

# **Positronenmissionstomographie (PET) und PET/CT bei malignem Melanom**

**Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)**

Auftrag: D06-01F  
Version: 1.0  
Stand: 20.12.2010

# 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

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

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

## **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 eine 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 wurde über die vom G-BA übermittelten Unterlagen, öffentlich zugängliche Studienregister, die im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan übermittelten Unterlagen sowie die Datenbanken von Leitlinienerstellern recherchiert. Erfasst wurde der Zeitraum bis zum 17.02.2010. Darüber hinaus wurden Literaturverzeichnisse potenziell relevanter Evidenzsynthesen durchsucht.

Das Literaturscreening wurde von 2 unabhängigen Reviewern 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, wird im Internet veröffentlicht und zur Anhörung gestellt.

## 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.

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 5 Studien eingeschlossen werden. 4 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 5 im Rahmen der Ergänzungsrecherche eingeschlossenen Studien zum Primärstaging wurden 2 mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet.

Die Sensitivität und Spezifität 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; 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.

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 niedriggradigen Melanom (AJCC Stadium I und II) und Patienten mit einem hochgradigen Melanom (AJCC Stadium III und IV). In 4 Studien, in denen Patienten mit einem niedriggradigen Melanom (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 3 Studien, die Patienten mit hochgradigen Melanomen (AJCC III und IV) untersucht hatten, erreichte die PET bzw. PET/CT eine Sensitivität von 68 % bis 86 % und eine Spezifität von 92 % bis 96 %.

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 16 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 eine 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
<b>Kurzfassung .....</b>	<b>iv</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>xiii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>xv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>xvi</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Definition des Krankheitsbildes .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast .....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Ursache der Erkrankung.....</b>	<b>2</b>
<b>1.4 Verlauf der Erkrankung.....</b>	<b>3</b>
<b>1.5 Klassifikation .....</b>	<b>3</b>
<b>1.6 Diagnostische Verfahren.....</b>	<b>7</b>
<b>1.7 PET und PET/CT .....</b>	<b>8</b>
<b>1.8 Derzeit übliche Therapiepraxis.....</b>	<b>10</b>
<b>1.9 Empfehlungen zum Einsatz der PET bei malignen Melanomen .....</b>	<b>11</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung .....</b>	<b>13</b>
<b>3 Projektbearbeitung .....</b>	<b>15</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts .....</b>	<b>15</b>
<b>3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf.....</b>	<b>16</b>
<b>4 Methoden.....</b>	<b>17</b>
<b>4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT .....</b>	<b>19</b>
4.1.1    Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens 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
<b>4.2</b>	<b>Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT</b>	<b>23</b>
4.2.1	Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Evidenzsynthesen	24
4.2.1.1	Population	24
4.2.1.2	Prüftechnologie (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
<b>4.3</b>	<b>Informationsbeschaffung</b>	<b>28</b>
4.3.1	Bibliografische Literaturrecherche	28
4.3.2	Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	29
4.3.3	Selektion relevanter Studien und Evidenzsynthesen	29
<b>4.4</b>	<b>Informationsbewertung</b>	<b>30</b>
4.4.1	Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen 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	31
<b>4.5</b>	<b>Informationssynthese und -analyse</b>	<b>32</b>
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 .....	35
<b>4.6</b>	<b>Änderungen der Methodik .....</b>	<b>36</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>37</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>37</b>
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 .....	39
5.1.2.3	Suche in den Datenbanken der Leitlinienanbieter .....	39
5.1.2.4	Suche in Kongressbänden.....	39
5.1.2.5	Überprüfung der Literatur, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens an den G-BA übersandt wurde.....	40
5.1.3	Resultierender Studienpool .....	41
5.1.3.1	Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens.....	41
5.1.3.2	Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	41
5.1.3.3	Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche) .....	42
<b>5.2</b>	<b>Teilziel 1: Patientenrelevanter Nutzen .....</b>	<b>43</b>
<b>5.3</b>	<b>Teilziel 2a: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Primärstaging .....</b>	<b>43</b>
5.3.1	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Primärstaging auf Grundlage der Evidenzsynthesen .....	43
5.3.1.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Evidenzsynthesen.....	44
5.3.1.2	Methodische Qualität der in die Bewertung eingeflossenen Meta-Analysen .....	45
5.3.1.3	Qualität der eingeschlossenen Primärstudien aus den Meta-Analysen .....	45
5.3.1.4	Ergebnisse zur diagnostischen Güte auf Grundlage der in die Bewertung eingeflossenen Meta-Analysen .....	46
5.3.1.5	Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management.....	52

5.3.2	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche) .....	52
5.3.2.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	52
5.3.2.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials.....	61
5.3.2.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext .....	64
5.3.2.4	Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche) .....	65
5.3.2.5	Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management (Ergänzungsrecherche) .....	72
5.3.3	Meta-Analyse und Subgruppenanalysen.....	75
5.3.4	Direkte Vergleiche zwischen der PET bzw. PET/CT und anderen bildgebenden Verfahren .....	78
<b>5.4</b>	<b>Teilziel 2b: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik .....</b>	<b>79</b>
5.4.1	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik auf Grundlage von Evidenzsynthesen.....	79
5.4.2	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche).....	79
5.4.2.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Primärstudie .....	79
5.4.2.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials.....	82
5.4.2.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext .....	82
5.4.2.4	Ergebnisse zur diagnostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik .....	84
5.4.2.5	Direkte Vergleiche zwischen PET bzw. PET/CT und anderen bildgebenden Verfahren.....	85
5.4.2.6	Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management.....	85
<b>5.5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>86</b>
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>89</b>
<b>6.1</b>	<b>Gesamtbewertung der Evidenzlage zum Primärstaging und zur Rezidivdiagnostik beim malignen Melanom.....</b>	<b>89</b>
<b>6.2</b>	<b>Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext .....</b>	<b>93</b>
<b>6.3</b>	<b>Vergleich mit internationalen Empfehlungen .....</b>	<b>93</b>
<b>6.4</b>	<b>Strahlenschutzüberlegungen .....</b>	<b>94</b>
<b>7</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>96</b>
<b>8</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>97</b>

<b>9</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>99</b>
	<b>Anhang A: Suchstrategien</b> .....	<b>107</b>
	<b>Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Evidenzsynthesen mit Ausschlussgründen</b> .....	<b>121</b>
	<b>Anhang C: Liste der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen</b> .....	<b>125</b>
	<b>Anhang D: Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens an den G-BA übersandt wurde</b> .....	<b>134</b>
	<b>Anhang E: Beurteilung der Qualität von Evidenzsynthesen</b> .....	<b>136</b>
	<b>Anhang E-1: Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt- Kriterien [47,48]</b> .....	<b>136</b>
	<b>Anhang E-2: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Primärstudien auf Basis von QUADAS-Kriterien</b> .....	<b>137</b>
	<b>Anhang E-3: Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse</b> .....	<b>138</b>
	<b>Anhang E-4: Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt [47,48]</b> .....	<b>139</b>

**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 [18].....	7
Tabelle 3: Anwendung der FDG-PET bei malignen Melanomen. Bewertung durch die 3. Interdisziplinäre Konsensuskonferenz Onko-PET III [27].....	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 .....	40
Tabelle 11: Studienpool zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bei malignem Melanom.....	41
Tabelle 12: Überblick über die in den Meta-Analysen eingeschlossenen Primärstudien (n = 11) zur diagnostischen Güte beim Primärstaging (alphabetisch geordnet)	42
Tabelle 13: Studienpool zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche) .....	43
Tabelle 14: Ergebnisse der Meta-Analysen zur diagnostischen Güte der FDG-PET beim Primärstaging beim malignen Melanom .....	48
Tabelle 15: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Primärstudien.....	55
Tabelle 16: Index- und Referenztest .....	57
Tabelle 17: Eingeschlossene Patienten .....	59
Tabelle 18: Bewertung des Verzerrungspotenzials der diagnostischen Studien.....	62
Tabelle 19: Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse.....	65

Tabelle 20: Ergebnisse der diagnostischen Studien .....	66
Tabelle 21: Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management im Vergleich zur regionalen Lymphknotendissektion.....	73
Tabelle 22: Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management .....	74
Tabelle 23: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studie .....	80
Tabelle 24: Index- und Referenztest .....	80
Tabelle 25: Eingeschlossene Patienten .....	81
Tabelle 26: Verzerrungspotenzial der diagnostischen Studie (Rezidivdiagnostik) .....	82
Tabelle 27: Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse (Rezidivdiagnostik).....	83
Tabelle 28: Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche) .....	84

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung.....	37
Abbildung 2: Subgruppenanalysen von Patienten mit niedriggradigem (AJCC I und II) und hochgradigem (AJCC III und IV) malignem Melanom .....	77
Abbildung 3: Ergebnisse der Studie von Koskivuo et al. 2007 (S. 688).....	86

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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 Hautkrebserkrankungen, 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 krebsbedingten 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 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 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 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  $\leq 1$  mm.

- T2. Tumordicke  $> 1$  mm und  $\leq 2$  mm.
- T3. Tumordicke  $> 2$  mm und  $\leq 4$  mm.
- T4. Tumordicke  $> 4$  mm.

Zusätzlich wird die Ulzeration durch einen nachgestellten Buchstaben angegeben:

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

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

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

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

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

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

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

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

<b>Stadium</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>TNM-Klassifikation</b>
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  $\leq 10$  mm im Durchmesser und  $\leq 2,5$  mm dick.
- T2. Tumor  $> 10$  mm und  $\leq 16$  mm im Durchmesser sowie  $> 2,5$  mm und  $\leq 10$  mm dick.
- T3. Tumor  $> 16$  mm im Durchmesser und / oder  $> 10$  mm dick, aber nicht außerhalb des Augapfels zu finden.
- T4. Tumor  $> 16$  mm im Durchmesser und / oder  $> 10$  mm dick. Tumor ist außerhalb des Augapfels zu finden.

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

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

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

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

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

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

## 1.6 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]

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

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 Großbritannien und Nordirland (United Kingdom) [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 ist<sup>1</sup>. Für Patienten mit einem hochgradigen Melanom im AJCC-Stadium IV ist der zusätzliche Einsatz der PET/CT wahrscheinlich nicht mehr klinisch relevant<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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 Positronenemissionstomographie (PET), auch als Integrationsgerät von PET und Computertomographie (PET/CT), bei 14 verschiedenen Krankheitsbildern beauftragt. Der vorliegende Vorbericht bezieht sich auf den Teilauftrag zu 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 Vorbericht nicht berücksichtigt.

Der dem vorliegenden Vorbericht zu Grunde 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).

Die endgültigen Konkretisierungsunterlagen wurden dem Institut mit dem Schreiben des G-BA vom 11.03.2008 übersandt.

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

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

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

Der vorliegende Vorbericht wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellung-

nahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

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

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

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

## 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 [32]. 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 [33,34]. Fryback und Thornbury haben dazu in ihrer Publikation „The efficacy of diagnostic imaging“ von 1991 [33] 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

	<b>Köbberling et al. [34]</b>	<b>Fryback &amp; Thornbury [33]</b>	<b>Evidenzklassifizierung G-BA [35]</b>
Patientenrelevante Zielgrößen	Phase 4: Wirksamkeit	6. Stufe: Auswirkung auf Systemebene	Evidenzstufe I
		5. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte	
Surrogatzielgröße (Management-änderung)		4. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das therapeutische Denken des Behandelnden	Evidenzstufe II
		3. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das (differenzial-) diagnostische Denken („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 [35]. 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. [34] mit aufgenommen.

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

<b>Evidenzklasse nach G-BA [35]</b>	<b>Kriterien</b>
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 [36]. 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 [36].

#### 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

<b>Einschlusskriterien</b> für Primärstudien zur Evaluierung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens	
E1a	Patienten wie unter 4.1.2.1 beschrieben
E2a	Vergleich von 2 diagnostischen Strategien wie unter 4.1.2.2 beschrieben
E3a	Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten wie unter 4.1.2.3 beschrieben
E4a	Randomisierte kontrollierte Studien (Bei nicht hinreichend auf randomisierten kontrollierten Studien basierender Datenlage werden ggf. prospektive nicht randomisierte kontrollierte Studien [mit und ohne experimentelle Gruppenzuteilung], wie in Abschnitt 4.1.2.4 beschrieben, eingeschlossen.)
E5a	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
E6a	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des STARD-Statements [37], STROBE-Statements [38] oder MOOSE-Statements [39] 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) [40-44].

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. [34])

- 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 [45].

#### **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 [46-48].
- 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

<b>Einschlusskriterien</b> 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 <sup>a</sup>
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des PRISMA-Statements [49] 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)

<b>Einschlusskriterien für Primärstudien zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte</b>	
E1c	Patienten wie in Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben
E2c	Prüftechnologie: Vollring-PET bzw. PET/CT, Evaluierung wie in Abschnitt 4.1.2.2 beschrieben
E3c	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.2.1.3 beschrieben
E4c	Querschnitt- oder prospektiv geplante Kohortenstudien wie in Abschnitt 4.2.1.4 beschrieben
E5c	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E6c	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
E7c	Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nicht abgedeckt
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des STARD-Statements [37], STROBE-Statements [38] oder MOOSE-Statements [39] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

### 4.3 Informationsbeschaffung

#### 4.3.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Suche nach relevanten Publikationen sollte in folgenden Quellen durchgeführt werden:

- 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)

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

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken sollten folgende Quellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Primärstudien und Evidenzsynthesen herangezogen werden:

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

Sollten relevante HTA-Berichte gefunden werden, welche die Einschlusskriterien für Evidenzsynthesen erfüllten, sollten die jeweiligen HTA-Organisationen zu eventuellen Aktualisierungen befragt werden.

#### **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 erhobenen Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision, überprüft.

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

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

##### **A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

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

- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

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

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

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

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

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

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

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 [47,48]. 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 wurde 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 [43]. 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 [52]. 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 [53].

#### **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 [54].

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 [55]. 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 wurde für kontinuierliche Variablen die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges  $g$ , als

Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio und beim Vergleich von Überlebenszeiten anhand des Hazard Ratio durchgeführt. Bei Diagnostikstudien wurde, 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 [56]. In begründeten Ausnahmefällen kamen auch andere Effektmaße zum Einsatz.

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 [57]. 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 [47,48] 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 Änderungen der Methodik**

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

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

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

## 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.

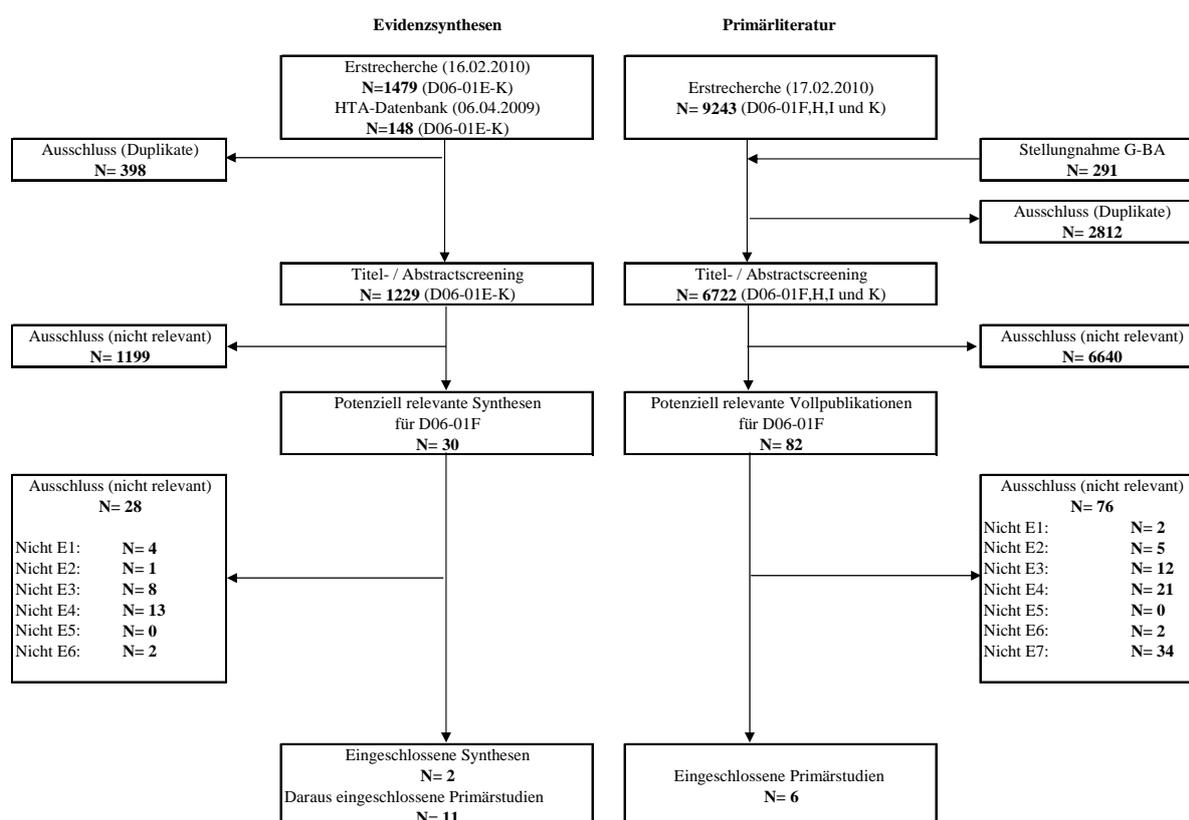


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung

#### 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. 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. Nach

Ausschluss der Duplikate wurden 6722 Referenzen im Rahmen der Primärliteraturrecherche im Titel- und Abstractscreening geprüft.

Insgesamt wurden 6640 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).

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.

Das Volltextscreening der Evidenzsynthesen für das maligne Melanom (D06-01F) lieferte 30 potenziell relevante Referenzen. Eingeschlossen wurden 2 Evidenzsynthesen für die Fragestellung des Primärstaging. Für die Rezidivdiagnostik konnte keine relevante Evidenzsynthese gefunden werden. Aus den beiden Arbeiten 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 [47] 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.

5 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 ergab keine Hinweise auf laufende oder abgeschlossene Studien, die für die Fragestellung des vorliegenden Berichts relevant wären.

### **5.1.2.2 Anfrage an Autoren**

Bezüglich einer Studie [58] wurde eine Autorenanfrage gestellt um konkretere Informationen über den Referenztest zu erhalten. Aufgrund der Antwort der Autoren konnte die Studie 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 <sup>a</sup>	1573	0	0
	2009 <sup>a,b</sup>	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.

### 5.1.3 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 Evidenzsynthesen<sup>3</sup> in der Indikation des Primärstagings, Jiménez-Requena et al. 2010 und Krug et al. 2008 [12,59], 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.	[59]
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) [60-62], 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 [63] 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 während Jiménez-Requena et al. 2010 zusätzlich in Cancerlit recherchierten. Letztere

<sup>3</sup> 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.

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	[64]	X	X
Belhocine et al.	2002	[65]	X	X
Brady et al.	2006	[63]	-	X
Crippa et al.	2000	[66]	X	(X) <sup>b</sup>
Eigtved et al.	2000	[67]	X	X
Fink et al.	2004	[68]	X	X
Hafner et al.	2004	[60]	X	-
Klein et al.	2000	[61]	X	-
Reinhardt et al. <sup>a</sup>	2002	[62]	X	-
Rinne et al.	1998	[69]	(X) <sup>b</sup>	X
Vereccken et al.	2005	[70]	X	X

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

### 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 [71] 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.
Bastiaannet et al. 2009	Bastiaannet E et al. J Clin Oncol 2009; 27(28): 4774-4780.	[72]
Koskivuo et al. 2007	Koskivuo IO et al. Acta Oncol 2007; 46(5):685-690	[71]
Maubec et al. 2007	Maubec E et al. Melanoma Res 2007; 17(3):147-154.	[73]
Singh et al. 2008	Singh B et al. Melanoma Res 2008; 18(5): 346-352.	[74]
Strobel et al. 2007	Strobel K et al. Radiology 2007; 244(2): 566-574.	[58]
Veit-Haibach et al. 2009	Veit-Haibach P et al. Eur J Nucl MedMol Imaging 2009; 36(6):910-918.	[75]

## 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 [76] 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 [59] 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 [62]; 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 diesem Fällen wurden die Primärstudien herangezogen (vgl. Tabelle 12).

Die Meta-Analyse von **Jiménez-Requena et al. 2010** [59] 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 [60] untersuchte neben dem regionalen Primärstaging auch das Vorhandensein von Fernmetastasen (M-Staging). Die Studien von Reinhardt et al. 2002 [62] und Eigtved et al. 2000 [67] 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 Referenztest dienten die Wächterlymphknotenbiopsie und die histopathologische Analyse, in den meisten Fällen in Verbindung mit einer Nachbeobachtungszeit, unterschiedlicher Länge. In 2 Studien [63,69] 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) [47,48]. 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 Nuklear 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 [59] modifizierten die Kriterien aus früheren Meta-Analysen zur PET [77-80]. Krug et al. 2008 [12] verwendeten die QUADAS-Kriterien [42,43]. 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 [60,64,65,67,68,70]. Krug et al. 2008 verwendeten das QUADAS-Instrument. Sie definierten allerdings nicht, ab wann sie Studien als verzerrt einstufen. Lediglich bei der Studie (Fink et

al. 2004 [68]) 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 [64,65,70]) 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, Eigtdved et al. 2000, Hafner et al. 2004, Vereecken et al. 2005 [60,64,67,70]). 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 Metaanalyse berichtet wurden, wurden sie im Rahmen des vorliegenden Berichts nach der Methode von Clopper und Pearson 1934 [81] 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 Jiménez-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 %.

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

Evidenzsynthesen <sup>a</sup>	Referenz	Indikation	Population	Anzahl Pat.	Referenztest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [% (95%-KI)]	Spezifität [% (95%-KI)]
Krug et al. 2008	Acland et al. 2001 [64]	Staging	AJCC-Stadium I-II <sup>c</sup>	50	Wächterlymphknotenbiopsie	0 <sup>c</sup>	14 <sup>c</sup>	7 <sup>c</sup>	29 <sup>c</sup>	0 (0 bis 23,2) <sup>d</sup>	80,6 <sup>d</sup> (64,0 bis 91,8) <sup>d</sup>
	Belhocine et al. 2002 [65]	Staging	AJCC-Stadium I-II	21	Wächterlymphknotenbiopsie	1 <sup>c</sup>	5 <sup>c</sup>	1 <sup>c</sup>	14 <sup>d</sup>	16,7 <sup>d</sup> (0,4 bis 64,1) <sup>d</sup>	93,3 <sup>d</sup> (68,1 bis 99,8) <sup>d</sup>
	Brady et al. 2006 [63]	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 [67]	Staging	AJCC-Stadium II-III <sup>c</sup>	38	Histopathologische Analyse	28	1	4	5	97 (82 bis 100)	56 (21 bis 86)
	Fink et al. 2004 [68]	Staging	AJCC-Stadium I-II	48	Wächterlymphknotenbiopsie	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)

Evidenzsynthesen <sup>a</sup>	Referenz	Indikation	Population	Anzahl Pat.	Referenztest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität (in %)	Spezifität (in %)
Krug et al. 2008	Rinne et al. 1998 [69]	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 [70]	Staging	AJCC-Stadien I-III <sup>c</sup>	43	Wächterlymphknotenbiopsie	4 <sup>c</sup>	6 <sup>c</sup>	27 <sup>c</sup>	6 <sup>c</sup>	40,0 <sup>d</sup> (12,2 bis 73,8) <sup>d</sup>	18,2 <sup>d</sup> (7,0 bis 35,5) <sup>d</sup>
Jiménez-Requena et al., 2010	Acland et al. 2001 [64] <sup>b</sup>	Staging	AJCC-Stadium I-II <sup>c</sup>	50	Wächterlymphknotenbiopsie und klinische Nachbeobachtung 13 Monate	0 <sup>c</sup>	14 <sup>c</sup>	7 <sup>c</sup>	29 <sup>d</sup>	0 <sup>d</sup> (0 bis 23,2) <sup>d</sup>	80,6 <sup>d</sup> (64,0 bis 91,8) <sup>d</sup>
	Belhocine et al. 2002 [65] <sup>b</sup>	Staging	AJCC-Stadium I-II	21	Wächterlymphknotenbiopsie und klinische Nachbeobachtung 12 Monate	1 <sup>c</sup>	5 <sup>c</sup>	1 <sup>c</sup>	14 <sup>d</sup>	16,7 <sup>d</sup> (0,4 bis 64,1) <sup>d</sup>	93,3 <sup>d</sup> (68,1 bis 99,8) <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

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

Evidenzsynthesen <sup>a</sup>	Referenz	Indikation	Population	Anzahl Pat.	Referenztest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität (in %)	Spezifität (in %)
Jiménez-Requena et al., 2010	Crippa et al. 2000 [66]	Erkennung von Lymphknotenmetastasen	k. A.	38	Lymphknotenresektion und Histopathologie	17	2	3	16	90 (66,9 bis 98,7) <sup>d</sup>	84 (60,4 bis 96,6) <sup>d</sup>
	Eigtved et al. 2000 [67] <sup>b</sup>	Staging <sup>c</sup>	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) <sup>d</sup>	56 (21,2 bis 86,3) <sup>d</sup>
	Fink et al. 2004 [68] <sup>b</sup>	Staging	AJCC-Stadium I-II	48	Wächterlymphknotenbiopsie und klinische Nachbeobachtung 12 Monate	1	7	0	40	13 (0,3 bis 52,7) <sup>d</sup>	100 (91,2 bis 100) <sup>d</sup>
Jiménez-Requena et al., 2010	Hafner et al. 2004 [60]	Erkennung von Fernmetastasen	AJCC-Stadium II-IVc	100	Histopathologie und klinische Nachbeobachtung 6 und 12 Monate	0	0	2	98	-	98 d (93,0 bis 99,8) <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

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

Evidenzsynthesen <sup>a</sup>	Referenz	Indikation	Population	Anzahl Pat.	Referenztest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität (in %)	Spezifität (in %)
Jiménez-Requena et al., 2010	Hafner et al. 2004 [60]	Staging	AJCC-Stadium II-IV	100	Wächterlymphknotenbiopsie und klinische Nachbeobachtung 6 und 12 Monate	2	24	0	74	8 (0,9 bis 25,1) <sup>d</sup>	100 (95,1 bis 100) <sup>d</sup>
	Klein et al. 2000 [61]	Staging	AJCC-Stadium I-II	17	Wächterlymphknotenbiopsie und klinische Nachbeobachtung bis zu 22 Monate	2	1	0	14	67 (9,4 bis 99,2) <sup>d</sup>	100 (76,8 bis 100) <sup>d</sup>
	Reinhardt et al. 2002 [62]	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) <sup>d</sup>	98 (87,4 bis 99,9) <sup>d</sup>
	Verbeeck et al. 2005 [70] <sup>b</sup>	Staging <sup>c</sup>	AJCC-Stadium I-III <sup>c</sup>	43	Wächterlymphknotenbiopsie und klinische Nachbeobachtung 6 Monate	4 <sup>c</sup>	6 <sup>c</sup>	27 <sup>c</sup>	6 <sup>c</sup>	40,0 d (12,2 bis 73,8) <sup>d</sup>	18,2 d (7,0 bis 35,5) <sup>d</sup>

a: In allen in dieser Tabelle aufgeführten Studien wurde die FDG-PET als Indextest verwendet  
b: Bereits in der Meta-Analyse von Krug et al. 2008 enthalten  
c: Angaben stammen aus der Primärstudie  
d: Eigene Berechnung

### **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 lediglich 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:

#### **Bastiaanet et al. 2009 [72]**

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 [72] 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 [73]**

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 Disektion wurde nicht berichtet. Die mittlere Zeit der Nachbeobachtung betrug 11 Monate (Spannweite 2-19 Monate).

**Singh et al. 2008 [74]**

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 [58]**

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 [75]**

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 <sup>a</sup>	Verzerrungspotenzial
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
Singh 2008	Diagnostische Kohortenstudie Keine Angaben zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum Deutschland	Untersuchung der FDG-PET/CT als Ergänzung des „lymphatic mapping“ <sup>b</sup> 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

(Fortsetzung)

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

Studie	Studiendesign	Studienziel	Zielkriterium	Evidenzstufe <sup>a</sup>	Verzerrungspotenzial
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

AJCC = American Joint Committee on Cancer; CT = Computertomographie; FDG = 18Fluorodeoxyglukose; PET = Positronenemissionstomographie  
a: entspricht der Evidenzstufe des G-BA  
b: Der Begriff „lymphatic mapping“ wird auch im Deutschen verwendet.

Tabelle 16: Index- und Referenztest

Studie	Indextest	Referenztest
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<sup>a</sup> (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>	Zytologie bzw. Histopathologie und/oder klinische Nachbeobachtung über mindestens 6 Monate
Maubec et al. 2007	<p>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.</p> <p>Keine Angaben zur Expertise der Untersucher oder zur Konsensusfindung.</p>	Wächterlymphknotenbiopsie, RLND mit nachfolgender Beurteilung nach den Methoden der EORTC <sup>b</sup> oder klinische Nachbeobachtung von 2 bis 19 Monaten (durchschnittliche Länge 11 Monate)
Singh et al. 2008	<p>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.</p>	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 &gt; 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= <sup>18</sup>Fluordeoxyglukose; GE= General Electric; i. v. = intravenös; kg= Kilogramm; KG= Körpergewicht; LSO= Lutetiumoxyorthosilizat; MBq = Megabecquerel; PET = Positronenemissionstomographie; RLND= radical lymph node dissection (=radikale Lymphknotendisektion); SUV = standardized uptake value</p> <p>a: in einem Zentrum wurde ein integriertes PET/CT Gerät verwendet. Im Rahmen der Studie wurden allerdings nur die PET-Bilder ausgewertet.</p> <p>b: Siehe dazu Cook et al. 2003 [82]</p>		

Tabelle 17: Eingeschlossene Patienten

<b>Studie</b>	<b>Eingeschlossene Patienten</b>	<b>Geschlecht (männlich, weiblich)</b>	<b>Alter in Jahren (Mittelwert; Median Spannweite)</b>	<b>Diagnose</b>
Basti- aannet et al. 2009	251 Patienten mit Melanomen und tastbaren und histologisch / zytologisch nachgewiesenen Lymph- knotenmetastasen	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 <sup>b</sup> ; AJCC- Stadium I bis IV	27, 29	63,5.; 62; 23 bis 86 Jahre	Klinischer Status <sup>c</sup> : 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;  a: Ein Patient konnte nicht bewertet werden, sodass 38 Patienten in die Analyse eingeschlossen wurden;  b: Ursprünglich wurden 74 Personen eingeschlossen. 18 Patienten, von denen nicht alle Daten der Nachbeobachtung vorlagen („lost to follow-up“), blieben jedoch letztlich unberücksichtigt;  c: Basierend auf dem Referenzstandard, der Ergebnisse der klinischen Nachbeobachtung einschließt.</p>				

### 5.3.2.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials

3 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 <sup>a</sup>	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
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.

**Bastiaanet et al. 2009 [72]**

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 [73]**

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 [74]**

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 [58]**

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 lediglich 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 [75]**

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 fanden sich in den eingeschlossenen Studien keine Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
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 [81] berechnet.

In den 5 Studien wurden 9 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 = 94 %).

Tabelle 20: Ergebnisse der diagnostischen Studien

Studie	n <sup>a</sup>	Indikation	Indextest	Trennwerte (Definition Indextest positiv)	Referenztest	Trennwerte (Definition Ref.test negativ)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [% (95%-KI)]	Spezifität [% (95%-KI)]
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 <sup>b</sup> (76,5 bis 92,8) <sup>b</sup>	93,6 <sup>b</sup> (88,8 bis 96,8) <sup>b</sup>
		Erkennung von Fernmetastasen	CT	k. A.		k. A.	61	17	11	162 <sup>b</sup>	78,2 <sup>b</sup> (67,4 bis 86,8) <sup>b</sup>	93,6 <sup>b</sup> (88,9 bis 96,8) <sup>b</sup>
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”	Wächterlymphknoten-Biopsie (RLND) mit nachfolgender Beurteilung nach den Methoden der EORTC* oder klinische Nachbeobachtung.	Nach Methoden der EORTC <sup>c</sup>	1 <sup>b</sup>	5 <sup>b</sup>	5	14	17 (0,4 <sup>b</sup> bis 64)	74 (49 bis 91)

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Fortsetzung)

Studie	n	Indikation	Indextest	Trennwerte (Definition Indextest positiv)	Referenztest	Trennwerte (Definition Ref.test negativ)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [% (95%- KI)]	Spezifität [% (95%- KI)]
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 Wächterlymphknoten-Biopsie und nachfolgende histologische Auswertung	k. A.	2	12	2	36	14,3 (2,5 bis 44) <sup>b</sup>	94,7 (81 bis 99)
	12	Erkennung von Lymphknotenmetastasen (N-Staging) (Subgruppe von Patienten mit Dicke des Primärtumors > 4 mm [T4])					2 <sup>b</sup>	5 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	5 <sup>b</sup>	29 (5 bis 70)	100 (46 bis 100)
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 Nachbeobachtung	k. A.	45	8	3	68	85 (72,4 bis 93,3) <sup>b</sup>	96 (88,1 bis 99,1) <sup>b</sup>
	124	Erkennung von Metastasen	FDG-PET/CT und ggf. gesonderte CT				52	1	4	67	98 (89,9 bis 100) <sup>b</sup>	94 (86,2 bis 98,4) <sup>b</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Fortsetzung)

Studie	n	Indikation	Indextest	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 regionalen Lymphknotenmetastasen	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 Nachbeobachtung	k. A.	5 <sup>b</sup>	8	0	43 <sup>b</sup>	38,5 (14 bis 68)	100 (92 bis 100)
Veit-Haibach et al. 2009	56	Erkennung von regionalen Lymphknotenmetastasen	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 Nachbeobachtung	k. A.	5 <sup>b</sup>	8	0	43 <sup>b</sup>	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 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 <sup>b,d</sup>	10	0	43 <sup>b,d</sup>	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 <sup>b</sup>	7	3	41 <sup>b</sup>	41,7 (15 bis 72)	93,2 (81 bis 99)

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Fortsetzung)

Studie	n	Indikation	Indextest	Trennwerte (Definition Indextest positiv)	Referenztest	Trennwerte (Definition Referenztest 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 <sup>b</sup>	8	4	40 <sup>b</sup>	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 Luftröhrengabelung, sonst > 1 cm). Zentrale Nekrose des LK wurde unabhängig als Hinweis auf Malignität gewertet. Benigne= alle übrigen	Histologie oder klinische Nachbeobachtung	k.A	3 <sup>b,d</sup>	9	3	41 <sup>b,d</sup>	25,0 (5 bis 57)	93,2 (81 bis 99)

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergebnisse der diagnostischen Studien (Fortsetzung)

Studie	n	Indikation	Indextest	Trennwerte (Definition Indextest positiv)	Referenztest	Trennwerte (Definition Referenztest negativ)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [% (95%-KI)]	Spezifität [% (95%-KI)]
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 Luftröhrengabelung, sonst > 1 cm). Zentrale Nekrose des LK wurde unabhängig als Hinweis auf Malignität gewertet. Benigne= alle übrigen	Histologie oder klinische Nachbeobachtung	k.A	3 <sup>b, d</sup>	9	3	41 <sup>b, d</sup>	25,0 (5 bis 57)	93,2 (81 bis 99)

CT= Computertomographie; EORTC= European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FDG= <sup>18</sup>Fluorodeoxyglukose; 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 [82]

d: In Tabelle 3 dieser Studie wird lediglich 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 von Bastiaannet et al. 2009 [72] 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.

Desweiteren wurde lediglich 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, 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 <sup>a</sup>	Patienten mit Management-änderung pro Indextest: n (%)	Angaben zur Managementänderung
Bastiaannet et al. 2009	Primärstaging	Nur FDG-PET	48/ 251 (19,1%)	8 (3,2% )	k.A.
		Nur CT		2 (0,8% )	k.A.
		FDG-PET+CT <sup>a</sup>		38 (15,1% )	k.A.
CT = Computertomographie, FDG = <sup>18</sup> Fluorodeoxyglukose, k. A. = Keine Angabe(n); 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

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 = <sup>18</sup> 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.

In der nachfolgenden Abbildung wird eine Subgruppenanalyse dargestellt. Es wurden die Ergebnisse zu Patienten mit einem niedriggradigen (AJCC-Stadium I und II) und einem höhergradigen malignen Melanom (AJCC-Stadium III und IV) 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 [67] dieses Patientenspektrum untersuchte.

In 4 der 6 Studien, die Patienten mit einem niedriggradigen Melanom (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 %. Ausreißer stellen die Ergebnisse von Fink et al. 2004 ( $Sp = 100\%$ ) und Klein et al. 2000 ( $Sp = 100\%$ ) dar. Auch hier sind die extrem positiven Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die sehr niedrigen Fallzahlen mit positiven PET-Befunden zurückzuführen. 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 3 Studien, die Patienten mit einem hochgradigen Melanom (AJCC III und IV) untersucht hatten, hat die PET bzw. PET/CT eine Sensitivität von 68 % bis 86 % und eine Spezifität von 92 % bis 96 %.

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

Bis auf 2 Studien (Sigh et al. 2008 und Strobel et al. 2007) wurden in allen Studien dieser Auswertung nicht-integrierte PET-Geräte verwendet. Eine Tendenz der diagnostischen Güte in Abhängigkeit von der eingesetzten Technologie (PET oder PET/CT) ist daher aus diesen Analysen nicht ableitbar.

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 Ausreißer in der Gruppe der niedriggradigen Melanome lassen sich diese Ergebnisse jedoch nur schwerlich interpretieren. Ähnlich verhält es sich mit den beiden Studien bei höhergradigen Melanomen (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 und inkonsistente Ergebnisse im Vergleich zur Studie mit hohem Verzerrungspotenzial. Auch hier kann daher kein Trend der diagnostischen Güte in Abhängigkeit von der Studienqualität festgestellt werden.

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

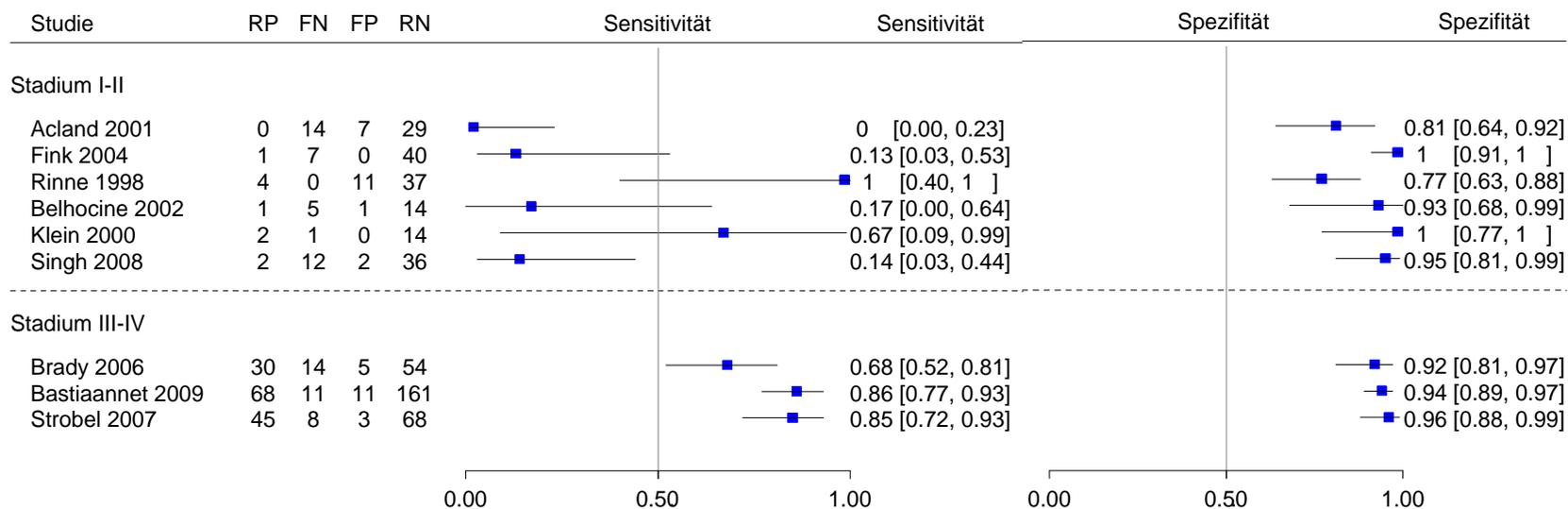


Abbildung 2: Subgruppenanalysen von Patienten mit niedriggradigem (AJCC I und II) und hochgradigem (AJCC III und IV) malignem Melanom

### **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 [72,75] beschrieben. Die Werte für Sensitivität und Spezifität sind Tabelle 20 zu entnehmen.

Die Studie von Veit-Haibach et al. 2009 [75] 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. Auch hier waren die Ergebnisse der beiden Technologien sehr ähnlich.

## **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 [71] 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 <sup>a</sup>	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 = <sup>18</sup> 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 = <sup>18</sup> Fluordeoxyglukose; GE= General Electric; i. v. = intravenös; MBq = Megabecquerel; PET = Positronenemissionstomographie; USA = Vereinigte Staaten von Amerika		

Tabelle 25: Eingeschlossene Patienten

Studie	Eingeschlossene Patienten	Geschlecht (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 <sup>a</sup> 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 - 13 Lokalisation: Rumpf: 15 Patienten; obere Extremitäten: 6; untere Extremitäten: 5; Kopf und Hals: 3; Vulva: 1.	Bei allen Patienten wurde „lymphatic mapping“ <sup>b</sup> und eine Wächterlymphknotenbiopsie (RLND) durchgeführt. 15 Patienten erhielten eine RLND nach Diagnose von Lymphknotenmetastasen. Kein Patient erhielt eine adjuvante Therapie nach der Operation.

AJCC= American Joint Committee on Cancer; k. A.= keine Angabe; m= männlich; n= Anzahl; RLND= radical lymph node dissection (= radikale Lymphknotendissektion); w= weiblich

a: Zeitraum bis zur PET-Messung, möglicherweise waren die Patienten schon früher für die Studie aufgenommen worden.

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.

### 5.4.2.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials

Die eingeschlossene Arbeit von Koskivuo et al. 2007 [71] wurde in die Kategorie „niedriges Verzerrungspotenzial“ eingestuft. Folgende Gründe waren für diese Bewertung ausschlaggebend: In der Studie fehlen lediglich 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 <b>F1:</b> Beschreibung des Referenztests, <b>F2:</b> Zeitspanne zwischen Index und Referenztest, <b>F3:</b> Interdependenz der Tests, <b>F4:</b> Parziale Verifikation, <b>F5:</b> differenzielle Verifikation, <b>F6:</b> Incorporation Bias, <b>F7:</b> Verblindung bei Interpretation der Testergebnisse, <b>F8:</b> Intention To Diagnose-/Intention To Screen–Analyse <b>F9:</b> Ergebnisunabhängige Berichterstattung, <b>F10:</b> 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; Nein: Es liegt ein Anhaltspunkt für eine Nichtübertragbarkeit vor; Unklar: es fehlen Informationen, um die Übertragbarkeit einzuschätzen</p> <p><b>F1:</b> Repräsentativität Patientenspektrum, <b>F2:</b> Übertragbarkeit Index- und Referenztest, <b>F3:</b> Übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation, <b>F4:</b> Übertragbare Hintergrundinformation, <b>F5:</b> Technologische Entwicklung, <b>F6:</b> Untersuchervariation, <b>F7:</b> 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) <sup>a</sup>	95,7 (78,1 bis 99,9) <sup>a</sup>

FDG= <sup>18</sup>Fluordeoxyglukose; 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.

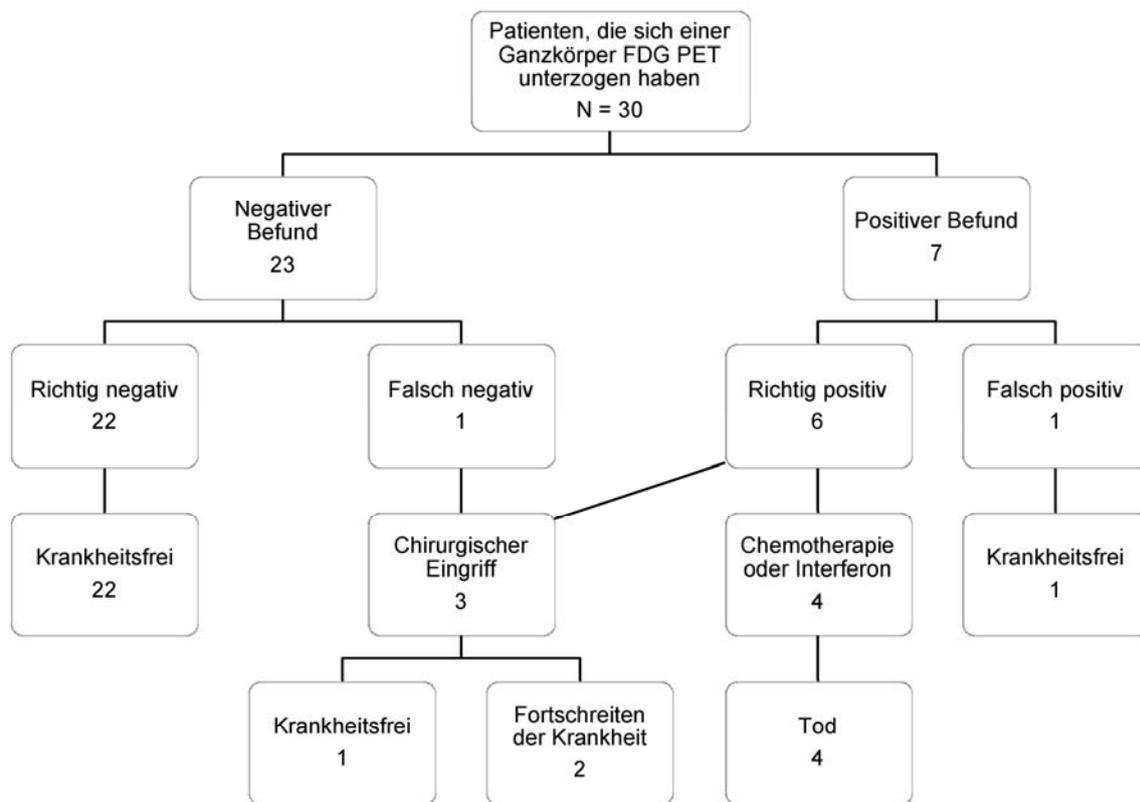


Abbildung 3: Ergebnisse der Studie von Koskivuo et al. 2007 (S. 688)

## 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 5 Studien eingeschlossen werden. 4 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 5 im Rahmen der Ergänzungsrecherche eingeschlossenen Studien zum Primärstaging wurden 2 mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet.

Die Sensitivität und Spezifität 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; 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.

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 niedriggradigen Melanom (AJCC Stadium I und II) und Patienten mit einem hochgradigen Melanom (AJCC Stadium III und IV). In 4 Studien, in denen Patienten mit einem niedriggradigen Melanom (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 3 Studien, die Patienten mit hochgradigen Melanomen (AJCC III und IV) untersucht hatten, erreichte die PET bzw. PET/CT eine Sensitivität von 68 % bis 86 % und eine Spezifität von 92 % bis 96 %.

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 konnten keine Studie gefunden und deshalb keine Aussagen 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 [47,48] wurde zunächst auch die Meta-Analyse von Mijnhout et al. 2001 [76] 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. Im Fall, dass keine Adjustierung vorliegt, erweckt die scheinbar deutlich größere Stichprobe derartiger Studien den Eindruck einer (in Wirklichkeit unzutreffenden) größeren Genauigkeit der Schätzung [83].

Obwohl die beiden eingeschlossenen Meta-Analysen alle nach Oxman und Guyatt 1991 [47,48] 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 Qualitätssinstrumente 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, in welchen Items die Studien verzerrt waren. Da das QUADAS Instrument die externe und interne Validität nicht trennt, konnte aufgrund der Scoreangabe nicht nachvollzogen werden, ob Studien als 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 [70] lag diese bei 6 Monaten oder bei Reinhardt et al. 2002 [62]  $\geq 6$  Monate, in anderen Studien bei 12 Monaten oder deutlich länger (48 Monate bei Eigtved et al. 2000 [67]). 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 4 der 5 Studien integrierte PET/CT Geräte verwendeten (Maubec et al. 2007, Singh et al. 2008, Strobel et al. 2007 und Veit-Haibach et al. 2009).

## **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: [60,63,72]). 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 [60,61,68,74,75] wurde eine Spezifität von 100 % berichtet. Dies bedeutet, dass die PET keine falsch positiven Resultate fand. Diese Spezifität steht im Widerspruch zu den bekannten Ursachen für falsch positive PET-Befunde (wie Entzündungen, Infektionen oder Gewebearten mit hohem physiologischem Uptake). Dieser Schätzer der Spezifität würde nahelegen, dass keine der bekannten Ursachen für falsch-positive Diagnosen vorlag. Viel eher ist davon auszugehen, dass bei den geringen Anzahlen positiver PET-Befunde in diesen Studien die Tatsache, dass hier keine falsch-positiven Ergebnisse vorlagen, auch auf Zufall beruhen könnte.

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. Allerdings ließen sich aufgrund von unzureichenden Daten keine Aussagen darüber machen, welche Technologie bei welcher Fragestellung geeigneter sein könnte.

In 3 der eingeschlossenen Primärstudien (Bastiaannet et al. 2009, Veit-Haibach et al. 2009, Koskivuo et al. 2007) [71,72,75] 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 3 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 die Autoren 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 [84].

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

Im Rahmen der Ergänzungsrecherche fanden sich nur 2 Studien [72,75], die einen direkten Vergleich der PET bzw. PET/CT mit der Vergleichstechnologie CT beim Primärstaging berichteten. In den eingeschlossenen Meta-Analysen [12,59] 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 [72,75] 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 %. Hier war die PET statistisch signifikant besser. Aus diesen beiden Studien lässt sich keine Tendenz zu höheren Detektionsraten der PET 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 niedriggradigen oder nur Patienten mit hochgradigen Melanomen untersucht wurden. Studien, in denen keine separaten Daten der beiden Subgruppen berichtet wurden, wurden nicht in die Analyse einbezogen. Die FDG-PET hatte eine Sensitivität von 68 % bis 86 % und Spezifität von 92 % bis 96 % bei Patienten mit einem hochgradigen Melanom (AJCC-Stadium III und IV). Im Gegensatz dazu hatte die FDG-PET bei Patienten mit einem niedriggradigen Melanom (AJCC-Stadium I und II) 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 [61,69] bildeten in der Gruppe der niedriggradigen Melanome 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, die in diesen Bericht nicht eingeschlossen werden konnte [76]. 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.

## **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 evaluiert. Es 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 hochgradigen Melanom (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) darstellten. 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 (AJCCIII und IV) einig: Das Europäische Dermatologie Forum stellt in ihrer 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 Staging. Bevor mit einer lokalen chirurgischen Behandlung begonnen würde, wäre 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 können [19]. Diese Empfehlungen basieren allerdings nicht auf publizierten Primärstudien. Die

Société Francaise de Dermatologie unterstützt diese Empfehlung, basiert jedoch ihrerseits auch nur auf Expertenmeinung [85].

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 [69,86-91].

Diese Arbeiten berichteten Sensitivitäten von 72 % bis 100 % und Spezifitäten von 83 % bis 94 %. Eine dieser Arbeiten (Rinne et al. 1998) [69] wurde in den vorliegenden Bericht eingeschlossen. Die Arbeiten von Blessing et al. 1995 und Hsueh et al. 1998 [86,88] 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 [87,89-91] wurden ebenfalls nicht in den vorliegenden Bericht eingeschlossen, da für sie keine patientenbasierten Daten zur diagnostischen Güte in den eingeschlossene Evidenzsynthese vorlagen. Vier der zitierten Arbeiten berichten läsionsbasierte bzw. auf PET-Aufnahmen basierte Ergebnisse. Diese sind jedoch, wie bereits im Abschnitt 4.2.1.3 beschrieben, mit einer tendenziellen Überschätzung der diagnostischen Güte behaftet. Aussagen zum patientenrelevanten Nutzen finden sich auch in diesen Studien keine.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Mehrheit der internationalen Empfehlungen auf Expertenmeinungen und nicht auf klinischer Evidenz 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 getroffen. Dazu fehlen aktuell methodisch verlässliche und ausreichend große Studien.

#### **6.4 Strahlenschutzüberlegungen**

Ein wichtiger Aspekt der PET-Diagnostik ist die Strahlenbelastung. 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. Wenn also diese Studien nicht vorliegen, ist die Aussage, dass die PET mit weniger Strahlenbelastung einhergeht, als beispielsweise die CT, nicht hilfreich.

## 7 Fazit

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

Die 16 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 eine 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.

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

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, Suciu 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](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](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](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](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](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](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](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](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](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. How to read clinical journals; II: to learn about a diagnostic test. *Can Med Assoc J* 1981; 124(6): 703-710.
33. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991; 11(2): 88-94.
34. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 18.04.2006 [Zugriff: 22.08.2007]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-83/VerfO\\_2006-04-18.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-83/VerfO_2006-04-18.pdf).

36. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Kirby AM, George MN. The role of FDG PET in the management of lymphoma: practical guidelines. *Nucl Med Commun* 2007; 28(5): 355-357.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. *Biostatistics* 2001; 2(3): 249-260.
46. Jadad AR, Murray WE. *Randomized controlled trials: questions, answers and musings*. Malden: Blackwell; 2007.
47. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.

48. 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.
49. 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.
50. Hayden JA, Cote P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med* 2006; 144(6): 427-437.
51. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ* 2001; 323(7306): 224-228.
52. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
53. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
54. Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *CMAJ* 1997; 156(10): 1411-1416.
55. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
56. 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.
57. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
58. 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.
59. Jimenez-Requena F, Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gambhir SS, Schwimmer J, Perez-Vazquez JM et al. Meta-analysis of the performance of <sup>18</sup>F-FDG PET in cutaneous melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(2): 284-300.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.

72. Bastiaannet E, Wobbes T, Hoekstra OS, Van der Jagt EJ, Brouwers AH, Koelemij R et al. Prospective comparison of [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in patients with melanoma with palpable lymph node metastases: diagnostic accuracy and impact on treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4774-4780.
73. Maubec E, Lumbroso J, Masson F, Suciu 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.
74. 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.
75. 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.
76. Mijnhout GS, Hoekstra OS, Van Tulder MW, Teule GJ, Deville WL. Systematic review of the diagnostic accuracy of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients. *Cancer* 2001; 91(8): 1530-1542.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika* 1934; 26(4): 404-413.
82. 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.

83. Altman DG, Bland JM. Statistics notes: units of analysis. *BMJ* 1997; 314(7098): 1874.
84. Garbe C, Schadendorf D. Malignes Melanom: neue Daten und Konzepte zur Nachsorge. *Dtsch Arztebl* 2003; 100(26): A1804-A1808.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. Macfarlane DJ, Sondak V, Johnson T, Wahl RL. Prospective evaluation of 2-[<sup>18</sup>F]-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.
90. 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.
91. 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.
92. 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. The Cochrane Library****Suchoberfläche: Ovid**

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

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

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

#	Searches
39	((muscle* or muscul* or vascular* or perivascular*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
40	((bone* or skeletal*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or metas*)).ab,ti.
41	(bone* adj6 (cyst* or lymphoma*)).ab,ti.
42	(fibrous adj3 (tumor* or tumour*)).ab,ti.
43	((femoral* or jaw* or nose* or orbital* or skull* or spinal* or mandib* or maxilla* or palatal* or palate* or paravertebral*) adj3 (mass* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or metas*)).ab,ti.
44	((Erdheim-Chester or Adenomatous or Beckwith-Wiedemann or McCune-Albright or Retinoblastoma or Rothmund-Thomson or Werner) adj3 (polyposis or syndrom*)).ab,ti.
45	or/24-44
46	Positron-Emission Tomography/
47	Fluorodeoxyglucose F18/du
48	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
49	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
50	or/46-49
51	and/6,50 [malignes Melanom]
52	and/17,50 [Oesophaguskarzinom]
53	and/23,50 [Ovarialkarzinom]
54	and/45,50 [Knochen- und Weichteiltumor]
55	or/51-54

## 2. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1980 to 2010 February 16

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

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

#	Searches
41	((bone* or skeletal*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or metas*)).ab,ti.
42	(bone* adj6 (cyst* or lymphoma*)).ab,ti.
43	(fibrous adj3 (tumor* or tumour*)).ab,ti.
44	((femoral* or jaw* or nose* or orbital* or skull* or spinal* or mandib* or maxilla* or palatal* or palate* or paravertebral*) adj3 (mass* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or metas*)).ab,ti.
45	((Erdheim-Chester or Adenomatous or Beckwith-Wiedemann or McCune-Albright or Retinoblastoma or Rothmund-Thomson or Werner) adj3 (polyposis or syndrom*)).ab,ti.
46	or/24-45
47	positron emission tomography/
48	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
49	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
50	or/47-49
51	and/6,50 [malignes Melanom]
52	and/17,50 [Oesophaguskarzinom]
53	and/23,50 [Ovarialkarzinom]
54	and/46,50 [Knochen- u Weichteiltumor]
55	or/51-54 [gesamt]

### 3. MEDLINE

#### Suchoberfläche: Ovid

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

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

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

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

#	Searches
47	Fluorodeoxyglucose F18/du
48	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
49	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
50	or/46-49
51	and/6,50 [malignes Melanoma]
52	and/17,50 [Oesophaguskarzinom]
53	and/23,50 [Ovarialkarzinom]
54	and/45,50 [Knochen und Weichteiltumor]
55	or/51-54
56	animals/ not (animals/ and humans/)
57	55 not 56 [gesamt]
58	<i>[Abgleich mit Referenzen aus Pubmed]</i>
59	57 not 58

#### 4. Pubmed

##### Suchoberfläche: NLM

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

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

Search	Most Recent Queries
	Lymphangiomyomatosis*[TIAB] OR Osteofibrous*[TIAB] OR Angiomyoma*[TIAB] OR Angiomyolipoma*[TIAB]
#23	Search Schwannoma[TIAB] OR Histiocytosis[TIAB] OR Histiocytoma*[TIAB]
#24	Search soft[TIAB] AND tissue[TIAB] AND (mass*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB])
#25	Search (muscle*[TIAB] OR muscul*[TIAB] OR vascular*[TIAB] OR perivascular*[TIAB]) AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB])
#26	Search (bone*[TIAB] OR skeletal*[TIAB]) AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR metas*[TIAB])
#27	Search fibrous[TIAB] AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB])
#28	Search (femoral*[TIAB] OR jaw*[TIAB] OR nose*[TIAB] OR orbital*[TIAB] OR skull*[TIAB] OR spinal*[TIAB] OR mandib*[TIAB] OR maxilla*[TIAB] OR palatal*[TIAB] OR palate*[TIAB] OR paravertebral*[TIAB]) AND (mass*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR metas*[TIAB])
#29	Search (Erdheim-Chester[TIAB] OR Adenomatous[TIAB] OR Beckwith-Wiedemann[TIAB] OR McCune-Albright[TIAB] OR Retinoblastoma[TIAB] OR Rothmund-Thomson[TIAB] OR Werner[TIAB]) AND (polyposis[TIAB] OR syndrom*[TIAB])
#30	Search (Giant Cell*[TIAB] OR Plasma Cell*[TIAB] OR Fibroepithelial*[TIAB] OR Brenner[TIAB] OR Granular Cell*[TIAB] OR Myofibroblasti*[TIAB] OR Osseous*[TIAB] OR Ossifying[TIAB] OR Fibrohistiocy*[TIAB] OR Glomus*[TIAB] OR Angiectatic*[TIAB] OR Fibromyxoid[TIAB] OR Rhabdoid[TIAB] OR Neuroectodermal[TIAB]) AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR granulom*[TIAB] OR histiocytoma*[TIAB] OR myeloma*[TIAB])
#31	Search bone* [TIAB] AND (cyst*[TIAB] OR lymphoma*[TIAB])
#32	Search #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31
#33	Search pet[TIAB] OR petscan*[TIAB] OR positron[TIAB]
#34	Search (pet*[TIAB] OR tracer*[TIAB]) and (deoxy*[TIAB] OR de oxy*[TIAB] OR fluor*[TIAB] OR fdg*[TIAB] OR amino*[TIAB])
#35	Search #33 OR #34
#36	Search in process[sb] OR publisher[sb]
#37	Search #5 AND #35 AND #36

Search	Most Recent Queries
#38	Search #11 AND #35 AND #36
#39	Search #14 AND #35 AND #36
#40	Search #32 AND #35 AND #36
#41	Search #37 OR #38 OR #39 OR #40

## Evidenzsynthesen1. Cochrane Library

### Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

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

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

### Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews

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

- Health Technology Assessment Database

ID	Search
#13	MeSH descriptor Fluorodeoxyglucose F18 explode all trees with qualifier: DU
#14	MeSH descriptor Tomography, Emission-Computed explode all trees
#15	MeSH descriptor Positron-Emission Tomography explode all trees
#16	(pet or petscan or (positron and emission) or (Positron and tomography)):ti,ab
#17	pet* and (deoxy* or fluor* or 18fluor* or fdg* or 18fdg* or fludeoxy*):ti,ab
#18	(#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)
#19	(#18)

## 2. Embase

### Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1980 to 2010 February 12

Der SR-Filter beruht auf: Wong 2006 [92] (High specificity strategies)

#	Searches
1	positron emission tomography/
2	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
3	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)):ab,ti.
4	or/1-3
5	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
6	4 and 5

## 3. Medline

### Suchoberfläche: Ovid

Der SR-Filter beruht auf Wong 2006 [92] (High specificity strategies)

#	Searches
1	Positron-Emission Tomography/
2	Fluorodeoxyglucose F18/du
3	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
4	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)):ab,ti.

5	or/1-4
6	cochrane database of systematic reviews.jn.
7	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
8	meta analysis.pt.
9	or/6-8
10	and/5,9
11	animals/ not (animals/ and humans/)
12	10 not 11
13	<i>[Abgleich mit Referenzen aus Pubmed]</i>
14	12 not 13

#### 4. Pubmed

##### Suchoberfläche: NLM

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

**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](http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/11PEToncologia.pdf). – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
2. Bourguet P. Standards, options and recommendations 2002 for the use of positron emission tomography with [18F]-FDG (PET-FDG in cancerology (integral connection) [Französisch]. Bull Cancer (Paris) 2003; 90(Spec No): S5-S17. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
3. Bradbury I, Bonell E, Boynton J, Cummins E, Facey K, Iqbal K et al. Positron emission tomography (PET) imaging in cancer management. Glasgow: Health Technology Board for Scotland; 2002. URL: [http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/pet\\_full\\_report.doc](http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/pet_full_report.doc). – **Ausschlussgrund: E1** (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)
4. Cuerva Carvajal A, Villegas Portero R. Positron Emission Tomography combined with Magnetic Resonance (PET/RM). Sevilla: Andalusian Agency for Health Technology Assessment; 2006. URL: [http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/164/2006\\_AETSA\\_F6\\_PETRM.pdf](http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/164/2006_AETSA_F6_PETRM.pdf). – **Ausschlussgrund: E2** (Keine Prüfung der PET bzw. PET/CT)
5. Department of Science and Technology - Brazilian Health Technology Assessment General Coordination. 18-FDG positron emission tomography for melanoma [Portugiesisch]. Brasilia: DECIT-CGATS; 2005. URL: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clhta/articles/HTA-32006001472/frame.html>. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
6. Department of Science and Technology: Brazilian Health Technology Assessment General Coordination. 18-FDG positron emission tomography in oncology: HTA reports by international HTA agencies [Portugiesisch] [online]. 08.2004 [Zugriff: 04.10.2010]. URL: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relat%201%20PET%20-%20Sintese%20das%20Agencias%20Internacionais%20de%20ATS.pdf>. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
7. 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: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

8. 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: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
9. Hayes. Positron emission tomography (PET) for malignant melanoma Landsdale: Hayes; 2000. – **Ausschlussgrund: E6** (Vollpublikation nicht verfügbar)
10. Ho Shon IA, Chung DKV, Saw RPM, Thompson JF. Imaging in cutaneous melanoma. *Nucl Med Commun* 2008; 29(10): 847-876. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
11. 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](http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/Health_Technology_Assessment-PET_May-2001.pdf). – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
12. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography in oncology: a systematic review. Toronto: ICES; 2002. – **Ausschlussgrund: E6** (Vollpublikation nicht verfügbar)
13. 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](http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/ACF17B.pdf). – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
14. 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]. 06.2001 [Zugriff: 23.11.2010]. URL: <http://www.cemtv.dk/publikationer/docs/PET/katalog.pdf>. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
15. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography [part 2(i)]: assessment report; MSAC reference 10. Canberra: MSAC; 2001. URL: [http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/\\$File/Ref%2010%20part%202i%20-%20PET%20Report.pdf](http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/Ref%2010%20part%202i%20-%20PET%20Report.pdf). – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
16. Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography (PET) review: colorectal, melanoma and ovarian cancer. Canberra: MSAC; 2008. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

17. 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%202%20-%20Positron%20emission%20tomography%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/Ref%202%20-%20Positron%20emission%20tomography%20Report.pdf). – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
18. 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: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
19. 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: E1** (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)
20. 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: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
21. 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](http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_P_2000_PET.pdf). – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
22. Perleth M, Gerhardus A, Velasco-Garrido M. Positronen-Emissions-Tomographie: systematische Übersichten zur Wirksamkeit bei ausgewählten Indikationen. St. Augustin: Asgard-Verlag; 2003. (DIMDI health technology assessment; Band 24). – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
23. 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: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
24. Reske SN, Bares R, Bull U, Guhlmann A, Moser E, Wannemacher MF. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. *Nucl Med (Stuttg)* 1996; 35(2): 42-52. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

25. 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](http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/41PET-TAC.pdf). –

**Ausschlussgrund: E1** (Population 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](http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/30PETOnco.pdf). –

**Ausschlussgrund: E1** (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: E4** (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-](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](http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobtable=MungoBlobs&blobcol=urldata&blobkey=id&blobheadervalue1=filename%3DPET-TAC.pdf&blobwhere=1158607783819&blobheadername1=Content-Disposition&ssbinary=true&blobheader=application%2Fpdf). – **Ausschlussgrund: E3**

(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: E4** (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: E7** (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: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
4. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
5. Belhocine T, Pierard G, De Labrassinne M, Lahaye T, Rigo P. Staging of regional nodes in AJCC stage I and II melanoma: <sup>18</sup>F-FDG PET imaging versus sentinel node detection. *Oncologist* 2002; 7(4): 271-278. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
6. Beyeler M, Waldispühl 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
7. 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: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
8. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Neuber K, Wedler J, Altenhoff J, Kroger S et al. Correlation of <sup>18</sup>F-FDG-PET and histopathology in patients with malignant melanoma. *Radiology and Oncology* 2000; 34(1): 1-9. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
9. 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: E2** (Keine Prüfung der PET bzw. PET/CT)

10. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

11. Bourguet P, Blanc-Vincent MP, Boneu A, Bosquet L, Chauffert B, Corone C et al. Use of positron emission tomography with [<sup>18</sup>F]-FDG in oncology: results in cutaneous and ocular melanomas [Französisch]. Bull Cancer (Paris) 2003; 90(2 Spec Iss): S42-S46. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

12. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

13. Cobben DCP, Jager PL, Elsinga PH, Maas B, Suurmeijer AJH, Hoekstra HJ. 3'-<sup>18</sup>F-fluoro-3'-deoxy-L-thymidine: a new tracer for staging metastatic melanoma? J Nucl Med 2003; 44(12): 1927-1932. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

14. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

15. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

16. 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: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

17. Dietlein M, Krug B, Groth W, Smolarz K, Scheidhauer K, Psaras T et al. Positron emission tomography using <sup>18</sup>F-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: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

18. Eigtvad 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

19. 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: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

20. 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: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

21. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

22. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

23. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

24. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

25. 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: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

26. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
27. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
28. Hannah A, Feigen M, Quong G, Akhurst T, Berlangieri SU, Zimet A et al. Use of [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in monitoring response of recurrent neurotropic desmoplastic melanoma to radiotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122(2): 304-306. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
29. 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: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
30. Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA, Dahlbom M, Tse NY, Hoffman EJ et al. Cancer detection with whole-body PET using 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17(4): 582-589. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
31. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
32. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
33. 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: E2** (Keine Prüfung der PET bzw. PET/CT)
34. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

35. Jenicke L, Klutmann S, Bohuslavizki KH, Neuber K, Altenhoff J, Wedler J et al. Conventional staging and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET staging of malignant melanoma. *Radiology and Oncology* 2001; 35(2): 95-103,150. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

36. Kalff V, Hicks RJ, Ware RE, Greer B, Binns DS, Hogg A. Evaluation of high-risk melanoma: comparison of [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET and high-dose  $^{67}\text{Ga}$  SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(4): 506-515. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

37. Kato K, Kubota T, Ikeda M, Tadokoro M, Abe S, Nakano S et al. Low efficacy of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET for detection of uveal malignant melanoma compared with  $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT. *J Nucl Med* 2006; 47(3): 404-409. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

38. 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: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien )

39. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

40. 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: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

41. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

42. 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: E2** (Keine Prüfung der PET bzw. PET/CT)

43. 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: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
44. 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: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
45. 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: E6** (Vollpublikation nicht verfügbar)
46. 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: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
47. 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: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
48. 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: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
49. 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: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
50. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
51. 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: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

52. 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: E6** (Vollpublikation nicht verfügbar)
53. Mijnhout GS, Comans EFI, Raijmakers P, Hoekstra OS, Teule GJJ, Boers M et al. Reproducibility and clinical value of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent melanoma. Nucl Med Commun 2002; 23(5): 475-481. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
54. 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: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
55. 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: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
56. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
57. 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: E2** (Keine Prüfung der PET bzw. PET/CT)
58. 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: E2** (Keine Prüfung der PET bzw. PET/CT)
59. 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: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
60. Pfannenbergl C, Aschoff P, Schanz S, Eschmann SM, Plathow C, Eigentler TK et al. Prospective comparison of <sup>18</sup>F-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: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

61. 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 <sup>18</sup>F-FDG PET and clinical data. Nucl Med (Stuttg) 2002; 41(3): 143-147. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

62. 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: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

63. 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: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

64. Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Tiling R, Hahn K, Reiser MF, Schoenberg SO. Hochauflösendes Ganzkörpertumorstaging unter Verwendung paralleler Bildgebung im Vergleich zur PET-CT. Radiologe 2004; 44(9): 889-898. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

65. 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: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien )

66. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

67. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)

68. Strobel K, Dummer R, Steinert HC, Conzett KB, Schad K, Lago MP et al. Chemotherapy response assessment in stage IV melanoma patients-comparison of <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT, CT, brain MRI, and tumormarker S-100B. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35(10): 1786-1795. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

69. 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: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
70. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
71. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
72. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
73. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
74. 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: E7** (Publikationszeitraum ist durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt)
75. 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: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
76. Yang TH, Lin JZ, Wang X, Lu JH, Chen Z. Preliminary study of feasibility of whole body diffusion weighted imaging in diagnosis of metastasis of tumor. *Chin Med Sci J* 2008; 23(3): 187-192. – **Ausschlussgrund: E4** (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: E4** (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: E7** (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: E2** (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: E7** (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: E4**
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: E7** (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: E7** (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: E7** (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: E7** (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: E7** (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 [47,48]**

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

### 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**

<b>Item</b>	<b>Frage</b>	<b>QUADAS-Item</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>unklar</b>
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 [47,48]

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
OG1 bis OG9: Qualitätskriterien nach Oxman und Guyatt; +: Kriterium trifft zu; - trifft nicht zu; +/- es liegen keine Informationen vor, um das Item zu bewerten										