A	3 ^{b, d}	9	3	41 ^{b, d}	25,0 (5 bis 57)	93,2 (81 bis 99)

CT = Computertomographie; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FDG = ¹⁸Fluorodeoxyglukose; FN = falsch negativ; FP = falsch positiv; k. A. = keine Angabe(n); KI = Konfidenzintervall; KM = Kontrastmittel; LK = Lymphknoten; M = Metastasen; N = Nodus (Knoten); PET = Positronenemissionstomographie; RLND = radical lymph node biopsy; RN = richtig negativ; RP = richtig positiv; SUV = standardized uptake value

a: „n“ entspricht Anzahl ausgewerteter Patienten

b: Eigene Berechnung

c: Cook et al. 2003 [84]

d: In Tabelle 3 dieser Studie wird die Kombination aus RP und RN angegeben. Aus den restlichen Angaben ließen sich diese Werte jedoch berechnen.

5.3.2.5 Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management (Ergänzungsrecherche)

In der Studie Aukema et al. 2010a [32] wurden Änderungen im klinischen Management basierend auf dem Einsatz der PET/CT beschrieben. Vor dem Einsatz der PET/CT war bei allen Patienten eine regionale Lymphknotendissektion geplant. Bei insgesamt 26 von 70 (37 %) eingeschlossenen Patienten kam es durch die PET/CT zur Änderung im Management (siehe Tabelle 21). Bei 20 Patienten wurde aufgrund der mit der PET/CT entdeckten Metastasen von der geplanten Lymphadenektomie auf eine palliative Behandlung umgeschwenkt, und bei 6 Patienten erfolgte eine Erweiterung der Diagnostik bzw. Therapie in kurativer Intention (laut Abb. 1 der Publikation wurden allerdings 3 dieser 6 Patienten ebenfalls palliativ behandelt). Die Arbeit von Aukema et al. 2010a ist aber in der Einteilung der klinischen Managementänderungen hinsichtlich der palliativen oder kurativen Intention widersprüchlich, da an einer Stelle die lokoregionale Chemotherapie von Extremitäten (n = 3 Patienten) einmal als kurative, an anderer Stelle jedoch als palliative Therapie gezählt wurde.

In der Studie von Bastiaannet et al. 2009 [74] wurden Angaben zur Änderungen im klinischen Management basierend auf dem Einsatz der PET und / oder CT gemacht. Eine Änderung im klinischen Management wurde bei insgesamt 48 von 251 (19 %) in der Studie eingeschlossenen Patienten berichtet (siehe Tabelle 21). Durch den alleinigen Einsatz der FDG-PET hätte sich bei 8 Patienten das klinische Management, durch den alleinigen Einsatz der CT hätte sich bei 2 Patienten das klinische Management geändert. Durch die Kombination der PET mit der CT veränderte sich die Behandlung in 38 Fällen.

Desweiteren wurde beschrieben, dass es bei 36 der 48 Patienten zu einer Änderung von Operation zu Chemotherapie kam, dass sich bei 9 Patienten der Operationsplan änderte, dass 1 Patient eine Bestrahlung erhielt und dass 2 Patienten weiterführende Behandlungen ablehnten.

Auch in der Studie von Veit-Haibach et al. 2009 wurde berichtet (siehe Tabelle 22), dass es zu geringen Unterschieden im Management der Patienten gekommen wäre, je nach eingesetzter diagnostischer Methode. Dieser Unterschied war jedoch zu gering, als dass daraus eine Tendenz abgeleitet werden könnte.

Da in dieser Studie berichtet wurde, dass die Differenzen in den Detektionsraten nicht statistisch signifikant waren, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die leichte Überlegenheit bezüglich der richtigen Stadieneinteilung der PET bzw. PET/CT einen Zufallsbefund darstellt.

Tabelle 21: Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management im Vergleich zur regionalen Lymphknotendisektion

Studie	Indikation	Indextest	Gesamtzahl der Patienten mit Management-änderungen	Patienten mit Management-änderung pro Indextest: n (%)	Angaben zur Managementänderung
Aukema et al. 2010a	Primärstaging	FDG-PET/CT	26 (37 %)	-	3 Patienten (4 %): Lymphadenektomie weiterer befallener Lymphknoten; 3 (4 %): lokale Chemotherapie (isolated limb perfusion) für In-transit-Metastasen; 2 (3 %): palliative Strahlentherapie statt Operation; 10 (14 %): palliative Chemotherapie; 8 (11 %): rein palliative Behandlung (d. h. keine Strahlentherapie, Chemotherapie oder Metastasektomie)
Bastiaan- net et al. 2009	Primärstaging	Nur FDG-PET	48/ 251 (19,1 %) ^a	8 (3,2 %)	k. A.
		Nur CT		2 (0,8 %)	k. A.
		FDG- PET+CT ^a		38 (15,1 %)	k. A.
CT = Computertomographie, FDG = ¹⁸ Fluorodeoxyglukose, k. A. = Keine Angabe(n); LK = Lymphknotenmetastasen; n = Anzahl; PET = Positronenemissionstomographie a: hier handelt es sich um eine separate Bewertung der PET- und CT-Aufnahmen und nicht um die Auswertung der Bilder eines integrierten Gerätes					

Tabelle 22: Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management im Vergleich zur regionalen Lymphknotendisektion

Studie	Indikation	Indextest	Staging war korrekt	overstaged	understaged	Angaben zur Managementänderung
Veit-Haibach et al. 2009	N- Staging	PET+CT	48/56 Patienten	0/56 Patienten	8/56 Patienten	k. A.
		Nur PET	48/56 Patienten	0/56 Patienten	8/56 Patienten	k. A.
		Nur CT	46/56 Patienten	0/56 Patienten	10/56 Patienten	k. A.
	M-Staging	PET+CT	46/56 Patienten	3/56 Patienten	7/56 Patienten	k. A.
		Nur PET	44/56 Patienten	4/56 Patienten	8/56 Patienten	k. A.
		Nur CT	44/56 Patienten	3/56 Patienten	9/56 Patienten	k. A.
CT = Computertomographie, FDG = ¹⁸ Fluordeoxyglukose, k. A. = Keine Angabe(n); n = Anzahl; PET = Positronenemissionstomographie						

5.3.3 Meta-Analyse und Subgruppenanalysen

Die eingeschlossenen Studien in dem vorliegenden Bericht waren sehr unterschiedlich in ihren Patientenspektren (AJCC-Stadien), Fragestellungen (N-Staging, M-Staging, TNM-Staging), ihrer Wahl der Referenztests und Indextests und der Dauer der Nachbeobachtungszeit. Aufgrund dieser deutlichen Heterogenität wurde von einer metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse abgesehen. Aufgrund der Heterogenität der Studien und der geringen Anzahl eingeschlossener Studien konnten keine Subgruppenanalysen bzgl. des Geschlechts, Alters, der vorangegangenen Therapie und des Zeitpunkts der PET-Diagnostik nach Abschluss der Primärtherapie durchgeführt werden. Allerdings wurden 2 Subgruppen bezüglich der AJCC-Stadien gebildet. Die Ergebnisse zu Patienten mit einem Melanom im niedrigen Ausbreitungsstadium (AJCC-Stadium I und II) und einem Melanom im fortgeschrittenen Ausbreitungsstadium (AJCC-Stadium III und IV) wurden separat dargestellt. Dabei wurden für die Analyse nur Studien einbezogen, aus denen die AJCC-Stadien der Patienten eindeutig hervorgingen.

Auf eine dritte Subgruppe, die Patienten in einem „Mischstadium“ AJCC-II und III untersuchte, musste verzichtet werden, weil nur eine Studie [69] dieses Patientenspektrum untersuchte.

In 4 der 6 Studien, die Patienten mit einem Melanom im niedrigen Ausbreitungsstadium (AJCC I und II) untersucht hatten, erreichte die PET bzw. PET/CT eine Sensitivität von 0 % bis 17 %. Die Studien Rinne et al. 1998 und Klein et al. 2000, die ebenfalls Patienten im AJCC-Stadium I und II eingeschlossen hatten, bildeten mit hohen Sensitivitäten (100 % und 67 %) Ausnahmen. Mögliche Begründungen für diese auffallend hohen Werte könnten in der sehr kleinen Zahl der ausgewerteten Patienten (n = 17) bei Klein et al. 2000 (für beide Studien ergeben sich breite bzw. sehr breite Konfidenzintervalle) und dem hohen Verzerrungspotenzial beider Studien liegen.

Die Spezifität der PET bzw. PET/CT in allen 6 Studien (AJCC I und II) liegt im Bereich von 77 % bis 100 %. Auffällige Beobachtungen stellen die Ergebnisse von Fink et al. 2004 (Sp = 100 %) und Klein et al. 2000 (Sp = 100 %) dar. Dass hier hohe Werte für die Spezifität beobachtet wurden, könnte durch die geringen Fallzahlen begünstigt worden sein. Bei Fink et al. 2004 war der einzige PET-positive Patient richtig-positiv. Bei Klein et al. 2000 waren von 2 PET-Positiven beide richtig positiv. Die Tatsache, dass in beiden Studien kein Patient falsch-positiv diagnostiziert wurde, kann bei diesen Fallzahlen somit auch ein Zufallsergebnis sein. In allen 4 Studien, die Patienten mit einem Melanom im fortgeschrittenen Stadium (AJCC III und IV) untersucht hatten, hat die PET bzw. PET/CT eine Sensitivität von 68 % bis 87 % und eine Spezifität von 92 % bis 98 %.

Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen ein Hinweis auf eine Abhängigkeit der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT vom Tumorstadium ableiten.

Bis auf 3 Studien (Aukema et al. 2010, Sigh et al. 2008 und Strobel et al. 2007) wurden in allen Studien dieser Auswertung nicht-integrierte PET-Geräte verwendet. Ein Zusammenhang zwischen der diagnostischen Güte und der eingesetzten Technologie (PET oder PET/CT) ist nicht überprüfbar.

In den niedrigeren Stadien (I+II) finden sich in dieser Auswertung 2 Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial (Fink et al. 2004 und Belhocine 2002). Diese beiden Studien weisen ähnliche Ergebnisse zur diagnostischen Güte auf. Aufgrund der beiden auffälligen Beobachtungen in der Gruppe der Patienten mit einem Melanom im niedrigen Ausbreitungsstadium lassen sich diese Ergebnisse jedoch nur schwerlich abschließend bewerten. Ähnlich verhält es sich mit den beiden Studien zu Patienten mit einem Melanom im fortgeschrittenen Ausbreitungsstadium (III und IV), denen ein geringes Verzerrungspotenzial attestiert wurde (Brady et al. 2006 und Bastiaannet et al. 2009). Hier zeigen sich deutliche Unterschiede in den Sensitivitäten bei vergleichbaren Spezifitäten. Die beiden Studien mit hohem Verzerrungspotenzial in dieser Gruppe berichten hingegen ähnliche Ergebnisse zu Sensitivitäten und Spezifitäten, die konsistent mit den Ergebnissen der Studie von Bastiaannet et al. 2009 sind. Es lässt sich daher keine Assoziation zwischen dem Verzerrungspotenzial und den Ergebnissen der diagnostischen Güte feststellen.

Weitere Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen (z. B. bezüglich des Alters) waren aufgrund der oben beschriebenen Heterogenitäten nicht möglich.

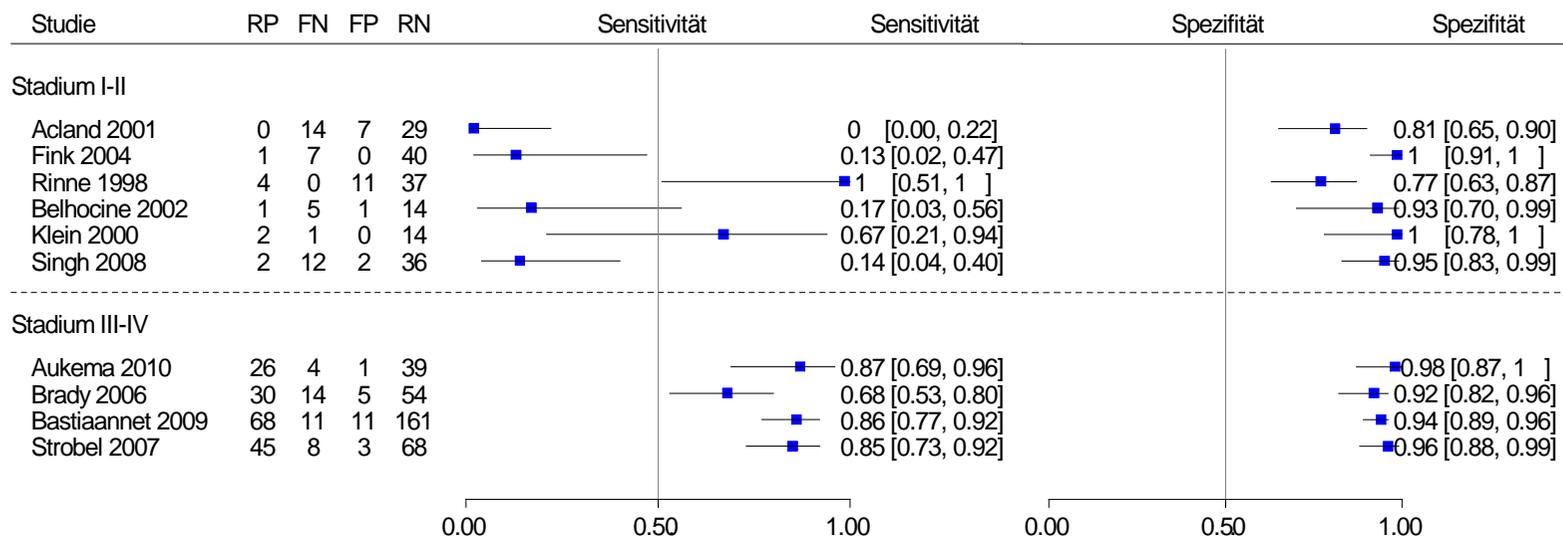


Abbildung 2: Subgruppenanalysen von Patienten mit einem Melanom im niedrigen Ausbreitungsstadium (AJCC I und II) und Patienten mit einem Melanom im fortgeschrittenen Ausbreitungsstadium (AJCC III und IV)

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

Direkte Vergleiche zwischen der PET und anderen diagnostischen Verfahren, in diesem Fall nur die CT, wurden in 2 Studien Bastiaannet et al. 2009 und Veit-Haibach et al. 2009 [74,77] beschrieben. Die Werte für Sensitivität und Spezifität sind Tabelle 20 zu entnehmen.

Die Studie von Veit-Haibach et al. 2009 [77] untersuchte beim Primärstaging maligner Melanome 2 direkte Vergleiche (PET versus PET/CT und PET versus CT). Für alle 3 Verfahren (FDG-PET/CT, CT, FDG-PET) wurden für die Erkennung von Lymphknoten- und Fernmetastasen ähnlich niedrige Werte für die Sensitivität und ähnlich hohe Werte für die Spezifität ermittelt. Der statistische Test zum Vergleich der diagnostischen Güte nach McNemar zeigte keine signifikanten Unterschiede.

In der Studie von Bastiaannet et al. 2009 wurde der Vergleich FDG-PET versus CT beim Staging bereits diagnostizierter Metastasen dargestellt. Hier wurden ähnlich hohe Werte für die Sensitivität (deutlich überlappende Konfidenzintervalle) und die gleichen hohen Werte für die Spezifität (für beide Technologien 93,6 %) festgestellt.

5.4 Teilziel 2b: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik

5.4.1 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik auf Grundlage von Evidenzsynthesen

Es fanden sich keine Evidenzsynthesen zur diagnostischen oder prognostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprachen.

5.4.2 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche)

5.4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Primärstudie

Bei der eingeschlossenen Studie zur Rezidivdiagnostik Koskivuo et al. 2007 [73] handelte es sich um eine Prognosestudie, die als Assoziationsmaß die Sensitivität und Spezifität verwendete. Da sie kein prognostisches Modell mit adäquater Adjustierung für Störgrößen verwendet, wird sie hier als Studie zur Ermittlung der diagnostischen Güte mit zeitlich versetztem Referenztest interpretiert („Prognostic accuracy study“).

Es wurden konsekutiv 30 asymptomatische Patienten mit malignen Melanomen eingeschlossen (AJCC-Stadium IIB bis IIIC). Dies erfolgte 7 bis 24 Monate nach der primären Operation und Wächterlymphknotenbiopsie. Ziel der Arbeit war es, die FDG-PET zur Erkennung von Metastasen bei Patienten mit Hochrisikomelanomen zu bewerten. Die PET wurde unabhängig von den üblichen diagnostischen Verfahren, die in der Nachsorge eingesetzt werden, durchgeführt. Diese enthielten auch Ganzkörper-CT-Aufnahmen, die alle 3 bis 6 Monate durchgeführt wurden (= PET als „add-on“).

Für den vorliegenden Bericht wurden Daten für die Genauigkeit der FDG-PET bei der Erkennung von Rezidiven extrahiert. Als Referenztest wurde die Nachbeobachtung von der primären Operation bis zum Tod des Patienten oder zum Studienende verwendet. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 27 Monate (Spannweite 12 bis 48 Monate). Von allen Patienten konnten die kompletten Daten der Nachbeobachtung ausgewertet werden. Keiner der eingeschlossenen Patienten erhielt nach der initialen Behandlung eine zusätzliche Behandlung.

Tabelle 23: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studie

Studie	Studien- design	Studienziel	Zielkriterium	Evidenz- stufe ^a	Verzer- rungs- potenzial
Koskivuo et al. 2007	„Prognostic accuracy study“ Patienten zwischen März 2004 und November 2005 konsekutiv rekrutiert Finnland	Bewertung des klinischen Einflusses der FDG-PET zur Erkennung von klinisch stummen Metastasen in der Nachbeobachtung von Patienten mit Hochrisikomelanomen.	Diagnostische Güte der FDG-PET zur Erkennung von Rezidiven.	II b	niedrig
FDG = ¹⁸ Fluordeoxyglukose; PET = Positronenemissionstomographie a: entspricht der Evidenzstufe des G-BA					

Tabelle 24: Index- und Referenztest

Studie	Indextest	Referenztest
Koskivuo et al. 2007	PET (GE Advance [General Electric Medical Systems, USA] oder CTI ECAT HR+ [Siemens Medical Systems, USA]) 50 Minuten nach i. v.-Injektion von 370 MBq FDG. Bildauswertung erfolgte visuell. Erhöhte Glukoseaufnahme wurde als maligne gewertet, sofern eine physiologisch erhöhte Aufnahme ausgeschlossen werden konnte. Bildauswertung durch zertifizierten Nuklearmediziner mit Erfahrung in der Befundung der FDG-PET. In schwierigen Fällen erfolgte die Auswertung im Konsens von 2 Ärzten. Keine weiteren Angaben zur Expertise der Untersucher.	Klinische Nachbeobachtung bis zum Tod oder bis zum Ende der Studie (31. März 2006). Durchschnittliche Nachbeobachtungszeit ab initialer Therapie betrug 27 Monate (Spannweite: 12 bis 48 Monate).
FDG = ¹⁸ Fluordeoxyglukose; GE= General Electric; i. v. = intravenös; MBq = Megabecquerel; PET = Positronenemissionstomographie; USA = Vereinigte Staaten von Amerika		

Tabelle 25: Eingeschlossene Patienten

Studie	Eingeschlossene Patienten	Ge- schlecht (m, w)	Alter in Jahren (Mittelwert; Median; Spannweite)	Diagnose	Vorbehandlung
Koskivuo et al. 2007	30 asymptomatische Patienten mit Melanomen (AJCC-Stadium IIB bis IIIC) 7 bis 24 Monate ^a nach Operation und Wächterlymphknotenbiopsie.	18, 12	k. A.; 60; (36 bis 85)	AJCC-Stadium: IIB: 11 Patienten; IIC: 4; IIIA: 5; IIIB: 2; IIIC: 8. Tumordicke in mm: Median 3,8; Spannweite 0,5 bis 13 Lokalisation: Rumpf: 15 Patienten; obere Extremitäten: 6; untere Extremitäten: 5; Kopf und Hals: 3; Vulva: 1.	Bei allen Patienten wurde „lymphatic mapping“ ^b und eine Wächterlymphknotenbiopsie (RLND) durchgeführt. 15 Patienten erhielten eine RLND nach Diagnose von Lymphknotenmetastasen. Kein Patient erhielt eine adjuvante Therapie nach der Operation.
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; k. A. = keine Angabe; m = männlich; n = Anzahl; RLND = radical lymph node dissection (= radikale Lymphknotendissektion); w = weiblich</p> <p>a: Zeitraum bis zur PET-Messung, möglicherweise waren die Patienten schon früher für die Studie aufgenommen worden.</p> <p>b: Der Begriff „lymphatic mapping“ (wird so auch im Deutschen verwendet) beschreibt die Verwendung radioaktiver Substanzen, um Lymphknoten zu identifizieren, die von Tumorzellen befallen sein könnten.</p>					

5.4.2.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials

Die eingeschlossene Arbeit von Koskivuo et al. 2007 [73] wurde in die Kategorie „niedriges Verzerrungspotenzial“ eingestuft. Folgende Gründe waren für diese Bewertung ausschlaggebend: In der Studie fehlen Angaben, ob die Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen der FDG-PET verblindet waren, was bei dem Endpunkt Überleben ohnehin keine allzu großen Verzerrungen erwarten lässt.

Tabelle 26: Verzerrungspotenzial der diagnostischen Studie (Rezidivdiagnostik)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Koskivuo et al. 2007	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Unklar	Ja	Ja	Ja	niedrig
Ja: Nicht verzerrt; Nein: verzerrt; Unklar: es fehlen Informationen, um das Verzerrungspotenzial einzuschätzen F1: Beschreibung des Referenztests, F2: Zeitspanne zwischen Index und Referenztest, F3: Interdependenz der Tests, F4: Parziale Verifikation, F5: differenzielle Verifikation, F6: Incorporation Bias, F7: Verblindung bei Interpretation der Testergebnisse, F8: Intention To Diagnose-/Intention To Screen-Analyse F9: Ergebnisunabhängige Berichterstattung, F10: Sonstige Aspekte											

5.4.2.3 Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Neben der Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde auch für die Fragestellung der Rezidivdiagnostik nach Hinweisen auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gesucht. Die Ergebnisse der Bewertung sind Tabelle 27 zu entnehmen.

Es wurden keine Anhaltspunkte gefunden, die auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse hinweisen.

Tabelle 27: Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse (Rezidivdiagnostik)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Koskivuo et al. 2007	Ja	Kein Anhaltspunkt für eine Nichtübertragbarkeit						
<p>Ja: Kein Anhaltspunkt für eine Nichtübertragbarkeit</p> <p>F1: Repräsentativität Patientenspektrum, F2: Übertragbarkeit Index- und Referenztest, F3: Übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation, F4: Übertragbare Hintergrundinformation, F5: Technologische Entwicklung, F6: Untersuchervariation, F7: Instrumentenvariation</p>								

5.4.2.4 Ergebnisse zur diagnostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie zur diagnostischen Güte im Rahmen der Rezidivdiagnostik beim malignen Melanom dargestellt. Die PET erzielte eine Sensitivität von 85,7 % bei einer Spezifität von 95,7 %.

Tabelle 28: Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche)

Studie	n	Indikation	Index-test	Trennwerte (Definition Indextest positiv)	Referenztest	Trennwerte (Definition Referenztest positiv)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [% (95 %-KI)]	Spezifität [% (95 %-KI)]
Koskivuo 2007	30	Erkennung von klinisch stummen Metastasen	FDG-PET	Im Vergleich zum umgebenden Gewebe erhöhte Glukoseaufnahme ohne physiologische Erklärung	Klinische Nachbeobachtung	k. A.	6	1	1	22	85,7 (42,1 bis 99,6) ^a	95,7 (78,1 bis 99,9) ^a

FDG = ¹⁸Fluorodeoxyglukose; FN = falsch negativ; FP = falsch positiv; k. A. = keine Angabe(n); KI = Konfidenzintervall; PET = Positronenemissionstomographie; RN = richtig negativ; RP = richtig positiv
a: Eigene Berechnung

Meta-Analysen und Subgruppenanalysen

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da zur Fragestellung der Rezidivdiagnostik nur eine Studie vorlag. Auswertungen zu speziellen Subgruppen (z. B. Altersgruppen) werden in dieser Studie nicht gesondert ausgewiesen.

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

In der eingeschlossenen Studie wurden 2 unterschiedliche PET Geräte verwendet, keines davon war ein integriertes PET/CT. Sie berichtete keine direkten Vergleiche zu anderen Technologien (CT oder PET/CT).

5.4.2.6 Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management

Die Autoren der Studie gaben an, dass in 7 von 30 Fällen Rezidive / Metastasen auftraten. 6 der 7 wurden durch die PET richtig diagnostiziert. In einem Fall wurde die Metastase erst in der zweiten Untersuchung entdeckt und wurde daher als falsch-negativ gewertet. Die Konsequenzen für das Management der Patienten sind in Abbildung 3 dargestellt. 4 der 6 richtig-positiven Patienten erhielten eine Chemotherapie, erfuhren jedoch eine rapide Verschlechterung und verstarben an den malignen Melanomen. 2 der richtig-positiven Patienten wurden operiert, erfuhren jedoch ebenfalls Progressionen. Ein Patient hatte einen unklaren PET-Befund im Mediastinum, der sich in weiteren PET und CT Untersuchungen nach 3 und 6 Monaten als nicht-progredient erwies. Dieser Fall wurde als falsch-positiv gewertet. Eine Aussage zum patientenrelevanten Nutzen der 7 Managementänderungen in dieser Studie ist allerdings nicht möglich, da nicht geklärt werden kann, wie es diesen Patienten ohne die PET-Diagnose ergangen wäre.

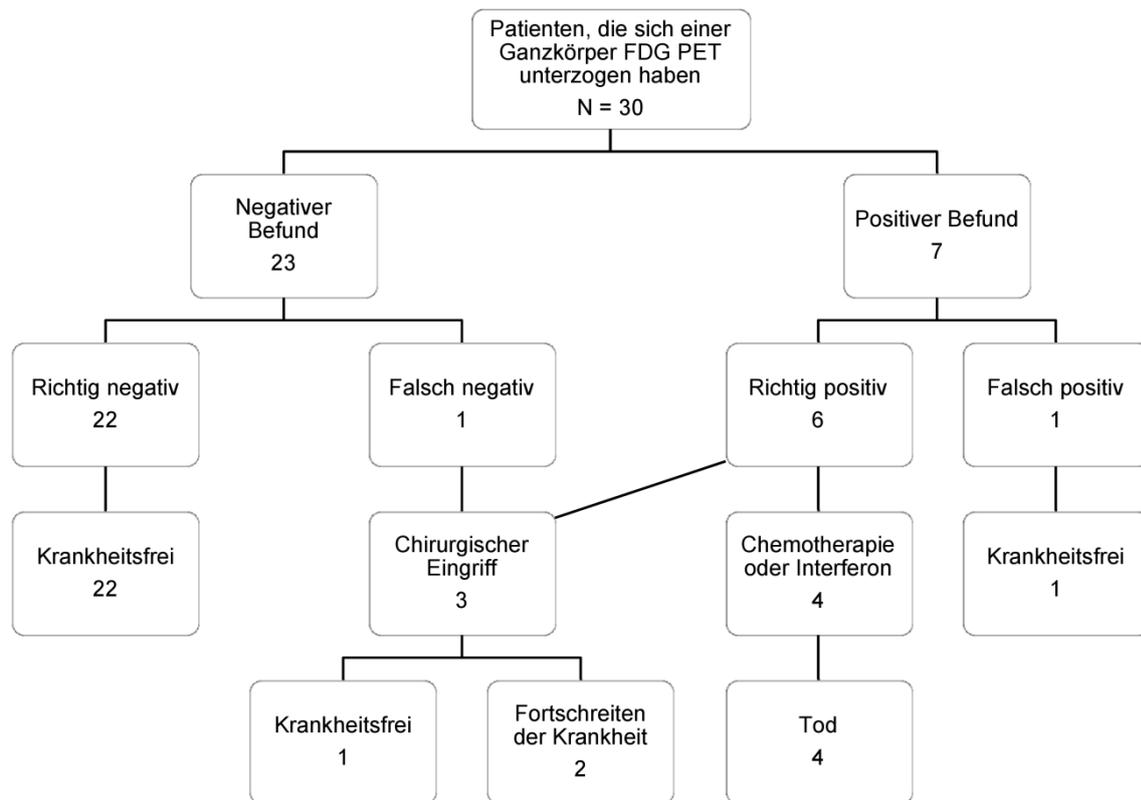


Abbildung 3: Ergebnisse der Studie von Koskivuo et al. 2007 (S. 688)

5.5 Zusammenfassung

Die systematische Recherche nach publizierter Literatur ergab keine vergleichende Primärstudie, die eine Aussage zum patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen der PET bzw. PET/CT beim Primärstaging oder in der Rezidiverkennung maligner Melanome zulassen würde. Daher konnte nur die 2. Fragestellung zur diagnostischen Genauigkeit beantwortet werden. Es fand sich keine Studie, die die prognostische Güte untersuchte und den Einschlusskriterien des Berichts entsprach.

Indikation: Primärstaging

Zur Indikation des Primärstagings wurden 2 Meta-Analysen eingeschlossen, die die vorhandenen Studien bis März 2007 (Zeitpunkt der durchgeführten Recherche) zur diagnostischen Güte der PET bei malignem Melanom zusammenfassen.

11 Primärstudien aus den 2 Meta-Analysen entsprachen den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Alle diese Studien untersuchten die PET, keine die PET/CT. Im Rahmen der Ergänzungsrecherche konnten weitere 6 Studien eingeschlossen werden. 5 davon untersuchten die PET/CT, in einer wurde die nichtintegrierte PET untersucht.

Die Autoren der Meta-Analysen stuften 6 der 11 Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial ein. Von den 6 im Rahmen der Ergänzungsrecherche eingeschlossenen Studien zum Primärstaging wurden 2 mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet.

Die Sensitivitäten und Spezifitäten der PET bzw. der PET/CT für das Primärstaging variierten deutlich, was auf eine hohe Heterogenität der Fragestellungen und Studiendesigns zurückzuführen ist. Das Stadium der Erkrankung scheint ein Faktor zu sein, der diese Heterogenität zumindest teilweise erklären könnte. Es konnte nicht eindeutig bestimmt werden, welche weiteren Faktoren die Heterogenität beeinflussen; denkbar sind die verschiedenen angewandten Referenztests und Indextests, die verschiedenen Fragestellungen, die unterschiedlichen Verzerrungspotenziale der Studien oder die unterschiedlichen Patientenspektren. Es fanden sich 2 Studien, die einen direkten Vergleich der PET bzw. PET/CT mit der Vergleichstechnologie CT beim Primärstaging berichteten (Veit Haibach et al. 2009 und Bastiaannet 2009). In beiden Studien zeigten sich kaum Unterschiede in der diagnostischen Güte zwischen der PET und der CT.

Die bereits beschriebenen unterschiedlichen Fragestellungen und Designs der eingeschlossenen Studien verhinderten, dass die Ergebnisse aller Studien sowie auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen untereinander in Bezug gesetzt und statistisch gepoolt werden konnten.

Es wurden 2 Subgruppenanalysen durchgeführt, Patienten mit einem Melanom im niedrigen Ausbreitungsstadium (AJCC-Stadium I und II) und Patienten mit einem Melanom im fortgeschrittenen Ausbreitungsstadium (AJCC-Stadium III und IV). In 4 Studien, in denen Patienten mit einem Melanom im niedrigen Ausbreitungsstadium (AJCC I und II) untersucht wurden, hatte die PET bzw. PET/CT eine Sensitivität von 0 % bis 17 %. In den weiteren 2 Studien der Subgruppe lagen die Werte der Sensitivitäten bei 100 % und bei 67 % (Rinne et al. 1998 und Klein et al. 2000). Die Spezifität der PET bzw. PET/CT bei allen Studien der Gruppe im AJCC-Stadium I und II lag im Bereich von 77 % bis 100 %.

In allen 4 Studien, die Patienten mit einem Melanom im fortgeschrittenen Ausbreitungsstadium (AJCC III und IV) untersucht hatten, erreichte die PET bzw. PET/CT eine Sensitivität von 68 % bis 87 % und eine Spezifität von 92 % bis 98 %.

Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen ein Hinweis auf eine Abhängigkeit der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT vom Tumorstadium ableiten. Allerdings müssen bei der Interpretation der Ergebnisse das bereits beschriebene Verzerrungspotenzial (interne Validität) und die Heterogenität (unterschiedliche Fragestellungen, verschiedene Referenztests und Indextests und Nachbeobachtungszeiten) der Studien berücksichtigt werden.

Indikation: Rezidivdiagnostik

Für die Fragestellung der Rezidivdiagnostik bei malignem Melanom fand sich keine Evidenzsynthese. Im Rahmen der Ergänzungsrecherche konnte eine Prognosestudie, die als Assoziationsmaß Sensitivität und Spezifität verwendet („Prognostic accuracy study“), eingeschlossen werden.

Auf der Basis von nur einer Studie mit nur 30 untersuchten Patienten ließen sich allerdings keine Aussagen über die diagnostische Güte der PET bei der Rezidivdiagnostik ableiten.

6 Diskussion

Mit der Darstellung physiologischer Prozesse im Körper liefert die PET komplementäre Informationen zur anatomischen Bildgebung durch die CT oder MRT, von der sich Ärzte und Patienten eine verbesserte Tumordiagnostik versprechen. Beim Einsatz der PET beim malignen Melanom hofft man, nachgewiesene Tumoren mit größerer Zuverlässigkeit in das korrekte Stadium einzuteilen und bei begründetem Verdacht mit höherer Gewissheit ein Rezidiv oder lokale bzw. Fernmetastasen zu diagnostizieren (oder auszuschließen).

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

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

Der vorliegende Bericht stellt eine systematische Zusammenfassung der publizierten Literatur zur PET bzw. PET/CT beim Primärstaging und bei der Rezidivdiagnostik von malignen Melanomen dar. Alle in den Bericht eingeschlossenen Studien und Evidenzsynthesen beschäftigten sich ausschließlich mit der diagnostischen Genauigkeit.

6.1 Gesamtbewertung der Evidenzlage zum Primärstaging und zur Rezidivdiagnostik beim malignen Melanom

Inhaltliche Diskussion und Bewertung der eingeschlossenen Meta-Analysen

Nach der Bewertung der nach dem Volltextscreening eingeschlossenen Vollpublikationen mit Oxman und Guyatt 1991 [48,49] wurde zunächst auch die Meta-Analyse von Mijnhout et al. 2001 [78] in den Bericht eingeschlossen. Bei Extraktion der Daten wurde jedoch festgestellt, dass keine der Primärstudien bei Mijnhout et al. 2001 den Einschlusskriterien dieses Berichts entsprach. Daher konnte diese Arbeit nicht in den vorliegenden Bericht eingeschlossen werden. Die in diese Arbeit eingeschlossenen Primärstudien wurden jedoch hinsichtlich ihrer Relevanz für den vorliegenden Bericht geprüft. Über die aus den bereits eingeschlossenen Meta-Analysen in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Primärstudien hinaus enthält die Arbeit von Mijnhout et al. 2001 keine weiteren Primärstudien, die den Einschlusskriterien entsprechen.

Aus den anderen beiden berücksichtigten Meta-Analysen konnten nicht alle Primärstudien eingeschlossen werden. Es fand sich eine Reihe von Primärstudien, die sich in ihren Angaben

zur diagnostischen Güte auf Läsionen statt auf Patienten bezog. Diese Studien wurden im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt. Im Gegensatz zu Patienten sind Läsionen keine unabhängigen Beobachtungseinheiten. Wenn keine Adjustierung vorliegt, erweckt die scheinbar deutlich größere Stichprobe derartiger Studien den Eindruck einer (in Wirklichkeit unzutreffenden) größeren Genauigkeit der Schätzung [86]. Darüber hinaus können durch die Abhängigkeit der Schätzungen pro Patient die Schätzungen stark verzerrt sein. Obwohl die beiden eingeschlossenen Meta-Analysen alle nach Oxman und Guyatt 1991 [48,49] geforderten Qualitätskriterien erfüllten, weist ein Großteil der in ihnen eingeschlossenen diagnostischen Studien methodische Mängel auf, die das Verzerrungspotenzial der kumulierten Ergebnisse entsprechend verstärken.

Die Autoren der Meta-Analysen identifizierten allerdings auch Studien mit geringem Verzerrungspotenzial. Ein direkter Vergleich der Bewertungsergebnisse der einzelnen Evidenzsynthesen wurde jedoch dadurch erschwert, dass die Autoren unterschiedliche Qualitätsinstrumente mit unterschiedlichen Qualitätsitems verwendeten:

Krug et al. 2008 verwendeten das QUADAS-Instrument. Sie definierten aber nicht, ab wann sie Studien als verzerrt einstufen. Darüber hinaus gaben sie nur einen QUADAS Summenscore an, sodass nicht nachvollzogen werden konnte, bezüglich welcher Aspekte die Studien ein Verzerrungspotenzial aufwiesen. Da das QUADAS Instrument die externe und interne Validität nicht trennt, konnte aufgrund der Scoreangabe nicht nachvollzogen werden, ob Studien als potenziell verzerrt oder als mit eingeschränkter Übertragbarkeit behaftet bewertet wurden.

Der Referenztest der einzelnen Studien war in der Regel eine Kombination aus verschiedenen Verfahren. So wurde am häufigsten die Wächterlymphknotenbiopsie in Verbindung mit einer Nachbeobachtung angewendet. Die Nachbeobachtungszeit war unterschiedlich lang. In der Studie von Vereecken et al. 2005 [72] lag diese bei 6 Monaten oder bei Reinhardt et al. 2002 [64] ≥ 6 Monate, in anderen Studien bei 12 Monaten oder deutlich länger (48 Monate bei Eigtved et al. 2000 [69]). Angaben zu einer optimalen Nachbeobachtungszeit wurden bislang noch nicht abschließend diskutiert. Bei einer zu langen Nachbeobachtungszeit ist allerdings zu bedenken, dass sich Metastasen die zum Zeitpunkt der Durchführung des Indextests bereits vorhandenen sind, nicht von jenen unterscheiden lassen, die sich erst nach der Testdurchführung entwickeln (disease progression bias).

In allen eingeschlossenen Studien der Evidenzsynthesen wurden ausschließlich PET-Geräte als Indextests verwendet. Hierin besteht ein Unterschied zu den Studien aus der Ergänzungsrecherche, in welcher 5 der 7 Studien integrierte PET/CT-Geräte verwendeten (Maubec et al. 2007, Singh et al. 2008, Strobel et al. 2007 und Veit-Haibach et al. 2009, Aukema et al. 2010a).

Inhaltliche Diskussion und Bewertung der Primärstudien zum Primärstaging aus der Ergänzungsrecherche

Die Mehrheit der im Rahmen der Ergänzungsrecherche identifizierten Studien wurde mit einer geringen Anzahl von Patienten durchgeführt (Ausnahmen: [62,65,74]). Bereits Verschiebungen von 2 oder 3 Patienten in eine andere Kategorie (z. B. von „falsch positiv“ zu „richtig positiv“) können daher die Sensitivität und Spezifität deutlich verändern.

Eine breite Streuung der Sensitivität und Spezifität in den eingeschlossenen Studien reflektiert darüber hinaus die Heterogenität der Studiendesigns und -fragestellungen.

In 5 Primärstudien mit insgesamt 233 ausgewerteten Patienten [62,63,70,76,77] wurde eine Spezifität von 100 % berichtet. Die hohe Spezifität steht im Widerspruch zu der Erfahrung, dass beim Einsatz der PET falsch-positive Befunde regelhaft zu erwarten sind (bedingt durch Entzündungen, Infektionen oder Gewebearten mit hohem physiologischem Uptake). In einer Situation wie der hier vorliegenden könnte man daher vermuten, dass keine dieser bekannten Ursachen für falschpositive PET-Befunde vorlag, obwohl man sie eigentlich vermuten würde. Deshalb scheint eine Spezifität von 100 % als kritisch.

In den Studien der Ergänzungsrecherche wurde neben der FDG-PET hauptsächlich die FDG-PET/CT als Indextest eingesetzt. Darin unterscheiden sich die Studien von jenen aus den Evidenzsynthesen, die nur die FDG-PET untersuchten. Allerdings ließen sich aufgrund von unzureichenden Daten keine Aussagen darüber machen, welche Technologie bei welcher Fragestellung geeigneter sein könnte.

In 4 der eingeschlossenen Primärstudien (Aukema et al. 2010, Koskivuo et al. 2007, Bastiaannet et al. 2009, Veit-Haibach et al. 2009) [32,73,74,77] wurde über klinische Managementänderungen berichtet, die in diesem Bericht nur ergänzend dargestellt wurden. In der Studie von Bastiaannet et al. 2009 wurde allerdings nicht berichtet, welche konkreten Managementänderungen durch den Einsatz der PET Technologie zustande kamen. In keiner der 4 Studien wurde berichtet, ob sich diese in einer Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte niederschlugen.

Eine Managementänderung per se kann nicht als Beleg für einen Nutzen gewertet werden, da nicht alle Änderungen auch mit positiven Auswirkungen für Patienten verbunden sein müssen. Um zu belegen, dass Managementänderungen, die sich aus den Ergebnissen eines diagnostischen Tests ergeben, auch zu einem Nutzen für Patienten führen, sind vergleichende Interventionsstudien, möglichst mit randomisiertem Design, erforderlich.

Inhaltliche Diskussion und Bewertung der Primärstudie zur Rezidivdiagnostik aus der Ergänzungsrecherche

Da nur 1 Studie mit niedriger Fallzahl den Einschlusskriterien zur Rezidivdiagnostik entsprach, können keine Aussagen zum Einsatz der PET bzw. PET/CT in dieser Indikation getroffen werden. Bereits im Jahr 2003 wiesen Garbe und Schadendorf darauf hin, dass nur wenige Studien zur Rezidivdiagnostik beim malignen Melanom vorliegen, die in der Regel auch nur ein retrospektives Design haben [87].

Gesamtbeurteilung der eingeschlossenen Studien aus den Meta-Analysen und der Ergänzungsrecherche

Im Rahmen der Ergänzungsrecherche fanden sich nur 2 Studien [74,77], die einen direkten Vergleich der PET bzw. PET/CT mit der Vergleichstechnologie CT beim Primärstaging berichteten. In den eingeschlossenen Meta-Analysen [12,61] wurden keine Angaben zu diagnostischen Kennwerten von Vergleichstechnologien berichtet.

Vergleicht man die Werte zur diagnostischen Güte aller 3 Technologien (PET, PET/CT und CT) in den 2 Studien [74,77] so fällt auf, dass die Spezifität bei allen 3 Verfahren, unabhängig von der Fragestellung (N- oder M-Staging), bei über 90 % lag. In der Studie von Veit-Heibach et al. 2009 lag diese für das N-Staging sogar bei 100 %. Die Angaben zur Sensitivität erwiesen sich allerdings in den beiden Studien als inkonsistent: So bewegte sich diese für alle 3 Technologien bei Veit-Heibach et al. 2009 im Bereich von 23,1 % bis 41,7 %. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Bei Bastiaannet et al. 2009 betrug die Sensitivität der PET 86,1 % und die der CT 78,2 %. Aus diesen Studien lässt sich eine allgemein höhere Detektionsrate der PET nicht ableiten.

Die Wahl verschiedener Referenztests (z. B. unterschiedlicher klinischer Nachbeobachtungszeiten), verschiedener Patientenspektren und Fragestellungen verhinderte, dass die Ergebnisse statistisch gepoolt werden konnten. Es wurden 2 Subgruppen (Patienten im AJCC-Stadium I und II und Patienten im Stadium III und IV), deskriptiv zusammengefasst und miteinander verglichen (siehe Abbildung 2). Allerdings wurden in die Subgruppenanalysen nur Studien einbezogen, aus denen eindeutig hervorging, dass entweder nur Patienten mit einem Melanom im niedrigen Ausbreitungsstadium oder nur Patienten mit einem Melanom im fortgeschrittenen Ausbreitungsstadium untersucht wurden. Studien, in denen keine separaten Daten der beiden Subgruppen berichtet wurden, wurden nicht in diese Analyse einbezogen. Die FDG-PET hatte in diesem Fall eine Sensitivität von 68 % bis 87 % und Spezifität von 92 % bis 98 % bei Patienten mit einem Melanom im fortgeschrittenen Ausbreitungsstadium (AJCC-Stadium III und IV). Im Gegensatz dazu hatte die FDG-PET bei Patienten mit einem Melanom im niedrigen Ausbreitungsstadium (AJCC-Stadium I und II) in 4 Studien eine Sensitivität von 0 % bis 17 % und eine Spezifität von 77 % bis 100 %. Die Studien von Rinne et al. 1998 und Klein et al. 2000 [63,71] bildeten in der Gruppe der Melanome im niedrigen Ausbreitungsstadium mit einer jeweils hohen Sensitivität und hohen Spezifität Ausnahmen,

die möglicherweise auf die geringen Patientenzahlen (bei Klein et al. 2000) und / oder auf das hohe Verzerrungspotenzial der beiden Studien zurückgeführt werden können.

Diese Ergebnisse sind kongruent mit jenen der Evidenzsynthese Mijnhout et al. 2001, die in diesen Bericht nicht eingeschlossen wurde [78]. Dort wurde ebenfalls eine höhere Sensitivität für das Stadium III im Vergleich zu den Stadien I und II gefunden, die allerdings statistisch nicht signifikant war.

Vergleich der Ergebnisse des vorliegenden Berichts mit jenen vorhandener Evidenzsynthesen

In Tabelle 29 werden die Ergebnisse des vorliegenden Berichts und die Ergebnisse der Meta-Analysen Krug et al. 2008 und Jiménez-Requena et al. 2010 [12,61] dargestellt. Darüber hinaus werden auch die Ergebnisse der Meta-Analysen Xing et al. 2011 und Mijnhout et al. 2001 [33,78] dargestellt, die zwar, wie bereits erläutert, nicht in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden, aber auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt mindestens 5 von 7 möglichen Punkten erreichten. Im Folgenden werden diese 4 Meta-Analysen einzeln und im Vergleich betrachtet.

Krug et al. 2008 analysierten allein die Wertigkeit der PET in der Erkennung von Metastasen und aggregierten hierzu Daten von 28 eingeschlossenen Studien. Nur 7 dieser Studien entsprachen den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Alle anderen Studien hatten ein retrospektives Studiendesign oder die Daten wurden nicht auf Basis von Patienten ausgewertet.

Jiménez-Requena et al. 2010 untersuchten das regionale Staging (Gruppe 1) und die Erkennung von Fernmetastasen (Gruppe 2). Für die quantitative Zusammenfassung der Studien wurden innerhalb dieser Gruppen Analysen, die auf unterschiedlichen Analyse-einheiten beruhen, durchgeführt. Für die jeweiligen Analysen, die in der folgenden Tabelle 29 dargestellt werden, gingen folgende Studien ein:

In Gruppe 1 wurden Daten auf Patientenbasis (aus 7 Studien), auf Lymphknotenbasis (aus 4 Studien) und auf Basis von Körperarealen (aus 5 Studien) gemeinsam analysiert. In Gruppe 2 wurden Daten betrachtet, die sich auf Patienten (6 Studien), Läsionen (6 Studien), Scans (3 Studien) und Areale (3 Studien) bezogen.

Aus Gruppe 1 sind nur 7 Studien und aus Gruppe 2 nur 4 Studien mit den eingeschlossenen Arbeiten des vorliegenden Berichts identisch. Die Autoren gaben an, dass die Daten für die Analyseeinheit Patient, die für den vorliegenden Bericht relevant sind, zu heterogen waren und daher keine quantitative Synthese der Daten möglich war. Im vorliegenden Bericht wurde ebenfalls aufgrund der Heterogenität der Daten von einem statistischen Poolen abgesehen.

Die im Rahmen der Nachrecherche identifizierte Meta-Analyse Xing et al. 2011 [33] untersuchte das primäre Staging und schloss insgesamt 74 Studien ein. Insgesamt 45 dieser Studien untersuchten die PET, 13 die PET/CT, 21 die Sonografie und 13 weitere nur die CT. Für die Indikation des M-Stagings wurden 4 Studien für die PET und 2 Studien für die PET/CT zusammengefasst. Für das N-Staging poolten sie 22 Studien für die PET und 5 Studien für die PET/CT.

Damit wurde eine deutlich höhere Zahl an Studien eingeschlossen im Vergleich zum vorliegenden Bericht. Das liegt u. a. darin, dass die Einschlusskriterien der Meta-Analyse weiter gefasst waren als die des vorliegenden Berichts. So wurden auch Studien eingeschlossen, die ein retrospektives Design hatten, oder Studien die Analysen auf Basis von Läsionen berichteten.

Nach Sichtung der Meta-Analyse Xing et al. 2011 fielen einige Unterschiede im Vergleich zum vorliegenden Bericht auf: U.a. teilten Xing et al. 2011 Studien anderen Indikationen zu als der vorliegende Bericht. Beispielsweise wurde Veit-Haibach et al. 2009 der Rezidivdiagnostik zugeordnet, wohingegen die Autoren dieser Primärstudie ihre Arbeit lediglich dem N- und M-Staging zuordneten. Xing et al. 2011 gaben für die Studien Kokoska et al. 2001 und Longo et al. 2003 [88,89] jeweils eine Spezifität von 100 % an. Nach Sichtung der beiden Primärstudien fiel jedoch auf, dass weder bei Kokoska et al. 2001 noch bei Longo et al. 2003 Werte für eine Spezifität angegeben wurden. Ebenso wenig kann die Spezifität aus den Daten der Studien berechnet werden. Darüberhinaus konnten die Ergebnisse der bivariaten Meta-Analysen in einigen Indikationen nicht nachvollzogen werden. Eine Anfrage bei der Autorin dieser Meta-Analyse bezüglich der zugrundeliegenden Daten wurde bis zum Zeitpunkt der Publikation des vorliegenden Abschlussberichts nicht beantwortet. Aufgrund dieser Inkonsistenzen in den Daten und weiterer Unterschiede in der Studienbewertung im Vergleich zum vorliegenden Bericht bleibt die Gültigkeit der gesamten Meta-Analyse von Xing et al. 2011 fraglich.

Mijnhout et al. 2001 schlossen 11 Studien ein, die die PET in ihrer Wertigkeit im N- und M-Staging untersuchten. Unabhängig von der Fragestellung wurden schließlich 7 Studien gepoolt. Keine dieser Studien entsprach den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts, weil ihre Analysen auf Basis von Läsionen oder Scans durchgeführt wurden, oder es sich um Studien mit einem retrospektiven Design handelte.

Die gepoolten Ergebnisse der 4 Meta-Analysen sowie die Ergebnisse des vorliegenden Berichts werden in Tabelle 29 dargestellt.

Tabelle 29: Ergebnisse der Meta-Analysen Krug et al. 2008, Jiménez-Requena et al. 2010, Xing et al. 2011, Mijnhout et al. 2001 und des IQWiG-Abschlussberichts 2011

		Sensitivität in % (95 %-KI) ^{a,b,c,d}	Spezifität in % (95 %-KI) ^{a,b,c,d}
N-Staging			
IQWiG Abschluss- bericht	PET (Analyse auf Patientenbasis)	0 bis 90ⁱ	18,2 bis 100ⁱ
	PET/CT (Analyse auf Patientenbasis)	14 bis 87ⁱ	95 bis 100ⁱ
Xing et al. 2011	PET (Analyse auf Basis von Läsionen und Patienten; gemischt) ^e	30 (12 bis 55)	96 (87 bis 99)
	PET/CT (Analyse auf Basis von Läsionen und Patienten; gemischt) ^e	11 (1 bis 50)	97 (97 bis 100)
Jiménez- Requena et al. 2010	PET (Analyse auf Lymphknotenbasis) ^e	- ^f	99 (97 bis 99)
	PET (Analyse auf Patientenbasis)	- ^f	- ^f
	PET (Analyse auf Basis von Arealen) ^e	- ^f	- ^f
M-Staging			
IQWiG Abschluss- bericht	PET (Analyse auf Patientenbasis)	33 bis 97ⁱ	56 bis 98ⁱ
	PET/CT (Analyse auf Patientenbasis)	42 (15 bis 72)^h	93 (81 bis 99)^h
Xing et al. 2011	PET (Analyse auf Basis von Läsionen und Patienten; gemischt) ^e	74 (51 bis 88)	75 (45 bis 91)
	PET/CT (Analyse auf Basis von Läsionen und Patienten; gemischt) ^e	80 (53 bis 93)	87 (54 bis 97)
Jiménez- Requena et al. 2010	PET (Analyse auf Patientenbasis) ^e	- ^f	- ^f
	PET (Analyse auf Läsionsbasis) ^e	- ^f	- ^f
	PET (Analyse auf Basis von Arealen) ^e	86 (82 bis 89)	- ^f
	PET (Analyse auf Scanbasis) ^e	- ^f	86 (77 bis 92)
N- und M-Staging			
IQWiG Abschluss- bericht	PET (Analyse auf Patientenbasis)	0 bis 100ⁱ	18 bis 100ⁱ
	PET/CT (Analyse auf Patientenbasis)	17 bis 85ⁱ	74 bis 96ⁱ
Krug et al. 2008	PET (Analyse auf Basis von Patienten, Läsionen und Scans; gemischt) ^e	83 (81 bis 84)	85 (83 bis 87)
Mijnhout et al. 2001	PET (Analyse auf Basis von Läsionen, Scans und Patienten; gemischt) ^e	78 (70 bis 84)	88 (82 bis 92)

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse der Meta-Analysen Krug et al. 2008, Jiménez-Requena et al. 2010, Xing et al. 2011, Mijnhout et al. 2001 und des IQWiG-Abschlussberichts 2011 (Fortsetzung)

		Sensitivität in % (95 %-KI) ^{a,b,c,d}	Spezifität in % (95 %-KI) ^{a,b,c,d}
Rezidiverkennung			
<i>Metastasen</i>			
IQWiG Abschluss- bericht	PET (Analyse auf Patientenbasis)	86 (42 bis 99,6)^h	96 (78 bis 100)^h
<i>Lymphknotenmetastasen</i>			
Xing et al. 2011 ^g	PET (Analyse auf Basis von Läsionen und Patienten; gemischt) ^e	87 (67 bis 96)	98 (93 bis 100)
	PET/CT (Analyse auf Basis von Läsionen und Patienten; gemischt) ^e	65 (20 bis 93)	99 (92 bis 100)
<i>Fernmetastasen</i>			
Xing et al. 2011	PET (Analyse auf Basis von Läsionen und Patienten; gemischt) ^e	82 (72 bis 88)	83 (70 bis 91)
	PET/CT (Analyse auf Basis von Läsionen und Patienten; gemischt) ^e	86 (76 bis 93)	91 (79 bis 97)
<p>a: Gepoolte Schätzer mit 95 % Konfidenzintervallen.</p> <p>b Bei Xing et al. 2011 sind hier Mediane mit Angabe der Kreditibilitätsintervalle angegeben.</p> <p>c: Bei Jiménez-Requena et al. 2010 werden hier Mittelwerte mit Angabe der Konfidenzintervalle berichtet</p> <p>d: Im Rahmen des vorliegenden Berichts war eine quantitative Synthese der Ergebnisse nicht möglich, da die Ergebnisse der Studien zu heterogen waren. Es wird daher eine Spanne angegeben.</p> <p>e: Die Ergebnisse der Analysen auf Basis der Läsionen, Scans und Areale sind nicht berichtsrelevant.</p> <p>f: Die Autoren gaben an, dass die Daten für diese Analyseeinheit zu heterogen waren und daher keine quantitative Synthese der Ergebnisse möglich war.</p> <p>g: Die Meta-Analyse Xing et al. 2011 schließt bei der Indikation Rezidiverkennung irrtümlicherweise auch Arbeiten zum primären Staging ein (z.B. Veit-Haibach et al. 2009). Außerdem werden Studien mit läsionsbasierten Angaben mit denen mit patientenbasierten Angaben gepoolt.</p> <p>h: Daten auf Basis von einer Studie</p> <p>i: Da die Daten zu heterogen waren, war eine quantitative Synthese der Ergebnisse nicht möglich. Es wird daher ein Range angegeben.</p>			

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den 4 Meta-Analysen und dem vorliegenden Bericht liegt u. a. im Einschluss auch retrospektiver Testgütestudien. Die große Anzahl solcher Studien führt dazu, dass die Ergebnisse fraglich sind. Xing et al. 2011 adjustierten die statistischen Analysen sogar für Unterschiede im Studiendesign (prospektive versus retrospektive), um faire Vergleiche zwischen der PET, PET/CT, CT und der Sonografie zu erhalten; sie berichteten aber nicht, inwieweit Studien unterschiedlicher Qualität gleichartige oder unterschiedliche Testgüteregebnisse zeigten.

Ein weiteres Problem der 4 Meta-Analysen hing mit der nicht patientenbasierten Auswertung einzelner Primärstudien zusammen. Die quantitative Synthese von Mijnhout et al. 2001 z. B.

basierte auf 7 Studien, von denen allerdings 6 Studien eine läsionsbasierte Auswertung durchführten. Aus statistischer Sicht überschätzt eine läsionsbasierte Analyse gegenüber der patientenbasierten Analyse die Präzision der Ergebnisse deutlich, weil die Abhängigkeit der Läsionen untereinander vernachlässigt wird. Darüber hinaus können durch die Abhängigkeit der Schätzungen pro Patient die Schätzungen stark verzerrt sein. Das internationale Schrifttum rät hier eindeutig zu patientenbasierten Analysen [86].

Die Ergebnisse der Meta-Analyse Xing et al. 2011 zur Fragestellung der Rezidivdiagnostik können nicht mit den Ergebnissen des vorliegenden Berichts verglichen werden, da nur die Studie Koskivuo et al. 2007 den Einschlusskriterien des Berichts entsprach. Bei Xing et al. 2011 war jedoch auffällig, dass bei der Indikation Rezidiverkennung irrtümlicherweise auch Arbeiten zum primären Staging (z. B. Veit-Haibach et al. 2009) eingeschlossen wurden. Außerdem wurden auch hier läsionsbasierte mit patientenbasierten Daten vermengt.

6.2 Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien, die im Rahmen der Ergänzungsrecherche eingeschlossen wurden, wurden neben der Bewertung des Verzerrungspotenzials auch im Hinblick auf ihre Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext untersucht. Bei der Studie Aukema et al. 2010a [32] gab es gewisse Hinweise darauf, dass eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext fraglich ist. So wurde in der Studie beschrieben, dass die Bewertung der PET-Aufnahmen gemeinsam durch 3 erfahrene Bewerter erfolgte. Es wird davon ausgegangen, dass dieses Vorgehen nicht dem üblichen klinischen Versorgungsalltag in Deutschland entspricht, sodass eine Übertragbarkeit in diesem Punkt fraglich bleibt.

Bei den anderen Studien aus der Ergänzungsrecherche konnten keine Hinweise auf eine Nicht-Übertragbarkeit gefunden werden. Allerdings wird die generelle Übertragbarkeit auf eine unselektierte Gruppe von Patienten mit malignem Melanom gemindert, da einzelne Studien nur bestimmte Patientenspektren wie z. B. Patienten mit einem Melanom im fortgeschrittenen Ausbreitungsstadium (AJCC-Stadium III und IV) oder Patienten im AJCC-Stadium II und III einschlossen.

6.3 Vergleich mit internationalen Empfehlungen

In der gemeinsamen Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschen Krebsgesellschaft wird der Einsatz von bildgebenden Verfahren (CT, MRT, PET) für die präoperative Diagnostik und das Tumorstaging als „im Einzelfall nützlich“ beschrieben [1]. Es wird weiter argumentiert, dass bildgebende Verfahren eine Ergänzung oder Alternative zu den „notwendigen Untersuchungen“ (klinische Untersuchung, Labordiagnostik, Biopsie, Röntgenbild des Thorax, Sonographie des Abdomens) darstellen. Auch im Bereich der Nachsorge von Patienten im AJCC-Stadium III wird der Einsatz der

PET empfohlen. Die Empfehlungen basieren allerdings auf einer Leitlinie, die sich aktuell in Überarbeitung befindet und sind nicht mit Evidenz aus klinischen Studien belegt.

In letztgenanntem Punkt ist sich auch eine Reihe von Fachgesellschaften in ihrer Empfehlung zum Einsatz der PET bei höhergradigen Melanomen (AJCC III und IV) einig: Das Europäische Dermatologieforum (European Dermatology Forum, EDF) stellt in seiner Leitlinie heraus, dass bei Patienten mit höhergradigen Melanomen ein möglicher Einsatz von bildgebenden Verfahren u. a. auch PET/CT sinnvoll erscheint [28,29]. Die European Society for Medical Oncology (ESMO) empfiehlt den Einsatz der PET für die Fragestellung des Stagings. Bevor mit einer lokalen chirurgischen Behandlung begonnen werde, sei der Einsatz der PET sinnvoll, um das Vorhandensein von weiteren Metastasen auszuschließen [19]. Weiter empfiehlt sie, dass bei Patienten, die einen dickeren Primärtumor haben, oder bei denen Metastasen gefunden wurden, die Sonographie, die CT oder PET bzw. PET/CT im Follow-up zum Einsatz kommen sollten [19]. Diese Empfehlungen basieren allerdings nicht auf publizierten Primärstudien. Die Société Française de Dermatologie unterstützt diese Empfehlung, basiert jedoch ihrerseits auch nur auf Expertenmeinung [90]. Auch die Leitlinie der American Society of Clinical Oncology empfiehlt die PET zur Abklärung möglicher Fernmetastasen. Diese Empfehlung basiert auf 5 Evidenzsynthesen [78,82,91-93]. Diese Evidenzsynthesen wurden im Rahmen des vorliegenden Berichts gesichtet und geprüft. Keine der Synthesen entsprach den Einschlusskriterien des Berichts. Darüber hinaus empfiehlt die American Society of Clinical Oncology, hochwertige Studien, die patientenrelevante Endpunkte untersuchen, durchzuführen.

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V., die deutsche Röntgengesellschaft e. V. und die Vertreter onkologischer Fachgesellschaften empfehlen in den Ergebnissen der Onko-PET III Konsensuskonferenz für maligne Melanome eine klinische Anwendung der PET bei der Diagnose von Rezidiven (1a), sowie beim N- und M-Staging (1b). Die Gesellschaft stützt sich bei ihrer Empfehlung auf 5 Studien, die zwischen 1997 und 2000 publiziert wurden und auf 2 Studien, die 1995 erschienen [71,94-99].

Diese Arbeiten berichteten Sensitivitäten von 72 % bis 100 % und Spezifitäten von 83 % bis 94 %. Eine dieser Arbeiten (Rinne et al. 1998) [71] wurde in den vorliegenden Bericht eingeschlossen. Die Arbeiten von Blessing et al. 1995 und Hsueh et al. 1998 [94,96] entsprachen nicht den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts, da sie ein retrospektives Design hatten. Die Studien von Holder et al. 1998, Macfarlane et al. 1998, Steinert et al. 1995 und Wagner et al. 1999 [95,97-99] wurden ebenfalls nicht in den vorliegenden Bericht eingeschlossen, da für sie keine patientenbasierten Daten zur diagnostischen Güte in den eingeschlossenen Evidenzsynthesen vorlagen. 4 der zitierten Arbeiten berichten läsionsbasierte bzw. auf PET-Aufnahmen basierte Ergebnisse. Diese können jedoch, wie bereits in Abschnitt 4.2.1.3 beschrieben, einen verzerrenden Einfluss auf die Schätzung der diagnostischen Güte haben. Aussagen zum patientenrelevanten Nutzen finden sich auch in diesen Studien keine.

Die aktuell publizierte Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [100] beschreibt, dass die PET für die Erkennung von noch klinisch unauffälligen Metastasen in den Fokus des Interesses gerückt sei. Die Autoren der Leitlinie stützen ihre Aussagen auf 3 Primärstudien [75,101,102], wobei die Studie Maubec et al. 2007 [75] auch in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurde. Die Studie Wagner et al. 2005 [102] konnte nicht eingeschlossen werden, da sie ihre Ergebnisse auf Basis von Läsionen errechnete. Die Studie Clark et al. 2006 [101] wurde nicht eingeschlossen, weil sie ein retrospektives Design hatte und damit nicht den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprach. Darüber hinaus empfiehlt die Leitlinie, dass die Auswahl der bildgebenden Methode (CT mit oder ohne PET) bei der Abklärung von Läsionen der Entscheidung im Einzelfall überlassen werden sollte. Diese Empfehlung basiert auf der Studie Brady et al. 2006 [65]. Diese Studie wurde im vorliegenden Bericht eingeschlossen. Des Weiteren sollen bei Patienten im Stadium IV gemäß der NCCN-Leitlinie die CT, die PET/CT und / oder die MRT in Erwägung gezogen werden. Als Routineverfahren wird der Einsatz der CT, der PET und der MRT bei Patienten mit lokalisierten Melanomen nicht empfohlen. Diese Empfehlung basiert auf eine Leitlinie des National Institute of Health [103].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Mehrheit der internationalen Empfehlungen hauptsächlich auf Expertenmeinungen und weniger auf den Ergebnissen klinischer Studien beruht. Zur zentralen Fragestellung des vorliegenden Berichts, nämlich zum patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT beim Primärstaging und / oder bei der Rezidivdiagnostik des malignen Melanoms, werden auch in den Leitlinien und Empfehlungen der Fachgesellschaften keine Aussagen gemacht. Dazu fehlen aktuell methodisch verlässliche und ausreichend große Studien.

6.4 Strahlenschutzüberlegungen

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

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

Es fand sich keine Studie, die den patientenrelevanten Nutzen unterschiedlicher diagnostischer Alternativen gegen ihren strahlenbedingten Schaden abwägt. Hier besteht noch Forschungsbedarf. Solange derartige Studien nicht vorliegen, kann aus der alleinigen

Aussage, dass die PET mit weniger Strahlenbelastung verbunden ist als beispielsweise die CT, nicht unmittelbar auf einen höheren Nutzen dieser Technologie geschlossen werden.

6.5 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht. Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. 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.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt 3.2 dargestellt.

6.5.1 Nennung weiterer Studien mit Einschlussforderung

Im Rahmen der Stellungnahmen zum Vorbericht wurden weitere 28 Studien genannt, die nach Auffassung der Stellungnehmenden in den Bericht eingeschlossen werden sollten. Nach eingehender Prüfung aller Arbeiten wurde die Studie Aukema et al. 2010a [32] eingeschlossen, die bereits im Rahmen der Nachrecherche gefunden wurde. Die Meta-Analyse von Xing et al. 2011 wurde im Rahmen der Stellungnahmen zum Vorbericht genannt und in der Nachrecherche gefunden. Die Meta-Analyse wurde in den Abschlussbericht aufgenommen. Ihre Daten wurden jedoch nicht in die Analysen des vorliegenden Berichts einbezogen, weil keine weitere relevante Studie enthalten war, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprach. Die Arbeit wurde im Diskussionskapitel (Kapitel 6) des Abschlussberichts ausführlich gewürdigt.

26 der von den Stellungnehmenden zum Vorbericht genannten 28 Arbeiten konnten nicht eingeschlossen werden. Die Publikationen und die jeweiligen Ausschlussgründe sind in Tabelle 30 aufgelistet.

Tabelle 30: Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht, die nicht eingeschlossen wurden

Studie	Referenz	Kommentar	Nicht erfülltes Einschluss-kriterium
Aukema 2010b [85]	Aukema TS, Valdes Olmos RA, Korse CM, Kroon BBR, Wouters MWJM, Vogel WV et al. Utility of FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with increased serum S-100B level during follow-up. <i>Ann Surg Oncol</i> 2010; 17(6): 1657-1661.	Retrospektive Studie	Einschlusskriterium E4c nicht erfüllt.
Camargo Etchebehere 2010 [104]	Camargo Etchebehere ECS, Romanato JS, Santos AO, Buzaid AC, Camargo EE. Impact of [F-18] FDG-PET/CT in the restaging and management of patients with malignant melanoma. <i>Nucl Med Commun</i> 2010; 31(11): 925-930.	Retrospektive Studie	Einschlusskriterium E4c nicht erfüllt.
Delgado-Bolton 2010 [105]	Delgado-Bolton RC, Jimenez-Requena F, Fernandez-Perez C, Gambhir SS, Schwimmer J, Perez-Vazquez JM et al. Reply to: the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in cutaneous malignant melanoma. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2010; 37(7): 1436-1437.	Leserbrief: (Eine Antwort auf Kommentare der Autoren von Jiménez-Requena 2010)	Einschlusskriterium E4c nicht erfüllt.
Fletcher 2008 [106]	Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. <i>J Nucl Med</i> 2008; 49(3): 480-508.	Entspricht nicht den Einschlusskriterien, da es sich um ein Review of Reviews handelt.	Einschlusskriterium E4b nicht erfüllt.
Forschner 2010 [107]	Forschner A, Eigentler TK, Pflugfelder A, Leiter U, Weide B, Held L et al. Melanoma staging: facts and controversies. <i>Clin Dermatol</i> 2010; 28(3): 275-280.	Narrativer Review	Einschlusskriterium E4c nicht erfüllt.
Fujiwara 2010 [108]	Fujiwara M, Suzuki A, Mizukami T, Nagata T, Ito T, Fukamizu H. Mid-arm lymph nodes dissection for melanoma. <i>J Plast Reconstr Aesthet Surg</i> 2010; 63(9): 1561-1564.	Fallbericht	Einschlusskriterium E4c nicht erfüllt.
Hafner 2010 [109]	Hafner J. Sentinel lymph node excision and positron emission tomography and computed tomography in the initial stage of malignant melanoma. <i>Dermatol Surg</i> 2010; 36(12): 2082-2083.	Leserbrief bezüglich der retrospektiven Arbeit Klode et al. 2010	Einschlusskriterium E4c nicht erfüllt.
Harlan 2010 [110]	Harlan E, Davis MDP, Pittelkow MR. Positron emission tomography/computed tomography: use for initial staging of malignant melanoma. <i>Int J Dermatol</i> 2010; 49(9): 1056-1058.	Retrospektive Studie	Einschlusskriterium E4c nicht erfüllt.

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht (Fortsetzung)

Studie	Referenz	Kommentar	Nicht erfülltes Einschluss-kriterium
Klingenstein 2010 [111]	Klingenstein A, Haug AR, Nentwich MM, Tiling R, Schaller UC. Whole-body F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in the follow-up of metastatic uveal melanoma. <i>Melanoma Res</i> 2010; 20(6): 511-516.	Retrospektive Studie	Einschlusskriterium E4c nicht erfüllt.
Krug 2010a [112]	Krug B, Crott R, Roch I, Lonneux M, Beguin C, Baurain JF et al. Cost-effectiveness analysis of FDG PET-CT in the management of pulmonary metastases from malignant melanoma. <i>Acta Oncol</i> 2010; 49(2): 192-200.	Kosten-Effektivitäts-Analyse	Einschlusskriterium E4c nicht erfüllt.
Krug 2010b [113]	Krug B, Pirson AS, Crott R, Borghet TV. The diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in cutaneous malignant melanoma. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2010; 37(7): 1434-1435.	Retrospektive Studie	Einschlusskriterium E4c nicht erfüllt.
Leiter 2010 [114]	Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Forschner A, Meier F, Garbe C. Is detection of melanoma metastasis during surveillance in an early phase of development associated with a survival benefit? <i>Melanoma Res</i> 2010; 20(3): 240-246.	Prospektive longitudinale Studie. Die PET wird zwar benutzt, aber es werden keine Daten angegeben.	Einschlusskriterium E3c nicht erfüllt.
Lifchez 2010 [115]	Lifchez SD, Kelamis JA. Melanoma: workup and surveillance. <i>Clin Plast Surg</i> 2010; 37(1): 55-63.	Leitfaden/Leitlinie	Einschlusskriterium E4c nicht erfüllt.
McCannel 2010 [116]	McCannel TA, Reddy S, Burgess BL, Auerbach M. Association of positive dual-modality positron emission tomography/computed tomography imaging of primary choroidal melanoma with chromosome 3 loss and tumor size. <i>Retina</i> 2010; 30(1): 146-151.	Zielgröße entspricht nicht den Einschlusskriterien	Einschlusskriterium E3c nicht erfüllt.
Minn 2011 [117]	Minn H, Vihinen P. Melanoma imaging with highly specific PET probes: ready for prime time? <i>J Nucl Med</i> 2011; 52(1): 5-7.	Es handelt sich um ein Editorial.	Einschlusskriterium E4c nicht erfüllt.
Moreno 2010 [118]	Moreno MA, Hanna EY. Management of mucosal melanomas of the head and neck: did we make any progress? <i>Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg</i> 2010; 18(2): 101-106.	Es handelt sich um eine nicht systematische Übersichtsarbeit.	Einschlusskriterium E4b nicht erfüllt.

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht (Fortsetzung)

Studie	Referenz	Kommentar	Einschluss/ Ausschlussgrund
Nicol 2008 [119]	Nicol I, Chuto G, Gaudy-Marqueste C, Brenot-Rossi I, Grob JJ, Richard MA. Role of FDG PET-CT in cutaneous melanoma [Französisch]. Bull Cancer 2008; 95(11): 1089-1101.	Es handelt sich um eine nicht systematische Übersichtsarbeit.	Einschlusskriterium E4b nicht erfüllt.
Pfannenbergs 2007 [120]	Pfannenbergs C, Aschoff P, Schanz S, Eschmann SM, Plathow C, Eigentler TK et al. Prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. Eur J Cancer 2007; 43(3): 557-564.	Die Analysen dieser Studien wurden auf der Basis von Läsionen anstelle von Patienten durchgeführt.	Einschlusskriterium E3c nicht erfüllt.
Pfluger 2010 [121]	Pfluger T, Melzer HI, Schneider V, La Fougere C, Coppenrath E, Berking C et al. PET/CT in malignant melanoma: contrast-enhanced CT versus plain low-dose CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011; 38(5): 822-831.	Retrospektive Studie	Einschlusskriterium E4c nicht erfüllt.
Querellou 2010 [122]	Querellou S, Keromnes N, Abgral R, Sassolas B, Le Roux PY, Cavarec MB et al. Clinical and therapeutic impact of 18F-FDG PET/CT whole-body acquisition including lower limbs in patients with malignant melanoma. Nucl Med Commun 2010; 31(9): 766-772.	Retrospektive Studie	Einschlusskriterium E4c nicht erfüllt.
Reinhardt 2006 [123]	Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U, Huber A, Matthies A, Bucerius J et al. Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-FDG PET/CT imaging for N- and M-staging of malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients. J Clin Oncol 2006; 24(7): 1178-1187.	Retrospektive Studie	Einschlusskriterium E4c nicht erfüllt.
Reske 2001 [124]	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.	Eine Leitlinie, die nicht auf einer nachvollziehbar systematischen Übersicht basiert. Sie wurde im Hintergrund des Berichts erwähnt. Ihr Ausschluss wurde bereits in den Anhörungen zu PET-Berichten anderer Krankheitsbilder dargelegt.	Einschlusskriterium E4b nicht erfüllt.

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht (Fortsetzung)

Studie	Referenz	Kommentar	Einschluss/ Ausschlussgrund
Revel 2010 [125]	Revel A, Revel C, Dolivet G, Gillet N, Didot N, Meneroux B et al. Is 18FDG PET-CT useful for detecting occult nodal metastases in patients with cutaneous head and neck melanoma, in addition to sentinel lymph node biopsy? [Französisch]. <i>Medecine Nucleaire</i> 2010; 34(9): 528-539.	Retrospektive Studie	Einschlusskriterium E4c nicht erfüllt.
Shoo 2010 [126]	Shoo BA, Kangelaris G, Callen PW, Kashani-Sabet M, Leong SPL. Detection of occult melanoma by preoperative positron emission tomography-computed tomography and intraoperative ultrasonography. <i>J Cutan Med Surg</i> 2010; 14(3): 130-135.	Es handelt sich um einen Fallbericht.	Einschlusskriterium E4c nicht erfüllt.
Speijers 2010 [127]	Speijers MJ, Francken AB, Hoekstra-Weebers JEHM, Bastiaannet E, Kruijff S, Hoekstra HJ. Optimal follow-up for melanoma. <i>Exp Rev Dermatol</i> 2010; 5: 130-135.	Es handelt sich um eine Übersichtsarbeit auf Basis von Expertenmeinungen.	Einschlusskriterium E4b nicht erfüllt.
Wadasadawala 2010 [128]	Wadasadawala T, Trivedi S, Gupta T, Epari S, Jalali R. The diagnostic dilemma of primary central nervous system melanoma. <i>J Clin Neurosci</i> 2010; 17(8): 1014-1017.	Es handelt sich um einen Fallbericht.	Einschlusskriterium E4c nicht erfüllt.

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass die Selektion bzw. der Ausschluss von Meta-Analysen für die weitere Bewertung unklar bleibe. Im Zuge dessen wurden die Meta-Analyse von Mijnhout et al, 2001 [78] und die Analysen von Reske et al. 2001 und Fletcher et al. 2008 [106,124] erwähnt.

Mijnhout et al 2001 wurde zunächst in die Bewertung eingeschlossen. Es stellte sich heraus, dass keine der von Mijnhout et al. 2001 eingeschlossenen Studien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprach (wie bereits in Abschnitt 5.3.1 erwähnt wurde). Dieses konnte allerdings erst bei genauerer Datenextraktion festgestellt werden. Die Ausschlussgründe für die Evidenzsynthesen Fletcher et al 2008 und Reske et al. 2001 sind Tabelle 29 zu entnehmen.

Des Weiteren wurde angesprochen, dass der Ausschluss der Evidenzsynthese Schwimmer et al. 2000 [82] erläutert werden sollte.

Von den 13 von Schwimmer et al. 2000 eingeschlossenen Studien berichteten 2 Studien (Hsueh et al 1998 und Rinne et al. 1998 [71,96]), ihre Ergebnisse auf Basis von Patienten. Die Studie Hsueh et al. 1998 [96] ist retrospektiv und entsprach damit nicht den Einschluss-

kriterien des Berichts. Die Studie Rinne et al. 1998 [71] wurde über andere Evidenzsynthesen in den Bericht eingeschlossen. Darüber hinaus recherchierten die Autoren Schwimmer et al. 2000 nur in MedlinePlus, was auf eine unvollständige Recherche schließen ließ. Damit erhielt die Arbeit weniger als 5 Punkte auf dem Index von Oxman und Guyatt und wurde daher ausgeschlossen (Einschlusskriterium E4b ist nicht erfüllt).

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass es hinsichtlich der Fragestellung des Berichts relevante laufende Studien gebe.

Die Studienregister wurden zur Identifikation von laufenden kontrollierten Studien für die Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens durchsucht. Eine solche Suche erfolgte nicht nach laufenden diagnostischen und prognostischen Studien, da diese nicht für das Fazit des Berichts relevant sind.

Die Registrierungsnummern, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens genannt wurden, sind in Tabelle 31 aufgelistet. Keine der genannten 6 Studien ist für die Nutzenbewertung der PET bei malignen Melanomen geeignet.

Tabelle 31: Laufende Studien aus den Stellungnahmen zum Vorbericht

Registrierungsnummern	Kommentar
NCT00828126	Keine vergleichende Studie (E4a nicht erfüllt)
NCT00004152	Keine vergleichende Studie (E4a nicht erfüllt)
NCT00351728	Keine vergleichende Studie (E4a nicht erfüllt)
NCT00207298	Outcome: Managementänderungen basierend auf PET. Nicht-randomisierte Studie (Einschlusskriterien (E3a und E4a nicht erfüllt)
NCT00074230	In dieser Studie wird die PET lediglich zur Messung von Surrogatendpunkten benutzt: beispielsweise: Tumorprogression, Behandlungsansprechen etc. (Einschlusskriterium E4a nicht erfüllt).
NCT00056134	In dieser Studie wird die PET lediglich zur Messung von Surrogatendpunkten benutzt: beispielsweise: Tumorprogression, Behandlungsansprechen etc. (Einschlusskriterium E4a nicht erfüllt).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass weder die Suche in Studienregistern im Rahmen der Informationsbeschaffung noch die Registereinträge, die im Rahmen des Anhörungsverfahrens genannt wurden, Hinweise auf relevante Studien zum Nutzen der PET bei malignen Melanomen lieferten.

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass im Vorbericht der Verweis auf die amerikanische Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [100] und auf die Leitlinie der American Society of Clinical Oncology [106] fehle. Darüber hinaus wurde gebeten, die Empfehlungen bezüglich der PET und PET/CT für das maligne Melanom aus der Leitlinie Mohr et al. 2009 [129] in den Bericht aufzunehmen.

Die von NCCN verfasste Leitlinie wurde erst Anfang 2011 publiziert und konnte somit noch nicht im Vorbericht zitiert werden. Im vorliegenden Abschlussbericht wurden die Leitlinien

des NCCN und der American Society of Clinical Oncology in Abschnitt 1.9 aufgenommen und diskutiert. Bei der Publikation Mohr et al. 2009 [129] handelt es sich nicht um eine Leitlinie bzw. um eine Empfehlung einer Fachgesellschaft, sondern um eine Zusammenfassung von Autoren des Elbe Klinikums Buxtehude, der Erasmus-Universität Rotterdam und der Universität Kiel.

6.5.2 Ein- und Ausschlussgründe

In einer Stellungnahme wurde argumentiert, dass der Ausschlussgrund E7 (Publikationszeitraum ist durch die Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt) einer weiteren Erläuterung bedürfe.

Die Recherche wurde für die Fragestellungen Primärstaging und Rezidivdiagnostik gleichzeitig durchgeführt. Somit wurde der gesamte Zeitraum für beide Fragestellungen gescreent. Dabei wurden Publikationen für das Primärstaging gefunden, die im Volltext als relevant eingestuft wurden, welche aber durch die Recherchen der beiden Evidenzsynthesen abgedeckt waren. Es gab Studien, die identifiziert und mit dem Kriterium E7c vonseiten des IQWiG ausgeschlossen wurden, aber nicht in den Evidenzsynthesen enthalten waren. Bei den eingeschlossenen Meta-Analysen Jiménez-Requena et al. 2010 und Krug et al. 2008 handelte es sich um qualitativ hochwertige Publikationen, die beide alle Kriterien nach Oxman und Guyatt erfüllten. U. a. führten beide Meta-Analysen eine umfangreiche Recherche in mehreren bibliografischen Datenbanken durch. Das Screening erfolgte durch 2 unabhängige Reviewer. Aufgrund dieser Tatsache wurde davon ausgegangen, dass beide Meta-Analysen alle relevanten Studien einschlossen.

Des Weiteren wurde festgestellt, dass die Evidenzsynthesen Ho Shon et al. 2008 und El-Maraghi et al. 2008 [130,131] im Bericht mit dem Kriterium E4 ausgeschlossen wurden. Daraus ergab sich die Frage, ob die beiden ausgeschlossenen Evidenzsynthesen eventuell Studien enthielten, die in den eingeschlossenen Evidenzsynthesen von Krug et al. 2008 und Jimenez-Requena et al 2010 nicht enthalten waren und damit der im Vorbericht vorgenommenen Literaturbewertung vorenthalten bleibe. Als Beispiele wurden 5 Primärstudien [132-136] angegeben, die nicht im Vorbericht berücksichtigt wurden, weil die genannten Evidenzsynthesen nicht eingeschlossen wurden.

Die genannten Studien finden sich weder in der Evidenzsynthese Ho Shon et al. 2008 noch in jener von El-Maraghi et al. 2008. Darüber hinaus entsprach keine der genannten Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Da die Fragestellung des Primärstagings durch 2 hochwertige Evidenzsynthesen abgedeckt wurde, kann daher von einer vollständigen Erfassung aller relevanten Studien ausgegangen werden. Wie in Abschnitt 4.2.1.5 beschrieben, mussten Evidenzsynthesen, wenn sie den Einschlusskriterien des Berichts entsprachen, auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt mindestens 5 von 7 möglichen Punkten erreichen. Ho Shon et al. 2008 und El-Maraghi et al. 2008 erreichten auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt jeweils nur 3 Punkte und wurden somit

ausgeschlossen. Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung der Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt sind Anhang E-4 zu entnehmen.

Aus einer Stellungnahme ging hervor, dass der Ausschlussgrund E2 (Keine Prüfung der PET bzw. PET/CT) nicht eindeutig zu verstehen sei.

In der Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien wurden die einzelnen Ausschlussgründe nur verkürzt dargestellt. Wenn eine Studie mit der Begründung „Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt“ ausgeschlossen wurde, bedeutete dies, dass die Studie entweder nicht die PET bzw. PET/CT als Prüftechnologie untersuchte oder ein adäquater Referenzstandard nicht vorlag. Die im Vorbericht in 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, wurde dieser nun folgendermaßen dargestellt: „Ausschlussgrund E2 (Keine Prüfung der PET bzw. PET/CT oder kein adäquater Referenztest)“.

6.5.3 Suchstrategie

Es wurde in einer Stellungnahme angemerkt, dass die Suchstrategie für den Vorbericht nicht nachvollziehbar sei. Dabei wurde angemerkt, dass im Vorbericht nicht eindeutig beschrieben worden sei, warum für 4 Krankheitsbilder gleichzeitig recherchiert wurde.

Wie im Abschnitt 5.1.1 erläutert wurde, wurden die Krankheitsbilder Ovarialkarzinom, Ösophaguskarzinom, malignes Melanom und Knochen- und Weichteiltumoren von einer Sachverständigengruppe gemeinsam bearbeitet. Aus Praktikabilitätsgründen wurden die Recherche und das Screening für die 4 Projekte gemeinsam durchgeführt. Referenzen, die sich nicht auf das Krankheitsbild malignes Melanom bezogen, wurden direkt ausgeschlossen und nicht im Rahmen dieses Projekts im Volltext bewertet.

In einer Stellungnahme wurde auf die publizierte Suchstrategie von Mijnhout et al. 2004 hingewiesen [137]. Nach Auffassung der Stellungnehmenden sei mit der vom IQWiG angewandten Strategie keine vollständige Erfassung der Literatur möglich.

Die Strategie von Mijnhout et al. 2004 lag dem Institut bei der Erstellung der eigenen Recherchestrategie vor. Diese wurde im Rahmen der Entwicklung der deutlich sensitiveren Suchstrategie des vorliegenden Berichts berücksichtigt. Im Rahmen der Stellungnahmen wurden keine Arbeiten genannt, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprechen würden, jedoch mit der aktuellen Suchstrategie nicht erkannt wurden. Ein Vergleich beider Suchstrategien wurde im Rahmen des Abschlussberichts zum Thema PET und PET/CT zur Rezidivdiagnostik bei Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (vgl. Abschnitt 6.5.9) [138] durchgeführt. Die IQWiG-Strategie findet im Vergleich zur Mijnhout-Strategie mehr Treffer und kann daher als ausreichend sensitiv betrachtet werden.

6.5.4 Managementänderungen

In einer Stellungnahme wurde die Problematik der Managementänderungen angesprochen. Es wurde darauf hingewiesen, dass nicht nachvollziehbar sei, aus welchen Gründen die Vermeidung eines nicht indizierten operativen Eingriffs als Nutzen für den Patienten als irrelevant bewertet wurde.

Eine Managementänderung bedeutet, dass aufgrund der PET die Patienten ein anderes 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 [139,140].

D. h., ob eine Vermeidung eines nicht indizierten operativen Eingriffs einen patientenrelevanten Nutzen beinhaltet oder nicht gar zu einer Verschlechterung des Zustandes führte, kann nur in Abhängigkeit von den Effekten auf patientenrelevante Endpunkte interpretiert werden. Es ist im Regelfall keine direkt beantwortbare Frage, ob ein operativer Eingriff indiziert oder nicht indiziert war, sodass es ohne geeignete Nachuntersuchung und Vergleichsgruppe regelhaft unklar bleibt, ob die Vermeidung eines operativen Eingriffs wirklich einen patientenrelevanten Nutzen nach sich zieht. Vergleichende Studien konnten im Rahmen des vorliegenden Berichts nicht identifiziert werden. Somit ergab sich bezüglich der Berücksichtigung der Zielgröße Änderung im klinischen Management keine Konsequenz für den Bericht. Sie wird weiterhin als ergänzende Information dargestellt.

Des Weiteren wurde in einer Stellungnahme betont, dass die Managementänderungen in der Studie Bastiaannet et al. 2009 [74] inhaltlich nicht korrekt wiedergegeben worden seien.

Die Angaben zu Managementänderungen für die Studie Bastiaannet et al. 2009 wurden noch einmal geprüft. Die Angaben aus der Stellungnahme sind nicht korrekt. Der Vollständigkeit halber wurde allerdings im Abschlussbericht ein Satz ergänzt: „Durch die Kombination der PET und CT veränderte sich die Behandlung in 38 Fällen.“

6.5.5 Studiendesigns und läsionsbasierte Auswertungen

Eine Stellungnahme machte darauf aufmerksam, dass der ethische Aspekt eines verblindeten Studiendesigns zu überprüfen bleibe, da Patienten ein möglicher individueller Nutzen zugunsten gesundheitsökonomischer Erwägungen vorenthalten bleibe.

Zunächst muss klargestellt werden, dass der vorliegende Bericht in seinen Einschlusskriterien nicht ausschließlich nach verblindeten Studien sucht. Vielmehr sind verblindete Studien eine

Teilmenge aller (randomisiert) kontrollierten Studien, die im vorliegenden Bericht für die Nutzenbewertung herangezogen werden sollten.

Ein „individueller Nutzen“ verschleißt sich – bis auf wenige, extreme Ausnahmesituationen – generell der Überprüf- bzw. Beschreibbarkeit durch Studien bzw. Evidenz jeglicher Art. Ziel klinischer Studien und des vorliegenden Berichts ist es, einen patientenrelevanten Nutzen auf Basis kollektiver Ergebnisse zu ermitteln. Dazu gilt in der Medizin seit einiger Zeit die randomisierte kontrollierte Studie als Goldstandard. Im Gegensatz zum Argument der Stellungnehmenden muss eher davon ausgegangen werden, dass sich ein ethisches Problem dann ergibt, wenn in einer relevanten klinischen Fragestellung kein RCT durchgeführt wird, obwohl er machbar wäre.

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 [141]. Gesundheitsökonomische Erwägungen spielten im Rahmen der Berichterstellung keine Rolle.

Es wurde in einer Stellungnahme argumentiert, dass die vom IQWiG verlangten prospektiven multizentrischen Managementstudien nur mit einem erheblichen Zeitaufwand von 8 bis 10 Jahren durchzuführen seien.

Mittlerweile werden im Bereich der PET bzw. PET/CT randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt, die nicht länger dauern als weniger geeignete Studiendesigns [142]. Bezüglich der Machbarkeit von RCTs stellen van Tinteren et al. 2004 fest, dass die gleichen Argumente, die bereits in den 1970er Jahren gegen die Durchführung von RCTs bei medizinischen Interventionen angeführt wurden, nun gegen die Durchführung von RCTs bei diagnostischen Verfahren verwendet werden. [143]. Bei medizinischen Interventionen hat sich der RCT spätestens 1960 mit den Anforderungen der FDA für Zulassungsstudien durchgesetzt. Im diagnostischen Bereich gilt die RCT seit 20 Jahren als Methode der Wahl [35,36].

Darüber hinaus konnte das IQWiG den Stellungnahmen keinen alternativen Vorschlag zur Evaluation der PET entnehmen.

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) für 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 könnten (Kapitel 2, § 13, VerFO des G-BA [144]), zumal gegenwärtig Studien auf höchstem Evidenzniveau durchgeführt und von Wissenschaftlern auf diesem Gebiet gefordert werden [143,145].

In einer Stellungnahme wurde angeführt, dass es durchaus legitim sei, im gegebenen Fall von Analysen auf Basis von Läsionen anstelle von Patienten auszugehen.

In fast allen Arbeiten mit läsionsbasierten Analysen wird die Abhängigkeit der Daten nicht angemessen berücksichtigt. Werden bei abhängigen Beobachtungen dennoch Verfahren verwendet, die Unabhängigkeit voraussetzen, können deren Ergebnisse nicht als gültig angesehen werden. Dies verletzt das statistische Grundprinzip, dass die Untersuchungseinheiten untereinander unabhängig sein müssen [86,146]. So ist insbesondere vorstellbar, dass die Metastasen eines einzelnen Patienten sich untereinander in ihren onkologischen Zelleigenschaften gleichen und z. B. eine erhöhte Glukoseavidität in der PET aufweisen. Dieser eine Patient könnte – insbesondere in einer Studie mit geringer Fallzahl – das Gesamtergebnis zur diagnostischen Güte stark verzerren.

Des Weiteren kann man nicht davon ausgehen, dass jegliche zusätzlich entdeckte Läsion tatsächlich einen Vorteil für den Patienten bedeutet. Außerdem muss davon ausgegangen werden, dass bei den allermeisten Patienten auch mit der PET nicht 100 % der Läsionen entdeckt werden können. Eine Steigerung der Rate der entdeckten Läsionen beispielsweise von 70 % auf 80 % hat nicht zwangsläufig therapeutische Konsequenzen und damit einen fassbaren patientenrelevanten Nutzen.

6.5.6 Anmerkungen zu den eingeschlossenen Meta-Analysen

In 2 Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass die Schlussfolgerungen und die Erkenntnisse der beiden eingeschlossenen Meta-Analysen Krug et al. 2008 und Jiménez-Requena et al. 2010 [12,61] im Vorbericht keine Erwähnung fänden. Es wurde betont, dass die Meta-Analysen dementsprechend nur als Literatursammlung dienen.

In dem vorliegenden Bericht wurden nur die Studien aus den eingeschlossenen Meta-Analysen berücksichtigt, die den vorab definierten Einschlusskriterien entsprachen. Gründe für den Ausschluss von retrospektiven Studien oder Studien, die basierend auf Läsionen analysierten, wurden bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan diskutiert. Darüber hinaus wurden die Schlussfolgerungen der beiden Meta-Analysen nun im Abschlussbericht im Diskussionsteil mit den Ergebnissen des Berichts verglichen und diskutiert.

Eine Stellungnahme wies darauf hin, dass sich durch die Studienauswahl des Vorberichts für das Primärstaging eine Spannweite der Sensitivität von 0 % bis 100 % und für die Spezifität

eine Spannweite von 18,2 % bis 100 % ergab. Diese Ergebnisse unterschieden sich deutlich von den Ergebnissen der Autoren der eingeschlossenen Meta-Analysen.

Aufgrund der Heterogenität der Fragestellungen und Ergebnisse der Primärstudien, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden, war eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse (Poolen) nicht möglich. Bei einem Verzicht auf ein Poolen muss sich die Unsicherheitsbeschreibung auf andere Maßzahlen (als Konfidenzintervalle o.ä.) stützen. Ob Spannweiten dafür geeignet sind, kann natürlich hinterfragt werden. Alternativ könnten beispielsweise Interquartilsbereiche angegeben werden, wobei diese bei wenigen Studien häufig mit den Spannweiten zusammenfallen würden.

Im Abschlussbericht wurden daher die Ergebnisse für das N- und das M-Staging getrennt berichtet, wodurch sich die Spannweiten etwas verringern ließen.

6.5.7 Anmerkungen zur Gesamtbewertung der Ergebnisse

Eine Stellungnahme wies darauf hin, dass die Gesamtbewertung der Ergebnisse im Vorbericht zu pauschal sei. Es wurde betont, dass aus den Indikationen Lymphknotenstaging und Fernmetastasennachweis bei Risikopatienten zwingende Unterschiede der zu untersuchenden Patientenpopulationen, der Indextests, der Referenztests und der Nachbeobachtung folgten.

Alle Ergebnisse der Unterfragestellungen (N-Staging und M-Staging) wurden im Bericht, soweit sie in den Studien berichtet wurden, dargestellt. Es wurde an mehreren Stellen im Bericht erläutert, dass die Studien zu heterogen (bzgl. Referenztest, Indextest, Nachbeobachtungszeiten, Fragestellungen, etc.) waren, sodass von einer statischen Gesamtschau in Form einer Meta-Analyse abgesehen wurde. Im Abschlussbericht wurden im Zuge der Stellungnahme die Sensitivitäten und Spezifitäten für das N- und M- Staging separat beschrieben.

7 Fazit

Der Nutzen der PET bzw. PET/CT beim Primärstaging und bei der Rezidivdiagnostik maligner Melanome ist nicht belegt.

Die 17 in diesen Bericht eingeschlossenen Primärstudien zur diagnostischen Güte für die Fragestellung des Primärstagings waren alle sehr heterogen, einige sehr klein und viele mit methodischen Mängeln behaftet. Eine zusammenfassende Aussage war aufgrund unterschiedlicher Patientenspektren, Fragestellungen, Indextests, Referenztests und Nachbeobachtungszeiten nicht möglich. Darüber hinaus ließ sich keine gesicherte Aussage zu einer möglichen Überlegenheit der PET/CT gegenüber der PET bzw. den Vergleichstechnologien machen, da nur 2 Studien einen direkten Vergleich anstellten und kaum Unterschiede in der diagnostischen Güte fanden.

Aussagen zur Rezidivdiagnostik konnten nicht getroffen werden, da nur 1 Studie mit geringer Fallzahl den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprach.

Weitere methodisch hochwertige Studien sind dringend erforderlich, um die diagnostische und prognostische Güte und insbesondere den patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der PET bzw. PET/CT beim Primärstaging und in der Rezidivdiagnostik maligner Melanome verlässlich bewerten zu können.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Acland KM, Healy C, Calonje E, O'Doherty M, Nunan T, Page C et al. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of micrometastases of primary cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(10): 2674-2678.

Aukema TS, Valdes Olmos RA, Wouters MWJM, Klop WMC, Kroon BBR, Vogel WV et al. Utility of preoperative 18F-FDG PET/CT and brain MRI in Melanoma patients with palpable Lymph node metastases. *Ann Surg Oncol* 2010a; 17(10): 2773-2778.

Bastiaannet E, Wobbes T, Hoekstra OS, Van der Jagt EJ, Brouwers AH, Koelemij R et al. Prospective comparison of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in patients with melanoma with palpable lymph node metastases: diagnostic accuracy and impact on treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4774-4780.

Belhocine T, Pierard G, De Labrassinne M, Lahaye T, Rigo P. Staging of regional nodes in AJCC stage I and II melanoma: 18FDG PET imaging versus sentinel node detection. *Oncologist* 2002; 7(4): 271-278.

Brady MS, Akhurst T, Spanknebel K, Hilton S, Gonen M, Patel A et al. Utility of preoperative [(18)F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(4): 525-532.

Crippa F, Leutner M, Belli F, Gallino F, Greco M, Pilotti S et al. Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma. *J Nucl Med* 2000; 41(9): 1491-1494.

Eigtved A, Andersson AP, Dahlstrom K, Rabol A, Jensen M, Holm S et al. Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of silent metastases from malignant melanoma. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(1): 70-75.

Fink AM, Holle-Robatsch S, Herzog N, Mirzaei S, Rappersberger K, Lilgenau N et al. Positron emission tomography is not useful in detecting metastasis in the sentinel lymph node in patients with primary malignant melanoma stage I and II. *Melanoma Res* 2004; 14(2): 141-145.

Hafner J, Schmid MH, Kempf W, Burg G, Kunzi W, Meuli-Simmen C et al. Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004; 150(4): 677-686.

Klein M, Freedman N, Lotem M, Marciano R, Moshe S, Gimon Z et al. Contribution of whole body F-18-FDG-PET and lymphoscintigraphy to the assessment of regional and distant metastases in cutaneous malignant melanoma: a pilot study. *Nuklearmedizin* 2000; 39(3): 56-61.

Koskivuo IO, Seppanen MP, Suominen EA, Minn HR. Whole body positron emission tomography in follow-up of high risk melanoma. *Acta Oncol* 2007; 46(5): 685-690.

Maubec E, Lumbroso J, Masson F, Suci V, Kolb F, Mamelle G et al. F-18 fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography scan in the initial evaluation of patients with a primary melanoma thicker than 4 mm. *Melanoma Res* 2007; 17(3): 147-154.

Reinhardt MJ, Kensy J, Frohmann JP, Willkomm P, Reinhold U, Grunwald 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.

Rinne D, Baum RP, Hor G, Kaufmann R. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. *Cancer* 1998; 82(9): 1664-1671.

Singh B, Ezziddin S, Palmedo H, Reinhardt M, Strunk H, Tuting T et al. Preoperative 18F-FDG-PET/CT imaging and sentinel node biopsy in the detection of regional lymph node metastases in malignant melanoma. *Melanoma Res* 2008; 18(5): 346-352.

Strobel K, Dummer R, Husarik DB, Perez Lago M, Hany TF, Steinert HC. High-risk melanoma: accuracy of FDG PET/CT with added CT morphologic information for detection of metastases. *Radiology* 2007; 244(2): 566-574.

Veit-Haibach P, Vogt FM, Jablonka R, Kuehl H, Bockisch A, Beyer T et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced FDG-PET/CT in primary staging of cutaneous malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(6): 910-918.

Vereecken P, Laporte M, Petein M, Steels E, Heenen M. Evaluation of extensive initial staging procedure in intermediate/high-risk melanoma patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19(1): 66-73.

9 Literatur

1. Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Deutsche Krebsgesellschaft. Malignes Melanom der Haut [online]. 09.2007 [Zugriff: 10.12.2009]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/11/032-024.htm>.
2. National Collaborating Centre for Cancer. Guidance on cancer services: improving outcomes for people with skin tumours including melanoma; the manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006. URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CSG_Skin_Manual.pdf.
3. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. Pathology and genetics of skin tumours. Lyon: IARC Press; 2006. URL: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb6/BB6.pdf>.
4. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2003-2004: Häufigkeiten und Trends. Berlin: RKI; 2008.
5. International Agency for Research on Cancer. European Cancer Observatory [online]. 2009 [Zugriff: 10.12.2009]. URL: <http://eu-cancer.iarc.fr>.
6. Pirard P, De Vries E. Incidence of melanoma in people aged under 55 years [online]. 05.2007 [Zugriff: 10.12.2009]. URL: http://www.euro.who.int/Document/EHI/ENHIS_Factsheet_4_2.pdf.
7. Deutsches Krebsforschungszentrum. Die 20 häufigsten Krebstodesursachen im Jahr 2007 [online]. [Zugriff: 10.12.2009].
8. De Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 2003; 107(1): 119-126.
9. World Health Organization. Health effects of UV radiation [online]. 2009 [Zugriff: 10.12.2009]. URL: http://www.who.int/uv/health/uv_health2/en/print.html.
10. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology* 2007; 114(12): 2309-2315.
11. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(4): 225-249.
12. Krug B, Crott R, Lonneux M, Baurain JF, Pirson AS, Vander Borgh T. Role of PET in the initial staging of cutaneous malignant melanoma: systematic review. *Radiology* 2008; 249(3): 836-844.

13. Perleth M, Gerhardus A, Velasco-Garrido M. Positronen-Emissions-Tomographie: systematische Übersichten zur Wirksamkeit bei ausgewählten Indikationen. Sankt-Augustin: Asgard-Verlag; 2003. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 24). URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta060_bericht_de.pdf.
14. National Cancer Institute. 5-year survival rates [online]. In: SEER Cancer Statistics Review 1975-2006. 29.05.2009 [Zugriff: 11.12.2009]. URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/results_merged/topic_survival.pdf.
15. Gondos A, Arndt V, Holleczeck B, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. Cancer survival in Germany and the United States at the beginning of the 21st century: an up-to-date comparison by period analysis. *Int J Cancer* 2007; 121(2): 395-400.
16. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E et al. Survival in patients with uveal melanoma in Europe. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(10): 1413-1418.
17. American Joint Committee on Cancer. Melanoma staging schema [online]. [Zugriff: 10.12.2009]. URL: <http://www.cancerstaging.org/education/smmelanomastagingschema.ppt>.
18. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. New York: Wiley-Blackwell; 2009.
19. Dummer R, Hauschild A, Pentheroudakis G. Cutaneous malignant melanoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20(Suppl 4): 129-131.
20. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. Wellington: New Zealand Guidelines Group; 2008. URL: http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0141/Title_page_contents_forewords_preface.pdf.
21. Deutsche Forschungsgemeinschaft. PET-CT [online]. 09.02.2005 [Zugriff: 20.10.2009]. URL: http://www.dfg.de/forschungsfoerderung/wissenschaftliche_infrastruktur/wgi/download/pet_ct_stellungnahme_050209.pdf.
22. Kadrmas DJ, Casey ME, Conti M, Jakoby BW, Lois C, Townsend DW. Impact of time-of-flight on PET tumor detection. *J Nucl Med* 2009; 50(8): 1315-1323.
23. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Hoefnagel CA, Kroon BB. Review and evaluation of sentinel node procedures in 250 melanoma patients with a median follow-up of 6 years. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(6): 681-688.

24. Vuylsteke RJ, Van Leeuwen PA, Staius Muller MG, Gietema HA, Kragt DR, Meijer S. Clinical outcome of stage I/II melanoma patients after selective sentinel lymph node dissection: long-term follow-up results. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 1057-1065.
25. American Cancer Society. Detailed guide: eye cancer; treatment of intraocular melanoma by stage [online]. 03.03.2009 [Zugriff: 10.12.2009]. URL: http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_4X_Treatment_options_by_stage_74.asp.
26. Collaborative Ocular Melanoma Study-Group. The collaborative ocular melanoma study [online]. 2005 [Zugriff: 10.12.2009]. URL: <http://www.jhu.edu/wctb/coms>.
27. 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. *Nuklearmedizin* 1996; 35(2): 42-52.
28. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer Clin Oncol* 2010; 46(2): 270-283.
29. European Dermatology Forum. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline [online]. 05.2009 [Zugriff: 06.09.2010]. URL: http://www.euroderm.org/download/guideline_on_malignant_melanoma-aktuell-2.pdf.
30. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH et al. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *Br J Dermatol* 2010; 163(2): 238-256.
31. Gray F, De Girolami U, Poirier J. Escourolle and Poirier's manual of basic neuropathology. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2004.
32. Aukema TS, Valdes Olmos RA, Wouters MWJM, Klop WMC, Kroon BBR, Vogel WV et al. Utility of preoperative 18F-FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with palpable Lymph node metastases. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(10): 2773-2778.
33. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(2): 129-142.
34. How to read clinical journals; II: to learn about a diagnostic test. *Can Med Assoc J* 1981; 124(6): 703-710.
35. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991; 11(2): 88-94.

36. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 18.04.2006 [Zugriff: 22.08.2007]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-83/VerfO_2006-04-18.pdf.
38. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Kirby AM, George MN. The role of FDG PET in the management of lymphoma: practical guidelines. *Nucl Med Commun* 2007; 28(5): 355-357.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. *Biostatistics* 2001; 2(3): 249-260.
47. Jadad AR, Murray WE. *Randomized controlled trials: questions, answers and musings*. Malden: Blackwell; 2007.

48. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
49. 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.
50. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151(4): 264-269, W64.
51. 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.
52. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
53. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA* 2000; 283(15): 2008-2012.
54. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
55. 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.
56. Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *CMAJ* 1997; 156(10): 1411-1416.
57. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
58. 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.
59. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
60. Strobel K, Dummer R, Husarik DB, Perez Lago M, Hany TF, Steinert HC. High-risk melanoma: accuracy of FDG PET/CT with added CT morphologic information for detection of metastases. *Radiology* 2007; 244(2): 566-574.

61. Jimenez-Requena F, Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gambhir SS, Schwimmer J, Perez-Vazquez JM et al. Meta-analysis of the performance of ¹⁸F-FDG PET in cutaneous melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(2): 284-300.
62. Hafner J, Schmid MH, Kempf W, Burg G, Kunzi W, Meuli-Simmen C et al. Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004; 150(4): 677-686.
63. Klein M, Freedman N, Lotem M, Marciano R, Moshe S, Gimon Z et al. Contribution of whole body F-18-FDG-PET and lymphoscintigraphy to the assessment of regional and distant metastases in cutaneous malignant melanoma: a pilot study. *Nuklearmedizin* 2000; 39(3): 56-61.
64. Reinhardt MJ, Kensity J, Frohmann JP, Willkomm P, Reinhold U, Grunwald 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.
65. Brady MS, Akhurst T, Spanknebel K, Hilton S, Gonen M, Patel A et al. Utility of preoperative [(18)]f fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(4): 525-532.
66. Acland KM, Healy C, Calonje E, O'Doherty M, Nunan T, Page C et al. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of micrometastases of primary cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(10): 2674-2678.
67. Belhocine T, Pierard G, De Labrassinne M, Lahaye T, Rigo P. Staging of regional nodes in AJCC stage I and II melanoma: 18FDG PET imaging versus sentinel node detection. *Oncologist* 2002; 7(4): 271-278.
68. Crippa F, Leutner M, Belli F, Gallino F, Greco M, Pilotti S et al. Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma. *J Nucl Med* 2000; 41(9): 1491-1494.
69. Eigtved A, Andersson AP, Dahlstrom K, Rabol A, Jensen M, Holm S et al. Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of silent metastases from malignant melanoma. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(1): 70-75.
70. Fink AM, Holle-Robatsch S, Herzog N, Mirzaei S, Rappersberger K, Lilgenau N et al. Positron emission tomography is not useful in detecting metastasis in the sentinel lymph node in patients with primary malignant melanoma stage I and II. *Melanoma Res* 2004; 14(2): 141-145.

71. Rinne D, Baum RP, Hor G, Kaufmann R. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. *Cancer* 1998; 82(9): 1664-1671.
72. Vereecken P, Laporte M, Petein M, Steels E, Heenen M. Evaluation of extensive initial staging procedure in intermediate/high-risk melanoma patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19(1): 66-73.
73. Koskivuo IO, Seppanen MP, Suominen EA, Minn HR. Whole body positron emission tomography in follow-up of high risk melanoma. *Acta Oncol* 2007; 46(5): 685-690.
74. Bastiaannet E, Wobbes T, Hoekstra OS, Van der Jagt EJ, Brouwers AH, Koelemij R et al. Prospective comparison of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in patients with melanoma with palpable lymph node metastases: diagnostic accuracy and impact on treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4774-4780.
75. Maubec E, Lumbroso J, Masson F, Suci V, Kolb F, Mamelle G et al. F-18 fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography scan in the initial evaluation of patients with a primary melanoma thicker than 4 mm. *Melanoma Res* 2007; 17(3): 147-154.
76. Singh B, Ezziddin S, Palmedo H, Reinhardt M, Strunk H, Tuting T et al. Preoperative 18F-FDG-PET/CT imaging and sentinel node biopsy in the detection of regional lymph node metastases in malignant melanoma. *Melanoma Res* 2008; 18(5): 346-352.
77. Veit-Haibach P, Vogt FM, Jablonka R, Kuehl H, Bockisch A, Beyer T et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced FDG-PET/CT in primary staging of cutaneous malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(6): 910-918.
78. Mijnhout GS, Hoekstra OS, Van Tulder MW, Teule GJ, Deville WL. Systematic review of the diagnostic accuracy of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients. *Cancer* 2001; 91(8): 1530-1542.
79. 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.
80. 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.
81. 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.

82. Schwimmer J, Essner R, Patel A, Jahan SA, Shepherd JE, Park K et al. A review of the literature for whole-body FDG PET in the management of patients with melanoma. *Q J Nucl Med* 2000; 44(2): 153-167.
83. Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binominal. *Biometrika* 1934; 26(4): 404-413.
84. Cook MG, Green MA, Anderson B, Eggermont AM, Ruiter DJ, Spatz A et al. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol* 2003; 200(3): 314-319.
85. Aukema TS, Valdes Olmos RA, Korse CM, Kroon BBR, Wouters MWJM, Vogel WV et al. Utility of FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with increased serum S-100B level during follow-up. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(6): 1657-1661.
86. Altman DG, Bland JM. Statistics notes: units of analysis. *BMJ* 1997; 314(7098): 1874.
87. Garbe C, Schadendorf D. Malignes Melanom: neue Daten und Konzepte zur Nachsorge. *Dtsch Arztebl* 2003; 100(26): A1804-A1808.
88. 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.
89. Longo MI, Lazaro P, Bueno C, Carreras JL, Montz R. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging versus sentinel node biopsy in the primary staging of melanoma patients. *Dermatol Surg* 2003; 29(3): 245-248.
90. Saiag P, Bosquet L, Guillot B, Verola O, Avril MF, Bailly C et al. Management of adult patients with cutaneous melanoma without distant metastasis: 2005 update of the French standards, options and recommendations guidelines; summary report. *Eur J Dermatol* 2007; 17(4): 325-331.
91. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography in oncology: a systematic review; ICES investigative report; quarterly update september 2003 [online]. 09.2003 [Zugriff: 01.10.2010]. URL: http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/ACF17B.pdf.
92. 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, xi-267.
93. Prichard RS, Hill ADK, Skehan SJ, O'Higgins NJ. Positron emission tomography for staging and management of malignant melanoma. *Br J Surg* 2002; 89(4): 389-396.

94. 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.
95. Holder WD Jr, White RL Jr, Zuger JH, Easton EJ Jr, Greene FL. Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. *Ann Surg* 1998; 227(5): 764-769.
96. 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.
97. 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.
98. Steinert HC, Huch Boni RA, Buck A, Böni 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.
99. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Coleman JJ 3rd, 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.
100. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: melanoma [online]. 13.10.2010 [Zugriff: 20.01.2011]. URL: <http://www.nccn.org>.
101. Clark PB, Soo V, Kraas J, Shen P, Levine EA. Futility of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. *Arch Surg* 2006; 141(3): 284-288.
102. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Logan T, Coleman JJ 3rd, Hutchins G et al. Inefficacy of F-18 fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography scans for initial evaluation in early-stage cutaneous melanoma. *Cancer* 2005; 104(3): 570-579.
103. National Institutes of Health. Diagnosis and treatment of early melanoma: consensus statement; NIH Consensus Development Conference, January 27-29, 1992 [online]. [Zugriff: 05.04.2011]. (NIH Consensus Statements; Band 10(1)). URL: <http://consensus.nih.gov/1992/1992Melanoma088PDF.pdf>.

104. Camargo Etchebehere ECS, Romanato JS, Santos AO, Buzaid AC, Camargo EE. Impact of [F-18] FDG-PET/CT in the restaging and management of patients with malignant melanoma. *Nucl Med Commun* 2010; 31(11): 925-930.
105. Delgado-Bolton RC, Jimenez-Requena F, Fernandez-Perez C, Gambhir SS, Schwimmer J, Perez-Vazquez JM et al. Reply to: the diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET in cutaneous malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(7): 1436-1437.
106. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH et al. Recommendations on the use of ¹⁸F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008; 49(3): 480-508.
107. Forschner A, Eigentler TK, Pflugfelder A, Leiter U, Weide B, Held L et al. Melanoma staging: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28(3): 275-280.
108. Fujiwara M, Suzuki A, Mizukami T, Nagata T, Ito T, Fukamizu H. Mid-arm lymph nodes dissection for melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63(9): 1561-1564.
109. Hafner J. Sentinel lymph node excision and positron emission tomography and computed tomography in the initial stage of malignant melanoma. *Dermatol Surg* 2010; 36(12): 2082-2083.
110. Harlan E, Davis MDP, Pittelkow MR. Positron emission tomography/computed tomography: use for initial staging of malignant melanoma. *Int J Dermatol* 2010; 49(9): 1056-1058.
111. Klingenstein A, Haug AR, Nentwich MM, Tiling R, Schaller UC. Whole-body F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in the follow-up of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res* 2010; 20(6): 511-516.
112. Krug B, Crott R, Roch I, Lonneux M, Beguin C, Baurain JF et al. Cost-effectiveness analysis of FDG PET-CT in the management of pulmonary metastases from malignant melanoma. *Acta Oncol* 2010; 49(2): 192-200.
113. Krug B, Pirson AS, Crott R, Borghet TV. The diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET in cutaneous malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(7): 1434-1435.
114. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Forschner A, Meier F, Garbe C. Is detection of melanoma metastasis during surveillance in an early phase of development associated with a survival benefit? *Melanoma Res* 2010; 20(3): 240-246.
115. Lifchez SD, Kelamis JA. Melanoma: workup and surveillance. *Clin Plast Surg* 2010; 37(1): 55-63.

116. McCannel TA, Reddy S, Burgess BL, Auerbach M. Association of positive dual-modality positron emission tomography/computed tomography imaging of primary choroidal melanoma with chromosome 3 loss and tumor size. *Retina* 2010; 30(1): 146-151.
117. Minn H, Vihinen P. Melanoma imaging with highly specific PET probes: ready for prime time? *J Nucl Med* 2011; 52(1): 5-7.
118. Moreno MA, Hanna EY. Management of mucosal melanomas of the head and neck: did we make any progress? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 18(2): 101-106.
119. Nicol I, Chuto G, Gaudy-Marqueste C, Brenot-Rossi I, Grob JJ, Richard MA. Role of FDG PET-CT in cutaneous melanoma [Französisch]. *Bull Cancer* 2008; 95(11): 1089-1101.
120. Pfannenberg C, Aschoff P, Schanz S, Eschmann SM, Plathow C, Eigentler TK et al. Prospective comparison of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. *Eur J Cancer* 2007; 43(3): 557-564.
121. Pfluger T, Melzer HI, Schneider V, La Fougere C, Coppenrath E, Berking C et al. PET/CT in malignant melanoma: contrast-enhanced CT versus plain low-dose CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(5): 822-831.
122. Querellou S, Keromnes N, Abgral R, Sassolas B, Le Roux PY, Cavarec MB et al. Clinical and therapeutic impact of 18F-FDG PET/CT whole-body acquisition including lower limbs in patients with malignant melanoma. *Nucl Med Commun* 2010; 31(9): 766-772.
123. Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U, Huber A, Matthies A, Bucerius J et al. Diagnostic performance of whole body dual modality ¹⁸F-FDG PET/CT imaging for N- and M-staging of malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients. *J Clin Oncol* 2006; 24(7): 1178-1187.
124. 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.
125. Revel A, Revel C, Dolivet G, Gillet N, Didot N, Meneroux B et al. Is ¹⁸F-FDG PET-CT useful for detecting occult nodal metastases in patients with cutaneous head and neck melanoma, in addition to sentinel lymph node biopsy? [Französisch]. *Medecine Nucleaire* 2010; 34(9): 528-539.
126. Shoo BA, Kangelaris G, Callen PW, Kashani-Sabet M, Leong SPL. Detection of occult melanoma by preoperative positron emission tomography-computed tomography and intraoperative ultrasonography. *J Cutan Med Surg* 2010; 14(3): 130-135.

127. Speijers MJ, Francken AB, Hoekstra-Weebers JEHM, Bastiaannet E, Kruijff S, Hoekstra HJ. Optimal follow-up for melanoma. *Exp Rev Dermatol* 2010; 5: 130-135.
128. Wadasadawala T, Trivedi S, Gupta T, Epari S, Jalali R. The diagnostic dilemma of primary central nervous system melanoma. *J Clin Neurosci* 2010; 17(8): 1014-1017.
129. Mohr P, Eggermont AM, Hauschild A, Buzaid A. Staging of cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009; 20(Suppl 6): vi14-vi21.
130. El-Maraghi RH, Kielar AZ. PET vs sentinel lymph node biopsy for staging melanoma: a patient intervention, comparison, outcome analysis. *J Am Coll Radiol* 2008; 5(8): 924-931.
131. Ho Shon IA, Chung DK, Saw RP, Thompson JF. Imaging in cutaneous melanoma. *Nucl Med Commun* 2008; 29(10): 847-876.
132. Beyeler M, Waldispuhl S, Strobel K, Joller-Jemelka HI, Burg G, Dummer R. Detection of melanoma relapse: first comparative analysis on imaging techniques versus S100 protein. *Dermatology* 2006; 213(3): 187-191.
133. Borrego Dorado I, Vazquez Albertino R, Lopez Martin J, Alvarez Perez RM. Evaluation of efficacy and clinical impact of FDG-PET on patients with suspicion of recurrent cutaneous melanoma [Spanisch]. *Rev Esp Med Nucl* 2006; 25(5): 301-311.
134. Cordova A, Napoli P, Costa R, Giambona C, Tripoli N, Moschella F. 18Fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography (FDG-PET) imaging versus sentinel lymph node biopsy (SLNB) in the staging of cutaneous melanoma in AJCC stage I and II. *Chirurgia (Bucur)* 2006; 19(3): 189-191.
135. Ghanem N, Althoefer C, Hogerle S, Nitzsche E, Lohrmann C, Schafer O et al. Detectability of liver metastases in malignant melanoma: prospective comparison of magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Eur J Radiol* 2005; 54(2): 264-270.
136. Mijnhout GS, Comans EFI, Raijmakers P, Hoekstra OS, Teule GJJ, Boers M et al. Reproducibility and clinical value of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent melanoma. *Nucl Med Commun* 2002; 23(5): 475-481.
137. Mijnhout GS, Riphagen II, Hoekstra OS. Update of the FDG PET search strategy. *Nucl Med Commun* 2004; 25(12): 1187-1189.
138. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) zur Rezidivdiagnostik bei Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV): Abschlussbericht; Auftrag D06-01D [online]. 22.11.2010 [Zugriff: 27.04.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/D06-01D_Abschlussbericht_PET_und_PET-CT_bei_malignen_Gliomen.pdf.

139. Lijmer JG, Bossuyt PM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.
140. Mandrekar SJ, Sargent DJ. Clinical trial designs for predictive biomarker validation: one size does not fit all. *J Biopharm Stat* 2009; 19(3): 530-542.
141. Lange S. Bedeutung von klinischen Studien für die Entscheidungsfindung in den Gremien der Selbstverwaltung. *Onkologie* 2010; 33(Suppl 7): 30-34.
142. Evans WK, Laupacis A, Gulenchyn KY, Levin L, Levine M. Evidence-based approach to the introduction of positron emission tomography in ontario, Canada. *J Clin Oncol* 2009; 27(33): 5607-5613.
143. Van Tinteren H, 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.
144. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 17.12.2009 [Zugriff: 24.02.2011]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-422/VerfO_2009-12-17.pdf.
145. 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.
146. Sauerland S, Lefering R, Bayer-Sandow T, Bruser P, Neugebauer EA. Fingers, hands or patients? The concept of independent observations. *J Hand Surg* 2003; 28(2): 102-105.
147. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

Anhang A: Suchstrategien**Primärstudien****1. EMBASE****Suchoberfläche: Ovid**

Embase (1980 to 2011 January 10)

#	Searches
1	exp Melanoma/
2	(melanom* or melanotic).ab,ti.
3	(naevocarcinoma* or nevocarcinoma* or melanocarcinoma* or melanoameloblastoma*).ti,ab.
4	((melanocyt* or pigmentar*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
5	malignant lentigo.ab,ti.
6	or/1-5
7	positron emission tomography/
8	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
9	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
10	or/7-9
11	and/6,10

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Medline (1948 to December Week 4 2010)
- Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations (January 07, 2011)
- Medline Daily Update (January 07, 2011)

#	Searches
10	exp Melanoma/
11	(melanom* or melanotic).ab,ti.
12	(naevocarcinoma* or nevocarcinoma* or melanocarcinoma* or melanoameloblastoma*).ti,ab.
13	((melanocyt* or pigmentar*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
14	malignant lentigo.ab,ti.
15	or/10-14
16	Positron-Emission Tomography/
17	Fluorodeoxyglucose F18/du
18	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
19	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
20	or/16-19
21	and/15,20
22	animals/ not (animals/ and humans/)
23	21 not 22

3. Pubmed

Oberfläche: NLM

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

Search	Most Recent Queries
#1	Search melanom*[TIAB] OR melanotic[TIAB]
#2	Search naevocarcinoma*[TIAB] OR nevocarcinoma*[TIAB] OR melanocarcinoma*[TIAB] OR melanoameloblastoma*[TIAB]
#3	Search (melanocyt*[TIAB] OR pigmentar*) AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB])
#4	Search malignant lentigo
#5	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	Search pet[TIAB] OR petscan*[TIAB] OR positron[TIAB]
#7	Search (pet*[TIAB] OR tracer*[TIAB]) and (deoxy*[TIAB] OR de oxy*[TIAB] OR fluor*[TIAB] OR fdg*[TIAB] OR amino*[TIAB])
#8	Search #6 OR #7
#9	Search #5 AND #8
#10	Search #9 NOT medline[sb]

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 4, Oct 2010

ID	Search
#1	MeSH descriptor Melanoma explode all trees
#2	(melanom* or melanotic)
#3	(naevocarcinoma* or nevocarcinoma* or melanocarcinoma* or melanoameloblastoma*)
#4	((melanocyt* or pigmentar*) NEAR/3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*))
#5	(malignant lentigo)
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
#7	MeSH descriptor Positron-Emission Tomography explode all trees
#8	MeSH descriptor Fluorodeoxyglucose F18 explode all trees with qualifier: DU
#9	(pet or petscan* or positron)
#10	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*))
#11	(#7 OR #8 OR #9 OR #10)
#12	(#6 AND #11)

Evidenzsynthesen

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

Embase (1980 to 2011 January 10)

Es wurde folgender Filter übernommen:

Systematic Review: Wong [147] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Melanoma/
2	(melanom* or melanotic).ab,ti.
3	(naevocarcinoma* or nevocarcinoma* or melanocarcinoma* or melanoameloblastoma*).ti,ab.
4	((melanocyt* or pigmentar*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
5	malignant lentigo.ab,ti.
6	or/1-5
7	positron emission tomography/
8	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
9	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
10	or/7-9
11	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
12	and/6,10-11
13	12 not medline*.cr.

2. Medline

Suchoberfläche: Ovid

- Medline (1948 to December Week 4 2010)
- Medline Daily Update (January 10, 2011)
- Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations (January 10, 2011)

Es wurde folgender Filter übernommen:

Systematic Review: Wong [147] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Melanoma/
2	(melanom* or melanotic).ab,ti.
3	(naevocarcinoma* or nevocarcinoma* or melanocarcinoma* or melanoameloblastoma*).ti,ab.
4	((melanocyt* or pigmentar*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
5	malignant lentigo.ab,ti.
6	or/1-5
7	Positron-Emission Tomography/
8	Fluorodeoxyglucose F18/du
9	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
10	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
11	or/7-10
12	cochrane database of systematic reviews.jn.
13	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
14	meta analysis.pt.
15	or/12-14
16	and/6,11,15

3. Pubmed

Oberfläche: NLM

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

Search	Most Recent Queries
#1	Search melanom*[TIAB] OR melanotic[TIAB]
#2	Search naevocarcinoma*[TIAB] OR nevocarcinoma*[TIAB] OR melanocarcinoma*[TIAB] OR melanoameloblastoma*[TIAB]
#3	Search (melanocyt*[TIAB] OR pigmentar*) AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB])
#4	Search malignant lentigo
#5	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	Search Pet[TIAB] or petscan*[TIAB] or positron[TIAB]
#7	Search ((pet*[TIAB] or tracer*[TIAB]) and (deoxy*[TIAB] or de oxy*[TIAB] or fluor*[TIAB] or fdg*[TIAB] or amino*[TIAB]))
#8	Search #6 OR #7
#9	Search Search[TIAB] or MEDLINE[TIAB] or systematic review[TIAB]
#10	Search #5 AND #8 AND #9
#11	Search #10 NOT medline[sb]

4. Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 12, Dec 2010

ID	Search
#1	MeSH descriptor Melanoma explode all trees
#2	(melanom* or melanotic)
#3	(naevocarcinoma* or nevocarcinoma* or melanocarcinoma* or melanoameloblastoma*)
#4	((melanocyt* or pigmentar*) NEAR/3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*))
#5	(malignant lentigo)
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
#7	MeSH descriptor Positron-Emission Tomography explode all trees
#8	MeSH descriptor Fluorodeoxyglucose F18 explode all trees with qualifier: DU
#9	(pet or petscan* or positron)
#10	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*))
#11	(#7 OR #8 OR #9 OR #10)
#12	(#6 AND #11)

Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

		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
#	6	MeSH Melanoma EXPLODE 1 2 3
#	7	melanom* OR melanotic
#	8	naevocarcinoma* OR nevocarcinoma* OR melanocarcinoma* OR melanoameloblastoma*
#	9	((melanocyt* OR pigmentar*) AND (tumor* OR tumour* OR neoplas* OR malignan* OR cancer* OR carcinom*))
#	10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
#	11	#5 AND #10

Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Evidenzsynthesen mit Ausschlussgründen

1. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. PET in non-neurological clinical oncology: IPE-97/11 [Spanisch]. Madrid: AETS; 1997. URL: http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/11PEToncologia.pdf. – **Ausschlussgrund: E4b** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
2. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. PET-CT: indications, systematic review and meta-analysis; IPE-97/11. Madrid: AETS; 2004. (Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; Band 41). URL: http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/41PET-TAC.pdf. – **Ausschlussgrund: E1b** (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)
3. Bourguet P. Standards, options and recommendations 2002 for the use of positron emission tomography with [18F]-FDG (PET-FDG in cancerology (integral connection) [Französisch]. Bull Cancer (Paris) 2003; 90(Spec No): S5-S17. – **Ausschlussgrund: E4b** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
4. Bradbury I, Bonell E, Boynton J, Cummins E, Facey K, Iqbal K et al. Positron emission tomography (PET) imaging in cancer management. Glasgow: Health Technology Board for Scotland; 2002. URL: http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/pet_full_report.doc. – **Ausschlussgrund: E1b** (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)
5. Cuerva Carvajal A, Villegas Portero R. Positron Emission Tomography combined with Magnetic Resonance (PET/RM). Sevilla: Andalusian Agency for Health Technology Assessment; 2006. URL: http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/164/2006_AETSA_F6_PETRM.pdf. – **Ausschlussgrund: E2b** (Keine Prüfung der PET bzw. PET/CT)
6. Department of Science and Technology - Brazilian Health Technology Assessment General Coordination. 18-FDG positron emission tomography for melanoma [Portugiesisch]. Brasilia: DECIT-CGATS; 2005. – **Ausschlussgrund E3b**: (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
7. Department of Science and Technology: Brazilian Health Technology Assessment General Coordination. 18-FDG positron emission tomography in oncology: HTA reports by international HTA agencies [Portugiesisch] [online]. 08.2004 [Zugriff: 04.10.2010]. URL: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relat%201%20PET%20-%20Sintese%20das%20Agencias%20Internacionais%20de%20ATS.pdf>. – **Ausschlussgrund: E4b** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

8. El-Maraghi RH, Kielar AZ. PET vs sentinel lymph node biopsy for staging melanoma: a patient intervention, comparison, outcome analysis. *J Am Coll Radiol* 2008; 5(8): 924-931. – **Ausschlussgrund: E4b** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
9. 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, xi-267. – **Ausschlussgrund: E4b** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
10. Hayes. Positron emission tomography (PET) for malignant melanoma Landsdale: Hayes; 2000. – **Ausschlussgrund: E6b** (Vollpublikation nicht verfügbar)
11. Ho Shon IA, Chung DKV, Saw RPM, Thompson JF. Imaging in cutaneous melanoma. *Nucl Med Commun* 2008; 29(10): 847-876. – **Ausschlussgrund: E4b** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
12. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of PET (positron emission tomography): a systematic review; ICES investigative report [online]. 05.2001. URL: http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/Health_Technology_Assessment-PET_May-2001.pdf. – **Ausschlussgrund: E3b** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
13. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography in oncology: a systematic review. Toronto: ICES; 2002. – **Ausschlussgrund: E6b** (Vollpublikation nicht verfügbar)
14. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography in oncology: a systematic review; ICES investigative report; quarterly update september 2003 [online]. 09.2003 [Zugriff: 01.10.2010]. URL: http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/ACF17B.pdf. – **Ausschlussgrund: E4b** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
15. Lassen U. Positron emissions tomography (PET) with 18-F-fluorodeoxyglucose (FDG): a literature review of evidence for clinical use in the fields of oncology, cardiology and neurology [Dänisch][online]. [Zugriff: 23.11.2010]. URL: <http://www.cemtv.dk/publikationer/docs/PET/katalog.pdf>. – **Ausschlussgrund: E3b** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
16. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography [part 2(i)]: assessment report; MSAC reference 10. Canberra: MSAC; 2001. URL: [http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/\\$File/Ref%2010%20part%202i%20-%20PET%20Report.pdf](http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/Ref%2010%20part%202i%20-%20PET%20Report.pdf). – **Ausschlussgrund: E3b** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

17. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography (PET) review: colorectal, melanoma and ovarian cancer. Canberra: MSAC; 2008. – **Ausschlussgrund: E3b** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
18. Medicare Services Advisory Committee. Positron emission tomography: MSAC assessment report. Canberra: MSAC; 2000. URL:
[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/\\$File/Ref%2002%20-%20Positron%20emission%20tomography%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/Ref%2002%20-%20Positron%20emission%20tomography%20Report.pdf). – **Ausschlussgrund: E3b** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
19. Mijnhout GS, Hoekstra OS, Van Tulder MW, Teule GJ, Deville WL. Systematic review of the diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients. *Cancer* 2001; 91(8): 1530-1542. – **Ausschlussgrund: E4b** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
20. Mogensen M, Jemec GBE. Diagnosis of nonmelanoma skin cancer/keratinocyte carcinoma: a review of diagnostic accuracy of nonmelanoma skin cancer diagnostic tests and technologies. *Dermatol Surg* 2007; 33(10): 1158-1174. – **Ausschlussgrund: E1b** (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)
21. Morland B. Positron emission tomography (PET): diagnostic and clinical use [Norwegisch]. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2003. (SMM-rapport; Band 6/2003). URL: [ftp://ftp.nokc.no/SMM/SMM-Rapport_03-06_Positronemisjonstomografi%20\(PET\)_%96_diagnostisk%20og%20klinisk%20nytteverdi.pdf](ftp://ftp.nokc.no/SMM/SMM-Rapport_03-06_Positronemisjonstomografi%20(PET)_%96_diagnostisk%20og%20klinisk%20nytteverdi.pdf). – **Ausschlussgrund: E4b** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
22. Perez Lozano J, Briones Perez de la Blanca E. Positron emission tomography: research synthesis on effectiveness in specific indications; systematic review [Spanisch] [online]. 02.2000 [Zugriff: 01.10.2010]. URL:
http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_P_2000_PET.pdf. – **Ausschlussgrund: E3b** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
23. Perleth M, Gerhardus A, Velasco-Garrido M. Positronen-Emissions-Tomographie: systematische Übersichten zur Wirksamkeit bei ausgewählten Indikationen. St. Augustin: Asgard-Verlag; 2003. (DIMDI health technology assessment; Band 24). – **Ausschlussgrund: E4b** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
24. Prichard RS, Hill ADK, Skehan SJ, O'Higgins NJ. Positron emission tomography for staging and management of malignant melanoma. *Br J Surg* 2002; 89(4): 389-396. – **Ausschlussgrund: E4b** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

25. 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: E4b** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
26. Rodriguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Gomez Martinez MV, Carreras Delgado JL, Martin Moreno JM. Positron emission tomography (PET) with 18FDG on clinical oncology: IPE-01/30 [Spanisch]. Madrid: Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias; 2001. URL: http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/30PETOnco.pdf. – **Ausschlussgrund: E1b** (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)
27. Schwimmer J, Essner R, Patel A, Jahan SA, Shepherd JE, Park K et al. A review of the literature for whole-body FDG PET in the management of patients with melanoma. Q J Nucl Med 2000; 44(2): 153-167. – **Ausschlussgrund: E4b** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
28. Unidad de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias Agencia Lain Entralgo. Efficacy, safety and indications of hybrid PET-CT system [Spanisch] [online]. 10.2004 [Zugriff: 04.10.2010]. URL: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobtable=MungoBlobs&blobcol=urldata&blobkey=id&blobheadervalue1=filename%3DPET-TAC.pdf&blobwhere=1158607783819&blobheadername1=Content-Disposition&ssbinary=true&blobheader=application%2Fpdf>. – **Ausschlussgrund: E3b** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

Anhang C: Liste der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen

1. Abella-Columna E, Valk PE. Positron emission tomography imaging in melanoma and lymphoma. *Semin Roentgenol* 2002; 37(2): 129-139. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
2. Acland KM, Healy C, Calonje E, O'Doherty M, Nunan T, Page C et al. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of micrometastases of primary cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(10): 2674-2678. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
3. Akcali C, Zincirkeser S, Erbagcy Z, Akcali A, Halac M, Durak G et al. Detection of metastases in patients with cutaneous melanoma using FDG-PET/CT. *J Int Med Res* 2007; 35(4): 547-553. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
4. Bastiaannet E, De Jong JR, Brouwers AH, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ. The prognostic value of FDG-PET measured by standardized uptake value in patients with melanoma stage III evaluated in a prospective study. *J Clin Oncol* 2009; 27(15 Suppl 1): e20000. – **Ausschlussgrund: E6c** (Vollpublikation nicht verfügbar)
5. Bastiaannet E, Hoekstra OS, Oyen WJG, Jager PL, Wobbes T, Hoekstra HJ. Level of fluorodeoxyglucose uptake predicts risk for recurrence in melanoma patients presenting with lymph node metastases. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(7): 919-926. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
6. Bastiaannet E, Wobbes T, Hoekstra OS, Brouwers AH, Van der Jagt EJ, Oyen W et al. Detection of distant metastases with FDG-PET and CT in 251 clinically stage III melanoma patients. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl 8): viii240-viii241. – **Ausschlussgrund: E6c** (Vollpublikation nicht verfügbar)
7. Belhocine T, Pierard G, De Labrassinne M, Lahaye T, Rigo P. Staging of regional nodes in AJCC stage I and II melanoma: ¹⁸F FDG PET imaging versus sentinel node detection. *Oncologist* 2002; 7(4): 271-278. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
8. Beyeler M, Waldispuhl S, Strobel K, Joller-Jemelka HI, Burg G, Dummer R. Detection of melanoma relapse: first comparative analysis on imaging techniques versus S100 protein. *Dermatology* 2006; 213(3): 187-191. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

9. Beyer T, Pietrzyk U, Knoess C, Vollmar S, Wienhard K, Kracht L et al. Multi-modality imaging of uveal melanomas using combined PET/CT, high-resolution PET and MR imaging. Nucl Med (Stuttg) 2008; 47(2): 73-79. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
10. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Neuber K, Wedler J, Altenhoff J, Kroger S et al. Correlation of ^{18}F -FDG-PET and histopathology in patients with malignant melanoma. Radiology and Oncology 2000; 34(1): 1-9. – **Ausschlussgrund: E3c** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
11. Böni R, Böni RA, Steinert H, Burg G, Buck A, Marincek B et al. Staging of metastatic melanoma by whole-body positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose. Br J Dermatol 1995; 132(4): 556-562. – **Ausschlussgrund: E2c** (Kein adäquater Referenzstest)
12. Borrego Dorado I, Vazquez Albertino R, Lopez Martin J, Alvarez Perez RM. Evaluation of efficacy and clinical impact of FDG-PET on patients with suspicion of recurrent cutaneous melanoma [Spanisch]. Rev Esp Med Nucl 2006; 25(5): 301-311. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
13. Bourguet P, Blanc-Vincent MP, Boneu A, Bosquet L, Chauffert B, Corone C et al. Use of positron emission tomography with [^{18}F]-FDG in oncology: results in cutaneous and ocular melanomas [Französisch]. Bull Cancer (Paris) 2003; 90(2 Spec Iss): S42-S46. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
14. Brady MS, Akhurst T, Spanknebel K, Hilton S, Gonen M, Patel A et al. Utility of preoperative [(18)f fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in high-risk melanoma patients. Ann Surg Oncol 2006; 13(4): 525-532. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
15. Camargo Etchebehere ECS, Romanato JS, Santos AO, Buzaid AC, Camargo EE. Impact of [F-18]FDG-PET/CT in the restaging and management of patients with malignant melanoma. Nucl Med Commun 2010; 31(11): 925-930. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
16. Cobben DCP, Jager PL, Elsinga PH, Maas B, Suurmeijer AJH, Hoekstra HJ. 3'- ^{18}F -fluoro-3'-deoxy-L-thymidine: a new tracer for staging metastatic melanoma? J Nucl Med 2003; 44(12): 1927-1932. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
17. Cordova A, Napoli P, Costa R, Giambona C, Tripoli N, Moschella F. 18Fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography (FDG-PET) imaging versus sentinel lymph node

biopsy (SLNB) in the staging of cutaneous melanoma in AJCC stage I and II. *Chirurgia (Bucur)* 2006; 19(3): 189-191. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

18. Crippa F, Leutner M, Belli F, Gallino F, Greco M, Pilotti S et al. Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma. *J Nucl Med* 2000; 41(9): 1491-1494. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

19. Dalrymple-Hay MJR, Rome PD, Kennedy C, Fulham M, McCaughan BC. Pulmonary metastatic melanoma: the survival benefit associated with positron emission tomography scanning. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(4): 611-614. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

20. Dietlein M, Krug B, Groth W, Smolarz K, Scheidhauer K, Psaras T et al. Positron emission tomography using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose in advanced stages of malignant melanoma: a comparison of ultrasonographic and radiological methods of diagnosis. *Nucl Med Commun* 1999; 20(3): 255-261. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

21. Eigtved A, Andersson AP, Dahlstrom K, Rabol A, Jensen M, Holm S et al. Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of silent metastases from malignant melanoma. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(1): 70-75. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

22. Finger PT, Chin KJ. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (pet/ct) physiologic imaging of choroidal melanoma: before and after ophthalmic plaque radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(1): 137-142. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

23. Finger PT, Kurli M, Reddy S, Tena LB, Pavlick AC. Whole body PET/CT for initial staging of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(10): 1270-1274. – **Ausschlussgrund: E1c** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

24. Finger PT, Kurli M, Wesley P, Tena L, Kerr KR, Pavlick A. Whole body PET/CT imaging for detection of metastatic choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(8): 1095-1097. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

25. Fink AM, Holle-Robatsch S, Herzog N, Mirzaei S, Rappersberger K, Lilgenau N et al. Positron emission tomography is not useful in detecting metastasis in the sentinel lymph node in patients with primary malignant melanoma stage I and II. *Melanoma Res* 2004; 14(2): 141-145. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

26. Finkelstein SE, Carrasquillo JA, Hoffman JM, Galen B, Choyke P, White DE et al. A prospective analysis of positron emission tomography and conventional imaging for detection of stage IV metastatic melanoma in patients undergoing metastasectomy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(8): 731-738. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
27. Francken AB, Fulham MJ, Millward MJ, Thompson JF. Detection of metastatic disease in patients with uveal melanoma using positron emission tomography. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(7): 780-784. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
28. Ghanem N, Althoefer C, Hogerle S, Nitzsche E, Lohrmann C, Schafer O et al. Detectability of liver metastases in malignant melanoma: prospective comparison of magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Eur J Radiol* 2005; 54(2): 264-270. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
29. Gritters LS, Francis IR, Zasadny KR, Wahl RL. Initial assessment of positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose in the imaging of malignant melanoma. *J Nucl Med* 1993; 34(9): 1420-1427. – **Ausschlussgrund: E3c** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
30. Gulec SA, Faries MB, Lee CC, Kirgan D, Glass C, Morton DL et al. The role of fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with metastatic melanoma: impact on surgical decision making. *Clin Nucl Med* 2003; 28(12): 961-965. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
31. Hafner J, Schmid MH, Kempf W, Burg G, Kunzi W, Meuli-Simmen C et al. Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004; 150(4): 677-686. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
32. Hannah A, Feigen M, Quong G, Akhurst T, Berlangieri SU, Zimet A et al. Use of [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in monitoring response of recurrent neurotropic desmoplastic melanoma to radiotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122(2): 304-306. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
33. Harlan E, Davis MDP, Pittelkow MR. Positron emission tomography/computed tomography: use for initial staging of malignant melanoma. *Int J Dermatol* 2010; 49(9): 1056-1058. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

34. Havenga K, Cobben DCP, Oyen WJG, Nienhuijs S, Hoekstra HJ, Ruers TJM et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and sentinel lymph node biopsy in staging primary cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29(8): 662-664. – **Ausschlussgrund: E3c** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
35. Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA, Dahlbom M, Tse NY, Hoffman EJ et al. Cancer detection with whole-body PET using 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17(4): 582-589. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
36. Holder WD Jr, White RL Jr, Zuger JH, Easton EJ Jr, Greene FL. Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. *Ann Surg* 1998; 227(5): 764-769. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
37. Horn J, Lock-Andersen J, Sjostrand H, Loft A. Routine use of FDG-PET scans in melanoma patients with positive sentinel node biopsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(8): 887-892. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
38. Hu YY, Lin XP, Liang PY, Zhang X, Zhang WG, Fan W. Application of 18F-FDG PET/CT in diagnosis and staging of malignant melanoma [Chinesisch]. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology* 2009; 25(4): 685-688. – **Ausschlussgrund: E2c** (Kein adäquater Referenztest)
39. Hunyadi J, Szakall S Jr, Gilde K, Begany A, Esik O, Tron L et al. The role of PET scan in the diagnosis of malignant melanoma [Ungarisch]. *Orv Hetil* 2002; 143(21 Suppl 3): 1272-1275. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
40. Jenicke L, Klutmann S, Bohuslavizki KH, Neuber K, Altenhoff J, Wedler J et al. Conventional staging and ¹⁸F-FDG-PET staging of malignant melanoma. *Radiology and Oncology* 2001; 35(2): 95-103,150. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
41. Kalff V, Hicks RJ, Ware RE, Greer B, Binns DS, Hogg A. Evaluation of high-risk melanoma: comparison of [¹⁸F]FDG PET and high-dose ⁶⁷Ga SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(4): 506-515. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
42. Kato K, Kubota T, Ikeda M, Tadokoro M, Abe S, Nakano S et al. Low efficacy of ¹⁸F-FDG PET for detection of uveal malignant melanoma compared with ¹²³I-IMP SPECT. *J Nucl Med* 2006; 47(3): 404-409. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

43. Kell MR, Ridge JA, Joseph N, Sigurdson ER. PET CT imaging in patients undergoing sentinel node biopsy for melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(7): 911-913. –
Ausschlussgrund: E4c (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
44. Klein M, Freedman N, Lotem M, Marciano R, Moshe S, Gimon Z et al. Contribution of whole body F-18-FDG-PET and lymphoscintigraphy to the assessment of regional and distant metastases in cutaneous malignant melanoma: a pilot study. *Nucl Med (Stuttg)* 2000; 39(3): 56-61. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
45. Klingenstein A, Haug AR, Nentwich MM, Tiling R, Schaller UC. Whole-body F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in the follow-up of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res* 2010; 20(6): 511-516. –
Ausschlussgrund: E4c (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
46. Koga H, Sasaki M, Kuwabara Y, Nakagawa M, Hayashi K, Kaneko K et al. Lesion detectability of a gamma camera based coincidence system with FDG in patients with malignant tumors: a comparison with dedicated positron emission tomography. *Ann Nucl Med* 2004; 18(2): 131-136. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
47. 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: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
48. Krug B, Pirson AS, Crott R, Borghat TV. The diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET in cutaneous malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(7): 1434-1435. –
Ausschlussgrund: E4c (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
49. Kruijff S, Bastiaannet E, Muller Kobold AC, Van Ginkel RJ, Suurmeijer AJH, Hoekstra HJ. S-100B concentrations predict disease-free survival in stage III melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(12): 3455-3462. – **Ausschlussgrund: E2c** (Kein adäquater Referenztest)
50. Kurli M, Chin K, Finger PT. Whole-body 18 FDG PET/CT imaging for lymph node and metastatic staging of conjunctival melanoma. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(4): 479-482. –
Ausschlussgrund: E3c (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
51. Kurli M, Reddy S, Tena LB, Pavlick AC, Finger PT. Whole body positron emission tomography/computed tomography staging of metastatic choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(2): 193-199. – **Ausschlussgrund: E3c** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

52. Laningham FH, Smith GT, Hanna WT, Hubner KF. The impact of whole body FDG PET on the management of patients with malignant melanoma. *Clin Positron Imaging* 1998; 1(4): 262. – **Ausschlussgrund: E6c** (Vollpublikation nicht verfügbar)
53. Laurent V, Trausch G, Bruot O, Olivier P, Felblinger J, Regent D. Comparative study of two whole-body imaging techniques in the case of melanoma metastases: advantages of multi-contrast MRI examination including a diffusion-weighted sequence in comparison with PET-CT. *Eur J Radiol* 02.06.2009 [Epub ahead of print]. – **Ausschlussgrund: E3c** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
54. Lindholm P, Leskinen S, Nagren K, Lehtikoinen P, Ruotsalainen U, Teras M et al. Carbon-11-methionine PET imaging of malignant melanoma. *J Nucl Med* 1995; 36(10): 1806-1810. – **Ausschlussgrund: E3c** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
55. Longo MI, Lazaro P, Bueno C, Carreras JL, Montz R. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging versus sentinel node biopsy in the primary staging of melanoma patients. *Dermatol Surg* 2003; 29(3): 245-248. – **Ausschlussgrund: E3c** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
56. Lucignani G, Paganelli G, Modorati G, Pieralli S, Rizzo G, Magnani P et al. MRI, antibody-guided scintigraphy, and glucose metabolism in uveal melanoma. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16(1): 77-83. – **Ausschlussgrund: E3c** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
57. 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: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
58. Mariani P, Malhaire C, Servois V, Petras S, Piperno-neumann S, Berry MG et al. MRI versus FDG-PET scan in patients with liver metastases from uveal melanoma: a prospective study with intraoperative confirmation. *European Journal of Cancer Supplements* 2009; 7(2-3): 580. – **Ausschlussgrund: E6c** (Vollpublikation nicht verfügbar)
59. Mercier GA, Alavi A, Fraker DL. FDG positron emission tomography in isolated limb perfusion therapy in patients with locally advanced melanoma: preliminary results. *Clin Nucl Med* 2001; 26(10): 832-836. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
60. Metzger S, Dohmen BM, Breuninger H, Rassner G, Flerlbeck G. Sensitivität und Spezifität der 18FDG-PET in der Stagingdiagnostik von Patienten mit High-Risk Melanomen im Vergleich zu Sonographie und CT. *H+G Zeitschrift für Hautkrankheiten* 2000; 75(40397): 465. – **Ausschlussgrund: E6c** (Vollpublikation nicht verfügbar)

61. Meyers MO, Yeh JJ, Amos KD, Long P, Frank J, Ollila DW. Utility of routine PET/CT and MRI staging in patients with sentinel lymph node positive melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(15 Suppl 1): 9071. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
62. Mijnhout GS, Comans EFI, Raijmakers P, Hoekstra OS, Teule GJJ, Boers M et al. Reproducibility and clinical value of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent melanoma. *Nucl Med Commun* 2002; 23(5): 475-481. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
63. Modorati G, Lucignani G, Landoni C, Freschi M, Trabucchi G, Fazio F et al. Glucose metabolism and pathological findings in uveal melanoma: preliminary results. *Nucl Med Commun* 1996; 17(12): 1052-1056. – **Ausschlussgrund: E3c** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
64. Mruck S, Baum RP, Rinne D, Hor G. Diagnostic accuracy and predictive value of the tumor-associated antigen S100 in malignant melanomas: validation by whole body FDG-PET and conventional diagnostics. *Anticancer Res* 1999; 19(4A): 2685-2690. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
65. Oehr P, Stegemann G, Steen K, Ruhlmann J. The value of FDG-PET whole body imaging, conventional imaging, and serum S-100 determinations in metastatic malignant melanoma. *Clin Lab* 1999; 45(9-10): 523-528. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
66. Ortiz B, Vazquez C, Martinez C, Gimenez J, Sanmartin O, De los Dolores V et al. S100 protein as tumoral marker in melanoma patients: comparative study with sentinel node biopsy and whole body FDG-PET [Spanisch]. *Rev Esp Med Nucl* 2003; 22(2): 87-96. – **Ausschlussgrund: E2c** (Keine Prüfung der PET bzw. PET/CT)
67. Paquet P, Henry F, Belhocine T, Hustinx R, Najjar F, Pierard-Franchimont C et al. An appraisal of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for melanoma staging. *Dermatology* 2000; 200(2): 167-169. – **Ausschlussgrund: E2c** (Kein adäquater Referenztest)
68. Pecegueiro MM, Salgado L, Moura C, Sachse MF, Rafael M, Vieira MR et al. Comparative study to evaluate the benefits of positron emission tomography (PET) versus computed tomography (CT) in malignant melanoma patients. *Skin Cancer* 2005; 20(4): 197-202. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
69. Pfannenbergs C, Aschoff P, Schanz S, Eschmann SM, Plathow C, Eigentler TK et al. Prospective comparison of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant

melanoma. Eur J Cancer 2007; 43(3): 557-564. – **Ausschlussgrund: E3c** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

70. Pfluger T, Melzer HI, Schneider V, La Fougere C, Coppenrath E, Berking C et al. PET/CT in malignant melanoma: contrast-enhanced CT versus plain low-dose CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 06.01.2011 [Epub ahead of print] 2011. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

71. Poos HPAM, Bastiaannet E, Kruijff S, Van Ginkel RJ, Plukker JTM, Hoekstra HJ. Therapeutic lymph node dissection for stage III melanoma: patterns in follow up. Eur J Surg Oncol 2010; 36(9): 909. – **Ausschlussgrund: E6c** (Vollpublikation nicht verfügbar)

72. Reinhardt MJ, Kensy J, Frohmann JP, Willkomm P, Reinhold U, Grunwald F et al. Value of tumour marker S-100B in melanoma patients: a comparison to ¹⁸F-FDG PET and clinical data. Nucl Med (Stuttg) 2002; 41(3): 143-147. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

73. Sarandi F, Hindie E, Kerob D, Basset-Seguin N, Lebbe C, Toubert ME et al. [Use of fluorine-18-FDG PET-CT scans in initial management and follow-up of patients with cutaneous melanoma]. Ann Dermatol Venereol 2008; 135(10): 691-699. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

74. Schafer A, Herbst RA, Beiteke U, Lange-Ionescu S, Treckmann H, Lohlein D et al. Schildwachterlymphknotenexzision (SLKE) und Positronenemissionstomographie (PET): Staginguntersuchungen bei Melanompatienten in den klinischen Stadien I-II (nach DDG); Erfahrungen aus der Hautklinik Dortmund. Hautarzt 2003; 54(5): 440-447. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

75. Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Tiling R, Hahn K, Reiser MF, Schoenberg SO. Hochauflösendes Ganzkörperstaging unter Verwendung paralleler Bildgebung im Vergleich zur PET-CT. Radiologe 2004; 44(9): 889-898. – **Ausschlussgrund: E1c** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

76. Servois V, Mariani P, Malhaire C, Petras S, Piperno-Neumann S, Plancher C et al. Preoperative staging of liver metastases from uveal melanoma by magnetic resonance imaging (MRI) and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET). Eur J Surg Oncol 2010; 36(2): 189-194. – **Ausschlussgrund: E3c** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

77. Steinert HC, Huch Böni RA, Buck A, Böni 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: E7c**

(Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

78. Steinert HC, Voellmy DR, Trachsel C, Bicik I, Buck A, Huch RA et al. Planar coincidence scintigraphy and PET in staging malignant melanoma. J Nucl Med 1998; 39(11): 1892-1897. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

79. Strobel K, Dummer R, Steinert HC, Conzett KB, Schad K, Lago MP et al. Chemotherapy response assessment in stage IV melanoma patients-comparison of ¹⁸F-FDG-PET/CT, CT, brain MRI, and tumormarker S-100B. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35(10): 1786-1795. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

80. Strobel K, Skalsky J, Kalff V, Baumann K, Seifert B, Joller-Jemelka H et al. Tumour assessment in advanced melanoma: value of FDG-PET/CT in patients with elevated serum S-100B. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34(9): 1366-1375. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

81. Tyler DS, Onaitis M, Kherani A, Hata A, Nicholson E, Keogan M et al. Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. Cancer 2000; 89(5): 1019-1025. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

82. Vereecken P, Laporte M, Petein M, Steels E, Heenen M. Evaluation of extensive initial staging procedure in intermediate/high-risk melanoma patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005; 19(1): 66-73. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

83. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Coleman JJ 3rd, 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: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

84. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Logan T, Coleman JJ 3rd, Hutchins G et al. Inefficacy of F-18 fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography scans for initial evaluation in early-stage cutaneous melanoma. Cancer 2005; 104(3): 570-579. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

85. Wagner JD, Schauwecker D, Hutchins G, Coleman JJ 3rd. Initial assessment of positron emission tomography for detection of nonpalpable regional lymphatic metastases in melanoma. J Surg Oncol 1997; 64(3): 181-189. – **Ausschlussgrund: E7c**

(Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

86. Yancovitz M, Finelt N, Warycha MA, Christos PJ, Mazumdar M, Shapiro RL et al. Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b-T3b melanoma. *Cancer* 2007; 110(5): 1107-1114. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

87. Yang TH, Lin JZ, Wang X, Lu JH, Chen Z. Preliminary study of feasibility of whole body diffusion weighted imaging in diagnosis of metastasis of tumor. *Chin Med Sci J* 2008; 23(3): 187-192. – **Ausschlussgrund: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

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

1. 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: E4c** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
2. Holder WD Jr, White RL Jr, Zuger JH, Easton EJ Jr, Greene FL. Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. Ann Surg 1998; 227(5): 764-769. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
3. 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: E2c** (Kein adäquater Referenztest)
4. 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: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
5. Mijnhout GS, Hoekstra OS, Van Tulder MW, Teule GJ, Deville WL. Systematic review of the diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients. Cancer 2001; 91(8): 1530-1542. – **Ausschlussgrund: E4b** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
6. Reinhardt MJ, Kensy J, Frohmann JP, Willkomm P, Reinhold U, Grunwald 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: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
7. Rinne D, Baum RP, Hor G, Kaufmann R. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. Cancer 1998; 82(9): 1664-1671. – **Ausschlussgrund: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
8. 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: E7c**

(Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

9. 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(5 Suppl): 307P. –

Ausschlussgrund: E7c (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

10. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Coleman JJ III, 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: E7c** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

Anhang E: Beurteilung der Qualität von Evidenzsynthesen**Anhang E-1: Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt-Kriterien [48,49]**

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"/>	--
7	Wurden die Methoden, die zum Pooling verwendet wurden, berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--	--
8	Wurden die Ergebnisse der Studien, auf denen die Schlussfolgerung beruht, angemessen gepoolt (in Bezug auf die primäre Fragestellung des Reviews)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--	<input type="checkbox"/>	--
9	Wurden die Schlussfolgerungen der Autoren für die Primärfrage durch die Daten und / oder die Analyse unterstützt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--	--

Anhang E-2: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Primärstudien auf Basis von QUADAS-Kriterien

Item	Frage	QUADAS-Item	Ja	Nein	unklar
1	Referenztest akzeptabel	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Adäquate Zeitspanne zwischen Referenz- und Indextest	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Interdependenz der Tests adäquat berücksichtigt		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Partielle Verifikation vermieden	5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Differentielle Verifikation vermieden	6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Incorporation Bias	7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Verblindung bei Interpretation der testergebnisse	10 und 11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Intention To Diagnose (ITD)- Analyse adäquat	13 und 14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Ergebnisunabhängige Berichterstattung		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--

Anhang E-3: Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse

Item	Frage	QUADAS-Item	Ja	Nein	unklar
1	Repräsentativität des patientenspektrums	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
2	Übertragbarkeit Index- und Referenztest	8 und 9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
4	Übertragbare Hintergrundinformationen	12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
5	Technologische Entwicklung		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
6	Untersuchervariation		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
7	Instrumentenvariation		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--

Anhang E-4: Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt [48,49]

Ergebnisse der Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Meta-Analysen nach von Oxman und Guyatt

Meta-Analysen	OG1	OG2	OG3	OG4	OG5	OG6	OG7	OG8	OG9	Gesamtpunkte
Jiménez-Requena, 2010	+	+	+	+	+	+	+	+	+	7
Krug, 2008	+	+	+	+	+	+	+	+	+	7
OG1 bis OG9: Qualitätskriterien nach Oxman und Guyatt; +: Kriterium trifft zu										

Ergebnisse der Qualitätsbewertung der Evidenzsynthesen, die nach von Oxman und Guyatt bewertet wurden, aber nicht in den Bericht eingeschlossen wurden.

Evidenzsynthesen	OG1	OG2	OG3	OG4	OG5	OG6	OG7	OG8	OG9	Gesamtpunkte
El-Maraghi et al. 2008	+	+	-	+	+	+	-	-	+	3
Ho Shon et al. 2008	-	-	+/-	+/-	-	-	-	+/-	+/-	3
Mijnhout et al. 2001	+	+	+	+	+	+	+	+	+	7
Xing et al. 2011	+	+	+	+/-	+	-	+/-	+	+	5
OG1 bis OG9: Qualitätskriterien nach Oxman und Guyatt; +: Kriterium trifft zu; - trifft nicht zu; +/- es liegen keine Informationen vor, um das Item zu bewerten										

Anhang F: 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 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Dr. rer. nat. Gerd Antes	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Brigitta G. Baumert, MD, PhD	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Prof. Jos Kleijnen, MD, PhD	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Marie Westwood, PhD	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Dr. med. Robert Wolff	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Weiterer Sachverständiger, Nuklearmediziner (keine Zustimmung zur Veröffentlichung des Namens)	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Externer Reviewer

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Prof. Dr. med. Claus Garbe	nein	ja	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 Interessenvertreter⁵ 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, die 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 Institution⁶, 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 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?

⁵ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

⁶ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.