

IQWiG-Berichte – Nr. 123

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ovarialkarzinom

Abschlussbericht

Auftrag D06-01I
Version: 1.0
Stand: 27.03.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ovarialkarzinom

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2006

Interne Auftragsnummer:

D06-01I

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

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

Externe Sachverständige:

- Gerd Antes, Deutsches Cochrane Zentrum, Freiburg, Deutschland
- Brigitta G. Baumert, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Niederlande
- Jos Kleijnen, Kleijnen Systematic Reviews, York, Großbritannien
- Marie Westwood, Kleijnen Systematic Reviews, York, Großbritannien
- Robert Wolff, Kleijnen Systematic Reviews, York, Großbritannien
- Weiterer Sachverständiger, Nuklearmediziner (keine Zustimmung zur Veröffentlichung des Namens), Deutschland

Externes Review des Vorberichts:

- Peter Mallmann, Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität zu Köln, Deutschland

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

Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Fülöp Scheibler
- Elke Hausner
- Tatjana Janzen
- Stefan Sauerland
- Guido Skipka

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Kurzfassung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 21.12.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur Positronen-emissionstomographie (PET), auch als Integrationsgerät von PET und Computertomographie (PET/CT), bei 14 verschiedenen Krankheitsbildern beauftragt. Der vorliegende Abschlussbericht bezieht sich auf den Teilauftrag zu Ovarialkarzinomen.

Fragestellung

Der vorliegende Bericht verfolgte 2 Ziele:

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

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

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

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

Methoden

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

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

Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Zur Ermittlung von Evidenzsynthesen wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken recherchiert: Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 27.07.2011. Darüber hinaus wurden die vom G-BA übermittelten Unterlagen, öffentlich zugängliche Studienregister, die im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan übermittelten Unterlagen sowie die Datenbanken von Leitlinienerstellern durchsucht. Daneben wurde in Kongressbänden recherchiert. Die Literaturverzeichnisse potenziell relevanter Evidenzsynthesen wurden ebenfalls durchsucht.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig durchgeführt. Nach der Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Fragestellungen geordnet und beschrieben. Darüber hinaus wurden die Studien, die im Rahmen der Ergänzungsrecherche eingeschlossen wurden, im Hinblick auf ihre Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext bewertet.

Ergebnisse

Patientenrelevanter Nutzen

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

Diagnostische und prognostische Güte

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

6 Evidenzsynthesen und 9 Primärstudien entsprachen den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Die Evidenzsynthesen enthielten 31 Primärstudien, sodass der Bericht auf insgesamt 40 Studien basiert (Primärdiagnostik [n = 5], Primärstaging [n = 4], Restaging [n = 4], Rezidiverkennung [n = 29], 2 Studien lieferten Daten zu 2 Indikationen).

In den 40 Primärstudien wurden insgesamt 11 Fragestellungen untersucht (vgl. Tabelle 50).

In allen Studien wurden als Referenztests die Biopsie/Histologie und/oder die Nachbeobachtung eingesetzt. Im Folgenden werden nur die Ergebnisse von eingeschlossenen Studien dargestellt, die einen direkten Vergleich der PET oder PET/CT mit einer konventionellen diagnostischen Strategie berichteten (Ausnahme: PET bzw. PET/CT als „Add-on“-Diagnostik). Vergleiche zwischen der PET und der PET/CT wurden nicht identifiziert. Keine der eingeschlossenen Prognosestudien stellte einen direkten Vergleich an.

Rezidiverkennung

Aus den 6 Evidenzsynthesen entsprachen 26 Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts in der Indikation der Rezidiverkennung. Darüber hinaus wurden über die Ergänzungsrecherche 3 weitere Primärstudien identifiziert. Von den 29 eingeschlossenen Primärstudien wiesen 9 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Rezidiverkennung bei Verdacht

12 Studien stellten keinen direkten Vergleich der PET bzw. PET/CT mit einer konventionellen diagnostischen Strategie an.

In 12 weiteren Studien mit gemischten Kollektiven (Patientinnen mit und ohne Verdacht auf Rezidiv) wurde die PET bzw. PET/CT direkt mit der CT und / oder MRT verglichen. In einer bivariaten Meta-Analyse ließ sich eine statistisch signifikant unterschiedliche diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT nachweisen. Dieser Unterschied gründet sich im Wesentlichen auf eine höhere Sensitivität. Da jedoch unklar blieb, ob sie im Rahmen der routinemäßigen Nachsorge oder aufgrund eines konkreten Verdachts durchgeführt wurde, bzw. wie genau die Kombination aus CT und MRT ausgestaltet war, sind die Ergebnisse dieses Vergleichs nicht interpretierbar.

In 5 Studien mit gemischten Patientinnenkollektiven wurde die PET bzw. PET/CT direkt mit dem Tumormarker CA-125 verglichen. 4 dieser Studien sind bereits in den direkten Vergleichen mit CT bzw. MRT enthalten. Bezüglich der Detektion von Rezidiven zeigte sich in der bivariaten Meta-Analyse kein Unterschied in der Testgüte, wobei zu berücksichtigen ist, dass CA-125 als Laborparameter keine Lokalisation eines eventuellen Rezidivs erlaubt.

In 4 weiteren Studien wurde die PET oder PET/CT als zusätzliches diagnostisches Verfahren bei ansteigendem Tumormarker und negativer oder unklarer konventioneller Diagnostik (= „Add-on“) untersucht. Die Sensitivitäten reichten hier von 83 % (entsprechende Spezifität = 75 %) bis 100 % (entsprechende Spezifität = 50 %). Die Spezifitäten wurden in einem Intervall zwischen 50 % (entsprechende Sensitivität = 100 %) und 100 % (entsprechende Sensitivität = 91 %) erzielt.

Rezidiverkennung ohne Verdacht

In der routinemäßigen Nachsorge liegen lediglich aus 2 Studien, deren Ergebnisse bereits in den direkten Vergleichen enthalten sind, Ergebnisse vor. In einer dieser Studien wird die PET

mit der CT verglichen, in der anderen die PET/CT mit dem CA-125. Beide Studien sind klein und die Ergebnisse daher nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Primärdiagnostik

Für die Indikation der Primärdiagnostik von Ovarialkarzinomen konnten 3 Primärstudien aus einer eingeschlossenen Evidenzsynthese und 2 weitere aus der Ergänzungsrecherche identifiziert werden.

In 2 der 5 Studien wurden direkte Vergleiche angestellt. Der Vergleich PET/CT versus CT / MRT wurde nur in der Arbeit von Nam 2010 berichtet. Er war jedoch aufgrund der hohen Zahl fehlender Werte bei der CT / MRT nicht interpretierbar. Der Vergleich PET/CT versus Doppler-Ultraschall lieferte in den beiden Studien gegenläufige Ergebnisse.

Primärstaging

2 Evidenzsynthesen enthielten für die Indikation Primärstaging insgesamt 1 berichtsrelevante Primärstudie. Die Ergänzungsrecherche identifizierte eine Prognosestudie, die keine Ergebnisse zu direkten Vergleichen lieferte, und 2 weitere Primärstudien, die die diagnostische Güte der PET/CT beim Primärstaging untersuchten. Nur 2 dieser Studien stellten direkte Vergleiche an.

Eine Meta-Analyse der Ergebnisse dieser beiden Studien zeigte keine statistisch signifikant höhere Testgüte der PET gegenüber der CT beim primären Staging.

Restaging

Aus den 3 Evidenzsynthesen entsprachen 2 Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts und der Indikation des Restaging. Die in diesen Studien angestellten Vergleiche zwischen der PET bzw. PET/CT (integriert oder Seite an Seite), der CT und dem CA-125 zeigten keine eindeutigen Unterschiede hinsichtlich der diagnostischen Güte.

In der Ergänzungsrecherche wurden weitere 2 Primärstudien identifiziert. In keiner dieser Prognosestudien fanden sich Vergleiche der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren.

Fazit

Der patientenrelevante Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Ovarialkarzinomen ist nicht belegt. Es konnten weder laufende noch abgeschlossene vergleichende Studien zum patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Ovarialkarzinomen identifiziert werden. Eine solche Studie wäre jedoch gerade in der Indikation der Rezidiverkennung dringend erforderlich.

Zu der 2. Fragestellung des Berichts, der diagnostischen und prognostischen Güte, konnten aus 6 eingeschlossenen Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche insgesamt 40 Primärstudien eingeschlossen werden.

Zu den Indikationen Primärdiagnostik, Primärstaging und Restaging konnten zu wenige Studien identifiziert werden, um eine verlässliche Aussage zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET oder PET/CT treffen zu können.

In der Indikation der Rezidiverkennung untersuchten 12 der 29 eingeschlossenen Studien die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT als Ersatz für die CT und / oder MRT im direkten Vergleich. In einer bivariaten Meta-Analyse zeigte sich eine statistisch signifikant höhere diagnostische Güte der gemeinsam gepoolten PET bzw. PET/CT, die im Wesentlichen durch eine höhere Sensitivität bedingt war. Ob diese Ergebnisse nur für Patientinnen mit konkretem Verdacht oder im Rahmen der routinemäßigen Nachsorge gelten, bleibt aufgrund der ungenauen Angaben in den Studien unklar. Die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT bei ansteigendem Tumormarker und negativer oder unklarer konventioneller Diagnostik („Add-on“) konnte aufgrund der wenigen und heterogenen Studien, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden, nicht geklärt werden. Ob eine frühere oder genauere Diagnose eines Rezidivs (noch im asymptomatischen Stadium) tatsächlich eine Verbesserung der Behandlung und patientenrelevanter Endpunkte ermöglicht, ist allerdings unklar. Darüber hinaus wird der Sinn einer routinemäßigen Nachsorge mit Tumormarkern und primär konventioneller bildgebender Diagnostik mittlerweile angezweifelt (MRC-Studie). Somit steht auch zur Diskussion, ob die PET bzw. PET/CT im Rahmen einer solchen Nachsorge zu verbesserten patientenrelevanten Endpunkten führen kann, selbst wenn ihre diagnostische Genauigkeit höher ist als jene der konventionellen Diagnostik.

Patientinnen sollten unbedingt ausführlich über möglichen Nutzen (aufgrund früherer Diagnosestellung) und Schaden (früherer Beginn einer nebenwirkungsträchtigen Zweitlinien-Therapie ohne Verlängerung des Überlebens) einer PET oder PET/CT in der Rezidivdiagnostik aufgeklärt werden, um informierte Entscheidungen treffen zu können.

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Impressum	i
Kurzfassung	iv
Tabellenverzeichnis	xv
Abbildungsverzeichnis	xviii
Abkürzungsverzeichnis	xix
1 Hintergrund	1
1.1 Definition des Krankheitsbildes	1
1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast	1
1.3 Ursache der Erkrankung	2
1.4 Verlauf der Erkrankung	3
1.5 Klassifikation	3
1.6 Diagnostische Verfahren	6
1.7 Derzeit übliche therapeutische Verfahren	6
1.8 PET und PET/CT	7
1.9 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Ovarialkarzinomen	8
2 Ziele der Untersuchung	10
3 Projektbearbeitung	12
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	12
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	13
3.2.1 Änderungen der Methodik im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan	13
3.2.2 Änderungen der Methodik im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht..	13
4 Methoden	14
4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT	15
4.1.1 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Evidenzsynthesen	16
4.1.2 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien.....	16
4.1.2.1 Population	16
4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention	16
4.1.2.3 Zielgrößen	17
4.1.2.4 Studientypen	17
4.1.2.5 Sonstige Studiencharakteristika.....	18
4.1.3 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Nutzenstudien“).....	18

4.2	Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT	18
4.2.1	Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Evidenzsynthesen	19
4.2.1.1	Population	19
4.2.1.2	Prüftechnologie, Vergleichstechnologie („Komparator“) und Referenztest ..	19
4.2.1.3	Zielgrößen	20
4.2.1.4	Den Evidenzsynthesen zugrunde liegende Studientypen	20
4.2.1.5	Sonstige Charakteristika der Evidenzsynthesen	21
4.2.1.6	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte)	21
4.2.2	Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Primärstudien („Ergänzungsrecherche“)..	22
4.2.2.1	Population	22
4.2.2.2	Prüftechnologie (Indextest I), Vergleichstechnologie (Indextest II) und Referenztest	22
4.2.2.3	Zielgrößen	22
4.2.2.4	Studientypen	22
4.2.2.5	Sonstige Studiencharakteristika	23
4.2.2.6	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Ergänzungsrecherche“ nach Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte)	23
4.2.3	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	23
4.3	Informationsbeschaffung.....	24
4.3.1	Bibliografische Literaturrecherche	24
4.3.2	Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien und Evidenzsynthesen	24
4.3.2.1	Suche in potenziell relevanten Evidenzsynthesen	24
4.3.2.2	Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern	24
4.3.2.3	Suche in durch den G-BA übermittelten Unterlagen	25
4.3.2.4	Suche in Kongressbänden	25
4.3.2.5	Suche in den Datenbanken der Leitlinienanbieter	25
4.3.3	Selektion relevanter Studien und Evidenzsynthesen	25
4.3.4	Nutzung von Informationen aus der Anhörung	26
4.4	Informationsbewertung	26
4.4.1	Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden	26
4.4.2	Bewertung von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte	27
4.4.3	Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte	28

4.5	Informationssynthese und -analyse	28
4.5.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	29
4.5.1.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse von (Primär-)Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens.....	29
4.5.1.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	30
4.5.1.3	Gegenüberstellung der Ergebnisse von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte („Ergänzungsrecherche“).....	30
4.5.1.4	Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche („Robustheitsprüfung“)	30
4.5.2	Meta-Analysen	31
4.5.2.1	Meta-Analysen für vergleichende Studien	31
4.5.2.2	Meta-Analysen für Diagnosestudien	32
4.5.3	Sensitivitätsanalysen	32
4.5.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	32
4.6	Änderungen der Methodik.....	33
4.6.1	Änderungen der Methodik im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan.....	33
4.6.2	Änderungen der Methodik im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht..	34
5	Ergebnisse.....	35
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	35
5.1.1	Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche	35
5.1.2	Weitere publizierte und nicht publizierte Studien	37
5.1.2.1	Evidenzsynthesen	37
5.1.2.2	Studienregister	37
5.1.2.3	Unterlagen des G-BA	38
5.1.2.4	Kongressbände.....	38
5.1.2.5	Informationen aus der Anhörung.....	38
5.1.3	Resultierender Studienpool	39
5.1.3.1	Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens.....	39
5.1.3.2	Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	39
5.1.3.3	Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)	42
5.2	Teilziel 1: patientenrelevanter Nutzen	43
5.3	Teilziel 2a: diagnostische und prognostische Güte bei der Rezidivdiagnostik....	44
5.3.1	Diagnostische und prognostische Güte bei der Rezidivdiagnostik auf Grundlage in die Bewertung eingeflossener Evidenzsynthesen.....	44
5.3.2	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Evidenzsynthesen	44

5.3.2.1	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Evidenzsynthesen	50
5.3.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien aus den Evidenzsynthesen	50
5.3.2.3	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage der Evidenzsynthesen	51
5.3.3	Diagnostische und prognostische Güte bei der Rezidivdiagnostik auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche).....	51
5.3.3.1	Studiendesigns und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien	51
5.3.3.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien	56
5.3.3.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf den deutschen Versorgungskontext	56
5.3.3.4	Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte bei der Rezidivdiagnostik (Evidenzsynthesen und Ergänzungsrecherche)	57
5.4	Teilziel 2b: diagnostische und prognostische Güte bei der Primärdiagnostik	72
5.4.1	Diagnostische und prognostische Güte bei der Primärdiagnostik auf Grundlage der in die Bewertung eingeflossenen Evidenzsynthese	72
5.4.1.1	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien aus der Evidenzsynthese.....	72
5.4.1.2	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage der Evidenzsynthese	72
5.4.2	Diagnostische und prognostische Güte bei der Primärdiagnostik auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche).....	72
5.4.2.1	Studiendesigns und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien	72
5.4.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien	77
5.4.2.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf den deutschen Versorgungskontext	77
5.4.3	Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte aus der eingeschlossenen Evidenzsynthese und der eingeschlossenen Primärstudie (Ergänzungsrecherche)	78
5.5	Teilziel 2c: diagnostische und prognostische Güte beim Primärstaging	82
5.5.1	Diagnostische und prognostische Güte beim Primärstaging auf Grundlage der in die Bewertung eingeflossenen Evidenzsynthese	82
5.5.1.1	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien aus der Evidenzsynthese.....	82
5.5.1.2	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage der Evidenzsynthese	82

5.5.2	Diagnostische und prognostische Güte beim Primärstaging auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche).....	82
5.5.2.1	Studiendesigns und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien.....	82
5.5.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien.....	87
5.5.2.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf den deutschen Versorgungskontext.....	89
5.5.2.4	Ergebnisse der Primärstudien aus der Evidenzsynthese und der Ergänzungsrecherche zur diagnostischen Güte beim Primärstaging.....	89
5.6	Teilziel 2d: diagnostische und prognostische Güte beim Restaging.....	94
5.6.1	Diagnostische und prognostische Güte beim Restaging auf Grundlage in die Bewertung eingeflossener Evidenzsynthesen.....	94
5.6.1.1	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien aus den Evidenzsynthesen.....	94
5.6.1.2	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage der Evidenzsynthesen.....	94
5.6.2	Diagnostische und prognostische Güte beim Restaging auf Grundlage von Primärstudien (Ergänzungsrecherche).....	97
5.6.2.1	Studiendesigns und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien.....	97
5.6.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien.....	102
5.6.2.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf den deutschen Versorgungskontext.....	102
5.6.2.4	Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche).....	103
5.7	Zusammenfassung der Beleglage.....	106
6	Diskussion.....	109
6.1	Studien zur Untersuchung des patientenrelevanten Nutzens.....	109
6.2	Diagnostische und prognostische Güte der PET und PET/CT in den verschiedenen Indikationen.....	110
6.2.1	Rezidiverkennung.....	110
6.2.2	Primärdiagnostik, Primärstaging und Restaging.....	113
6.3	Vergleich der PET mit der PET/CT.....	114
6.4	Vergleich mit den Ergebnissen hochwertiger Evidenzsynthesen.....	114
6.5	Vergleich mit den Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Ovarialkarzinomen.....	116
6.6	Strahlenschutzüberlegungen.....	118
6.7	Allgemeine methodische Probleme.....	118
6.8	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht.....	119

6.8.1	Generelle Anmerkungen zur Methodik.....	120
6.8.2	Spezifische Anmerkungen zur Methodik.....	120
6.8.3	Nennung weiterer Studien mit Einschlussforderung.....	123
6.8.4	Anmerkungen zu den Ergebnissen.....	124
6.8.5	Anmerkungen zum Fazit.....	127
7	Fazit.....	128
8	Liste der eingeschlossenen Studien.....	129
9	Literatur.....	131
	Anhang A - Suchstrategien.....	144
	Anhang B - Liste der ausgeschlossenen Evidenzsynthesen mit Ausschlussgründen.....	150
	Anhang C - Liste der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen.....	154
	Anhang D - Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens an den G-BA übersandt wurden für das Krankheitsbild der Ovarialkarzinome.....	164
	Anhang E - Beurteilung der Qualität von Evidenzsynthesen und Primärstudien.....	165
	Anhang E.1 - Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach den Kriterien von Oxman und Guyatt.....	165
	Anhang E.2 - Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt.....	166
	Anhang E.3 - Bewertung des Verzerrungspotenzials von diagnostischen Primärstudien auf Basis von QUADAS-Kriterien.....	167
	Anhang E.4 - Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse von diagnostischen Primärstudien.....	168
	Anhang E.5 - Bewertung des Verzerrungspotenzials von prognostischen Primärstudien.....	169
	Anhang E.6 - Einschätzung der Übertragbarkeit der prognostischen Primärstudien.....	171
	Anhang F - Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers.....	172

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Inzidenz und Mortalität nach Altersgruppen in Deutschland 2004	2
Tabelle 2: WHO-Klassifikation von Tumoren der Eierstöcke.....	3
Tabelle 3: Stadieneinteilung nach der FIGO - [17] und der TNM-Klassifikation.....	5
Tabelle 4: Indikationen für den Einsatz der PET im Rahmen der Diagnostik von Ovarialkarzinomen.....	11
Tabelle 5: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren.....	14
Tabelle 6: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden....	15
Tabelle 7: Einschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT.....	18
Tabelle 8: Einschlusskriterien für Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT.....	22
Tabelle 9: Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Ergänzungsrecherche).....	23
Tabelle 10: Suche nach RCTs in Kongressbänden	38
Tabelle 11: Evidenzsynthesen zur Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bei Ovarialkarzinomen	39
Tabelle 12: Überblick über die Primärstudien aus den Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden (n = 31; nach Indikation chronologisch geordnet)	40
Tabelle 13: Studienpool zur diagnostischen und prognostischen Güte (n = 9; Ergänzungsrecherche)	42
Tabelle 14: Fragestellung und Methodik der Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT bei der Rezidiverkennung	47
Tabelle 15: Ergebnisse der Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt.....	50
Tabelle 16: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgrößen der eingeschlossenen Studien zur Rezidiverkennung (Ergänzungsrecherche)	53
Tabelle 17: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur Rezidiverkennung (Ergänzungsrecherche).....	54
Tabelle 18: Eingeschlossene Patientinnen der eingeschlossenen Studien zur Rezidiverkennung (Ergänzungsrecherche)	55

Tabelle 19: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zur Rezidiverkennung (Ergänzungsrecherche).....	56
Tabelle 20: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zur Rezidiverkennung (Ergänzungsrecherche)	57
Tabelle 21: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT und anderer Indextests bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen (Evidenzsynthesen und Ergänzungsrecherche)	58
Tabelle 22: PET bzw. PET/CT versus CT / MRT bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren (direkte Vergleiche; bivariat gepoolte Schätzer)	65
Tabelle 23: Sensitivitäten und Spezifitäten der Studien zur Rezidivdiagnostik ohne direkten Vergleich (deskriptive Ergebnisse)	69
Tabelle 24: Ergebnisse der Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche zu Managementänderungen bei der Rezidivdiagnostik durch die PET/CT	71
Tabelle 25: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Ergänzungsrecherche).....	74
Tabelle 26: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Ergänzungsrecherche).....	75
Tabelle 27: Eingeschlossene Patientinnen der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Ergänzungsrecherche)	76
Tabelle 28: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Primärstudien (Ergänzungsrecherche).....	77
Tabelle 29: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudien (Ergänzungsrecherche).....	77
Tabelle 30: Ergebnisse der Studien zur Primärdiagnostik von Ovarialkarzinomen	79
Tabelle 31: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien zum primären Staging (Ergänzungsrecherche)	84
Tabelle 32: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zum primären Staging (Ergänzungsrecherche).....	85
Tabelle 33: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien zum primären Staging (Ergänzungsrecherche).....	86
Tabelle 34: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Diagnosestudien zum Primärstaging (Ergänzungsrecherche)	87
Tabelle 35: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Prognosestudie zum Primärstaging (Ergänzungsrecherche)	88
Tabelle 36: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zum Primärstaging (Ergänzungsrecherche)	89

Tabelle 37: Ergebnisse der Studie von Castellucci 2007 zum Primärstaging von Ovarialkarzinomen mittels PET/CT (n = 32).....	90
Tabelle 38: Ergebnisse der Studie von Castellucci 2007 zum Primärstaging von Ovarialkarzinomen mittels CT (n = 32).....	90
Tabelle 39: Ergebnisse der Studie von Kitajima 2008b zum Primärstaging von Ovarialkarzinomen mittels PET/CT (n = 40).....	91
Tabelle 40: Ergebnisse der Studie von Kitajima 2008b zum Primärstaging von Ovarialkarzinomen mittels CT (n = 40).....	91
Tabelle 41: Ergebnisse der Studie von Nam 2010 zum Primärstaging von Ovarialkarzinomen mittels PET/CT (n = 91).....	91
Tabelle 42: Ergebnisse der Prognosestudie zur PET beim Restaging von Ovarialkarzinomen (Ergänzungsrecherche).....	92
Tabelle 43: Ergebnisse der Studien zum Restaging von Ovarialkarzinomen	95
Tabelle 44: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien zum Restaging (Ergänzungsrecherche).....	99
Tabelle 45: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zum Restaging (Ergänzungsrecherche).....	100
Tabelle 46: Eingeschlossene Patientinnen der eingeschlossenen Studien zum Restaging (Ergänzungsrecherche).....	101
Tabelle 47: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zum Restaging (Ergänzungsrecherche).....	101
Tabelle 48: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zum Restaging (Ergänzungsrecherche).....	103
Tabelle 49: Ergebnisse der Studien zur „prognostic accuracy“ der PET beim Restaging von Ovarialkarzinomen (Ergänzungsrecherche).....	105
Tabelle 50: Fragestellungen und Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudien	106
Tabelle 51: Fazit der eingeschlossenen Evidenzsynthesen zur Rezidiverkennung bei Ovarialkarzinomen	115

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings	35
Abbildung 2: Forestplot der univariaten Ergebnisse für die diagnostische Güte der PET, der PET/CT, der Kombination aus CT und MRT und des CA-125 bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren (nur direkte Vergleiche).....	63
Abbildung 3: PET bzw. PET/CT versus CT bzw. MRT bei der Rezidivdiagnostik; direkte Vergleiche	64
Abbildung 4: PET bzw. PET/CT versus CT bzw. MRT bei der Rezidivdiagnostik; bivariate Meta-Analyse; direkte Vergleiche	65
Abbildung 5: PET bzw. PET/CT versus CA-125 bei der Rezidivdiagnostik; direkte Vergleiche	66
Abbildung 6: PET bzw. PET/CT versus CA-125 bei der Rezidivdiagnostik; bivariate Meta-Analyse, direkte Vergleiche.....	67
Abbildung 7: Forestplot der univariaten Ergebnisse für die diagnostische Güte der PET bzw. der PET/CT bei erhöhtem Tumormarker CA-125 und negativer bzw. unklarer konventioneller Diagnostik bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren („Add-on“)	68
Abbildung 8: PET bzw. PET/CT bei erhöhtem Tumormarker CA-125 und negativer bzw. unklarer konventioneller Diagnostik bei der Rezidivdiagnostik; bivariate Meta-Analyse	69
Abbildung 9: Forestplot Primärdiagnostik.....	80
Abbildung 10: PET/CT versus CT beim Primärstaging; Forestplot und Meta-Analyse, direkte Vergleiche	92
Abbildung 11: Forestplot zum Restaging von Ovarialkarzinomen.....	96

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American college of radiology
AETS	Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias
AFP	Alpha-1-Fetoprotein
AHRQ	Agency for healthcare research and quality
ASCO	American society of clinical oncology
avalia-t	Axencia de avaliación de tecnoloxías sanitarias de galicia
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BEP-Schema	Kombination aus Bleomycin, Etoposid und Cisplatin
BRCA1/2	Brustkrebs-Tumorsuppressorgene
CA	Cancer antigen
CCO	Cancer care ontario
CCT	Controlled Clinical Trial (kontrollierte klinische Studie)
CEA	Carcinoembryonic Antigen (karzinoembryonales Antigen)
CT	Computertomographie
CT / MRT	Diagnostische Strategie, die auf einer Kombination aus CT und MRT beruht
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
EANM	European association of nuclear medicine
ECCO	European cancer organisation
ECOG	Eastern cooperative oncology group
ESMO	European society for medical oncology
ESUR	European society of urogenital radiology
FDG	2-[¹⁸ F]Fluor-Deoxy-D-Glukose
FDG-PET	Positronenemissionstomographie, durchgeführt mit Fluor-deoxyglukose
FIGO	Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (International federation of gynecology and obstetrics)
FOV	Field of view

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCIG OCCC	International gynecologic cancer intergroup ovarian cancer consensus conference
G-I-N	Guidelines international network
GLMM	Generalized Linear Mixed Model (generalisiertes lineares gemischtes Modell)
GM	German modification
GOG	Gynecologic oncology group
hCG	Humanes Choriongonadotropin
HTA	Health technology assessment
ICD-10	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
ICD-O	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten für Onkologie, 3. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LDH	Laktatdehydrogenase
LR	Likelihood ratio
MRC-Studie	Medical-research-council-Studie (MRC OV05/EORTC 55955)
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National comprehensive cancer network
NCI	National cancer institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS	National health service (U.K.)
NIHR	National institute for health research (U.K.)
NLMM	Nonlinear Mixed Model (nichtlineares gemischtes Modell)
NPV	Negative Predictive Value (negativ prädiktiver Wert)
MSAC	Medical services advisory committee
OR	Odds Ratio
PET	Positronenemissionstomographie

Abkürzung	Bedeutung
PET/CT	Integration von PET und CT in einem Untersuchungsgerät
PICO	Patient, intervention, comparison (Vergleichsintervention), outcome (patientenrelevanter Endpunkt)
PPV	Positive Predictive Value (positiv prädiktiver Wert)
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
Ref.	Referenz
RKI	Robert Koch-Institut
RMI	Risk of malignancy index
ROC	Receiver operating characteristic
SEER	Surveillance, epidemiology and end results
SF-36	Short Form-36 (krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten)
SIGN	Scottish intercollegiate guidelines network
SN	Sensitivität
SP	Spezifität
SUV	Standardized Uptake Value
TNM-Klassifikation	Tumorstadieneinteilung nach Tumorausdehnung (T = Tumor), Lymphknotenbefall (N = Nodi lymphatici) und Metastasierung (M = Metastase)
TVUS	transvaginaler Ultraschall
VATAP	Veterans affairs technology assessment program
VerfO	Verfahrensordnung
VOPT	Verification of only positive testers
WHO	World Health Organization

1 Hintergrund

1.1 Definition des Krankheitsbildes

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

1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast

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

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

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

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

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

a: Inzidenz pro 100 000

1.3 Ursache der Erkrankung

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

10 % aller Tumoren der Eierstöcke sind auf genetische Faktoren zurückzuführen (z. B. BRCA1 und BRCA2) [5-7]. Vorausgegangene Krebserkrankungen von Mamma, Gebärmutter und Darm scheinen ebenfalls einen Einfluss zu haben [1]. Hormonelle Faktoren wie Unfruchtbarkeitsbehandlung und Hormonersatztherapie spielen ebenfalls eine Rolle [8,9]. Aktuelle Forschungsergebnisse legen einen Zusammenhang zwischen der postmenopausalen Einnahme von Hormonpräparaten und dem Auftreten von Eierstockkrebs nahe. So soll jährlich eine zusätzliche Krebserkrankung der Eierstöcke unter 8 300 Frauen auftreten, die Hormonpräparate einnehmen [8]. Weitere mögliche Faktoren sind Übergewicht und Rauchen [10].

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

Relativ wenig ist über die Entstehung von nicht epithelialen Tumoren der Eierstöcke bekannt und in manchen Fällen sind die Forschungsergebnisse widersprüchlich. So führen nach einer älteren Analyse, die 12 Fall-Kontroll-Studien einschloss, Schwangerschaften zu einem erhöhten Risiko von Keimzelltumoren [11]. Nach den Ergebnissen einer neueren Arbeit sinkt

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

1.4 Verlauf der Erkrankung

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

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

1.5 Klassifikation

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

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

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

(Fortsetzung)

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

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

Klinisch-pathologisch lassen sich Tumoren der Eierstöcke nach dem TNM-Schema einteilen [16]. Dabei beschreibt das „T“ (Tumor) die Ausdehnung des Primärtumors. Das „N“ (Knoten

von lateinisch nodus) gibt an, ob naheliegende Lymphknoten befallen sind, und das „M“ (Metastasen) definiert, ob und wo Absiedlungen des Primärtumors vorhanden sind. Gebräuchlicher ist die Verwendung der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO [17]). In Tabelle 3 sind beide Einteilungen für Ovarialkarzinome gegenübergestellt.

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

FIGO	TNM	Beschreibung
–	Tx	Primärtumor kann nicht bestimmt werden.
–	Nx	Keine Aussage zu regionalen Lymphknoten möglich.
–	N0	Kein Befall regionaler Lymphknoten.
–	N1	Befall regionaler Lymphknoten.
–	M0	Keine Fernmetastasen.
0	T0	Kein Nachweis eines Primärtumors.
I	T1	Ausdehnung auf die Eierstöcke begrenzt.
I A	T1a	Tumor auf ein Ovar beschränkt. Kapsel intakt. Kein Nachweis des Tumors an der Oberfläche. Kein Nachweis von malignen Zellen im Bauchwasser oder nach Bauchspülung.
I B	T1b	Tumor auf beide Ovarien beschränkt. Kapseln intakt. Kein Nachweis des Tumors an der Oberfläche. Kein Nachweis von malignen Zellen im Bauchwasser oder nach Bauchspülung.
I C	T1c	Tumor in einem Eierstock oder in beiden Eierstöcken, wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen zutrifft: Kapsel eingerissen. Nachweis des Tumors an der Oberfläche. Nachweis von malignen Zellen im Bauchwasser oder nach Bauchspülung.
II	T2	Ausdehnung auf das kleine Becken beschränkt.
II A	T2a	Ausdehnung in die Gebärmutter und / oder den Eileiter und / oder Implantate in der Gebärmutter und / oder dem Eileiter. Kein Nachweis von malignen Zellen im Bauchwasser oder nach Bauchspülung.
II B	T2b	Ausdehnung in andere Organe im Bereich des Beckens. Kein Nachweis von malignen Zellen im Bauchwasser oder nach Bauchspülung.
II C	T2c	II A/B mit Nachweis von malignen Zellen im Bauchwasser oder nach Bauchspülung.
III	T3 und / oder N1	Metastasen außerhalb des kleinen Beckens intraperitoneal und / oder in Lymphknoten.
III A	T3a	Mikroskopischer Nachweis von intraperitonealen Metastasen außerhalb des Beckens.
III B	T3b	Makroskopischer Nachweis von intraperitonealen Metastasen außerhalb des Beckens, max. 2 cm in der größten Ausdehnung.
III C	T3c und / oder N1	Intraperitoneale Metastasen außerhalb des Beckens, über 2 cm in der größten Ausdehnung und / oder Ausbreitung auf regionale Lymphknoten.
IV	M1	Fernmetastasen außerhalb des Peritoneums.

1.6 Diagnostische Verfahren

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

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

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

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

1.7 Derzeit übliche therapeutische Verfahren

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

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

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

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

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

1.8 PET und PET/CT

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein nichtinvasives 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 (= 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 Detektorringsysteme von CT und PET gefahren. Die entstehenden Bilder werden im Computer fusioniert. Üblicherweise wird die CT-Information in Graustufen abgebildet und von der PET-Information farbig überlagert. Mit dieser Methode wird die hohe Auflösung der CT (Ortsauflösung < 1 mm) mit den hochsensitiven Stoffwechsellinformationen der PET verknüpft. Die kombinierten PET/CT-Geräte sind seit dem Jahr 2001 auf dem Markt und verdrängen seitdem reine PET-Scanner bei den Neuan-schaffungen in deutschen Krankenhäusern [21].

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

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

1.9 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Ovarialkarzinomen

Die Empfehlungen zum Einsatz der Positronenemissionstomographie sind uneinheitlich.

In dem im Jahr 2004 veröffentlichten Abschlussdokument der International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (**GCIg OCCC 2004**) wird die

PET nicht erwähnt [23]. Auch in der Aktualisierung der Empfehlungen aus dem Jahr 2010 findet die PET keine Erwähnung [24].

Auch in der interdisziplinären Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (**DKG**) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (**DGGG**), die im Jahr 2000 und im Mai 2007 letztmalig aktualisiert wurde, wird die PET nicht erwähnt. Nach formaler Konsensfindung („Entwicklungsstufe 2k“) wird unter den bildgebenden Verfahren die transvaginale Sonographie als das Verfahren mit dem höchsten Stellenwert gesehen [25].

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

In den im Jahr 2009 publizierten Empfehlungen von Cancer Care Ontario (**CCO**) wird weder die PET noch die PET/CT für die Diagnose, das Staging oder in der Diagnostik bei Verdacht auf ein Rezidiv einer Krebserkrankung der Eierstöcke empfohlen [26].

Das American College of Radiology (**ACR 2009**) konstatiert, dass der Einsatz in der Primärdiagnostik und beim Primärstaging aktuell noch ungeklärt sei [27]. Es empfiehlt jedoch den Einsatz von integrierten PET/CT-Geräten in Fällen, in denen ein klinischer Verdacht besteht, die CT jedoch keinen Befund liefert. Die „Second-Look“-Laparotomie wäre angesichts dieser hohen diagnostischen Güte bildgebender Verfahren nicht mehr zeitgemäß [27].

In einer Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (**NCCN**) [28] aus dem Jahr 2009 wird der PET in der Primärdiagnostik und beim Staging von Ovarialkarzinomen nur eine eingeschränkte Nützlichkeit attestiert. Bei der Rezidiverkennung wird die Anwendung der PET empfohlen, sofern bei erhöhten Werten des Tumormarkers CA-125 ein negatives CT-Ergebnis vorliegt. In der Aktualisierung dieser Leitlinie aus dem Jahr 2011 wird die MRC-OV05/EORTC-55955-Studie zitiert [29] mit dem Hinweis, dass eine frühere Erkennung und ein früheres Einsetzen der Therapie in dieser Studie mit keiner Verbesserung der Mortalität, dafür jedoch mit einer Reduktion der Lebensqualität einhergingen [30]. Die Autoren kommen zu der Empfehlung, den Einsatz von CA-125 (und die daraus resultierende bildgebende Diagnostik) mit den Patientinnen zu diskutieren.

Von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V., der Deutschen Röntgen-gesellschaft e. V. und den Vertretern onkologischer Fachgesellschaften wurde im Rahmen der **Konsensuskonferenz Onko-PET III** für die Rezidivdiagnostik des Ovarialkarzinoms konstatiert, dass die FDG-PET „in Einzelfällen hilfreich“ sei [31].

2 Ziele der Untersuchung

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

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

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

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

Folgende Technologievergleiche sollten betrachtet werden:

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

Es erfolgte keine Eingrenzung der Fragestellungen auf bestimmte Tracer.

Allgemeine Voraussetzungen für Studien zur Nutzenbewertung („Nutzenstudien“)

Unter „patientenrelevanter Nutzen und Schaden“ (im Weiteren kurz als „Nutzen und Schaden“ bezeichnet) wurden Veränderungen verstanden, die für den Patienten fassbare Konsequenzen haben, wie z. B. die Auswirkung auf die Mortalität, Morbidität (darunter auch das Auftreten erneuter Rezidive) und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Mit dem Begriff „Nutzen“ wurden kausal begründete positive Effekte, mit dem Begriff „Schaden“ kausal begründete negative Effekte einer medizinischen Intervention auf patientenrelevante Endpunkte (vgl. Abschnitt 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 [32].

Allgemeine Voraussetzungen für Studien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte

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

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

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

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

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

Erkrankung	Indikation			
	Primärdiagnostik	Primärstaging	Restaging ^a	Rezidivdiagnostik
Ovarialkarzinom	X	X	X	X

a: Das Restaging beinhaltet auch die Interims-PET zur Erfassung des Therapieansprechens.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 21.12.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur Positronenemissionstomographie (PET), auch als Integrationsgerät von PET und Computertomographie (PET/CT), bei 14 verschiedenen Krankheitsbildern beauftragt.

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

Der dem vorliegenden Abschlussbericht zugrunde liegende Berichtsplan bezog sich auf den Teilauftrag zu 7 onkologischen Krankheitsbildern (23 Indikationen bei Adenokarzinom des Pankreas, malignem Melanom, Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und Knochen- und Weichteiltumoren) [33]. Der vorliegende Abschlussbericht bezieht sich auf den Teilauftrag zum Ovarialkarzinom. Die restlichen 6 Krankheitsbilder werden in separaten Berichten bearbeitet. Spezifische Passagen für diese 6 Krankheitsbilder wurden in dem vorliegenden Abschlussbericht nicht berücksichtigt.

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

Der vorläufige (gemeinsame) Berichtsplan in der Version 1.0 vom 16.02.2010 wurde am 24.02.2010 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 07.04.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden am 11.05.2010 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Der endgültige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 05.07.2010 wurde am 12.07.2010 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 11.07.2011, wurde am 18.07.2011 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 15.08.2011 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Diskussion“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

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

Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

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

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

3.2.1 Änderungen der Methodik im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

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

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

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

3.2.2 Änderungen der Methodik im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

In der Tabelle 8 und der Tabelle 9 wurde unter den Einschlusskriterien E2b und E2c der Verweis auf die Beschreibung der Evaluierung der Prüftechnologie korrigiert.

Im Abschnitt 4.5.2.2 wurde das Vorgehen der bivariaten Meta-Analyse erläutert, das für die Testgütekriterien anhand der Sensitivität und Spezifität durchgeführt wurde.

Um Redundanzen zu verringern, wurde im Ergebnisabschnitt, in der Zusammenfassung und in der Kurzfassung die Reihenfolge der Darstellung der Ergebnisse geändert. Hier werden zunächst die Ergebnisse zur Rezidiverkennung dargestellt.

4 Methoden

In der Vergangenheit verband man mit dem Denken über die Bewertung von diagnostischen Tests primär die Beschreibung der technischen Merkmale des Tests und die Evaluation seiner diagnostischen Güte, d. h. seiner Fähigkeit, kranke von gesunden Personen zu unterscheiden [34]. Damit verband man die Erwartung, dass sich eine bessere diagnostische Güte automatisch in eine bessere Patientenversorgung umsetzen würde. Seitdem hat sich das Denken über den Stellenwert diagnostischer Tests im therapeutischen Management weiterentwickelt, wobei neben der verbesserten diagnostischen Güte die Konsequenzen, die aus dem diagnostischen Test für den Arzt, den Patienten und die Gesellschaft resultieren, in das Zentrum der Betrachtung rücken [35,36]. Fryback und Thornbury haben dazu in ihrer Publikation „The efficacy of diagnostic imaging“ von 1991 [35] 6 Stufen identifiziert, die von den technischen Auswirkungen („technical efficacy“) als unterste Stufe über die diagnostische Genauigkeit („diagnostic accuracy efficacy“) als 2. Stufe bis hin zu den therapeutischen Effekten („therapeutic efficacy“) als 4. Stufe und den patientenrelevanten Auswirkungen („patient outcome efficacy“) als 5. Stufe reichen. Als oberste Stufe betrachten sie schließlich die gesellschaftlichen Konsequenzen („societal efficacy“) der diagnostischen Technologie (s. auch Tabelle 5).

Tabelle 5: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren

	Köbberling et al. [36]	Fryback & Thornbury [35]	Evidenzklassifizierung G-BA [37]
Patientenrelevante Zielgrößen	Phase 4: Wirksamkeit	6. Stufe: Auswirkung auf Systemebene 5. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte	Evidenzstufe I
Surrogatzielgröße (Management-änderung)		4. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das therapeutische Denken des Behandelnden 3. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das (differenzial)diagnostische Denken („Nachtst-wahrscheinlichkeit“)	Evidenzstufe II
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR), prädiktive Werte	Phase 3: Diagnostische Genauigkeit bei nicht bekanntem Krankheitsstatus	2. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf Diskriminationsfähigkeit	
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR)	Phase 2: Diagnostische Genauigkeit bei bekanntem Krankheitsstatus		Evidenzstufe III
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 bei der Bewertung diagnostischer Tests (§ 18 Abs. 7) dieser Sichtweise angeschlossen [37]. In Tabelle 5 sind verschiedene Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren einander gegenübergestellt. Neben der Einteilung von Fryback und Thornbury und der Evidenzklassifizierung des G-BA (s. Tabelle 6) wurde auch das Phasenschema nach Köbberling et al. [36] mit aufgenommen.

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

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

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

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

Diese Fragen lassen sich beispielsweise durch Studien untersuchen, in denen die Patientinnen z. B. je nach PET-Befund randomisiert entweder der bisherigen, von der PET unabhängigen

Standardtherapie oder einer aufgrund des PET-Befundes adaptierten Therapie zugeteilt werden (sogenannte „Managementstudien“). Aber auch andere Studiendesigns kommen infrage [38]. Wie sich die Behandlungsoptionen (z. B. aggressiveres oder weniger aggressives Vorgehen, Chemo- oder Strahlentherapie oder beides) verändern und welche Auswirkungen die unterschiedlichen Strategien schließlich auf patientenrelevante Endpunkte haben, lässt sich am besten durch Studien mit ausreichender Nachbeobachtungszeit beantworten (s. auch Abschnitt 4.1.2.3).

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

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

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

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

4.1.2.1 Population

Studien zu Patientinnen mit vermutetem oder nachgewiesenem, primärem oder rezidiertem Ovarialkarzinom wurden eingeschlossen. Aus pragmatischen Gründen wurde dieses Einschlusskriterium in Rücksprache mit dem G-BA auf alle Ovarialtumoren ausgeweitet.

4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

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

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

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

4.1.2.3 Zielgrößen

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

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

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

4.1.2.4 Studientypen

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

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

Sollten sich auch in der 2. Kategorie (CCTs) keine ausreichenden Daten finden, so sollten gegebenenfalls auch verfügbare eindeutig prospektiv geplante, jedoch nicht randomisierte Studien ohne Zuteilung zu den Diagnosegruppen durch die Untersuchungsleiter (Beobachtungsstudien) mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen herangezogen werden, sofern

das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Auch diese Studien können die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber ggf. bestärken.

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

4.1.2.5 Sonstige Studiencharakteristika

Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

4.1.3 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Nutzenstudien“)

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

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

Einschlusskriterien	
E1a	Patientinnen wie unter 4.1.2.1 beschrieben
E2a	Vergleich von 2 diagnostischen Strategien wie unter 4.1.2.2 beschrieben
E3a	Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten wie unter 4.1.2.3 beschrieben
E4a	Randomisierte kontrollierte Studien (Bei nicht hinreichend auf randomisierten kontrollierten Studien basierender Datenlage sollten ggf. prospektive nicht randomisierte kontrollierte Studien [mit und ohne experimentelle Gruppenzuteilung], wie in Abschnitt 4.1.2.4 beschrieben, eingeschlossen werden.)
E5a	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
E6a	Vollpublikation verfügbar ^a

a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des des CONSORT-Statements [39] oder des TREND-Statements [40] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.

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

In den orientierenden Vorrecherchen fanden sich 5 Evidenzsynthesen, die Teilaspekte der Fragestellungen zur diagnostischen Güte der PET oder PET/CT beim Krankheitsbild der Ovarialkarzinome untersuchten. Eine weitere wurde im Rahmen der systematischen Recherchen identifiziert. Mit dem Ziel einer möglichst raschen Ergebnisgewinnung und Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz auf höchster Evidenzstufe sollte die Bewertung der diagnostischen Güte der PET und PET/CT primär auf Grundlage von

Evidenzsynthesen erfolgen, sofern sichergestellt war, dass sie bestimmte Mindestanforderungen erfüllten. Sollte sich keine geeignete Evidenzsynthese zu einer Fragestellung finden, so sollten die diagnostische und die prognostische Güte anhand von Primärstudien beurteilt werden. Waren die identifizierten Arbeiten nicht mehr aktuell (Suchzeitraum vor Februar 2009), wurde für den Zeitraum, den sie nicht abdeckten, relevante Primärliteratur recherchiert und im Bericht berücksichtigt (Ergänzungsrecherche).

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

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

4.2.1.1 Population

Studien zu Patientinnen mit vermutetem oder nachgewiesenem, primärem oder rezidiertem Ovarialkarzinom wurden eingeschlossen. Aus pragmatischen Gründen wurde dieses Einschlusskriterium in Rücksprache mit dem G-BA auf alle Ovarialtumoren ausgeweitet.

4.2.1.2 Prüftechnologie, Vergleichstechnologie („Komparator“) und Referenztest

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

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

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

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

4.2.1.3 Zielgrößen

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

- Beschreibung der diagnostischen Genauigkeit mittels Sensitivität / Spezifität (ggf. ROC-Kurven [Receiver Operating Characteristic]) oder positiven / negativen Likelihood-Quotienten, daraus abgeleitet ggf. prädiktive Aussagen mittels z. B. positiven / negativen prädiktiven Wertes. Dabei mussten die patientenbezogenen Vierfeldertafel-Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte der Primärstudien ableitbar sein.
- Prognostische Aussagen (Wahrscheinlichkeit) hinsichtlich zukünftiger klinischer Ereignisse (z. B. Überleben, Rezidiv) anhand geeigneter statistischer Maßzahlen (z. B. aus Kaplan-Meier-Schätzungen). Es sollten dazu adäquate Maßnahmen zur Berücksichtigung von Störgrößen durchgeführt worden sein.

4.2.1.4 Den Evidenzsynthesen zugrunde liegende Studientypen

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

- Diagnostische Güte
Querschnittstudien, ggf. mit klinischer Nachbeobachtung, durchgeführt in der Anwendungssituation (gemäß Phase 3 nach Köbberling et al. [36]).
- Prognostische Güte
Prospektiv geplante Kohortenstudien: Um die prognostische Güte der PET möglichst unverzerrt bestimmen zu können, sollte eine Gruppe von Patientinnen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt rekrutiert und mit der PET untersucht wurde, im zeitlichen Verlauf untersucht werden (Longitudinalstudie). Dabei waren zum einen ein konsekutiver Einschluss der Patientinnen und die Dokumentation aller fehlenden Werte notwendig. Zum Zweiten sollten die PET-Positiven und die PET-Negativen zeitlich parallel, prospektiv und im direkten Vergleich beobachtet worden sein (historische Vergleiche oder der Vergleich positiver und negativer Ergebnisse aus unterschiedlichen Patientenkollektiven liefern keine verlässlichen Daten). Im Idealfall sollte die weitere Behandlung dieser Patientinnen ohne das Wissen um die Ergebnisse der PET erfolgen (Verblindung).

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

- **Diskordanzstudien und VOPT-Design**

Im Fall, dass die Datenlage aus Studien, welche die diagnostischen Vorgehensweisen mit dem Referenztest direkt verglichen, unzureichend war, konnten Evidenzsynthesen der o. g. Studientypen herangezogen werden, die lediglich die diskordanten Befunde zwischen den alternativen diagnostischen Vorgehensweisen untersuchen. Diskordanzstudien mussten so konzipiert sein, dass alle diskordanten Befunde analog zu den Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte mit dem gleichen, validen Referenztest untersucht wurden (s. Abschnitt 4.2.1.2). Eine Abwandlung der Diskordanzstudien stellt das VOPT-Design (Verification of Only Positive Testers) dar, in welchem alle Ergebnisse, die in mindestens einem der beiden Indextests positiv sind, mit dem Referenztest untersucht werden [46].

4.2.1.5 Sonstige Charakteristika der Evidenzsynthesen

Neben diesen genannten Charakteristika mussten die Evidenzsynthesen folgende Kriterien erfüllen:

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

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

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

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

Einschlusskriterien	
E1b	Patientinnen wie in Abschnitt 4.2.1.1 beschrieben
E2b	Prüftechnologie: Vollring-PET bzw. PET/CT, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben
E3b	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.2.1.3 beschrieben
E4b	Evidenzsynthesen aus prospektiv geplanten Querschnitt- oder Kohortenstudien wie in den Abschnitten 4.2.1.4 und 4.2.1.5 beschrieben
E5b	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E6b	Vollpublikation verfügbar ^a

a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des PRISMA-Statements [50] oder des MOOSE-Statements [51] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte.

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

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

4.2.2.1 Population

Studien zu Patientinnen mit vermutetem oder nachgewiesenem, primärem oder rezidiviertem Ovarialkarzinom wurden eingeschlossen. Aus pragmatischen Gründen wurde dieses Einschlusskriterium in Rücksprache mit dem G-BA auf alle Ovarialtumoren ausgeweitet.

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

Einschlusskriterien	
E1c	Patientinnen wie in Abschnitt 4.2.2.1 beschrieben
E2c	Prüftechnologie: Vollring-PET bzw. PET/CT, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben
E3c	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.2.1.3 beschrieben
E4c	Prospektiv geplante Querschnitt- oder Kohortenstudien wie in Abschnitt 4.2.1.4 beschrieben
E5c	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E6c	Vollpublikation verfügbar ^a
E7c	Durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nicht abgedeckt

a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des STARD-Statements [52] oder STROBE-Statements [53] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte.

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

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

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

4.3 Informationsbeschaffung

4.3.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Suche nach relevanten Publikationen erfolgte in folgenden Quellen:

- Suche nach Primärstudien: in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials).
- Suche nach Evidenzsynthesen: Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments).

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

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Recherche wurde während der Projektbearbeitung aktualisiert. Die letzte Suche erfolgte am 27.07.2011.

4.3.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien und Evidenzsynthesen

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

4.3.2.1 Suche in potenziell relevanten Evidenzsynthesen

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

4.3.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov>.
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch>.
- U.K. Clinical Research Network Study Portfolio [online]. URL: <http://public.ukcrn.org.uk/search/>

Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 09.08.2011 statt.

4.3.2.3 Suche in durch den G-BA übermittelten Unterlagen

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

4.3.2.4 Suche in Kongressbänden

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

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

Die Suche fand für die Jahre 2006 bis 2010 statt.

4.3.2.5 Suche in den Datenbanken der Leitlinienanbieter

Um Evidenzsynthesen zu identifizieren, die im Rahmen einer Leitlinienerstellung angefertigt wurden und die möglicherweise nicht durch die oben beschriebene Recherchestrategie identifizierbar waren, wurde eine Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Guidelines International Network (G-I-N)
- National Guideline Clearinghouse (NGC).

Die letzte Suche in den oben genannten Leitlinien-Datenbanken fand am 03.10.2010 statt. In der Nachrecherche wurden Leitlinien im Rahmen der bibliografischen Recherche gesucht.

4.3.3 Selektion relevanter Studien und Evidenzsynthesen

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

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

Die Fragestellung 2 zur diagnostischen und prognostischen Güte wurde primär auf Basis von Evidenzsynthesen beantwortet. Zunächst wurde daher systematisch nach Evidenzsynthesen

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

4.3.4 Nutzung von Informationen aus der Anhörung

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

4.4 Informationsbewertung

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

4.4.1 Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

4.4.2 Bewertung von 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, Referenztest und Studientypen aufgeteilt.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Evidenzsynthese erfolgte anhand der Kriterien von Oxman und Guyatt [48,49]. Diese Kriterien wurden um die Angabe von Interessenkonflikten ergänzt (vgl. Anhang E.1 und Anhang E.2). Die Bewertung erfolgte

immer für die gesamte Evidenzsynthese und ist daher für mehrere Fragestellungen bzw. Indikationen einer Synthese immer gleich.

4.4.3 Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Primärstudien zur diagnostischen Güte wurde mithilfe eines adaptierten QUADAS-Instruments durchgeführt [44]. Dieses wurde um ein Item zur Interdependenz von Index- und Referenztest sowie um ein generelles Item zur ergebnisgesteuerten Berichterstattung ergänzt. Außerdem wurde ein Fragenblock zur Übertragbarkeit hinzugefügt (vgl. Anhang E.3 und Anhang E.4).

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials von prognostischen Studien war zusätzlich zu QUADAS die adäquate Berücksichtigung von möglichen Confoundern als ein weiteres Qualitätskriterium vorgesehen [54]. Im Zuge der Berichtsbearbeitung erwies sich dieses Instrument für die Bewertung von Prognosestudien jedoch nicht als geeignet. Auf Grundlage der Arbeiten von Hayden et al. [54] und Altman et al. [55] wurde daher ein neues Instrument entwickelt ([56]; vgl. Anhang E.5 und Anhang E.6).

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

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

4.5 Informationssynthese und -analyse

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

4.5.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

In bestimmten Fällen sollten einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung oder Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte einbezogen werden. Dies sollte insbesondere zutreffen, wenn Daten zu vielen Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt waren. Ergebnisse sollten i. d. R. nicht in die Bewertung 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 [57]. Die Festlegung der Grenze auf 30 % kann daher als vergleichsweise liberal angesehen werden.

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 [58].

Die Ergebnisse sollten auch dann nicht in die Nutzenbewertung oder Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte einbezogen werden, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

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

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

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

4.5.1.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte

Bei der Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte wurden zunächst die zu der Fragestellung vorhandenen Ergebnisse der Evidenzsynthesen abgebildet. Die Ergebnisse aus den zugrunde liegenden Primärstudien wurden dabei – soweit notwendig und möglich – zunächst nach den Fragestellungen und Ordnungskriterien „Indextest I“ (z. B. PET), „Indextest II“ (z. B. PET/CT) und „Referenztest“ klassifiziert und qualitativ zusammengefasst. Zudem sollte eine Abschätzung der Heterogenität der Ergebnisse innerhalb dieser Klassen erfolgen. Beim Vorliegen inkonsistenter Ergebnisse zu einer Fragestellung sollten mögliche Erklärungen für die beobachtete Heterogenität (z. B. Unterschiede bei der Berücksichtigung eines möglichen Verifikations- oder Inkorporationsbias) beschrieben werden [59].

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

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

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

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

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

Sollten sich sowohl relevante Evidenzsynthesen als auch relevante Primärstudien in der Ergänzungsrecherche finden, so sollte geprüft werden, ob die (quantitativ zusammengefassten) Ergebnisse der aktuelleren Primärstudien die Ergebnisse der Evidenzsynthesen infrage stellen („Robustheitsprüfung“). Nur wenn dies zu erwarten war, wurden

zusammenfassende Analysen über alle Studien – sowohl jene, die in den Evidenzsynthesen vorhanden waren, als auch jene aus der Ergänzungsrecherche – in Erwägung gezogen.

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

4.5.2 Meta-Analysen

4.5.2.1 Meta-Analysen für vergleichende Studien

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

Die Meta-Analysen erfolgten i. d. R. auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [60]. In begründeten Ausnahmefällen sollten Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, sollten diese nach Möglichkeit anhand der vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt werden.

Bei Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden sollte für kontinuierliche Variablen die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollten Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio und beim Vergleich von Überlebenszeiten anhand des Hazard Ratio durchgeführt werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollten mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend sollte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität erfolgen [61]. In den Fällen, in denen die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam war ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), sollte der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollten die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem sollte untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.5.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.5.4).

4.5.2.2 Meta-Analysen für Diagnosestudien

Die Schätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden ebenfalls mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Außerdem 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 [62,63]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgte über einen Maximum-Likelihood-Ansatz in einem generalisierten linearen gemischten Modell. In begründeten Ausnahmefällen sollten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Zusätzlich wurden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität zweidimensional grafisch dargestellt. Studien, in denen Technologien wie beispielsweise PET und MRT direkt verglichen wurden, wurden gekennzeichnet. Des Weiteren wurden die aus der bivariaten Meta-Analyse gewonnenen Schätzer für die Erwartungswerte als gepoolte Paare der Sensitivität und der Spezifität mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzregionen grafisch dargestellt.

Schneiden sich die Konfidenzregionen zweier Technologien nicht, so wird auf einen statistisch signifikanten Unterschied der diagnostischen Güte in den vorliegenden Studien geschlossen. Die Richtung des Unterschieds wird ggf. grafisch bestimmt. Überlappen sich 2 Konfidenzregionen, kann in den vorliegenden Studien keine Aussage zu einem eventuell vorliegenden Unterschied in der diagnostischen Güte getroffen werden.

4.5.3 Sensitivitätsanalysen

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

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

4.5.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

4.6 Änderungen der Methodik

4.6.1 Änderungen der Methodik im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

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

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

Nach Erstellung des Berichtsplans wurde in Anlehnung an andere Berichte des Instituts der Abschnitt 4.2.3 „Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen“ ergänzt und prospektiv für alle weiteren PET-Berichte festgelegt. Die Grenze von

80 % ist willkürlich festgelegt, erscheint jedoch vergleichsweise liberal, da bei einer noch größeren Durchmischung der Populationen bzw. Interventionen eine externe Übertragbarkeit der Ergebnisse nicht mehr gewährleistet wäre.

4.6.2 Änderungen der Methodik im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Im Abschnitt 4.5.2.2 wurde das Vorgehen der bivariaten Meta-Analyse erläutert, das für die Testgütekriterien anhand der Sensitivität und Spezifität durchgeführt wurde.

Die beiden Primärstudien zu „gemischten Indikationen“ aus dem Bericht des AHRQ 2008 (Abschnitt 5.7 im Vorbericht) wurden im Rahmen der Erstellung des Abschlussberichts im Volltext gesichtet. Daraus wurde eine präzisere Zuordnung zu den 4 Indikationen des Berichts möglich. Die Studie von Castellucci 2007 wurde daher im Abschlussbericht der Indikation Primärstaging und die Studie von Grisaru 2004 der Indikation Rezidiverkennung zugeordnet. Daher entfällt im Abschlussbericht der Abschnitt „gemischte Indikationen“.

Um Redundanzen zu verringern, wurde im Ergebnisteil, in der Zusammenfassung und in der Kurzfassung des Abschlussberichts die Reihenfolge der Indikationen geändert. Da alle 6 eingeschlossenen Evidenzsynthesen Ergebnisse zur Rezidiverkennung enthalten, wurde der entsprechende Abschnitt als erster dargestellt. In den weiteren Indikationen wird auf die Darstellung der Evidenzsynthesen im Abschnitt 5.3.1 verwiesen.

Die bivariaten Meta-Analysen wurden nicht wie im Vorbericht als nichtlineares gemischtes Modell (NLMM), sondern als generalisiertes lineares gemischtes Modell (GLMM) angepasst. Dazu wird statt der SAS-Prozedur nlmixed [64] die SAS-Prozedur glimmix verwendet [65]. Beide Ansätze stehen gleichberechtigt nebeneinander, wenn nur ein diagnostischer Test betrachtet wird [63,65]. Eigene Sensitivitätsanalysen weisen jedoch darauf hin, dass bei direkten Vergleichen zweier diagnostischer Tests ein GLMM validere Ergebnisse liefert.

Die Konfidenzregionen für die gepoolten Schätzer von Sensitivität und Spezifität werden nach der Formel basierend auf der T^2 -Verteilung nach Hotelling berechnet [66-68].

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche

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

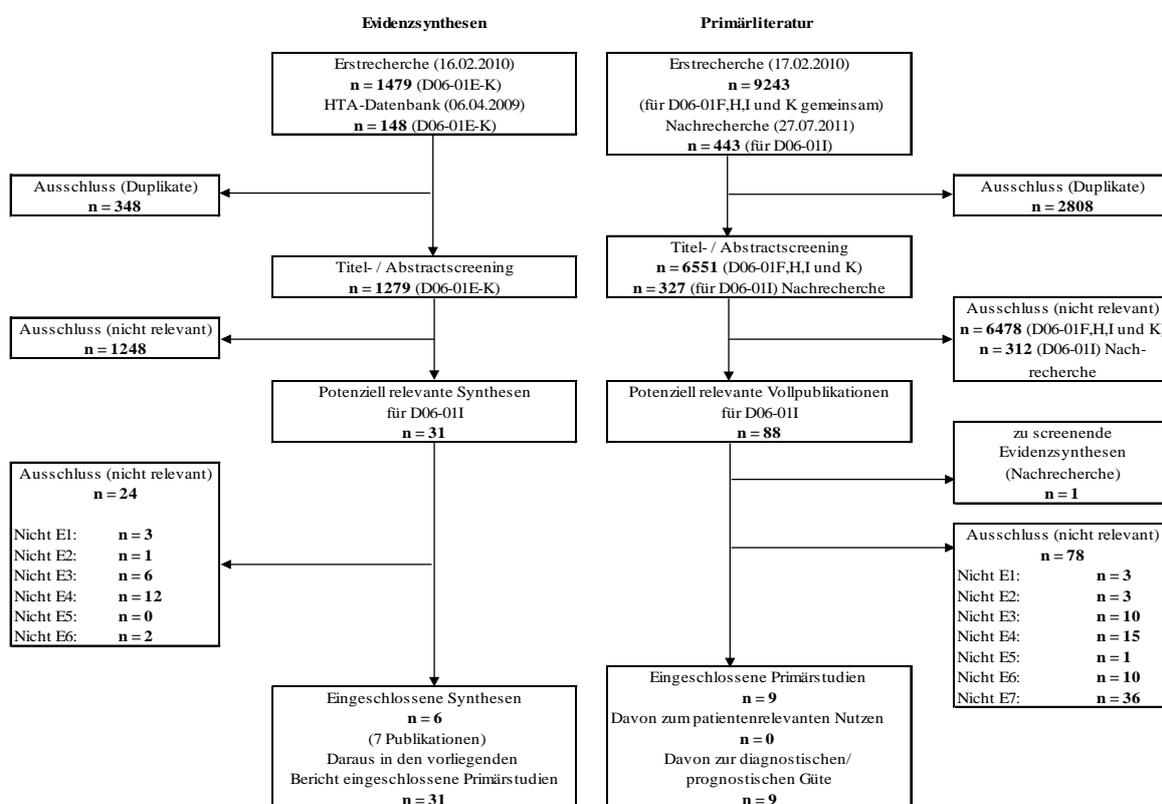


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

Suche nach Studien zur Nutzenbewertung

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

Nachrecherche kamen 443 Treffer hinzu. Nach Ausschluss von insgesamt 2808 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 6878 zu screenenden Treffern.

6790 Treffer wurden von beiden Reviewern nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Ein häufiger Grund für den Ausschluss war, dass sich aufgrund der oben beschriebenen Recherche viele Arbeiten nicht mit dem Krankheitsbild der Ovarialkarzinome befassten. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Referenzen, die thematisch oder methodisch nicht den Fragestellungen des Berichts entsprachen (z. B. andere diagnostische Verfahren oder gesundheitsökonomische Analysen). Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 88 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 79 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang C.

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

Suche nach Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte

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

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

Schließlich konnten 6 Evidenzsynthesen (7 Publikationen) in den Bericht eingeschlossen werden. Anfragen bei den Agenturen der eingeschlossenen HTA-Berichte ergaben keine Hinweise auf Aktualisierungen. In der Nachrecherche fanden die Suche und das Screening nach Evidenzsynthesen gemeinsam mit der Primärliteratur statt. Da im Rahmen von Berichten auf Basis von Evidenzsynthesen die Nachrecherche dazu dient, die Ergänzungsrecherche nach Primärliteratur zu aktualisieren, wurden Evidenzsynthesen, die im Rahmen der Nachrecherche identifiziert wurden, nicht zur Ergebnisextraktion genutzt. Sie dienten vielmehr der Identifikation weiterer Primärstudien (siehe 5.1.2.1 Evidenzsynthesen) und sollten darüber hinaus in der Diskussion gewürdigt werden.

Ergänzungsrecherche zur diagnostischen und prognostischen Güte

Der Bericht des **AHRQ 2008** [69] verfügte über die aktuellste Recherche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen (bis März 2008). Im Rahmen der Ergänzungsrecherche wurden daher nur Arbeiten eingeschlossen, die mit einer Überlappung von 6 Monaten, also ab Oktober 2007, publiziert wurden. Mit dieser Überlappung wurde sichergestellt, dass auch Studien im vorliegenden Bericht berücksichtigt werden, die zwar zwischen Oktober 2007 und März 2008 publiziert wurden, jedoch noch nicht in den Literaturdatenbanken gelistet waren, als die Autoren der Evidenzsynthesen ihre Recherchen durchführten.

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

Alle Vollpublikationen, die sich mit dem Primärstaging, dem Restaging und der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen beschäftigten, aber vor Oktober 2007 in den Literaturdatenbanken gelistet waren, wurden mit der Begründung, dass das Einschlusskriterium E7c („Durch die Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nicht abgedeckt“) verletzt war, ausgeschlossen. Die 79 im Volltext gescreenten, aber im Rahmen der Ergänzungsrecherche ausgeschlossenen Referenzen sind mit den jeweiligen Ausschlussgründen in Anhang C gelistet.

Die Ergänzungsrecherche lieferte 9 Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte.

5.1.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien

5.1.2.1 Evidenzsynthesen

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 2 potentiell relevante Evidenzsynthesen [70,71] identifiziert. Deren Sichtung ergab keine weitere relevante Publikationen bzw. Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

5.1.2.2 Studienregister

Die Suche in den Studienregistern ergab keine Hinweise auf laufende oder abgeschlossene vergleichende Studien, die für die Fragestellung des vorliegenden Berichts relevant wären. 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 Evidenzsynthese der vorhandenen klinischen Studien erstellt wurde bzw. deren Methodik und Ergebnisse entsprechend den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts dokumentiert worden wären.

5.1.2.3 Unterlagen des G-BA

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens, das zu Beginn der Auftragsbearbeitung durch den G-BA durchgeführt wurde, wurden 290 Publikationen benannt. Alle diese Publikationen wurden im Volltext beschafft und separat auf ihre Relevanz für die jeweiligen Berichtsfragstellungen geprüft. Von diesen befasste sich jedoch nur eine mit dem Krankheitsbild der Ovarialkarzinome. Diese Studie wurde bereits im Rahmen der bibliografischen Recherchen identifiziert und anhand ihres Volltexts ausgeschlossen ([72] vgl. auch Anhang C).

5.1.2.4 Kongressbände

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

Tabelle 10: Suche nach RCTs in Kongressbänden

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

a: Kongress findet nur in ungeraden Jahren statt.

b: 2009 gemeinsame Konferenz mit ESMO. Die Treffer der ECCO-Konferenz 2009 sind in den Suchergebnissen für ESMO enthalten

5.1.2.5 Informationen aus der Anhörung

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

5.1.3 Resultierender Studienpool

5.1.3.1 Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens

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

5.1.3.2 Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte

Eingeschlossen wurden 6 Evidenzsynthesen (7 Publikationen; vgl. Tabelle 11). 1 dieser Evidenzsynthesen beschrieb u. a. die Indikation der Primärdiagnostik [69], 2 untersuchten das primäre Staging [69,73], und 3 das Restaging von Ovarialkarzinomen [69,73,74]. Alle 6 befassten sich mit der PET in der Indikation der Rezidiverkennung [69,73-78]. Aus diesen Arbeiten konnten insgesamt 31 Primärstudien in den vorliegenden Bericht eingeschlossen werden (vgl. Tabelle 12).

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

Evidenzsynthese	zugeordnete Publikation(en)	Ref.
AHRQ 2004	Matchar DB et al. Positron emission testing for six cancers (brain, cervical, small cell lung, ovarian, pancreatic and testicular) [online]; 12.02.2004. Havrilesky LJ et al. Gynecol Oncol 2005; 97(1): 183-191.	[75,76]
AHRQ 2008	Agency for Healthcare Research and Quality. Positron emission tomography for nine cancers (bladder, brain, cervical, kidney, ovarian, pancreatic, prostate, small cell lung, testicular): technology assessment report; project ID: PETC1207 [online]; 01.12.2008.	[69]
Ruiz-Hernandez 2005	Ruiz-Hernandez G et al. Rev Esp Med Nucl 2005; 24(3): 161-173.	[77]
Gu 2009	Gu P et al. Eur J Radiol 2009; 71(1): 164-174.	[74]
avalia-t 2004	Lema LV et al. Diagnostic accuracy and clinical usefulness of Positron Emission Tomography (PET) in breast and ovarian cancer recurrence; 2004.	[78]
AETS 2006	Rodriguez Garrido M et al. Use of FDG-PET in clinical situations not addressed in the monitorized use of this technology: IPE-06/49 [Spanisch]; 2006.	[73]
AHRQ = Agency for Healthcare Research and Quality; AETS = Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; avalia-t = Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia		

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

eingeschlossenen Primärstudien innerhalb der eingeschlossenen Evidenzsynthesen wurden ebenfalls in Tabelle 12 aufgenommen.

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

Enthaltene Primärstudien			Evidenzsynthesen						
#	Studie	Ref.	AHRQ 2004 (QB) ^b	AHRQ 2008 (QB) ^c	Ruiz-Hernandez 2005 (QB) ^c	Gu 2009 (QB) ^d	avalia-t 2004 (QB) ^e	AETS 2006 (QB) ^f	Zusammenfassende QB ^a
			Primärdiagnostik (P)						
1	Risum 2007	[80]		X (A)					+
2	Castellucci 2007	[81]		X (A)					+
3	Kawahara 2004	[82]		X (A)					+
			Primärstaging (PS)						
2	Castellucci 2007	[81]		X (A)					+
			Restaging (RE)						
4	Sironi 2004	[83]		X (A)		X ^g		X (C4)	+
5	Piccio 2003	[84]		X (B)		X ^g		X (C4)	-
			Rezidiverkennung (R)						
6	Chung 2007	[85]		X (B)					+
7	Gu 2007	[86]				X			-
8	Zhao 2007	[87]				X			-
9	Murakami 2006	[88]		X (B)		X			+
10	Simcock 2006	[89]				X			-
11	Hauth 2005	[90]		X (C)		X		X (C4)	-
12	Nanni 2005	[91]		X (B)				X (2b)	+
13	Takekuma 2005	[92]		X (B)		X		X (C4)	+
14	Grisaru 2004	[93]		X (B)					+
15	Bristow 2003	[94]		X (A)				X (2b)	+
16	Chen 2003	[95]				X			-
17	Ding 2003	[96]				X			-
18	Chang 2002	[97]	X (4/7)		X (C)		X	X (C4)	-
19	Garcia-Velloso 2002	[98]					X	X (C4)	-
20	Torizuka 2002	[99]	X (6/7)		X (C)	X	X	X (2b)	+
21	Zhu 2002	[100]			X (C)				-

(Fortsetzung)

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

Enthaltene Primärstudien			Evidenzsynthesen						
#	Studie	Ref.	AHRQ 2004 (QB) ^b	AHRQ 2008 (QB) ^c	Ruiz-Hernandez 2005 (QB) ^c	Gu 2009 (QB) ^d	avalia-t 2004 (QB) ^e	AETS 2006 (QB) ^f	Zusammenfassende QB ^a
22	Jadvar 2001	[101]			X (C)				-
23	Nakamoto 2001	[102]	X (5/7)		X (C)	X	X		+
24	Yen 2001	[103]	X (4/7)		X (C)		X		-
25	Jimenez-Bonilla 2000	[104]	X (3/7)						-
26	Kubik-Huch 2000	[105]			X (B)	X	X		-
27	Schröder 1999	[106]			X (C)				-
28	Yuan 1999	[107]			X (C)				-
29	Romer 1997	[108]			X (C)				-
30	Hubner 1993	[109]	X (3/7)		X (C)				-
31	Karlan 1993	[110]	X (4/7)		X (C)		X		-
Summe			7	12	12	13	7	9	31

a: Zusammenfassende Qualitätsbewertung (= QB): Falls sich die Bewertungen des Verzerrungspotenzials einer Studie zwischen mehreren Evidenzsynthesen unterschieden, wurde immer der Bewertung durch die AHRQ-Berichte gefolgt, da diese die umfassendsten Bewertungskriterien verwendeten, die darüber hinaus am ehesten den QUADAS-Kriterien entsprachen.

(+ = niedriges Verzerrungspotenzial; - = hohes Verzerrungspotenzial).

b: Im AHRQ-Bericht [75] wurden die folgenden Eigenschaften der Studie bewertet: Repräsentativität der Stichprobe, Auswahl des Settings, Studiendesign, Scannertyp, definierte Kriterien zur Bewertung der Bilder, Histologie oder klinische Abklärung als Referenzstandard, Verblindung

c: Nach Evidenzgraden des VATAP [79]: (A) prospektiv, weite Generalisierbarkeit; (B) prospektiv, eingeschränkte Generalisierbarkeit; (C) einige methodische Mängel, (D) mehrere methodische Mängel.

d: Anhand der QUADAS-Kriterien.

e: Bewertung nach der Methode des VATAP [79]. Nur verbale Zusammenfassung der einzelnen Limitationen; keine zusammenfassende Qualitätsbewertung.

f: Nach Evidenzgraden (Referenzstandard, objektive Beurteilung des Indextests und Verblindung).

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

5.1.3.3 Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)

Zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw PET/CT fanden sich im Rahmen der Ergänzungsrecherche 9 Primärstudien. 2 dieser Studien befassen sich mit der Fragestellung der Primärdiagnostik von Ovarialkarzinomen [111,112], 3 mit dem primären Staging [112-114], 2 mit dem Restaging [115,116] und 3 mit der Rezidiverkennung [117-119]. Sie sind in Tabelle 13 nach Indikationen geordnet dargestellt.

Tabelle 13: Studienpool zur diagnostischen und prognostischen Güte (n = 9; Ergänzungsrecherche)

Studie	zugeordnete Publikation(en)	Ref.
Primärdiagnostik		
Yamamoto 2008	Yamamoto Y et al. Int J Gynaecol Obstet 2008; 102(2): 124-127.	[111]
Nam 2010 ^a	Nam EJ et al. Gynecol Oncol 2010; 116(3): 389-394.	[112]
Primärstaging		
Kitajima 2008b	Kitajima K et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35(10): 1912-1920.	[113]
Risum 2010	Risum S et al. Gynecol Oncol 2010; 116(3): 395-398.	[114]
Nam 2010 ^a	Nam EJ et al. Gynecol Oncol 2010; 116(3): 389-394.	[112]
Restaging		
Kurosaki 2006	Kurosaki H et al. Ann Nucl Med 2006; 20(3): 171-174.	[115]
Martoni 2011	Martoni AA et al. Q J Nucl Med Mol Imaging 2011;55(1):81-90.	[116]
Rezidiverkennung		
Kitajima 2008a	Kitajima K et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35(8): 1439-1448.	[119]
Risum 2009	Risum S et al. Int J Gynecol Cancer 2009; 19(4): 600-604.	[117]
Pan 2011	Pan HS et al. Arch Gynecol Obstet 2011; 283(2): 335-341.	[118]

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

Um einen Überblick über die eingeschlossenen Studien aus den Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche in den unterschiedlichen Indikationen und Fragestellungen dieses Berichts zu bekommen, ist des Weiteren auch die Tabelle 50 im Abschnitt 5.7 hilfreich.

5.2 Teilziel 1: patientenrelevanter Nutzen

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

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

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

Alle 6 eingeschlossenen Evidenzsynthesen befassten sich mit der Indikation der Rezidiv-erkennung (**AHRQ 2004** [75], **AHRQ 2008** [69], **Ruiz-Hernandez 2005** [77], **Gu 2009** [74]), **avalia-t 2004** [78] und **AETS 2006** [73]). Um die Charakteristika und Qualitätsbewertungen aller 6 Evidenzsynthesen an einer Stelle zu bündeln, wurde im Abschlussbericht diese Indikation vorangestellt. Dies trägt darüber hinaus auch der Bedeutung Rechnung, die diese Indikation für die PET bzw. PET/CT bei Ovarialkarzinomen hat.

5.3.2 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Evidenzsynthesen

Der HTA-Bericht des **AHRQ 2004** verfolgte das Ziel, die diagnostische Güte der PET als „Add-on“ zur konventionellen Diagnostik zu bestimmen. Er ist der Vorgängerbericht des ebenfalls eingeschlossenen Berichts des AHRQ aus 2008. Die Berichte ergänzen sich und decken den gesamten Zeitraum bis 2008 ab. In den Bericht des AHRQ 2004 wurden nur englischsprachige Arbeiten mit mindestens 12 Patientinnen eingeschlossen. Die Einschlusskriterien dieser Arbeit waren ebenfalls weiter gefasst als jene des vorliegenden Berichts, da alle Arbeiten der Stufe 2 nach Fryback und Thornbury [35], also auch jene mit bekanntem Krankheitsstatus eingeschlossener Patientinnen, sowie retrospektive Primärstudien eingeschlossen wurden (vgl. Tabelle 14).

Der HTA-Bericht des **AHRQ 2008** ist eine Aktualisierung des Berichts **AHRQ 2004**, der ebenfalls in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurde. Er stellt die Ergebnisse zur diagnostischen Güte der FDG-PET und FDG-PET/CT in 9 onkologischen Erkrankungen in 4 klinischen Indikationen dar (Diagnose, Staging, Restaging, Therapiemonitoring¹). Als Einschlusszeitraum wurde 2003 bis März 2008 angegeben. Das eingeschlossene Patientenkollektiv umfasste Patientinnen, die über 16 Jahre alt und an einem primären Ovarialkarzinom erkrankt waren. Eingeschlossen wurden Studien mit mehr als 12 Patientinnen, die als Indextest die PET oder PET/CT mit dem Tracer FDG verwendeten. Als Referenztests wurden für alle 9 Erkrankungen die MRT, CT, Biopsie / Histologie, Röntgenbilder, Ultraschall, die PET mit einem anderen Tracer, oder die klinische Nachbeobachtung akzeptiert. Der Bericht schloss sowohl prospektive als auch retrospektive Studien ein. Darüber hinaus wurden auch Arbeiten eingeschlossen, die lediglich läsionsbasierte Angaben zur diagnostischen Güte berichteten (vgl. Tabelle 14). Aggregierte direkte Vergleiche zwischen der PET und anderen bildgebenden Verfahren wurden in diesem Bericht nicht dargestellt.

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

¹ Im Bericht wird von „Therapiemonitoring“ gesprochen, gemeint ist aber auch die Rezidiverkennung, da der Großteil aller eingeschlossenen Studien die Fragestellung der Rezidiverkennung behandelt.

beiden relevanten Primärstudien für die Indikation Primärdiagnostik wurden daher separat extrahiert und gemeinsam mit den Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche ausgewertet. Erwähnenswert erscheint in dieser Indikation, dass dieser Bericht über die aktuellste Recherche der 3 eingeschlossenen Evidenzsynthesen verfügt.

Die Meta-Analyse von **Ruiz-Hernandez 2005** verfolgte das Ziel, die diagnostische Güte der FDG-PET in der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen zu ermitteln. Neben englischsprachigen Datenbanken wurden auch spanische Fachzeitschriften recherchiert. Die Suchen umfassten einen Zeitraum von November 1972 bis Oktober 2003. Eingeschlossen wurden nur Studien mit mehr als 4 Patientinnen, die vor dem Verdacht eines Rezidivs mindestens 6 Monate in Remission waren. Die Qualitätsbewertung eingeschlossener Studien erfolgte nach der Methode des Veterans Affairs Technology Assessment Program (VATAP). Neben Meta-Analysen zur quantitativen Synthese der Ergebnisse zur diagnostischen Güte wurden Metaregressionen (für Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen) und ein Funnel plot zur Identifikation eines eventuell vorhandenen Publikationsbias berechnet (vgl. Tabelle 14).

Die Evidenzsynthese von **Gu 2009** verfolgte das Ziel, die diagnostische Güte der PET, der PET/CT, des Markers CA-125, der CT und der MRT bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen zu vergleichen. Sie wird an dieser Stelle in den vorliegenden Bericht eingeschlossen, weil sie 2 Arbeiten enthält, die – auch nach Angaben der Studienautoren – dem Restaging zugerechnet werden. Bemerkenswert ist an dieser Analyse, dass keine sequenziellen Kombinationen aus der PET und anderen diagnostischen Verfahren (z. B. PET als „Add-on“ zu CT oder MRT) eingeschlossen wurden. Diese Arbeit geht über die Fragestellung des vorliegenden Berichts hinaus, da sie systematisch auch nach Studien suchte, die nur die CT oder andere Verfahren untersuchte, ohne einen direkten Vergleich zur PET oder PET/CT anzustellen. Außerdem waren die Einschlusskriterien weiter gefasst als im vorliegenden Bericht, da beispielsweise auch retrospektive Studien und solche, die ihre Ergebnisse auf Basis einzelner Läsionen ermittelten, einschloss (vgl. Tabelle 14).

Der HTA-Bericht des **avalía-t 2004** verfolgte die Zielsetzungen, die diagnostische Güte der PET bei Brustkrebs sowie bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen zu ermitteln. Diese sollte mit der Güte anderer diagnostischer Verfahren verglichen werden. Außerdem sollte die diagnostische Güte der PET in der Subgruppe der Patientinnen mit Verdacht auf ein Rezidiv untersucht werden. Neben englischsprachigen (MEDLINE, EMBASE, NHS, CRD, Cochrane) wurden insbesondere spanischsprachige Datenbanken (IME, LILACS, IBECS) und diverse Studienregister (Clinicaltrials.gov, NCI, Cochrane Central Register of Controlled Trials [Clinical Trials]) durchsucht. Gesucht wurde in einem Zeitraum bis Juni 2003. Eingeschlossene Studien mussten in englischer, spanischer oder französischer Sprache verfasst sein und über mehr als 10 Teilnehmerinnen verfügen. Die Qualitätsbewertung eingeschlossener Studien erfolgte nach der Methode des VATAP [79]. In dieser Arbeit erfolgte keine quantitative Informationssynthese (vgl. Tabelle 14).

Der HTA-Bericht des **AETS 2006** fasst den Stand der Forschung zur PET bzw. PET/CT in 6 onkologischen Erkrankungen zusammen. Er beschränkt sich dabei auf die diagnostische und prognostische Güte dieser Technologie. Der Einschluss umfasst die Zeit von 2001 bis Januar 2006. Eingeschlossene Studien mussten 12 oder mehr Patientinnen umfassen. Als Indextest wurde die PET oder PET/CT mit dem Tracer FDG betrachtet. Bezüglich des Referenztests fanden sich keinerlei Einschlusskriterien. Auch die Studiendesigns waren nicht als Einschlusskriterien festgelegt worden (vgl. Tabelle 14).

Tabelle 14: Fragestellung und Methodik der Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT bei der Rezidiverkennung

Evidenzsynthese, Fragestellung	Literaturrecherche	Ein- / Ausschlusskriterien, Studienselektion	Studienbewertung	Informationssynthese
AHRQ 2004 Diagnostische Güte der PET als „Add-on“ zur konventionellen Diagnostik	<u>Quelle:</u> MEDLINE <u>Suchstrategie:</u> selbst entwickelte Suchstrategie <u>Zeitraum:</u> bis 04/2003	<u>Einschlusskriterien:</u> englische Sprache, mind. 12 Patientinnen, Fryback & Thornbury level ≥ 2 <u>Ausschlusskriterien:</u> k. A. <u>Selektion:</u> k. A.	Bewertung der folgenden 7 prospektiv festgelegten Kriterien: Repräsentativität der Stichprobe, Auswahl des Settings, Studiendesign, Scannertyp, definierte Kriterien zur Bewertung der Bilder, Histologie oder klinische Abklärung als Referenzstandard, Verblindung	Meta-Analyse und Funnel-plots (zur Identifikation von Publikationsbias) mit STATA 8.0
AHRQ 2008 FDG-PET in 9 onkologischen Erkrankungen	<u>Quellen:</u> MEDLINE, EMBASE, Clinical Trials, Scopus <u>Suchstrategie:</u> für jede Erkrankung separat, keine Spracheinschränkungen, keine Filter für spezielle Studiendesigns <u>Zeitraum:</u> 2003 – 03/2008	<u>Einschlusskriterien:</u> > 12 Patientinnen, englisch, u. a. Ovarialkarzinome (nicht weiter eingegrenzt), keine Einschränkungen bzgl. Studienmethodik, FDG-PET oder FDG-PET/CT <u>Ausschlusskriterien:</u> k. A. <u>Selektion:</u> Titel- und Abstractscreening wurde von einer Person, Volltextscreening von 2 Personen durchgeführt.	Nach Evidenzgraden des VATAP [79]: (A) prospektiv, weite Generalisierbarkeit; (B) prospektiv, eingeschränkte Generalisierbarkeit; (C) einige methodische Mängel, (D) mehrere methodische Mängel.	Meta-Analysen auf Basis der positiven und negativen Likelihood-ratios nach der Methode von DerSimonian und Laird (Modelle mit zufälligen Effekten)

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Fragestellung und Methodik der Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT bei der Rezidiverkennung (Fortsetzung)

Evidenzsynthese, Fragestellung	Literaturrecherche	Ein- / Ausschlusskriterien, Studienselektion	Studienbewertung	Informationssynthese
Ruiz-Hernandez 2005 Ermittlung der diagnostischen Güte der FDG-PET bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen (Meta-Analyse)	<u>Quellen:</u> MEDLINE, Cancerlit; Abstracts von Kongressbeiträgen „Journal of Nuclear Medicine“ und “European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging” und spanischen nuklearmedizinischen Fachzeitschriften <u>Suchstrategie:</u> eigene Entwicklung; keine Filter für spezielle Studiendesigns; keine Einschränkung auf bestimmte Sprachen <u>Zeitraum:</u> 11/1972 – 10/2003	<u>Einschlusskriterien:</u> Patientinnen mit Verdacht auf Rezidiv eines Ovarialkarzinoms nach klinisch-radiologischer Remission, die mindestens 6 Monate anhielt. Publikationen, aus denen Daten zur Errechnung der Sensitivität und Spezifität extrahierbar waren. Referenztest: pathologische Befunde oder Nachbeobachtung <u>Ausschlusskriterien:</u> Untersuchungen zur Beurteilung des Therapieansprechens; Publikationen mit < 5 Patientinnen <u>Selektion:</u> Selektion durch einen Reviewer und Kontrolle durch einen zweiten	Bewertung nach der Methode des VATAP [79]. Keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.	Heterogenitätsberechnungen nach der Methode von Lau et al. [120]; keine Angaben zu Methode der Meta-Analysen (wahrscheinlich univariate Modelle mit festen Effekten); Metaregressionen anhand des Log OR zur Ermittlung der Effekte der Studienqualität und Funnel plot zur Ermittlung eines möglichen Publikationsbias.
Gu 2009 PET und PET/CT bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen	<u>Quellen:</u> MEDLINE, EMBASE <u>Suchstrategie:</u> Spracheinschränkung auf Englisch oder Chinesisch; keine Filter für spezielle Studiendesigns <u>Zeitraum:</u> 01/1995 – 11/2007	<u>Einschlusskriterien:</u> Englisch oder Chinesisch; CA-125, PET, PET/CT, CT und MRT (alleine oder in Kombination aber nicht sequenziell); Histologie oder 6 Monate Nachbeobachtung als Referenzstandard; 10 oder mehr Patientinnen; <u>Ausschlusskriterien:</u> Überlappende Patientenkollektive; CT-Studien ohne Kontrastmittel; sequenzielle Testkombinationen <u>Selektion:</u> Jeder Artikel von 2 unabhängigen und klinisch erfahrenen Reviewern	Mit dem QUADAS-Instrument. Es werden jedoch keine Sensitivitätsanalysen nach Studienqualität durchgeführt.	Meta-Analysen als Modelle mit zufälligen Effekten auf Basis der Sensitivität und Spezifität; ROC-Kurven

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Fragestellung und Methodik der Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT bei der Rezidiverkennung (Fortsetzung)

Evidenzsynthese, Fragestellung	Literaturrecherche	Ein- / Ausschlusskriterien, Studienselektion	Studienbewertung	Informationssynthese
avalia-t 2004 diagnostische Güte der PET bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen - Vergleich mit anderen diagnostischen Verfahren - Bestimmung der diagnostischen Güte bei Patientinnen mit Verdacht auf Rezidiv	<u>Quellen:</u> MEDLINE, EMBASE, NHS CRD, IME, LILACS, IBECS, Register: u. a. Clinicaltrials.gov, NCI, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) <u>Suchstrategie:</u> Eigene Entwicklung; keine Filter für spezielle Studiendesigns; Spracheinschränkung: englisch, spanisch, französisch; parallele Suche für Ovarialkarzinome und Brustkrebs <u>Zeitraum:</u> bis 6/2003	<u>Einschlusskriterien:</u> Originalarbeiten; Studien am Menschen; mehr als 10 Teilnehmer; Tracer: FDG; Rezidivdiagnostik (nach abgeschlossener Primärtherapie) <u>Ausschlusskriterien:</u> narrative Übersichten, Leserbriefe, Editorials, Kommentare oder Kongressprotokolle; Studien, die den Begriff Rezidiv für Primärmetastasen verwenden, die erst nach der Primärbehandlung entdeckt werden. <u>Selektion:</u> 2 Reviewer, unabhängig	Bewertung nach der Methode des VATAP [79]. Nur verbale Zusammenfassung der einzelnen Limitationen; keine zusammenfassende Qualitätsbewertung.	Keine quantitative Informationssynthese durchgeführt.
AETS 2006 PET und PET/CT in 6 onkologischen Erkrankungen	<u>Quellen:</u> MEDLINE, EMBASE, CancerLit, SciSearch, Cochrane Library, DARE, NHS EED, HTA, ClinicalTrials.gov, NCI, IME, IBECS, LILACS <u>Suchstrategie:</u> selbst entwickelte Suchstrategie <u>Zeitraum:</u> 01/2001–01/2006	<u>Einschlusskriterien:</u> Primärstudien aus Fachzeitschriften (peer-reviewed), mind. 12 Patientinnen, PET oder PET/CT, u. a. Ovarialkarzinome, Ergebnisse zur Wirksamkeit und diagnostischen Güte <u>Ausschlusskriterien:</u> Übersichtsarbeiten, Doppelpublikationen, Publikationen, die sich auf identische Patientinnen beziehen, ungenügende Angaben zum Indextest, Studien zu technischen Aspekten oder Tierversuche <u>Selektion:</u> k. A.	Nach Evidenzgraden: Referenzstandard, objektive Beurteilung des Indextests und Verblindung	Meta-Analysen wurden mit dem Programm Meta-DiSc durchgeführt
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects ; HTA = Health Technology Assessment Database; IBECS = Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud, IME = Índice Médico Español, k. A. = keine Angabe; LILACS = Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; Log OR = Log Odds Ratio; NCI = National Cancer Institute-Database; NHS EED = National Health Service-Economic Evaluation Database; SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network, QUADAS = Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies; VATAP = Veterans Affairs Technology Assessment Program				

5.3.2.1 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Evidenzsynthesen

Alle für die Indikation der Rezidiverkennung im Volltext gesichteten und eingeschlossenen Evidenzsynthesen erreichten 5 oder mehr Punkte auf dem Qualitätsindex (vgl. Tabelle 15). Der HTA-Bericht des **AHRQ 2004** bekam eine negative Bewertung auf dem 2. Item, weil nur die Datenbank MEDLINE durchsucht worden war. In den Berichten der **AETS 2006** und des **AHRQ 2008** erfolgte die Literaturlauswahl nicht durch 2 unabhängige Reviewer, sodass ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden konnte. In der Meta-Analyse von **Gu 2009** waren zwar Kriterien zur Bewertung der Qualität einzelner Studien angegeben, es konnte jedoch kein Algorithmus zu deren Aggregation und auch keine Gesamtbewertung der Qualität der einzelnen eingeschlossenen Studien berichtet werden.

Tabelle 15: Ergebnisse der Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt [48]

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

OG1 bis OG9: Qualitätskriterien nach Oxman und Guyatt; +: Kriterium erfüllt; -: Kriterium nicht erfüllt; +/-: Kriterium teilweise erfüllt; ?: unklar

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

5.3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien aus den Evidenzsynthesen

Aus den 6 Evidenzsynthesen entsprachen 26 Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts in der Indikation der Rezidiverkennung. Die Bewertung der Qualität dieser Primärstudien durch die Autoren der Evidenzsynthesen ist in Tabelle 12 dargestellt. Eine Zusammenfassung der Bewertungen wird durch die Verwendung unterschiedlicher Bewertungsinstrumente in den 6 eingeschlossenen Evidenzsynthesen erschwert. Bei 5 der 26 Primärstudien kommen die Autoren der Evidenzsynthesen zu inkonsistenten Bewertungen des Verzerrungspotenzials (vgl. Tabelle 12). Für die zusammenfassende Bewertung (letzte Spalte in Tabelle 12) wurde in diesen Fällen die Bewertung aus einem der beiden AHRQ-Berichte übernommen, da die Qualitätsbewertung in diesen Berichten am umfassendsten und

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

Von den 26 Primärstudien, die über die Evidenzsynthesen in den vorliegenden Bericht eingeschlossen werden konnten, wurden schließlich 8 mit niedrigem und 18 mit hohem Verzerrungspotenzial bewertet (vgl. Tabelle 12).

5.3.2.3 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage der Evidenzsynthesen

Da sich die Einschlusskriterien der 6 Evidenzsynthesen teilweise deutlich von jenen des vorliegenden Berichts unterschieden, konnten nicht alle in die Evidenzsynthesen eingeschlossenen Primärstudien übernommen werden. Insbesondere Studien, die keine Auswertungen auf Basis von Patientinnen berichteten, oder retrospektive Studien wurden aus diesen Analysen ausgeschlossen. Dies hatte zur Konsequenz, dass die quantitativen Zusammenfassungen der Evidenzsynthesen nicht übernommen werden konnten. Daher wurden die Ergebnisse der relevanten Primärstudien aus den Evidenzsynthesen einzeln extrahiert und gemeinsam mit den Ergebnissen der Ergänzungsrecherche zusammenfassend dargestellt (vgl. Abschnitt 5.3.3.4).

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

5.3.3.1 Studiendesigns und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien

Durch die Ergänzungsrecherche wurden 3 weitere Primärstudien zur Indikation der Rezidiv-erkennung identifiziert, **Kitajima 2008a** [119], **Risum 2009** [117] und **Pan 2011** [118].

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

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

Spezifität von PET/CT, Ultraschall und CT in der Diagnostik von Rezidiven von Ovarialtumoren. Untersucht wurden Frauen, die potenziell operationsfähig waren und bei denen während der klinischen Nachbeobachtung der Verdacht eines Rezidivs gestellt wurde. Bei 57 Patientinnen wurde der Primärtumor operativ entfernt, in den übrigen Fällen kam eine Intervall-Laparotomie zum Einsatz. Bei allen Patientinnen wurde ein Tumorrezidiv aufgrund von Anamnese und körperlicher Untersuchung, Ultraschall oder erhöhtem CA-125-Spiegel vermutet. In allen Fällen kam ein Referenzstandard (Pathologie oder CA-125-Spiegel im Verlauf) zur Anwendung (vgl. Tabelle 16, Tabelle 17 und Tabelle 18).

Die diagnostische Kohortenstudie von **Pan 2011** schloss 45 Patientinnen mit einer vorbehandelten Krebserkrankung der Eierstöcke ein (Vorbehandlung: primäre Tumormassentfernung und 3 bis 6 Zyklen adjuvante Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin). Alle Patientinnen waren seit mindestens 6 Monaten krankheitsfrei. Ziel der Arbeit war die Bewertung der diagnostischen Güte von FDG-PET/CT und Tumormarkern für die Detektion von rezidivierenden Ovarialkarzinomen im Rahmen der routinemäßigen Nachbeobachtung. Für 37 Patientinnen lagen histologische Ergebnisse nach Operation bzw. Laparoskopie vor. Die Nachbeobachtungszeit betrug mindestens 12 Monate (Median 22 Monate, Spannweite 3³ bis 32 Monate). 5 Patientinnen wurden nicht nachbeobachtet (Lost to follow-up), 1 verstarb an krankheitsbedingten Komplikationen, 2 Patientinnen hatten andere Primärtumoren. Die Ergebnisse der verbleibenden 37 Patientinnen mit FDG-PET/CT wurden für diesen Bericht extrahiert.

³ Dieser Sachverhalt wird in der Publikation etwas ungenau beschrieben. Wir gehen davon aus, dass gemeint war, dass Patientinnen ohne Rezidiv mindestens 12 Monate nachbeobachtet wurden. Da aber einige bereits nach 3 Monaten ein Rezidiv hatten, reicht die Spannweite der (tatsächlichen) Nachbeobachtungen von 3 bis 32 Monaten.

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

Studie	Studiendesign	Studienziel ^a	Zielkriterium	Evidenzstufe ^b	Verzerrungspotenzial
Kitajima 2008a	Diagnostische Kohortenstudie Patientinnen zwischen April 2005 und Juli 2007 konsekutiv rekrutiert. Japan	Bewertung der diagnostischen Güte (patienten- und läsionsbezogen) von FDG-PET / Kontrastmittel (KM)-verstärkter CT in der Nachbeobachtung von vorbehandelten Patientinnen mit Eierstockkrebs. Bestimmung des Einflusses von FDG-PET / KM-verstärkter CT im Vergleich zu KM-verstärkter CT oder PET / nicht KM-verstärkter CT auf die Behandlungsentscheidungen bei diesen Patientinnen.	Diagnostische Güte von FDG-PET/CT und CT zur Rezidiverkennung. Bestimmung des Einflusses von FDG-PET/CT und CT auf die Behandlungsentscheidung.	I Ib	hoch
Risum 2009	Diagnostische Kohortenstudie Patientinnen zwischen April 2005 und November 2007 konsekutiv rekrutiert. Dänemark	Vergleich von Sensitivität und Spezifität von PET/CT, Ultraschall und CT in der Diagnostik von Rezidiven von Ovarialtumoren bei Frauen, die potenziell operationsfähig sind und bei denen während der klinischen Nachbeobachtung der Verdacht eines Rezidivs gestellt wird.	Diagnostische Güte von FDG-PET/CT zur Rezidiverkennung. Bestimmung des Einflusses von PET/CT, Ultraschall und CT auf die Behandlungsentscheidung.	I Ib	hoch
Pan 2011	Diagnostische Kohortenstudie Patientinnen zwischen Januar und Dezember 2005 rekrutiert. Taiwan	Bewertung der diagnostischen Güte von FDG-PET/CT und Tumormarkern für die Erkennung von rezidivierenden Ovarialkarzinomen in der Routine-Nachbeobachtung	Diagnostische Güte von FDG-PET/CT zur Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen	I Ib	niedrig

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

a: Studienziel gemäß Formulierung der Autoren

b: entspricht der Evidenzstufe des G-BA

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

Studie	Indextest/s	Referenztest
Kitajima 2008a	<p>PET/CT (Biograph, Sensation 16 PET/CT, Siemens AG, Deutschland) nach i. v.-Injektion von 4,0 MBq/kg KG FDG. Transaxiales Bildfeld (FOV) 58,5 cm, Pixelgröße 4,57 mm, Matrix 128 x 128. Aufnahme von Ohr bis Oberschenkel.</p> <p>Nicht-Kontrastmittel(KM)-verstärkte CT: 140 kV und 40 mA.</p> <p>KM-verstärkte CT: 140 kV und 230 mA, Schichtdicke: 2 mm. Intravenöse Injektion von 2 ml/kg KG (max. 150 ml) jodhaltiges KM (Iomeprole 300, Eisai, Japan) mit 2,5 ml/s.</p> <p>PET, CT und PET/CT wurden am Computer (AZE Virtual Place Version 3.0035) durch 2 erfahrene Radiologen (CT: 8 und 20 Jahre Erfahrung; PET/KM-CT: 3 und 5 Jahre; PET/nicht KM-CT: 2 und 4 Jahre) im Konsens befundet. Diese waren gegenüber den Ergebnissen anderer bildgebender Verfahren und klinischer Daten verblindet.</p>	Histologie nach Operation (Laparotomie) oder Biopsie oder klinische Nachbeobachtung (CA-125 und Bildgebung) über mindestens 6 Monate.
Risum 2009	<p>PET/CT (GE Discovery PET/CT, General Electric Medical Systems, USA) 60 Minuten nach i. v.-Injektion von 400 MBq FDG.</p> <p>Orale und intravenöse Gabe von Kontrastmittel vor CT: 140 kV und 90–120 mA.</p> <p>Bildmaterial wurde auf einer Workstation (GE eNTEGRA) fusioniert und durch 2 Ärzte (Nuklearmediziner, Radiologe) im Konsens befundet.</p>	Pathologischer Befund (mindestens ein Fokus) oder erhöhte CA-125-Spiegel (3 Monate nach Baseline > 70 u/ml oder Verdopplung gegenüber Studienaufnahme)
Pan 2011	<p>PET/CT (Gemini, Phillips) 45-60 Minuten nach i. v.-Injektion von 370–550 MBq FDG (abhängig vom Körpergewicht). Initiales Topogramm zur Bestimmung der Untersuchungsweite.</p> <p>Visuelle Befundung durch einen Radiologen und Nuklearmediziner mit PET-Erfahrung. Gemeinsame Auswertung von PET- und CT-Anteil.</p>	Histologie nach OP (Second-look-Laparoskopie) oder klinische Nachbeobachtung
<p>CA = cancer antigen; CT = Computertomographie; FDG = 2-[¹⁸F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; FOV = field of view; GE = General Electric; i. v. = intravenös; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; KM = Kontrastmittel; kvp = Kilovolt peak; mA = Milliampere; MBq = Millibecquerel; mCi = Millicurie; ml = Milliliter, mm = Millimeter; MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positronenemissionstomographie; s = Sekunde; USA = Vereinigte Staaten von Amerika</p>		

Tabelle 18: Eingeschlossene Patientinnen der eingeschlossenen Studien zur Rezidiverkennung (Ergänzungsrecherche)

Studie	Patientinnen [n]	Alter Mittelwert; Median; Spannweite	Diagnose	Vorbehandlung
Kitajima 2008a	132 ^a	56; k. A.; 34-79	Histologische Erstdiagnose (Anzahl der Patientinnen): Papilläres Adenokarzinom (65), Kystadenokarzinom (18), endometrioides Adenokarzinom (17), Klarzellkarzinom (12), Kystadenokarzinom (11), undifferenziertes Adenokarzinom (9).	Primäre operative Tumorentfernung mit nachfolgender Chemotherapie.
Risum 2009	60 ^b	k. A.; 60; 23-81	Histologie (Anzahl der Patientinnen): Seröses Adenokarzinom (52; 3 Stadium I, 7 II, 40 III, 2 IV), muzinöses Adenokarzinom (1, Stadium III), endometrioides Adenokarzinom (4; 1 Stadium II, 3 III), Klarzelladenokarzinom (1; Stadium I), Karzinosarkom (1; Stadium I), Granulosazelltumor (1; Stadium III)	57 primäre operative Tumorentfernung. 3 Intervall- Tumorentfernung mit kompletter Entfernung des abdominalen Tumors.
Pan 2011	37 ^c	k. A.; 56; 39-69	Alle Patientinnen mit nachgewiesenen Karzinomen. FIGO: I (7), III (23), IV (7) ^d Histologie: serös (26), muzinös (4), schlecht differenziert (4), Klarzellentumor (3) CA-125-Status: positiv (14), negativ (23) Symptome: keine (16), Bauchschmerzen bzw. Druckgefühl (5), Gewichtsverlust (4), Aszites (3), vaginale Blutung (1), keine weiteren Angaben (8).	Alle Patientinnen nach primärer operativer Tumorentfernung (debulking) und 3-6 Zyklen adjuvanter Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin.

a: Konsekutiver Einschluss von 145 Patientinnen. 13 Patientinnen zu Studienbeginn aufgrund von Kontraindikationen gegen das Kontrastmittel ausgeschlossen.

b: 68 PET/CT-Untersuchungen an 60 Patientinnen

c: Einschluss von 45 Patientinnen. 5 Patientinnen nicht nachbeobachtet (Lost to follow-up), 1 verstarb an krankheitsbedingten Komplikationen, 2 Patientinnen andere Primärtumoren. Die Ergebnisse von 37 Patientinnen mit FDG-PET/CT wurden für diesen Bericht extrahiert.

d: Laut Angaben der Autoren sollten Patientinnen mit Fernmetastasen aus der Studie ausgeschlossen werden. Es fanden sich jedoch 7 Patientinnen in diesem Stadium (vgl. S. 336 rechte Spalte der Publikation).

5.3.3.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien

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

Risum et al. 2009 verwendeten bei einigen Patientinnen das CA-125 als Referenztest. Die Zeitspanne zwischen Index- und Referenztest wurde nicht angegeben. Außerdem wurden in Abhängigkeit vom Ergebnis des Indextests verschiedene Referenztests eingesetzt. Es blieb unklar, ob die Ergebnisse von Index- und Referenztest jeweils in Unkenntnis des anderen Tests durchgeführt wurden (Verblindung). Schließlich wurde auch hier nicht berichtet, ob die Patientinnen zwischen Index- und Referenztest eine Behandlung erhielten. Das Verzerrungspotenzial dieser Studie wurde ebenfalls als hoch eingestuft (vgl. Tabelle 19).

In der Studie von **Pan 2011** blieb die Zeitspanne zwischen Index- und Referenztest unklar, wobei davon auszugehen ist, dass auffällige Befunde in der Nachbeobachtung relativ zeitnah abgeklärt wurden. Unklar blieb ebenfalls, ob Index- und Referenztest verblindet gegenüber den Ergebnissen des jeweils anderen Tests ausgewertet wurden. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Tabelle 19: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zur Rezidiverkennung (Ergänzungsrecherche)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Kitajima 2008a	+	?	+	+	-	-	?	+	+	-	hoch
Risum 2009	-	?	+	+	-	+	?	+	+	-	hoch
Pan 2011	+	?	+	+	+	+	?	+	+	+	niedrig

+ = Kriterium erfüllt; - = Kriterium nicht erfüllt; ? = unklar

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

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

Untersucher die Beurteilungen der Bilder vornahmen, lässt eine Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie fraglich erscheinen.

In den Studien von **Risum 2009** und **Pan 2011** fanden sich keine Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Daher wurde von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen (vgl. Tabelle 20).

Tabelle 20: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zur Rezidiverkennung (Ergänzungsrecherche)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Kitajima 2008a	-	-	-	+	-	+	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
Risum 2009	-	?	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Pan 2011	-	?	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
+ = konkrete Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit liegen vor								
- = keine Anhaltspunkte für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden)								
? = unklar								

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

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen Güte der PET bzw. der PET/CT und verschiedener anderer Indextests aus den eingeschlossenen Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche gemeinsam dargestellt. Insgesamt konnten 29 Primärstudien zur Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen identifiziert werden. 26 wurden aus den Evidenzsynthesen und 3 im Rahmen der Ergänzungsrecherche extrahiert.

Insgesamt wurde in 13 dieser Studien ein direkter Vergleich angestellt. 12-mal zwischen der PET bzw. PET/CT und der CT bzw. MRT, 5-mal zwischen der PET bzw. PET/CT und dem Tumormarker CA-125 (wobei 4 der letztgenannten Studien beide Vergleiche berichteten und daher in den 12 erstgenannten Vergleichen enthalten sind). Darüber hinaus untersuchten 4 Studien die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT als „Add-on“ zur konventionellen Diagnostik. In 12 weiteren Studien wurde kein Vergleich angestellt.

Wesentliche Charakteristika und die Ergebnisse der 29 eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 21 zusammengefasst.

Tabelle 21: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT und anderer Indextests bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen (Evidenzsynthesen und Ergänzungsrecherche)

#	Studie	Indi- kation	Indextest	Referenztest	Anzahl Pat.	RP	FP	FN	RN	Sensitivität % (95 %-KI) ^a	Spezifität % (95 %-KI) ^a
1	Bristow 2003	R _{tk}	FDG-PET/CT	H / B	22	15	1	3	3	83,3 (58,6 – 96,4)	75,0 (19,4 – 99,4)
2	Chang 2002	R _{tk}	FDG-PET	H / B	28	19	1	1	7	95,0 (75,1 – 99,9)	87,5 (47,3 – 99,7)
3	Chen 2003 ^d	R	PET	H / B / N	38	23	0	2	13	92,0 (74,0 – 99,0)	100 (75,3 – 100)
4	Chung 2007 ^d	R	FDG-PET/CT	H / B / N	77	42	1	3	31	93,3 (81,7 – 98,6)	96,9 (83,8 – 99,9)
5	Ding 2003	R	PET	H / B / N	35	26	1	1	7	96,3 (81,0 – 99,9)	87,5 (47,3 – 99,7)
		R	CT	H / B / N	35	19	2	8	6	70,4 (49,8 – 86,2)	75,0 (34,9 – 96,8)
6	Garcia-Velloso 2002	R _m	CT	H / B	24	3	1	10	10	23,1 (5,0 – 53,8)	90,9 (58,7 – 99,8)
		R _m	CA-125	H / B	24	6	0	7	11	46,2 (19,2 – 74,9)	100 (71,5 – 100)
		R _m	FDG-PET	H / B	24	12	1	1	10	92,3 (64,0 – 99,8)	90,9 (58,7 – 99,8)
		R _o	FDG-PET	H / B	12	2	1	1	8	66,7 (9,4 – 99,2)	88,9 (51,8 – 99,7)
		R _v	FDG-PET	H / B	12	10	0	0	2	100 (69,2 – 100)	100 (15,8 – 100)
		R _o	CT	H / B	12	2	1	1	8	66,7 (9,4 – 99,2)	88,9 (51,8 – 99,7)
		R _v	CT	H / B	12	0	8	2	2	0,0 (0,0 – 84,2)	20,0 (2,5 – 55,6)
7	Grisaru 2004	R _v	PET/CT	H / B / N	18 ^b	13	0	1	4	92,9 (66,1 – 99,8)	100 (39,8 – 100)
		R _v	CT / MRT	H / B / N	18 ^{b,c}	5	2	9	2	35,7 (12,8 – 64,9)	50,0 (6,8 – 93,2)
8	Gu 2007	R	PET/CT	H / B / N	54	35	4	0	15	100 (90,0 – 100)	78,9 (54,4 – 93,9)
		R	CT	H / B / N	54	26	2	9	17	74,3 (56,7 – 87,5)	89,5 (66,9 – 98,7)
		R	CA-125	H / B / N	54	28	1	7	18	80,0 (63,1 – 91,6)	94,7 (74,0 – 99,9)
9	Hauth 2005	R	CT	H / B / N	19	8	0	3	8	72,7 (39,0 – 94,0)	100 (63,1 – 100)
		R	FDG-PET/CT	H / B / N	19	11	0	0	8	100 (71,5 – 100)	100 (63,1 – 100)

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT und anderer Indextests bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen (Evidenzsynthesen und Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

#	Studie	Indi- kation	Indextest	Referenztest	Anzahl Pat.	RP	FP	FN	RN	Sensitivität % (95 %-KI) ^a	Spezifität % (95 %-KI) ^a
10	Hubner 1993 ^d	R	PET (1. Unt.)	H / B	14	10	0	1	3	90,9 (58,7 – 99,8)	100 (29,2 – 100)
		R ^d	PET (2. Unt.)	H / B	14	7	0	0	7	100 (59,0 – 100)	100 (59,0 – 100)
11	Jadvar 2001 ^d	R	PET	H / B	14	11	1	0	2	100 (71,5 – 100)	66,7 (9,4 – 99,2)
12	Jimenez-Bonilla 2000	R _{tk}	PET	H	14	12	1	0	1	100 (73,5 – 100)	50,0 (1,3 – 98,7)
13	Karlan 1993 ^d	R _m	FDG-PET	H	13	6	0	6	1	50,0 (21,1 – 78,9)	100 (2,5 – 100)
14	Kitajima 2008a	R	CT _k	H / B	132	40	10	26	56	60,6 (47,8 – 72,4)	84,8 (73,9 – 92,5)
		R	PET/CT _k	H / B	132	52	6	14	60	78,8 (67,0 – 87,9)	90,9 (81,3 – 96,6)
		R ^d	PET/CT-	H / B	132	49	6	17	60	74,2 (62,0 – 84,2)	90,9 (81,3 – 96,6)
15	Kubik-Huch 2000	R _v	CT	H / B	7	2	1	3	1	40,0 (5,3 – 85,3)	50,0 (1,3 – 98,7)
		R _v ^d	MRT	H / B	9	6	0	1	2	85,7 (42,1 – 99,6)	100 (15,8 – 100)
		R _v	FDG-PET	H / B	10	8	1	0	1	100 (63,1 – 100)	50 (1,3 – 98,7)
16	Murakami 2006	R _{tk}	PET	H / B / N	90	42	0	4	44	91,3 (79,2 – 97,6)	100 (92,0 – 100)
		R ^d	MRT	H / B / N	39	12	1	9	17	57,1 (34,0 – 78,2)	94,4 (72,7 – 99,9)
17	Nakamoto 2001	R _m	PET oder CT oder MRT	H / B	18	12	0	1	5	92,3 (64,0 – 99,8)	100 (47,8 – 100)
		R _m	FDG-PET	H / B	24	10	2	3	9	76,9 (46,2 – 95,0)	81,8 (48,2 – 97,7)
		R _o	FDG-PET	H / B	12	2	1	1	8	66,7 (9,4 – 99,2)	88,9 (51,8 – 99,7)
		R _m	CT oder MRT	H / B	15	8	1	3	3	78,6 (49,2 – 95,3)	75,0 (19,4 – 99,4)
18	Nanni 2005 ^d	R	FDG-PET/CT	H / B / N	41	30	2	4	5	88,2 (72,5 – 96,7)	71,4 (29,0 – 96,3)
19	Pan 2011	R _o	FDG-PET/CT	H	37	24	2	0	11	100 (85,8 – 100)	84,6 (54,6 – 98,1)
		R _o	CA-125	H	37	14	0	10	13	58,3 (36,6 – 77,9)	100 (75,3 – 100)

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT und anderer Indextests bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen (Evidenzsynthesen und Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

#	Studie	Indi- kation	Indextest	Referenztest	Anzahl Pat.	RP	FP	FN	RN	Sensitivität % (95 %-KI) ^a	Spezifität % (95 %-KI) ^a
20	Risum 2009	R	CT	H / B	60	41	1	10	8	80,4 (66,9 – 90,2)	88,9 (51,8 – 99,7)
		R	FDG-PET/CT	H / B	60	50	1	2	7	96,2 (86,8 – 99,5)	87,5 (47,3 – 99,7)
		R	Ultraschall	H / B	60	33	1	18	8	64,7 (50,1 – 77,6)	88,9 (51,8 – 99,7)
21	Romer 1997 ^d	R _i	PET	H / B	5	4	0	1	0	80,0 (28,4 – 99,5)	Nicht berechenbar
22	Schröder 1999 ^d	R	PET	H / B	12	12	0	0	0	100 (73,5 – 100)	Nicht berechenbar
23	Simcock 2006 ^d	R	PET/CT	H / B / N	55	46	0	7	2	86,8 (74,7 – 94,5)	100 (15,8 – 100)
24	Takekuma 2005	R	PET	H / B / N	29	22	0	4	3	84,6 (65,1 – 95,6)	100 (29,2 – 100)
		R	CT	H / B / N	29	8	1	18	2	30,8 (14,3 – 51,8)	66,7 (9,4 – 99,2)
25	Torizuka 2002	R _v	CA-125	H / B	25	15	0	5	5	75,0 (50,9 – 91,3)	100 (47,8 – 100)
		R _v	FDG-PET	H / B	25	16	0	4	5	80,0 (56,3 – 94,3)	100 (47,8 – 100)
		R _v	CT oder MRT	H / B	25	11	0	9	5	55,0 (31,5 – 76,9)	100 (47,8 – 100)
26	Yen 2001	R _v	CA-125	H / B	24	10	3	1	10	90,9 (58,7 – 99,8)	76,9 (46,2 – 95,0)
		R _v	FDG-PET	H / B	24	10	1	1	12	90,9 (58,7 – 99,8)	92,3 (64,0 – 99,8)
		R _v	CT oder MRT	H / B	24	10	7	1	6	90,9 (58,7 – 99,8)	46,2 (19,2 – 74,9)
27	Yuan 1999 ^d	R	PET	H / B	5	5	0	0	0	100 (47,8 – 100)	Nicht berechenbar
28	Zhao 2007 ^d	R	PET/CT	H / B / N	43	36	0	1	6	97,3 (85,8 – 99,9)	100 (54,1 – 100)
29	Zhu 2002 ^d	R	PET	H / B	15	9	0	1	5	90,0 (55,5 – 99,7)	100 (47,8 – 100)

B = Biopsie, CT_k = kontrastmittelverstärkte CT; H = Histologie, N = Nachbeobachtung; PET/CT_k = PET mit kontrastmittelverstärkter CT; PET/CT- = PET mit nicht-kontrastmittelverstärkter CT, R = Rezidiverkennung (ohne weitere Angaben); R_m = Rezidiverkennung im Mischkollektiv; R_o = Rezidiverkennung ohne Verdacht; R_i = Rezidiverkennung bei erhöhtem Tumormarker; R_{ik} = Rezidiverkennung bei erhöhtem Tumormarker und negativer oder unklarer konventioneller Diagnostik; R_v = Rezidiverkennung bei Verdacht

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT und anderer Indextests bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen (Evidenzsynthesen und Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

a: Eigene Berechnung

b: Von 53 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen hatten 18 eine PET zum Staging und 35 zur Rezidiverkennung. Von den 35 Patientinnen in der Rezidiverkennungsgruppe hatten 18 ein Ovarialkarzinom.

c: Eine Patientin hatte ein uneindeutiges CT-Bild. Dieses wurde für die vorliegende Untersuchung als richtig-positiv gewertet (konservative Schätzung für den direkten Vergleich).

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

In den folgenden Abbildungen 2 und 3 werden die Forestplots der univariaten Analysen für die PET, die PET/CT, die Kombination aus CT und MRT und für die CA-125 dargestellt. Die Daten der Tabelle 21 wurden dabei in folgender Weise berücksichtigt:

Kitajima 2008a verglich die PET/CT mit kontrastmittelverstärktem CT-Anteil mit der PET/CT mit nicht-kontrastmittelverstärktem CT-Anteil. Damit die Daten derselben Patientinnen nicht doppelt berücksichtigt werden, wurde für die Abbildung (und auch für die bivariaten Meta-Analysen) lediglich der kontrastmittelverstärkte Arm verwendet. In der Studie von **Nakamoto 2001** gab es 3 Patientinnen mit unklarer konventioneller Bildgebung. Diese Patientinnen hatten insgesamt 6 Läsionen (1 negativ, 5 positiv). Da bei unklaren Befunden in der nächsten Stufe der diagnostischen Kette mittels PET weiter untersucht wurde, wurden die unklaren Befunde zu den CT-positiven dazugezählt. Daraus ergeben sich 2 mögliche Konstellationen für die Vierfeldertafel: Entweder waren 2 Patientinnen richtig-positiv und 1 falsch-positiv oder 3 Patientinnen waren richtig-positiv. Da die Publikation hier keine genaueren Details zu diesen Patientinnen lieferte, wurde hier die konservativere Alternative (3 Patientinnen richtig-positiv in der konventionellen Diagnostik) gewählt. In der Studie von **Kubick-Huch 2000** liegt eine weitere Analyse für die MRT vor. Da sie die einzige Studie mit ausschließlich MRT-Ergebnissen war und da in den hier dargestellten Analysen die CT- und die MRT-Ergebnisse zusammen ausgewertet wurden, wurde lediglich die Auswertung zur CT berücksichtigt, damit die Studie nicht zweimal in die Auswertung einfließt.

In Abbildung 2 sind die univariaten Ergebnisse für die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT und der konventionellen Diagnostik bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen dargestellt. In dieser Darstellung sind die Ergebnisse nach diagnostischer Technologie (Indextests) gegliedert. Es sind allerdings nur die Ergebnisse von Studien dargestellt, die die PET oder PET/CT direkt mit einem anderen Verfahren verglichen (jede Studie ist daher mindestens 2-mal angeführt).

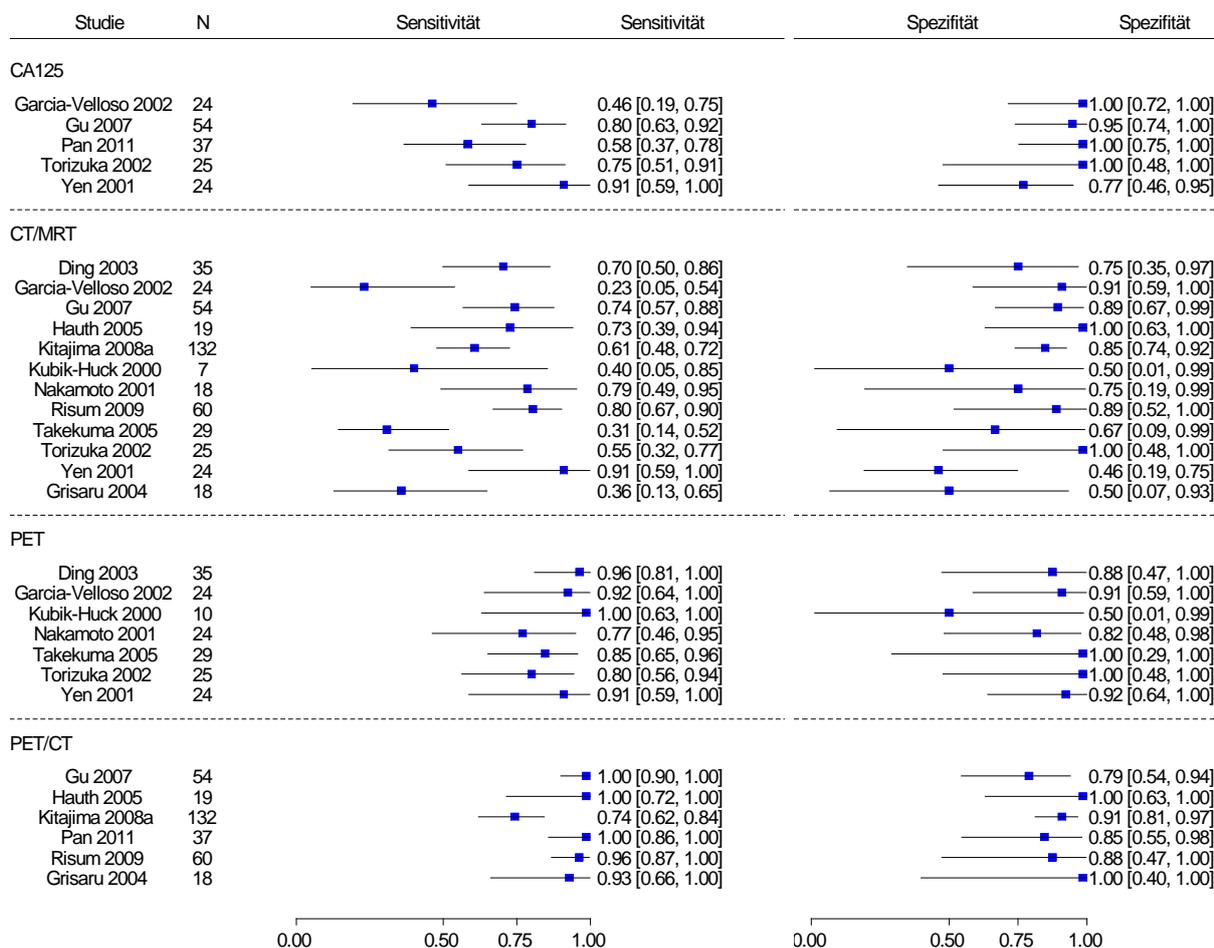


Abbildung 2: Forestplot der univariaten Ergebnisse für die diagnostische Güte der PET, der PET/CT, der Kombination aus CT und MRT und des CA-125 bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren (nur direkte Vergleiche)

Durch die sehr unpräzisen Beschreibungen der Einschlusskriterien in den eingeschlossenen Studien sind Unterschiede in den Kollektiven sehr wahrscheinlich. So kann es beispielsweise sein, dass in den Kategorien „Mischkollektiv“ oder „bei Verdacht“ auch Patientinnen enthalten waren, die einen Verdacht aufgrund eines ansteigenden Tumormarkers hatten, der sich in der konventionellen Bildgebung nicht weiter abklären ließ (vgl. dazu die 4 Studien in der folgenden Analyse).

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

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

PET bzw. PET/CT versus CT / MRT

Der direkte Vergleich PET bzw. PET/CT versus CT / MRT wurde in 12 Studien angestellt (vgl. Abbildung 3). In 5 von 12 Vergleichen ergab sich ein höherer Punktschätzer der PET bzw. PET/CT für Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur Kombination aus CT und / oder MRT. In 4 Vergleichen lag der Punktschätzer der PET bzw. PET/CT für die Sensitivität höher bei gleichem Punktschätzer für die Spezifität. In 1 direktem Vergleich wurde bei gleichem Punktschätzer für die Sensitivität ein höherer Punktschätzer für die Spezifität mithilfe der PET bzw. PET/CT erzielt. Schließlich fand sich in 2 direkten Vergleichen ein höherer Punktschätzer für die Sensitivität bei einem niedrigeren Punktschätzer für die Spezifität der metabolischen im Vergleich zur morphologischen Bildgebung (CT / MRT). Die direkten Vergleiche sind in Abbildung 3 grafisch dargestellt.

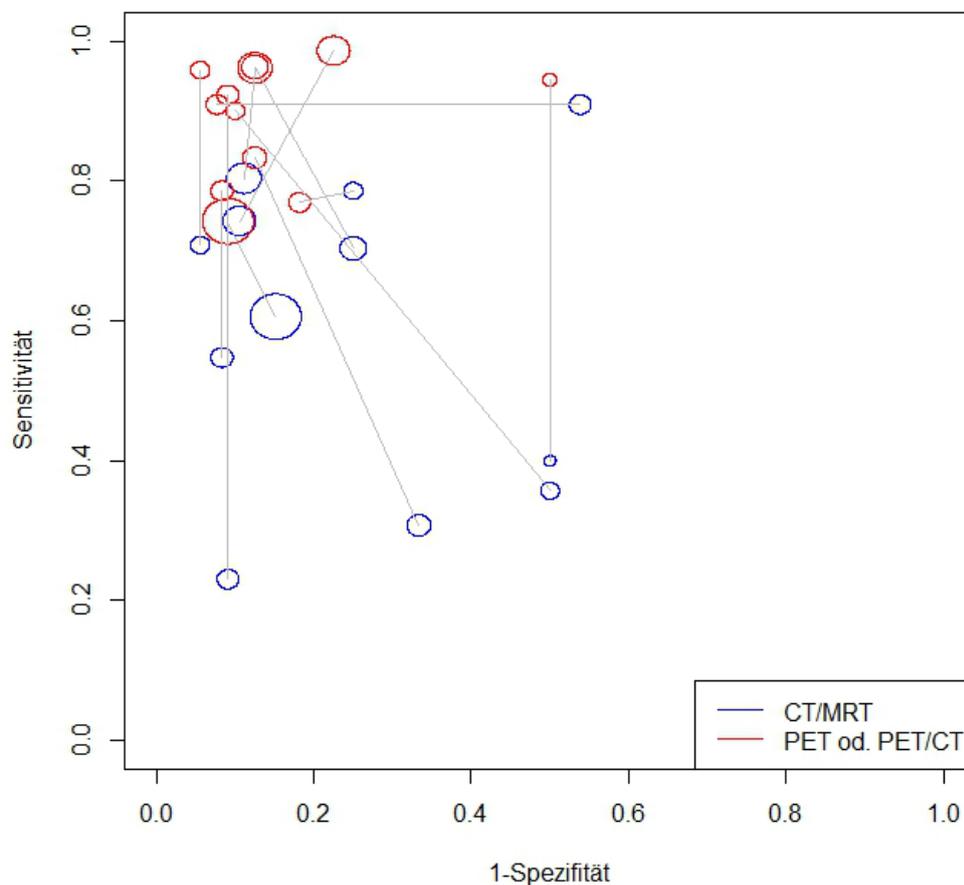


Abbildung 3: PET bzw. PET/CT versus CT bzw. MRT bei der Rezidivdiagnostik; direkte Vergleiche

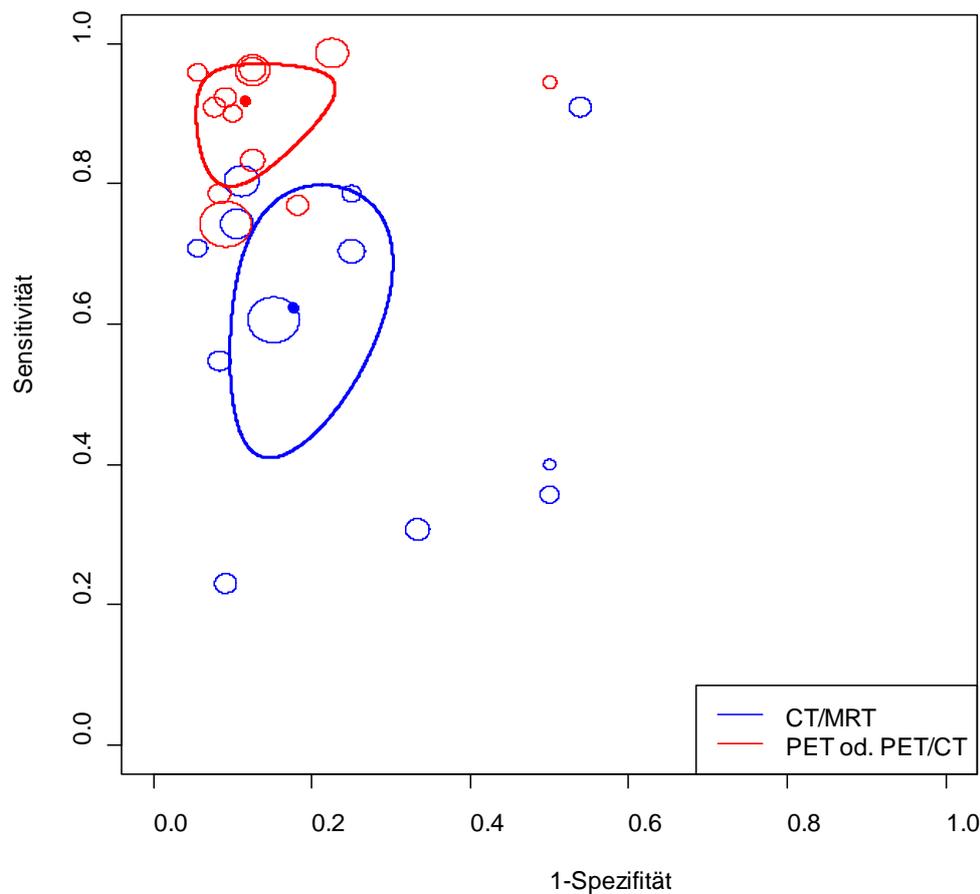


Abbildung 4: PET bzw. PET/CT versus CT bzw. MRT bei der Rezidivdiagnostik; bivariate Meta-Analyse; direkte Vergleiche

In Tabelle 22 sind die Ergebnisse der bivariaten Meta-Analysen dargestellt. Die bivariaten Konfidenzregionen der beiden Punktschätzer überlappen sich nicht (vgl. Abbildung 4). Aufgrund eines Zweistichproben- T^2 -Tests ist von einem statistisch signifikanten Unterschied (p -Wert = 0,001) der Kombinationen von Sensitivitäten und Spezifitäten der jeweiligen Technologien auszugehen. Aus den 12 Studien lässt sich daher eine höhere diagnostische Genauigkeit der PET bzw. PET/CT im Vergleich zur Kombination aus CT und MRT ableiten.

Tabelle 22: PET bzw. PET/CT versus CT / MRT bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren (direkte Vergleiche; bivariat gepoolte Schätzer)

	Sensitivität (95 %-KI)^a	Spezifität (95 %-KI)^a
CT / MRT	62,4 (47,6 – 75,2)	82,3 (74,1 – 88,3)
PET oder PET/CT	91,9 (84,4 – 96,0)	88,5 (81,2 – 93,2)

^a Die Konfidenzintervalle wurden aus der bivariaten Meta-Analyse übernommen.

PET bzw. PET/CT versus CA-125

Der direkte Vergleich PET bzw. PET/CT versus CA-125 wurde in 5 der eingeschlossenen Primärstudien untersucht. 4 dieser Studien stellten gleichzeitig direkte Vergleiche zur CT / MRT an und sind in der vorangegangenen Ergebnisdarstellung bereits enthalten. In 4 dieser 5 Primärstudien fiel der Punktschätzer für die Sensitivität der PET bzw. PET/CT höher aus, wobei dies in 3 dieser Studien mit einer geringeren Spezifität im Vergleich zum CA-125 einherging. In einer Studie wurde bei annähernd gleicher Sensitivität mittels metabolischer Bildgebung eine höhere Spezifität erreicht (vgl. Abbildung 5). Die Präzision der Schätzungen ist in den Primärstudien meist gering, wodurch die festgestellten Unterschiede keine statistische Signifikanz zeigen (vgl. dazu Abbildung 2). Die direkten Vergleiche sind in Abbildung 5 grafisch dargestellt.

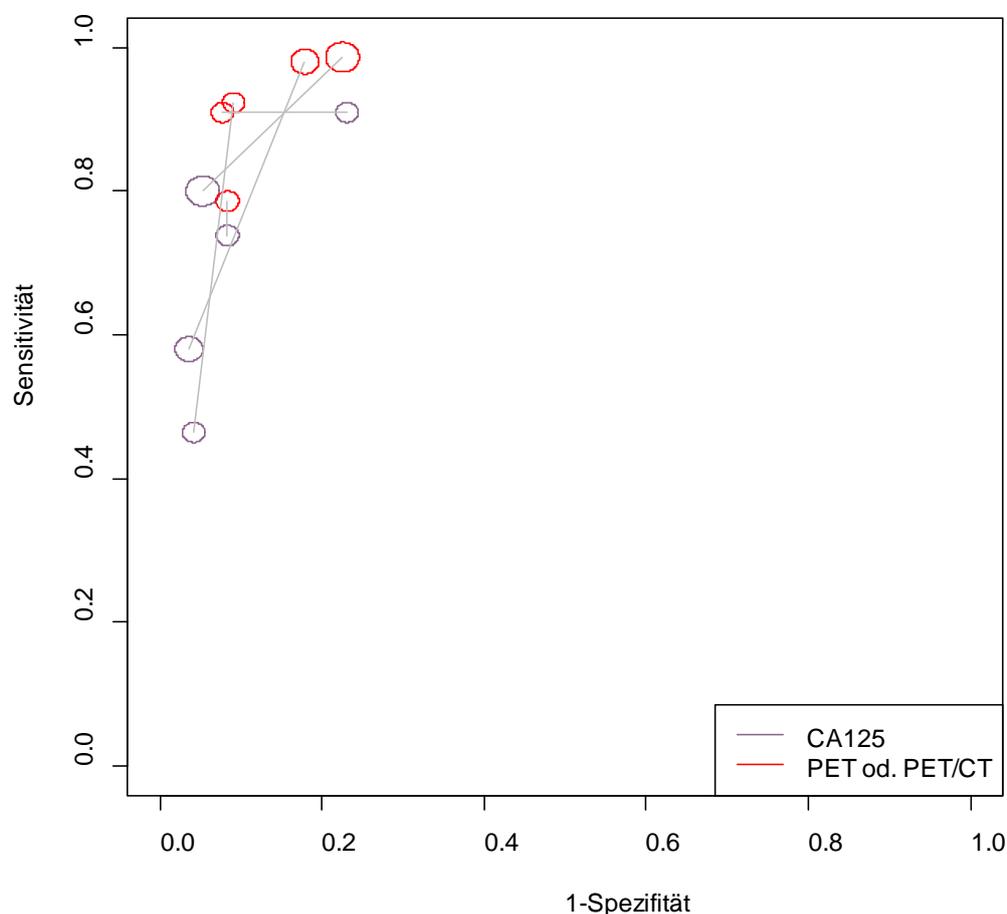


Abbildung 5: PET bzw. PET/CT versus CA-125 bei der Rezidivdiagnostik; direkte Vergleiche

Es wurde eine bivariate Meta-Analyse dieser 5 Studien durchgeführt. Die Punktschätzer der Primärstudien und die gepoolten Schätzer sowie die Konfidenzregionen der bivariaten Meta-Analyse sind in Abbildung 6 dargestellt. Die Konfidenzregionen waren sehr weit, sodass die

gepoolten Schätzer nicht sinnvoll interpretierbar waren. Es konnte daher kein Unterschied in der diagnostischen Güte zwischen PET bzw. PET/CT und CA-125 festgestellt werden.

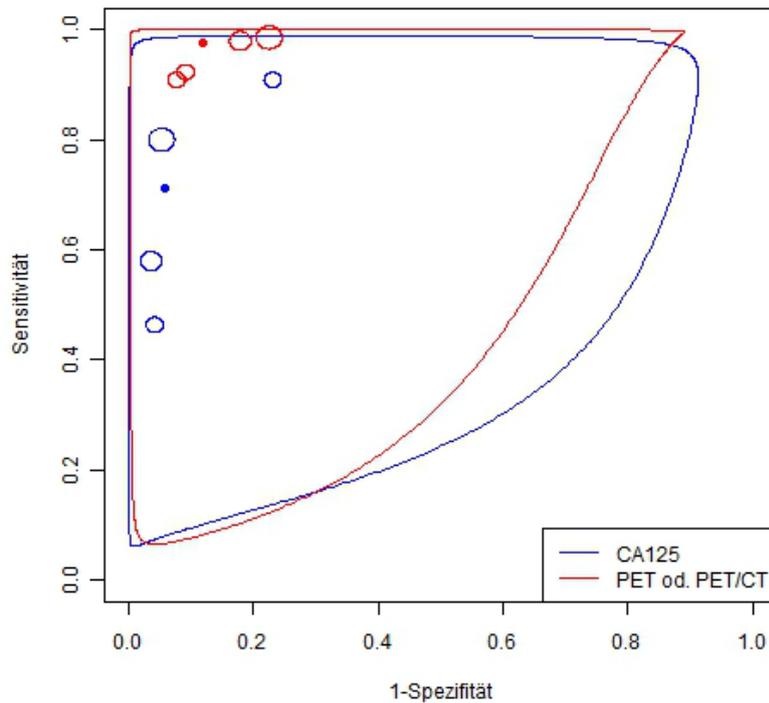


Abbildung 6: PET bzw. PET/CT versus CA-125 bei der Rezidivdiagnostik; bivariate Meta-Analyse, direkte Vergleiche

PET/CT mit kontrastmittelverstärkter CT versus PET/CT ohne Kontrastmittel

In der Studie **Kitajima 2008a** wurde die diagnostische Güte der PET/CT mit kontrastmittelverstärkter CT mit der PET/CT ohne Kontrastmittel verglichen. Bei gleicher Spezifität (90,9 %, 95 %-KI [81,3–96,6]) erzielt die Kombination mit Kontrastmittel eine ähnliche Sensitivität (78,8 %, 95 %-KI [67,0–87,9] versus 74,2 %, 95 %-KI [62,0–84,2]).

Erhöhter Tumormarker und negative oder unklare konventionelle Diagnostik (PET bzw. PET/CT als „Add-on“)

In Abbildung 7 sind diejenigen Studien zusammengefasst, die Patientinnen untersuchten, bei denen der Verdacht auf ein Rezidiv durch den erhöhten Tumormarker CA-125 aufgetreten war, bei denen aber die konventionelle Diagnostik negative oder unklare Befunde lieferte. Diese Indikation wurde nur in 4 der eingeschlossenen Studien eindeutig beschrieben. Die Ergebnisse der entsprechenden Primärstudien sind in Tabelle 21 zusammengefasst.

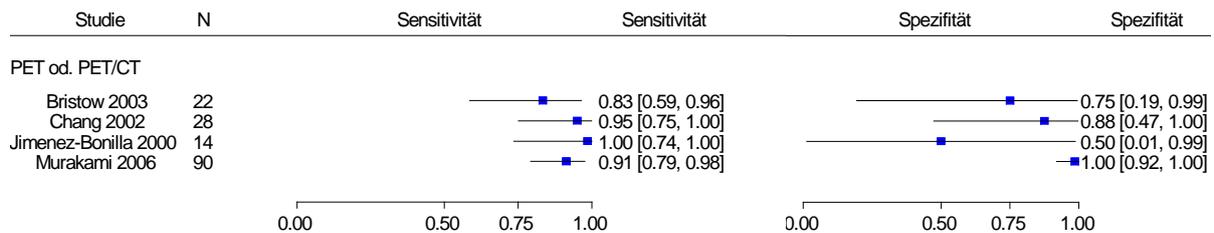


Abbildung 7: Forestplot der univariaten Ergebnisse für die diagnostische Güte der PET bzw. der PET/CT bei erhöhtem Tumormarker CA-125 und negativer bzw. unklarer konventioneller Diagnostik bei der Rezidiverkennung von Ovarialtumoren („Add-on“)

Die Sensitivitäten der einzelnen Primärstudien reichten hier von 83 % (entsprechende Spezifität = 75 %) bis 100 % (entsprechende Spezifität = 50 %). Die Spezifitäten wurden in einem Bereich zwischen 50 % (entsprechende Sensitivität = 100 %) und 100 % (entsprechende Sensitivität = 91 %) erzielt.

Es wurde eine bivariate Meta-Analyse dieser 4 Studien durchgeführt. Die Punktschätzer der Primärstudien und der gepoolte Schätzer sowie die Konfidenzregion der bivariaten Meta-Analyse sind in Abbildung 8 dargestellt. Die Konfidenzregion war sehr weit, sodass der gepoolte Schätzer nicht sinnvoll interpretierbar war.

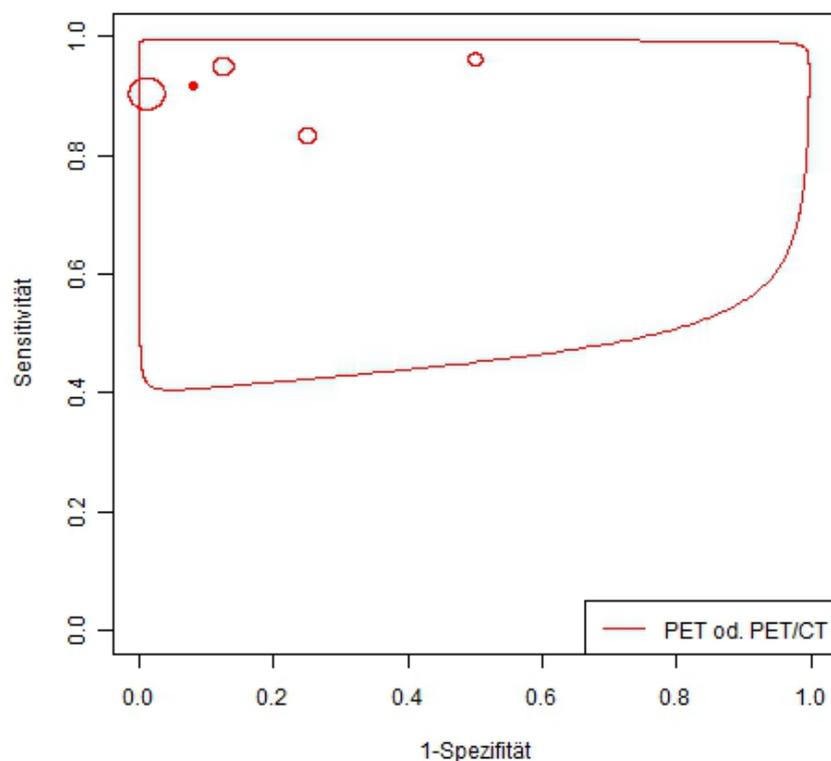


Abbildung 8: PET bzw. PET/CT bei erhöhtem Tumormarker CA-125 und negativer bzw. unklarer konventioneller Diagnostik bei der Rezidivdiagnostik; bivariate Meta-Analyse

Studien, die nur die PET bzw. PET/CT (ohne Vergleich) untersuchten

In 8 Studien wurde nur die PET, in 4 Studien nur die PET/CT untersucht, ohne einen Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren anzustellen. In diesen Studien blieb meistens auch unklar, ob ein Verdacht (mit oder ohne klinische Symptome) die Indikation für die Durchführung einer PET bzw. PET/CT lieferten bzw. ob die PET bzw. PET/CT als Substitut oder als „Add-on“ zu konventionellen diagnostischen Maßnahmen eingesetzt wurde (kursiv dargestellte Ergebnisse in Tabelle 21). Die Ergebnisse sind daher schwer einzuordnen. Von einer metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse wurde daher bei diesen Studien abgesehen. Die Sensitivitäten und Spezifitäten dieser Studien bewegen sich in einem weiten Bereich. Die Ergebnisse sind in Tabelle 23 zusammengefasst.

Tabelle 23: Sensitivitäten und Spezifitäten der Studien zur Rezidivdiagnostik ohne direkten Vergleich (deskriptive Ergebnisse)

	Sensitivität (entsprechende Spezifität/en)	Spezifität (entsprechende Sensitivität/en)
PET (8 Studien)	50 (100) – 100 (66,7–100)	66,7 (100) – 100 (50–100)
PET/CT (4 Studien)	86,8 (100) – 97,3 (100)	71,4 (88,2) – 100 (86,8–97,3)

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Studien **Garcia-Velloso 2002** und **Nakamoto 2001** berechneten Subgruppenanalysen für Patientinnen ohne Verdacht auf ein Rezidiv. In beiden Studien waren die Fallzahlen allerdings sehr gering ($n = 12$) und die Konfidenzintervalle entsprechend weit, sodass Unterschiede zu den Patientinnen mit Verdacht auf ein Rezidiv nicht statistisch signifikant und Aussagen über die diagnostische Güte nicht möglich waren.

Sensitivitätsanalysen

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

Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management

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

In Tabelle 24 sind die Ergebnisse zu Managementänderungen aus den beiden Primärstudien zur Rezidivdiagnostik dargestellt, die im Zuge der Ergänzungsrecherche identifiziert wurden.

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

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

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

Tabelle 24: Ergebnisse der Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche zu Managementänderungen bei der Rezidivdiagnostik durch die PET/CT

Studie	Indikation	Indextest	Anzahl der Patientinnen	Patientinnen mit Managementänderung: n (%)	Angaben zu den Managementänderungen
Kitajima 2008a	Rezidiverkennung	FDG-PET / KM-verstärkte CT	132	51 (39 %)	Einleitung eines (zuvor) nicht geplanten Behandlungsplans: 33 Patientinnen; Änderung des Behandlungsplans: 10; Vermeidung eines geplanten Behandlungsplans: 8.
Risum 2009	Rezidiverkennung	FDG-PET/CT	60 ^a	PET/CT nach Ultraschall: Behandlungsänderung nach 46 (68 %) der Untersuchungen. PET/CT nach CT: Behandlungsänderung nach 18 (26 %) der Untersuchungen.	PET/CT ergab potenziell inoperable Rezidive bei 27 von 39 Patientinnen, die durch Ultraschall operabel dargestellt wurden. PET/CT ergab potenziell inoperable Rezidive bei 8 von 19 Patientinnen, die durch CT operabel dargestellt wurden.
CT = Computertomographie; FDG = 2-[¹⁸ F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; KM = Kontrastmittel; PET = Positronenemissionstomographie					

a: 68 PET/CT-Untersuchungen bei 60 Patientinnen

5.4 Teilziel 2b: diagnostische und prognostische Güte bei der Primärdiagnostik

5.4.1 Diagnostische und prognostische Güte bei der Primärdiagnostik auf Grundlage der in die Bewertung eingeflossenen Evidenzsynthese

Für diese Fragestellung konnte nur der HTA-Bericht des **AHRQ 2008** eingeschlossen werden. Studiendesign, Studienpopulation und Qualitätsbewertung dieses Berichts wurden bereits im Abschnitt 5.3.1 beschrieben.

5.4.1.1 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien aus der Evidenzsynthese

Für die Bewertung der Qualität eingeschlossener Primärstudien wurden im AHRQ-Bericht Evidenzgrade des Veterans Affairs Technology Assessment Program (VATAP) angegeben [79]. Nach dieser Klassifikation erreichten alle 3 eingeschlossenen Arbeiten [80-82] die höchste Stufe (A). Diese bezeichnet prospektive Studien mit einem weiten Übertragbarkeitspektrum, die keine gravierenden methodischen Mängel aufweisen (vgl. Tabelle 12).

5.4.1.2 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage der Evidenzsynthese

Nicht alle Studien, die in den AHRQ-Bericht 2008 eingeschlossen wurden, sind für die Fragestellung des vorliegenden Berichts relevant. Daher werden nicht die synthetisierten Ergebnisse des AHRQ-Berichts, sondern lediglich die Ergebnisse der 3 Primärstudien separat übernommen. Diese werden gemeinsam mit den Ergebnissen der Ergänzungsrecherche dargestellt (s. Abschnitt 5.4.3).

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

In der Ergänzungsrecherche wurden 2 weitere Primärstudien zur diagnostischen Güte der PET/CT bei der Primärdiagnostik identifiziert: Yamamoto 2008 [111] und Nam 2010 [112].

5.4.2.1 Studiendesigns und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien

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

Bei der Studie von Nam 2010 [112] handelte es sich ebenfalls um eine diagnostische Kohortenstudie. Sie schloss konsekutiv 133 Patientinnen mit einer krebverdächtigen Raumforderung der Eierstöcke ein. Ziel der Arbeit war die Bewertung der diagnostischen Güte der PET/CT, der CT oder MRT und des Doppler-Ultraschalls, bei der Diagnostik und

beim präoperativen Staging von Ovarialtumoren im Vergleich zu Operation und Histologie als Referenzstandard. Für den vorliegenden Bericht wurden Angaben zur Genauigkeit von FDG-PET/CT zur Erkennung von grenzwertigen oder bösartigen Tumoren pro Patientin extrahiert (vgl. Tabelle 25).

Tabelle 25: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Ergänzungsrecherche)

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

a: Studienziel gemäß Formulierung der Autoren

b: entspricht der Evidenzstufe des G-BA

c: vgl. Tabelle 28

Tabelle 26: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Ergänzungsrecherche)

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

a: eigene Umrechnung der Einheiten

Tabelle 27: Eingeschlossene Patientinnen der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Ergänzungsrecherche)

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

Tabelle 28: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Primärstudien (Ergänzungsrecherche)

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

+ = Kriterium erfüllt; - = Kriterium nicht erfüllt; ? = unklar

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

Tabelle 29: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudien (Ergänzungsrecherche)

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

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

5.4.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien

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

In der Studie von Nam 2010 wurden alle Tumoren histologisch untersucht, was einen zuverlässigen Referenzstandard darstellt. Es blieb allerdings unklar, ob die Auswerter gegenüber den Ergebnissen anderer Tests verblindet waren. Unklar blieb ebenfalls, ob zwischen Index- und Referenztest eine Behandlung erfolgte. Schließlich deuten die großen Unterschiede in den ausgewerteten Fällen auf mögliche Verzerrungen der Ergebnisse hin (vgl. Tabelle 28).

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

In die Studie von Yamamoto 2008 wurden Patientinnen eingeschlossen, die repräsentativ für die Erkrankung sind und die PET/CT in der klinischen Alltagssituation bekommen könnten.

Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist damit wahrscheinlich.

In die Studie von Nam 2010 wurden Patientinnen eingeschlossen, die repräsentativ für die Erkrankung sind und die eine PET/CT als klinische Routineuntersuchung bekamen. Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse ist damit wahrscheinlich (vgl. Tabelle 29).

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

Aus der eingeschlossenen Evidenzsynthese [69] entsprachen 3 Primärstudien den Einschlusskriterien des Berichts zur Indikation Primärdiagnostik. 2 weitere Primärstudien wurden in der Ergänzungsrecherche identifiziert. Die Ergebnisse aller 5 Studien werden hier gemeinsam dargestellt (s. Tabelle 30).

4 der Studien untersuchten die diagnostische Güte der PET/CT (**Castellucci 2007, Risum 2007, Yamamoto 2008 und Nam 2010**) und eine ältere Arbeit diejenige der nicht integrierten PET (**Kawahara 2004**). Alle 5 Studien gaben als Referenztest das Ergebnis der Histologie nach Operation oder die Biopsie an.

In Tabelle 30 sind wichtige Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudien zusammengefasst. In Abbildung 9 sind die Forestplots für die identifizierten Primärstudien nach den unterschiedlichen Technologien getrennt dargestellt.

Tabelle 30: Ergebnisse der Studien zur Primärdiagnostik von Ovarialkarzinomen

Quelle	Eingeschlossene Primärstudie	Indextest	Referenz-test	Anzahl Pat.	RP	FP	FN	RN	Sensitivität % (95 %-KI) ^a	Spezifität % (95 %-KI) ^a
AHRQ 2008	Kawahara 2004	FDG-PET	H / B	38	18	2	5	13	78,3 (56,3 – 92,5)	86,7 (59,5 – 98,3)
	Risum 2007	FDG-PET/CT	H / B	97	57	3	0	37	100 (93,7 – 100)	92,5 (79,6 – 98,4)
	Castellucci 2007	FDG-PET/CT	H / B	50	28	0	4	18	87,5 (71,0 – 96,5)	100 (81,5 – 100)
		TVUS	H / B	50 ^b	31	7	1	11	96,9 (83,8 – 99,9)	61,1 (35,7 – 82,7)
ER	Yamamoto 2008	FDG-PET/CT	H	30	10	3	4	13	71,4 (41,9 – 91,6)	81,3 (54,4 – 96,0)
	Nam 2010	FDG-PET/CT	H	133	89	11	2	31	97,8 (92,3 – 99,7)	73,8 (58,0 – 86,1)
		CT oder MRT	H	85 ^c	-	-	-	-	-	-
		Doppler-US	H	107	70	13	8	16	89,7 (80,8 – 95,5)	55,2 (35,7 – 73,6)

P = Primärdiagnostik, ER = Ergänzungsrecherche; H = Histologie, B = Biopsie; Pat. = Patientinnen; KI = Konfidenzintervall; TVUS = transvaginaler Ultraschall (B-Mode und Doppler)

a: Eigene Berechnung

b: 6 unklare Ergebnisse der Ultraschalldiagnostik wurden in dieser Zeile den Positiven zugerechnet.

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

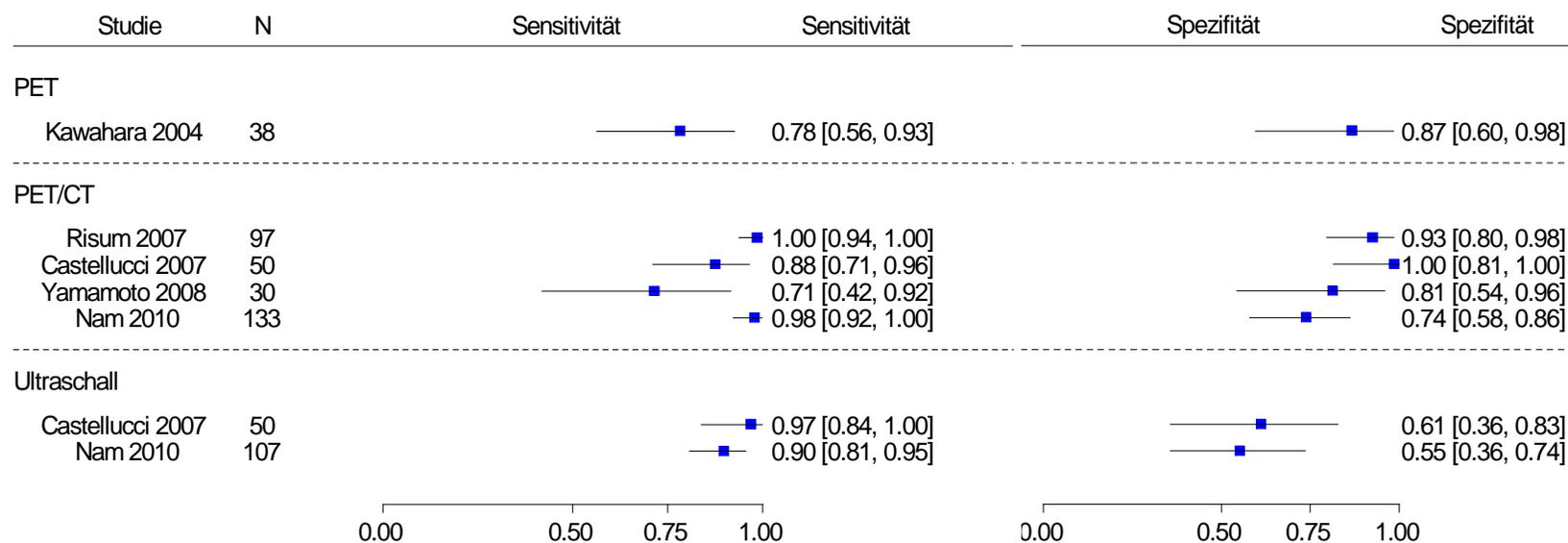


Abbildung 9: Forestplot Primärdiagnostik

Die Punktschätzer der Sensitivitäten bewegten sich in einer Spanne von 71,4 % (entsprechende Spezifität = 81,3 %) bis 100 % (entsprechende Spezifität = 92,5 %). Die Präzision dieser Schätzungen war in den Studien von **Nam 2010** und **Risum 2007** tendenziell hoch, in den Studien von **Yamamoto 2008** und **Castellucci 2007** tendenziell gering.

Die Sensitivität der (alleinigen) PET betrug in der Studie von **Kawahara 2004** 78,3 %, die Spezifität 86,7 %. Die Konfidenzintervalle dieser Schätzer waren aufgrund der geringen Fallzahl relativ groß.

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

3 der Studien stellten keine direkten Vergleiche zwischen der PET bzw. PET/CT und anderen diagnostischen Verfahren an. Die Studie von **Nam 2010** verglich die PET/CT mit der Diagnostik mittels CT oder MRT und mit dem Doppler-Ultraschall. Die PET/CT erzielte dabei eine Sensitivität von 97,8 % bei einer Spezifität von 73,8 %. Die Ergebnisse für die Kombination aus CT und MRT werden aufgrund der hohen Anzahl fehlender Werte hier nicht dargestellt. Der Doppler-Ultraschall erzielte eine höhere Sensitivität (89,7 %), aber eine geringere Spezifität (55,2 %; vgl. Abbildung 9). Die Unterschiede in der „diagnostic accuracy“ (richtig-positive plus richtig-negative geteilt durch alle Diagnosen) zwischen PET/CT und Doppler-Ultraschall waren nicht statistisch signifikant. In der Studie von **Castellucci 2007** wurde die diagnostische Güte der PET/CT mit jener des Doppler-Ultraschalls verglichen. Hier zeigte sich eine Sensitivität der PET/CT von 87,5 % und des Ultraschalls von 96,9 % bei Spezifitäten von 100 % und 61,1 %. Signifikanztests zu diesen Vergleichen wurden nicht dokumentiert. Aufgrund der geringen Fallzahlen und geringen Präzision der Schätzungen ist nicht von statistisch signifikanten Unterschieden auszugehen (die Konfidenzintervalle der direkten Vergleiche in Abbildung 9 überlappen sich).

Ein direkter Vergleich zwischen PET und PET/CT ist in den 5 eingeschlossenen Studien nicht angestellt worden.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Studie von **Nam 2010** untersuchte die Subindikation der Diagnostik befallener Lymphknoten im Rahmen der Primärdiagnostik und verglich diese mit den Ergebnissen zur (gesamten) Primärdiagnostik. Da jedoch keine Angaben dazu berichtet wurden, wie hoch die Gesamtzahl der Patientinnen mit Lymphknotenbefall war, ließen sich die Daten zur diagnostischen Güte nicht eindeutig rekonstruieren.

Weitere Subgruppenmerkmale wurden in den eingeschlossenen Studien nicht untersucht.

Sensitivitätsanalysen

Da alle 5 Studien bezüglich der PET bzw. PET/CT ein niedriges Verzerrungspotenzial aufwiesen, war eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich dieses Merkmals nicht möglich.

Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management

Keine der 5 Studien berichtete Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management.

5.5 Teilziel 2c: diagnostische und prognostische Güte beim Primärstaging

5.5.1 Diagnostische und prognostische Güte beim Primärstaging auf Grundlage der in die Bewertung eingeflossenen Evidenzsynthese

Für diese Fragestellung konnte nur der HTA-Bericht des **AHRQ 2008** eingeschlossen werden. Studiendesign, Studienpopulation und Qualitätsbewertung dieses Berichts wurden bereits im Abschnitt 5.3.1 beschrieben. Aus diesem Bericht entsprachen zunächst 3 Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts in der Indikation Primärstaging. Bei genauerer Betrachtung zeigte sich jedoch, dass in der Arbeit von **Drieskens 2003** [121] lediglich läsionsbasierte Ergebnisse berichtet wurden, sodass diese Arbeit keinen Eingang in den vorliegenden Bericht finden konnte. In der Arbeit von **Grisaru 2004** [93] wurde ein gemischtes Patientinnenkollektiv (unterschiedliche Krebserkrankungen, verschiedene Indikationen) untersucht. Die Indikation primäres Staging bei Ovarialkarzinomen wurde nur bei 2 eingeschlossenen Patientinnen untersucht. Daher wurde diese Arbeit in dieser Indikation nicht eingeschlossen. Die Subgruppe zur Indikation Rezidiverkennung wurde jedoch im entsprechenden Abschnitt berücksichtigt (vgl. 5.3.3.4). Schließlich konnte aus den Evidenzsynthesen nur die Arbeit von **Castellucci 2007** [81] eingeschlossen werden.

5.5.1.1 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien aus der Evidenzsynthese

Für die Bewertung der Qualität der eingeschlossenen Primärstudie wurden im AHRQ-Bericht Evidenzgrade des Veterans Affairs Technology Assessment Program (VATAP) angegeben [79]. Nach dieser Klassifikation erreichte die Arbeit von **Castellucci 2007** die höchste Stufe (A). Diese bezeichnet prospektive Studien mit einem weiten Übertragbarkeitsspektrum, die keine gravierenden methodischen Mängel aufweisen (vgl. Tabelle 12).

5.5.1.2 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage der Evidenzsynthese

Da zur Indikation des Primärstagings nur eine Primärstudie aus einer Evidenzsynthese den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprach, werden ihre Ergebnisse gemeinsam mit den Ergebnissen der Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche im Abschnitt 5.5.2.4 dargestellt.

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

Die Ergänzungsrecherche lieferte 3 Studien zur Fragestellung des Primärstagings: **Kitajima 2008b** [113], **Nam 2010** [112] und **Risum 2010** [114].

5.5.2.1 Studiendesigns und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien

In die diagnostische Kohortenstudie von **Kitajima 2008b** wurden 40 Patientinnen eingeschlossen, bei denen der Verdacht auf einen Ovarialtumor bestand. Ziel der Arbeit war

die Bewertung der integrierten PET mit kontrastmittelverstärkter CT im Vergleich zu kontrastmittelverstärkter CT alleine beim präoperativen Staging von Ovarialtumoren. Als Referenzstandard dienten die histopathologischen Ergebnisse. Die Befunde des Referenzstandards waren gegenüber den Ergebnissen der Bildgebung verblindet. Die Stadieneinteilung basierend auf CT bzw. PET/CT wurde dem histologischen Staging nach der Operation (nach FIGO) gegenübergestellt.

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

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

Tabelle 31: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien zum primären Staging (Ergänzungsrecherche)

Studie	Studiendesign	Studienziel ^a	Zielkriterium	Evidenzstufe ^b	Verzerrungspotenzial
Kitajima 2008b	Diagnostische Kohortenstudie Patientinnen zwischen April 2006 und April 2008 rekrutiert Japan	Bewertung von PET/Kontrastmittel (KM)-verstärkter CT im Vergleich zu KM-verstärkter CT zum prä-operativen Staging von Ovarialtumoren im Vergleich zu histopathologischen Ergebnissen als Referenzstandard	Diagnostische Güte von FDG-PET/CT und CT beim präoperativen Staging.	IIb	niedrig
Nam 2010	Diagnostische Kohortenstudie Patientinnen zwischen März 2005 und August 2007 konsekutiv rekrutiert Südkorea	Bewertung der diagnostischen Güte von PET/CT, Doppler-Ultraschall, CT und MRT bei der Diagnostik und beim präoperativen Staging von Ovarialtumoren im Vergleich zu Operation und Histologie als Referenzstandard	Diagnostische Güte von FDG-PET/CT, Doppler-Ultraschall, CT und MRT zur Erkennung von Ovarialtumoren und zum präoperativen Stagings	IIb	niedrig
Risum 2010	Prognostische Kohortenstudie Patientinnen zwischen September 2004 und August 2007 konsekutiv rekrutiert Dänemark	Bewertung, ob präoperative diagnostische FDG-PET/CT die Einstufung des Krankheitsstadiums und das Gesamtüberleben von Patientinnen mit Ovarialtumoren Stadium III oder IV ändert Die prognostische Signifikanz von FDG-PET/CT Stadium IV wurde mit weiteren klinischen prognostischen Variablen bestimmt	Bestimmung der prognostischen Güte von FDG-PET Stadium IV zur Vorhersage des Gesamtüberlebens	II ^c	hoch

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

a: Studienziel gemäß Formulierung der Autoren

b: entspricht der Evidenzstufe des G-BA

c: Die Verfahrensordnung des G-BA sieht derzeit keine Evidenzstufe für prognostische Studien vor. In Anlehnung an die Klassifikation von Diagnosestudien werden sie im Rahmen dieses Berichts daher mit Stufe II gekennzeichnet.

Tabelle 32: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zum primären Staging (Ergänzungsrecherche)

Studie	Indextest/s	Referenztest
Kitajima 2008b	<p>PET/CT (Biograph, Sensation 16 PET/CT, Siemens AG, Deutschland) nach i. v.-Injektion von 4,0 MBq/kg KG FDG. Transaxiales Bildfeld (FOV) 58,5 cm, Pixelgröße 4,57 mm, Matrix 128 x 128. Aufnahme von Ohr bis Oberschenkel.</p> <p>Nicht-Kontrastmittel (KM)-verstärkte CT: 140 kV und 40 mA.</p> <p>KM-verstärkte CT: 140 kV und 230 mA, Schichtdicke: 2 mm. Intravenöse Injektion von 2 ml/kg KG (max. 150 ml) jodhaltiges KM (Iomeprole 300, Eisai, Japan) mit 2,5 ml/s.</p> <p>PET, CT und PET/CT wurden am Computer (AZE Virtual Place Version 3.0035) durch 2 erfahrene Radiologen (CT: 8 und 20 Jahre Erfahrung; PET/KM-CT: 3 und 5 Jahre) im Konsens befundet. Diese waren gegenüber den Ergebnissen anderer bildgebender Verfahren und klinischer Daten verblindet.</p>	Histopathologischer Befund nach Operation innerhalb von 2 Wochen nach PET/CT. Auswertung durch erfahrenen Pathologen, der gegenüber den Ergebnissen der Bildgebung verblindet war.
Risum 2010	<p>PET/CT (GE Discovery PET/CT, General Electric Medical Systems, USA) 60 Minuten nach i. v.-Injektion von 400 MBq FDG. Aufnahme von Schädeldecke bis körpernahen Oberschenkel. CT: 140 kV und 90–120 mA.</p> <p>Bildmaterial von CT und PET wurde getrennt durch einen Nuklearmediziner und einen Radiologen, die gegenüber den Ergebnissen der Operation verblindet waren, befundet. Fusionierte Bilder (GE eNTEGRA) wurden im Konsens befundet.</p>	Überlebenszeit (Zeit von primärer Operation bis Tod durch Ovarialtumor oder bis zum 15. August 2009 [Ende der Studie]). Mediane Nachbeobachtungszeit 30,2 Monate (Spannweite 1,1 bis 58,3 Monate).
Nam 2010	<p>PET/CT (GEMINI Dual PET/CT, Philips Medical Systems oder GE PET/CT Discovery STE, General Electric Healthcare, USA) 60–90 Minuten nach i. v.-Injektion von 8–12 mCi (entspricht 296–444 MBq^a) von FDG.</p> <p>CT (Sensation 64, Siemens Medical Systems, Deutschland): Zunächst Aufnahmen ohne KM, dann i. v.-Injektion von 120–150 ml Iobitridol (Xenetix 300, Frankreich). Aufnahmen von Zwerchfellkuppel bis Schambeinfuge.</p> <p>T1- und T2- gewichtete MRT (INTERA ACHIEVA 1.5T, Philips Medical Systems, Niederlande) nach i. v.-Injektion von 0,2 ml/kg KG Gadoliniumchelate (Dotarem, Guerbet, Frankreich).</p> <p>Doppler-Ultraschall (SEQUOIA 512, Acuson, USA und ACCUVIX XQ, Medison, Südkorea).</p> <p>Auswertung: PET/CT durch 2 erfahrene Nuklearmediziner; CT und MRT nach Konsens von 2 erfahrenen Radiologen; Ultraschall durch 2 Gynäkologen mit Ausbildung in gynäkologischer Sonographie.</p>	Histopathologischer Befund nach Operation. Einstufung nach den Kriterien der FIGO.

a: Eigene Umrechnung der Einheiten

Tabelle 33: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien zum primären Staging (Ergänzungsrecherche)

Studie	Patientinnen [n]	Alter Mittelwert; Median; Spannweite	Diagnose	Vorbehandlung
Kitajima 2008b	40 ^a	55,4; k. A.; 38-77	Ovarialtumor (keine weiteren Angaben)	Keine Vorbehandlung.
Nam 2010	133 ^b	k. A.; 51; 15-77	Raumforderung im kleinen Becken mit Verdacht auf Ovarialtumor Histologisch: 64 serös (48,1 %), 23 muzinös (17,3 %), 15 endometroid (11,3 %), 7 Klarzelltumor (5,3 %), 4 Metastasen (3,0 %), 20 andere (15,0 %). Stadium (bezogen auf 91 Patientinnen mit malignem Tumor): 23 I (25,2 %), 4 II (4,4 %), 55 III (60,4 %), 9 IV (10,0 %).	k. A.
Risum 2010	66 ^c	k. A.; 62,5; 35-85	Histologie (Anzahl der Patientinnen): Seröses Adenokarzinom (58; 57 Stadium III, 1 IV), muzinöses Adenokarzinom (3, Stadium III), endometriodes Adenokarzinom (2; 2 Stadium III), Karzinom von Übergangszellen (1; Stadium IV), Karzinosarkom (2; Stadium III)	k. A.

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

b: Die 133 Patientinnen beziehen sich auf die Indikation Primärdiagnostik. Bei 91 dieser Patientinnen wurde ein malignes Karzinom festgestellt, sodass nur diese in die Studie zum primären Staging eingeschlossen wurden.

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

5.5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien

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

In der Studie von **Nam 2010** wurden alle Tumoren histologisch untersucht, was einen zuverlässigen Referenzstandard darstellt. Es bleibt allerdings unklar, ob die Auswerter gegenüber den Ergebnissen anderer Tests verblindet waren. Problematisch erscheinen vor allem die erheblichen Unterschiede in den Anzahlen ausgewerteter Patientinnen bezüglich der einzelnen Technologien (s. Tabelle 34).

Auch in die Studie von **Risum 2010** wurden Patientinnen in sehr unterschiedlichen Phasen ihrer Erkrankungen eingeschlossen. Darüber hinaus war die Gesamtheit der betrachteten Confounder nicht beschrieben. Es wurden nur diejenigen genannt, die in univariaten Analysen statistisch signifikante Zusammenhänge lieferten. Damit war auch die Modellbildung problematisch. Es blieb unklar, ob die Patientinnen gegenüber den Ergebnissen der Untersuchung verblindet waren und ob diejenigen, die die Endpunkte erhoben, gegenüber den PET-Ergebnissen verblindet waren. Zudem schloss die finale multivariate Analyse neben dem Ergebnis der PET/CT nur 2 weitere potenzielle Störvariablen ein. Das Verzerrungspotenzial dieser Studie musste daher als hoch bewertet werden (vgl. Tabelle 35).

Tabelle 34: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Diagnosestudien zum Primärstaging (Ergänzungsrecherche)

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

a: Wie aus Tabelle 30 hervorgeht, hatten beim Primärstaging von 133 Patientinnen 91 ein Ovarialkarzinom. Die hier vorliegenden Auswertungen für die PET/CT basieren auf 91 Patientinnen. Daher ergibt sich in der Indikation des Primärstaging kein Verzerrungspotenzial aufgrund fehlender Werte.

Tabelle 35: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Prognosestudie zum Primärstaging (Ergänzungsrecherche)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Risum 2010	+	-	+	+	+	+	-	-	+	?	+	+	?	-	+	+	+	hoch
+ = Kriterium erfüllt; - = Kriterium nicht erfüllt; ? = unklar																		

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

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

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

In der Studie von **Risum 2010** konnten keine Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit identifiziert werden. Die Ergebnisse wurden daher als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen (vgl. Tabelle 36).

Tabelle 36: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zum Primärstaging (Ergänzungsrecherche)

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

5.5.2.4 Ergebnisse der Primärstudien aus der Evidenzsynthese und der Ergänzungsrecherche zur diagnostischen Güte beim Primärstaging

In der Studie von **Castellucci 2007** wurden durch die PET/CT 24 von 32 Patientinnen (75,0 %) in die richtigen Stadien eingeteilt (vgl. Tabelle 37). Bemerkenswert ist hier, dass 4 Patientinnen falsch-negativ diagnostiziert wurden (12,5 %), weil in der PET/CT das Ovarialkarzinom gar nicht nachweisbar war. 3 weitere wurden fälschlicherweise zu niedrig eingestuft, 1 Patientin wurde zu hoch eingestuft (vgl. Tabelle 37).

Tabelle 37: Ergebnisse der Studie von Castellucci 2007 zum Primärstaging von Ovarialkarzinomen mittels PET/CT (n = 32)

FIGO-Stadium		Referenztest: chirurgisches Staging				Gesamt
		I	II	III	IV	
	neg.	4	0	0	0	4
Indextest: Staging durch PET/CT	I	7^a	1	1	0	9
	II	0	1	0	0	1
	III	0	1	11	1	13
	IV	0	0	0	5	5
	Gesamt	11	3	12	6	32

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

a: In der Publikation besteht ein Widerspruch zwischen dem Text und den Tabellen. Laut Text werden 6 von 9 Patientinnen richtig eingestuft. In Tabelle 1 der Publikation sind es jedoch 7 von 9.

Im Vergleich dazu wurden mithilfe der CT 21 von 32 Patientinnen in die richtigen Stadien eingeteilt (65,6 %). 8 Patientinnen (25,0 %) wurden zu niedrig und 3 (9,4 %) zu hoch eingestuft (vgl. Tabelle 38).

Tabelle 38: Ergebnisse der Studie von Castellucci 2007 zum Primärstaging von Ovarialkarzinomen mittels CT (n = 32)

FIGO-Stadium		Referenztest: chirurgisches Staging				Gesamt
		I	II	III	IV	
Indextest: Staging durch CT	I	10	0	1	0	11
	II	0	1	3	0	4
	III	1	2	8	4	15
	IV	0	0	0	2	2
	Gesamt	11	3	12	6	32

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

In der Studie von **Kitajima 2008b** wurden 40 von 65 Patientinnen zunächst mithilfe der PET/CT in Stadien eingeteilt und anschließend mit der finalen Stadieneinteilung anhand der Histologie verglichen. 25 wurden ausgeschlossen, da sie nicht in der Studienklinik operiert wurden oder metastasierte Tumoren aufwiesen. Insgesamt wurden durch die PET/CT 34 der 40 Patientinnen in die korrekten Stadien eingeteilt (85 %). 3 Patientinnen (7,5 %) wurden aufgrund der PET zu hoch und 3 (7,5 %) zu niedrig eingestuft (vgl. Tabelle 39). Im Vergleich dazu wurden durch die CT 27 (67,5 %) Patientinnen richtig, 5 (12,5 %) zu hoch und 8 (20,0 %) zu niedrig eingestuft (vgl. Tabelle 40).

Tabelle 39: Ergebnisse der Studie von Kitajima 2008b zum Primärstaging von Ovarialkarzinomen mittels PET/CT (n = 40)

FIGO-Stadium	Referenztest: chirurgisches Staging				Gesamt	
	I	II	III	IV		
Indextest: Staging durch PET/CT	I	17	1	0	0	18
	II	1	4	2	0	7
	III	0	2	12	0	14
	IV	0	0	0	1	1
Gesamt		18	7	14	1	40

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

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

FIGO-Stadium	Referenztest: chirurgisches Staging				Gesamt	
	I	II	III	IV		
Indextest: Staging durch CT	I	15	3	0	0	18
	II	2	3	4	0	9
	III	0	1	9	1	11
	IV	1	0	1	0	2
Gesamt		18	7	14	1	40

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

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

Tabelle 41: Ergebnisse der Studie von Nam 2010 zum Primärstaging von Ovarialkarzinomen mittels PET/CT (n = 91)

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

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

In der Prognosestudie von **Risum 2010** wurde die PET/CT eingesetzt, um das klinische Stadium IV vom Stadium III zu unterscheiden. In der univariaten Analyse war das mediane Gesamtüberleben von Patientinnen im PET/CT-Stadium IV (29,9 Monate) gegenüber Patientinnen im Stadium III (30,5 Monate) statistisch signifikant ($p = 0,03$) verringert. In einem multivariaten Modell, welches neben dem PET/CT-Stadium IV die komplette chirurgische Tumorentfernung sowie eine Bewertung im Leistungsindex der Gynecologic Oncology Group (GOG) einschloss (> 2), war die prognostische Aussagekraft der PET/CT jedoch nicht mehr statistisch signifikant ($p = 0,31$; vgl. Tabelle 49).

Tabelle 42: Ergebnisse der Prognosestudie zur PET beim Restaging von Ovarialkarzinomen (Ergänzungsrecherche)

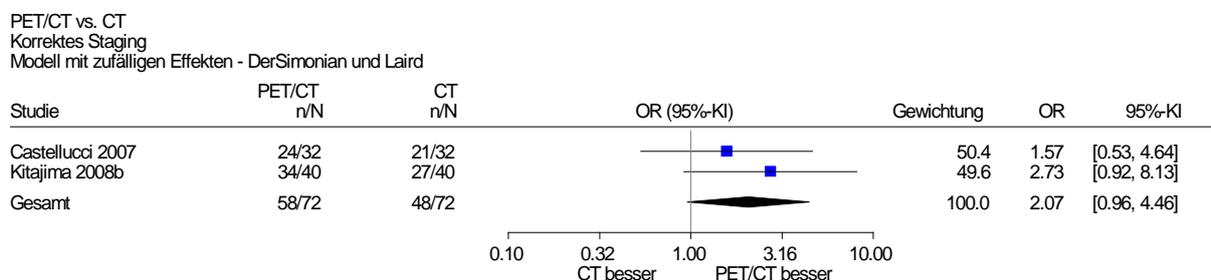
Studie	Anzahl Patientinnen [n]	Prognostisches Merkmal	Cut-off	Prävalenz der prognostischen Variable	Zielgröße	Effektgröße	95 %-KI; p-Wert
Risum 2010	66	Stadium IV in präoperativer PET/CT	Visuell-qualitative Auswertung. Keine weiteren Angaben	27/66	Gesamtüberleben (Zeit von primärer Operation bis Tod oder Studienende)	k. A.	k. A.; 0.31 ^a

KI = Konfidenzintervall

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

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

Eine Meta-Analyse bezüglich des korrekten Stagings durch die Technologien PET/CT und CT in den beiden Studien von **Castellucci 2007** und **Kitajima 2008b** ergab ein gepooltes Odds Ratio von 2,07, 95 %-KI [0,96; 4,46]. Der Unterschied zwischen PET/CT und CT bezüglich korrekten Stagings ist also nicht statistisch signifikant von 1 verschieden (vgl. Abbildung 10).



Heterogenität: $Q=0.49$, $df=1$, $p=0.482$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.85, $p=0.064$, $\tau=0$

Abbildung 10: PET/CT versus CT beim Primärstaging; Forestplot und Meta-Analyse, direkte Vergleiche

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

Regionsspezifische Angaben zur diagnostischen Güte beim primären Staging

In der Indikation primäres Staging wurden insgesamt 4 Primärstudien identifiziert [81,112-114]. Der Arbeit von **Castellucci 2007** sind keine regionsspezifischen Angaben zu entnehmen. Die Arbeit von **Kitajima 2008b** lieferte regions- und patientinnenbasierte Angaben der Vierfeldertafeln für 17 Regionen mit jeweils dem Vergleich zwischen PET/CT und CT (34 verschiedene Vierfeldertafeln). Da keine Region prospektiv als primär interessierend festgelegt wurde, erscheint die Fülle an Vergleichen problematisch. In allen Vergleichen erzielt die PET/CT jedoch bessere oder zumindest gleich gute Ergebnisse zur diagnostischen Güte („Diagnostic accuracy“) wie die CT. Das Ergebnis der patientenbasierten regionsübergreifenden Auswertung ist jedoch statistisch nicht signifikant. Auch in der Arbeit von **Nam 2010** werden separate Auswertungen basierend auf 3 unterschiedlichen Regionen dargestellt. Die Auswertungen bzgl. der diagnostischen Genauigkeit beziehen sich aber auf Läsionen (keine patientenbezogenen Angaben). Außerdem sind die fehlenden Werte insbesondere bei der Kombination aus CT und / oder MRT so hoch, dass ein Vergleich der regionsbasierten Ergebnisse schon alleine deswegen problematisch wäre. Hier wurde daher auf die Darstellung dieser Ergebnisse im Bericht verzichtet. Bei **Risum 2010** ist eine regionsbasierte Darstellung anhand der Daten aus der Publikation nicht möglich.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Sensitivitätsanalysen

Alle 3 diagnostischen Studien hatten bezüglich der Ergebnisse zur PET/CT ein niedriges Verzerrungspotenzial. Daher waren Sensitivitätsanalysen bezüglich dieses Merkmals nicht möglich.

Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management

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

5.6 Teilziel 2d: diagnostische und prognostische Güte beim Restaging

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

3 der eingeschlossenen Evidenzsynthesen befassten sich mit der Indikation des Restaging (**AHRQ 2008** [69], **Gu 2009** [74] und **AETS 2006** [73]). Studiendesigns, Studienpopulationen und Qualitätsbewertungen dieser Berichte wurden bereits im Abschnitt 5.3.1 beschrieben.

5.6.1.1 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien aus den Evidenzsynthesen

Aus den 3 Evidenzsynthesen entsprachen 2 Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts in der Indikation des Restaging (**Sironi 2004** [83] und **Piccio 2003** [84]). Die Qualitätsbewertung fällt in den unterschiedlichen Evidenzsynthesen vergleichbar aus: Während Sironi 2004 tendenziell als höherwertiger beurteilt wird, sind die Bewertungen bezüglich der Arbeit von Piccio etwas kritischer. Lediglich im HTA-Bericht des AETS 2006 liegen sie auf der gleichen Evidenzstufe, da hier die Stufen etwas weitere Spektren an Studiendesigns umfassen (vgl. Tabelle 12).

5.6.1.2 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage der Evidenzsynthesen

Da sich die beiden Primärstudien, die in den Evidenzsynthesen identifiziert wurden, methodisch von den beiden Arbeiten aus der Ergänzungsrecherche deutlich unterschieden (**Sironi 2004** und **Piccio 2003** untersuchten das Restaging nach Operation, während **Martioni 2011** aus der Nachrecherche das Behandlungsansprechen während einer neoadjuvanten Chemotherapie untersuchte; die Studie von **Kurosaki 2006** war als Prognosestudie angelegt und daher ebenfalls nicht mit den beiden Studien aus den Evidenzsynthesen vergleichbar) und daher auch nicht synthetisiert werden können, werden die Ergebnisse nicht gemeinsam, sondern in den jeweiligen Abschnitten separat dargestellt.

Die nicht integrierte PET weist in der Studie von Piccio 2003 eine Sensitivität von 69,2 % und eine Spezifität von 91,7 % auf (vgl. Abbildung 11).

Die Sensitivität der PET/CT erreicht in der Studie von Sironi 2004 einen Wert von 52,9 %, die Spezifität von 85,7 %. Beide Werte fallen niedriger aus als die entsprechenden Ergebnisse in der Studie von Piccio 2003 (Sensitivität = 76,9 % und Spezifität = 91,7 %; vgl. Tabelle 43). Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei Piccio 2003 die PET und die CT Seite an Seite (und nicht integriert) zur Anwendung kamen.

Aufgrund der geringen Fallzahlen in beiden Studien sind die Präzisionen aller Schätzungen sehr gering und die Konfidenzintervalle entsprechend weit. Die Punktschätzer sind daher nicht mehr sinnvoll interpretierbar. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse wurde bei 2 Studien mit unterschiedlichen diagnostischen Technologien nicht durchgeführt (vgl. Abbildung 11).

Tabelle 43: Ergebnisse der Studien zum Restaging von Ovarialkarzinomen

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

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

a: Eigene Berechnung

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

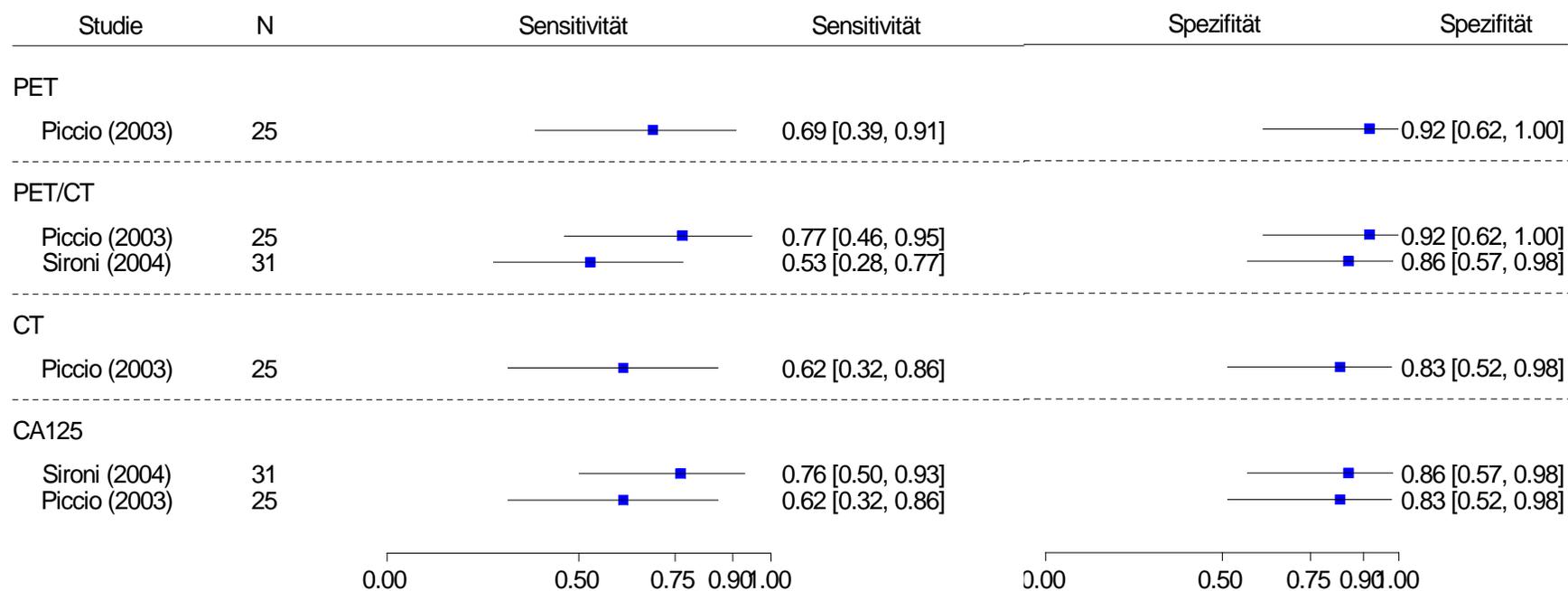


Abbildung 11: Forestplot zum Restaging von Ovarialkarzinomen

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

In der Studie von **Piccio 2003** wurde der Vergleich von PET versus PET und CT (Seite an Seite) untersucht. Der beobachtete Unterschied in der Sensitivität war allerdings lediglich auf eine zusätzliche richtig-positive Diagnose zurückzuführen. Die Konfidenzintervalle sowohl der Sensitivitäten als auch der Spezifitäten überlappten sich erheblich, sodass keine eindeutige Aussage aus diesem direkten Vergleich ableitbar war (vgl. Abbildung 11).

Die Studie von **Piccio 2003** verglich darüber hinaus direkt die diagnostische Güte der PET mit jener der CT. Hier zeigte sich eine höhere Sensitivität und Spezifität der PET (vgl. Tabelle 43). Die Konfidenzintervalle sowohl der Sensitivitäten als auch der Spezifitäten überlappten sich jedoch erheblich, sodass keine eindeutige Aussage aus diesem direkten Vergleich ableitbar war (vgl. Abbildung 11).

Sowohl **Piccio 2003** als auch **Sironi 2004** stellten den direkten Vergleich zwischen PET/CT bzw. PET und CT (Seite an Seite) und dem CA-125 an. In beiden Studien überlappten sich die Konfidenzintervalle der Sensitivitäten und Spezifitäten erheblich, sodass auch hier keine eindeutigen Aussagen aus den direkten Vergleichen ableitbar waren (vgl. Abbildung 11).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In keiner der 2 Studien wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

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

Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management

Es wurden keine Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management berichtet.

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

5.6.2.1 Studiendesigns und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien

Im Rahmen der Ergänzungsrecherche wurden 2 weitere Primärstudien für die Indikation des Restaging identifiziert, 1 zum Interims-Staging **Martoni 2011** [116] und 1 zum Restaging nach Operation **Kurosaki 2006** [115]

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

Angaben zur prognostischen Güte von (negativer) FDG-PET in der Vorhersage des rezidivfreien Überlebens nach 2 Jahren extrahiert.

Die prospektive Studie von **Martoni 2011** war ebenfalls als Prognosestudie angelegt, die als Assoziationsmaß die Sensitivität und Spezifität verwendete („prognostic accuracy study“). Sie schloss konsekutiv 42 Patientinnen mit einer neu diagnostizierten, fortgeschrittenen (FIGO III oder IV) Tumorerkrankung der Eierstöcke (n = 36) oder des Peritoneums (6) ein, die nicht für eine primäre umfassende operative Entfernung von Tumorgewebe („Debulking-OP“) geeignet war. Die Patientinnen wurden im Rahmen einer neoadjuvanten Chemotherapie mit der FDG-PET/CT untersucht. Dies erfolgte nach 3 und 6 Behandlungszyklen, aber vor Operation. Ziel der Arbeit war die Bewertung der diagnostischen Güte von FDG-PET/CT zur Vorhersage von Veränderungen in der Pathologie nach neoadjuvanter Chemotherapie und der potenziellen Anwendbarkeit im klinischen Alltag. Die Studie untersuchte also den Stellenwert der PET/CT beim Interimsstaging.

Tabelle 44: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien zum Restaging (Ergänzungsrecherche)

Studie	Studiendesign	Studienziel ^a	Zielkriterium	Evidenzstufe ^b	Verzerrungspotenzial
Kurosaki 2006	Prognostische Kohortenstudie („prognostic accuracy study“) Patientinnen zwischen Oktober 2001 und Dezember 2002 konsekutiv rekrutiert Japan	Bewertung der prognostischen Güte von FDG-PET bei Patientinnen mit Ovarialtumoren nach chirurgischer Entfernung.	Prognostische Güte von FDG-PET zur Vorhersage des rezidivfreien 2-Jahres-Überlebens	II ^c	hoch
Martoni 2011	Prognostische Kohortenstudie („prognostic accuracy study“) Patientinnen zwischen September 2004 und Oktober 2007 konsekutiv rekrutiert Italien	Bewertung der prognostischen Güte von FDG-PET/CT zur Vorhersage von Veränderungen in der Pathologie nach neoadjuvanter Chemotherapie und der potenziellen Anwendbarkeit im klinischen Alltag.	Prognostische Güte von FDG-PET/CT zur Bestimmung des Ansprechens auf neoadjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit Peritoneal- bzw. Ovarialtumoren.	IIB ^c	hoch
CT = Computertomographie; FDG = ¹⁸ Fluordeoxyglukose; KM = Kontrastmittel; MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positronenemissionstomographie					

a: Studienziel gemäß Formulierung der Autoren

b: entspricht der Evidenzstufe des G-BA

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

Tabelle 45: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zum Restaging (Ergänzungsrecherche)

Studie	Indextest/s	Referenztest
Kurosaki 2006	FDG-PET (SET2400W, Shimadzu Corporation, Japan) 50 Minuten nach i. v.-Injektion von 5 – 6 MBq/kg KG FDG. Aufnahme von Kopf bis Oberschenkel. Bewertung erfolgte unabhängig durch 2 erfahrene Radiologen. Widersprüche wurden im Konsens gelöst.	(Überleben nach 2 Jahren) Rezidivfreies Überleben nach 2 Jahren ^a
Martoni 2011	PET/CT (Discovery LS, GE Medical Systems, Waukesha, USA) 60-70 Minuten nach i. v.-Injektion von 5,3 MBq/kg KG FDG. SUVmax-Werte nach drittem und sechstem Zyklus der Chemotherapie wurden mit Ausgangs-SUVmax verglichen. Positives Ansprechen definiert als Reduktion um 50 bzw. 100 %. PET-Ergebnisse wurden ohne Kenntnis der Vorbefunde aus CT und klinischen Tests befundet. Keine Angaben zur Anzahl und Expertise der Untersucher. CT (120 kV, 60 mA) wurde mit PET zusammengeführt, um eine genaue Lokalisation zu ermöglichen.	Histopathologischer Befund nach offener Laparotomie (38 Patientinnen), explorativer Laparotomie (2) und transparietaler Biopsie (2 Patientinnen mit Erkrankung nach FIGO IV). Entnommenes Gewebe wurde aufbereitet (fixiert in Formaldehyd und Paraffin, 5 mm dicke Schichten wurden entnommen, Hämatoxylin-Eosin-Färbung) und durch erfahrenen Pathologen bewertet. Eine Reduktion von > 90 % ^b wurde als positives Ansprechen gewertet.
CA = cancer antigen; CT = Computertomographie; FDG = 2-[¹⁸ F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; FOV = field of view; GE = General Electric; i. v. = intravenös; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; kv = Kilovolt; mA = Milliampere; MBq = Millibecquerel; mCi = Millicurie; ml = Milliliter, mm = Millimeter; MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positronenemissionstomographie; s = Sekunde; USA = Vereinigte Staaten von Amerika		

a: In dieser Studie wurde sowohl das Gesamtüberleben als auch das rezidivfreie Überleben nach 2 Jahren als Referenztest eingesetzt. Die patientenbezogenen Angaben zur 4-Felder-Tafel konnten allerdings nur bezogen auf das rezidivfreie Überleben rekonstruiert werden.

b: „Minimal residual disease“ wurde definiert als einzelne verbleibende Tumorzellen, die histologisch ermittelt werden.

Tabelle 46: Eingeschlossene Patientinnen der eingeschlossenen Studien zum Restaging (Ergänzungsrecherche)

Studie	Patientinnen [n]	Alter Mittelwert; Median; Spannweite	Diagnose	Vorbehandlung
Kurosaki 2006	18	52; k. A.; 31–73	Ovarialtumor (keine weiteren Angaben)	Operation (5-109 Monate vor PET, durchschnittlich 30 Monate)
Martoni 2011	42	k. A.; 67; 43–78	Alle Patientinnen: Erstdiagnose eines histologisch nachgewiesenen Tumors. Lokalisation: Ovar (36), Peritoneum (6) FIGO: IIIB (1), IIIC (23), IV (18) Tumorgrad: 1 (1), 2 (2), 3 (35), unbekannt (4) Histologie: serös (28), endometrial (2), undifferenziertes Adenokarzinom (12) Karnofsky-Index: Median 90 (Bereich 70 bis 100)	k. A.

Tabelle 47: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zum Restaging (Ergänzungsrecherche)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Kurosaki 2006	+	-	+	+	+	+	-	+	+	?	+	+	?	-	?	+	+	hoch
Martoni 2011	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	?	-	+	+	+	hoch

+ = Kriterium erfüllt; - = Kriterium nicht erfüllt; ? = unklar

5.6.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Primärstudien

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

In der Studie von **Martoni 2011** blieb unklar, ob die Patientinnen bzw. die Pathologen gegenüber den Ergebnissen der PET/CT verblindet waren. Außerdem bestand das gleiche Problem wie bei Kurosaki 2006: Vorhandene Störgrößen wurden nicht berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial dieser Studie wurde daher als hoch eingestuft.

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

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

In der Studie von **Martoni 2011** wurden die Ergebnisse der PET/CT verblindet bezüglich der Ergebnisse der CT und anderer Vorbefunde beurteilt. Dies entspricht mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht der Versorgungsrealität, in welcher derartige Informationen zur Verfügung stehen. Außerdem wurden in die Studie auch 6 von 42 Patientinnen mit peritonealen Karzinomen eingeschlossen und jene mit Ovarialkarzinomen nicht separat ausgewertet. Es wurde daher angenommen, dass die Ergebnisse dieser Studien nur bedingt auf die Versorgungsrealität übertragbar sind.

Tabelle 48: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zum Restaging (Ergänzungsrecherche)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Kurosaki 2006	-	-	-	-	-	+	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
Martoni 2011	-	-	-	+	-	-	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
+ = konkrete Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit liegen vor - = keine Anhaltspunkte für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden) ? = Übertragbarkeit unklar								

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

Anhand der Angaben der „Prognostic accuracy“- Studie von **Kurosaki 2006** konnte die Sensitivität bezüglich des rezidivfreien Überlebens nach 2 Jahren berechnet werden. Ihr Punktschätzer lag bei 85,7 % (95 %-KI: 57,2 bis 98,2). Die Spezifität lag in dieser Studie bei 100 % (95 %-KI: 39,8 bis 100). Die Konfidenzintervalle um die Punktschätzer waren weit, was die geringe Anzahl eingeschlossener Patientinnen widerspiegelt. Außerdem waren diese Ergebnisse weder für andere prognostische Marker (Tumorgröße, Alter etc.) noch für weitere Störgrößen adjustiert (vgl. Tabelle 49).

Aus der „Prognostic accuracy“-Studie von **Martoni 2011** wurden für den vorliegenden Bericht Angaben zur Genauigkeit von FDG-PET/CT zur Bewertung des Behandlungsansprechens extrahiert (Veränderung des SUVmax bei Messung vor Studienbeginn und nach dem 3. bzw. 6. Zyklus der Chemotherapie). Die Autoren gaben Ergebnisse für 2 verschiedene Schwellenwerte (50 und 100 % Reduktion des SUV) an. Für einen Schwellenwert von 50 % nach dem 3. Zyklus wurde die Sensitivität mit 100 % (95 %-KI: 83,9 bis 100) und die Spezifität mit 57,1 % (95 %-KI: 34,0 bis 78,2) geschätzt. Die Sensitivität sank (71,4 %, 95 %-KI: 47,8 bis 88,7) bei steigender Spezifität (90,5 %, 95 %-KI: 69,6 bis 98,8), wenn ein Schwellenwert von 100 % zugrunde gelegt wurde. Nach 6 Zyklen und einem Schwellenwert von 50 % wurden dieselben Werte erzielt wie nach 3 Zyklen. Bei einem Schwellenwert von 100 % Reduktion des SUV wurde nach 6 Zyklen eine verringerte Sensitivität (90,5 %, 95 %-KI: 69,6 % bis 98,8 %) bei erhöhter Spezifität erreicht (61,9 %, 95 %-KI: 38,4 bis 81,9 %; (vgl. Tabelle 49).

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

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

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Sensitivitätsanalysen

Beide Studien hatten ein hohes Verzerrungspotenzial. Eine Sensitivitätsanalyse bezüglich dieses Merkmals war daher nicht möglich.

Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management

Die 2 eingeschlossenen Primärstudien berichteten keine Änderungen im klinischen Management aufgrund der Diagnostik mittels PET bzw. PET/CT.

Tabelle 49: Ergebnisse der Studien zur „prognostic accuracy“ der PET beim Restaging von Ovarialkarzinomen (Ergänzungsrecherche)

Studie	n	Indikation	Indextest	Cut-off	Referenztest	Cut-off	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [% (95 %- KI)] ^a	Spezifität [% (95 %-KI)] ^a
Kurosaki 2006	18	Prognostische Güte der PET nach chirurgischer Entfernung des Primärtumors	FDG-PET	Visuelle Beurteilung (keine weiteren Angaben)	(Überleben nach 2 Jahren) Rezidivfreies Überleben nach 2 Jahren ^b	entfällt	12 ^a	2 ^a	0	4 ^{a,c}	85,7 (57,2 – 98,2)	100,0 (39,8 – 100,0)
Martoni 2011	42 ^d	Bewertung des Ansprechens auf neo-adjuvante Chemotherapie (NAC)	FDG-PET/CT nach 3 Zyklen	Behandlungsansprechen = Δ -SUV _{max} 100 %	Histologie	Positives Ansprechen \geq 90 % Reduktion	15	6	2	19	71,4 (47,8 – 88,7)	90,5 (69,6 – 98,8)
			NAC	Behandlungsansprechen = Δ -SUV _{max} 50 %			21	0	9	12	100 (83,9 – 100)	57,1 (34,0 – 78,2)
			FDG-PET/CT nach 6 Zyklen	Behandlungsansprechen = Δ -SUV _{max} 100 %			19	2	8	13	90,5 (69,6 – 98,8)	61,9 (38,4 – 81,9)
			NAC	Behandlungsansprechen = Δ -SUV _{max} 50 %			21	0	9	12	100 (83,9 – 100)	57,1 (34,0 – 78,2)
FDG = ¹⁸ Fluorodeoxyglukose; FN = falsch-negativ; FP = falsch-positiv; KI = Konfidenzintervall; NAC = neoadjuvante Chemotherapie; PET = Positronenemissionstomographie; RN = richtig-negativ; RP = richtig-positiv; SUV _{max} = maximal standard uptake value; Δ -SUV _{max} = Differenz zwischen SUV _{max} zwischen prä- und postneoadjuvanter Chemotherapie												

^a Eigene Berechnung

^b: In dieser Studie wurde sowohl das Gesamtüberleben als auch das rezidivfreie Überleben nach 2 Jahren als Referenztest eingesetzt. Die patientenbezogenen Angaben zur 4-Felder-Tafel konnten allerdings nur bezogen auf das rezidivfreie Überleben rekonstruiert werden.

^c: In der Studie werden keine falsch-negativen Ergebnisse berichtet. Es wurde daher davon ausgegangen, dass alle 4 PET-negativen Patientinnen richtig-negativ waren.

^d: 36 Patientinnen mit Ovarialkarzinom, 6 Patientinnen mit peritonealem Karzinom.

5.7 Zusammenfassung der Beleglage

Patientenrelevanter Nutzen

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

Diagnostische und prognostische Güte

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

6 Evidenzsynthesen und 9 Primärstudien entsprachen den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Die Evidenzsynthesen enthielten 31 Primärstudien, sodass der Bericht auf insgesamt 40 Studien basiert (Primärdiagnostik [n = 5], Primärstaging [n = 4], Restaging [n = 4], Rezidiverkennung [n = 29], 2 Studien lieferten Daten zu 2 Indikationen).

In den 40 Primärstudien wurden insgesamt 11 Fragestellungen untersucht (vgl. Tabelle 50).

Tabelle 50: Fragestellungen und Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudien

Fragestellung	Indikation				Summen
	Rezidiv-erkennung	Primär-diagnostik	Primär-staging	Re-staging	
Ergebnis des Vergleichs (Anzahl der eingeschlossenen Studien)					
PET bzw. PET/CT (ohne Vergleich)	– (12)	– (3)	– (2)	– (2)	(19)
PET bzw. PET/CT als „Add-on“	(4)	–	–	–	(4)
PET versus PET/CT	–	–	–	–	(0)
PET bzw. PET/CT versus CT / MRT	↑ (12)	–	? (2)	? (1)	(15)
PET bzw. PET/CT versus CA-125	? (5 ^a)	–	–	? (2 ^b)	(7)
PET bzw. PET/CT versus Ultraschall	–	? (2)	–	–	(2)
Zugrunde liegende Primärstudien	(29)	(5)	(4)	(4)	(40 ^c)
↑ = diagnostische Güte PET bzw. PET/CT besser als konventionelle Diagnostik					
↓ = diagnostische Güte PET bzw. PET/CT schlechter als konventionelle Diagnostik					
? = Ergebnisse unklar (oder nicht statistisch signifikant unterschiedlich)					

a: 4 der 5 Studien sind bereits in dem Vergleich PET bzw. PET/CT versus CT / MRT enthalten.

b: Eine Studie berichtet Ergebnisse zu beiden Vergleichen. Daher addiert sich diese Spalte auf 4.

c: 2 Studien berichteten Ergebnisse zu 2 Indikationen, daher addiert sich diese Zeile auf 40 und nicht auf 42. Da außerdem 5 Studien 2 Vergleiche anstellen erklärt sich die Differenz zu der Gesamtzahl der Fragestellungen.

In allen Studien wurden als Referenztests die Biopsie/Histologie und/oder die Nachbeobachtung eingesetzt. Im Folgenden werden nur die Ergebnisse von eingeschlossenen Studien berichtet, die einen direkten Vergleich der PET oder PET/CT mit einer konventionellen diagnostischen Strategie berichteten (Ausnahme: PET bzw. PET/CT als „Add-on“-Diagnostik). Vergleiche zwischen der PET und der PET/CT wurden nicht identifiziert. Keine der eingeschlossenen Prognosestudien stellte einen direkten Vergleich an.

Rezidiverkennung

Aus den 6 Evidenzsynthesen entsprachen 26 Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts in der Indikation der Rezidiverkennung. Darüber hinaus wurden über die Ergänzungsrecherche 3 weitere Primärstudien identifiziert. Von den 29 eingeschlossenen Primärstudien wiesen 9 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Rezidiverkennung bei Verdacht

12 Studien stellten keinen direkten Vergleich der PET bzw. PET/CT mit einer konventionellen diagnostischen Strategie an.

In 12 weiteren Studien mit gemischten Kollektiven (Patientinnen mit und ohne Verdacht auf Rezidiv) wurde die PET bzw. PET/CT direkt mit der CT und / oder MRT verglichen. In einer bivariaten Meta-Analyse ließ sich eine statistisch signifikant unterschiedliche diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT nachweisen. Dieser Unterschied gründet sich im Wesentlichen auf eine höhere Sensitivität. Da jedoch unklar blieb, ob sie im Rahmen der routinemäßigen Nachsorge oder aufgrund eines konkreten Verdachts durchgeführt wurde, bzw. wie genau die Kombination aus CT und MRT ausgestaltet war, sind die Ergebnisse dieses Vergleichs nicht interpretierbar.

In 5 Studien mit gemischten Patientinnenkollektiven wurde die PET bzw. PET/CT direkt mit dem Tumormarker CA-125 verglichen. 4 dieser Studien sind bereits in den direkten Vergleichen mit CT bzw. MRT enthalten. Bezüglich der Detektion von Rezidiven zeigte sich in der bivariaten Meta-Analyse kein Unterschied in der Testgüte, wobei zu berücksichtigen ist, dass CA-125 als Laborparameter keine Lokalisation eines eventuellen Rezidivs erlaubt.

In 4 weiteren Studien wurde die PET oder PET/CT als zusätzliches diagnostisches Verfahren bei ansteigendem Tumormarker und negativer oder unklarer konventioneller Diagnostik (= „Add-on“) untersucht. Die Sensitivitäten reichten hier von 83 % (entsprechende Spezifität = 75 %) bis 100 % (entsprechende Spezifität = 50 %). Die Spezifitäten wurden in einem Intervall zwischen 50 % (entsprechende Sensitivität = 100 %) und 100 % (entsprechende Sensitivität = 91 %) erzielt.

Rezidiverkennung ohne Verdacht

In der routinemäßigen Nachsorge liegen lediglich aus 2 Studien, deren Ergebnisse bereits in den direkten Vergleichen enthalten sind, Ergebnisse vor. In einer dieser Studien wird die PET

mit der CT verglichen, in der anderen die PET/CT mit dem CA-125. Beide Studien sind klein und die Ergebnisse daher nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Primärdiagnostik

Für die Indikation der Primärdiagnostik von Ovarialkarzinomen konnten 3 Primärstudien aus einer eingeschlossenen Evidenzsynthese und 2 weitere aus der Ergänzungsrecherche identifiziert werden.

In 2 der 5 Studien wurden direkte Vergleiche angestellt. Der Vergleich PET/CT versus CT / MRT wurde nur in der Arbeit von Nam 2010 berichtet. Er war jedoch aufgrund der hohen Zahl fehlender Werte bei der CT / MRT nicht interpretierbar. Der Vergleich PET/CT versus Doppler-Ultraschall lieferte in den beiden Studien gegenläufige Ergebnisse.

Primärstaging

2 Evidenzsynthesen enthielten für die Indikation Primärstaging insgesamt 1 berichtsrelevante Primärstudie. Die Ergänzungsrecherche identifizierte eine Prognosestudie, die keine Ergebnisse zu direkten Vergleichen lieferte, und 2 weitere Primärstudien, die die diagnostische Güte der PET/CT beim Primärstaging untersuchten. Nur 2 dieser Studien stellten direkte Vergleiche an.

Eine Meta-Analyse der Ergebnisse dieser beiden Studien zeigte keine statistisch signifikant höhere Testgüte der PET gegenüber der CT beim primären Staging.

Restaging

Aus den 3 Evidenzsynthesen entsprachen 2 Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts und der Indikation des Restaging. Die in diesen Studien angestellten Vergleiche zwischen der PET bzw. PET/CT (integriert oder Seite an Seite), der CT und dem CA-125 zeigten keine eindeutigen Unterschiede hinsichtlich der diagnostischen Güte.

In der Ergänzungsrecherche wurden weitere 2 Primärstudien identifiziert. In keiner dieser Prognosestudien fanden sich Vergleiche der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren.

6 Diskussion

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert. Sofern thematisch zutreffend werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. Eine Liste aller wesentlichen Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht findet sich in Abschnitt 6.8.

6.1 Studien zur Untersuchung des patientenrelevanten Nutzens

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

Die Ergebnisse von einarmigen, diagnostischen oder prognostischen Studien legen nahe, dass sich durch den Einsatz exakter Bildgebung möglicherweise eine besser dem jeweiligen Stadium angepasste Therapie realisieren ließe [112,113] oder sich bei manchen Patientinnen unnötige invasive diagnostische Prozeduren vermeiden ließen („Second-look laparotomy“ [83,84]). In der Rezidivdiagnostik könnte die PET bzw. PET/CT dazu beitragen, Rückfälle früher zu erkennen bzw. diese von Narbengewebe zu unterscheiden. Insbesondere in Situationen, in denen der Tumormarker erhöht ist, die konventionelle Diagnostik jedoch negative oder unklare Befunde liefert, könnte die PET oder die PET/CT Klarheit schaffen [27]. Man hofft, dass dadurch auch im Rahmen der Rezidivbehandlung unnötige Operationen vermieden werden könnten [117,119].

Bisher gibt es jedoch keine sicheren Belege dafür, dass durch die Bildgebung mittels PET bzw. PET/CT diese Ziele tatsächlich erreicht werden. Die wenigen identifizierten Studien, die über Managementänderungen aufgrund der PET bzw. PET/CT berichteten, führten nicht aus, ob die PET-bedingten Behandlungsänderungen Effekte auf patientenrelevante Endpunkte hatten [80,113]. Außerdem fehlte diesen Studien ein Kontrollarm, aus dem sich ableiten ließ, wie es Patientinnen ohne den Einsatz der PET bzw. PET/CT ergangen wäre, d. h. ob die PET bzw. PET/CT zu adäquaten Managementänderungen geführt hat. Diese Problematik ist beispielsweise in der Studie von Risum et al. sehr plastisch beschrieben:

“In the current study, we observed a significant change in clinical management because of PET/CT results, partly caused by an increase in the number of patients considered inoperable after PET/CT. It is a limitation of this study that we cannot be certain that all those patients were truly inoperable. PET/CT reduced the number of patients referred to secondary cytoreductive surgery; however, the value of PET/CT for selecting patients to complete secondary surgery cannot be calculated from this study because the secondary surgery was

performed only 10 times on patients with recurrence and 5 patients considered operable after PET/CT withdrew from surgery” [117, S. 603f.].

Es ist zwar grundsätzlich plausibel, dass eine ausgedehntere oder gar vollständige Resektion von Tumorgewebe die Überlebenschancen erhöht [122,123]. Jedoch ist eine aggressivere Therapie meist auch mit gravierenderen Nebenwirkungen verbunden. Nach Ansicht von Risum et al. ist bisher der Nutzen der sekundären tumorreduzierenden Operation nicht ausreichend belegt [117]. Solange dieser Erkenntnis noch fehlt, erscheint ein Einsatz der PET bzw. PET/CT zur Identifikation von Patientinnen, denen diese Operation „erspart“ werden könnte, nicht sinnvoll. Aus nicht vergleichenden, diagnostischen Studien ist bezüglich dieser Frage keine valide Aussage zu erwarten.

Beim Restaging zeigt das Beispiel der Second-Look-Laparotomie, deren diagnostische Treffsicherheit sich wider Erwarten kaum auf Überlebensparameter auswirkte [124], dass ein Nachweis oder Ausschluss von Tumorgewebe nicht notwendigerweise für die Patientin vorteilhaft ist. Bildgebende Verfahren könnten in dieser Indikation in Zukunft möglicherweise Laparotomien ersparen. Aber auch hier sind die Fragen, ob die PET bzw. PET/CT dafür grundsätzlich geeignet sind und ob diese metabolischen Verfahren tatsächlich besser sind als beispielsweise die CT bzw. MRT, bisher ungeklärt.

Aus diesen Gründen ist es gerade im Krankheitsbild der Ovarialkarzinome dringend erforderlich, den patientenrelevanten Nutzen der Diagnostik mittels PET oder PET/CT in prospektiv geplanten, randomisiert kontrollierten Studien zu untersuchen [125].

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

6.2.1 Rezidiverkennung

Allein anhand der Anzahl klinischer Studien lässt sich vermuten, dass die Indikation der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen offenbar mit den größten Hoffnungen der Anwender von PET- und PET/CT-Geräten verbunden ist, hier einen (zusätzlichen) Nutzen für die Patientinnen erzielen zu können. 29 der insgesamt (über alle Indikationen hinweg) 40 Studien, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden, befassten sich mit dieser Indikation. Im Rahmen der Rezidiverkennung lassen sich unterschiedliche Unterfragestellungen identifizieren:

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

ad 1) PET oder PET/CT in der Verlaufskontrolle

Zu dieser Fragestellung fanden sich in der Erstrecherche 2 kleinere Subgruppenanalysen von Studien, die eigentlich gemischte Kollektive untersuchten (**Garcia-Velloso 2002** und **Nakamoto 2001**; je 12 Patientinnen; [98,102]). Aufgrund der geringen Patientinnenzahlen sind die Schätzungen sehr unpräzise. Eine weitere Studie wurde im Rahmen der Nachrecherche identifiziert (**Pan 2011**; [118]). Ein direkter Vergleich der PET mit der CT bei Patientinnen ohne Verdacht auf ein Rezidiv wurde nur in der Studie von Garcia-Velloso 2002 angestellt. In dieser Studie erzielten beide Verfahren numerisch gleiche Sensitivitäten und Spezifitäten, wobei dieses Ergebnis angesichts der geringen Präzision der Schätzungen nicht als Gleichheit interpretierbar ist.

In der Arbeit von **Pan et al. 2011** wurde die PET/CT mit dem Tumormarker CA-125 verglichen. Bei nur 37 Patientinnen, von denen 24 ein Rezidiv hatten, sind auch diese Ergebnisse mit hoher Unsicherheit behaftet.

Zusammenfassend konnte in der Nachbeobachtung von Patientinnen im Zustand nach Primärbehandlung eines Ovarialkarzinoms (ohne Verdacht auf ein Rezidiv) aus den 3 eingeschlossenen Studien kein diagnostischer Vorteil der PET oder PET/CT gegenüber der konventionellen Bildgebung oder dem Tumormarker CA-125 festgestellt werden.

ad 2) PET oder PET/CT als Ersatz für die konventionelle Diagnostik

Direkte Vergleiche zwischen der PET, der PET/CT und anderen diagnostischen Verfahren in der Rezidivdiagnostik geben Auskunft darüber, welche diagnostische Güte mit der PET bzw. PET/CT als Substitut anderer Verfahren erzielt werden könnte. Aus den direkten Vergleichen (insgesamt 12 Studien) zeigte sich ein diagnostischer Vorteil der PET bzw. PET/CT im Vergleich zu einer Kombination aus CT und / oder MRT. 5 Studien konnten keinen klaren Vorteil der PET bzw. PET/CT gegenüber dem CA-125 feststellen. Das CA-125 ist allerdings in seiner Aussagekraft gegenüber bildgebenden Verfahren beschränkt, weil daraus keine Information zur Lokalisation des Rezidivs abzuleiten ist.

Zu diesen Vergleichen ist jedoch festzuhalten, dass mindestens 4 der 12 Studien, die einen direkten Vergleich anstellten, dies in Patientinnenkollektiven taten, in denen bei einigen Patientinnen bereits ein Verdacht aufgrund der konventionellen Diagnostik (in den meisten Fällen wahrscheinlich ansteigendes CA-125) vorlag. Die Angaben zu den eingeschlossenen Patientinnen sind in den meisten Studien zu ungenau, um die Kollektive genau definieren und gegeneinander abgrenzen zu können. Außerdem wurde in den wenigsten Studien genau beschrieben, in welcher Kombination die CT und / oder MRT eingesetzt wurden.

Zusammenfassend kann daher festgehalten werden, dass aus den eingeschlossenen Studien ein diagnostischer Vorteil der PET bzw. PET/CT gegenüber der Kombination aus CT und / oder MRT (= morphologische Bildgebung) gezeigt werden konnte, der insbesondere auf einer höheren Sensitivität fußte. In der routinemäßigen Nachsorge ist eine höhere Sensitivität wichtig. Da aber unklar bleibt, welche Patientinnen in den eingeschlossenen Studien

untersucht wurden (mit oder ohne Verdacht), lässt sich die Frage, bei welcher genauen Indikation die PET bzw. PET/CT die konventionelle Diagnostik ersetzen könnte, nicht eindeutig beantworten. Selbst wenn sich diese Frage klären ließe, lässt sich anhand der vorliegenden Diagnosestudien nicht beantworten, ob sich ein diagnostischer Vorteil in einem patientenrelevanten Nutzen niederschlagen würde. Dafür wären prospektiv geplante, vergleichende Interventionsstudien erforderlich.

ad 3) PET oder PET/CT als zusätzliche Diagnostik („Add-on“)

Das American College of Radiology (ACR) empfiehlt bei Frauen nach Primärbehandlung von Ovarialkarzinomen den Einsatz einer PET/CT, wenn sich aus der Bestimmung des Tumormarkers CA-125 ein Verdacht auf ein Rezidiv ergibt und die CT keinen klaren Befund zeigt [27].

In den vorliegenden Bericht wurden 4 Primärstudien zu dieser Fragestellung eingeschlossen [88,94,97,104]. 3 der Studien untersuchten die diagnostische Güte der PET, 1 jene der PET/CT [94]. Die in diesen Studien erzielten Sensitivitäten reichten von 83 % (entsprechende Spezifität = 75 %) bis 100 % (entsprechende Spezifität = 50 %). Die Spannweite der Spezifitäten reichte von 50 % (entsprechende Sensitivität = 100 %) bis 100 % (entsprechende Sensitivität = 91 %).

Um die Rolle der PET bzw. PET/CT in der Rezidiverkennung einordnen zu können, ist es notwendig, die gesamte Nachsorgestrategie zu betrachten. Das gesamte Konzept der Nachsorge nach Ovarialkarzinom fußt auf der Annahme, dass ein früheres Erkennen eines Rezidivs eine bessere Therapie mit im Mittel längeren Überlebenszeiten oder eine weniger belastende Behandlung, also ein Vermeiden invasiver oder gar unnötiger Interventionen, erlaubt. Diese Grundannahme wurde jedoch im Jahr 2010 durch die MRC-OV05/EORTC-55955-Studie (MRC-Studie) prinzipiell infrage gestellt [29]. In der MRC-Studie zeigte sich kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen einer regelmäßigen CA-125-Bestimmung im 3-Monats-Rhythmus und einer nur klinischen Nachuntersuchung. Obwohl die Diagnose und Therapie des Rezidivs dank CA-125-Bestimmung im Mittel um 5 Monate früher erfolgten, war das Gesamtüberleben in beiden Gruppen vergleichbar. Die frühere Diagnose und (Chemo-)Therapie des Rezidivs beeinflussten jedoch die Lebensqualität der Patientinnen negativ. Damit verkürzte die CA-125-Bestimmung lediglich das krankheits- bzw. therapiefreie Intervall („Lead time“), ohne im Gegenzug einen Nutzen zu erzeugen [29]. Stattdessen ist ein früheres Erkennen von Rezidiven für Patientinnen tendenziell mit Nachteilen verbunden [28,126,127]. Die PET/CT kam in der Studie offenbar nicht oder nur in Einzelfällen zum Einsatz. Eine aktuelle deutsche Übersichtsarbeit leitete aus der MRC-Studie folgende Empfehlung für die Nachsorge ab: „Die routinemäßige laborchemische und apparative Diagnostik soll bei symptomfreier Patientin nicht durchgeführt werden.“ [128, S. 640].

Für die Bewertung der Testgüteregebnisse in der Nachsorge bedeutet dies, dass die im vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zum Großteil in einem klinischen Kontext

erfolgten, der sich seit 2010 drastisch geändert hat. Wenn aufgrund der MRC-Studie die routinemäßige CA-125-Bestimmung in der Tumornachsorge ihren aktuellen Stellenwert verliert, fällt auch die Indikation weg, mithilfe der PET/CT Patientinnen mit laborchemischem Rezidivverdacht abzuklären. Das grundsätzliche Problem, dass eine frühere Rezidivdiagnose nicht notwendigerweise einen Überlebensvorteil bedeutet, ist hierbei nicht allein auf die CA-125-Bestimmung begrenzt, sondern könnte in gleicher Weise auch bei einer Nachsorge auftreten, die sich primär anderer diagnostischer Verfahren bedient. Es wäre daher in zukünftigen Studien zu prüfen, ob eine routinemäßige diagnostische Strategie, die aus CA-125-Bestimmung, CT bzw. MRT und PET/CT besteht, im Vergleich zu einer rein klinischen Nachbeobachtung (z. B. Diagnostik nur bei Vorliegen von Symptomen) patientenrelevante Endpunkte positiv beeinflussen kann.

Man kann darüber spekulieren, ob die MRC-Studie zu einem anderen Ergebnis gekommen wäre, wenn neben der CA-125-Bestimmung auch die PET/CT nachgeordnet als Bestätigungsdiagnostik zum Einsatz gekommen wäre. Theoretisch ist es denkbar, dass die Studie keinen Unterschied in den Überlebensraten finden konnte, weil viele Patientinnen in der Interventionsgruppe aufgrund eines erhöhten CA-125-Serumspiegels chemotherapiert wurden, in Wahrheit aber gar kein Rezidiv aufwiesen. Da jedoch gut zwei Drittel der Studienpatientinnen tatsächlich im Verlauf der Studie an ihrem Ovarialkarzinom verstarben, ist es sehr wahrscheinlich, dass ein Großteil der mittels CA-125 entdeckten Fälle richtig-positive Befunde waren. Dementsprechend hätte die PET/CT hier einen allenfalls marginalen Vorteil durch ein Entdecken falsch-positiver CA-125-Befunde erzielt. Ein Erkennen der falsch-negativen CA-125-Befunde durch die PET/CT wäre sogar grundsätzlich nicht möglich, wenn die PET/CT-Diagnostik bei unauffälligen CA-125-Werten nicht eingesetzt wird.

Insgesamt lässt sich die Rolle der PET bzw. PET/CT als zusätzliches Element einer diagnostischen Kette („Add-on“) in der Rezidiverkennung und Lokalisation nicht ausreichend bewerten. Dies liegt primär an der geringen Anzahl von eingeschlossenen Studien, die die PET/CT in diesem Kontext untersucht haben, aber auch am insgesamt fraglichen Nutzen einer routinemäßigen Rezidivsuche in der Tumornachsorge.

6.2.2 Primärdiagnostik, Primärstaging und Restaging

Für die Indikationen Primärdiagnostik, Primärstaging und Restaging konnten insgesamt nur 12 Studien (zu 7 verschiedenen Fragestellungen) identifiziert werden. Diese Studien unterscheiden sich stark hinsichtlich der jeweiligen Indikation, der Fragestellungen, der eingesetzten Technologien (PET oder PET/CT), der Studiendesigns (diagnostische Studien, „Prognostic accuracy“-Studien, Prognosestudien) und der untersuchten Patientinnenkollektive. Die Ergebnisse sind aufgrund der geringen Patientinnenzahlen mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Zu keiner dieser Fragestellungen kann daher eine gesicherte Aussage zur diagnostischen oder prognostischen Güte der PET oder PET/CT – insbesondere im Vergleich zur konventionellen bildgebenden Diagnostik – getroffen werden.

6.3 Vergleich der PET mit der PET/CT

In den eingeschlossenen Studien lassen sich keine direkten Vergleiche zwischen der PET und der PET/CT identifizieren. Da indirekte Vergleiche immer auf unterschiedlichen Patientinnenkollektiven basieren und daher meist stark verzerrt sind, wurde im Rahmen des vorliegenden Abschlussberichtes auf indirekte Vergleiche verzichtet.

6.4 Vergleich mit den Ergebnissen hochwertiger Evidenzsynthesen

Alle 6 systematisch identifizierten Evidenzsynthesen genügten den vorab festgelegten Mindestanforderungen und wurden in den vorliegenden Bericht eingeschlossen. Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Evidenzsynthesen mit den Ergebnissen des vorliegenden Berichts verglichen werden. In keiner dieser Evidenzsynthesen wurden vergleichende Studien zum patientenrelevanten Nutzen identifiziert.

Rezidiverkennung

Alle 6 identifizierten Evidenzsynthesen untersuchten diese Fragestellung. Da die Einschlusszeiträume und Einschlusskriterien dieser Evidenzsynthesen sich teilweise deutlich von jenen des vorliegenden Berichts unterscheiden, wären unterschiedliche Ergebnisse durchaus vorstellbar. In Tabelle 51 sind die Schlussfolgerungen der eingeschlossenen Evidenzsynthesen zur PET bzw. PET/CT bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen zusammengefasst.

Insgesamt äußerten sich die Autoren dieser Arbeiten eher zurückhaltend zum Nutzen, wobei 4 der 6 Schlussfolgerungen insbesondere bei Patientinnen mit Verdacht auf ein Rezidiv einen potenziellen Nutzen erwarteten. Zu berücksichtigen ist hierbei allerdings, dass alle hier angeführten Evidenzsynthesen vor der Publikation der MRC-Studie erschienen [29]. Bis dahin war die routinemäßige Nachsorge mit CA-125 unbestritten. In dieser Hinsicht müssen die vorliegenden Evidenzsynthesen also als veraltet beurteilt werden. Mehrfach wurden qualitativ hochwertigere Studien, in einem Fall sogar prospektiv vergleichende Studien mit patientenrelevanten Endpunkten, gefordert (AHRQ 2004). In Tabelle 51 sind die Schlussfolgerungen der Autoren der 6 eingeschlossenen Evidenzsynthesen zusammengefasst.

Tabelle 51: Fazit der eingeschlossenen Evidenzsynthesen zur Rezidiverkennung bei Ovarialkarzinomen

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

Primärdiagnostik

Die Indikation der Primärdiagnostik wurde nur von 1 der 6 Evidenzsynthesen untersucht (**AHRQ 2008**). Dieser Bericht identifizierte 3 von 5 Studien des vorliegenden Berichts zu dieser Indikation. Die Ergebnisse wurden nicht gepoolt, zur Indikation der Primärdiagnostik wurden von den Autoren keine Schlussfolgerungen abgeleitet.

Primärstaging

Zum Primärstaging wurde in 2 Berichten (**AHRQ 2008** und **AETS 2006**) dieselbe Studie identifiziert, deren Ergebnisse auf läsionsbasierten Angaben beruhen und daher nicht den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprachen. Der Bericht des AETS ordnet diese Studie der Indikation der Rezidiverkennung zu und diskutiert ihre Ergebnisse gemeinsam mit diversen Studien zu dieser Indikation. Der Bericht des AHRQ 2008 identifizierte darüber hinaus die Studie von **Castellucci 2007**, ordnete sie jedoch einer Mischindikation zu und nahm zum Primärstaging nicht weiter Stellung.

Restaging

Aus 3 Evidenzsynthesen (**AHRQ 2008**, **Gu 2009** und **AETS 2006**) entsprachen 2 Primärstudien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts in der Indikation des Restaging. Die in diesen Studien angestellten Vergleiche zwischen der PET bzw. PET/CT (integriert oder Seite an Seite), der CT und dem CA-125 zeigen keine eindeutigen Unterschiede hinsichtlich der diagnostischen Güte. Im AHRQ-2008- und im AETS-2006-

Bericht wurden die Ergebnisse zum Restaging nicht weiter thematisiert. In der Meta-Analyse von Gu 2009 wurden die beiden Studien der Indikation der Rezidiverkennung zugeordnet.

Gemischte Indikationen

Eine aktuelle Meta-Analyse, die im Rahmen der Nachrecherche identifiziert wurde und daher laut Berichtsmethodik nicht mehr eingeschlossen und bewertet werden konnte, untersuchte die diagnostische Güte der PET zur Identifikation von Lymphknotenmetastasen über alle hier dargestellten Indikationen hinweg [71]. Sie schloss 18 Primärstudien ein, von denen keine zusätzliche den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprach. Sie kam zu dem Ergebnis, dass die PET bzw. PET/CT bei der Erkennung von Lymphknotenmetastasen den konventionellen bildgebenden Verfahren (CT bzw. MRT) diagnostisch überlegen sei. Die Arbeit zieht keine Schlussfolgerungen bezüglich eines potenziellen Nutzens für Patientinnen. Bemerkenswert erscheint aus dieser Arbeit der Hinweis auf einen möglichen Publikationsbias in dieser Fragestellung. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Ergebnisse bestimmter Studien nicht publiziert wurden, wodurch sich auch in Evidenzsynthesen systematische Verzerrungen in Richtung einer Überschätzung der Testgüte ergeben könnten.

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

Im Abschnitt 1.9 wurden die Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Ovarialkarzinomen zusammengefasst. Auch hier muss berücksichtigt werden, dass die meisten der hier zitierten Leitlinien vor der Publikation der MRC-Studie erschienen [29], als das Konzept der CA-125-gestützten Nachsorge noch außer Zweifel stand.

Weder die International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (**GCIG OCCC 2004**) noch die interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (**DKG / DGGG 2007**) erwähnen die PET im Rahmen der Diagnostik von Ovarialkarzinomen [23,25].

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

Cancer Care Ontario (**CCO 2009**) empfiehlt den Einsatz der PET bzw. PET/CT in keiner Indikation bei Ovarialkarzinomen [26]. In dieser Empfehlung sind die zugrunde liegenden Studien dokumentiert und sind in den Indikationen Primärdiagnostik, Primärstaging und Restaging weitestgehend deckungsgleich mit jenen aus dem vorliegenden Bericht.

In der Indikation der Rezidiverkennung werden der Empfehlung weniger Studien zugrunde gelegt als im vorliegenden Bericht und außerdem auch retrospektive Studien eingeschlossen. Trotz dieser sehr unterschiedlichen Datenbasis kommt die Leitlinie zu einem ähnlichen Schluss wie der vorliegende Bericht [26, S.3]:

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

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

Das American College of Radiology (**ACR 2009**) konstatiert, dass der Einsatz in der Primärdiagnostik und beim Primärstaging aktuell noch ungeklärt sei [27]. Es empfiehlt jedoch den Einsatz von integrierten PET/CT-Geräten in Fällen, in denen ein klinischer Verdacht besteht, die CT jedoch keinen Befund liefert. Die „Second-Look“-Laparotomie wäre angesichts dieser hohen diagnostischen Güte bildgebender Verfahren nicht mehr zeitgemäß [27].

Die **Konsensuskonferenz Onko-PET III 2001** [31] empfiehlt den Einsatz der PET bei der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen mit dem Empfehlungsgrad 2 („Nützlich in Einzelfällen“). Im Empfehlungstext wird jedoch konstatiert, dass bei gynäkologischen Tumoren mit Ausnahme des Brustkrebses keine ausreichende Evidenz aus klinischen Studien zum Nutznachweis der FDG-PET vorliege.

Die European Society of Urogenital Radiology (**ESUR 2010**) konstatiert, dass der Nutzen einer präoperativen PET/CT beim Staging noch nicht geklärt sei [127]. Bei der Rezidiverkennung, insbesondere bei steigenden CA-125-Werten und negativer konventioneller Bildgebung, wird die PET/CT jedoch als potenziell nützlich beschrieben. Die ESUR stützt sich dabei auf die in den vorliegenden Bericht eingeschlossene Meta-Analyse von Gu 2009 [74].

In der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (**NCCN 2009**) wird der PET in der Primärdiagnostik und beim Staging von Ovarialkarzinomen nur eine eingeschränkte

Nützlichkeit attestiert [28]. Bei der Rezidiverkennung wird der Paradigmenwechsel, der sich seit Publikation der MRC-Studie [29] abzuzeichnen scheint, sehr plastisch: In der Fassung von 2009 wurde die Anwendung der PET empfohlen, sofern bei erhöhten Werten des Tumormarkers CA-125 ein negatives CT-Ergebnis vorlag. In der Aktualisierung dieser Leitlinie aus dem Jahr 2011 wird die MRC-Studie [29] zitiert mit dem Hinweis, dass eine frühere Erkennung von Rezidiven und ein früheres Einsetzen der Therapie in dieser Studie mit keiner Verbesserung der Mortalität, dafür jedoch mit einer Reduktion der Lebensqualität einhergingen [30]. Die Autoren kommen zu der Empfehlung, den Einsatz von CA-125 in der Nachsorge und die daraus resultierende bildgebende Diagnostik mit den Patientinnen zu diskutieren.

6.6 Strahlenschutzüberlegungen

Ein wichtiger Aspekt der PET-Diagnostik ist die Reduktion der Strahlenbelastung im Vergleich zu konventionellen bildgebenden Verfahren. Eine Reduktion der Strahlendosis wird jedoch nur dann erzielt, wenn die PET bzw. PET/CT andere diagnostische Verfahren ersetzt, deren Strahlenbelastung höher ist. In der „Add-on“-Situation kann Strahlenbelastung der Diagnostik insgesamt nur zunehmen.

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

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

6.7 Allgemeine methodische Probleme

Eine mögliche Limitation des vorliegenden Berichts liegt in der genauen Festlegung der Indikation sowohl in den Primärstudien als auch in den Evidenzsynthesen. Häufig wurden in Synthesen die Primärstudien nicht der richtigen Indikation zugeordnet. So wurden beispielsweise die Arbeiten von **Sironi 2004** und **Piccio 2003** in der Meta-Analyse von **Gu 2009** der Indikation der Rezidiverkennung zugeordnet. Aber auch innerhalb der 4 Hauptindikationen (Primärdiagnostik, Primärstaging, Restaging und Rezidivdiagnostik) gibt es genauere Unterteilungen, die mit wesentlichen Unterschieden bezüglich der Patientinnenspektren einhergehen.

Beispielsweise ist es entscheidend, ob bei Patientinnen „mit Verdacht auf Rezidiv“ dieser Verdacht aufgrund eines ansteigenden Tumormarkers, aufgrund der konventionellen

Bildgebung oder aufgrund klinischer Symptome entstanden ist. Insbesondere in den Fällen, in denen bei erhöhtem Tumormarker die konventionelle Bildgebung keine klaren Ergebnisse liefert, liegt eine starke Selektion der Patientinnen vor. In dieser Gruppe ist der direkte Vergleich der PET bzw. PET/CT mit der konventionellen Bildgebung eigentlich nicht mehr sinnvoll, da sie ja qua Einschlusskriterien nur aus Patientinnen besteht, bei denen die konventionelle Bildgebung nicht ausreichende Informationen für eine therapeutische Entscheidung liefern konnte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass unter den 13 Studien, in welchen die PET bzw. PET/CT direkt mit der konventionellen Bildgebung verglichen wurden, derartige Studien enthalten waren. Dies hätte eine systematische Benachteiligung der konventionellen Diagnostik zur Folge. In beschriebener Indikation stellt sich daher eigentlich nur die Frage des (Zusatz-)Nutzens der PET bzw. PET/CT (als „Add-on“) zur konventionellen Bildgebung.

Die genauen Indikationen bzw. Einschlusskriterien werden jedoch in den Publikationen der eingeschlossenen Studien nur in den wenigsten Fällen klar dokumentiert. In den meisten Arbeiten finden sich Beschreibungen wie „PET im Rahmen der Nachsorge“ oder „bei Patientinnen mit Verdacht auf ein Rezidiv“. Kaum eine Publikation beschreibt detailliert die Ein- und Ausschlusskriterien der zugrunde liegenden Studie. Daher wird die Aggregation von Studienergebnissen in einer Evidenzsynthese schwierig und unpräzise. Systematische Verzerrungen können nicht ausgeschlossen werden. Bei zukünftigen Studien wäre es daher wünschenswert, diese Charakteristika prospektiv festzulegen und anschließend präziser zu dokumentieren.

Die geringe Berichtsqualität erwies sich als generelles Problem im Rahmen der Fragestellungen des vorliegenden Berichts. Häufig waren Studien nur unzureichend beschrieben und es ging nicht genau aus ihnen hervor, ob es sich um ein prospektives oder um ein retrospektives Design handelte. Ebenso wenig konnte vielen Arbeiten entnommen werden, welche Grenzwerte verwendet wurden, inwieweit die Index- und Referenztests untereinander verblindet befundet wurden oder zu welchen Zeitpunkten im Therapieverlauf die PET bzw. die PET/CT, andere Indextests und die Referenzdiagnostik durchgeführt wurden. Insbesondere bei schnell wachsenden Tumoren können nämlich durch inadäquate Abstände zwischen Erstbehandlung, Indextest 1 / Indextest 2 und Referenztest erhebliche Verzerrungen hervorgerufen werden („Disease progression bias“) [45]. Insgesamt wäre daher eine präzisere Beschreibung des Studiendesigns für das Verständnis, aber auch die weitere quantitative Zusammenfassung zukünftiger Studien sehr hilfreich.

6.8 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Im Rahmen des Anhörungsverfahrens zum Vorbericht wurden 2 Stellungnahmen eingereicht. Beide Stellungnahmen waren frist- und formgerecht. Da sich aus den Stellungnahmen keine offenen Fragen ergaben, fand keine mündliche Erörterung statt. Der überwiegende Anteil vorgebrachter Argumente in beiden Stellungnahmen wurde bereits im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan vorgetragen und an entsprechender Stelle bereits gewürdigt

[129]. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen. Die wesentlichen neuen Argumente aus den Stellungnahmen bzw. ihre Würdigung im Rahmen des vorliegenden Abschlussberichts sind in den folgenden Abschnitten dargestellt.

6.8.1 Generelle Anmerkungen zur Methodik

In beiden Stellungnahmen wird bemängelt, dass die im Hintergrund des Berichtes erwähnten Leitlinien nicht vollständig zitiert seien und außerdem keine „sinnvolle Würdigung“ in den Empfehlungen bezüglich der Rezidiverkennung erfahren würden.

Der Hintergrund einer wissenschaftlichen Arbeit dient der Darstellung des größeren thematischen Zusammenhangs und der Herleitung der spezifischen Fragestellung. Die Nennung der Leitlinien im Hintergrund beansprucht daher keine Vollständigkeit im Sinne einer Evidenzsynthese. Außerdem sind gerade im Falle der Rezidiverkennung von Ovarialkarzinomen die meisten Leitlinien seit Publikation der MRC-Studie [29] nicht mehr aktuell.

Eine Leitlinie wäre im Rahmen der Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte im Ergebnisteil berücksichtigt und in der Diskussion gewürdigt worden, sofern sie die Einschlusskriterien des Berichtes für Evidenzsynthesen erfüllt hätte. Die Publikation der von den Stellungnehmenden zitierten Patientenversion der NCCN-Leitlinie [130] erfüllt diese Kriterien jedoch nicht, da ihr keine Angaben zur Recherchestrategie, zu den einzelnen eingeschlossenen Studien, zur Qualitätsbewertung dieser Studien etc. zu entnehmen sind. Dies gilt im Übrigen auch für die „Expertenversion“ dieser Leitlinie [30]. Dem Wunsch der Stellungnehmenden folgend ist diese Leitlinie in den Hintergrundteil des Abschlussberichts aufgenommen und im Diskussionsteil gewürdigt worden (vgl. Abschnitt 6.5).

In einer Stellungnahme wird Verwunderung darüber geäußert, dass zu diesem Bericht keine Patientenvertreterinnen gewonnen werden konnten. Um Transparenz zu schaffen, wird eine Darstellung diesbezüglicher Methoden gewünscht.

Patientenvertreterinnen werden zu Beginn aller IQWiG-Berichte regelhaft konsultiert. Dazu wird der Koordinierungskreis der Patientenvertreter im G-BA informiert und um die Nennung entsprechender Personen / Organisationen gebeten. Auch für den vorliegenden Bericht ist dieses Vorgehen angewendet worden. Leider konnte auf diese Weise keine Patientenvertreterin gewonnen werden.

6.8.2 Spezifische Anmerkungen zur Methodik

In einer Stellungnahme wird angemerkt, dass bereits eine Therapieänderung „für den Patienten fassbare Konsequenzen hätte“ und damit patientenrelevant wäre. Daher müsste aus einer Änderung im Management ein Nutzen der PET abzuleiten sein.

Dieselben Argumente der Stellungnehmenden wurden bereits im Rahmen der Stellungnahme zum Berichtsplan vorgebracht und im Rahmen der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zur Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan ausführlich gewürdigt [129].

Dieses Verständnis einer Managementänderung wurde mit den Vertretern der stellungnehmenden Organisation darüber hinaus auch im Rahmen verschiedener Publikationen in der Zeitschrift Nuklearmedizin diskutiert [131,132]. Auch in diesem Gedankenaustausch wurden die in der Stellungnahme vorgebrachten Argumente widerlegt.

Gerade im Rahmen der Fragestellung des vorliegenden Berichts wird deutlich, welcher fundamentaler Gegensatz zwischen PET-bedingten Managementänderungen und dem patientenrelevanten Nutzen bestehen kann. Die NCCN-Leitlinie 2009 verdeutlicht dies plastisch, indem sie einerseits konstatiert, dass durch den Einsatz der PET bei 44 bis 58 % der Patientinnen eine Managementänderung vollzogen würde, dass aber andererseits unklar bliebe, ob diese Änderungen tatsächlich einen patientenrelevanten Nutzen stiften würden [28]. In der aktualisierten Fassung dieser Leitlinie wird vor dem Hintergrund der Ergebnisse der MRC-Studie der potenzielle Nutzen für die Patientinnen noch weiter relativiert [130].

In einer Stellungnahme wird angeregt, „die Einschlusskriterien nicht von vornherein auf bestimmte Studiendesigns zu beschränken, sondern generell Studien der Evidenzstufe II und III nach Verfo [Verfahrensordnung des G-BA; vgl. dazu Tabelle 4; Anm. d. Verfasser] zu berücksichtigen, um die ‚Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes‘ vornehmen zu können“.

Wie bereits in der Anhörung zu früheren ähnlichen Berichten mit den Stellungnehmenden diskutiert [133], stellen Studien der Evidenzstufe III explorative Designs dar, die allenfalls im Rahmen der (Weiter-)Entwicklung diagnostischer Verfahren sinnvoll sein könnten. Diese Studientypen liefern keine Ergebnisse, aus denen verlässliche Daten – weder zur diagnostischen oder prognostischen Güte noch zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden – ableitbar wären. Zur Beantwortung der Fragestellungen des vorliegenden Berichts sind Studien der Evidenzstufe III (G-BA) daher nicht geeignet.

Eine stellungnehmende Organisation sieht die „wissenschaftliche Sorgfaltspflicht unzureichend gewahrt“, weil im Rahmen der Bewertung der diagnostischen Güte nicht systematisch nach allen anderen verfügbaren diagnostischen Technologien für die vorliegenden Fragestellungen gesucht wurde. Dies sei ein übliches Vorgehen, wenn in einem Studienkollektiv nur ein Verfahren und kein direkter 1:1-Vergleich mit einem anderen Verfahren in demselben Patientenkollektiv durchgeführt werden konnte.

Zunächst einmal muss festgestellt werden, dass eine ganze Reihe von Studien mit direkten Vergleichen identifiziert werden konnte. Daher ist auch laut Auffassung der Stellungnehmenden ein Rückgriff auf indirekte Vergleiche nicht vonnöten.

Indirekte Vergleiche, wie sie in der zitierten Arbeit von Gu et. al. [74] vorgenommen wurden, bergen ein erhebliches Verzerrungspotenzial. Einerseits finden diese Vergleiche kaum zeitlich parallel statt. Zeitliche Verschiebungen können aber in Veränderungen in der Durchführung der Indextests oder Referenztests oder der verabreichten Medikamente, durchgeführten Operation etc. resultieren, was zu Verzerrungen in den Ergebnissen zur diagnostischen Güte führen kann [134].

Noch wesentlicher ist aber andererseits die Tatsache, dass indirekte Vergleiche immer auf unterschiedlichen Patientenkollektiven basieren, was insbesondere bei den kleinen Stichproben in diesem Bereich ein erhebliches Verzerrungspotenzial birgt. Ein aktueller HTA-Bericht des NHS zur Rezidiverkennung bei Brustkrebs wendet die gleiche Methode wie das IQWiG an und kommentiert die Problematik indirekter Vergleiche ausführlich [134]. Das Problem der nicht vorhandenen Strukturgleichheit in indirekten Vergleichen diagnostischer Studien führt zu einem praktisch unkontrollierbaren Einfluss mannigfaltiger Störgrößen. Insbesondere bei kleineren diagnostischen Studien (Fallzahlen häufig kleiner 30) erscheinen daher indirekte Vergleiche unzulässig. Es ist daher geradezu ein Gebot der „wissenschaftlichen Sorgfaltspflicht“, derartige Vergleiche möglichst zu vermeiden. Im vorliegenden Abschlussbericht wurden daher primär die direkten Vergleiche der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren dargestellt.

In einer Stellungnahme wird die Methode der Bewertung der diagnostischen Güte auf Basis von Evidenzsynthesen als problematisch angesehen. Die andere stellungnehmende Organisation betont im Gegensatz dazu, dass es „für den G-BA von großem Interesse [sei], zumindest von methodisch hochwertigen Evidenzsynthesen die quantitativen Analysen und die Schlussfolgerungen zu erfahren“.

Diese Methode ist Bestandteil der Allgemeinen Methoden des Instituts [32] und steht daher im Rahmen der Anhörung zu dem vorliegenden Vorbericht nicht zur Diskussion. Vielmehr müsste eine Kritik an dieser Methodik im Rahmen der Überarbeitung der Allgemeinen Methoden vorgebracht werden. Darüber hinaus ist diese Methode auch in der internationalen Literatur durchaus verbreitet und wird auch von anderen HTA-Organisationen (AHRQ, NIHR, MSAC) regelhaft angewendet [135,136].

Eine stellungnehmende Organisation nimmt eine Anmerkung zur Anwendungstransparenz und Nachvollziehbarkeit der in den IQWiG-Berichten zur PET-Diagnostik eingesetzten QUADAS-Kriterien vor. Sie stellt fest, dass die QUADAS-Kriterien in den bisher vom Institut publizierten Berichten teilweise unterschiedlich operationalisiert und projektspezifisch angepasst wurden.

Das Institut arbeitet eng mit den Entwicklern des QUADAS-Instruments zusammen. Dieses Instrument wurde während der Erstellung des vorliegenden Berichts umfassend überarbeitet [137]. Verbesserungsbedarf bei QUADAS-1 bestand in der unklaren Trennung von Aspekten des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit. Vor diesem Hintergrund ist es vielleicht

besser nachvollziehbar, dass sich die Qualitätsbewertung diagnostischer Studien auch im IQWiG in einer kontinuierlichen Überarbeitung befindet. Trotz der Unterschiede in der Operationalisierung der QUADAS-Items in den einzelnen Projekten gilt für alle PET-Projekte des Instituts, dass sich die Qualitätsbewertung – wie in den Methoden beschrieben [32] – an QUADAS orientiert. Außerdem wurden in jedem der Projekte die Kriterien prospektiv festgelegt, im Rahmen des Anhörungsverfahrens zum Berichtsplan zur Diskussion gestellt und entsprechend diesen Festlegungen angewendet und in den Anhängen der jeweiligen Berichte dokumentiert.

Die exakte Operationalisierung der QUADAS-Items etwa in der Originalpublikation [44] wird auch in den IQWiG-Berichten angewendet. Es finden sich in den Tabellen zur Qualitätsbewertung jeweils auch Spalten, in denen auf die entsprechenden QUADAS-Items verwiesen wird. Diese werden entsprechend den Originalvorgaben operationalisiert.

Entscheidend ist jedoch vor allem, dass Studien, die anhand des QUADAS-Instruments mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet wurden, nicht aus den Analysen ausgeschlossen wurden. Diese Bewertung sollte vielmehr der Durchführung von Sensitivitätsanalysen dienen. Im vorliegenden Bericht konnte jedoch keine einzige Sensitivitätsanalyse auf Grundlage des Verzerrungspotenzials durchgeführt werden. Die Qualitätsbewertung der Primärstudien hat im vorliegenden Bericht daher lediglich die Funktion, das Verzerrungspotenzial der aggregierten Ergebnisse zu bewerten.

In einer Stellungnahme wird die Sorge geäußert, dass die Recherchen vor Erstellung des Abschlussberichts nicht mehr aktualisiert würden. Die Stellungnehmenden waren nämlich darüber verwundert, dass bei dem Stellungnahmeverfahren zum Projekt D06-01F (PET und PET/CT beim malignen Melanom) keine Aktualisierung nach dem Ende der Stellungnahmefrist erfolgte, sondern bereits am 11.01.2011.

Die systematischen Literaturrecherchen werden in den IQWiG-Berichten regelhaft nach Publikation des Vorberichts aktualisiert. So wurde auch im Projekt D06-01F wurde der Vorbericht am 03.01.2011 veröffentlicht. Die Aktualisierung der systematischen Recherchen erfolgte eine Woche danach am 11.01.2011. Eine Aktualisierung der Recherchen ist auch im Rahmen des vorliegenden Abschlussberichts erfolgt (vgl. Abbildung 1).

6.8.3 Nennung weiterer Studien mit Einschlussforderung

In einer Stellungnahme wird vorgeschlagen, die Studien Sironi 2004 [83], Kitajima 2008 [113] und Risum 2009 [117] nicht nur bei der diagnostischen Güte, sondern auch beim patientenrelevanten Nutzen einzuschließen.

Die Methodik des vorliegenden Berichts sieht (analog zur internationalen Literatur [38,138,139]) nur prospektiv geplante, vergleichende Studien für eine Ableitung eines patientenrelevanten Nutzens vor (vgl. Abschnitt 4.1.2.4). Die genannten Arbeiten verfügen

nicht über Kontrollgruppen und wurden daher nur im Rahmen der Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte eingeschlossen und gewürdigt.

6.8.4 Anmerkungen zu den Ergebnissen

Rezidiverkennung

In einer Stellungnahme wird bemängelt, dass die Indikation Patientinnen mit positivem Tumormarker CA-125 und negativer konventioneller Diagnostik „erstaunlicherweise im Vorbericht gar nicht diskutiert und beurteilt“ worden wäre. Die Stellungnehmenden sind davon überzeugt, dass für diese Indikation ein „klarer Nutzen der PET“ durch verschiedene Fachgesellschaften anerkannt sei. In diesem Zusammenhang zitieren die Stellungnehmenden die Leitlinien der European Society of Urogenital Radiology (ESUR; [127]), European Society for Medical Oncology (ESMO; [126]) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN; [130]).

Zunächst ist zu dieser Stellungnahme festzuhalten, dass diese Indikation bereits im Rahmen des Vorberichts an 2 Stellen diskutiert und bewertet wurde (vgl. Abschnitte 5.3.3.4 und 6.2.1 des Vorberichts). Die Schlussfolgerung zu dieser Indikation fällt allerdings im vorliegenden Bericht etwas vorsichtiger aus als jene der Stellungnehmenden. Dies könnte daran liegen, dass den Stellungnehmenden die Ergebnisse der MRC-Studie noch nicht bekannt waren [29].

Bei genauerer Betrachtung der 3 von den Stellungnehmenden zitierten Empfehlungen zeigt sich darüber hinaus, dass auch diese den Nutzen der PET bzw. PET/CT nicht in der gleichen uneingeschränkten Weise bestätigen wie die Stellungnehmenden:

Die ESUR-Leitlinie bezieht sich in ihrer Empfehlung auf die in den vorliegenden Bericht eingeschlossene Meta-Analyse von Gu [74] und eine (nicht eingeschlossene) retrospektive Primärstudie von Funt et al. [140]. Die Autoren dieser Leitlinie kommen zu einem eher kritischen Fazit:

“Preliminary findings of the combined EORTC 55955 and MRC UK OV05 [29; Referenz ergänzt] studies have reported no advantage in the treatment of women with raised CA-125 without confirmation of recurrence by standard imaging (CT) and this challenges the need to use sophisticated imaging such as PET/CT to assess such women. Indeed the MRC has already recommended that routine CA-125 assessment in follow-up be viewed as discretionary and subject to informed patient choice” [127: S. 2778].

Auch die zitierte ESMO-Leitlinie weist darauf hin, dass die Evidenz aus großen vergleichenden Studien eher gegen eine frühe Erkennung von Rezidiven in der Nachbeobachtung spricht und sogar tendenziell mit einer Reduktion der Lebensqualität einhergehe [126: S. v29]. Daher könne eine verbesserte Sensitivität der PET (also mehr Frauen werden früher mit einem Rezidiv diagnostiziert) theoretisch auch mit einer Verschlechterung patientenrelevanter Endpunkte einhergehen.

Die von den Stellungnehmenden zitierte NCCN-Leitlinie ist eine Patienteninformation, die keinerlei Aussage zum Nutzen der PET enthält [130]. Die dieser Patientenleitlinie zugrunde liegende NCCN-Leitlinie ist im Hintergrundteil des vorliegenden Berichts gewürdigt worden (vgl. Abschnitt 1.9). Auch hier bestätigen die Autoren PET-bedingte Änderungen im Management der Patientinnen, geben jedoch zu bedenken, dass nicht geklärt sei, ob diese Änderungen von Nutzen für die Patientinnen seien [28,30]:

“The use of PET seems to have a significant impact on clinical decision-making, resulting in changes in management strategies for 44% to 58% of patients. The question remains as to whether these changes are beneficial in the recurrence setting, given the lack of consensus on the best management.” [28, S. S11]

Bei diesen sehr zurückhaltenden Empfehlungen der 3 zitierten Fachgesellschaften erscheint es allzu optimistisch, von einem „klar nachgewiesenen Nutzen“ der PET in dieser Indikation zu sprechen.

Die Stellungnehmenden merken an, dass der Vergleich der PET mit dem Tumormarker CA-125 „hinke“, da ja das eine Verfahren lediglich auf die Existenz und das andere auf die genaue Lokalisation eines Rezidivs hinweise. Ein derartiger Vergleich sei „nicht weiterführend und offenbare allenfalls fehlendes klinisches Verständnis“.

Der Nachteil des Tumormarkers bezüglich der Lokalisation von Läsionen wurde bereits im Vorbericht thematisiert. Dort heißt es auf S. 126: „Das CA-125 ist in seiner Aussagekraft jedoch ohnehin beschränkt, weil daraus keine Information zur Lokalisation des Rezidivs abzuleiten ist.“

Darüber hinaus betrachten wir es als unseren Auftrag, alle in der Literatur angestellten Vergleiche im Bericht darzustellen. Dieser (direkte) Vergleich wurde in mehreren prospektiven Primärstudien und Evidenzsynthesen angestellt und in internationalen peer-reviewten Zeitschriften publiziert [99,103,118]. Gu et al. [74] schreiben beispielsweise in der Einleitung zu ihrer Übersicht, dass der Vergleich der PET mit anderen bildgebenden Verfahren (CT und MRT) bereits mehrfach publiziert wurde, dass der Vergleich mit dem Tumormarker CA-125 allerdings noch ausstehe.

Primärdiagnostik

Die Stellungnehmenden einer Organisation vermissen Angaben zum positiv- (PPV) und negativ-prädiktiven Wert (NPV) der FDG-PET bei der Primärdiagnostik des Ovarialkarzinoms, die beide fast ausschließlich höher lägen als die für Doppler-Sonographie und CT/MRT ermittelten Werte. Sie zitieren in diesem Zusammenhang die Arbeit von Nam 2010 [112].

Da im Ergebnisteil des vorliegenden Berichts die vollständigen Vierfeldertafeln aller eingeschlossenen Studien dargestellt sind, lassen sich PPV, NPV wie auch andere gängige diagnostischen Maßzahlen aus diesen Angaben errechnen.

Die von den Stellungnehmenden zitierte Studie von Nam hat jedoch – wie bereits von den Stellungnehmenden selbst bemerkt – in der Gruppe der CT/MRT 36,1 % nicht erklärte fehlende Werte. Der Vergleich dieser konventionellen Diagnoseverfahren mit den Ergebnissen der PET ist daher stark anfällig für Verzerrungen. Diese Problematik setzt sich dann auch in den Vergleichen in einzelnen Körperregionen fort. Insgesamt scheint die Studienlage in dieser Indikation keine robusten Aussagen zum Vergleich der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren zuzulassen.

In derselben Stellungnahme wird die Vermutung angestellt, dass die leicht schlechtere Spezifität der FDG-PET im Vergleich zum Ultraschall zumindest zum Teil durch eine physiologische FDG-Aufnahme durch die Ovarien vor allem bei prämenopausalen Frauen bedingt sein könnte. Es wird bedauert, dass diese „Spekulation“ [sic] nicht im Bericht aufgegriffen wird.

Subgruppenanalysen zu prä- bzw. postmenopausalen Patientinnen lagen in den eingeschlossenen Arbeiten nicht vor. Die Hypothese der Stellungnehmenden ist durchaus plausibel, jedoch anhand der vorliegenden Daten nicht überprüfbar.

Bei nur 5 identifizierten Studien in dieser Indikation, die den Einschlusskriterien entsprachen, erscheinen weitere Überlegungen (selbst zur diagnostischen Güte) äußerst hypothetisch und wurden daher auch im Rahmen des Abschlussberichts nicht weiterverfolgt.

Primäres Staging

In einer Stellungnahme wird angemerkt, dass es an einigen Stellen unklar bleibe, ob bei der Indikation Staging eine separate Auswertung bezüglich der Lymphknoten- und der Fernmetastasierung erfolgt sei. Es gebe unterschiedliche Treffsicherheiten der Untersuchungsverfahren in verschiedenen Körperregionen.

In der Indikation primäres Staging wurden insgesamt 4 Primärstudien identifiziert [81,112-114]. Der Arbeit von **Castellucci 2007** sind keine regionsspezifischen Angaben zu entnehmen. Die Arbeit von **Kitajima 2008b** lieferte regions- und patientinnenbasierte Angaben der Vierfeldertafeln für 17 Regionen mit jeweils dem Vergleich zwischen PET/CT und CT (34 verschiedene Vierfeldertafeln). Da keine Region prospektiv als primär interessierend festgelegt wurde, erscheint die Fülle an Vergleichen problematisch. In allen Vergleichen erzielt die PET/CT jedoch bessere oder zumindest gleich gute Ergebnisse zur diagnostischen Güte („Diagnostic accuracy“) wie die CT. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der patientenbasierten regionsübergreifenden Auswertung. Dieser Aspekt wurde im Ergebnisteil des Abschlussberichts ergänzt. Auch in der Arbeit von **Nam 2010** werden separate Auswertungen basierend auf 3 unterschiedlichen Regionen dargestellt. Die Auswertungen bzgl. der diagnostischen Genauigkeit beziehen sich aber auf Läsionen (keine patientenbezogenen Angaben). Außerdem sind die fehlenden Werte insbesondere bei der Kombination aus CT und / oder MRT so hoch, dass ein Vergleich der regionsbasierten Ergebnisse schon alleine deswegen problematisch wäre. Hier wurde daher auf die Darstellung

dieser Ergebnisse im Bericht verzichtet (vgl. Tabelle 30). Bei **Risum 2010** ist eine regionsbasierte Darstellung anhand der Daten aus der Publikation nicht möglich.

In einer Stellungnahme wird auf eine bessere diagnostische Güte der PET auf Grundlage der beiden eingeschlossenen Studien verwiesen.

Die Schlussfolgerungen beruhen hier auf 2 Primärstudien mit direkten Vergleichen (insgesamt 72 Patientinnen). Im Zuge der Nachrecherche konnte eine weitere Studie identifiziert werden, die jedoch keinen direkten Vergleich der PET/CT mit der CT beim primären Staging anstellt. Eine Meta-Analyse bezüglich des korrekten Stagings durch die Technologien PET/CT und CT in den beiden Studien ergibt ein gepooltes OR von 2,07 (95 %-Ki [0,96; 4,46]). Der Unterschied zwischen PET/CT und CT bezüglich korrekten Stagings ist nicht statistisch signifikant von 1 verschieden.

Restaging

Die Stellungnehmenden weisen darauf hin, dass, „auch wenn die Aussagekraft der FDG-PET in diesem Krankheitsstadium keinen eindeutigen Unterschied hinsichtlich der diagnostischen Güte im Vergleich zur CT und dem Tumormarker CA-125 in den beiden initial analysierten Studien gezeigt hat, aufgrund der vom IQWiG berücksichtigten Studien bzw. der Analyse der daraus hervorgehenden Daten für dieses Krankheitsstadium keine pauschale Ablehnung des Nutzens der FDG-PET geschlussfolgert werden“ kann.

Wir stimmen mit der Einschätzung der Stellungnehmenden überein. Aufgrund der aktuellen Datenlage kann ein Nutzen der PET bzw. PET/CT im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren nicht ausgeschlossen werden. Der Bericht konstatiert lediglich, dass er ebenso wenig nachgewiesen sei (siehe dazu auch [132]). Benötigt werden in dieser wie auch in anderen Indikationen aussagekräftige Studien zum Nutzen der PET bzw. PET/CT.

6.8.5 Anmerkungen zum Fazit

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass eine „pauschale Beurteilung des laut IQWiG nicht vorhandenen Nutzens der FDG-PET beim Ovarialkarzinom“ nicht zu akzeptieren sei.

Die Tatsache, dass zu einer Intervention (oder diagnostischen Prozedur) keine Evidenz aus methodisch belastbaren Studien vorliegt, ist noch kein Beweis für den nicht vorhandenen Nutzen [141]. Deshalb kommt der vorliegende Bericht auch (lediglich) zu dem Fazit, dass der Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Ovarialkarzinomen nicht belegt ist (vgl. Abschnitt 7). Er könnte zukünftig in methodisch adäquaten Studien (RCTs) nachgewiesen werden. Abschließend sei daher erneut auf die große Bedeutung solcher Studien für die Nutzenbewertung der PET/CT und die Verbesserung der medizinischen Versorgung insgesamt hingewiesen [142].

7 Fazit

Der patientenrelevante Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Ovarialkarzinomen ist nicht belegt. Es konnten weder laufende noch abgeschlossene vergleichende Studien zum patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Ovarialkarzinomen identifiziert werden. Eine solche Studie wäre jedoch gerade in der Indikation der Rezidiverkennung dringend erforderlich.

Zu der 2. Fragestellung des Berichts, der diagnostischen und prognostischen Güte, konnten aus 6 eingeschlossenen Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche insgesamt 40 Primärstudien eingeschlossen werden.

Zu den Indikationen Primärdiagnostik, Primärstaging und Restaging konnten zu wenige Studien identifiziert werden, um eine verlässliche Aussage zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET oder PET/CT treffen zu können.

In der Indikation der Rezidiverkennung untersuchten 12 der 29 eingeschlossenen Studien die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT als Ersatz für die CT und / oder MRT im direkten Vergleich. In einer bivariaten Meta-Analyse zeigte sich eine statistisch signifikant höhere diagnostische Güte der gemeinsam gepoolten PET bzw. PET/CT, die im Wesentlichen durch eine höhere Sensitivität bedingt war. Ob diese Ergebnisse nur für Patientinnen mit konkretem Verdacht oder im Rahmen der routinemäßigen Nachsorge gelten, bleibt aufgrund der ungenauen Angaben in den Studien unklar. Die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT bei ansteigendem Tumormarker und negativer oder unklarer konventioneller Diagnostik („Add-on“) konnte aufgrund der wenigen und heterogenen Studien, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden, nicht geklärt werden. Ob eine frühere oder genauere Diagnose eines Rezidivs (noch im asymptomatischen Stadium) tatsächlich eine Verbesserung der Behandlung und patientenrelevanter Endpunkte ermöglicht, ist allerdings unklar. Darüber hinaus wird der Sinn einer routinemäßigen Nachsorge mit Tumormarkern und primär konventioneller bildgebender Diagnostik mittlerweile angezweifelt (MRC-Studie). Somit steht auch zur Diskussion, ob die PET bzw. PET/CT im Rahmen einer solchen Nachsorge zu verbesserten patientenrelevanten Endpunkten führen kann, selbst wenn ihre diagnostische Genauigkeit höher ist als jene der konventionellen Diagnostik.

Patientinnen sollten unbedingt ausführlich über möglichen Nutzen (aufgrund früherer Diagnosestellung) und Schaden (früherer Beginn einer nebenwirkungsträchtigen Zweitlinien-Therapie ohne Verlängerung des Überlebens) einer PET oder PET/CT in der Rezidivdiagnostik aufgeklärt werden, um informierte Entscheidungen treffen zu können.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Eingeschlossene Evidenzsynthesen

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

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

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

Lema LV, Garcia Caeiro A. Diagnostic accuracy and clinical usefulness of Positron Emission Tomography (PET) in breast and ovarian cancer recurrence. Santiago de ComPostela: Galician Agency for Health Technology Assessment; 2004. (Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; Band 41). URL: http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/41PET-TAC.pdf.

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

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

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

Eingeschlossene Primärstudien (Ergänzungsrecherche)

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

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

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

Martoni AA, Fanti S, Zamagni C, Rosati M, De Iaco P, D'Errico Grigioni A et al. [18F]FDG-PET/CT monitoring early identifies advanced ovarian cancer patients who will benefit from prolonged neo-adjuvant chemotherapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 55(1): 81-90.

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

Pan HS, Lee SL, Huang LW, Chen YK. Combined positron emission tomography-computed tomography and tumor markers for detecting recurrent ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283(2): 335-341.

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

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

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

9 Literatur

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

12. Sanchez-Zamorano LM, Salazar-Martinez E, Escudero-de los Rios P, Gonzalez-Lira G, Flores-Luna L, Lazcano-Ponce EC. Factors associated with non-epithelial ovarian cancer among Mexican women: a matched case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13(6): 756-763.
13. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review, 1975-2006 [online]. 29.05.2009 [Zugriff: 11.12.2009]. URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006.
14. Gondos A, Arndt V, Holleczeck B, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. Cancer survival in Germany and the United States at the beginning of the 21st century: an up-to-date comparison by period analysis. *Int J Cancer* 2007; 121(2): 395-400.
15. Kaku T, Ogawa S, Kawano Y, Ohishi Y, Kobayashi H, Hirakawa T et al. Histological classification of ovarian cancer. *Med Electron Microsc* 2003; 36(1): 9-17.
16. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Ed). *TNM classification of malignant tumours*. New York: Wiley-Blackwell; 2009.
17. Denny L, Hacker NF, Gori J, Jones HW III, Ngan HYS, Pecorelli S. Staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecologic cancers [online]. 10.10.2006 [Zugriff: 11.01.2010]. URL: http://www.rho.org/files/FIGO_Clinical_practice_guidelines_2000.pdf.
18. Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA* 2004; 291(22): 2705-2712.
19. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(8): 826-831.
20. Colombo N, Peiretti M, Castiglione M. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20(Suppl 4): iv24-iv26.
21. Deutsche Forschungsgemeinschaft. PET-CT [online]. 09.02.2005 [Zugriff: 20.10.2009]. URL: http://www.dfg.de/forschungsfoerderung/wissenschaftliche_infrastruktur/wgi/download/pet_ct_stellungnahme_050209.pdf.
22. Kadrmas DJ, Casey ME, Conti M, Jakoby BW, Lois C, Townsend DW. Impact of time-of-flight on PET tumor detection. *J Nucl Med* 2009; 50(8): 1315-1323.

23. Du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005; 16(Suppl 8): 7-12.
24. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, DuBois A, Friedlander M, Ledermann J et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(4): 750-755.
25. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren [online]. 05.2007 [Zugriff: 05.01.2010]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/032-035.htm>.
26. Prefontaine M, Walker-Dilks C. PET imaging in ovarian cancer: recommendations; summary [online]. 19.01.2009 [Zugriff: 04.01.2010]. URL: <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=43149>.
27. American College of Radiology. ACR appropriateness criteria: staging and follow-up of ovarian cancer [online]. 2009 [Zugriff: 11.01.2010]. URL: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonWomensImaging/StagingandFollowUpofOvarianCancerDoc10.aspx.
28. Podoloff DA, Ball DW, Ben-Josef E, Benson AB 3rd, Cohen SJ, Coleman RE et al. NCCN task force: clinical utility of PET in a variety of tumor types. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7(Suppl 2): S1-S26.
29. Rustin GJ, Van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1155-1163.
30. Morgan RJ Jr, Alvarez RD, Armstrong DK, Boston B, Burger RA, Chen LM et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: epithelial ovarian cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9(1): 82-113.
31. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use: results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(11): 1707-1723.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 19.12.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.

33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Adenokarzinom des Pankreas, malignem Melanom, Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und Knochen- und Weichteiltumoren; Berichtsplan; Aufträge: D06-01E-K [online]. 05.07.2010 [Zugriff: 12.01.2012]. URL: https://www.iqwig.de/download/D06-01_E-K_Berichtsplan_PET_bei_onkologischen_Indikationen_.pdf.
34. How to read clinical journals; II: to learn about a diagnostic test. *Can Med Assoc J* 1981; 124(6): 703-710.
35. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991; 11(2): 88-94.
36. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 23.01.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-548/VerfO_2011-08-04.pdf.
38. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.
39. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 657-662.
40. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
41. Cheran SK, Herndon JE, Patz EF. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 44(3): 317-325.
42. Kirby AM, George MN. The role of FDG PET in the management of lymphoma: practical guidelines. *Nucl Med Commun* 2007; 28(5): 355-357.
43. Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. *Health Technol Assess* 2004; 8(25): 1-234.
44. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3: 25.

45. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Glas AS, Bossuyt PM, Kleijnen J. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140(3): 189-202.
46. Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. *Biostatistics* 2001; 2(3): 249-260.
47. Jadad AR, Murray WE. *Randomized controlled trials: questions, answers and musings*. Malden: Blackwell; 2007.
48. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
49. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA et al. Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(1): 91-98.
50. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151(4): 264-269, W64.
51. 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.
52. 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.
53. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
54. Hayden JA, Cote P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med* 2006; 144(6): 427-437.
55. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ* 2001; 323(7306): 224-228.
56. Wolff R, Westwood M, Scheibler F, Schröer-Günther M, Janßen I, Kleijnen J. Assessment of risk of bias in prognostic studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (Suppl): 23.
57. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.

58. 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.
59. Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *CMAJ* 1997; 156(10): 1411-1416.
60. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
61. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
62. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332.
63. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, Harbord RM, Takwoingi Y. Chapter 10: analysing and presenting results [online]. In: Cochrane Collaboration. *Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy: version 1.0*. 23.12.2011 [Zugriff: 15.11.2011]. URL: <http://srdta.cochrane.org/sites/srdta.cochrane.org/files/uploads/Chapter%2010%20-%20Version%201.0.pdf>.
64. Takwoingi Y. Diagnostic test accuracy meta-analysis: bivariate and HSROC models; SAS macro [online]. 30.07.2010 [Zugriff: 16.01.2012]. URL: http://srdta.cochrane.org/sites/srdta.cochrane.org/files/uploads/METADAS_v1.3_txt.txt.
65. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-64.
66. Chew V. Confidence, prediction, and tolerance regions for the multivariate normal distribution. *J Am Stat Assoc* 1966; 61(315): 605-617.
67. Hotelling H. The generalization of student's ratio. *Ann Math Statist* 1931; 2(3): 360-378.
68. Owen A. Empirical likelihood ratio confidence-regions. *Ann Stat* 1990; 18(1): 90-120.
69. Agency for Healthcare Research and Quality. Positron emission tomography for nine cancers (bladder, brain, cervical, kidney, ovarian, pancreatic, prostate, small cell lung, testicular): technology assessment report; project ID: PETC1207 [online]. 01.12.2008 [Zugriff: 01.10.2010]. URL: <http://www.cms.gov/determinationprocess/downloads/id54TA.pdf>.
70. Musto A, Rampin L, Nanni C, Marzola MC, Fanti S, Rubello D. Present and future of PET and PET/CT in gynaecologic malignancies. *Eur J Radiol* 2011; 78(1): 12-20.

71. Yuan Y, Gu ZX, Tao XF, Liu SY. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Radiol* 22.02.2011 [Epub ahead of print].
72. Bohdiewicz PJ, Scott GC, Juni JE, Fink-Bennett D, Wilner F, Nagle C et al. Indium-111 OncoScint CR/OV and F-18 FDG in colorectal and ovarian carcinoma recurrences: early observations. *Clin Nucl Med* 1995; 20(3): 230-236.
73. Rodriguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Alcazar Alcazar R. Use of FDG-PET in clinical situations not addressed in the monitored use of this technology: IPE-06/49 [Spanisch]. Madrid: Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias; 2006. URL: http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/AETS_49.pdf.
74. Gu P, Pan LL, Wu SQ, Sun L, Huang G. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2009; 71(1): 164-174.
75. Matchar DB, Kulasingam SL, Havrilesky L, Mann LO, Myers ER, McCrory DC et al. Positron emission testing for six cancers (brain, cervical, small cell lung, ovarian, pancreatic and testicular) [online]. 12.02.2004 [Zugriff: 20.10.2010]. URL: <http://www.cms.gov/determinationprocess/downloads/id21TA.pdf>.
76. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97(1): 183-191.
77. Ruiz-Hernandez G, Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Lapena-Gutierrez L, Carreras-Delgado JL. Meta-analysis of the diagnostic efficacy of FDG-PET in patients with suspected ovarian cancer recurrence [Spanisch]. *Rev Esp Med Nucl* 2005; 24(3): 161-173.
78. Lema LV, Garcia Caeiro A. Diagnostic accuracy and clinical usefulness of Positron Emission Tomography (PET) in breast and ovarian cancer recurrence. Santiago de ComPostela: Galician Agency for Health Technology Assessment; 2004. (Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; Band 41). URL: http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/41PET-TAC.pdf.
79. Flynn K, Adams E, Anderson D. Positron emission tomography [online]. 10.1996 [Zugriff: 23.05.2011]. URL: <http://www.va.gov/VATAP/docs/PositronEmissionTomography1996tporm.pdf>.
80. Risum S, Hogdall C, Loft A, Berthelsen AK, Hogdall E, Nedergaard L et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; 105(1): 145-149.

81. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, Ghi T, Farsad M, Nanni C et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun* 2007; 28(8): 589-595.
82. Kawahara K, Yoshida Y, Kurokawa T, Suzuki Y, Nagahara K, Tsuchida T et al. Evaluation of positron emission tomography with tracer 18-fluorodeoxyglucose in addition to magnetic resonance imaging in the diagnosis of ovarian cancer in selected women after ultrasonography. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28(4): 505-516.
83. Sironi S, Messa C, Mangili G, Zangheri B, Aletti G, Garavaglia E et al. Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer: correlation with histologic findings. *Radiology* 2004; 233(2): 433-440.
84. Picchio M, Sironi S, Messa C, Mangili G, Landoni C, Gianolli L et al. Advanced ovarian carcinoma: usefulness of [¹⁸F]FDG-PET in combination with CT for lesion detection after primary treatment. *Q J Nucl Med* 2003; 47(2): 77-84.
85. Chung HH, Jo H, Kang WJ, Kim JW, Park NH, Song YS et al. Clinical impact of integrated PET/CT on the management of suspected cervical cancer recurrence. *Gynecol Oncol* 2007; 104(3): 529-534.
86. Gu X, Lou G, Zhang JW, Huang ZL. The application of ¹⁸F-FDG-PET to diagnose the recurrence of ovarian cancer [Chinesisch]. *Chin J Trauma Disability Med* 2007; 15(3): 24-26.
87. Zhao J, Guan YH, Zuo CT, Hua FC, Lin XT. Value of 18F-FDG PET/CT imaging in detection of postoperative recurrent or metastasis of ovarian cancer [Chinesisch]. *Bull Chin Cancer* 2007; 16(3): 187-189.
88. Murakami M, Miyamoto T, Iida T, Tsukada H, Watanabe M, Shida M et al. Whole-body positron emission tomography and tumor marker CA125 for detection of recurrence in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(Suppl 1): 99-107.
89. Simcock B, Neesham D, Quinn M, Drummond E, Milner A, Hicks RJ. The impact of PET/CT in the management of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103(1): 271-276.
90. Hauth EA, Antoch G, Stattaus J, Kuehl H, Veit P, Bockisch A et al. Evaluation of integrated whole-body PET/CT in the detection of recurrent ovarian cancer. *Eur J Radiol* 2005; 56(2): 263-268.
91. Nanni C, Rubello D, Farsad M, De Iaco P, Sansovini M, Erba P et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in the evaluation of recurrent ovarian cancer: a prospective study on forty-one patients. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(7): 792-797.

92. Takekuma M, Maeda M, Ozawa T, Yasumi K, Torizuka T. Positron emission tomography with ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 2005; 10(3): 177-181.
93. Grisaru D, Almog B, Levine C, Metser U, Fishman A, Lerman H et al. The diagnostic accuracy of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET/CT in patients with gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2004; 94(3): 680-684.
94. Bristow RE, Del Carmen MG, Pannu HK, Cohade C, Zahurak ML, Fishman EK et al. Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. *Gynecol Oncol* 2003; 90(3): 519-528.
95. Chen WY, Zhou Q, Zhou ZH. The role of ¹⁸F-FDG PET imaging in monitoring recurrent and metastatic ovarian cancer [Chinesisch]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine* 2003; 23(2): 77-79.
96. Ding XL, Shen K, Lang JH, Wu M, Huang HF, Pan LY et al. Role of positron emission tomography in diagnosis of recurrent ovarian cancer [Chinesisch]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2003; 38(11): 667-669.
97. Chang WC, Hung YC, Kao CH, Yen RF, Shen YY, Lin CC. Usefulness of whole body positron emission tomography (PET) with ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose (FDG) to detect recurrent ovarian cancer based on asymptotically elevated serum levels of tumor marker. *Neoplasma* 2002; 49(5): 329-333.
98. Garcia-Velloso MJ, Lopez G, Galan MJ, Meirino R, Marti JM, Boan J et al. Clinical value of positron emission tomography with F-18-FDG in the follow up of patients with cancer of the ovary [Spanisch]. *An Sist Sanit Navar* 2002; 25(1): 21-29.
99. Torizuka T, Nobezawa S, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H et al. Ovarian cancer recurrence: role of whole-body positron emission tomography using 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy- D-glucose. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(6): 797-803.
100. Zhu X, Shen K, Lang J, Wu M, Huang H, Pan L. Role of positron emission tomography in detecting recurrent epithelial ovarian carcinomas [Chinesisch]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2002; 37(6): 356-358.
101. Jadvar H, Tatlidil R, Conti PS. FDG-PET in the evaluation of recurrent ovarian cancer. *J Nucl Med* 2001; 42(5 Suppl): 286P.
102. Nakamoto Y, Saga T, Ishimori T, Mamede M, Togashi K, Higuchi T et al. Clinical value of positron emission tomography with FDG for recurrent ovarian cancer. *Am J Roentgenol* 2001; 176(6): 1449-1454.

103. Yen RF, Sun SS, Shen YY, Changlai SP, Kao A. Whole body positron emission tomography with ^{18}F -fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. *Anticancer Res* 2001; 21(5): 3691-3694.

104. Jimenez-Bonilla J, Maldonado A, Morales S, Salud A, Zomeno M, Roman J et al. Clinical impact of ^{18}F -FDG-PET in the suspicion of recurrent ovarian carcinoma based on elevated tumor marker serum levels. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(6): 231-236.

105. Kubik-Huch RA, Dorffler W, von Schulthess GK, Marincek B, Kochli OR, Seifert B et al. Value of ^{18}F -FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma. *Eur Radiol* 2000; 10(5): 761-767.

106. Schröder W, Zimny M, Rudlowski C, Büll U, Rath W. The role of ^{18}F -fluoro-deoxyglucose positron emission tomography (^{18}F -FDG PET) in diagnosis of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9(2): 117-122.

107. Yuan CC, Liu RS, Wang PH, Ng HT, Yeh SH. Whole-body PET with (fluorine-18)-2-deoxyglucose for detecting recurrent ovarian carcinoma: initial report. *J Reprod Med* 1999; 44(9): 775-778.

108. Romer W, Avril N, Dose J, Ziegler S, Kuhn W, Herz M et al. Metabolische Charakterisierung von Ovarialtumoren mit der Positronen-Emissions-Tomographie und F-18-Fluorodeoxyglukose. *RoFo* 1997; 166(1): 62-68.

109. Hubner KF, McDonald TW, Niethammer JG, Smith GT, Gould HR, Buonocore E. Assessment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography (PET) using 2- ^{18}F deoxyglucose (2- ^{18}F FDG). *Gynecol Oncol* 1993; 51(2): 197-204.

110. Karlan BY, Hoh C, Tse N, Futoran R, Hawkins R, Glaspy J. Whole-body positron emission tomography with (fluorine-18)-2-deoxyglucose can detect metastatic carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol* 1993; 49(3): 383-388.

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

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

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

114. Risum S, Hogdall C, Loft A, Berthelsen AK, Hogdall E, Nedergaard L et al. Does the use of diagnostic PET/CT cause stage migration in patients with primary advanced ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2010; 116(3): 395-398.
115. Kurosaki H, Oriuchi N, Okazaki A, Tamaki T, Uki A, Izuta M et al. Prognostic value of FDG-PET in patients with ovarian carcinoma following surgical treatment. *Ann Nucl Med* 2006; 20(3): 171-174.
116. Martoni AA, Fanti S, Zamagni C, Rosati M, De Iaco P, D'Errico Grigioni A et al. [¹⁸F]FDG-PET/CT monitoring early identifies advanced ovarian cancer patients who will benefit from prolonged neo-adjuvant chemotherapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 55(1): 81-90.
117. Risum S, Hogdall C, Markova E, Berthelsen AK, Loft A, Jensen F et al. Influence of 2-(¹⁸F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography on recurrent ovarian cancer diagnosis and on selection of patients for secondary cytoreductive surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(4): 600-604.
118. Pan HS, Lee SL, Huang LW, Chen YK. Combined positron emission tomography-computed tomography and tumor markers for detecting recurrent ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283(2): 335-341.
119. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Domeki Y, Kaji Y, Fukasawa I et al. Performance of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in the diagnosis of recurrent ovarian cancer: comparison with integrated FDG-PET/non-contrast-enhanced CT and enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(8): 1439-1448.
120. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997; 127(9): 820-826.
121. Drieskens O, Stroobants S, Gysen M, Vandenbosch G, Mortelmans L, Vergote I. Positron emission tomography with FDG in the detection of peritoneal and retroperitoneal metastases of ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 55(3): 130-134.
122. Crawford SC, Vasey PA, Paul J, Hay A, Davis JA, Kaye SB. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8802-8811.
123. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Du Bois A. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival: an exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2007; 106(1): 69-74.

124. Nicoletto MO, Tumolo S, Talamini R, Salvagno L, Franceschi S, Visona E et al. Surgical second look in ovarian cancer: a randomized study in patients with laparoscopic complete remission: a Northeastern Oncology Cooperative Group-Ovarian Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 994-999.

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

126. Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): v23-v30.

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

128. Burges A, Schmalfeldt B. Ovarian cancer: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(38): 635-641.

129. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Adenokarzinom des Pankreas, malignem Melanom, Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und Knochen- und Weichteiltumoren; Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan; Aufträge: D06-01E-K [online]. 05.07.2010 [Zugriff: 06.02.2012]. URL: https://www.iqwig.de/download/D06-01E-K_DWA-Berichtsplan_PET_und_PET-CT_bei_onkologischen_Indikationen.pdf.

130. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for patients: ovarian cancer [online]. 2010 [Zugriff: 22.12.2011]. URL: http://www.nccn.org/patients/patient_guidelines/ovarian/index.html.

131. Kotzerke J, Dietlein M, Grünwald F, Bockisch A. Vorbehalte der DGN zur Nutzenbewertung der PET durch das IQWiG. *Nuklearmedizin* 2010; 49(1): 6-12.

132. Scheibler F, Raatz H, Suter K, Janssen I, Grosselfinger R, Schröer-Günther M et al. Nutzenbewertung der PET bei malignen Lymphomen: Standpunkt des IQWiG. *Nuklearmedizin* 2010; 49(1): 1-5.

133. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT zur Rezidivdiagnostik bei Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV): Abschlussbericht; Auftrag D06-01D; Version 1.0 [online]. 22.11.2010 [Zugriff: 27.09.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/D06-01D_Abschlussbericht_PET_und_PET-CT_bei_malignen_Gliomen.pdf.

134. Pennant M, Takwoingi Y, Pennant L, Davenport C, Fry-Smith A, Eisinga A et al. A systematic review of positron emission tomography (PET) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for the diagnosis of breast cancer recurrence. *Health Technol Assess* 2010; 14(50): 1-103.
135. 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.
136. Whitlock EP, Lin JS, Chou R, Shekelle P, Robinson KA. Using existing systematic reviews in complex systematic reviews. *Ann Intern Med* 2008; 148(10): 776-782.
137. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536.
138. Bossuyt PM, Lijmer JG, Mol BW. Randomised comparisons of medical tests: sometimes invalid, not always efficient. *Lancet* 2000; 356(9244): 1844-1847.
139. Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 2020-2027.
140. Funt SA, Hricak H, Abu-Rustum N, Mazumdar M, Felderman H, Chi DS. Role of CT in the management of recurrent ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182(2): 393-398.
141. Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 1995; 311(7003): 485.
142. Rochon J, Du Bois A. Clinical research in epithelial ovarian cancer and patients' outcome. *Ann Oncol* 2011; 22(Suppl 7): vii16-vii19.
143. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

Anhang A - Suchstrategien

Primärstudien

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1980 to 2011 July 26

#	Searches
1	exp ovary cancer/
2	Endometrioid carcinoma/
3	Dysgerminoma/
4	((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.
5	(granulosa cell tumo?r* or luteoma* or meigs syndrom* or sertoli-leydig* or thecoma* or dysgerminoma*).ab,ti.
6	or/1-5
7	Positron Emission Tomography/
8	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
9	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
10	or/7-9
11	and/6,10

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1948 to July Week 2 2011
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations July 26, 2011
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update July 26, 2011

#	Searches
1	exp Ovarian Neoplasms/
2	Carcinoma, Endometrioid/
3	Dysgerminoma/
4	((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.
5	(granulosa cell tumo?r* or luteoma* or meigs syndrom* or sertoli-leydig* or thecoma* or dysgerminoma*).ab,ti.

#	Searches
6	or/1-5
7	Positron-Emission Tomography/
8	Fluorodeoxyglucose F18/du
9	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
10	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
11	or/7-10
12	and/6,11
13	animals/ not (animals/ and humans/)
14	12 not 13

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

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

Search	Most Recent Queries
#1	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])
#2	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]
#3	Search #1 OR #2
#4	Search pet[TIAB] OR petscan*[TIAB] OR positron[TIAB]
#5	Search (pet*[TIAB] OR tracer*[TIAB]) and (deoxy*[TIAB] OR de oxy*[TIAB] OR fluor*[TIAB] OR fdg*[TIAB] OR amino*[TIAB])
#6	Search #4 OR #5
#7	Search #3 AND #6
#8	Search #7 NOT medline[sb]

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 7, 2011
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 4, 2011

#	Searches
#1	MeSH descriptor Ovarian Neoplasms explode all trees
#2	MeSH descriptor Carcinoma, Endometrioid explode all trees
#3	MeSH descriptor Dysgerminoma explode all trees
#4	((ovarian* or ovarial* or ovary or ovaries or ovarium or adnexa* or endometr*) NEAR/3 (mass* or teratom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)):ab,ti
#5	(granulosa cell tumor* or granulosa cell tumour* or luteoma* or meigs syndrom* or sertoli-leydig* or thecoma* or dysgerminoma*):ab,ti
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
#7	MeSH descriptor Positron-Emission Tomography explode all trees
#8	MeSH descriptor Fluorodeoxyglucose F18 explode all trees
#9	(pet or petscan* or positron):ab,ti
#10	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)):ab,ti
#11	(#7 OR #8 OR #9 OR #10)
#12	(#6 AND #11)

Suchoberfläche: CRD

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

#	Searches
1	MeSH DESCRIPTOR Positron-Emission Tomography EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER undefined
2	MeSH DESCRIPTOR Fluorodeoxyglucose F18 EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER undefined
3	(pet) OR (petscan*) OR (positron)
4	((pet* OR tracer*) AND (deoxy* OR oxy* OR fluor* OR fdg* OR amino*))
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	MeSH DESCRIPTOR Ovarian Neoplasms EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER undefined
7	MeSH DESCRIPTOR Carcinoma, Endometrioid EXPLODE ALL TREES WITH

#	Searches
	QUALIFIER undefined
8	MeSH DESCRIPTOR Dysgerminoma EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER undefined
9	((ovarian* OR ovarial* OR ovary OR ovaries OR ovarium OR adnexa* OR endometr*) AND (mass* OR teratom* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR malignan* OR cancer* OR carcinom*))
10	(granulosa cell tumor* OR granulosa cell tumour* OR luteoma* OR meigs syndrom* OR sertoli-leydig* OR thecoma* OR dysgerminoma*)
11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
12	#5 AND #11

Evidenzsynthesen

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1980 to 2010 February 12.

Es wurde folgender Filter übernommen:

Systematic Review: Wong [143] – High specificity strategy

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

2. Medline

Suchoberfläche: Ovid

Es wurde folgender Filter übernommen:

Systematic Review: Wong [143] – High specificity strategy

#	Searches
1	Positron-Emission Tomography/
2	Fluorodeoxyglucose F18/du
3	(pet or petscan* or positron).ab,ti.

4	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
5	or/1-4
6	cochrane database of systematic reviews.jn.
7	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
8	meta analysis.pt.
9	or/6-8
10	and/5,9
11	animals/ not (animals/ and humans/)
12	10 not 11

3. 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

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

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

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

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews

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

- Health Technology Assessment Database

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

Anhang B - Liste der ausgeschlossenen Evidenzsynthesen mit Ausschlussgründen

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

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

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

Ausschlussgrund: E3 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

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

Ausschlussgrund: E6 (Keine Vollpublikation verfügbar)

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

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

Ausschlussgrund: E4 (Keine Evidenzsynthese von ausreichender Qualität)

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

Ausschlussgrund: E4 (Keine Evidenzsynthese von ausreichender Qualität)

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

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

Ausschlussgrund: E4 (Keine Evidenzsynthese von ausreichender Qualität)

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

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

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

(Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

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

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

Ausschlussgrund: E3 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

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

(Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

16. Morland B. Positron emission tomography (PET): diagnostic and clinical use [Norwegisch]. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2003. (SMM-rapport; Band 6/2003). URL: [ftp://ftp.nokc.no/SMM/SMM-Rapport_03-06_Positronemisjonstomografi%20\(PET\) %96 diagnostisk%20og%20klinisk%20nytteverdi.pdf](ftp://ftp.nokc.no/SMM/SMM-Rapport_03-06_Positronemisjonstomografi%20(PET)%20%96_diagnostisk%20og%20klinisk%20nytteverdi.pdf). – **Ausschlussgrund: E4** (Keine Evidenzsynthese von ausreichender Qualität)
17. Musto A, Rampin L, Nanni C, Marzola MC, Fanti S, Rubello D. Present and future of PET and PET/CT in gynaecologic malignancies. Eur J Radiol 28.01.2010 [Epub ahead of print]. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine Evidenzsynthese von ausreichender Qualität)
18. Perez Lozano J, Briones Perez de la Blanca E. Positron emission tomography: research synthesis on effectiveness in specific indications; systematic review [Spanisch] [online]. 02.2000 [Zugriff: 01.10.2010]. URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_P_2000_PET.pdf. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
19. Perleth M, Gerhardus A, Velasco-Garrido M. Positronen-Emissions-Tomographie: systematische Übersichten zur Wirksamkeit bei ausgewählten Indikationen. St. Augustin: Asgard-Verlag; 2003. (DIMDI health technology assessment; Band 24). – **Ausschlussgrund: E4** (Keine Evidenzsynthese von ausreichender Qualität)
20. Reske SN, Bares R, Bull U, Guhlmann A, Moser E, Wannemacher MF. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. Nucl Med (Stuttg) 1996; 35(2): 42-52. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine Evidenzsynthese von ausreichender Qualität)
21. Rodriguez Garrido M, Asensio del Barrio C. PET-CT: indications, systematic review and meta-analysis [Spanisch]. Madrid: Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias; 2004. (Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; Band 41). URL: http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/41PET-TAC.pdf. – **Ausschlussgrund: E1** (Patientinnen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
22. Rodriguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Gomez Martinez MV, Carreras Delgado JL, Martin Moreno JM. Positron emission tomography (PET) with 18FDG on clinical oncology: IPE-01/30 [Spanisch]. Madrid: Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias; 2001. URL: http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/30PETOnco.pdf. – **Ausschlussgrund: E1** (Patientinnen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
23. Talbot JN, Grahek D, Kerrou K, Younsi N, de Beco V, Colombet-Lamau C et al. ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose PET in imaging of gynecologic cancers [Französisch]. Gynecol Obstet Fertil 2001; 29(11): 775-798. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine Evidenzsynthese von ausreichender Qualität)

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

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

Anhang C - Liste der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen

1. FDG positron emission tomography for the detection of ovarian cancer. TEC Bull (Online) 2002; 19(2): 10-13. – **Ausschlussgrund: E6** (Keine Vollpublikation verfügbar)
2. Ackermann S. Der Einfluss der Tumormarker CA-125 und CEA auf das Ergebnis der ¹⁸F-Desoxyglucose-PET bei Rezidivverdacht epithelialer Ovarialkarzinome. Strahlenther Onkol 2004; 180(8): 534. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
3. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Beijnen J, Lagae L, Hanssens M et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. Int J Gynecol Cancer 2009; 19(Suppl 1): S1-S12. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
4. Avril N, Sassen S, Schmalfeldt B, Naehrig J, Rutke S, Weber WA et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. J Clin Oncol 2005; 23(30): 7445-7453. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
5. Blumstein NM, Gebhard S, Perner S, Reske SN, Kurzeder C, Schmuecking M et al. F-18-FDG PET/CT as a selection tool for image guided radiotherapy (IGRT) in patients with recurrent ovarian cancer. Strahlenther Onkol 2010; 186(Suppl 1): 114. – **Ausschlussgrund: E6** (Keine Vollpublikation verfügbar)
6. Bohdiewicz PJ, Scott GC, Juni JE, Fink-Bennett D, Wilner F, Nagle C et al. Indium-111 OncoScint CR/OV and F-18 FDG in colorectal and ovarian carcinoma recurrences: early observations. Clin Nucl Med 1995; 20(3): 230-236. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
7. Bourguet P, Blanc-Vincent MP, Boneu A, Bosquet L, Chauffert B, Corone C et al. Use of positron emission tomography with [¹⁸F]-FDG in oncology: results in gynecologic cancers [Französisch]. Bull Cancer (Paris) 2003; 90(2 Spec Iss): S47-S55. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
8. Bristow RE, Del Carmen MG, Pannu HK, Cohade C, Zahurak ML, Fishman EK et al. Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. Gynecol Oncol 2003; 90(3): 519-528. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
9. Bristow RE, Giuntoli RL 2nd, Pannu HK, Schulick RD, Fishman EK, Wahl RL. Combined PET/CT for detecting recurrent ovarian cancer limited to retroperitoneal lymph nodes.

Gynecol Oncol 2005; 99(2): 294-300. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und / oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

10. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, Ghi T, Farsad M, Nanni C et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. Nucl Med Commun 2007; 28(8): 589-595. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

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

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

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

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

15. De Iaco P, Musto A, Orazi L, Zamagni C, Rosati M, Allegri V et al. FDG-PET/CT in advanced ovarian cancer staging: value and pitfalls in detecting lesions in different abdominal and pelvic quadrants compared with laparoscopy. Eur J Radiol 03.08.2010 [Epub ahead of print]. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

16. De Iaco P, Strada I, Ricci Maccarini L, Orazi L, Musto A, Pozzati F et al. Laparoscopic findings in correlation with FDG-PET/CT in advanced ovarian cancer staging: usefulness and limits. J Minim Invasive Gynecol 2010; 17(6 Suppl 1): S170. – **Ausschlussgrund: E6** (Keine Vollpublikation verfügbar)

17. Ding XL, Shen K, Lang JH, Wu M, Huang HF, Pan LY et al. Role of positron emission tomography in diagnosis of recurrent ovarian cancer [Chinesisch]. Zhonghua Fu Chan Ke Za

Zhi 2003; 38(11): 667-669. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

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

19. Ebina Y, Mitamura T, Katoh T, Hosaka M, Sudoh S, Takeda M et al. Impact of [¹⁸F]fluro-2-deoxyglucose PET on the decision making for ovarian cancer recurrence. Gynecol Oncol 2009; 112(2 Suppl 1): S135. – **Ausschlussgrund: E6** (Keine Vollpublikation verfügbar)

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

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

22. Fenchel S, Kotzerke J, Stohr I, Grab D, Nussle K, Rieber A et al. Präoperative Dignitätsbeurteilung asymptomatischer Adnextumoren mittels Positronen-Emissions-Tomographie und F-18-Fluorodeoxyglukose. Nucl Med (Stuttg) 1999; 38(4): 101-107. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

23. Fulham MJ, Carter J, Baldey A, Hicks RJ, Ramshaw JE, Gibson M. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: a prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. Gynecol Oncol 2009; 112(3): 462-468. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

24. Garcia-Velloso MJ, Lopez G, Galan MJ, Meirino R, Marti JM, Boan J et al. Clinical value of positron emission tomography with F-18-FDG in the follow up of patients with cancer of the ovary [Spanisch]. An Sist Sanit Navar 2002; 25(1): 40442. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

25. Grab D, Flock F, Stohr I, Nussle K, Rieber A, Fenchel S et al. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. Gynecol Oncol 2000; 77(3): 454-459. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

26. Grab D, Flock F, Stohr I, Rieber A, Nussle S, Brambs HJ et al. Diagnostische Wertigkeit von Sonographie, Kernspintomographie und Positronenemissionstomographie zur Beurteilung der Dignität von Adnextumoren bei prämenopausalen Patientinnen. Geburtshilfe Frauenheilkd 2000; 60(11): 544-552. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
27. Grabiec M, Walentowicz M, Nowicki P. The value of FDG PET/CT, ultrasound and CT in diagnosing recurrent ovarian carcinoma [Polnisch]. Ginekol Pol 2006; 77(10): 746-752. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
28. Hauth EAM, Antoch G, Stattaus J, Kuehl H, Veit P, Bockisch A et al. Evaluation of integrated whole-body PET/CT in the detection of recurrent ovarian cancer. Eur J Radiol 2005; 56(2): 263-268. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
29. Hubner KF, McDonald TW, Niethammer JG, Smith GT, Gould HR, Buonocore E. Assessment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography (PET) using 2-[18F]deoxyglucose (2-[18F]FDG). Gynecol Oncol 1993; 51(2): 197-204. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
30. Hubner KF, McDonald TW, Smith GT, Thie JA. Detection of recurrent ovarian cancer by PET using FDG. Clin Positron Imaging 1999; 2(6): 346. – **Ausschlussgrund: E6** (Keine Vollpublikation verfügbar)
31. Israel O, Mor M, Guralnik L, Hermoni N, Gaitini D, Bar-Shalom R et al. Is ¹⁸F-FDG PET/CT useful for imaging and management of patients with suspected occult recurrence of cancer? J Nucl Med 2004; 45(12): 2045-2051. – **Ausschlussgrund: E1** (Patientinnen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
32. Jimenez-Bonilla J, Maldonado A, Morales S, Salud A, Zomeno M, Roman J et al. Clinical impact of 18F-FDG-PET in the suspicion of recurrent ovarian carcinoma based on elevated tumor marker serum levels. Clin Positron Imaging 2000; 3(6): 231-236. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
33. Karlan BY, Hawkins R, Hoh C, Lee M, Tse N, Cane P et al. Whole-body positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose can detect recurrent ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1993; 51(2): 175-181. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
34. Kawahara K, Yoshida Y, Kurokawa T, Suzuki Y, Nagahara K, Tsuchida T et al. Evaluation of positron emission tomography with tracer 18-fluorodeoxyglucose in addition to magnetic resonance imaging in the diagnosis of ovarian cancer in selected women after

ultrasonography. J Comput Assist Tomogr 2004; 28(4): 505-516. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

35. Khan N, Oriuchi N, Yoshizaki A, Kanuma T, Higuchi T, Endo K. Diagnostic accuracy of FDG PET imaging for the detection of recurrent or metastatic gynecologic cancer. Ann Nucl Med 2005; 19(2): 137-145. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

36. Kitajima K, Suzuki K, Senda M, Kita M, Nakamoto Y, Onishi Y et al. FDG-PET/CT for diagnosis of primary ovarian cancer. Nucl Med Commun 2011; 32(7): 549-553. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

37. Kubik-Huch RA, Dörffler W, Von Schulthess GK, Marincek B, Kochli OR, Seifert B et al. Value of (18F)-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma. Eur Radiol 2000; 10(5): 761-767. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

38. Lenhard MS, Burges A, Johnson TRC, Stieber P, Kumper C, Ditsch N et al. PET-CT in recurrent ovarian cancer: impact on treatment planning. Anticancer Res 2008; 28(4C): 2303-2308. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

39. Maldonado A, Sancho F, Perez-Carrion R, Senor C, Moya F, Trampal C et al. Value of FDG-PET in the therapeutic management of recurrent ovarian cancer: experience in 31 patients. Clin Positron Imaging 1999; 2(6): 321. – **Ausschlussgrund: E6** (Keine Vollpublikation verfügbar)

40. Markman M. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: a prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. Gynecol Oncol 2009; 114(3): 536. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

41. Menzel C, Döbert N, Hamscho N, Zaplatnikov K, Vasvatekis S, Matic V et al. The influence of CA 125 and CEA levels on the results of ¹⁸F-deoxyglucose positron emission tomography in suspected recurrence of epithelial ovarian cancer. Strahlenther Onkol 2004; 180(8): 497-501. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

42. Murakami F, Ogawa N, Yamazaki A, Sakurai S, Ishiya T, Katase K et al. Evaluation of preoperative positron emission tomography with computed tomography (PET-CT) for detecting lymph node metastasis in gynecologic carcinoma. J Clin Oncol 2009; 27(15 Suppl 1): 5593. – **Ausschlussgrund: E6** (Keine Vollpublikation verfügbar)

43. Murakami M, Miyamoto T, Iida T, Tsukada H, Watanabe M, Shida M et al. Whole-body positron emission tomography and tumor marker CA125 for detection of recurrence in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(Suppl 1): 99-107. –

Ausschlussgrund: E7 (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

44. Nakajo K, Tatsumi M, Inoue A, Isohashi K, Higuchi I, Kato H et al. Diagnostic performance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance imaging fusion images of gynecological malignant tumors: comparison with positron emission tomography/computed tomography. *Jpn J Radiol* 2010; 28(2): 95-100. –

Ausschlussgrund: E1 (Patientinnen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

45. Nakamoto Y, Saga T, Ishimori T, Mamede M, Togashi K, Higuchi T et al. Clinical value of positron emission tomography with FDG for recurrent ovarian cancer. *Am J Roentgenol* 2001; 176(6): 1449-1454. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

46. Nanni C, Rubello D, Farsad M, De Iaco P, Sansovini M, Erba P et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in the evaluation of recurrent ovarian cancer: a prospective study on forty-one patients. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(7): 792-797. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

47. Pecking AP, Corone-Mechelany C, Alberini JL, Gutman F, Sarandi F, Bertrand-Kermorgant F et al. Positrons Emission Tomography (PET) using ¹⁸FDG and occult diseases in cancerology: the experiment of the Rene Huguenin Center [Französisch]. *Immuno-Analyse et Biologie Specialisee* 2004; 19(5 special issue): 269-273. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

48. Pecking AP, Mechelany-Corone C, Alberini JL, Bertrand-Kermorgant F, Pallud C, Pichon MF. 18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET) in epithelial ovarian cancer [Französisch]. *Oncologie* 2001; 3(40271): 145-149. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

49. Peng NJ, Liou WS, Liu RS, Hu C, Tsay DG, Liu CB. Early detection of recurrent ovarian cancer in patients with low-level increases in serum CA-125 levels by 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography. *Cancer Biother Radiopharm* 2011; 26(2): 175-181. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

50. Picchio M, Sironi S, Messa C, Mangili G, Landoni C, Gianolli L et al. Advanced ovarian carcinoma: usefulness of [¹⁸F]FDG-PET in combination with CT for lesion detection after primary treatment. *Q J Nucl Med* 2003; 47(2): 77-84. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

51. Rieber A, Nussle K, Stohr I, Grab D, Fenchel S, Kreienberg R et al. Preoperative diagnosis of ovarian tumors with MR imaging: comparison with transvaginal sonography, positron emission tomography, and histologic findings. *Am J Roentgenol* 2001; 177(1): 123-129. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
52. Risum S, Hogdall C, Loft A, Berthelsen AK, Hogdall E, Nedergaard L et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; 105(1): 145-149. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
53. Risum S, Hogdall C, Loft A, Berthelsen AK, Hogdall E, Nedergaard L et al. Prediction of suboptimal primary cytoreduction in primary ovarian cancer with combined positron emission tomography/computed tomography: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2008; 108(2): 265-270. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
54. Risum S, Hogdall C, Loft A, Berthelsen AK, Hogdall E, Nedergaard L et al. Presentation of a flims study: the diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer; a prospective study. *European Journal of Cancer Supplements* 2009; 7(2-3): 54. – **Ausschlussgrund: E6** (Keine Vollpublikation verfügbar)
55. Risum S, Loft A, Hogdall C, Berthelsen AK, Hogdall E, Lundvall L et al. Standardized FDG uptake as a prognostic variable and as a predictor of incomplete cytoreduction in primary advanced ovarian cancer. *Acta Oncol* 2011; 50(3): 415-419. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
56. Romer W, Avril N, Dose J, Ziegler S, Kuhn W, Herz M et al. Metabolische Charakterisierung von Ovarialtumoren mit der Positronen-Emissions-Tomographie und F-18-Fluordeoxyglukose. *Rofo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 1997; 166(1): 62-68. – **Ausschlussgrund: E2** (Index- und / oder Referenztest entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
57. Rosati M, Zamagni C, De Iaco P, Musto A, Quercia S, Cacciari N et al. ¹⁸F FDG -PET evaluation and pathological response to neoadjuvant chemotherapy (PST) in advanced epithelial ovarian cancer (EOC) patients: the Arianna 02 project. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl 8): viii212. – **Ausschlussgrund: E6** (Keine Vollpublikation verfügbar)
58. Rose PG, Faulhaber P, Miraldi F, Abdul-Karim FW. Positive emission tomography for evaluating a complete clinical response in patients with ovarian or peritoneal carcinoma: correlation with second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 2001; 82(1): 17-21. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

59. Ruiz-Hernandez G, Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Lapena L, Jimenez-Vicioso A, Perez-Castejon MJ et al. Impact of positron emission tomography with FDG-PET in treatment of patients with suspected recurrent ovarian cancer [Spanisch]. *Rev Esp Med Nucl* 2005; 24(2): 113-126. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
60. Schröder W, Zimny M, Rudlowski C, Büll U, Rath W. The role of ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography (¹⁸F-FDG PET) in diagnosis of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9(2): 117-122. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
61. Sebastian S, Lee SI, Horowitz NS, Scott JA, Fischman AJ, Simeone JF et al. PET-CT vs. CT alone in ovarian cancer recurrence. *Abdom Imaging* 2008; 33(1): 112-118. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
62. Sheng XG, Zhang XL, Fu Z, Li HQ, Li QS, Ma ZF et al. Value of positron emission tomography-CT imaging combined with continual detection of CA125 in serum for diagnosis of early asymptomatic recurrence of epithelial ovarian carcinoma [Chinesisch]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2007; 42(7): 460-463. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
63. Siggelkow W, Zimny M, Faridi A, Petzold K, Malik E, Rath W. Die Wertigkeit der Positronenemissionstomographie bei Tumormarkerprogression in der Nachsorge des Ovarialkarzinoms. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2004; 64(2): 178-182. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)
64. Simcock B, Neesham D, Quinn M, Drummond E, Milner A, Hicks RJ. The impact of PET/CT in the management of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103(1): 271-276. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
65. Sironi S, Messa C, Mangili G, Zangheri B, Aletti G, Garavaglia E et al. Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer: correlation with histologic findings. *Radiology* 2004; 233(2): 433-440. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)
66. Soussan M, Wartski M, Cherel P, Fourme E, Goupil A, Le Stanc E et al. Impact of FDG PET-CT imaging on the decision making in the biologic suspicion of ovarian carcinoma recurrence. *Gynecol Oncol* 2008; 108(1): 160-165. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
67. Takekuma M, Maeda M, Ozawa T, Yasumi K, Torizuka T. Positron emission tomography with ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. *Int J Clin*

Oncol 2005; 10(3): 177-181. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

68. Torizuka T, Nobezawa S, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H et al. Ovarian cancer recurrence: role of whole-body positron emission tomography using 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy- D-glucose. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29(6): 797-803. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

69. Trampal C, Maldonado A, Sancho Cuesta F, Morales S, Senior de Uria C, Panades G et al. Role of the positron emission tomography (PET) in suspected tumor recurrence when there is increased serum tumor markers [Spanisch]. Rev Esp Med Nucl 2000; 19(4): 279-287. – **Ausschlussgrund: E4** (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

70. Wang PH, Chao HT, Liu RS, Cho YH, Ng HT, Yuan CC. Diagnosis and localization of testosterone-producing ovarian tumors: imaging or biochemical evaluation. Gynecol Oncol 2001; 83(3): 596-598. – **Ausschlussgrund: E7** (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)

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

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

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

74. Zamagni C, Rosati M, Musto A, Ricci Maccarini L, Quercia S, Bernardi A et al. ¹⁸FDG PET staging versus conventional (CT scan and laparoscopy) staging in advanced epithelial ovarian cancer: correlation with survival. European Journal of Cancer Supplements 2009; 7(2-3): 457. – **Ausschlussgrund: E6** (Keine Vollpublikation verfügbar)

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

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

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

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

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

Bohdiewicz PJ, Scott GC, Juni JE, Fink-Bennett D, Wilner F, Nagle C et al. Indium-111 OncoScint CR/OV and F-18 FDG in colorectal and ovarian carcinoma recurrences: early observations. Clin Nucl Med 1995; 20(3): 230-236. – **Ausschlussgrund: E4**
(Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)

Anhang E - Beurteilung der Qualität von Evidenzsynthesen und Primärstudien

Anhang E.1 - Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach den Kriterien von Oxman und Guyatt [48,49]

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

Anhang E.2 - Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt [48,49]

Ergebnisse der Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt

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

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

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

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

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

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

Anhang E.5 - Bewertung des Verzerrungspotenzials von prognostischen Primärstudien

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

(Fortsetzung)

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

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

Anhang E.6 - Einschätzung der Übertragbarkeit der prognostischen Primärstudien

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

Anhang F - Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Antes, Gerd ¹	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Baumert, Brigitta G. ¹	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Kleijnen, Jos ¹	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Westwood, Marie ¹	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Wolff, Robert ¹	nein	nein	nein	ja	nein	nein
weiterer Sachverständiger ¹	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Externes Review

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Peter Mallmann ²	nein	nein	nein	nein	nein	nein

¹ Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 03/2009

² Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 06/2011

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version: 03/2009):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter³ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution⁴, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

³ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

⁴ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 06/2011):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁵, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung⁵, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

⁵ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.