

IQWiG-Berichte – Nr. 147

# **Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren**

## **Abschlussbericht**

Auftrag: D06-01K  
Version: 1.0  
Stand: 20.12.2012

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

21.12.2006

**Interne Auftragsnummer:**

D06-01K

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://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 des externen Reviewers 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:**

- 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

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

- Heribert Jürgens, Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, 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 IQWiG<sup>1</sup>:**

- Ulrike Paschen
- Lars Beckmann
- Elke Hausner
- Corinna Kiefer
- Stefan Sauerland
- Fülöp Scheibler

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xii</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>xv</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Definition des Krankheitsbildes</b> .....	<b>2</b>
<b>1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast</b> .....	<b>3</b>
<b>1.3 Ursache der Erkrankung</b> .....	<b>3</b>
<b>1.4 Verlauf der Erkrankung</b> .....	<b>4</b>
<b>1.5 Klassifikation</b> .....	<b>4</b>
<b>1.6 Diagnostische Verfahren</b> .....	<b>7</b>
<b>1.7 Derzeit übliche therapeutische Verfahren</b> .....	<b>8</b>
<b>1.8 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Knochen- und Weichteiltumoren</b> .....	<b>8</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung</b> .....	<b>11</b>
<b>3 Projektbearbeitung</b> .....	<b>13</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>13</b>
<b>3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf</b> .....	<b>14</b>
3.2.1 Änderungen im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan.....	14
3.2.2 Änderungen im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht .....	14
<b>4 Methoden</b> .....	<b>16</b>
<b>4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT</b> .....	<b>17</b>
4.1.1 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Evidenzsynthesen .....	18
4.1.2 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien.....	18
4.1.2.1 Populationen .....	18
4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsinterventionen.....	18
4.1.2.3 Zielgrößen.....	19
4.1.2.4 Studientypen .....	19
4.1.2.5 Sonstige Studiencharakteristika.....	20
4.1.3 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Nutzenstudien“).....	20
<b>4.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT</b> .....	<b>21</b>

4.2.1	Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Evidenzsynthesen.....	22
4.2.1.1	Populationen .....	22
4.2.1.2	Prüftechnologien, Vergleichstechnologien („Komparatoren“) und Referenztest .....	22
4.2.1.3	Zielgrößen.....	22
4.2.1.4	Den Evidenzsynthesen zugrunde liegende Studientypen .....	23
4.2.1.5	Sonstige Charakteristika der Evidenzsynthesen .....	24
4.2.1.6	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte) .....	24
4.2.2	Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Primärstudien („Ergänzungsrecherche“).....	25
4.2.2.1	Populationen .....	25
4.2.2.2	Prüftechnologien (Indextest I), Vergleichstechnologien (Indextest II) und Referenztest .....	25
4.2.2.3	Zielgrößen.....	25
4.2.2.4	Studientypen .....	25
4.2.2.5	Sonstige Studiencharakteristika.....	26
4.2.2.6	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Ergänzungsrecherche“ nach Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte) .....	26
4.2.3	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	26
<b>4.3</b>	<b>Informationsbeschaffung.....</b>	<b>26</b>
4.3.1	Bibliografische Literaturrecherche.....	26
4.3.2	Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien und Evidenzsynthesen .....	27
4.3.2.1	Suche in potenziell relevanten Evidenzsynthesen .....	27
4.3.2.2	Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern .....	27
4.3.2.3	Suche in durch den G-BA übermittelten Unterlagen.....	27
4.3.2.4	Suche in Kongressbänden.....	28
4.3.2.5	Suche in den Datenbanken der Leitlinienanbieter .....	28
4.3.3	Selektion relevanter Studien und Evidenzsynthesen.....	28
4.3.4	Suche nach zusätzlichen Informationen zu potenziell relevanten Studien.....	29
4.3.5	Nutzung von Informationen aus der Anhörung.....	29
<b>4.4</b>	<b>Informationsbewertung.....</b>	<b>29</b>
4.4.1	Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden .....	29
4.4.2	Bewertung von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte .....	30
4.4.3	Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte .....	30

<b>4.5</b>	<b>Informationssynthese und -analyse</b>	<b>31</b>
4.5.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	31
4.5.1.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse von (Primär-)Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens	32
4.5.1.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte	32
4.5.1.3	Gegenüberstellung der Ergebnisse von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte („Ergänzungsrecherche“)	33
4.5.1.4	Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche („Robustheitsprüfung“)	33
4.5.2	Meta-Analysen	33
4.5.2.1	Meta-Analysen für vergleichende Studien	33
4.5.2.2	Meta-Analysen für Diagnosestudien	34
4.5.2.3	Meta-Analysen für Prognosestudien	35
4.5.3	Sensitivitätsanalysen	35
4.5.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	36
<b>4.6</b>	<b>Änderungen der Methodik</b>	<b>37</b>
4.6.1	Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan	37
4.6.2	Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht	37
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>38</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung</b>	<b>38</b>
5.1.1	Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche	38
5.1.2	Weitere publizierte und nicht publizierte Studien	40
5.1.2.1	Evidenzsynthesen	40
5.1.2.2	Studienregister	40
5.1.2.3	Datenbanken der Leitlinienanbieter	40
5.1.2.4	Unterlagen des G-BA	41
5.1.2.5	Kongressbände	41
5.1.2.6	Zusätzliche Informationen zu potenziell relevanten Studien	41
5.1.2.7	Informationen aus der Anhörung	42
5.1.3	Resultierender Studienpool	42
5.1.3.1	Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens	42
5.1.3.2	Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte	42
5.1.3.3	Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte	42
<b>5.2</b>	<b>Teilziel 1: Ergebnisse zum patientenrelevanten Nutzen</b>	<b>46</b>
<b>5.3</b>	<b>Teilziel 2a: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei Primärdiagnostik auf Grundlage von Primärstudien</b>	<b>47</b>
5.3.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien	47
5.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials	66

5.3.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	69
5.3.4	Ergebnisse zur diagnostischen Güte.....	71
<b>5.4</b>	<b>Teilziel 2b: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Primärstaging auf Grundlage von Primärstudien.....</b>	<b>81</b>
5.4.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien....	81
5.4.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials.....	89
5.4.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	92
5.4.4	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	93
<b>5.5</b>	<b>Teilziel 2c: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Restaging auf Grundlage von Primärstudien.....</b>	<b>98</b>
5.5.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien....	98
5.5.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials.....	122
5.5.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	127
5.5.4	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	129
<b>5.6</b>	<b>Teilziel 2d: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei Rezidivdiagnostik auf Grundlage von Primärstudien.....</b>	<b>147</b>
5.6.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien..	147
5.6.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials.....	150
5.6.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	150
5.6.4	Ergebnisse zur diagnostischen Güte.....	150
<b>5.7</b>	<b>Teilziel 2e: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei gemischten Indikationen auf Grundlage von Primärstudien.....</b>	<b>153</b>
5.7.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien..	153
5.7.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials.....	162
5.7.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	163
5.7.4	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	164
<b>5.8</b>	<b>Zusammenfassung der Beleglage.....</b>	<b>170</b>
<b>6</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>177</b>
<b>6.1</b>	<b>Gesamtbewertung der Evidenzlage.....</b>	<b>177</b>
<b>6.2</b>	<b>Vergleich mit den Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bzw. PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren.....</b>	<b>178</b>
<b>6.3</b>	<b>Strahlenschutzüberlegungen.....</b>	<b>180</b>
<b>6.4</b>	<b>Allgemeine methodische Probleme.....</b>	<b>181</b>
<b>6.5</b>	<b>Würdigung der Anhörung zum Vorbericht.....</b>	<b>181</b>

6.5.1	Berücksichtigung der laufenden EWING-2008-Studie sowie der geplanten Studie von Herrmann & Czernin.....	182
6.5.2	Nennung weiterer Studien mit Einschlussforderung.....	183
6.5.3	Beurteilung der Studie Feldman 2003.....	185
6.5.4	Inkonsistenz der Analyse von Primärstudien und Evidenzsynthesen .....	186
6.5.5	Verzerrungspotenzial/QUADAS.....	186
6.5.6	Seltenheit der Erkrankung .....	189
6.5.7	Strahlenbelastung/Invasivität verschiedener diagnostischer Verfahren.....	189
6.5.8	Fehlende Tumorentitäten.....	190
6.5.9	Änderung des Nutzenbegriffs.....	190
<b>7</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>191</b>
<b>8</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien .....</b>	<b>192</b>
<b>9</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>196</b>
<b>Anhang A – Suchstrategien .....</b>		<b>214</b>
<b>A.1 – Primärstudien, Nachrecherche Evidenzsynthesen .....</b>		<b>214</b>
<b>A.2 – Evidenzsynthesen.....</b>		<b>221</b>
<b>Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen .....</b>		<b>224</b>
<b>B.1 – Liste der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen .....</b>		<b>224</b>
<b>B.2 – Liste der ausgeschlossenen Evidenzsynthesen mit Ausschlussgründen.....</b>		<b>253</b>
<b>Anhang C – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens für das Krankheitsbild der Knochen- und Weichteiltumoren an den G-BA übersandt wurde .....</b>		<b>258</b>
<b>Anhang D – Beurteilung der Qualität von Evidenzsynthesen und Primärstudien .....</b>		<b>259</b>
<b>D.1 – Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach den Kriterien von Oxman und Guyatt .....</b>		<b>259</b>
<b>D.2 – Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt .....</b>		<b>260</b>
<b>D.3 – Bewertung des Verzerrungspotenzials von diagnostischen Primärstudien auf Basis von QUADAS-Kriterien.....</b>		<b>261</b>
<b>D.4 – Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse von diagnostischen Primärstudien .....</b>		<b>262</b>
<b>D.5 – Bewertung des Verzerrungspotenzials von prognostischen Primärstudien .....</b>		<b>263</b>
<b>D.6 – Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse der prognostischen Primärstudien .....</b>		<b>265</b>
<b>Anhang E – Autorenanfragen .....</b>		<b>266</b>
<b>Anhang F – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers .....</b>		<b>267</b>



## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anwendung der FDG-PET bei Knochen- und Weichteiltumoren. Bewertung durch die 3. Interdisziplinäre Konsensuskonferenz Onko-PET III .....	10
Tabelle 2: Indikationen für den Einsatz der PET im Rahmen der Diagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren .....	12
Tabelle 3: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren.....	16
Tabelle 4: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden....	17
Tabelle 5: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT .....	21
Tabelle 6: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT .....	25
Tabelle 7: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Ergänzungsrecherche).....	26
Tabelle 8: Studienpool zur diagnostischen und prognostischen Güte (chronologisch geordnet).....	45
Tabelle 9: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik .....	52
Tabelle 10: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik.....	55
Tabelle 11: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik..	59
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Primärstudien .....	69
Tabelle 13: Indizien für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudien .....	71
Tabelle 14: Ergebnisse der Studien zur Primärdiagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren .....	72
Tabelle 15: Managementänderungen .....	80
Tabelle 16: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen diagnostischen Studie zum Primärstaging.....	82
Tabelle 17: Index- und Referenztest der eingeschlossenen diagnostischen Studie zum Primärstaging .....	82
Tabelle 18: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen diagnostischen Studie zum Primärstaging .....	83

Tabelle 19: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen prognostischen Studien zum Primärstaging .....	85
Tabelle 20: Index- und Referenztest der eingeschlossenen prognostischen Studien zum Primärstaging .....	86
Tabelle 21: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen prognostischen Studien zum Primärstaging .....	87
Tabelle 22: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen diagnostischen Primärstudie .....	89
Tabelle 23: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen prognostischen Primärstudien.....	91
Tabelle 24: Indizien für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudie .....	92
Tabelle 25: Indizien für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen prognostischen Primärstudien .....	92
Tabelle 26: Ergebnisse der diagnostischen Studie zum Primärstaging.....	94
Tabelle 27: Ergebnisse der prognostischen Studien zum Primärstaging .....	95
Tabelle 28: Managementänderungen .....	97
Tabelle 29: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging .....	103
Tabelle 30: Index- und Referenztest der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging.....	106
Tabelle 31: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging.....	112
Tabelle 32: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen prognostischen Studien zum Restaging.....	118
Tabelle 33: Index- und Referenztest der eingeschlossenen prognostischen Studien zum Restaging.....	119
Tabelle 34: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen prognostischen Studien zum Restaging.....	120
Tabelle 35: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen diagnostischen Primärstudien .....	124
Tabelle 36: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen prognostischen Primärstudien.....	126
Tabelle 37: Indizien für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen diagnostischen Primärstudien.....	128
Tabelle 38: Indizien für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen prognostischen Primärstudien .....	129

Tabelle 39: Ergebnisse der diagnostischen Studien zum Restaging von Knochen- und Weichteiltumoren .....	130
Tabelle 40: Ergebnisse der diagnostischen Studien zum Interims-Staging von Knochen- und Weichteiltumoren .....	138
Tabelle 41: Ergebnisse der prognostischen Studien zum Restaging von Knochen- und Weichteiltumoren .....	141
Tabelle 42: Ergebnisse der prognostischen Studien zum Interims-Staging von Knochen- und Weichteiltumoren .....	143
Tabelle 43: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studie zur Rezidivdiagnostik .....	148
Tabelle 44: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studie zur Rezidivdiagnostik ....	148
Tabelle 45: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studie zur Rezidivdiagnostik	149
Tabelle 46: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Primärstudie .....	150
Tabelle 47: Indizien für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudie .....	150
Tabelle 48: Ergebnisse der Studie zur Rezidivdiagnostik von Weichteiltumoren.....	152
Tabelle 49: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien.....	155
Tabelle 50: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien .....	157
Tabelle 51: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien .....	159
Tabelle 52: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Primärstudien .....	163
Tabelle 53: Indizien für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudien .....	164
Tabelle 54: Ergebnisse der Studien zu Primär- und Rezidivdiagnostik gemischt .....	165
Tabelle 55: Managementänderungen .....	169
Tabelle 56: Studien mit direkten Vergleichen von PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren.....	172
Tabelle 57: Studien mit Einschlussforderung (alphabetisch sortiert) .....	184

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings .....	38
Abbildung 2: Überlappung der Patientenkollektive der Studien Aoki 1999, Aoki 2001, Aoki 2003, Watanabe 2000 und Suzuki 2004.....	44

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACR	American College of Radiology
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUC	Area Under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CCT	Controlled clinical trial
CIRT	Carbon ion radiotherapy (Kohlenstoffionen-Bestrahlung)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COSS	Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group
CT	Computertomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
DUR	Differential Uptake Ratio
ECCO	European Cancer Organisation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EANM	European Association of Nuclear Medicine
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDG	2-[ <sup>18</sup> F]Fluor-Deoxy-D-Glukose
FDG-PET	Positronenemissionstomographie, durchgeführt mit FDG
FES	16 $\alpha$ -[ <sup>18</sup> F]-Fluor-17 $\beta$ -Östradiol
FES-PET	Positronenemissionstomographie, durchgeführt mit FES
FLT	[ <sup>18</sup> F]-Fluor-Thymidin
FLT-PET	Positronenemissionstomographie, durchgeführt mit FLT
G	Grade (Differenzierungsgrad)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCT	Giant cell tumor, deutsch: Riesenzelltumor
G-I-N	Guidelines International Network
GIST	gastrointestinale Stroma-Tumoren
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HTA	Health Technology Assessment
ICD-O	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten für Onkologie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
M	Metastasen
MET	[ <sup>11</sup> C]-Methionin
MET-PET	Positronenemissionstomographie, durchgeführt mit MET
MFH	Malignes fibröses Histiozytom
MOOSE	Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology
MPNST	Maligner peripherer Nervenscheidentumor
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Nodus (Lymphknoten)
NCCN <sup>®</sup>	National Comprehensive Cancer Network <sup>®</sup>
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Integration von PET und CT in einem Untersuchungsgerät
PICO	Patient, Intervention, Control (Vergleichsintervention), Outcome (patientenrelevanter Endpunkt)
PNET	Primitiver neuroektodermaler Tumor
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RCT	Randomized controlled trial
ROC	Receiver Operating Characteristic (Methode zur Bewertung und Optimierung von Analyse-Strategien)
S1-Leitlinie	Leitlinie der Stufe 1 (konsensbasierte Leitlinie)
SAPHO	Synovitis-Akne-Pustulosis-Hyperostosis-Osteitis-Syndrom
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SF-36	Krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten
SN	Sensitivität
SP	Spezifität
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (Einzelphtonenemissions-Computertomographie, Schnittbildverfahren der Nuklearmedizin)
STARD	Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUV	Standardized Uptake Value
SUVmax	Maximaler SUV einer Läsion
SUVmean	Durchschnittlicher SUV in einer manuell definierten „region of interest“
SUVpeak	Durchschnittlicher SUV innerhalb einer zirkulären „region of interest“, rund um den maximalen SUV der Läsion
T	Tumor
TBR	Tumor to normal background activity ratio
TNM-Klassifikation	Tumorstadieneinteilung nach Tumorausdehnung (T = Tumor), Lymphknotenbefall (N = Nodi lymphatici) und Metastasierung (M = Metastase)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UK	United Kingdom
US	United States (of America)
VOPT	Verification of Only Positive Testers
WHO	World Health Organization

## **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 Vorbericht bezieht sich auf den Teilauftrag zu Knochen- und Weichteiltumoren.

### **Fragestellung**

Der vorliegende Bericht verfolgte 2 Ziele:

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

Das primäre Ziel des Berichts war die Beschreibung des patientenrelevanten Nutzens, den Ärzte und Patienten bei der Primärdiagnostik, beim Primärstaging, beim Restaging und bei der Rezidivdiagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren 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 der korrekte Ausschluss von Rezidiven? Ebenso sollte geprüft werden, ob sich mittels PET und 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 – z. B. Strategie mit versus ohne PET bzw. PET/CT – 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.

Im Rahmen der Ergänzungsrecherche wurde eine systematische Literaturrecherche nach Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte in den folgenden Datenbanken durchgeführt: EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Zur Ermittlung von Evidenzsynthesen wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken recherchiert: Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die letzte Suche fand am 24.05.2012 statt.

Darüber hinaus wurden potenziell relevante Evidenzsynthesen, öffentlich zugängliche Studienregister und Kongressbände durchsucht sowie vom G-BA übermittelte Unterlagen und die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan und Vorbericht zur Verfügung gestellten Publikationen gesichtet. Zudem wurden Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

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 Knochen- und Weichteiltumoren ermöglicht hätte. Auch durch die Suche in Studienregistern und Kongressbänden wurden keine aktuell laufenden vergleichenden Studien in diesem Krankheitsbild identifiziert.

### ***Diagnostische und prognostische Güte***

Zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET wurde für keine der 4 Indikationen eine Evidenzsynthese gefunden, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprach. Daher wurde die diagnostische und prognostische Güte der PET ausschließlich anhand von Primärstudien bewertet.

32 Primärstudien (39 Publikationen) entsprachen den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts (Primärdiagnostik [n = 12], Primärstaging [n = 3, davon 2 Prognose-Studien], Restaging [n = 13, davon 3 Prognose-Studien; 1 Studie lieferte sowohl diagnostische als auch prognostische Daten], Rezidiverkennung [n = 1], indikationsübergreifend [n = 5]; 2 Studien lieferten Daten zu 2 Indikationen).

In allen Indikationen mit Ausnahme des Restagings berichteten fast alle Primärstudien Daten zur diagnostischen Güte der PET; nur 1 Studie berichtete Daten zur diagnostischen Güte der PET/CT. In der Indikation Restaging dagegen berichteten die meisten (7 von 11) Primärstudien Daten zur diagnostischen Güte der PET/CT. In allen diagnostischen PET- und PET/CT-Studien wurde der Tracer FDG verwendet. In 3 Studien kamen zudem andere Tracer zum Einsatz (FLT, [<sup>11</sup>C]-Cholin, FES). In 3 der 4 Prognose-Studien wurde der Tracer FDG, in der vierten der Tracer [<sup>11</sup>C]-Methionin verwendet. Sieben Studien wurden mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet, 24 Studien wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet und 1 Studie wurde bezüglich einer Auswertung mit einem hohen und bezüglich der anderen Auswertung mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet.

Direkte Vergleiche zwischen PET bzw. PET/CT und anderen diagnostischen Verfahren wurden in 8 der 32 Primärstudien berichtet (Strobel 2008, Yoshida 2008, Völker 2007, Bajpai 2011, Cheon 2009, Im 2012, Denecke 2010 und Benz 2009; siehe Tabelle 56). In allen 8 Studien mit direkten Vergleichen wurden ausschließlich Daten zur diagnostischen Güte berichtet. Zur prognostischen Güte fanden sich keine Studien mit direkten Vergleichen. In keiner dieser 8 Studien wurde eine statistisch signifikant höhere diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT gegenüber einer Vergleichstechnologie berichtet, wobei nur in 2 der 8 Studien eine statistische Auswertung berichtet wurde. Die Ergebnisse aller 8 Studien sind aufgrund der geringen Patientenzahlen und des hohen Verzerrungspotenzials mit einer großen Unsicherheit behaftet. In keiner der 4 Indikationen waren bivariate Meta-Analysen möglich, da sich die 8 Studien mit direkten Vergleichen in den untersuchten Indikationen, Patientenpopulationen und / oder den Vergleichstechnologien unterschieden.

### **Fazit**

Zu der 1. Fragestellung des Berichts, dem patientenrelevanten Nutzen, konnten keine Ergebnisse abgeschlossener Studien identifiziert werden. Daher konnte der patientenrelevante Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren nicht bewertet oder belegt werden.

Zu der 2. Fragestellung des Berichts, der diagnostischen und prognostischen Güte, konnten insgesamt 32 Primärstudien (39 Publikationen) eingeschlossen werden. Direkte Vergleiche der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren wurden in 8 der 32 Primärstudien zur diagnostischen Güte beschrieben und in keiner Studie zur prognostischen Güte. In keiner dieser 8 Studien wurde eine statistisch signifikant höhere diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT gegenüber einer Vergleichstechnologie berichtet. Zudem waren in keiner der 4 Indikationen bivariate Meta-Analysen möglich. Daher kann weder zur diagnostischen noch zur prognostischen Güte eine abschließende Aussage zu einer möglichen Überlegenheit der PET bzw. PET/CT gegenüber anderen diagnostischen Verfahren getroffen werden.

Methodisch verlässliche Studien sind dringend erforderlich, um den patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der PET bzw. PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren bewerten zu können. Möglicherweise wird eine laufende multinationale Studie zum Ewingsarkom (EWING-2008) in der Zukunft aussagekräftige Ergebnisse zur Rolle der PET bzw. PET/CT bei der Auswahl der optimalen Therapie liefern können. Weitere laufende Studien konnten nicht identifiziert werden.

**Schlagwörter:** Positronenemissionstomographie, Computertomographie, Weichteiltumoren, Knochentumoren, Primärdiagnostik, Staging, Restaging, Rezidiv, systematische Übersicht

**Keywords:** Positron-Emission Tomography, Tomography, X-Ray Computed, Soft Tissue Neoplasms, Bone Neoplasms Diagnosis, Staging, Recurrence, Systematic Review

## 1 Hintergrund

PET und PET/CT sind nichtinvasive diagnostische Verfahren, die freigesetzte Photonen registrieren und mit denen sich regionale Stoffwechselfvorgänge lokalisieren und quantifizieren lassen. Dazu werden radioaktive Substanzen (sogenannte Tracer) über eine Vene appliziert. Durch den Zerfall des Tracers werden Positronen freigesetzt. Diese kollidieren mit Elektronen im Körper. Mittels ringförmig um den Patienten angeordneter Photonendetektoren werden die dabei freigesetzten Photonen erfasst. Aus der räumlichen Verteilung der registrierten Photonen wird auf die räumliche Verteilung der radioaktiven Substanz (des sogenannten Tracers) im Körperinneren geschlossen.

In der Anfangszeit der PET wurden sogenannte Nichtvollringsysteme hergestellt. Die Empfindlichkeit der später entwickelten Vollring-PET-Systeme war den ursprünglichen so stark überlegen, dass nur 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 Empfindlichkeit 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 komplementär 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. Als häufigster Tracer für die PET wird derzeit die Fluorodeoxyglukose ( $[^{18}\text{F}]$ -FDG / FDG) eingesetzt.

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

Die Aktivitätsanreicherungen bei der PET lassen sich anatomisch jedoch nicht immer präzise lokalisieren, da in PET-Bildern in erster Linie Stoffwechselprozesse abgebildet werden; hinzu kommt die im Vergleich zur Computertomographie (CT) geringere Ortsauflösung von etwa 4 bis 6 mm. Eine technische Weiterentwicklung stellt eine Kombination von PET und der CT in einem Untersuchungsgerät (PET/CT) dar. Hier wird der Patient in einem Untersuchungsgang

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

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

Zu berücksichtigen sind des Weiteren die Weiterentwicklungen der bildlichen Auflösung sowohl der PET als auch der CT. In der PET-Technologie werden heute High-Definition-, High-Resolution- und Time-of-Flight-Systeme eingesetzt. Im Vergleich zu den vor 5 bis 10 Jahren produzierten PET-Systemen, die eine Ortsauflösung von 5 bis 6 mm erzielten, liegt die Ortsauflösung heute in einer Größenordnung von 3 bis 4 mm. Durch die Time-of-Flight-Systeme kann das Rauschen reduziert und die Ortsauflösung gesteigert werden. Dadurch können zunehmend kleinere Tumormanifestationen nachgewiesen werden. Eine vergleichbare Entwicklung gab es auch bei der CT [2].

### **1.1 Definition des Krankheitsbildes**

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

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

Knochentumoren sind seltene Neubildungen, die von verschiedenen Teilen des Knochengewebes ausgehen. Dabei gibt es Überschneidungen mit der Gruppe der Weichteiltumoren. Wie die Weichteiltumoren werden sie meist nach dem Ursprungsgewebe klassifiziert, so können z. B. Osteo- (Knochengewebe), Chondro- (Knorpelgewebe) und Fibrosarkome (Bindegewebe des Knochens) unterschieden werden. Ein weiterer häufiger Knochentumor ist das Ewingsarkom.

## 1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast

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

In Europa beträgt die Inzidenz der Weichteilsarkome etwa 4-5/100 000 pro Jahr [3]. Dies entspricht etwa 1 % aller bösartigen Tumoren und etwa 8 % aller bösartigen Tumoren im Kindesalter [4]. Die Prävalenz in der Europäischen Union beträgt etwa 2,5 Fälle pro 10 000 Einwohner pro Jahr [5].

In Deutschland treten pro Jahr etwa 2500 neue Fälle mit Weichteilsarkomen auf [6]. Nach Daten, die für 2010 vorliegen, sind Weichteilsarkome für etwa 1 % aller jährlichen Krebstoten in Deutschland verantwortlich [7]. Die jährlichen Mortalitätsraten für Männer und Frauen sind ungefähr gleich groß (0,9/100 000 bzw. 0,8/100 000) [7].

Knochentumoren treten in verschiedenen Altersgruppen in unterschiedlicher Häufigkeit auf und sind die siebthäufigste Tumorart bei Kindern bis 14 Jahren. Die Mehrzahl dieser Tumoren sind Osteosarkome und Ewingsarkome [8], wobei Ewingsarkome auch im Bindegewebe auftreten können. Im Erwachsenenalter sind Knochentumoren eher selten und treten meist bei über 40-Jährigen auf. Beispiele für Knochentumoren, die im Erwachsenenalter auftreten, sind Chondrosarkome und Chondrome.

In den Vereinigten Staaten wird für Knochentumoren nach Daten von 2000 bis 2003 eine Inzidenz von 0,9/100 000 pro Jahr angenommen [9]. Das US-amerikanische National Cancer Institute (NCI) erwartet für 2012 etwa 2900 neue Fälle und etwa 1400 Todesfälle durch primäre und sekundäre Knochentumoren [10]. Überträgt man die genannten Daten des NCI auf die Bevölkerung Deutschlands, könnte man für 2012 etwa 700 neue Fälle und etwa 400 Todesfälle durch primäre und sekundäre Knochentumoren erwarten.

In der Europäischen Union ist das Osteosarkom mit einer Inzidenz von 0,2 bis 0,3/100 000 pro Jahr der häufigste, primäre Knochentumor. Die Inzidenz in der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen liegt mit 0,8 bis 1,1/100 000 höher [11].

## 1.3 Ursache der Erkrankung

In den meisten Fällen ist es unmöglich oder schwer, den genauen Ursprung der Entwicklung von Knochen- oder Weichteiltumoren zu bestimmen. Als mögliche Ursache wird die Einwirkung von bestimmten externen Faktoren wie Vinylchlorid, Dioxinen und Herbiziden diskutiert [12]. Strahlentherapie soll eine Rolle in der Entstehung von Weichteilsarkomen spielen und gilt darüber hinaus als Risikofaktor für Knochentumoren [12-16]. Allerdings werden strahleninduzierte Weichteiltumoren im Median erst 10 Jahre nach einer Strahlentherapie diagnostiziert [13,14]. Es wird angenommen, dass 2,5 bis 5 % aller Sarkome

strahleninduziert sind [13]. Ein kleiner Anteil der Weichteil- und Knochentumoren ist auf genetische Ursachen wie das Li-Fraumeni-Syndrom zurückzuführen [15-17].

Ein höheres Risiko für die Entstehung von sekundären Knochentumoren ergibt sich durch die Behandlung einiger Krebsarten wie Retinoblastom, Ewingsarkom und Weichteilsarkom. Bestimmte Medikamente in der Chemotherapie (z. B. Cyclophosphamid, Melphalan, Carylolsin, Lomustin, Procarbazin, Cisplatin) können das Risiko des Auftretens von Osteosarkomen erhöhen [18,19]. Einige gutartige Erkrankungen (wie die Paget-Krankheit des Knochens und gutartige Knochentumoren) sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Knochenkrebs verbunden [15].

#### **1.4 Verlauf der Erkrankung**

Viele Weichteilsarkome im Bereich der Extremitäten und des Torsos verursachen keine Schmerzen, daher werden sie häufig erst spät und eher zufällig entdeckt [16]. Je nach Lokalisation können allerdings auch Funktionsbeeinträchtigungen (durch Nerven- oder Muskelbeteiligung) oder vergrößerte Lymphknoten (durch einen behinderten Lymphabfluss) auffallen [16,20]. Zum Zeitpunkt der Diagnose können Weichteiltumoren bereits in Lymphknoten oder andere Organe (häufig ist die Lunge betroffen) metastasiert sein [16].

Knochentumoren können durch Schmerzen, Schwellungen oder pathologische Frakturen im Bereich des Tumors auffallen. Oftmals sind sie zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in entfernte Organe, oftmals die Lunge, metastasiert [21].

Im SEER-Programm (Surveillance, Epidemiology and End Results) des US-amerikanischen National Cancer Institute wird für Weichteiltumoren für den Zeitraum von 1999 bis 2005 eine 5-Jahres-Überlebensrate von 67 % angegeben [22]. Die Prognose hängt dabei aber wesentlich vom Tumorort und -grad ab. Zum Zeitpunkt der Diagnose von Weichteilsarkomen liegen in 25 % aller Fälle bereits Fernmetastasen vor. Bei größeren oder tief liegenden Tumoren kann dieser Anteil bis zu 50 % betragen [23]. Für Weichteilsarkome, die bereits metastasiert sind, wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 10 bis 15 % angegeben, wobei eine mediane Überlebenszeit von 8 bis 12 Monaten angenommen wird. Dagegen beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate für lokalisierte Sarkome bis zu 90 % [24].

Für Tumoren von Knochen und Gelenken wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von 68 % beschrieben [22]. Daten für Europa beschreiben eine geringere 5-Jahres-Überlebensrate bei Knochentumoren im Kindes- und Jugendalter. Die Rate wird mit 59 % für Kinder und 51 % für Jugendliche mit Osteosarkom und mit 62 % bzw. 30 % für Kinder und Jugendliche mit Ewingsarkom angegeben [21].

#### **1.5 Klassifikation**

Histologisch lassen sich Tumoren von Knochen und Weichteilen nach der im Jahre 2002 erschienenen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) einteilen [25]. Der Publikation können die WHO-Klassifikationen der Knochen- und Weichteiltumoren mit den

entsprechenden ICD-O-Nummern (ICD-O = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten für Onkologie) entnommen werden [25].

Pathologisch lassen sich Tumoren von Knochen und Weichteilen nach der TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) einteilen. Dabei beschreibt das „T“ (Tumor) die Ausdehnung des Primärtumors. Das „N“ (Knoten von lateinisch nodus) gibt an, ob naheliegende Lymphknoten befallen sind, und das „M“ (Metastasen) definiert, ob Absiedlungen des Primärtumors vorhanden sind. Des Weiteren wird der Differenzierungsgrad („G“) bestimmt.

Zur Klassifikation von Weichteilsarkomen werden Tx (Größe des Tumors kann nicht bestimmt werden), T1 (Tumor ist kleiner oder gleich 5 cm), T2 (Tumor ist größer als 5 cm) definiert. Dabei wird T2 noch in T2a (Tumor ist oberflächlich, d. h. nahe der Körperoberfläche) und T2b (Tumor liegt in der Tiefe) unterschieden. Zudem wird N benutzt, um anzugeben, dass keine Krebszellen in Lymphknoten nachgewiesen werden konnten (N0) oder Krebszellen in Lymphknoten gefunden wurden (N1). Schlussendlich wird das Vorliegen (M1) bzw. Nichtvorliegen (M0) von Fernmetastasen beurteilt. Basierend auf dieser Einteilung werden 4 Hauptstadien unterschieden [26]:

- Stadium I: Ähnelt histologisch normalem Gewebe (G1 oder G2). Der Tumor kann jede Größe haben (jedes T), darf aber nicht in die regionalen Lymphknoten oder die Ferne metastasiert sein (N0, M0).
- Stadium II: Unterscheidet sich histologisch deutlich von normalem Gewebe (G3 oder G4). Bei größeren Tumoren darf dieser lediglich oberflächlich (max. T2a) und nicht metastasiert sein (N0, M0).
- Stadium III: Unterscheidet sich histologisch deutlich von normalem Gewebe (G3 oder G4). Bei größeren Tumoren kann dieser auch tiefer liegen (T2b) und darf nicht metastasiert sein (N0, M0).
- Stadium IV: Der Tumor hat benachbarte Lymphknoten (N1) befallen und / oder Fernmetastasen gebildet (M1). Der Tumor kann jede Größe (jedes T) und jede histologische Darstellung (jedes G) annehmen.

Ein vergleichbares System kann zur Stadieneinteilung von Knochensarkomen verwendet werden. Dabei werden Tx (Größe des Tumors kann nicht bestimmt werden), T1 (Tumor ist kleiner oder gleich 8 cm), T2 (Tumor ist größer als 8 cm), T3 (der Tumor tritt an mehreren Stellen des Knochens auf), N0 (kein Befall benachbarter Lymphknoten), N1 (Befall benachbarter Lymphknoten), M0 (keine Fernmetastasen) und M1 (Fernmetastasen) definiert. In der histologischen Einteilung wird zwischen niedriggradigen (G1 und G2) und hochgradigen Tumoren (G3 und G4) unterschieden. Die Stadien der Knochensarkome werden wie folgt eingeteilt [26]:



- Stadium I: Der Tumor ist niedriggradig und tritt nicht außerhalb des Knochens auf. In Stufe 1a ist der Tumor kleiner oder gleich 8 cm (T1, N0, M0, G1 oder G2) und in Stufe 1b größer als 8 cm (T2, N0, M0, G1 oder G2).
- Stadium II: Der Tumor ist hochgradig und tritt nicht außerhalb des Knochens auf. In Stufe 2a ist der Tumor kleiner oder gleich 8 cm (T1, N0, M0, G3 oder G4) und in Stufe 2b größer als 8 cm (T2, N0, M0, G3 oder G4).
- Stadium III: Der Tumor kann histologisch jeglichem Grad entsprechen, darf jedoch nicht außerhalb des Knochens auftreten. Der Tumor tritt an mehreren Stellen des Knochens auf (T3, N0, M0, jedes G).
- Stadium IV: Der Tumor kann histologisch jeglichem Grad entsprechen und tritt auch außerhalb des Knochens auf. In Stufe IVa ist die Lunge befallen (jedes T, N0, M1a, jedes G) und in Stufe IVb erstreckt sich der Tumor auf benachbarte Lymphknoten und / oder entfernte Organe außer der Lunge (jedes T, jedes N, jedes M, jedes G).

Sowohl zu den Weichteil- als auch den Knochensarkomen wurden die TNM-Klassifikationen aktualisiert [27,28]. Hier wurden die alten Versionen dargestellt, da erstens die neuen Versionen in keiner der eingeschlossenen Studien zum Einsatz kamen und zweitens die TNM-Klassifikationen keine Rolle bezüglich der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT spielten.

Das Enneking-System ist ein weiteres Klassifikationssystem, welches für mesenchymale Sarkome verwendet werden kann [29]. Wie das TNM-System berücksichtigt es den Tumorgrad, die Tumorlokalisierung und -ausdehnung sowie das Auftreten von Metastasen. Das Enneking-System unterscheidet sich jedoch in den folgenden Punkten vom TNM-System: Der Tumorgrad basiert beim Enneking-System nicht allein auf der Histologie, sondern bezieht zudem die Ergebnisse von Röntgenbildern (Lodwick-Kriterien [30]) sowie klinische Daten ein. Die Stadieneinteilung basiert wesentlich auf dem Tumorgrad („G“) und dem Auftreten von Metastasen („M“), während die Lokalisation/Ausdehnung des lokalen Tumors der Unterteilung der Stadien dient. Die Tumorgröße spielt dagegen keine Rolle. Und schließlich wird bei dem Auftreten von Metastasen nicht nach lokalen Metastasen und Fernmetastasen unterschieden. Nach dem Enneking-System werden die Stadien wie folgt eingeteilt:

- Stadium I: Der Tumor ist niedriggradig (G1) und ist nicht metastasiert (M0). In Stadium IA ist der Tumor intrakompartimental, in Stadium IB extrakompartimental.
- Stadium II: Der Tumor ist hochgradig (G2) und ist nicht metastasiert (M0). In Stadium IIA ist der Tumor intrakompartimental, in Stadium IIB extrakompartimental.
- Stadium III: Der Tumor kann histologisch jeglichem Grad entsprechen (G1 oder G2) und ist metastasiert (M1).

## 1.6 Diagnostische Verfahren

Neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung kommen bei der Diagnostik bzw. zum Staging bildgebende Verfahren wie Röntgen, CT und Magnetresonanztomographie (MRT) zum Einsatz. Die einzige Möglichkeit der Diagnosesicherung bei Knochen- und Weichteiltumoren ist die histologische Beurteilung anhand der Biopsie oder des Operationspräparats. Bei der pathologischen Abklärung kommen neben der Bestimmung des morphologischen Erscheinungsbildes auch immunhistochemische Verfahren zum Einsatz. In Fällen, in denen eine Diagnose nicht eindeutig gestellt werden kann, empfiehlt die European Society for Medical Oncology (ESMO) den Einsatz von Verfahren aus dem Bereich der Molekularpathologie wie Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung oder Polymerase-Kettenreaktion [3,11].

Klassische bildgebende Verfahren wie CT und MRT können für die Diagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren zu verschiedenen Zwecken eingesetzt werden. Damit können der Sitz und die lokale Ausdehnung des Primärtumors definiert, eine bildgeführte Biopsie geplant oder Metastasen detektiert werden. Eine Reihe von Richtlinien und Empfehlungen sind für unterschiedliche Situationen in der Diagnostik und im Management von Knochen- und Weichteiltumoren entwickelt worden.

Für die Diagnosestellung von Weichteilsarkomen empfiehlt die ESMO 2012 vor der diagnostischen Biopsie den Einsatz von bildgebenden Verfahren [3]. MRT-Untersuchungen mit Verwendung von Kontrastmitteln sind dabei die Methoden der Wahl, die bei der Abklärung von fraglichen Tumoren der Extremitäten oder oberflächlichen Herde am Körperstamm zum Einsatz kommen sollen. Eine CT des Brustkorbes sollte für das Staging in jedem Fall zum Einsatz kommen. Je nach histologischem Typ und weiteren klinischen Faktoren könnten auch eine CT des Bauchraumes und gegebenenfalls MRT-Untersuchungen von Bedeutung sein [3]. Zur Diagnostik bei Verdacht auf Osteosarkome sollte laut der ESMO 2012 ein Röntgenbild in 2 Ebenen angefertigt werden [11]. Dieses kann durch Schnittbilder (vorzugsweise MRT) ergänzt werden. Die Bildgebung sollte vor Gewinnung einer Biopsie abgeschlossen sein. Die MRT kann in der Vorbereitung eines operativen Eingriffes Informationen zur Beteiligung umliegender Weichgewebe, insbesondere von Nerven und Gefäßen, liefern. Eine systemische Abklärung sollte insbesondere das übrige Skelett und die Lunge einschließen, wo häufig Metastasen auftreten [11].

Eine Leitlinie des Tumorzentrums Freiburg, die 2003 veröffentlicht wurde, empfiehlt zur Ausbreitungsdiagnostik von Weichteilsarkomen aufgrund ihrer guten Weichteildarstellung den Einsatz der MRT. Zum Nachweis bzw. Ausschluss von Lungenmetastasen wird die CT des Brustkorbes empfohlen [23].

Die aktuellen S1-Leitlinien für Osteo-, Ewing- und Weichteilsarkome, die von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und / oder der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) entwickelt wurden, und die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für

Hämatologie und Onkologie (DGHO), stimmen mit den ESMO-Leitlinien sowie der Leitlinie des Tumorzentrums Freiburg überein [31-33].

### **1.7 Derzeit übliche therapeutische Verfahren**

Die empfohlenen therapeutischen Verfahren sind abhängig von der Tumorart, dem Tumorstadium, der Tumorlokalisierung sowie von verschiedenen zusätzlichen Faktoren wie z. B. dem Allgemeinzustand und dem Alter des Patienten. Die nachfolgenden Empfehlungen zur Therapie von Knochen- und Weichteilsarkomen basieren auf den aktuellen Leitlinien der DGHO und der ESMO, die im Wesentlichen übereinstimmen [3,11,34,35].

In der Therapie lokalisierter Weichteilsarkome wird die operative Entfernung als die Behandlung der Wahl angesehen. Bei Patienten mit hochgradigen Tumoren, die vorhersehbar nicht mit ausreichendem Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe operiert werden können, sollten neoadjuvante Therapien (z. B. Chemo- oder Chemostrahlentherapie) in Betracht gezogen werden. Bei mittel- und hochgradigen Weichteilsarkomen sowie bei Sarkomen, die nicht mit ausreichendem Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe entfernt werden konnten, ist eine adjuvante Strahlentherapie indiziert. Ob der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie bei Hochrisiko-Patienten (z. B. hochgradige Tumoren, Tumor größer als 5 cm und / oder tief sitzend) das Auftreten von Lokalrezidiven und Metastasen verringern oder verzögern kann, ist umstritten.

Bei primär metastasierten Patienten mit Weichteilsarkomen kommt in erster Linie die Chemotherapie zum Einsatz. Eine Resektion von Lungenmetastasen kann bei bestimmten Patienten (z. B. Spätmetastasen, einzelne Metastasen) sinnvoll sein. In Abhängigkeit von Symptomen kann auch eine Strahlentherapie indiziert sein.

In der Therapie lokalisierter und metastasierter Knochensarkome wird üblicherweise ein operatives Vorgehen mit neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie kombiniert. Eine Ausnahme stellen die Chondrosarkome dar, da diese kaum chemosensitiv sind. Die Strahlentherapie bei Knochensarkomen ist – mit Ausnahme des strahlensensitiven Ewingsarkoms – nur von geringer Bedeutung und wird vor allem bei der Behandlung von inoperablen Tumoren eingesetzt.

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

In der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Weichteiltumoren des American College of Radiology (ACR) von 2009 [36] wird die PET bzw. PET/CT nicht empfohlen (Empfehlungsgrad 1 = usually not appropriate). Die ESMO-Leitlinie 2012 zu Weichteiltumoren [3] erwähnt die PET ausschließlich für Patienten, bei denen die chirurgische Entfernung von Lungenmetastasen geplant ist und weitere Metastasierungsorte ausgeschlossen werden sollen. In der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®))

von 2012 wird die PET bei Weichteiltumoren bezüglich der Beurteilung des Therapieansprechens empfohlen [37].

In den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Knochentumoren des ACR von 2009 sowie der ESMO von 2012 dagegen wird die PET bzw. PET/CT für bestimmte Fragestellungen in Einzelfällen empfohlen. So erklärt die ESMO, dass die PET bzw. PET/CT bezüglich des Primärstaging und der Beurteilung des Therapieansprechens in der Evaluierungsphase sei und insbesondere bei Ewingsarkomen bezüglich der Beurteilung des Therapieansprechens von zusätzlichem Wert sein könne [11], und die ACR erklärt, dass die PET bei der Diagnostik in Fällen mit unklarem Röntgenbefund hilfreich sein könnte [38]. In ihrer Leitlinie zu Knochentumoren von 2012 empfiehlt die NCCN<sup>®</sup> (NCCN Guidelines<sup>®</sup>), die PET bei Osteo- und Ewingsarkomen bezüglich der Beurteilung des Therapieansprechens einzusetzen [39]. Zudem weisen die Autoren der Leitlinie darauf hin, dass die PET ein alternatives bildgebendes Verfahren für das Staging von Knochen- und Weichteilsarkomen vor Beginn einer Behandlung darstellt [39].

Sowohl für Knochen- als auch Weichteiltumoren werden in den verschiedenen Leitlinien weitere mögliche Einsatzgebiete der PET erwähnt, z. B. bei der Biopsieplanung bzw. bei unklaren Befunden konventioneller diagnostischer Verfahren. Diese sind jedoch nicht für die Fragestellung des vorliegenden Berichts relevant.

Die Empfehlungen zum Einsatz der PET, die von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) und den Vertretern onkologischer Fachgesellschaften ausgesprochen wurden, sind Tabelle 1 zu entnehmen [40].

Tabelle 1: Anwendung der FDG-PET bei Knochen- und Weichteiltumoren. Bewertung durch die 3. Interdisziplinäre Konsensuskonferenz Onko-PET III [40]

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

## 2 Ziele der 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 der Knochen- und Weichteiltumoren verbunden ist.

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

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

Folgende Technologievergleiche sollten betrachtet werden:

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

Unter konventioneller diagnostischer Strategie wurde im vorliegenden Bericht jegliche diagnostische Strategie ohne PET bzw. PET/CT verstanden, z. B. die CT, MRT, Röntgendiagnostik, Sonographie, Knochenszintigraphie, Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). Es sollten aber darüber hinaus alle weiteren in den gefundenen Studien angestellten diagnostischen Vergleiche dargestellt werden.

Es erfolgte keine Eingrenzung der Fragestellungen auf bestimmte Tracer.

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

Unter „patientenrelevantem 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 (siehe 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 [41].

### **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 „diagnostischer Güte“ wird eine korrekte Zuordnung der Patienten zum jeweiligen Gesundheitszustand verstanden, unter „prognostischer Güte“ eine korrekte Vorhersage zukünftiger klinischer Ereignisse.

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

In Tabelle 2 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 2 angegebenen Indikationen untersucht werden. Dabei wird die sogenannte Interims-PET (= Diagnostik bei noch laufender Therapie zur Ermittlung des Behandlungsansprechens) unter der Kategorie Restaging gefasst.

Tabelle 2: Indikationen für den Einsatz der PET im Rahmen der Diagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren

<b>Erkrankung</b>	<b>Indikation</b>			
	Primär- diagnostik	Primär- staging	Restaging <sup>a</sup>	Rezidiv- diagnostik
Knochen- und Weichteiltumoren	X	X	X	X

a: Das Restaging beinhaltet auch die Interims-PET.

### **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) [42]. Der vorliegende Abschlussbericht bezieht sich auf den Teilauftrag zu Knochen- und Weichteiltumoren. 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 Knochen- und Weichteiltumoren konnte eine Patientenvertreterin der Deutschen Kinderkrebsstiftung 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 (gemeinsame) 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 25.05.2012, wurde am 01.06.2012 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 02.07.2012 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 29.08.2012 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „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 und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

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

#### **3.2.1 Änderungen im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

In der Tabelle 7 (Darstellung der Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT) wurde der Einschlussgrund E7c „Durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nicht abgedeckt“ hinzugefügt.

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

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

Vereinzelt wurden geringfügige redaktionelle Änderungen vorgenommen.

#### **3.2.2 Änderungen im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

- Im Abschnitt 1 wurden mehrere Referenzen aktualisiert, Leitlinien ergänzt sowie zusätzlich zur TNM-Klassifikation die Enneking-Klassifikation aufgenommen.
- Im Abschnitt 4.5.2 zu den Methoden der Meta-Analysen wurde ein Absatz zu Prognosestudien ergänzt. Ferner wurde die metaanalytische Methodik für Diagnosestudien aktualisiert bzgl. der bivariaten Modellierung und dem statistischen Testen auf Unterschiede in der diagnostischen Güte.
- Im Abschnitt 5.3.2 wurde die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Studien Aoki 2001 und Aoki 2003 von „hoch“ auf „niedrig“ geändert.
- Im Abschnitt 5.4.4 wurde der Absatz zur Beschreibung der Ergebnisse der selbst gerechneten statistischen Vergleiche von Völker 2007 entsprechend des geänderten Abschnitts 4.5.2 zu Meta-Analysen gelöscht
- Im Abschnitt 5.5.4 wurde die Einschätzung der Übertragbarkeit der Studie Benz 2009 in „Übertragbarkeit wird angenommen“ geändert.

- Im Abschnitt 5.5.4 wurden aus der Studie Benz 2009 neben den Ergebnissen zur diagnostischen Güte des PET-Anteils der PET/CT auch die Ergebnisse zur diagnostischen Güte des CT-Anteils extrahiert. Weiterhin wurde diese Studie als eine der Studien mit direkten Vergleichen beschrieben.
- Im Abschnitt 5.5.4 wurde die Tabelle 40 des Vorberichts in 2 Tabellen aufgeteilt. Tabelle 40 enthält alle Ergebnisse der diagnostischen Studien zum Therapieansprechen nach abgeschlossener Chemotherapie, Tabelle 41 alle Ergebnisse zum Therapieansprechen nach dem 1. oder 2. Chemotherapie-Zyklus.
- Im Abschnitt 5.5.4 wurde die Tabelle 41 des Vorberichts in 2 Tabellen aufgeteilt und entspricht den Tabellen 42 und 43 des vorliegenden Berichts. Tabelle 42 enthält alle Ergebnisse der prognostischen Studien zum Therapieansprechen nach abgeschlossener Chemotherapie, Tabelle 43 alle Ergebnisse zum Therapieansprechen nach dem 1. oder 2. Chemotherapie-Zyklus.
- Im Abschnitt 5.7.2 wurde die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Studie Dimitrakopoulou-Strauss 2001 bezüglich der visuellen Beurteilung der FDG-PET von „hoch“ auf „niedrig“ geändert.
- Im Abschnitt 5.7.4 wurde die Beschreibung der Ergebnisse der Studie Feldman 2003 überarbeitet; die eigene Berechnung von Sensitivität und Spezifität wurde entfernt (siehe auch 6.5.3).
- Im Abschnitt 5.8 wurden in der Tabelle 56 sowie im Absatz zum Primärstaging die Ergebnisse der selbst gerechneten statistischen Vergleiche von Völker 2007 entsprechend des geänderten Abschnitts 4.5.2 zu Meta-Analysen gelöscht.

Darüber hinaus ergaben sich im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht lediglich redaktionelle Änderungen.

#### 4 Methoden

In der Vergangenheit verband man mit dem Denken über die Bewertung von diagnostischen Tests primär die Beschreibung der technischen Merkmale des Tests und die Evaluation seiner diagnostischen Güte, d. h. seiner Fähigkeit, kranke von gesunden Personen zu unterscheiden [43]. 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 [44,45]. Fryback und Thornbury haben dazu in ihrer Publikation „The efficacy of diagnostic imaging“ von 1991 [44] 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 Effekten („patient outcome efficacy“) als 5. Stufe reichen. Als oberste Stufe betrachten sie schließlich die gesellschaftlichen Konsequenzen („societal efficacy“) der diagnostischen Technologie (s. auch Tabelle 3).

Tabelle 3: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren

	Köbberling et al. [45]	Fryback & Thornbury [44]	Evidenzklassifizierung G-BA [46]
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 („Nachtstwahrscheinlichkeit“)	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	
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR)	Phase 2: Diagnostische Genauigkeit bei bekanntem Krankheitsstatus	Diskriminationsfähigkeit	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 (§ 11 Abs. 2) dieser Sichtweise angeschlossen [46]. In Tabelle 3 sind verschiedene Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren einander gegenübergestellt. Neben der Einteilung von Fryback und Thornbury und der Evidenzklassifizierung des G-BA (siehe Tabelle 4) wurde auch das Phasenschema nach Köbberling et al. [45] mit aufgenommen.

Tabelle 4: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden

<b>Evidenzklasse nach G-BA [46]</b>	<b>Kriterien</b>
<b>I a</b>	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b
<b>I b</b>	Randomisierte kontrollierte Studien
<b>I c</b>	Andere Interventionsstudien
<b>II a</b>	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit der Evidenzstufe II b
<b>II b</b>	Querschnitt- und Kohortenstudien, aus denen sich alle diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, positiver und negativer prädiktiver Wert) berechnen lassen
<b>III</b>	Andere Studien, aus denen sich die diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse) berechnen lassen
<b>IV</b>	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. Ä.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen

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

Um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der bildgebenden diagnostischen Technologien PET bzw. PET/CT für die Behandlung von Patienten mit Knochen- und Weichteiltumoren zu bewerten, genügt es nicht festzustellen, inwieweit die PET bzw. die PET/CT den gängigen diagnostischen Methoden hinsichtlich einer korrekten Identifizierung des Tumors oder des Rezidivs (bzw. seiner Ausbreitung im Körper) überlegen ist. Vielmehr geht es bei einer erweiterten Bewertung darum festzustellen, inwieweit sich eine präzisere Diagnosestellung auf die Behandlung und das weitere Management des Patienten auswirkt

und inwieweit, in letzter Konsequenz, das veränderte Management patientenrelevante Endpunkte wie z. B. Mortalität, Morbidität oder die Lebensqualität beeinflusst.

Diese Fragen lassen sich beispielsweise durch Studien untersuchen, in denen die Patienten z. B. je nach PET-Befund randomisiert entweder der bisherigen, von der PET unabhängigen Standardtherapie oder einer aufgrund des PET-Befundes adaptierten Therapie zugeteilt werden (sogenannte „Managementstudien“). Aber auch andere Studiendesigns kommen infrage [47]. 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 den genannten Krankheitsbildern (D0601-E-K) 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 Populationen**

Studien zu Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem, primärem oder rezidiertem Knochen- oder Weichteiltumor wurden eingeschlossen.

##### **4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsinterventionen**

Als Prüfindervention 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 Prüfindervention 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 [47].

#### **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. Bewegungen, Karnofsky- oder ECOG-Index)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (z. B. SF-36)

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

#### **4.1.2.4 Studientypen**

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

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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls 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 könnten möglicherweise nicht randomisierten kontrollierten Interventionsstudien Informationen entnommen werden, die bei der Ausgestaltung zukünftiger aussagekräftigerer Studien nützlich sein könnten.

#### **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 5: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT

<b>Einschlusskriterien</b> für Primärstudien zur Evaluierung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens	
E1a	Patienten wie unter 4.1.2.1 beschrieben
E2a	Vergleich von 2 diagnostischen Strategien wie unter 4.1.2.2 beschrieben
E3a	Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten wie unter 4.1.2.3 beschrieben
E4a	Randomisierte kontrollierte Studien (Bei nicht hinreichend auf randomisierten kontrollierten Studien basierender Datenlage sollten gegebenenfalls 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 <sup>a</sup>
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 CONSORT-Statements [48] oder des TREND-Statements [49] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

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

In den orientierenden Vorrecherchen fand sich 1 Evidenzsynthese, die Teilaspekte der Fragestellungen zur diagnostischen Güte der PET oder PET/CT beim Krankheitsbild der Knochen- und Weichteiltumoren untersuchte [50]. Mit dem Ziel einer möglichst raschen Ergebnisergebnisgewinnung 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 Populationen**

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

### **4.2.1.2 Prüftechnologien, Vergleichstechnologien („Komparatoren“) 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 versus PET/CT zugelassen (siehe Abschnitt 4.1.2.2).

Indextest I und Indextest II mussten zu einem Referenztest (= dem besten zur Verfügung stehenden Test) in Beziehung gebracht worden sein, der für eine adäquate Interpretation der Ergebnisse unabhängig vom Index- und Vergleichstest erhoben worden war, da es anderenfalls zu Verzerrungen der Güte- und/oder Variabilitätsschätzer kommen konnte (sogenannter Verifikationsbias oder Inkorporationsbias) [51-55].

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

### **4.2.1.3 Zielgrößen**

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

- Beschreibung der diagnostischen Genauigkeit mittels Sensitivität / Spezifität (gegebenenfalls ROC-Kurven [Receiver Operating Characteristic]) oder positiven / negativen Likelihood-Quotienten, daraus abgeleitet gegebenenfalls 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, gegebenenfalls mit klinischer Nachbeobachtung, durchgeführt in der Anwendungssituation (gemäß Phase 3 nach Köbberling et al. [45]).
- Prognostische Güte  
Prospektiv geplante Kohortenstudien: Um die prognostische Güte der PET möglichst unverzerrt bestimmen zu können, sollte eine Gruppe von Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt rekrutiert und mit der PET untersucht wurde, im zeitlichen Verlauf untersucht werden (Longitudinalstudie). Dabei waren zum einen ein konsekutiver Einschluss der Patienten und die Dokumentation aller fehlenden Werte notwendig. Zum Zweiten sollten die PET-Positiven und die PET-Negativen zeitlich parallel, prospektiv und im direkten Vergleich beobachtet 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 Patienten ohne das Wissen um die Ergebnisse der PET erfolgen (Verblindung).

Für die Interpretation des Überlebens (oder anderer prognostischer Faktoren) 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 untersuchten. Diskordanzstudien mussten so konzipiert sein, dass alle diskordanten Befunde analog zu den Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte mit dem gleichen, validen Referenztest untersucht wurden (siehe 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 [56].

#### **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 [57-59].
- Die jeweilige Forschungsfrage musste im Format einer sog. PICO-Frage formuliert sein, die Population, Indextest I, gegebenenfalls 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 (vergleiche 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 6: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT

<b>Einschlusskriterien</b> zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von <b>Evidenzsynthesen</b>	
E1b	Patienten wie in Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben
E2b	Prüftechnologie: Vollring-PET bzw. -PET/CT, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben
E3b	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.2.1.3 beschrieben
E4b	Evidenzsynthesen aus prospektiv geplanten Querschnitt- oder Kohortenstudien wie in den Abschnitten 4.2.1.4 und 4.2.1.5 beschrieben
E5b	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E6b	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a: Als Vollpublikation 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 [60] oder des MOOSE-Statements [61] 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 des Recherchezeitraums der Evidenzsynthesen Primärliteratur identifiziert und anhand folgender Kriterien eingeschlossen:

##### **4.2.2.1 Populationen**

Patienten wie in Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben.

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

Prüftechnologie 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 (vergleiche 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 (vergleiche 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 7: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Ergänzungsrecherche)

<b>Einschlusskriterien</b> für Primärstudien zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte	
E1c	Patienten wie in Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben
E2c	Prüftechnologie: Vollring-PET bzw. -PET/CT, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 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 <sup>a</sup>
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 [62] oder STROBE-Statements [63] 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 Patienten 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 relevanten Evidenzsynthesen: Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments).

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

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 24.05.2012.

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

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien und Evidenzsynthesen 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>.
- UK Clinical Research Network Study Portfolio [online]. URL: <http://public.ukcrn.org.uk/search/>.

Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 04.06.2012 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 nach Leitlinien fand am 03.10.2010 statt.

### **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 (vergleiche 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; vergleiche 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 Suche nach zusätzlichen Informationen zu potenziell relevanten Studien**

Es war geplant, Anfragen an die Autoren der Publikationen zu stellen, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung bzw. den Ein- oder Ausschluss erwarten ließen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren.

#### **4.3.5 Nutzung von Informationen aus der Anhörung**

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgte eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen konnte. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen 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 Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern, gegebenenfalls 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 des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

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

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

Das Verzerrungspotenzial 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 in der Regel 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, gegebenenfalls Indextest II, Referenztest und den Studientypen aufgeteilt.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Evidenzsynthese erfolgte anhand der Kriterien von Oxman und Guyatt [58,59]. Diese Kriterien wurden um die Angabe von Interessenkonflikten ergänzt (vergleiche Anhang D.2).

#### **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 [54]. 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 (vergleiche Anhänge D.3 und D.4).

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials von prognostischen Studien war zusätzlich zu QUADAS die adäquate Berücksichtigung von möglichen Confoundern als ein weiteres Qualitätskriterium vorgesehen [64]. 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. [64] und Altman et al. [65] wurde daher ein neues Instrument entwickelt (vergleiche Anhänge D.5 und D.6) [66].

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 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte. 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 in der

Regel nicht in die Nutzenbewertung einfließen, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, d. h. wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Ausfallraten größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [67]. Die Festlegung der Grenze auf 30 % kann daher als vergleichsweise liberal angesehen werden. Das beschriebene Vorgehen wurde auch angewendet, wenn in vergleichenden Studien der Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

Ausnahmen von dieser Regel sollten z. B. dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden, obwohl dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [68].

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 Patienten, 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 Patienten 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 (siehe 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 erfolgte eine Abschätzung der Heterogenität der Ergebnisse innerhalb dieser Klassen. Beim Vorliegen inkonsistenter Ergebnisse zu einer Fragestellung wurden mögliche Erklärungen für die beobachtete Heterogenität (z. B. Unterschiede bei der Berücksichtigung eines möglichen Verifikations- oder Inkorporationsbias) beschrieben [69].

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 (siehe Abschnitt 4.5.1.3).

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

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

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

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

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

### **4.5.2 Meta-Analysen**

#### **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 in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [70]. 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 [71]. 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 Effektschätzer und die dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [72] aus den Studien werden in der Regel mittels Forest-Plots zusammenfassend dargestellt. Außerdem wird für die Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität eine bivariate Meta-Analyse durchgeführt [73,74]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt hierbei über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [75,76]. Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzern führen, d. h. zu Schätzern mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzregionen. Auch kann der Algorithmus ggf. keine Schätzer liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert. Die Gründe für das Fehlen von brauchbaren Schätzern können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. In diesen Fällen werden die Ergebnisse der bivariaten Meta-Analysen in der Regel nicht dargestellt. Wenn zu wenig vergleichende Studien für eine bestimmte Technologie vorliegen, können Technologien oder Geräte in den bivariaten Meta-Analysen zusammengelegt werden, falls die Analyse eine sinnvolle Interpretation zulässt.

Zusätzlich werden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität zweidimensional grafisch dargestellt. Studien, in denen Technologien direkt verglichen werden, werden gekennzeichnet. Des Weiteren werden die aus der bivariaten Meta-Analyse gewonnenen Schätzer für die Erwartungswerte als gepoolte Paare der Sensitivität und der Spezifität mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzregionen dargestellt [77].

Liefert die bivariate Meta-Analyse präzise Schätzer, so wird auf einen Unterschied in der diagnostischen Güte zwischen 2 Technologien mit dem Likelihood-Ratio-Test (LRT) getestet. Die Differenzierung zwischen einer „höheren diagnostischen Güte“ und einer „vermutlich höheren diagnostischen Güte“ wird anhand der grafischen Darstellungen der 95 %-Konfidenzregionen vorgenommen.

Liefert die bivariate Meta-Analyse unpräzise Schätzer, die zu sehr großen Konfidenz- und Prädiktionsregionen führen, so werden keine Aussagen über einen Unterschied in der diagnostischen Güte zwischen zwei Technologien abgeleitet. In Ausnahmefällen, wie beispielsweise beim Vorliegen von mehreren großen Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, können die Ergebnisse geeigneter univariater statistischer Tests, d. h. für Sensitivität und Spezifität getrennt, dargestellt werden. Unter Berücksichtigung der grafischen Darstellungen können ggf. Aussagen zu einem Unterschied in der diagnostischen Güte zwischen zwei Technologien abgeleitet werden.

Das Vorliegen von Heterogenität wird anhand von Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen untersucht.

#### **4.5.2.3 Meta-Analysen für Prognosestudien**

Die Meta-Analysen von Prognosestudien werden entsprechend dem Vorgehen bei der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens erstellt.

#### **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 [58,59] 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 eingestuftter Effekt 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 Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.5.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren wurden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalteten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem sollten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen.

Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

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

Im Falle, dass den verfügbaren Informationen entnommen werden konnte, dass weitere mögliche Effektmodifikatoren berücksichtigt werden müssten, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

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

## **4.6 Änderungen der Methodik**

### **4.6.1 Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

In Tabelle 7 (Darstellung der Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT) wurde der Einschlussgrund E7c „Durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nicht abgedeckt“ hinzugefügt.

Die Einschlusskriterien für vergleichende Studien zur Bewertung des Nutzens und des potenziellen Schadens wurden vereinfacht (vergleiche Abschnitt 4.1.2.3). Da ohnehin nur wenige Studien hierzu 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.

In Abschnitt 4.5.2 wurde das Vorgehen der bivariaten Meta-Analyse erläutert, das für die Testgüte-Kriterien anhand der Sensitivität und Spezifität durchgeführt werden sollte.

### **4.6.2 Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Im Abschnitt 4.5.2 zu den Methoden der Meta-Analysen wurde ein Absatz zu Prognosestudien ergänzt. Ferner wurde die metaanalytische Methodik für Diagnosestudien aktualisiert bzgl. der bivariaten Modellierung und dem statistischen Testen auf Unterschiede in der diagnostischen Güte.



## 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.

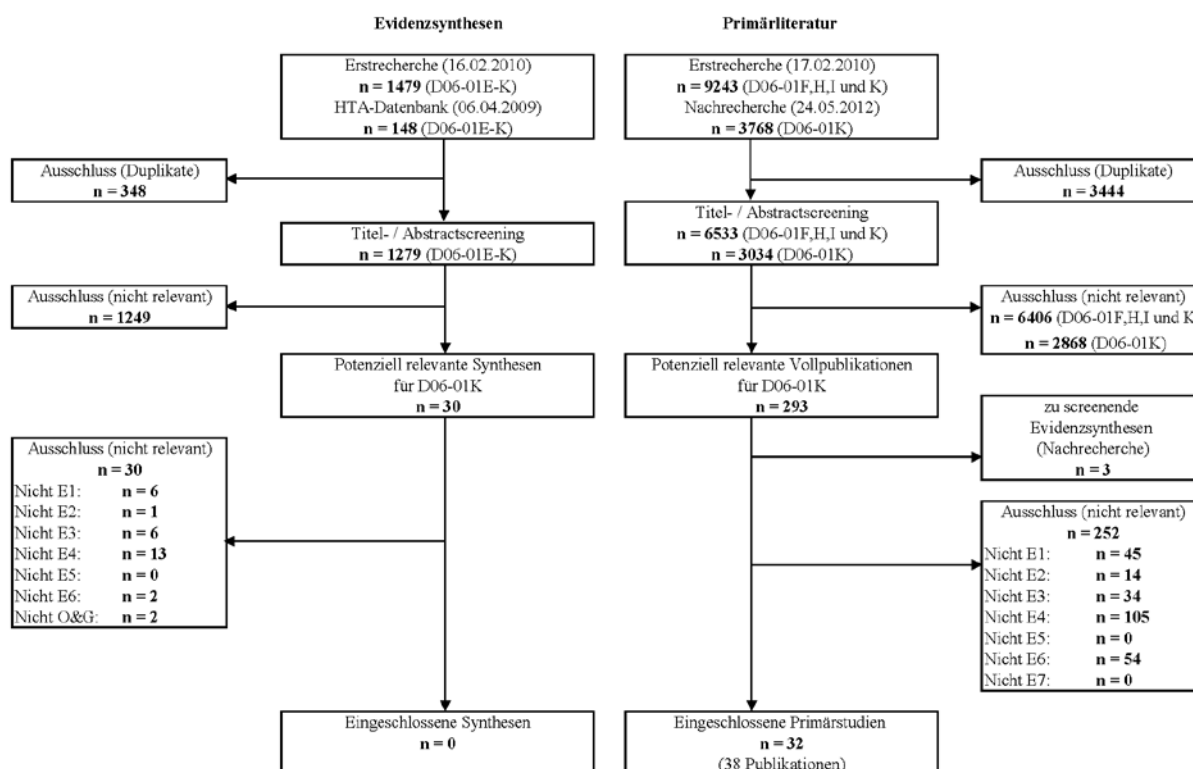


Abbildung 1: Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

#### Recherche zu Fragestellung 1: 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 Primärrcherche wurden für die Krankheitsbilder malignes Melanom (D06-01F), Ösophaguskarzinom (D06-01H), Ovarialkarzinom (D06-01I) und Knochen- und Weichteiltumoren (D06-01K) insgesamt 9243 Referenzen identifiziert. Durch die Nachrecherche kamen 3768 Treffer hinzu. Nach Ausschluss von insgesamt 3444 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 9567 zu screenenden Treffern.

9274 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 themenübergreifenden Recherche viele Referenzen nicht mit dem Krankheitsbild Knochen- und Weichteiltumoren beschäftigten. 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 für das Krankheitsbild Knochen- und Weichteiltumoren 293 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden.

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

### **Recherche zu Fragestellung 2: 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 screenenden Treffern. 1249 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 für das Krankheitsbild Knochen- und Weichteiltumoren 30 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Alle 30 Treffer wurden aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen und finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.2. Zwei dieser 30 Treffer wurden aufgrund der Bewertung nach Oxman und Guyatt [58,59] ausgeschlossen. Die Ergebnisse der Bewertung dieser 2 Studien sind im Anhang D.2 tabellarisch aufgeführt.

Für das Krankheitsbild Knochen- und Weichteiltumoren konnten für keine der 4 Indikationen Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte eingeschlossen werden. Da keine HTA-Berichte als Evidenzsynthesen in den Bericht eingeschlossen wurden, wurden keine Anfragen an Agenturen von HTA-Berichten gestellt.

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 Abschnitt 5.1.2.1) und sollten darüber hinaus in der Diskussion gewürdigt werden.

### **Recherche zu Fragestellung 2: Ergänzungsrecherche zur diagnostischen und prognostischen Güte**

Die Ergänzungsrecherche zur diagnostischen und prognostischen Güte (Fragestellung 2) für das Krankheitsbild der Knochen- und Weichteiltumoren wurde zusammen mit der Suche nach

Studien zur Nutzenbewertung (Fragestellung 1) durchgeführt. Da keine Evidenzsynthesen eingeschlossen werden konnten, wurde die Ergänzungsrecherche zeitlich nicht eingegrenzt. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben 293 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 252 aufgrund fehlender Relevanz sicher ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.1.

Insgesamt konnten 32 Primärstudien mit 38 Publikationen eingeschlossen werden. Aus der Recherche zur diagnostischen Güte wurden zu allen 4 Indikationen Studien eingeschlossen: zur Primärdiagnostik 12 Studien (16 Publikationen), zum Primärstaging und zur Rezidivdiagnostik je 1 Studie und zum Restaging 11 Studien (13 Publikationen). Eine Studie erfüllt gleichzeitig die Einschlusskriterien der Indikationen Primärdiagnostik und Rezidivdiagnostik. Weiterhin wurden 5 Studien eingeschlossen, welche die diagnostische Güte für die Detektion von Knochen- und/oder Weichteiltumoren bestimmt haben, ohne zwischen Primärdiagnostik und Rezidivdiagnostik zu unterscheiden. Aus der Recherche zur prognostischen Güte wurden zum Primärstaging 2 Studien und zum Restaging 3 Studien eingeschlossen. Eine dieser prognostischen Studien erfüllt gleichzeitig die Einschlusskriterien der Indikationen Primärstaging und Restaging. Eine weitere Studie lieferte sowohl diagnostische als auch prognostische Daten. Zur Primär- und Rezidivdiagnostik konnten keine prognostischen Studien eingeschlossen werden.

## **5.1.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien**

### **5.1.2.1 Evidenzsynthesen**

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden in der Erstrecherche 30 potenziell relevante Evidenzsynthesen identifiziert (siehe Anhang B.2). In der Nachrecherche wurden 3 weitere potenziell relevante Evidenzsynthesen identifiziert [78-80]. Die Sichtung dieser 33 potenziell relevanten Evidenzsynthesen ergab keine weiteren relevanten Publikationen bzw. Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

### **5.1.2.2 Studienregister**

Durch die Suche in den Studienregistern wurden keine laufenden oder abgeschlossenen vergleichenden Studien identifiziert, die für die Fragestellung des vorliegenden Berichts relevant wären.

### **5.1.2.3 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.

#### **5.1.2.4 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 Berichtsfragestellungen geprüft. Für das Krankheitsbild der Knochen- und Weichteiltumoren war 1 dieser Publikationen potenziell relevant (siehe Anhang C), welche auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert worden war. Dies war die Arbeit von Reske und Kotzerke 2001 [40], die ausgeschlossen werden musste, da die für einen Einschluss notwendigen Vierfeldertafel-Daten der eingeschlossenen Einzelstudien nicht extrahierbar waren.

#### **5.1.2.5 Kongressbände**

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

#### **5.1.2.6 Zusätzliche Informationen zu potenziell relevanten Studien**

Zu 11 Studien wurden 8 Autorenanfragen gestellt, um konkretere Informationen zu fehlenden Daten (Feldman 2003 [81]; Hawkins 2009 [82]), zum Studiendesign (Hawkins 2002, 2005, 2009 [82-84]; van Ginkel 1996 [85]), zum Indextest (van Ginkel 1996 [85]), zum Referenztest (Schwarzbach 2005 [86]), zum Studienziel (Schwarzbach 2005 [86]), zu diskrepanten Angaben zwischen Publikation und Appendix (Völker 2007 [87]), zur Auswertung (Schwarzbach 1999 [88]), zu überlappenden Patientenpopulationen (Aoki 1999 [89] und Aoki 2001 [90]) sowie zu in sich nicht stimmigen Angaben zur diagnostischen Güte Dimitrakopoulou-Strauss 2010 [91] zu erhalten (siehe Anhang E). Zu 5 Autorenanfragen wurden Antworten der Autoren erhalten. Zwei Antworten enthielten keine Informationen zu den gestellten Fragen. Eine dieser beiden Antworten enthielt jedoch eine Information zum Referenztest, durch die geklärt wurde, dass ein Verzerrungspotenzial durch differenzielle Verifikation vermieden wurde (Feldman 2003 [81]). Die dritte Antwort enthielt alle notwendigen Daten zur Klärung der diskrepanten Angaben zwischen Publikation und Appendix (Völker 2007 [87]), die vierte Antwort bestätigte, dass die Patientenpopulation der früheren Publikation vollständig in der der späteren Publikation enthalten war (Aoki 1999 [89] und Aoki 2001 [90]). Die fünfte Antwort enthielt die korrigierten Angaben zur diagnostischen Güte (Dimitrakopoulou-Strauss 2010 [91]), die anschließend in einem Erratum publiziert wurden [92].

### **5.1.2.7 Informationen aus der Anhörung**

Durch die Anhörungen zum Berichtsplan und zum Vorbericht wurden keine zusätzlich relevanten Studien identifiziert.

### **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 für Knochen- und Weichteiltumoren, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprach.

#### **5.1.3.2 Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte**

Zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET wurde für keine der 4 Indikationen eine Evidenzsynthese gefunden, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprach.

#### **5.1.3.3 Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte**

Zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT fanden sich im Rahmen der Informationsbeschaffung 32 Primärstudien mit 39 Publikationen (inklusive 1 Erratum; Tabelle 8). Aus der Recherche zur diagnostischen Güte wurden zu allen 4 Indikationen Studien eingeschlossen: zur Primärdiagnostik 12 Studien (16 Publikationen), zum Primärstaging und zur Rezidivdiagnostik je 1 Studie und zum Restaging 11 Studien (14 Publikationen (inklusive 1 Erratum)). Eine Studie erfüllt gleichzeitig die Einschlusskriterien der Indikationen Primärdiagnostik und Rezidivdiagnostik (Okazumi 2009 [93]). Weiterhin wurden 5 Studien eingeschlossen, welche die diagnostische Güte für die Detektion von Knochen- und/oder Weichteiltumoren bestimmt haben, ohne zwischen Primärdiagnostik und Rezidivdiagnostik zu unterscheiden. Aus der Recherche zur prognostischen Güte wurden zum Primärstaging 2 Studien und zum Restaging 3 Studien eingeschlossen. Eine dieser prognostischen Studien erfüllt gleichzeitig die Einschlusskriterien der Indikationen Primärstaging und Restaging (Zhang 2004 [94]). Eine weitere Studie lieferte sowohl diagnostische als auch prognostische Daten (Tateishi 2011 [95]). Zur Primär- und Rezidivdiagnostik konnten keine prognostischen Studien eingeschlossen werden.

Für die Indikation Primärdiagnostik wurden 12 Primärstudien mit 16 Publikationen eingeschlossen. Zwischen 1999 und 2004 veröffentlichte eine Autorengruppe der Gunma-Universität in Japan 5 Studien zu Knochen- und Weichteiltumoren, deren Untersuchungszeiträume stark miteinander überlappen: Aoki 1999 [89], Aoki 2001 [90], Aoki 2003 [96], Watanabe 2000 [97] sowie Suzuki 2004 [98]. So ist der Untersuchungszeitraum von Watanabe 2000 (75 Patienten mit muskuloskeletalen Tumoren) komplett in den Untersuchungszeiträumen von Aoki 2001 (52 Patienten mit Knochentumoren) und Aoki 2003 (114 Patienten mit Weichteiltumoren) enthalten und der Untersuchungszeitraum von Suzuki 2004 (52 Patienten mit muskuloskeletalen Tumoren) überlappt um mehr als 2 Jahre mit dem Untersuchungszeitraum von Aoki 2001 bzw. um mehr als 3 Jahre mit dem Untersuchungs-

zeitraum von Aoki 2003. Daher wurden die PET-Ergebnisse dieser 4 Studien pro Tumortyp miteinander verglichen. Das Ergebnis dieses Vergleichs (zur Veranschaulichung siehe Abbildung 2) war, dass Watanabe 2000 und Suzuki 2004 um mindestens 10 Patienten überlappen (vergleiche Tabelle 1 von Watanabe 2000 mit Tabelle 1 von Suzuki 2004). Weiterhin legt das Ergebnis dieses Vergleichs nahe, dass 11 Patienten bzw. 1 Patient von Aoki 2001 auch in Watanabe 2000 bzw. Suzuki 2004 enthalten sind (vergleiche Abbildung 1 von Aoki 2001 mit Tabellen 1 von Watanabe 2000 und Suzuki 2004) und dass 28 Patienten bzw. 16 Patienten von Aoki 2003 auch in Watanabe 2000 bzw. Suzuki 2004 enthalten sind (vergleiche Abbildung 1 sowie Tabelle 1 von Aoki 2003 mit Tabellen 1 von Watanabe 2000 und Suzuki 2004). Am größten erscheint daher die Überlappung zwischen Watanabe 2000 und Suzuki 2004 mit Aoki 2003. Um zu vermeiden, dass die Ergebnisse einiger Patienten mehrfach berücksichtigt werden, wurden Watanabe 2000 und Suzuki 2004 im vorliegenden Bericht als weitere Publikationen der Studie Aoki 2003 betrachtet; nur die Daten von Aoki 2003 wurden extrahiert. Alle 11 Patienten mit Knorpeltumoren aus Aoki 1999 waren Teil der Studienpopulation mit Knochentumoren von Aoki 2001, wie uns auf eine Autorenanfrage hin bestätigt wurde. Daher wurde Aoki 1999 im vorliegenden Bericht als eine weitere Publikation der Studie Aoki 2001 betrachtet; nur die Daten von Aoki 2001 wurden extrahiert.

Zu Yoshida 2011 [99] wurden 2 Publikationen eingeschlossen. Vor Veröffentlichung der Vollpublikation Yoshida 2011 hatten die Autoren bereits 2010 Ergebnisse zu einem Teil der Patienten in einem Konferenz-Abstract veröffentlicht [100].

Für die Indikation Restaging wurden zur diagnostischen Güte 11 Studien mit 14 Publikationen eingeschlossen. Fünfzehn Patienten aus Benz 2009 [101] (56 Patienten) waren laut Angabe der Autoren auch Teil der Studienpopulation von Evilevitch 2008 [102] (46 Patienten). Daher wurde Evilevitch 2008 im vorliegenden Bericht als eine weitere Publikation der größeren Studie Benz 2009 betrachtet; nur die Daten von Benz 2009 wurden extrahiert.

Zu Im 2012 [103] wurden 2 Publikationen eingeschlossen. Vor Veröffentlichung der Vollpublikation Im 2012 hatten die Autoren bereits 2009 Ergebnisse zu einem Teil der Patienten in einem Konferenz-Abstract veröffentlicht [104].

Zu Dimitrakopoulou-Strauss 2010 [91] wurden 2 Publikationen eingeschlossen, da 2012 ein Erratum publiziert wurde [92].

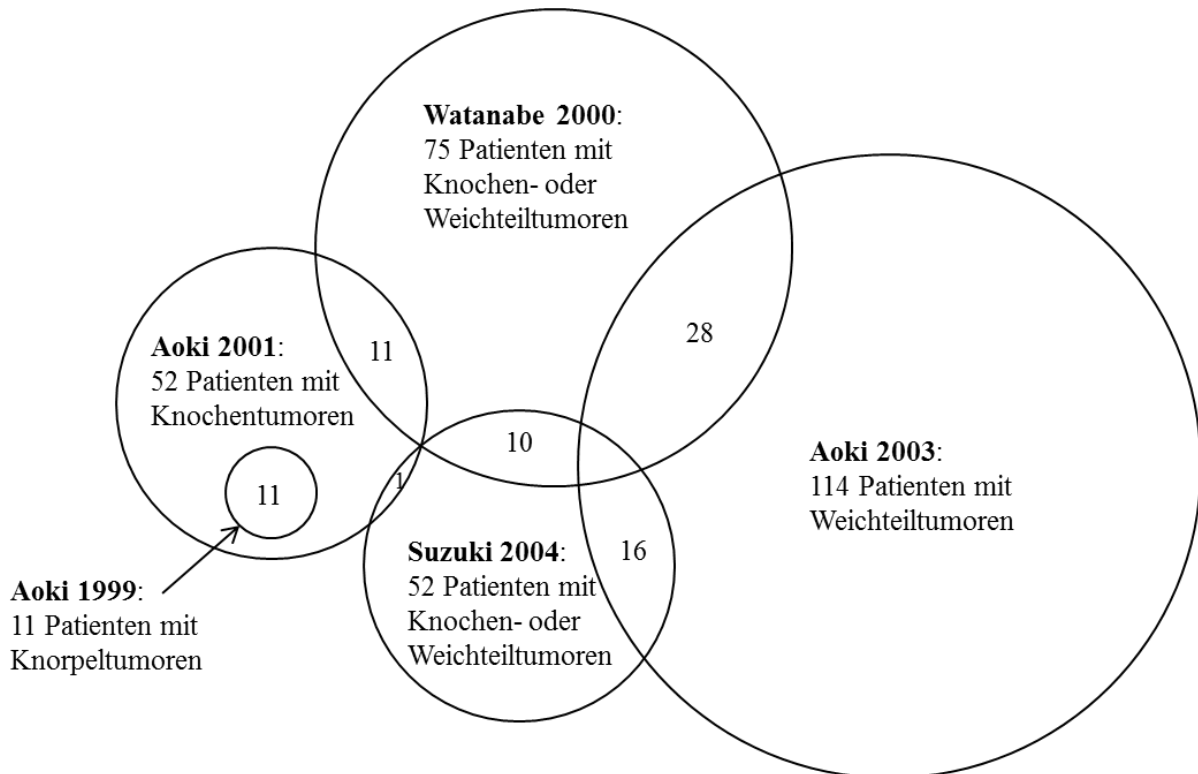


Abbildung 2: Überlappung der Patientenkollektive der Studien Aoki 1999, Aoki 2001, Aoki 2003, Watanabe 2000 und Suzuki 2004. Watanabe 2000 und Suzuki 2004 wurden im vorliegenden Bericht als weitere Publikationen der Studie Aoki 2003 betrachtet; nur die Daten von Aoki 2001 und Aoki 2003 wurden extrahiert. Aoki 1999 wurde im vorliegenden Bericht als eine weitere Publikation der Studie Aoki 2001 betrachtet; nur die Daten von Aoki 2001 wurden extrahiert.

Tabelle 8: Studienpool zur diagnostischen und prognostischen Güte (chronologisch geordnet)

#	Studie	Zugeordnete Publikation(en)	Ref
<b>Primärdiagnostik</b>			
1	Schulte 2000	Schulte M et al. J Nucl Med 2000; 41(10): 1695-1701.	[105]
2	Schwarzbach 2000	Schwarzbach MH et al. Ann Surg 2000; 231(3): 380-386.	[106]
3	Aoki 2001	Aoki J et al. Radiology 2001; 219(3): 774-777.	[90]
		Aoki J et al. J Comput Assist Tomogr 1999; 23(4): 603-608.	[89]
4	Wu 2001	Wu H et al. Eur J Nucl Med 2001; 28(6): 704-710.	[107]
5	Aoki 2003	Aoki J et al. Skeletal Radiol 2003; 32(3): 133-138.	[96]
		Watanabe H et al. Eur J Nucl Med 2000; 27(10): 1509-1517.	[97]
		Suzuki H et al. J Shoulder Elbow Surg 2004; 13(6): 635-647.	[98]
6	Yanagawa 2003	Yanagawa T et al. J Comput Assist Tomogr 2003; 27(2): 175-182.	[108]
7	Feldman 2005	Feldman F et al. Skeletal Radiol 2005; 34(7): 367-374.	[109]
8	Strobel 2008	Strobel K et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35(11): 2000-2008.	[110]
9	Yoshida 2008	Yoshida Y et al. J Nucl Med 2008; 49(5): 708-712.	[111]
10	Okazumi 2009	Okazumi S et al. Hell J Nucl Med 2009; 12(3): 223-228, 307.	[93]
11	Yoshida 2011	Yoshida Y et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011; 38(10): 1824-1831.	[99]
		Yoshida Y et al. J Clin Oncol 2010; 28(15 Suppl 1): 5056.	[100]
12	Yamane 2012	Yamane T et al. Ann Nucl Med 2012; 26(6): 478-484.	[112]
<b>Primärstaging</b>			
13	Völker 2007	Völker T et al. J Clin Oncol 2007; 25(34): 5435-5441.	[87]
14	Zhang 2004	Zhang H et al. Clin Cancer Res 2004; 10(5): 1764-1772.	[94]
15	Schwarzbach 2005	Schwarzbach MHM et al. Ann Surg 2005; 241(2): 286-294.	[86]
<b>Restaging</b>			
16	Schulte 1999a	Schulte M et al. J Nucl Med 1999; 40(10): 1637-1643.	[113]
17	Nair 2000	Nair N et al. Clin Positron Imaging 2000; 3(2): 79-83.	[114]
14	Zhang 2004	Zhang H et al. Clin Cancer Res 2004; 10(5): 1764-1772.	[94]
18	Ye 2008	Ye Z et al. Ann Nucl Med 2008; 22(6): 475-480.	[115]
19	Benz 2009	Benz MR et al. Clin Cancer Res 2009; 15(8): 2856-2863.	[101]
		Evilevitch V et al. Clin Cancer Res 2008; 14(3): 715-720.	[102]
20	Cheon 2009	Cheon GJ et al. J Nucl Med 2009; 50(9): 1435-1440.	[116]
21	Benz 2010	Benz MR et al. Sarcoma 2010; 2010: 143540.	[117]
22	Denecke 2010	Denecke T et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37(10): 1842-1853.	[118]
23	Dimitrakopoulou-Strauss 2010	Dimitrakopoulou-Strauss A et al. J Nucl Med 2010; 51(4): 551-558.	[91]
		Erratum: Dimitrakopoulou-Strauss A et al. J Nucl Med 2012; 53: 1658.	[92]
24	Bajpai 2011	Bajpai J et al. J Pediatr Hematol Oncol 2011; 33(7): e271-e278.	[119]
25	Tateishi 2011	Tateishi U et al. Clin Nucl Med 2011; 36(7): 526-532.	[95]
26	Herrmann 2012	Herrmann K et al. Clin Cancer Res 2012; 18(7): 2024-2031.	[120]
27	Im 2012	Im HJ et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012; 39(1): 39-49.	[103]
		Park B et al. J Clin Oncol 2009; 27(15 Suppl 1): 10539.	[104]

(Fortsetzung)



Tabelle 8: Studienpool zur diagnostischen und prognostischen Güte (chronologisch geordnet)  
(Fortsetzung)

#	Studie	Zugeordnete Publikation(en)	Ref
<b>Rezidiverkennung</b>			
10	Okazumi 2009	Okazumi S et al. Hell J Nucl Med 2009; 12(3): 223-228, 307.	[93]
<b>Primär- und Rezidivdiagnostik, gemischt</b>			
28	Griffeth 1992	Griffeth LK et al. Radiology 1992; 182(1): 185-194.	[121]
29	Schulte 1999b	Schulte M et al. Eur J Nucl Med 1999; 26(6): 599-605.	[122]
30	Dimitrakopoulou- Strauss 2001	Dimitrakopoulou-Strauss A et al. J Nucl Med 2001; 42(5): 713-720.	[123]
31	Dimitrakopoulou- Strauss 2002	Dimitrakopoulou-Strauss A et al. J Nucl Med 2002; 43(4): 510-518.	[124]
32	Feldman 2003	Feldman F et al. Skeletal Radiol 2003; 32(4): 201-208.	[81]

## 5.2 Teilziel 1: Ergebnisse zum patientenrelevanten Nutzen

Es konnten keine Studien identifiziert werden, aus denen Aussagen zum patientenrelevanten Nutzen der PET oder PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren abgeleitet werden konnten. Auch durch die Suche in Studienregistern und Kongressbänden wurden keine aktuell laufenden vergleichenden Studien in diesem Krankheitsbild identifiziert.

### **5.3 Teilziel 2a: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei Primärdiagnostik auf Grundlage von Primärstudien**

#### **5.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien**

Im Rahmen der Ergänzungsrecherche entsprachen 12 prospektiv geplante diagnostische Kohortenstudien mit insgesamt 761 Patienten den Einschlusskriterien für die Fragestellung der Primärdiagnostik bei Knochen- und Weichteiltumoren (Tabelle 9). Es fand sich keine Primärstudie zur prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT. Die Studie **Okazumi 2009** berichtete zwar sowohl Daten zur diagnostischen wie auch zur prognostischen Güte der PET. Allerdings hatten die Autoren nicht wie im Berichtsplan gefordert für potenzielle Störgrößen adjustiert, sodass die Prognose-Daten hier nicht berücksichtigt wurden. Fünf Studien berichteten die diagnostische Güte der PET bei Knochentumoren, 6 Studien bei Weichteiltumoren und 1 Studie berichtete die diagnostische Güte der PET für Knochen- und Weichteiltumoren zusammen. Die eingeschlossenen Primärstudien werden im Folgenden im Hinblick auf ihr Studiendesign und ihre Studienpopulation kurz zusammengefasst – getrennt nach Knochentumoren, Weichteiltumoren sowie Knochen- und Weichteiltumoren gemischt.

#### **Knochentumoren**

Vier Studien mit 344 Patienten wurden zu Knochentumoren allgemein, 1 weitere Studie mit 29 Patienten wurde zur Subgruppe der Knorpeltumoren durchgeführt.

Die Studie **Aoki 2001** schloss 52 Patienten mit Knochentumoren und tumorartigen Läsionen ein, bei denen eine Resektion oder Biopsie der Läsion vorgesehen war. Ziel der Studie war es herauszufinden, wie gut man mithilfe des SUV der FDG-PET zwischen gut- und bösartigen Knochentumoren unterscheiden kann. Als Referenztest wurden für alle Patienten die Ergebnisse einer histologischen Untersuchung verwendet. Die 11 Patienten mit Knorpeltumoren aus der Vorgängerstudie Aoki 1999 sind Teil der Studienpopulation mit Knochentumoren von Aoki 2001 (Publikationen mit überlappenden Patientenkollektiven sind der Tabelle 8 sowie im Abschnitt 5.1.3.3 genauer beschrieben); die Daten von Aoki 1999 werden daher nicht dargestellt.

Die Studie **Feldman 2005** schloss 29 Patienten mit Verdacht auf einen Knorpeltumor ein, die zur Abklärung durch Röntgen, CT, MRT oder PET überwiesen wurden. Diese Studie ist die einzige im vorliegenden Bericht, die sich auf die Subgruppe der Knorpeltumoren beschränkt. Ziel der Studie war es herauszufinden, wie gut man mithilfe der FDG-PET zwischen gut- und bösartigen Knorpeltumoren unterscheiden kann, speziell jenen mit problematischen oder grenzwertigen Ergebnissen der Histologie, Bildgebung oder klinischen Untersuchungen. Als Referenztest wurden bei 26 Patienten histologische Ergebnisse nach Operation herangezogen; für die 3 nicht operierten Patienten wurden die Ergebnisse der Nachbeobachtung verwendet.

Die Studie **Schulte 2000** schloss 202 Patienten, bei denen basierend auf den Ergebnissen konventioneller Röntgenbilder der Verdacht auf einen primären Knochtumor bestand. Diese Studie ist die größte Studie zu Knochentumoren im vorliegenden Bericht. Ziel der

Studie war es zu untersuchen, ob mithilfe der FDG-PET der Tumorgrad von Tumoren und tumorartigen Läsionen des Knochens zuverlässig bestimmt werden kann. Zusätzlich wurde die diagnostische Güte zur Unterscheidung gut- und bösartiger Knochentumoren bestimmt. Als Referenzstandard wurden bei allen Patienten histologische Ergebnisse nach Biopsie herangezogen.

Die Studie **Strobel 2008** schloss konsekutiv 50 Patienten ein, bei denen basierend auf klinischen Befunden (Schmerzen bzw. Fraktur) und / oder den Ergebnissen bildgebender Verfahren der Verdacht auf einen primären Knochentumor bestand. Ziel der Studie war es zu untersuchen, inwiefern der CT-Teil der PET/CT die diagnostische Güte der FDG-PET bei der Unterscheidung von gut- und bösartigen Raumforderungen des Knochens verbessern kann. Dies ist die einzige Studie zu Knochentumoren im vorliegenden Bericht, die in der Indikation Primärdiagnostik Daten zu einem direkten Vergleich der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren berichtet. Für den vorliegenden Bericht konnten Angaben zur diagnostischen Güte von konventionellem Röntgen, der FDG-PET als Einzelverfahren sowie in Kombination mit CT (PET/CT) entnommen werden. Als Referenztest wurden bei 46 Patienten histologische Ergebnisse nach Biopsie oder Operation herangezogen. Bei den 4 übrigen Patienten dienten bildgebende Verfahren und die klinische Nachbeobachtung (mind. 12 Monate) als Referenztest.

Die Studie **Wu 2001** schloss 40 Patienten ein, die zur Abklärung eines klinischen bzw. radiologischen (Röntgen, MRT, CT, Knochenszintigraphie) Verdachts auf einen Knochentumor untersucht wurden. Ziel der Studie war es herauszufinden, wie gut man mithilfe verschiedener Parameter statischer FDG-PET-Aufnahmen sowie der metabolischen FDG-Rate, die mit dynamischen FDG-PET-Aufnahmen bestimmt werden kann, zwischen gut- und bösartigen Knochentumoren unterscheiden kann. Als Referenztest wurden für alle Patienten histologische Befunde verwendet. Die verschiedenen FDG-PET-Parameter wurden nicht für alle Patienten bestimmt. Die Ergebnisse der diagnostischen Güte basieren auf 31 bis 37 Patienten; es fehlen also in allen Analysen mindestens 3 Patienten.

### **Weichteiltumoren**

Drei Studien mit 182 Patienten wurden zu Weichteiltumoren allgemein, 3 weitere Studien mit 175 Patientinnen wurden zur Subgruppe der Tumoren der glatten Gebärmuttermuskulatur durchgeführt.

Die Studie **Aoki 2003** schloss 114 Patienten mit Raumforderungen des Weichteilgewebes ein, bei denen eine Resektion oder Biopsie der Läsion vorgesehen war. Diese Studie ist die größte Studie zu Weichteiltumoren in der Indikation Primärdiagnostik im vorliegenden Bericht. Ziel der Studie war es herauszufinden, wie gut man mithilfe des SUV der FDG-PET zwischen gut- und bösartigen Weichteiltumoren unterscheiden kann. Als Referenztest wurden für alle Patienten die Ergebnisse einer histologischen Untersuchung verwendet. Ein Teil der Patienten dieser Studie war auch in die Studien Watanabe 2000 und Suzuki 2004 eingeschlossen. Aufgrund dieser Überlappung werden diese beiden Studien im vorliegenden Bericht als

weitere Publikationen von Aoki 2003 betrachtet (siehe Abschnitt 5.1.3.3 und Tabelle 8); die Daten von Watanabe 2000 und Suzuki 2004 werden daher nicht dargestellt.

Die Studie **Okazumi 2009** schloss 117 Patienten ein, bei denen basierend auf klinischen Symptomen und radiologischen Untersuchungen (CT oder MRT) der Verdacht auf ein Weichteilsarkom bestand. Bei 46 Patienten wurde ein Primärtumor vermutet, bei 71 Patienten ein Rezidiv. Die Beschreibung des Teils der Studie zur Rezidivdiagnostik befindet sich im Abschnitt 5.6. Ein Ziel der Studie war es herauszufinden, mit welchen Parametern dynamischer FDG-PET-Aufnahmen zwischen gut- und bösartigen Weichteiltumoren unterschieden werden kann.

Mithilfe dynamischer FDG-PET-Aufnahmen können Parameter bestimmt werden, mit denen die FDG-Aufnahme aus dem Blut in das untersuchte Gewebe über die Zeit beschrieben werden kann [125]. Die kinetischen Parameter  $k_1$  und  $k_2$  beschreiben den Transport von FDG in das Gewebe bzw. aus dem Gewebe (Transportkonstanten). Die kinetischen Parameter  $k_3$  und  $k_4$  beschreiben die Phosphorylierungsrate bzw. die Dephosphorylierungsrate von FDG. Schließlich beschreibt die Konstante  $k_i$  den FDG-Einfluss ( $k_i = [k_1 \times k_3] / [k_2 + k_3]$ ).

Die kinetischen Parameter wurden in der Studie **Okazumi 2009** mithilfe einer Patlak-Analyse sowie eines 2-Gewebe-Kompartiment-Modells (2-tissue-compartment model) unter Berücksichtigung des vaskulären Anteils im untersuchten Gewebe quantifiziert. Zusätzlich bestimmten die Autoren mithilfe eines Nonkompartiment-Modells die fraktale Dimension, die ein Maß für die Heterogenität der Tracer-Verteilung im untersuchten Gewebe ist. Als Referenztest wurden histologische Befunde (nach Biopsie oder Resektion) verwendet. Weiterhin sollte untersucht werden, mit welchen FDG-PET-Parametern nach der chirurgischen Entfernung des Tumors eine Prognose des Krankheitsverlaufs möglich ist. Allerdings hatten die Autoren nicht wie im Berichtsplan gefordert für potenzielle Störgrößen adjustiert, sodass die Prognose-Daten hier nicht berücksichtigt wurden.

Die Studie **Schwarzbach 2000** schloss konsekutiv 50 Patienten ein. Basierend auf CT oder Gadolinium-verstärkter MRT bestand bei 28 von ihnen ein Verdacht auf ein Rezidiv eines Weichteilsarkoms und bei 22 Patienten der Verdacht auf das erstmalige Auftreten eines Weichteilsarkoms. Ziel der Studie war es herauszufinden, ob mittels FDG-PET zwischen gut- und bösartigen Primärtumoren bzw. gutartigen posttherapeutischen Gewebeänderungen und Rezidiven des Weichteilgewebes unterschieden werden kann. Die Daten für die Primärdiagnostik konnten in den vorliegenden Bericht eingeschlossen werden. Die Angaben für die Rezidiverkennung erfolgten läsionsbasiert, was nicht den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entspricht, sodass diese Angaben hier nicht berücksichtigt wurden. Als Referenzstandard wurden histologische Ergebnisse nach Biopsie herangezogen. Für 3 der 22 Patienten mit Verdacht auf einen primären Weichteiltumor fehlen Daten zum Indextest (2 Patienten konnten nicht mit PET untersucht werden) bzw. Referenztest (1 Patient lehnte die Biopsie ab).

Aufgrund des zeitlichen Abstands ist zu vermuten, dass sich die Patientenkollektive von **Schwarzbach 2000** und **Okazumi 2009** nicht überschneiden, auch wenn diese Studien in derselben Institution durchgeführt wurden. Bezüglich der Patientenkollektive von Schwarzbach 2000 und Dimitrakopoulou-Strauss 2001 (siehe Abschnitt 5.7) kann aufgrund der zeitlichen Nähe eine Überlappung nicht ausgeschlossen werden. Eine Autorenanfrage zu diesem Punkt ergab laut Ioannidis 2003 [126] keine Antwort, weshalb in dieser Arbeit nur die Daten von Schwarzbach 2000 berücksichtigt wurden, mit der Begründung, dass die Angaben dieser Studie am vollständigsten seien. Auch unsere Anfragen blieben unbeantwortet. Da eine Überlappung nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte, flossen in den vorliegenden Vorbericht die Daten beider Publikationen ein.

Die Studie **Yamane 2012** schloss 15 Patientinnen ein, bei denen aufgrund von klinischen Untersuchungen und / oder MRT- und / oder Ultraschall-Ergebnissen der Verdacht auf ein Sarkom der glatten Gebärmuttermuskulatur bestand. Ziel der Studie war es herauszufinden, wie gut mithilfe der FDG-PET im Vergleich zur FLT-PET zwischen bös- und gutartigen Tumoren der glatten Gebärmuttermuskulatur unterschieden werden kann. Als Referenztest wurden für 14 Patienten histologische Befunde verwendet. Bei 1 Patientin diente die klinische Nachbeobachtung (mind. 6 Monate<sup>2</sup>) als Referenztest.

Die Studie **Yoshida 2008** schloss 84 Patientinnen ein, bei denen aufgrund von klinischen Untersuchungen und Ultraschall-Ergebnissen der Verdacht auf ein Sarkom der glatten Gebärmuttermuskulatur bestand. Diese Studie ist die einzige im vorliegenden Bericht zu Weichteiltumoren, die in der Indikation Primärdiagnostik Daten zu einem direkten Vergleich der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren berichtet. Ziel der Studie war es herauszufinden, ob mittels einer Kombination der Befunde aus MRT und FDG-PET besser zwischen gut- und bösartigen Raumforderungen der glatten Muskulatur der Gebärmutter unterschieden werden kann als mit MRT allein. Die Ergebnisse von 14 Patientinnen wurden nicht in die Analyse eingeschlossen, da eine auffällige Zytologie des Endometriums bestand (also ein Verdacht auf ein Karzinom, nicht aber ein Sarkom), keine Operation durchgeführt wurde oder die Bildgebung nicht innerhalb von 2 Wochen vor Operation durchgeführt wurde. Als Referenztest diente bei allen Patientinnen die histologische Beurteilung der operativ entfernten Tumoren durch einen Pathologen nach der Klassifikation der WHO.

Die Studie **Yoshida 2011** schloss 76 Patientinnen ein, bei denen aufgrund von klinischen Untersuchungen sowie MRT- und Ultraschall-Ergebnissen der Verdacht auf ein Sarkom der glatten Gebärmuttermuskulatur bestand. Ziel der Studie war es herauszufinden, ob bei Patientinnen mit unklarer oder positiver FDG-PET mit der FES-PET zusätzliche hilfreiche Informationen bezüglich der Differenzialdiagnose von Sarkomen der Gebärmutter und Leiomyomen gewonnen werden können. Alle eingeschlossenen Patientinnen wurden einer

---

<sup>2</sup> Der Publikation konnte keine genauere Angabe entnommen werden: „The 15th case was diagnosed as benign on the follow up of at least 6 month.“ (S. 480).

FDG-PET unterzogen, aber nur bei den 36 Patientinnen mit unklarer oder positiver FDG-Aufnahme wurde zusätzlich eine FES-PET durchgeführt. Die Ergebnisse von 12 dieser 36 Patientinnen wurden nicht in die Analyse eingeschlossen, da eine auffällige Zytologie des Endometriums bestand (also ein Verdacht auf ein Karzinom, nicht aber ein Sarkom), keine Operation durchgeführt wurde, eine Hormonersatz-Therapie durchgeführt worden war oder die FES-PET nicht innerhalb von 2 Wochen vor Operation durchgeführt wurde. Als Referenztest diente bei allen Patientinnen die histologische Beurteilung der operativ entfernten Tumoren durch einen Pathologen nach der Klassifikation der WHO.

Die Rekrutierungszeiträume von **Yoshida 2008** und **Yoshida 2011** überschneiden sich nicht (siehe Tabelle 9), sodass davon auszugehen ist, dass ihre Patientenkollektive nicht überlappen.

### **Knochen- und Weichteiltumoren**

Die Studie **Yanagawa 2003** schloss 31 Patienten mit Verdacht auf bösartige muskuloskeletale Tumoren ein. Ziel der Studie war es herauszufinden, wie gut mithilfe der FDG-PET im Vergleich zur [<sup>11</sup>C]-Cholin-PET zwischen bös- und gutartigen Knochen- und Weichteiltumoren unterschieden werden kann. Als Referenztest wurden für alle Patienten histologische Befunde verwendet.

Tabelle 9: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik

Studie	Studiendesign	Studienziel <sup>a</sup>	Zielkriterium	Evidenzstufe <sup>b</sup>	Verzerrungspotenzial
<b>Knochentumoren</b>					
Aoki 2001	Diagnostische Kohortenstudie Untersuchung zwischen August 1997 und Dezember 1999. Japan	Ziel der Studie war es herauszufinden, wie gut man mithilfe des SUV der FDG-PET zwischen gut- und bösartigen Knochentumoren unterscheiden kann.	Diagnostische Güte von FDG-PET zur Unterscheidung von gut- und bösartigen Knochentumoren.	I Ib	niedrig
Feldman 2005	Diagnostische Kohortenstudie Untersuchung zwischen 2000 und 2003. USA	Ziel der Studie war es herauszufinden, wie gut man mithilfe der FDG-PET zwischen gut- und bösartigen Knorpeltumoren unterscheiden kann, speziell jenen mit problematischen oder grenzwertigen Ergebnissen der Histologie, Bildgebung oder klinischen Untersuchungen.	Diagnostische Güte von FDG-PET zur Unterscheidung von gut- und bösartigen Knorpeltumoren.	I Ib	hoch
Schulte 2000	Diagnostische Kohortenstudie Beginn der Studie: Januar 1993 Deutschland	Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob mithilfe der FDG-PET der Tumorgrad von Tumoren und tumorartigen Läsionen des Knochens zuverlässig bestimmt werden kann.	Diagnostische Güte von FDG-PET zur Unterscheidung von gut- und bösartigen Knochentumoren.	I Ib	niedrig
Strobel 2008	Diagnostische Kohortenstudie Keine Angaben zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum. Schweiz	Ziel der Studie war es zu untersuchen, inwiefern der CT-Teil der PET/CT die diagnostische Güte der FDG-PET bei der Unterscheidung von gut- und bösartigen Knochentumoren verbessern kann.	Diagnostische Güte von CT, konventionellem Röntgen und FDG-PET/CT zur Unterscheidung von gut- und bösartigen Knochentumoren.	I Ib	hoch
Wu 2001	Diagnostische Kohortenstudie Keine Angaben zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum. Deutschland	Ziel der Studie war es herauszufinden, wie gut man mithilfe von Parametern der dynamischen und statischen FDG-PET zwischen gut- und bösartigen Knochentumoren unterscheiden kann.	Diagnostische Güte von FDG-PET zur Unterscheidung von gut- und bösartigen Knochentumoren.	I Ib	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Studienziel <sup>a</sup>	Zielkriterium	Evidenzstufe <sup>b</sup>	Verzerrungspotenzial
<b>Weichteiltumoren</b>					
Aoki 2003	Diagnostische Kohortenstudie Untersuchung zwischen August 1997 und Dezember 2000. Japan	Ziel der Studie war es herauszufinden, wie gut man mithilfe des SUV der FDG-PET zwischen gut- und bösartigen Weichteiltumoren unterscheiden kann.	Diagnostische Güte von FDG-PET zur Unterscheidung von gut- und bösartigen Weichteiltumoren.	Iib	niedrig
Okazumi 2009	Diagnostische Kohortenstudie Keine Angaben zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum. Deutschland	Ein Ziel der Studie war es herauszufinden, mit welchen Parametern dynamischer FDG-PET-Aufnahmen zwischen gut- und bösartigen Weichteiltumoren unterschieden werden kann. Weiterhin sollte untersucht werden, mit welchen Parametern dynamischer FDG-PET-Aufnahmen nach der chirurgischen Entfernung des Tumors eine Prognose des Krankheitsverlaufs möglich ist.	Diagnostische Güte von FDG-PET zur Unterscheidung von gut- und bösartigen Weichteiltumoren.	Iib	hoch
Schwarzbach 2000	Diagnostische Kohortenstudie Konsequente Rekrutierung zwischen Januar 1996 und Januar 1999. Deutschland	Ziel der Studie war es herauszufinden, ob mittels FDG-PET zwischen gut- und bösartigen Primärtumoren bzw. gutartigen posttherapeutischen Gewebeänderungen und Rezidiven des Weichteilgewebes unterschieden werden kann.	Diagnostische Güte von FDG-PET zur Unterscheidung von gut- und bösartigen Weichteiltumoren.	Iib	hoch

(Fortsetzung)



Tabelle 9: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Studienziel <sup>a</sup>	Zielkriterium	Evidenzstufe <sup>b</sup>	Verzerrungspotenzial
Yamane 2012	Diagnostische Kohortenstudie Rekrutierung zwischen März 2009 und März 2011. Japan	Ziel der Studie war es herauszufinden, wie gut man mithilfe der FDG-PET im Vergleich zu FLT-PET zwischen gut- und bösartigen Tumoren der Gebärmutter unterscheiden kann.	Diagnostische Güte von FDG-PET und FLT-PET zur Unterscheidung von gut- und bösartigen Tumoren der Gebärmutter.	Iib	hoch
Yoshida 2008	Diagnostische Kohortenstudie Rekrutierung zwischen Oktober 2002 und März 2007. Japan	Ziel der Studie war es herauszufinden, ob mittels einer Kombination aus MRT und FDG-PET besser zwischen gut- und bösartigen Tumoren der glatten Muskulatur der Gebärmutter unterschieden werden kann als mit MRT allein.	Diagnostische Güte von MRT, FDG-PET und MRT + FDG-PET zur Unterscheidung von gut- und bösartigen Tumoren der glatten Muskulatur der Gebärmutter.	Iib	hoch
Yoshida 2011	Diagnostische Kohortenstudie Rekrutierung zwischen April 2007 und Oktober 2010. Japan	Ziel der Studie war es herauszufinden, ob bei Patientinnen mit unklarer oder positiver FDG-PET mit der FES-PET zusätzliche hilfreiche Informationen bezüglich der Differenzialdiagnose von Sarkomen der Gebärmutter und Leiomyomen gewonnen werden können.	Diagnostische Güte von FDG- und FES-PET zur Unterscheidung von gut- und bösartigen Tumoren der Gebärmutter bei Patientinnen mit unklarer oder positiver FDG-PET.	Iib	hoch
<b>Knochen- und Weichteiltumoren, gemischt</b>					
Yanagawa 2003	Diagnostische Kohortenstudie Rekrutierung zwischen Juni 1999 und Mai 2000. Japan	Ziel der Studie war es herauszufinden, wie gut man mithilfe der FDG-PET im Vergleich zur [ <sup>11</sup> C]-Cholin-PET zwischen gut- und bösartigen Knochen- und Weichteiltumoren unterscheiden kann.	Diagnostische Güte von [ <sup>11</sup> C]-Cholin-PET und FDG-PET zur Unterscheidung von gut- und bösartigen Knochen- und Weichteiltumoren.	Iib	hoch
<p>a: Studienziel gemäß der Formulierung der Autoren.  b: Entspricht der Evidenzstufe des G-BA.</p> <p>CT = Computertomographie; FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; FES = 16α-[<sup>18</sup>F]-Fluor-17β-Östradiol; FLT = [<sup>18</sup>F]- Fluor-Thymidin; MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positronenemissionstomographie; USA = Vereinigte Staaten von Amerika</p>					

Tabelle 10: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik

Studie	Indextest/s	Referenztest
<b>Knochentumoren</b>		
Aoki 2001	<b>PET</b> (SET 2400W, Shimazu Co., Kyoto, Japan) 40 bis 50 Minuten nach i. v.-Injektion von 185–250 MBq FDG (5 MBq/kg KG). Bestimmung des durchschnittlichen SUV im Gewebe in Abhängigkeit zur injizierten Dosis und dem Körpergewicht des Patienten im Umkreis von 1 cm um die maximale FDG-Aufnahme jeder Läsion durch einen der Autoren.	Histologische Ergebnisse nach Biopsie oder Operation.
Feldman 2005	<b>PET</b> (Siemens ECAT EXACT 921, USA) 60 Minuten nach i. v.-Injektion von 0,14 mCi (5,18 MBq) FDG/kg KG. Aufnahmezeit: 60 Minuten, Schichtdicke: 6 mm. Bestimmung des SUV im Gewebe in Abhängigkeit zur injizierten Dosis und dem Körpergewicht des Patienten. Keine Angaben zu den Befundern oder zur Entscheidungsfindung.	Histologische Ergebnisse nach Operation. Für die 3 nicht operierten Patienten wurden die Ergebnisse der Nachbeobachtung verwendet.
Schulte 2000	<b>PET</b> (ECAT EXACT 931-08-12; Siemens CTI, USA) 45-60 Minuten nach i. v.-Injektion von 120–300 MBq FDG, gewichtsadaptiert. Aufnahmezeit 10 Minuten pro Position, 2–3 Positionen pro Patient. Schichtdicke: 6,75 mm. Berechnung des Verhältnisses aus der FDG-Aufnahme einer Läsion („region of interest“) zur FDG-Aufnahme normalen Gewebes (TBR) durch 2 unabhängige Ärzte, die gegenüber den klinischen Angaben verblindet waren. Keine Angabe zur Expertise der Bewerter.	Histologische Ergebnisse nach Biopsie. Klassifikation der Sarkome und gutartigen Tumoren nach Enneking 1990 [127].
Strobel 2008	<b>PET/CT</b> (Discovery LS oder Discovery STE, GE Healthcare, USA) PET- und CT-Aufnahmen wurden getrennt voneinander aufgenommen (erst erfolgte die CT-Aufnahme, anschließend die PET-Aufnahme). PET-Aufnahme: ca. 60 Minuten nach i. v.-Injektion von 350–400 MBq FDG. Aufnahme von Kopf bis Knie, Aufnahmezeit: 24–27 Minuten. Bestimmung des maximalen SUV im Gewebe in Abhängigkeit zur injizierten Dosis und dem Körpergewicht des Patienten (lean body mass). CT-Aufnahme: Bei Durchführung des CTs wurden Patienten gebeten, die Luft nach normaler Ausatmung anzuhalten. 40 mAs, 140 kV, Schichtdicke: 4,25 mm. Aufnahmezeit: 22,5 s. <b>Konventionelles Röntgen:</b> keine weiteren Angaben. PET- und CT-Aufnahmen wurden separat durch 2 verschiedene Nuklearmediziner ausgewertet, sodass sowohl PET- als auch PET/CT-Ergebnisse erhoben wurden. Die Auswertung der konventionellen Röntgenbilder erfolgte durch 1 Radiologen. Die Befunder waren gegenüber klinischen Angaben und den Ergebnissen der anderen bildgebenden Verfahren verblindet.	Histologische Ergebnisse nach Biopsie oder Operation durch 1 Pathologen nach WHO-Klassifikation [16]. In 4 Fällen klinische Nachbeobachtung (einschließlich Bildgebung) über mindestens 12 Monate.

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Fortsetzung)

Studie	Indextest/s	Referenztest
<b>Knochentumoren</b>		
Wu 2001	<p><b>PET</b> (ECAT HR plus positron scanner, Siemens CTI Co., USA) nach i. v.-Injektion von 370–440 MBq FDG. Aufnahmezeit: 60 Minuten.</p> <p>Visuelle Analyse der hypermetabolischen Bereiche in drei Schnittebenen. Bestimmung des SUVmean, SUVmax, T/M (SUVmean im Tumor/SUVmean im Muskel) in jeder Läsion („volume of interest“) basierend auf den nach 55 bis 60 Minuten erstellten Aufnahmen. Weiterhin wurde die Veränderung der FDG-Aufnahme über die Zeit mithilfe der Quotienten SUV nach 60 min/SUV nach 30 min für SUVmean und SUVmax bestimmt. Schließlich wurde die metabolische FDG-Rate MRFDG bestimmt (<math>MRFDG = ki \times \text{Plasma-Glukose}</math>). Die für die Berechnung von MRFDG benötigte FDG-Einflusskonstante (ki), wurde mit der Software „Pmod“ (Universitätsspital Zürich, Schweiz) berechnet.</p> <p>Keine Angabe zu den Befundern oder zur Entscheidungsfindung.</p>	Histologische Ergebnisse.
<b>Weichteiltumoren</b>		
Aoki 2003	<p><b>PET</b> (SET 2400W, Shimazu Co., Kyoto, Japan) 40 bis 50 Minuten nach i. v.-Injektion von 185–250 MBq FDG (5 MBq/kg KG).</p> <p>Bestimmung des durchschnittlichen SUV im Gewebe in Abhängigkeit zur injizierten Dosis und dem Körpergewicht des Patienten im Umkreis von 1 cm um die maximale FDG-Aufnahme jeder Läsion.</p> <p>Keine Angaben zu den Befundern oder zur Entscheidungsfindung.</p>	Histologische Ergebnisse nach Biopsie oder Operation.
Okazumi 2009	<p><b>PET</b> (ECAT EXACT HR+; Siemens, Deutschland; verwendet 4 Ringe mit je 72 BGO-Detektoren mit 8 x 8-Matrix) nach i. v.-Injektion von 300–370 MBq FDG.</p> <p>Visuelle Analyse der hypermetabolischen Bereiche in drei Schnittebenen. Berechnung des SUV in jeder Läsion („volume of interest“) basierend auf den nach 55 bis 60 Minuten erstellten Aufnahmen. Parameter dynamischer FDG-PET-Aufnahmen und fraktale Dimension (FD) wurden mit der Software „Pmod“ (Universitätsspital Zürich, Schweiz) berechnet.</p> <p>Keine Angabe zu den Befundern oder zur Entscheidungsfindung bezüglich der visuellen Analyse. Diskriminanzanalyse für SUV, FD, VB und die kinetischen Parameter der dynamischen PET.</p>	Histologische Ergebnisse nach Biopsie oder Operation.

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Fortsetzung)

Studie	Indextest/s	Referenztest
<b>Weichteiltumoren</b>		
Schwarzbach 2000	<p><b>PET</b> (PC 2048-7 WB, Scanditronix Co., Schweden oder ECAT HR plus, Siemens CTI Co., USA) nach i. v.-Injektion von 370–440 MBq FDG. Gesamtaufnahmezeit: 60 Minuten.</p> <p>Bestimmung des SUV in jeder Läsion basierend auf den nach 55 bis 60 Minuten erstellten Aufnahmen.</p> <p>Auswertung gemeinsam durch 2 Nuklearmediziner, die gegenüber den Ergebnissen anderer bildgebender Verfahren verblindet waren.</p>	Histologische Ergebnisse nach Biopsie oder Operation. Auswertung durch einen Pathologen nach UICC- und WHO-Klassifikation [128,129].
Yamane 2012	<p><b>PET</b> (ECAT EXACT HR+, Siemens, Erlangen, Deutschland) 60 Minuten nach i.v.-Injektion von 319–424 MBq FLT bzw. 336–406 MBq FDG. Zwei Patienten: PET (Discovery STEP, GE Healthcare, Milwaukee, USA) 60 Minuten nach i.v.-Injektion von 154 bzw. 158 MBq FDG.</p> <p>Berechnung des SUV<sub>max</sub> für FDG- und FLT-PET in jeder Läsion („region of interest“) unter Zuhilfenahme von MRT-Aufnahmen.</p> <p>Keine Angaben zu den Befundern.</p>	Histologische Ergebnisse nach Operation (14 Patienten) oder mindestens 6-monatige Nachbeobachtung <sup>a</sup> (1 Patient).
Yoshida 2008	<p><b>PET</b> (Advance, GE Healthcare, USA) 50 Minuten nach i. v.-Injektion von ca. 185 MBq FDG. 13 Minuten Bildaufnahme in 7 Positionen, Kopf bis Leiste. Berechnung eines semiquantitativen Bildes (Dosis- und gewichtskorrigiert).</p> <p>Visuelle Bildauswertung durch 2 Bewerter ohne Kenntnis der klinischen Daten auf einer vierstufigen Skala: 0 (geringere FDG-Aufnahme als in Lebergewebe, gutartig), 1 (gleiche FDG-Aufnahme wie in Lebergewebe, grenzwertig), 2 (höhere FDG-Aufnahme als in Lebergewebe, wahrscheinlich bösartig), 3 (deutlich höhere FDG-Aufnahme als in Lebergewebe, bösartig).</p> <p><b>MRT</b> (Sigma, GE Healthcare, USA) des Beckens mit 1,5 T-System, T1- und T2-gewichtet. Schichtdicke: 6 mm, Bildfeld (FOV): 300 x 300 mm. Bewertung durch 2 Bewerter ohne Kenntnis der klinischen Daten auf einer vierstufigen Skala: 0 (geringe Signalintensität in T1 und T2, gutartig), 1 (geringe Signalintensität in T1 und hohe Signalintensität in T2, grenzwertig), 2 (hohe Signalintensität in T1 und geringe Signalintensität in T2, wahrscheinlich bösartig), 3 (hohe Signalintensität in T1 und T2, bösartig).</p> <p><b>Gemeinsame Auswertung basierend auf MRT- und PET-Bewertung</b> (Punktzahl 0-1: gutartig; 2-3: grenzwertig; 4-5: wahrscheinlich bösartig; 6: bösartig)</p>	Histologische Ergebnisse der operativ entfernten Tumoren durch 1 Pathologen nach WHO-Klassifikation [130].

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Fortsetzung)

Studie	Indextest/s	Referenztest
Yoshida 2011	<p><b>PET</b> (Advance, GE Healthcare, USA) 50 Minuten nach i.v.-Injektion von ca. 185 MBq FDG bzw. FES. 16 Minuten Bildaufnahme in 7 Positionen, Kopf bis Leiste. Berechnung eines semiquantitativen Bildes (dosis- und gewichtskorrigiert).</p> <p>Bestimmung des durchschnittlichen SUV für FDG- und FES-PET innerhalb einer zirkulären „region of interest“ von 8 mm Durchmesser unter Zuhilfenahme von MRT-Aufnahmen.</p> <p>Keine Angaben zu den Befundern.</p>	Histologische Ergebnisse der operativ entfernten Tumoren durch 1 Pathologen nach WHO-Klassifikation [130].
<b>Knochen- und Weichteiltumoren, gemischt</b>		
Yanagawa 2003	<p><b>PET</b> (SET 2400W, Shimazu Co., Kyoto, Japan) 5 Minuten nach i. v.-Injektion von ca. 79 MBq/kg [<sup>11</sup>C]-Cholin bzw. 50 Minuten nach i. v.-Injektion von ca. 45 MBq/kg FDG. Aufnahmezeit 8 Minuten pro Position, 12 Positionen pro Patient. Schichtdicke: 3,125 mm.</p> <p>Visuelle Bildauswertung prospektiv durch 2 erfahrende Nuklearmediziner sowie 1 orthopädischen Chirurgen im Konsens anhand eines Bildausdrucks.</p> <p>Bestimmung des durchschnittlichen SUV im Umkreis von 1 cm um die maximale FDG- bzw. [<sup>11</sup>C]-Cholin-Aufnahme jeder Läsion durch 1 Nuklearmediziner unter Zuhilfenahme von CT- und MRT-Aufnahmen.</p>	Histologische Ergebnisse nach Operation. Bei 1 Patientin mit 3 Weichteil-Läsionen wurde eine dieser Läsionen biopsiert, die anderen beiden Läsionen anhand von MRT und Röntgenaufnahmen diagnostiziert.
<p>a: Der Publikation konnte keine genauere Angabe entnommen werden: „The 15th case was diagnosed as benign on the follow up of at least 6 month.“ (S. 480).</p> <p>BGO = Bismutgermanat; CT = Computertomographie; FD = fraktale Dimension; FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; FES = 16α-[<sup>18</sup>F]-Fluor-17β-Östradiol; FLT = [<sup>18</sup>F]-Fluor-Thymidin; FNCLCC = Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer; FOV = field of view; GE = General Electric; i. v. = intravenös; KG = Körpergewicht; ki = FDG-Einflusskonstante; kV = Kilovolt; mAs = Milliampere Sekunde; MBq = Megabequerel; mCi = Millicurie; MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positronenemissionstomographie; s = Sekunde; SUV = Standardized Uptake Value; SUVmax = maximaler SUV einer Läsion; SUVmean = durchschnittlicher SUV in einer manuell definierten „region of interest“ einer Läsion; T = Tesla; TBR = Tumor to normal background activity ratio; T/M = durchschnittlicher SUV in der Läsion/durchschnittlicher SUV im Muskel (average tumour SUV/muscle SUV ratio); UICC = Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer); USA = Vereinigte Staaten von Amerika; VB = vaskulärer Anteil; WHO = Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)</p>		

Tabelle 11: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW; Median; Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
<b>Knochentumoren</b>					
Aoki 2001	52 mit Knochenläsionen.	52 (28/24)	35,9; k. A.; 12–83	<u>Tumorpathologie:</u> 19 bösartig: 7 Chondrosarkome, 6 Osteosarkome, 2 Ewingsarkome, 4 maligne Lymphome; 33 gutartig: 1 Hämangiom, 2 Osteochondrome, 2 Osteoid-Osteome, 4 Enchondrome, 5 Knochenzysten, 6 fibröse Dysplasien, 3 NOF, 1 Histiozytose X, 1 Sarkoidose, 3 Chondroblastome, 5 GCT. <u>Lokalisation:</u> k. A. <u>Tumorgrad der 19 Knochensarkome:</u> k. A.	Kein Patient erhielt eine spezifische antineoplastische Behandlung vor PET-Bildgebung.
Feldman 2005	29 mit Verdacht auf primären Knorpeltumor.	29 (9/20)	48,0 <sup>a</sup> ; 46; 12–85 <sup>b</sup>	<u>Tumorpathologie:</u> 11 bösartig: 11 Chondrosarkome; 18 gutartig: 11 Enchondrome, 7 Osteochondrome. <u>Lokalisation:</u> k. A. <u>Tumorgrad der 11 Knorpelsarkome:</u> k. A.	k. A.
Schulte 2000	202 mit Verdacht auf primären Knochen-tumor.	202 (127/75)	k. A.; 28; 1–78	<u>Tumorpathologie:</u> 115 bösartig: 44 Osteosarkome, 14 Ewingsarkome, 14 Chondrosarkome, 6 MFH, 4 Angiosarkome, 2 Leiomyosarkome, 2 sonstige Sarkome, 5 Chordome, 12 Knochenmetastasen, 6 maligne Lymphome, 6 multiple Myelome; 87 gutartig: 5 GCT, 9 Chondrome, 8 Osteochondrome, 4 fibröse Dysplasien, 6 NOF, 2 desmoplastische Fibrome, 2 Chondroblastome, 2 osteoide Osteome, 1 chondromyxoides Fibrom, 1 osteofibröse Dysplasie, 2 eosinophile Granulome, 1 parathyroide Osteopathie, 11 Osteomyelitis, 9 sonstige tumorartige Läsionen.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Fortsetzung)

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW; Median; Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
<b>Knochentumoren</b>					
Schulte 2000 (Fortsetzung)				<u>Lokalisation:</u> 56 Oberschenkelknochen, 48 Becken, 32 Oberarmknochen, 30 Schien- oder Wadenbein, 25 Brust, 6 Wirbelsäule, 3 Elle oder Speiche, 2 Fuß. <u>Tumorgrad der 91 Knochensarkome:</u> 70 hochgradige Sarkome, 21 niedriggradige Sarkome	
Strobel 2008	50 mit Verdacht auf primären Knochen-tumor.	50 (29/21)	36,9; k. A.; 11–72	<u>Tumorpathologie:</u> 33 bösartig: 7 Osteosarkome, 4 Ewingsarkome, 4 Chondrosarkome, 3 Leiomyo-sarkome, 6 maligne Lymphome, 3 Metastasen, 1 Melanom, 1 Chordom, 1 malignes Hämangio-endothelium, 1 eosinophiles Granulom, 1 MPNST, 1 neuroendokriner Tumor; 17 gutartig: 1 phosphaturischer mesenchymaler Tumor, 1 Osteochondrom, 1 Chondroblastom, 1 aneurysmatische Knochen-zyste, 1 Hämangiom, 1 Enchondrom, 4 fibröse Dysplasien, 2 Osteomyelitis, 1 Insertionstendino-pathie, 1 Stressfraktur, 1 postoperativer Defekt, 1 fibröser kortikaler Defekt, 1 Knocheninfarkt. <u>Lokalisation:</u> k. A. <u>Tumorgrad der 33 Knochensarkome:</u> k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Fortsetzung)

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW; Median; Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
<b>Knochentumoren</b>					
Wu 2001	40 mit klinischem bzw. radiologischem Verdacht einer Raumforderung im Knochen.	40 (29/11)	35,8; k. A.; 12–70	<u>Tumorpathologie:</u> 21 bösartig: 6 Osteosarkome, 6 Ewingsarkome, 2 Plasmazytome, 3 bösartige GCT, 1 MFH, 1 malignes Hämangioendotheliom, 2 Metastasen; 19 gutartig: 3 Enchondrome, 1 Osteochondrom, 1 GCT, 1 NOF, 1 Knochenzyste, 1 Ganglion, 1 ossifizierende Myositis, 1 chronische Osteomyelitis, 1 eosinophiles Granulom, 1 fibröse Dysplasie, 1 Infektion. <u>Lokalisation:</u> k. A. <u>Tumorgrad der 21 Knochensarkome:</u> k. A.	k. A.
<b>Weichteiltumoren</b>					
Aoki 2003	114 mit Raumforderungen des Weichteilgewebes.	114 (47/67)	48,5; k. A.; 12–83	<u>Tumorpathologie:</u> 34 bösartig: 3 Synovialsarkome, 8 Liposarkome, 5 Metastasen, 10 MFH, 1 Dermato-fibrosarkom, 1 Hämangioperizytom, 1 alveoläres Weichteilsarkom, 1 multiples Myelom, 1 Klarzell-sarkom, 1 malignes Schwannom, 1 Weichteil-Osteosarkom, 1 malignes Lymphom; 80 gutartig: 15 Lipome, 15 Hämangiome, 19 Schwannome, 7 desmoide Tumoren, 3 Sarkoidosen, 5 GCT der Sehnscheide, 2 Ganglien, 1 ektopische Kalzifizierung, 2 Abszesse, 1 Fibrolipom, 2 Neurofibrome, 1 Panniculitis, 1 Phlebitis, 1 Myxom, 1 Myositis, 1 organisiertes Hämatom, 1 Fibrom der Sehnscheide, 1 kalzifizierendes Epitheliom, 1 Elastofibrom. <u>Lokalisation:</u> k. A. <u>Tumorgrad der 34 Knochensarkome:</u> k. A.	Kein Patient erhielt eine spezifische antineoplastische Behandlung vor PET-Bildgebung.

(Fortsetzung)



Tabelle 11: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Fortsetzung)

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW; Median; Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
<b>Weichteiltumoren</b>					
Okazumi 2009	46 <sup>c</sup> mit Verdacht auf einen primären Weichteiltumor.	k. A.	k. A.	<u>Tumorpathologie:</u> 32 bösartig: 14 Liposarkome, 7 MFH, 4 Leiomyosarkome, 2 Hämangiosarkome, 2 Chondrosarkome, 2 Synovialsarkome, 1 bösartiges Schwannom; 14 gutartig: 6 Lipome, 4 Hämangiome, 2 Schwannome, 1 Ganglioneurom, 1 Entzündung. <u>Lokalisation</u> <sup>d</sup> : 69 Extremitäten, 40 Abdomen, 8 Brustraum. <u>Tumorgrad der Knochensarkome:</u> k. A.	Keine Chemotherapie.
Schwarzbach 2000	22 <sup>e</sup> mit Verdacht auf einen primären Weichteiltumor.	50 (26/24)	k. A.; 54 <sup>f</sup> ; 16–78 <sup>e</sup>	<u>Tumorpathologie:</u> 11 bösartig: 7 Liposarkome, 2 Leiomyosarkome, 1 Synovialsarkom, 1 Fibrosarkom; 8 gutartig: 2 Lipome, 1 Leiomyom, 1 Ganglion, 1 Neuroepitheliom, 1 Ganglioneurom, 1 Hämangioendotheliom, 1 Entzündung. <u>Lokalisation</u> <sup>f</sup> : 61 % Extremitäten, 22 % Retroperitoneum, 13 % Abdomen, 4 % Rumpf. <u>Tumorgrad der 11 Weichteilsarkome:</u> 9 hochgradige Sarkome, 1 mittelgradiges Sarkom, 1 niedriggradiges Sarkom	Keine Chemo- oder Strahlentherapie in den 6 Monaten vor PET.
Yamane 2012	15 mit Verdacht auf ein Sarkom der glatten Gebärmuttermuskulatur.	15 (0/15)	k. A.; 44; 26–65	<u>Tumorpathologie:</u> 5 bösartig: 3 Leiomyosarkome, 1 adenosqmöses Karzinom, 1 endometriales Karzinosarkom; 10 gutartig: 10 Leiomyome <u>Lokalisation:</u> Gebärmuttermuskulatur <u>Tumorgrad der 5 bösartigen Tumoren der glatten Gebärmuttermuskulatur:</u> k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Fortsetzung)

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW; Median; Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
<b>Weichteiltumoren</b>					
Yoshida 2008	84 mit Verdacht auf ein Sarkom der glatten Gebärmuttermuskulatur.	70 <sup>g</sup> (0/70)	50,4 <sup>a, h</sup> ; k. A.; 28–77 <sup>h</sup>	<u>Tumorpathologie<sup>h</sup></u> : 15 bösartige Tumoren der glatten Gebärmuttermuskulatur: 10 Leiomyosarkome, 5 Raumforderungen unklarer Malignität; 55 gutartige Tumoren der glatten Gebärmuttermuskulatur: 26 unkomplizierte, 1 mitotische, 1 Zellvariante, 1 hämorrhagische Zellvariante, 20 myxoide, 1 atypische, 3 Lipoleiomyome, 2 unkomplizierte mit Adenomyose. <u>Lokalisation</u> : Gebärmuttermuskulatur <u>Tumorgrad der 15 bösartigen Tumoren der glatten Gebärmuttermuskulatur</u> : k. A.	k. A.
Yoshida 2011	76 mit Verdacht auf ein Sarkom der glatten Gebärmuttermuskulatur.	24 <sup>i</sup> (0/24)	51,3 <sup>j</sup> ; k. A.; 31–77 <sup>j</sup>	<u>Tumorpathologie<sup>i</sup></u> : 11 bösartig: 6 Leiomyosarkome, 3 Karzinosarkome, 2 niedriggradige Stromatosis des Endometriums; 13 gutartig: 13 Leiomyome (4 typische, 4 Leiomyome mit Adenomyose, 3 myxoide, 2 hämorrhagische Zellvarianten) <u>Lokalisation</u> : Gebärmuttermuskulatur <u>Tumorgrad der 11 bösartigen Tumoren der glatten Gebärmuttermuskulatur</u> : k. A.	Keine hormonelle Vorbehandlung, keine weiteren Angaben.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Fortsetzung)

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW; Median; Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
<b>Knochen- und Weichteiltumoren, gemischt</b>					
Yanagawa 2003	31 mit muskuloskeletalen Tumoren und tumorartigen Läsionen.	31 (19/12) <sup>k</sup>	45,1 <sup>a</sup> ; 47,0 <sup>a</sup> ; 11–83	<p>33 Läsionen: 10 Knochtumoren, 23 Weichteiltumoren</p> <p><u>Tumorpathologie:</u> 13 bösartig: 3 MFH; 2 metastatische Knochtumoren; 5 Osteosarkome; 1 Synovialsarkom; 2 Liposarkome; 20 gutartig: 1 SAPHO; 3 Schwannome<sup>l</sup>; 1 pigmentierte villonoduläre Synovitis; 1 desmoider Tumor; 1 aseptische Nekrose; 1 tuberkulöses Granulom; 3 Hämangiome; 1 NOF; 1 Granulom; 3 Lipome; 1 Sarkoidose; 1 GCT der Sehnenscheide.</p> <p><u>Lokalisation:</u> 9 Oberschenkel, 2 Oberarm, 5 Oberschenkelknochen, 2 Schienbein, 4 Unterarm, 1 Leiste, 2 Kniekehle, 1 Ferse, 3 Gesäß, 3 Unterschenkel, 1 Mittelfinger.</p> <p><u>Tumorgrad der 13 Knochen- und Weichteilsarkome:</u> k. A.</p>	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Fortsetzung)

a: Wert(e) wurde(n) berechnet.

b: Hier wurden die Angaben aus Tabelle 1 der Studie übernommen (unter „Case material“ wird die Spannweite mit 11–85 Jahre angegeben). Die Altersangaben sind an vielen Stellen diskrepant (vergleiche Angaben in Tabelle 1 mit denen in den Abbildungen).

c: Insgesamt wurden 117 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Zur Primärdiagnostik wurden 46 Patienten eingeschlossen, zur Rezidivdiagnostik 71 Patienten (siehe Abschnitt 5.6).

d: Die Angaben beziehen sich auf die 117 in die Studie eingeschlossenen Patienten.

e: Insgesamt wurden 50 Patienten eingeschlossen, von denen 19 Patienten zur Bestimmung der diagnostischen Güte der Primärdiagnostik herangezogen wurden und 28 zur Bestimmung der diagnostischen Güte der Rezidiverkennung. Für die 3 übrigen Patienten lag keine Diagnose des Index- (n = 2) oder Referenztests (n = 1) vor. Einer dieser 3 Patienten (fehlender Referenztest) war mit Verdacht auf einen Primärtumor eingeschlossen worden. Bei den anderen beiden Patienten blieb unklar, ob diese mit Verdacht auf einen Primärtumor oder ein Rezidiv eingeschlossen wurden. In der vorliegenden Analyse wurden diese beiden Patienten der Population der Patienten mit Verdacht auf einen Primärtumor zugerechnet.

f: Die Angaben beziehen sich auf die 50 in die Studie eingeschlossenen Patienten.

g: 84 Patientinnen wurden rekrutiert. 14 Patientinnen wurden ausgeschlossen (auffällige Zytologie des Endometriums, keine Operation durchgeführt oder keine Bildung innerhalb von 2 Wochen vor Operation).

h: Die Angaben beziehen sich auf die 70 analysierten Patientinnen.

i: 76 Patientinnen wurden rekrutiert. Bei 36 Patientinnen mit unklarer bzw. positiver FDG-PET wurde eine FES-PET durchgeführt. Von diesen 36 Patientinnen wurden 12 ausgeschlossen (auffällige Zytologie des Endometriums, keine Operation durchgeführt, Hormonersatz-Therapie durchgeführt oder FES-PET nicht innerhalb von 2 Wochen vor Operation).

j: Die Angaben beziehen sich auf die 24 analysierten Patientinnen.

k: Im Text (S. 176, „Patients“) geben die Autoren an, 12 Männer und 19 Frauen eingeschlossen zu haben. Aus Tabelle 1 der Studie geht jedoch hervor, dass 19 Männer und 12 Frauen eingeschlossen wurden.

l: Eine 51-jährige Patientin hatte 3 gutartige Schwannome (Tabelle 1 der Studie).

FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; FES = 16α-[<sup>18</sup>F]-Fluor-17β-Östradiol; FLT = [<sup>18</sup>F]-Fluor-Thymidin; GCT = giant cell tumor (deutsch: Riesenzelltumor);

k. A. = keine Angabe(n); m = männlich; MHF = malignes fibröses Histiozytom; MPNST = maligner peripherer Nervenscheidentumor; MW = Mittelwert; n = Anzahl; NOF = nicht-ossifizierendes Fibrom; PET = Positronenemissionstomographie; SAPHO = Synovitis-Akne-Pustulosis-Hyperostosis-Osteitis-Syndrom; w = weiblich

### 5.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials

Neun der 12 eingeschlossenen Studien wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Die methodischen Charakteristika dieser Studien werden in Tabelle 12 zusammenfassend dargestellt.

#### **Knochentumoren**

Drei der 5 Studien zu Knochentumoren wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet: **Feldman 2005**, **Strobel 2008** und **Wu 2001**. Bei allen 3 Studien fehlten Angaben dazu, ob die Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen des Indextests verblindet waren. Bei **Feldman 2005** fehlten Angaben zur Dauer und zur eingesetzten Bildgebung der Nachbeobachtung (der alternative Referenztest) der 3 nicht operierten Patienten, wodurch eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann (differenzielle Verifikation, Inkorporationsbias). Bei **Strobel 2008** ist zudem wahrscheinlich, dass der Vergleichsindextest konventionelles Röntgen die Beurteilung des Referenztests beeinflusst hat. Bei **Wu 2001** fehlt in sämtlichen Analysen ein Teil der eingeschlossenen Patienten, da nicht für alle Patienten alle FDG-PET-Parameter erhoben wurden. Bei dieser Arbeit ist weiter zu bemängeln, dass die verwendeten Trennwerte für die verschiedenen FDG-PET-Parameter anhand von ROC-Analysen, also ergebnisgesteuert, bestimmt wurden, die teilweise nicht vollständig in der Publikation veröffentlicht worden sind.

Zwei der 5 Studien zu Knochentumoren wurden mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet: **Aoki 2001** und **Schulte 2000**. In beiden Studien lagen für alle Patienten Ergebnisse eines angemessenen Referenztests vor. Bei Aoki 2001 blieb allerdings unklar, ob die Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen des Indextests verblindet waren. Bei Schulte 2000 blieb unklar, ob die Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen des Indextests verblindet waren und ob der Trennwert ( $TBR > 3$ ) zur Unterscheidung von gut- und bösartigen Tumoren prospektiv festgelegt worden war.

#### **Weichteiltumoren**

Fünf der 6 Studien zu Weichteiltumoren wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet: **Okazumi 2009**, **Schwarzbach 2000**, **Yamane 2012**, **Yoshida 2008** und **Yoshida 2008**.

Bei **Okazumi 2009** erfolgten die Auswertungen der verschiedenen PET-Parameter und deren Kombination mithilfe einer Diskriminanzanalyse in Abhängigkeit der Studiendaten, also ergebnisgesteuert. In **Schwarzbach 2000** fehlen die Daten von 3<sup>3</sup> der 22 Patienten. Zudem wurde der Trennwert für den Indextest nicht angegeben, sodass unklar blieb, ob dieser prospektiv festgelegt worden war.

In **Yamane 2012** wurden die verwendeten Trennwerte für FDG- und FLT-PET anhand von ROC-Analysen, also ergebnisgesteuert, bestimmt, die nicht vollständig in der Publikation veröffentlicht wurden.

In **Yoshida 2008** wurden die wesentlichen Aspekte berichtet, die zur Einschätzung der Studienqualität erforderlich sind, und diese sind angemessen. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial dieser Studie insgesamt als hoch eingestuft, da die Daten von 14 der 84 eingeschlossenen Patientinnen aufgrund 3 verschiedener Ausschlussgründe nicht berichtet wurden. Diese Ausschlussgründe waren: Es bestand eine auffällige Zytologie des Endometriums (also ein Verdacht auf ein Karzinom, nicht aber ein Sarkom), es wurde keine Operation durchgeführt oder die Bildgebung wurde nicht innerhalb von 2 Wochen vor Operation durchgeführt. Der erstgenannte Ausschlussgrund ist nachvollziehbar, da die Studie die diagnostische Güte der PET bei Patientinnen mit Sarkomen, nicht aber Karzinomen untersuchen wollte. Bezüglich der anderen beiden Ausschlussgründe jedoch kann ein Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da unklar ist, aus welchen Gründen eine Operation nicht durchgeführt wurde bzw. die Bildgebung nicht innerhalb von 2 Wochen vor der Operation durchgeführt werden konnte.

In **Yoshida 2011** wurden die verwendeten Trennwerte für FDG- und FES-PET anhand von ROC-Analysen, also ergebnisgesteuert, bestimmt, die nicht vollständig in der Publikation veröffentlicht wurden. Zudem wurden die Daten von 12 der 36 Patientinnen, bei denen sowohl eine FDG-PET als auch eine FES-PET durchgeführt wurde, aufgrund 4 verschiedener Ausschlussgründe nicht berichtet. Diese Ausschlussgründe waren: Es bestand eine auffällige Zytologie des Endometriums (also ein Verdacht auf ein Karzinom, nicht aber ein Sarkom), es wurde auf Wunsch des Patienten keine Operation durchgeführt, es wurde eine Hormonersatztherapie durchgeführt oder die Bildgebung wurde nicht innerhalb von 2 Wochen vor Operation durchgeführt. Der erstgenannte Ausschlussgrund ist nachvollziehbar, da die Studie die diagnostische Güte der PET bei Patientinnen mit Sarkomen, nicht aber Karzinomen untersuchen wollte. Auch der Ausschluss von Patientinnen, die mit einer Hormonersatztherapie behandelt wurden, ist nachvollziehbar, da der Tumor einer Patientin,

---

<sup>3</sup> Insgesamt wurden 50 Patienten eingeschlossen, von denen 19 Patienten zur Bestimmung der diagnostischen Güte der Primärdiagnostik herangezogen wurden und 28 zur Bestimmung der diagnostischen Güte der Rezidiverkennung. Für die 3 übrigen Patienten lag keine Diagnose des Index- (n = 2) oder Referenztests (n = 1) vor. Einer dieser 3 Patienten (fehlender Referenztest) war mit Verdacht auf einen Primärtumor eingeschlossen wurden. Bei den anderen beiden Patienten blieb unklar, ob diese mit Verdacht auf einen Primärtumor oder ein Rezidiv eingeschlossen wurden. In der vorliegenden Analyse wurden diese beiden Patienten der Population der Patienten mit Verdacht auf einen Primärtumor zugerechnet.

die mit Östrogen behandelt wird, nicht ausreichend FES ( $16\alpha$ - $^{18}\text{F}$ -Fluor- $17\beta$ -Östradiol) aufnehmen kann, um eine zuverlässige FES-PET-Bildgebung zu ermöglichen. Bezüglich der 2 anderen Ausschlussgründe jedoch kann ein Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da unklar ist, aus welchen Gründen eine Operation nicht durchgeführt wurde bzw. die Bildgebung nicht innerhalb von 2 Wochen vor der Operation durchgeführt werden konnte.

Eine der 6 Studien zu Weichteiltumoren wurde mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet: **Aoki 2003**. In dieser Studie blieb allerdings unklar, ob die Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen des Indextests verblindet waren. Die Autoren verwendeten 5 verschiedene Trennwerte für den Indextest zur Berechnung der diagnostischen Güte, die nicht prospektiv festgelegt wurden. Allerdings mindert dieser Aspekt nicht die Qualität der Studie, da die Autoren die verschiedenen Trennwerte lediglich verwendet haben, um zu verdeutlichen, dass es keinen Trennwert für die FDG-PET gibt, mit dem die bösartigen eindeutig von den gutartigen Weichteiltumoren unterschieden werden können.

### **Knochen- und Weichteiltumoren**

In **Yanagawa 2003** wurde nicht berichtet, ob die Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen des Indextests verblindet waren. Zudem wurden die verwendeten Trennwerte für FDG- und  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET anhand von ROC-Analysen, also ergebnisgesteuert, bestimmt, die nicht in der Publikation vollständig veröffentlicht wurden. Schließlich blieb unklar, ob Patienten nachträglich ausgeschlossen wurden. Daher wurde das Verzerrungspotenzial dieser Studie insgesamt als hoch eingestuft.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Primärstudien

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
<b>Knochentumoren</b>											
Aoki 2001	+	?	+	+	+	+	?	+	+	?	niedrig
Feldman 2005	+	?	+	+	-	?	?	+	+	?	hoch
Schulte 2000	+	+	+	+	+	+	?	+	?	+	niedrig
Strobel 2008	+	?	+	+	- <sup>a</sup>	?	? <sup>b</sup>	+	+	?	hoch
Wu 2001	+	?	+	+	+	+	?	-	-	?	hoch
<b>Weichteiltumoren</b>											
Aoki 2003	+	?	+	+	+	+	?	+	+	?	niedrig
Okazumi 2009	+	?	+	+	+	+	?	+	-	?	hoch
Schwarzbach 2000	+	?	+	+	+	+	?	-	?	?	hoch
Yamane 2012	+	?	+	+	- <sup>a</sup>	+	+	+	-	?	hoch
Yoshida 2008	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	hoch
Yoshida 2011	+	+	+	+	+	+	?	-	-	+	hoch
<b>Knochen- und Weichteiltumoren, gemischt</b>											
Yanagawa 2003	+	?	+	+	+	+	?	?	+/- <sup>c</sup>	?	hoch
<p>a: In dieser Studie wurden zwar 2 verschiedene Referenztests verwendet, allerdings stellt eine Nachbeobachtung – sofern diese adäquat lang ist – einen ausreichend validen Test dar. In der Gesamtbewertung des Verzerrungspotenzials fiel das Item F5 daher nicht ins Gewicht.</p> <p>b: Zwar wird in der klinischen Praxis zur Beurteilung der Histologie üblicherweise das Röntgenbild herangezogen, sodass die Ergebnisse des Indextests „konventionelles Röntgen“ potenziell hoch verzerrt sind. Jedoch konnte der Publikation nicht eindeutig entnommen werden, ob dies auch in dieser Studie der Fall war.</p> <p>c: „+“ bezüglich der visuellen Beurteilung; „-“ bezüglich der SUV-Auswertung, da der Trennwert für den SUV anhand von ROC-Analysen, also ergebnisgesteuert, bestimmt wurde, die nicht vollständig in der Publikation veröffentlicht wurden.</p> <p>+ = Kriterium erfüllt; - = Kriterium nicht erfüllt; ? = unklar</p> <p><b>F1:</b> Beschreibung des Referenztests, <b>F2:</b> Zeitspanne zwischen dem Index- und Referenztest, <b>F3:</b> Interdependenz der Tests, <b>F4:</b> partielle Verifikation, <b>F5:</b> differenzielle Verifikation, <b>F6:</b> Incorporation Bias, <b>F7:</b> Verblindung bei Interpretation der Testergebnisse, <b>F8:</b> Intention-to-Diagnose-/Intention-to-Screen-Analyse, <b>F9:</b> ergebnisunabhängige Berichterstattung, <b>F10:</b> sonstige Aspekte</p> <p>CT = Computertomographie; PET = Positronenemissionstomographie; ROC = Receiver Operating Characteristic; SUV = Standardized Uptake Value</p>											

### 5.3.3 Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Für 4 der eingeschlossenen Studien fanden sich keine Indizien für eine Nichtübertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, bei den anderen 8 Studien gab es verschiedene Indizien für eine eingeschränkte Übertragbarkeit (siehe Tabelle 13).



### **Knochentumoren**

In den Studien **Aoki 2001** und **Feldman 2005** fanden sich keine Indizien auf eine eingeschränkte Übertragbarkeit. In den Studien **Schulte 2000** und **Strobel 2008** könnte die Übertragbarkeit dadurch vermindert sein, dass die Bewertung der FDG-PET ohne Berücksichtigung der klinischen Angaben erfolgte, was nicht der klinischen Alltagssituation entspricht. Die Übertragbarkeit der Studie **Wu 2001** könnte dadurch vermindert sein, dass die Auswertung des Indextests (dynamische PET) überdurchschnittlich viel Erfahrung erfordert [131].

### **Weichteiltumoren**

In den Studien **Aoki 2003** und **Yamane 2012** fanden sich keine Indizien auf eine eingeschränkte Übertragbarkeit.

Die Übertragbarkeit der Studie **Okazumi 2009** könnte dadurch vermindert sein, dass die Auswertung des Indextests (dynamische PET) überdurchschnittlich viel Erfahrung erfordert [131]. Die Übertragbarkeit von **Schwarzbach 2000** könnte zusätzlich dadurch vermindert sein, dass die Bewertung der FDG-PET ohne Berücksichtigung anderer klinischer Angaben erfolgte, was nicht der klinischen Alltagssituation entspricht. In beiden Studien wurden für die verschiedenen Parameter des Indextests keine Trennwerte angegeben, sodass unklar bleibt, ob die Ergebnisse übertragbar sind.

Die Übertragbarkeit von **Yoshida 2008** und **Yoshida 2011** könnte dadurch eingeschränkt sein, dass die Bewerter des Index- und Referenztests gegenüber den klinischen Angaben zu den Patientinnen verblindet waren, was nicht der klinischen Alltagssituation entspricht.

### **Knochen- und Weichteiltumoren**

Die Übertragbarkeit von **Yanagawa 2003** könnte dadurch eingeschränkt sein, dass die Auswertung der PET durch 2 erfahrene Nuklearmediziner sowie einen orthopädischen Chirurgen im Konsens erfolgte, was mit großer Wahrscheinlichkeit nicht der klinischen Alltagssituation entspricht.

Tabelle 13: Indizien für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudien

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
<b>Knochentumoren</b>								
Aoki 2001	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Feldman 2005	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Schulte 2000	-	-	-	+	-	-	-	Indizien für Nichtübertragbarkeit
Strobel 2008	-	-	-	+	-	-	-	Indizien für Nichtübertragbarkeit
Wu 2001	-	-	-	-	-	+	-	Indizien für Nichtübertragbarkeit
<b>Weichteiltumoren</b>								
Aoki 2003	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Okazumi 2009	-	?	-	-	-	+	-	Indizien für Nichtübertragbarkeit
Schwarzbach 2000	-	?	-	+	-	-	-	Indizien für Nichtübertragbarkeit
Yamane 2012	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Yoshida 2008	-	-	-	+	-	-	-	Indizien für Nichtübertragbarkeit
Yoshida 2011	-	-	-	+	-	-	-	Indizien für Nichtübertragbarkeit
<b>Knochen- und Weichteiltumoren, gemischt</b>								
Yanagawa 2003	-	-	-	-	-	+	-	Indizien für Nichtübertragbarkeit
+ = konkrete Indizien für eine Nichtübertragbarkeit liegen vor; - = keine Indizien für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden); ? = unklar								
<b>F1:</b> Repräsentativität Patientenspektrum, <b>F2:</b> Übertragbarkeit Index- und Referenztest, <b>F3:</b> übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation, <b>F4:</b> übertragbare Hintergrundinformation, <b>F5:</b> technologische Entwicklung, <b>F6:</b> Untersucherqualifikation, <b>F7:</b> Qualität der Geräte								

### 5.3.4 Ergebnisse zur diagnostischen Güte

In Tabelle 14 sind die Ergebnisse zur diagnostischen Güte der eingeschlossenen Primärstudien dargestellt. Neben den jeweiligen Schätzern sind auch die Konfidenzintervalle angegeben.

Tabelle 14: Ergebnisse der Studien zur Primärdiagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren

Studie	n/N	Indextest	Trennwert	Referenztest	Trennwert	RP	FN	FP	RN	Sensitivität % [95 %-KI] <sup>a,b</sup>	Spezifität % [95 %-KI] <sup>a,b</sup>
<b>Knochentumoren</b>											
Aoki 2001	52/52	FDG-PET	SUV <sub>peak</sub> ≥ 2,0 (+)	Histologische Ergebnisse	k. A.	15	4	14	19	78,9 [54,4;93,9]	57,6 [39,2;74,5]
Feldman 2005	29/29	FDG-PET	SUV <sub>max</sub> > 2,0 (+)	Histologische Ergebnisse und Nachbeobachtung	k. A.	10	1	0	18	90,9 [58,7;99,8]	100 [81,5;100]
Schulte 2000	202/202	FDG-PET	TBR > 3,0 (+)	Histologische Ergebnisse nach Biopsie	k. A.	107 <sup>a</sup>	8	29	58 <sup>a</sup>	93,0 [86,8;96,9]	66,7 [55,7;76,4]
Strobel 2008	50/50	FDG-PET	SUV <sub>max</sub> ≥ 2,5 (+)	Histologische Ergebnisse und Nachbeobachtung	k. A.	28 <sup>a</sup>	5 <sup>a</sup>	11 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>	84,8 [68,1;94,9]	35,3 [14,2;61,7]
		Röntgen	Lodwick-Kriterien			28 <sup>a</sup>	5 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>	11 <sup>a</sup>	84,8 [68,1;94,9]	64,7 [38,3;85,8]
		FDG-PET/CT <sup>c</sup>	SUV <sub>max</sub> ≥ 2,5 (+) und Lodwick-Kriterien <sup>d</sup>			30 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>	13 <sup>a</sup>	90,9 [75,7;98,1]	76,5 [50,1;93,2]

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse der Studien zur Primärdiagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren (Fortsetzung)

Studie	n/N	Indextest	Trennwert	Referenztest	Trennwert	RP	FN	FP	RN	Sensitivität % [95 %-KI] <sup>a,b</sup>	Spezifität % [95 %-KI] <sup>a,b</sup>
<b>Knochentumoren</b>											
Wu 2001	37 <sup>e</sup> /40	FDG-PET	SUVmean $\geq$ 1,8 (+)	Histologische Ergebnisse	k. A.	17 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>	85,0 [62,1;96,8]	82,4 [56,6;96,2]
	33 <sup>f</sup> /40		SUVmax $\geq$ 3,0 (+)			15 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	12 <sup>a</sup>	83,3 <sup>a,f</sup> [58,6;96,4]	80,0 [51,9;95,7]
	31 <sup>g</sup> /40		SUVmean 60/30 min $\geq$ 1,1 (+)			15 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>	9 <sup>a</sup>	93,8 [69,8;99,8]	60,0 [32,3;83,7]
	31 <sup>h</sup> /40		SUVmax 60/30 min $\geq$ 1,14 (+)			14 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>	9 <sup>a</sup>	87,5 [61,7; 98,4]	60,0 [32,3;83,7]
	31 <sup>e,g</sup> /40		SUVmean $\geq$ 1,8 (+) und SUVmean 60/30 min $\geq$ 1,1 (+)			13 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>	81,3 [54,4;96,0]	93,3 [68,1;99,8]
	35 <sup>e</sup> /40		T/M $\geq$ 3,5 (+)			14 <sup>a</sup>	5 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>	12 <sup>a</sup>	73,7 [48,8;90,9]	75,0 [47,6;92,7]
	31 <sup>h</sup> /40		MRFDG $\geq$ 9,0 $\mu\text{mol min}^{-1} 100 \text{ g}^{-1}$ (+)			14 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	13 <sup>a</sup>	82,4 [56,6;96,2]	92,9 [66,1;99,8]
<b>Weichteiltumoren</b>											
Aoki 2003	114/114	FDG-PET	SUVpeak $\geq$ 2,0 (+)	Histologische Ergebnisse	k. A.	24	10	23	57	70,6 [52,5;84,9]	71,3 [60,0;80,8]
			SUVpeak $\geq$ 2,5 (+)			20	14	21	59	58,8 [40,7;75,4]	73,8 [62,7;83,0]
			SUVpeak $\geq$ 3,0 (+)			19	15	13	67	55,9 [37,9;72,8]	83,8 [73,8;91,1]
			SUVpeak $\geq$ 3,5 (+)			19	15	8	72	55,9 [37,9;72,8]	90,0 [81,2;95,6]
			SUVpeak $\geq$ 4,0 (+)			15	19	7	73	44,1 [27,2;62,1]	91,3 [82,8;96,4]

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse der Studien zur Primärdiagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren (Fortsetzung)

Studie	n/N	Indextest	Trennwert	Referenztest	Trennwert	RP	FN	FP	RN	Sensitivität % [95 %-KI] <sup>a,b</sup>	Spezifität % [95 %-KI] <sup>a,b</sup>
Okazumi 2009	46/46	FDG-PET	SUV: DA	Histo-logische Ergebnisse nach OP oder Biopsie	k. A.	14	18	2	12	43,8 [26,4;62,3]	85,7 [57,2;98,2]
			k1: DA			17	15	2	12	53,1 [34,7;70,9]	85,7 [57,2;98,2]
			ki: DA			14	18	3	11	43,8 [26,4;62,3]	78,6 [49,2;95,3]
			FD: DA			24	8	7	7	75,0 [56,6;88,5]	50,0 [23,0;77,0]
			SUV, k1: DA			20	12	1	13	62,5 [43,7;78,9]	92,9 [66,1;99,8]
			SUV, ki: DA			15	17	1	13	46,9 [29,1;65,3]	92,9 [66,1;99,8]
			SUV, FD: DA			17	15	2	12	53,1 [34,7;70,9]	85,7 [57,2;98,2]
Schwarz-bach 2000	19 <sup>i</sup> /22	FDG-PET	SUV: k. A. <sup>j</sup>	Histo-logische Ergebnisse nach OP oder Biopsie	k. A.	10	1	1	7	90,9 <sup>a</sup> [58,7;99,8]	87,5 <sup>a</sup> [47,3;99,7]
Yamane 2012	15/15	FDG-PET	SUV <sub>max</sub> ≥ 4,32	Histo-logische Ergebnisse nach OP oder Nachbeobachtung	k. A.	5	0	3	7	100 [47,8;100]	70 [34,8;93,3]
		FLT-PET	SUV <sub>max</sub> ≥ 2,07			5	0	1	9	100 [47,8;100]	90 [55,5;99,7]

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse der Studien zur Primärdiagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren (Fortsetzung)

Studie	n/N	Indextest	Trennwert	Referenztest	Trennwert	RP	FN	FP	RN	Sensitivität % [95 %-KI] <sup>a,b</sup>	Spezifität % [95 %-KI] <sup>a,b</sup>
Yoshida 2008	70 <sup>k</sup> /84	FDG-PET	visuelle Beurteilung: FDG-Aufnahme im Vergleich zu Lebergewebe: 0-1 (-), 2-3 (+)	Histologische Ergebnisse nach OP	k. A.	13	2	4	51	86,7 [59,5;98,3]	92,7 [82,4;98,0]
		MRT	Signalintensität 0-1 (-), 2-3 (+)			11	4	8	47	73,3 [44,9;92,2]	85,5 [73,3;93,5]
		FDG-PET + MRT	Kombinierte MRT und PET-Bewertungen: 0-3 (-), 4-6 (+)			14	1	4	51	93,3 [68,1;99,8]	92,7 [82,4;98,0]
Yoshida 2011	24 <sup>l</sup> /76	FDG-PET	SUV <sub>peak</sub> > 3,0	Histologische Ergebnisse nach OP	k. A.	-	-	-	-	-	-
		FES-PET	SUV <sub>peak</sub> < 2,5			-	-	-	-	-	-
		FDG- und FES-PET	SUV <sub>FDG/FES</sub> > 2,0			-	-	-	-	-	-
<b>Knochen- und Weichteiltumoren, gemischt</b>											
Yanagawa 2003	31/31	FDG-PET	SUV <sub>peak</sub> ≥ 3,3 (+)	Histologische Ergebnisse nach OP	k. A.	11	2	3 <sup>a,m</sup>	15 <sup>a,m</sup>	84,6 [54,6;98,1]	83,3 <sup>a,n</sup> [58,6;96,4]
			visuelle Beurteilung: FDG-Aufnahme mittel oder erhöht (+), keine oder niedrig (-)			13	0	15 <sup>a,m</sup>	3 <sup>a,m</sup>	100 [75,3;100]	16,7 <sup>a,n</sup> [3,6;41,4]
		[ <sup>11</sup> C]-Cholin-PET	SUV <sub>peak</sub> ≥ 2,7 (+)			12	1	2 <sup>a,m</sup>	16 <sup>a,m</sup>	92,3 [64,0;99,8]	88,9 <sup>a,n</sup> [65,3;98,6]
			visuelle Beurteilung: FDG-Aufnahme mittel oder erhöht (+), keine oder niedrig (-)			13	0	14 <sup>a,m</sup>	4 <sup>a,m</sup>	100 [75,3;100]	22,2 <sup>a,n</sup> [6,4;47,6]

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse der Studien zur Primärdiagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren (Fortsetzung)

<p>a: Eigene Berechnung.</p> <p>b: Keine bzw. ungenügende Angabe des 95 %-KI in der Publikation.</p> <p>c: PET- und CT-Bilder wurden zunächst unabhängig voneinander analysiert.</p> <p>d: Läsionen mit einem SUV &lt; 2,5 aber aggressivem Erscheinungsbild im CT wurden als bösartig bewertet; Läsionen mit einem SUV ≥ 2,5 aber gutartigem Erscheinungsbild im CT wurden als gutartig bewertet.</p> <p>e: 40 Patienten wurden eingeschlossen. Die Anzahl der in der Analyse einbezogenen Patienten variierte zwischen 31 und 37. Es wurden keine Gründe für die fehlenden Werte angegeben.</p> <p>f: In Tabelle 2 der Publikation wird die Sensitivität mit 84,2 % angegeben, dies passt jedoch nicht zu anderen Angaben in dieser Tabelle.</p> <p>g: Siehe Abb. 5 der Studie.</p> <p>h: 40 Patienten wurden eingeschlossen. Nur die Daten der 31 Patienten, die auf stabilen Eingabefunktionen („stable input function“) beruhen, wurden in die Patlak-Analyse eingeschlossen.</p> <p>i: Für 3 der 22 Patienten, die zur Primärdiagnostik eingeschlossen wurden, lag keine Diagnose des Index- (n = 2) oder Referenztests (n = 1) vor.</p> <p>j: es wurden keine Angaben dazu gemacht, wie der SUV ermittelt wurde, sodass nicht klar ist, ob es sich hier um SUVmean, SUVmax, SUVpeak oder einen weiteren SUV-Typ handelt.</p> <p>k: 84 Patientinnen wurden rekrutiert. 14 Patientinnen wurden ausgeschlossen (auffällige Zytologie des Endometriums, keine Operation durchgeführt oder keine Bildung innerhalb von 2 Wochen vor Operation).</p> <p>l: 76 Patientinnen wurden rekrutiert. Bei 36 Patientinnen mit unklarer bzw. positiver FDG-PET wurde eine FES-PET durchgeführt. Von diesen 36 Patientinnen wurden 12 ausgeschlossen (auffällige Zytologie des Endometriums, keine Operation, Hormonersatz-Therapie oder FES-PET nicht innerhalb von 2 Wochen vor Operation). Da somit die Daten von mehr als 30 % der 36 eingeschlossenen Patientinnen fehlen, wurden die Ergebnisse nicht dargestellt.</p> <p>m: In der Publikation wurden läsionsbasierte Angaben berichtet (1 Patient hatte 3 Läsionen). Aufgrund der Angaben im Text konnten jedoch patientenbasierte Vierfeldertafeln konstruiert werden. Dazu wurde der folgende Algorithmus verwendet: Sobald der PET-Befund einer der 3 Läsionen positiv war, wurde der PET-Befund für alle 3 Läsionen insgesamt als positiv gewertet.</p> <p>(+) = Einstufung eines Tumors als bösartig; (-) = Einstufung eines Tumors als gutartig; DA = Diskriminanzanalyse; CT = Computertomographie; FD = fraktale Dimension; FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; FES = 16α-[<sup>18</sup>F]-Fluor-17β-Östradiol; FLT = [<sup>18</sup>F]- Fluor-Thymidin; FN = falsch-negativ; FP = falsch-positiv; k1 = FDG-Transportkonstante (Blut → Gewebe); k. A. = keine Angabe(n); ki = FDG-Einflusskonstante; KI = Konfidenzintervall; MRFDG = metabolische Rate von FDG; MRT = Magnetresonanztomographie; n = Anzahl ausgewerteter Patienten; N = Anzahl eingeschlossener Patienten; OP = Operation; PET = Positronenemissionstomographie; RN = richtig-negativ; RP = richtig-positiv; SUV = Standardized Uptake Value; SUVmax = maximaler SUV einer Läsion; SUVmean = durchschnittlicher SUV in einer manuell definierten „region of interest“ einer Läsion; SUVpeak = durchschnittlicher SUV innerhalb einer zirkulären „region of interest“, welche die höchste Tracer-Aufnahme der Läsion beinhaltet; T/M = durchschnittlicher SUV in der Läsion/durchschnittlicher SUV im Muskel (average tumour SUV/muscle SUV ratio); TBR = Tumor to normal background activity ratio (Verhältnis der FDG-Aufnahme einer Läsion zur FDG-Aufnahme normalen Gewebes); VB = vaskulärer Anteil</p>
--

## **Direkte Vergleiche zwischen der PET bzw. PET/CT und anderen diagnostischen Verfahren**

Direkte Vergleiche zwischen der PET und anderen diagnostischen Verfahren wurden in 2 diagnostischen Studien, **Strobel 2008** und **Yoshida 2008**, beschrieben. Zur prognostischen Güte konnten keine Studien mit direkten Vergleichen zwischen der PET bzw. PET/CT und anderen diagnostischen Verfahren gefunden werden. Zudem wurden in 3 weiteren Studien, **Yanagawa 2003**, **Yamane 2012** und **Yoshida 2011**, direkte Vergleiche der FDG-PET mit PET-Untersuchungen mit anderen Tracern beschrieben. Die Werte für die Sensitivitäten und Spezifitäten sind Tabelle 14 zu entnehmen.

In **Strobel 2008** wurden bei 50 Patienten mit Knochentumoren 3 direkte Vergleiche untersucht (FDG-PET versus FDG-PET/CT, FDG-PET versus konventionelles Röntgen sowie FDG-PET/CT versus konventionelles Röntgen). Für alle 3 Verfahren (FDG-PET, FDG-PET/CT, konventionelles Röntgen) wurden für die Unterscheidung gut- und bösartiger Knochentumoren ähnlich hohe Werte für die Sensitivität ermittelt; die Spezifität der FDG-PET dagegen war deutlich niedriger als die von FDG-PET/CT und konventionellem Röntgen (siehe Tabelle 14). Die statistische Analyse mit dem Vorzeichen-Test zeigte, dass die diagnostische Güte der FDG-PET/CT statistisch signifikant höher war als die diagnostische Güte der FDG-PET allein (P-Wert  $p = 0,039$ , unadjustiert für multiples Testen). Dagegen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der diagnostischen Güte für die beiden Vergleiche FDG-PET bzw. FDG-PET/CT versus konventionelles Röntgen (P-Werte  $p = 0,63$  bzw.  $p = 0,18$ , unadjustiert für multiples Testen).

In **Yoshida 2008** wurden bei 70 Patientinnen mit Tumoren der glatten Gebärmuttermuskulatur 3 direkte Vergleiche untersucht (FDG-PET versus MRT, FDG-PET versus FDG-PET+MRT sowie FDG-PET+MRT versus MRT). Für alle 3 Verfahren (FDG-PET, MRT, FDG-PET+MRT) wurden für die Unterscheidung gut- und bösartiger Tumoren der glatten Gebärmuttermuskulatur ähnlich hohe Werte für Sensitivität und Spezifität ermittelt (unter Berücksichtigung der Konfidenzintervalle; siehe Tabelle 14). Das Ergebnis des statistischen Tests auf Unterschiede in der Area Under The Curve (AUC) war signifikant für den Vergleich FDG-PET+MRT versus MRT (P-Wert  $p < 0,05$ ). Die Ergebnisse des statistischen Tests auf Unterschiede in der AUC für die beiden anderen Vergleiche waren nicht signifikant (FDG-PET versus MRT: P-Wert  $p = 0,05$  und FDG-PET versus FDG-PET+MRT: P-Wert  $p = 0,32$ ).

Da eine Meta-Analyse nicht sinnvoll möglich war, kann im vorliegenden Bericht keine Aussage dazu getroffen werden, ob sich die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT von der anderer diagnostischer Verfahren statistisch signifikant unterscheidet.

In **Yanagawa 2003** wurde bei 31 Patienten mit Knochen- und Weichteiltumoren 1 direkter Vergleich der FDG-PET mit der [ $^{11}\text{C}$ ]-Cholin-PET untersucht. Mit visueller Beurteilung erzielten beide Verfahren eine Sensitivität von 100 % bei einer sehr niedrigen Spezifität. Mithilfe des SUV erzielte die FDG-PET eine Sensitivität von 84,6 % bei einer Spezifität von



83,3 % und die [ $^{11}\text{C}$ ]-Cholin-PET eine Sensitivität von 92,3 % bei einer Spezifität von 88,9 %. Das Ergebnis des statistischen Tests auf Unterschiede in der AUC wurde nicht berücksichtigt, da es auf den läsionsbasierten Angaben der Publikation beruht, während für den vorliegenden Bericht die patientenbasierten Angaben entscheidend sind, die aus der Publikation extrahiert wurden.

In **Yamane 2012** wurde bei 15 Patientinnen mit Tumoren der glatten Gebärmuttermuskulatur 1 direkter Vergleich der FDG-PET mit der FLT-PET untersucht. Mithilfe des SUV erzielten die FDG-PET und die FLT-PET beide eine Sensitivität von 100 % [47,8;100] bei einer Spezifität von 70 % [34,8;93,3] bzw. 90 % [55,5;99,7]. Die AUC der FLT-PET war größer als die der FDG-PET. Allerdings fehlt das Ergebnis eines statistischen Vergleichs zwischen der diagnostischen Güte der FDG- und der FLT-PET.

In **Yoshida 2011** wurden bei 24 Patientinnen mit Tumoren der glatten Gebärmuttermuskulatur, die eine unklare oder positive FDG-Aufnahme aufwiesen, 3 direkte Vergleiche der FDG-PET mit der FES-PET untersucht (FDG-PET versus FES-PET, FDG-PET versus FDG-PET+FES-PET sowie FDG-PET+FES-PET versus FES-PET). Da die Daten von mehr als 30 % der ursprünglich eingeschlossenen 36 Patientinnen fehlen, wurden die Ergebnisse nicht dargestellt.

Da eine Meta-Analyse nicht sinnvoll möglich war, kann im vorliegenden Bericht keine Aussage dazu getroffen werden, ob sich die diagnostische Güte der FDG-PET bzw. FDG-PET/CT von der PET bzw. PET/CT mit anderen Tracern statistisch signifikant unterscheidet.

### **Studien zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT ohne direkte Vergleiche mit anderen diagnostischen Verfahren**

Für die Primärdiagnostik konnten ausschließlich Studien zur FDG-PET eingeschlossen werden. Zur diagnostischen Güte der PET/CT konnte keine Studie gefunden werden.

In den 4 Studien zu Knochentumoren wurden 11 Analysen zur diagnostischen Güte der FDG-PET durchgeführt. Hier erzielte die FDG-PET Sensitivitäten von 73,7 % (entsprechende Spezifität: 75,0 %) bis 93,8 % (entsprechende Spezifität: 60,0 %). Die Spezifitäten bewegten sich in einer Spannweite von 57,6 % (entsprechende Sensitivität: 78,9 %) bis 100 % (entsprechende Sensitivität: 90,9 %).

In den 3 Studien zu Weichteiltumoren wurden 14 Analysen zur diagnostischen Güte der FDG-PET durchgeführt. Die FDG-PET erzielte hier Sensitivitäten von 43,8 % (entsprechende Spezifität: 85,7 % bzw. 78,6 %) bis 90,9 % (entsprechende Spezifität: 87,5 %). Die Spezifitäten bewegten sich in einer Spannweite von 50,0 % (entsprechende Sensitivität: 75,0 %) bis 92,9 % (entsprechende Sensitivitäten: 46,9 % bzw. 62,5 %).

### **Meta-Analyse und Subgruppenanalysen**

Eine bivariate Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien mit direkten Vergleichen der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren wurde nicht durchgeführt, da sich die 2 Studien in ihren Patientenpopulationen (Knochentumoren bzw. eine Subgruppe der Weichteiltumoren), ihren Indextests (PET bzw. PET/CT) sowie der Vergleichsdiagnostik (Röntgen bzw. MRT) voneinander unterschieden.

Eine bivariate Meta-Analyse der Ergebnisse der 3 Studien mit direkten Vergleichen der FDG-PET mit PET-Untersuchungen mit anderen Tracern wurde nicht durchgeführt, da sich diese sowohl in ihren Patientenpopulationen (Knochen- und Weichteiltumore bzw. eine Subgruppe der Weichteiltumoren) als auch in den Tracern der Vergleichs-PET ( $[^{11}\text{C}]$ -Cholin-PET, FLT-PET, FES-PET) voneinander unterschieden.

Eine bivariate Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der PET alleine wurde nicht durchgeführt, da unklar ist, inwieweit eine Add-on-Situation vorlag. Die 7 Studien unterschieden sich in ihren Patientenpopulationen (Knochentumoren allgemein, Knorpeltumoren bzw. Weichteiltumoren), den Methoden zur PET-Auswertung (z. B. SUV, TBR, Parameter dynamischer FDG-PET) sowie der unterschiedlichen Vorselektion der Patienten anhand der Ergebnisse verschiedener konventioneller diagnostischer Verfahren. Die Vorselektion der Patienten anhand der Ergebnisse verschiedener konventioneller diagnostischer Verfahren wurde zudem in allen Studien nur ungenügend beschrieben. So fehlen in allen Studien Angaben dazu, wie viele Patienten mit welchen konventionellen diagnostischen Verfahren vorselektioniert wurden, in 1 Studie wurden die Verfahren nicht klar benannt und in 2 weiteren Studien war nicht eindeutig beschrieben, ob eine Vorselektion stattgefunden hatte.

Patientenbasierte Auswertungen zu speziellen Subgruppen (z. B. Tumorgruppen) wurden in keiner der eingeschlossenen Studien gesondert ausgewiesen.

### **Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management**

In einer der eingeschlossenen Studien, **Feldman 2005**, wurden Daten zu Managementänderungen berichtet (Tabelle 15). Bei 6 Patienten wurde die Behandlung geändert: Bei 2 Patienten wurde wegen niedriger FDG-Aufnahme die Biopsie oder Operation gestrichen, bei 2 weiteren Patienten wurde auf eine Transplantation verzichtet. Bezüglich der 2 übrigen Patienten machten die Autoren keine weiteren Angaben zu der Art der Behandlungsänderungen. Welche Auswirkungen diese Managementänderungen auf patientenrelevante Endpunkte hatten, wurde jedoch nicht berichtet.

Tabelle 15: Managementänderungen

Studie	Indikation	Index test	Patienten [n]	Patienten mit Management-änderungen [n (%)]	Änderung der Chemotherapie [n (%)]	Änderung der lokalen Therapie [n (%)]
Feldman 2005	Primär-diagnostik	FDG-PET	29	6 <sup>a</sup> (21 %)	k. A.	4 <sup>b</sup> (14 %)
<p>a: S. 373: „PET changed management in six current patients (cases 8, 9, 17, 18, 20 and 28).“</p> <p>b: Bei 4 Patienten änderte sich die lokale Therapie (S. 373: „Biopsy or surgery was eliminated due to hypometabolism in two enchondromas (cases 8 and 9). Excision, rather than allograft placement occurred in two others (cases 17 and 18).“). Bei 2 weiteren Patienten machten die Autoren nicht deutlich, worin die Therapieänderung bestand (S. 373: „Two serendipitous PET-defined breast lesions (cases 20 and 28), referred for preferential care, influenced management.“).</p> <p>FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; k. A. = keine Angabe(n); n = Anzahl; PET = Positronenemissionstomographie</p>						

## **5.4 Teilziel 2b: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Primärstaging auf Grundlage von Primärstudien**

### **5.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien**

Im Rahmen der Ergänzungsrecherche entsprachen 1 prospektiv geplante diagnostische Kohortenstudie sowie 2 prospektiv geplante prognostische Kohortenstudien den Einschlusskriterien für die Indikation Primärstaging bei Knochen- und Weichteiltumoren (Tabelle 16 und Tabelle 19). Die eingeschlossenen Primärstudien werden im Folgenden im Hinblick auf ihr Studiendesign und ihre Studienpopulation kurz zusammengefasst, zuerst die 1 diagnostische Studie, dann die beiden prognostischen Studien:

#### **Diagnostische Studie**

Die multizentrische Studie **Völker 2007** schloss 46 pädiatrische Patienten mit histologisch gesicherten Sarkomen ein. In dieser Studie wurden ausschließlich Patienten mit Osteosarkomen (n = 12), Ewingsarkomen (n = 23) und Rhabdomyosarkomen (n = 11) untersucht. Das Ziel der Studie war es zu prüfen, wie hilfreich die FDG-PET allein bzw. in Kombination mit konventionellen bildgebenden Verfahren hinsichtlich des Primärstagings und der Therapieplanung ist. Für den vorliegenden Bericht wurden Angaben zur diagnostischen Güte zur Erkennung von Lymphknoten-, Lungen- und Knochenmetastasen der FDG-PET, der konventionellen Bildgebung (Röntgen, CT, MRT, Knochenszintigraphie, Ultraschall) sowie der FDG-PET in Kombination mit der konventionellen Bildgebung extrahiert.

Als Referenzstandard diente die Entscheidung einer interdisziplinären Tumorkonferenz unter Berücksichtigung aller Staging-Untersuchungen, Biopsien, klinischer Angaben sowie die Ergebnisse der klinischen Nachbeobachtung (durchschnittlich 24 Monate). Auffällige PET-Befunde, die nicht durch die konventionelle Bildgebung bestätigt wurden, wurden durch Biopsie oder weitere Bildgebung (MRT oder Ultraschall) abgeklärt.

Tabelle 16: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen diagnostischen Studie zum Primärstaging

Studie	Studiendesign	Studienziel <sup>a</sup>	Zielkriterium	Evidenzstufe <sup>b</sup>	Verzerrungspotenzial
Völker 2007	Diagnostische, multizentrische Kohortenstudie Rekrutierung zwischen Dezember 2003 und Oktober 2006 Deutschland	Das Ziel der Studie war es zu prüfen, wie hilfreich die FDG-PET allein bzw. in Kombination mit konventionellen bildgebenden Verfahren hinsichtlich des Primärstagings und der Therapieplanung bei pädiatrischen Patienten mit Sarkomen ist.	Diagnostische Güte von FDG-PET und konventioneller Bildgebung (Röntgen, CT, MRT, Knochenszintigraphie, Ultraschall) zur Erkennung von Lymphknoten-, Lungen- und Knochenmetastasen. Einfluss von FDG-PET im Vergleich zur konventionellen Bildgebung auf das Management der Patienten.	IIb	hoch
<p>a: Studienziel gemäß der Formulierung der Autoren. b: Entspricht der Evidenzstufe des G-BA.</p> <p>CT = Computertomographie; FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positronenemissionstomographie</p>					

Tabelle 17: Index- und Referenztest der eingeschlossenen diagnostischen Studie zum Primärstaging

Studie	Indextests	Referenztest
Völker 2007	<p><b>Konventionelle Bildgebung</b> (Röntgen, Thorax-CT, MRT des Primärtumors, Knochenszintigraphie, Ultraschall von Bauch und gegebenenfalls weiteren relevanten Regionen). Ergebnisse wurden auf einer Workstation (AdvantageWindows 4.1; GE Medical Systems, USA) durch zwei Radiologen im Konsensus befundet. Knochenszintigraphie wurde durch Nuklearmediziner unter Zuhilfenahme der anderen Befunde ausgewertet.</p> <p><b>PET</b> (Vollring-PET-Scanner, keine näheren Angaben) 60–90 Minuten nach i. v.-Injektion von FDG (gewichtsadaptiert nach EANM). Bilderstellung von Kopf bis zum Oberschenkel. Ergebnisse wurden auf einer Workstation (e.soft4.0; Siemens, Deutschland) durch zwei Radiologen im Konsensus befundet. Läsionen wurden visuell bewertet.</p> <p>Die Befundung erfolgte jeweils verblindet gegenüber dem zweiten Indextest sowie gegenüber dem Referenztest.</p>	<p>Entscheidung einer interdisziplinären Tumorkonferenz unter Berücksichtigung von Untersuchungen, Biopsien, klinischer Angaben und Ergebnissen der klinischen Nachbeobachtung (durchschnittlich 24 Monate, Spannweite 4–44 Monate).</p> <p>Auffällige PET-Befunde, die nicht durch konventionelle Bildgebung bestätigt wurden, wurden durch Biopsie oder weitere Bildgebung (MRT oder Ultraschall) abgeklärt.</p>
<p>CT = Computertomographie; EANM = European Association of Nuclear Medicine; FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; GE = General Electric; i. v. = intravenös; MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positronenemissionstomographie; USA = Vereinigte Staaten von Amerika</p>		

Tabelle 18: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen diagnostischen Studie zum Primärstaging

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW, Median, Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
Völker 2007	46 pädiatrische Patienten mit histologisch gesicherten Sarkomen	46 (24/22)	12,9; k. A.; 1–18	<u>Tumorpathologie:</u> 23 Ewingsarkome, 12 <sup>a</sup> Osteosarkome, 11 <sup>a</sup> Rhabdomyosarkome <u>Lokalisation:</u> k. A. <u>Tumorgrad:</u> k. A.	k. A.
<p>a: Hier wurden die Angaben der Tabelle 1 im Appendix verwendet (im Text der Publikation werden unter „Patients“ 11 Osteosarkome und 12 Rhabdomyosarkome angegeben).</p> <p>m = männlich; MW = Mittelwert; k. A. = keine Angabe(n); n = Anzahl; w = weiblich</p>					

### Prognostische Studien

Die Prognose-Studie **Schwarzbach 2005** schloss 74 Patienten mit der Diagnose eines Weichteilsarkoms ein, die operativ behandelt wurden. Ziel der Arbeit war die Bestimmung der prognostischen Güte der präoperativen FDG-PET bei Patienten mit Weichteilsarkomen, um zu prüfen, ob die präoperative PET geeignet ist, therapeutische Entscheidungen bezüglich neoadjuvanter und intraoperativer Interventionen zu steuern. Die prognostische Güte der FDG-PET wurde für die Endpunkte rezidivfreies Überleben, Gesamtüberleben sowie lokale Tumorkontrolle nach 5 Jahren bestimmt. Zusätzlich wurde die univariat ermittelte prognostische Güte für die Faktoren Tumorgrad, Resektionsabstand, Tumorlokalisierung sowie Präsentationsstatus (Primärtumor versus lokales Rezidiv) angegeben. Die im multifaktoriellen Modell für die Störfaktoren Tumorgrad und Resektionsabstand adjustierte prognostische Güte der FDG-PET wurde für den Endpunkt rezidivfreies Überleben (Zeit von kompletter Resektion bis zum Auftreten eines Rezidivs oder zum tumorbedingten Versterben) bestimmt, nicht aber für die Endpunkte Gesamtüberleben und lokale Tumorkontrolle.

Die Prognose-Studie **Zhang 2004** schloss 62 Patienten mit nicht operablen Knochen- und Weichteilsarkomen ein, die mit einer Kohlenstoffionen-Bestrahlung (CIRT) behandelt werden sollten. In dieser Studie wurde statt des Tracers FDG mit dem Tracer [<sup>11</sup>C]-Methionin (MET) gearbeitet, da die MET-Aufnahme besser als die FDG-Aufnahme mit der Tumoraktivität korrelieren würde und weniger durch Entzündungsreaktionen infolge einer vorangegangenen Strahlenbehandlung beeinflusst sei. Ein Ziel der Arbeit war es herauszufinden, ob die MET-Aufnahme vor CIRT eine Aussage über die Prognose von Patienten mit nicht operablen Knochen- und Weichteilsarkomen bezüglich des Gesamtüberlebens erlaubt. Weiterhin wurde untersucht, ob die MET-Aufnahme nach CIRT bzw. die Änderung der MET-Aufnahme nach CIRT eine Aussage über die Prognose von Patienten mit nicht operablen Knochen- und Weichteilsarkomen bezüglich des Gesamtüberlebens erlaubt; die Ergebnisse zu diesen Fragen sind unter der Indikation Restaging im Abschnitt 5.5 beschrieben. In der Arbeit wurden verschiedene Faktoren hinsichtlich ihrer Wertigkeit in der Vorhersage des Gesamtüberlebens nach 2 Jahren (im Bericht definiert als Zeit zwischen Beginn der Bestrahlung bis Tod oder Studienende) untersucht.

Tabelle 19: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen prognostischen Studien zum Primärstaging

Studie	Studiendesign	Studienziel <sup>a</sup>	Zielkriterium	Evidenzstufe <sup>b</sup>	Verzerrungspotenzial
Schwarzbach 2005	Prognostische Kohortenstudie Rekrutierung zwischen Januar 1996 und März 2002. Ende der Nachbeobachtung im Januar 2003. Deutschland	Bewertung der prognostischen Güte der semiquantitativen FDG-PET (SUV) in der präoperativen Bewertung von Patienten mit Weichteilsarkomen	Prognostische Güte der FDG-PET in der präoperativen Bewertung von Patienten mit Weichteilsarkomen	II <sup>c</sup>	hoch
Zhang 2004	Prognostische Kohortenstudie Keine Angaben zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum. Japan	Bewertung, ob mittels der MET-Aufnahme vor Beginn einer Bestrahlung mit Kohlenstoffionen (CIRT) eine Aussage über die Prognose von Patienten mit nicht operablen Knochen- und Weichteilsarkomen möglich ist.	Prognostische Güte der MET-PET vor CIRT bei Patienten mit nicht operablen Knochen- und Weichteilsarkomen	II <sup>c</sup>	hoch

a: Studienziel gemäß der 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 2 (II) gekennzeichnet.

CIRT = Kohlenstoffionen-Bestrahlung; FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; MET = [<sup>11</sup>C]-Methionin; PET = Positronenemissionstomographie; SUV = Standardized Uptake Value; USA = Vereinigte Staaten von Amerika



Tabelle 20: Index- und Referenztest der eingeschlossenen prognostischen Studien zum Primärstaging

Studie	Indextest	Referenztest
Schwarzbach 2005	<b>PET</b> (PC 2048-7 WB; Scanditronix Co., Schweden oder ECAT EXACT HR plus; Siemens CTI Co., USA) nach i. v.-Injektion von 370–440 MBq FDG. Aufnahmezeit 60 Minuten, Aufnahmen nach 55 bis 60 Minuten für SUV verwendet. Nach iterativer Rekonstruktion (Bildmatrix 256 x 256) Berechnung des durchschnittlichen SUV in jeder Läsion („region of interest“). Gebiete mit verminderter FDG-Aufnahme innerhalb einer Läsion wurden als nekrotisch bewertet und aus der SUV-Berechnung ausgeschlossen. Befundung erfolgte durch zwei erfahrene Nuklearmediziner mit der Software „Pmod“.	rezidivfreies Überleben (Zeit von kompletter Resektion bis Rezidiv oder bis zum tumorbedingten Versterben). Mediane Nachbeobachtungszeit: 40 Monate (Interquartilsbereich: 25–62 Monate).
Zhang 2004	<b>PET</b> (ECAT EXACT HR+ oder ECAT EXACT 47; Siemens CTI, USA) 23 Minuten nach i. v.-Injektion von ~740 MBq MET. Axiales Bildfeld: 15,5 bzw. 16,2 cm, 63 bzw. 47 transversale Schnitte mit einer Dicke von 2,5 bzw. 3,4 mm. Auswertung durch 2 Nuklearmediziner. Berechnung des Verhältnisses aus der MET-Aufnahme der Läsion (durchschnittliche MET-Aufnahme im Umkreis von 1 cm um die maximale MET-Aufnahme in der Läsion) zur MET-Aufnahme normalen Gewebes (TBR).	Gesamtüberleben (Zeit zwischen Beginn der Bestrahlung bis zum Versterben oder Studienende). Mediane Nachbeobachtungszeit: 20 Monate (Spannweite 5–60 Monate).

FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; i. v. = intravenös; MET = [<sup>11</sup>C]-Methionin; PET = Positronenemissionstomographie; SUV = Standardized Uptake Value; TBR = Tumor to normal background activity ratio (Verhältnis der MET-Aufnahme einer Läsion zur MET-Aufnahme normalen Gewebes); USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Tabelle 21: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen prognostischen Studien zum Primärstaging

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW, Median, Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
Schwarzbach 2005	74 mit der Diagnose eines Weichteilsarkoms, bei denen eine komplette Resektion durchgeführt werden sollte	74 (44/30)	k. A.; 55; 19–82	<p><u>Auftreten:</u> 37 primäre Tumoren, 37 Rezidivtumoren.</p> <p><u>Histologie:</u> 39 Liposarkome, 8 Leiomyosarkome, 11 MFH, 6 MPNST, 10 sonstige.</p> <p><u>Lokalisation:</u> 10 obere Extremität, 32 untere Extremität, 23 Retroperitonealraum, 9 sonstige.</p> <p><u>Tumorgröße:</u> 19 ≤ 5 cm, 20 &gt; 5 cm bis ≤ 10 cm, 33 &gt; 10 cm, 2 nicht ermittelt.</p> <p><u>Resektion:</u> 32 mikroskopisch negativ, 24 mikroskopisch positiv, 8 verkleinert, 10 inoperabel (Biopsie/explorative Laparotomie).</p>	Keine Chemo- oder Strahlentherapie in den 6 Monaten vor PET.
Zhang 2004	62 mit nicht operablen Knochen- und Weichteilsarkomen vor CIRT (Bestrahlung mit Kohlenstoffionen)	62 (41/21)	k. A.; 50; 13–85	<p><u>Auftreten:</u> 39 primäre Tumoren, 17 Rezidivtumoren, 6 metastatische Tumoren.</p> <p><u>Histologie:</u> 15 Chordome, 5 Chondrosarkome, 2 Ewingsarkome, 2 Leiomyosarkome, 3 Liposarkome, 1 Melanom, 5 MFH, 6 MPNST, 18 Osteosarkome, 4 PNET, 1 Synovialsarkom.</p> <p><u>Lokalisation:</u> 9 Wirbelsäule, 47 Becken, 6 Extremitäten.</p> <p><u>Tumorgröße:</u> 37 Tumoren ≤ 10 cm, 25 Tumoren &gt; 10 cm; mediane Tumorgröße = 10 cm (Spannweite 2–15 cm).<sup>a</sup></p> <p><u>Resektion:</u> nicht relevant</p>	25 Patienten (40,3 %) erhielten eine Chemotherapie vor der CIRT (Bestrahlung mit Kohlenstoffionen); zeitlicher Abstand mindestens 4 Wochen.

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen prognostischen Studien zum Primärstaging (Fortsetzung)

a: Für 45 der 62 Patienten war das Tumor-Stadium zu Studienbeginn angegeben: IB 2 (3,2 %), IIB 23 (37,1 %), III 12 (19,4 %), IV 8 (12,9 %).

CIRT= Kohlenstoffionen-Bestrahlung; k. A.= keine Angabe(n); m= männlich; MFH= malignes fibröses Histiocytom; MPNST= maligner peripherer Nervenscheidentumor; MW= Mittelwert; n= Anzahl; PET= Positronenemissionstomographie; PNET = primitiver neuroektodermaler Tumor; w= weiblich

### 5.4.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials

Alle 3 Studien wurden insgesamt mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Die methodischen Charakteristika der Diagnosestudie werden in Tabelle 22 zusammenfassend dargestellt, die der beiden Prognose-Studien in Tabelle 23.

In **Völker 2007** fehlen Angaben dazu, wie groß der zeitliche Abstand zwischen Index- und Referenztest war, ob in diesem Zeitraum eine Behandlung stattgefunden hatte sowie ob die Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen des Indextests verblindet waren. Weiterhin blieb unklar, ob die PET Teil des Referenztests war und somit ein Inkorporationsbias vorliegt. Außerdem besteht Verzerrungspotenzial dadurch, dass nicht bei allen Patienten ein einheitlicher Referenztest (entweder Biopsie oder Nachbeobachtung) durchgeführt wurde. Allerdings fiel dies nicht ins Gewicht, da eine Nachbeobachtung – sofern diese adäquat lang ist – einen ausreichend validen Test darstellt. Die diagnostische Güte der PET zur Erkennung der Knochenmetastasen könnte zusätzlich dadurch verzerrt sein, dass 13 Patienten aus der Analyse ausgeschlossen wurden, da für diese keine Knochenszintigraphie vorlag. Insgesamt wurde daher das Verzerrungspotenzial dieser Studie als hoch eingestuft.

Tabelle 22: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen diagnostischen Primärstudie

Studie	F1	F2	F3	F4	F5 <sup>a</sup>	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Völker 2007	+	?	+	+	-	?	?	+/- <sup>b</sup>	+	?	hoch
<p>a: In einigen PET-Studien liegt ein „differential verification bias“ vor, da PET-negative Läsionen häufig nicht biopsiert, sondern nachbeobachtet werden. In der Gesamtbewertung des Verzerrungspotenzials wird das Item F5 nicht ins Gewicht fallen, da eine Nachbeobachtung – sofern diese adäquat lang ist – einen ausreichend validen Test darstellt.</p> <p>b: „+“ bezüglich der Auswertung von Lymphknoten- und Lungenmetastasen; „-“ bezüglich der Knochenmetastasen, da hierfür nur die 33 Patienten ausgewertet wurden, für die eine Knochenszintigraphie vorlag (dafür fehlen also 13 Patienten, 28,3 %).</p> <p>+ = Kriterium erfüllt; - = Kriterium nicht erfüllt; ? = unklar</p> <p><b>F1:</b> Beschreibung des Referenztests, <b>F2:</b> Zeitspanne zwischen dem Index- und Referenztest, <b>F3:</b> Interdependenz der Tests, <b>F4:</b> partielle Verifikation, <b>F5:</b> differenzielle Verifikation, <b>F6:</b> Incorporation Bias, <b>F7:</b> Verblindung bei Interpretation der Testergebnisse, <b>F8:</b> Intention-to-Diagnose-/Intention-to-Screen-Analyse, <b>F9:</b> ergebnisunabhängige Berichterstattung, <b>F10:</b> sonstige Aspekte</p> <p>PET = Positronenemissionstomographie</p>											

### Prognostische Studien

In der Prognose-Studie **Schwarzbach 2005** wurden zwar die Ein- und Ausschlusskriterien klar benannt, allerdings blieb unklar, ob die Patienten prospektiv rekrutiert und konsekutiv eingeschlossen wurden. Insgesamt wurde gut ein Viertel (19 von 74) der Patienten aus der Analyse ausgeschlossen. Bei 8 Patienten konnte der Tumor nicht vollständig entfernt werden, bei 10 Patienten war der Tumor nicht operabel und 1 weiterer Patient starb während der

Operation. Somit wurde die prognostische Güte der PET nur für die 55 Patienten bestimmt, deren Tumor komplett entfernt werden konnte. Zudem wurden die Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf eingeschlossen (Patienten mit Primärtumoren und Rezidiven). Der Trennwert des SUV wurde nicht vorab festgelegt, sondern in Abhängigkeit der vorliegenden Daten, also ergebnisgesteuert bestimmt.

Die prognostische Güte der PET wurde in der multifaktoriellen Analyse für die Störfaktoren Tumorgrad und Resektionsabstand adjustiert. Allerdings standen beide Faktoren erst postoperativ zur Verfügung und erscheinen somit nicht geeignet zur Steuerung der prä- bzw. intraoperativen Therapie (vergleiche Abschnitt 5.4.1, Prognostische Studien). Zudem wurden andere (präoperativ bekannte) Faktoren, die einen Einfluss haben könnten (wie z. B. Alter, Tumorgröße, Primärtumor versus Rezidiv), in der multifaktoriellen Analyse nicht berücksichtigt. Erwähnenswert scheint schließlich, dass zwar die prognostische Güte der FDG-PET für alle 3 genannten Endpunkte (rezidivfreies Überleben, Gesamtüberleben sowie lokale Tumorkontrolle nach 5 Jahren) berichtet wurde, die adjustierte prognostische Güte der FDG-PET (die allein für den vorliegenden Bericht relevant ist) jedoch nur für den Endpunkt rezidivfreies Überleben nach 5 Jahren berichtet wurde. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial dieser Studie daher als hoch eingestuft.

In der Prognose-Studie **Zhang 2004** wurden zwar die Ein- und Ausschlusskriterien klar benannt, allerdings blieb unklar, ob die Patienten prospektiv und konsekutiv eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf eingeschlossen (Patienten mit Primärtumoren und Rezidiven sowie verschiedenen Tumorstadien); dies wurde in der multifaktoriellen Analyse allerdings berücksichtigt. Der Trennwert der TBR vor der Kohlenstoffionen-Bestrahlung (CIRT) wurde nicht vorab festgelegt, sondern in Kenntnis der Daten, also ergebnisgesteuert bestimmt (Abb. 3 der Studie). Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial dieser Studie daher als hoch eingestuft.

Tabelle 23: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen prognostischen Primärstudien

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13 <sup>a</sup>	F14	F15	F16	F17	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Schwarzbach 2005	-	-	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	?	+	?	-	-	hoch
Zhang 2004	-	+	+	?	?	?	+	+	+	?	+	+	?	+	+	-	+	hoch

a: Dieses Item spielte bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben keine Rolle, da dieser kaum manipulierbar ist.

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

**F1:** Beschreibung Selektionskriterien, **F2:** Beschreibung der Krankheitsphase der Patientinnen, **F3:** Repräsentativität Studienpopulation, **F4:** Nachbeobachtungszeit adäquat, **F5:** Patientenfluss nachvollziehbar, **F6:** Rate der Teilnehmer an Nachbeobachtung adäquat, **F7:** Definition prognostischer Faktoren, **F8:** Messung prognostischer Faktoren adäquat, **F9:** prognostische Faktoren für ausreichenden Teil der Patientinnen vorhanden, **F10:** Teilnehmer bezgl. prognostischer Information verblindet, **F11:** Definition Endpunkte, **F12:** Messung Endpunkte adäquat, **F13:** Festlegung Endpunkte verblindet bezüglich prognostischer Faktoren, **F14:** Berücksichtigung von Störgrößen, **F15:** Behandlungen während Nachbeobachtungszeit standardisiert oder randomisiert, **F16:** ergebnisunabhängige Berichterstattung, **F17:** sonstige Aspekte

### 5.4.3 Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Für 2 der eingeschlossenen Studien fanden sich keine Indizien für eine Nichtübertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, bei einer der beiden prognostischen Studien gab es ein Indiz für eine eingeschränkte Übertragbarkeit (siehe Tabelle 24 und Tabelle 25).

#### Diagnostische Studie

In **Völker 2007** fanden sich keine Indizien dafür, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar wären. Allerdings wurden nicht ausreichend Details zur Befundung der konventionellen Bildgebung, der FDG-PET in Kombination mit der konventionellen Bildgebung und zum Referenztest berichtet, sodass die Übertragbarkeit bezüglich dieser Tests nicht eingeschätzt werden kann (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Indizien für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudie

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Völker 2007	-	?	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
- = keine Indizien für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden); ? = unklar <b>F1:</b> Repräsentativität Patientenspektrum, <b>F2:</b> Übertragbarkeit Index- und Referenztest, <b>F3:</b> übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation, <b>F4:</b> übertragbare Hintergrundinformation, <b>F5:</b> technologische Entwicklung, <b>F6:</b> Untersucherqualifikation, <b>F7:</b> Qualität der Geräte								

#### Prognostische Studien

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Prognose-Studie **Schwarzbach 2005** könnte dadurch vermindert sein, dass die Bewertung der PET ohne Berücksichtigung der klinischen Angaben erfolgte, was nicht der klinischen Alltagssituation entspricht.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Prognose-Studie **Zhang 2004** könnte dadurch vermindert sein, dass 25 der 62 eingeschlossenen Patienten vor der ersten PET-Untersuchung eine Chemotherapie erhielten.

Tabelle 25: Indizien für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen prognostischen Primärstudien

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Schwarzbach 2005	-	-	-	+	-	-	-	Indizien für Nichtübertragbarkeit
Zhang 2004	+	-	-	-	-	-	-	Indizien für Nichtübertragbarkeit
+ = konkrete Indizien für eine Nichtübertragbarkeit liegen vor; - = keine Indizien für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden) <b>F1:</b> Repräsentativität Patientenspektrum, <b>F2:</b> Übertragbarkeit Index- und Referenztest, <b>F3:</b> übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation, <b>F4:</b> übertragbare Hintergrundinformation, <b>F5:</b> technologische Entwicklung, <b>F6:</b> Untersucherqualifikation, <b>F7:</b> Qualität der Geräte								

#### **5.4.4 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte**

In Tabelle 26 sind die Ergebnisse zur diagnostischen Güte der eingeschlossenen Primärstudie dargestellt; in Tabelle 27 sind die Ergebnisse zur prognostischen Güte der beiden eingeschlossenen Primärstudien dargestellt. Neben den jeweiligen Schätzern sind auch die Konfidenzintervalle angegeben.



Tabelle 26: Ergebnisse der diagnostischen Studie zum Primärstaging

Studie	n/N	Indikation	Indextest	Trennwert	Referenztest	Trennwert	RP <sup>a</sup>	FN <sup>a</sup>	FP <sup>a</sup>	RN <sup>a</sup>	Sensitivität % [95 %-KI] <sup>a,b</sup>	Spezifität % [95 %-KI] <sup>a,b</sup>
Völker 2007	46/46	Erkennung von Lymphknotenmetastasen	FDG-PET	k. A.	Interdisziplinäre Tumorkonferenz bzw. Nachbeobachtung	k. A.	7	1	1	37	87,5 [47,3;99,7]	97,4 [86,2;99,9]
			CIMs <sup>c</sup>				5	3	1	37	62,5 <sup>a,d</sup> [24,5;91,5]	97,4 [86,2;99,9]
			SBS				8	0	1	37	100 [63,1;100]	97,4 [86,2;99,9]
	46/46	Erkennung von Lungenmetastasen	FDG-PET				5	4	0	37	55,6 [21,2;86,3]	100 [90,5;100]
			CIMs <sup>c</sup>				9	0	1	36	100 [66,4;100]	97,3 [85,8;99,9]
			SBS				9	0	0	37	100 [66,4;100]	100 [90,5;100]
	33 <sup>e</sup> /46	Erkennung von Knochenmetastasen	FDG-PET				10	0	2	21	100 [69,2;100]	91,3 [72,0;98,9]
			CIMs <sup>c</sup>				7	3	2	21	70,0 [34,8;93,3]	91,3 [72,0;98,9]
			SBS				10	0	1	22	100 [69,2;100]	95,7 [78,1;99,9]

a: Eigene Berechnung.

b: Keine oder unzureichende Angabe des 95 %-KI in der Publikation.

c: Röntgen, Thorax-CT, MRT des Primärtumors, Knochenszintigraphie, Ultraschall vom Bauch und gegebenenfalls weiteren relevanten Regionen.

d: In Tabelle 2 der Publikation wird die Sensitivität mit 62 % angegeben, dies passt jedoch nicht zu der angegebenen Patientenzahl.

e: Nur bei 33 der 46 Patienten wurde die Knochenszintigraphie durchgeführt.

CIMs = konventionelle Bildgebung; CT = Computertomographie; FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; FN = falsch-negativ; FP = falsch-positiv; k. A. = keine Angabe(n); KI = Konfidenzintervall; MRT = Magnetresonanztomographie; n = Anzahl ausgewerteter Patienten; N = Anzahl eingeschlossener Patienten; PET = Positronenemissionstomographie; RN = richtig-negativ; RP = richtig-positiv; SBS = FDG-PET + konventionelle Bildgebung

Tabelle 27: Ergebnisse der prognostischen Studien zum Primärstaging

Studie	n/N	prognostisches Merkmal	Trennwert	Prävalenz der Zielgröße	Zielgröße	Effektgröße <sup>a</sup>	95 %-KI; p-Wert
Schwarzbach 2005	55 <sup>b</sup> /74	FDG-PET: SUV vor Operation <sup>c</sup>	< 1,59 vs ≥ 1,59	23/55	5-Jahres-rezidivfreies-Überleben (Zeit von kompletter Resektion bis Rezidiv oder bis zum tumorbedingten Versterben).	HR 2,55 <sup>d</sup>	0,84–7,72; 0,097
Zhang 2004	62/62	MET-PET: TBR vor CIRT	≤ 6,0 vs > 6,0	41/62	2-Jahres-Gesamtüberleben (Zeit zwischen Beginn der Bestrahlung bis zum tumorbedingten Versterben oder Studienende).	HR 5,56 <sup>e, f</sup>	1,79–16,67 <sup>f</sup> ; 0,003

a: Das HR beschreibt das Risiko der Patienten, die metabolisch auf die Behandlung ansprachen, im Vergleich zum Risiko der Patienten, die metabolisch nicht auf die Behandlung ansprachen.

b: 19 Patienten wurden ausgeschlossen wegen unvollständiger Entfernung des Tumors (8), nicht resektablem Tumor (10), perioperativen Versterbens (1).

c: Die prognostische Güte wurde zudem für die Merkmale Tumorgrad und Resektionsabstand bestimmt. Ergebnis: Das HR für den Tumorgrad betrug 3,87 (95 %-KI: 1,27–11,85; p: 0,097), für den Resektionsabstand 1,96 (95 %-KI: 0,95–4,04; p: 0,07).

d: Dieser Wert wurde für die möglichen Störfaktoren Tumorgrad und Resektionsabstand adjustiert.

e: Diese Werte wurden für folgende mögliche Störfaktoren adjustiert: Alter, Geschlecht, Tumorgröße, Tumorart, Tumorstadium, Primärtumor vs Rezidiv/Metastasen, Chemotherapie vor CIRT, Metastasen nach CIRT sowie Rezidiv nach CIRT.

f: Eigene Berechnung; in der entsprechenden Publikation wurden das inverse HR und die inversen Grenzen des 95 %-KIs angegeben.

CIRT = carbon ion radiotherapy; FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; HR = hazard ratio; KI = Konfidenzintervall; MET = [<sup>11</sup>C-]Methionin; n = Anzahl ausgewerteter Patienten; N = Anzahl eingeschlossener Patienten; p = Wahrscheinlichkeit; PET = Positronenemissionstomographie; SUV = Standardized Uptake Value; TBR = Tumor to normal background activity ratio (Verhältnis der FDG-Aufnahme einer Läsion zur FDG-Aufnahme normalen Gewebes); vs = versus

## **Direkte Vergleiche zwischen der PET bzw. PET/CT und anderen diagnostischen Verfahren**

Direkte Vergleiche zwischen der PET und anderen diagnostischen Verfahren wurden in 1 diagnostischen Studie, **Völker 2007**, beschrieben. Zur prognostischen Güte konnten keine Studien mit direkten Vergleichen zwischen der PET bzw. PET/CT und anderen diagnostischen Verfahren gefunden werden.

In **Völker 2007** wurden bei 46 pädiatrischen Patienten 3 direkte Vergleiche (FDG-PET versus konventionelle Bildgebung, FDG-PET versus FDG-PET + konventionelle Bildgebung sowie FDG-PET + konventionelle Bildgebung versus konventionelle Bildgebung) bezüglich der Erkennung von Lymphknoten-, Lungen- und Knochenmetastasen untersucht. Die Werte für Sensitivitäten und Spezifitäten sind Tabelle 26 zu entnehmen.

Die Autoren berichteten keinen statistischen Vergleich bezüglich der patientenbasierten diagnostischen Güte der 3 verschiedenen Verfahren. Daher – und weil keine Meta-Analyse sinnvoll möglich war – kann im vorliegenden Bericht keine Aussage dazu getroffen werden, ob sich die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT von der anderer diagnostischer Verfahren statistisch signifikant unterscheidet.

## **Studien zur prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT ohne direkte Vergleiche mit anderen diagnostischen Verfahren**

In der Prognose-Studie **Schwarzbach 2005** erwies sich der SUV der FDG-PET vor der Operation nicht als statistisch signifikanter, unabhängiger Prädiktor des rezidivfreien Überlebens nach 5 Jahren bei 55 Patienten mit operablen Weichteiltumoren (P-Wert  $p = 0,097$  im multifaktoriellen Modell; siehe Tabelle 27). Der Trennwert wurde allerdings in Kenntnis der Daten, also ergebnisgesteuert bestimmt.

In der Prognose-Studie **Zhang 2004** erwies sich die TBR der MET-PET vor der Kohlenstoffionen-Bestrahlung (CIRT) als statistisch signifikanter, unabhängiger Prädiktor des Gesamtüberlebens nach 2 Jahren bei 62 Patienten mit Knochen- und Weichteiltumoren (P-Wert  $p = 0,003$  im multifaktoriellen Modell; siehe Tabelle 27). Der Trennwert wurde allerdings in Kenntnis der Daten, also ergebnisgesteuert bestimmt.

## **Meta-Analysen und Subgruppenanalysen**

Eine Meta-Analyse wurde weder für die diagnostische noch die prognostische Güte durchgeführt. Für die Indikation Primärstaging konnte nur 1 diagnostische Primärstudie eingeschlossen werden. Die Ergebnisse der beiden Prognose-Studien Schwarzbach 2005 und Zhang 2004 wurden nicht gepoolt, da sie unterschiedliche Patientenpopulationen, Endpunkte und Zeiträume betrachteten. Patientenbasierte Auswertungen zu speziellen Subgruppen (z. B. Tumorgruppen) wurden in keiner der 3 Studien gesondert ausgewiesen.

### Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management

In **Völker 2007** wurden Angaben zu Änderungen im klinischen Management basierend auf dem Einsatz der FDG-PET gemacht. Durch den Einsatz der FDG-PET in Kombination mit der konventionellen Bildgebung änderte sich bei insgesamt 10 von 33 (30 %) in die Studie eingeschlossenen Patienten das klinische Management (siehe Tabelle 28).

Weiter wurde beschrieben, dass bei allen 10 Patienten die lokale Therapie verändert wurde und bei 4 der 10 Patienten zusätzlich die Chemotherapie angepasst wurde. Die Änderungen der lokalen Therapie bestanden bei 8 Patienten in einer Erweiterung und bei 1 Patienten in einer Verkleinerung des Bestrahlungsfelds sowie bei 1 Patienten in einer zusätzlichen chirurgischen Intervention. Die Änderungen der Chemotherapie bestanden bei 3 Patienten aus einer Intensivierung sowie bei 1 Patienten in der Zuordnung zu einer Gruppe mit niedrigerem Risiko (es blieb unklar, ob diese Zuordnungsänderung eine Managementänderung nach sich zog). Welche Auswirkungen diese Managementänderungen auf patientenrelevante Endpunkte hatten, wurde allerdings nicht berichtet.

Tabelle 28: Managementänderungen

Studie	Indikation	Indextest	Patienten [n]	Patienten mit Managementänderungen [n (%)]	Änderung der Chemotherapie [n (%)]	Änderung der lokalen Therapie [n (%)]
Völker 2007	Primärstaging	FDG-PET + konventionelle Bildgebung	33 <sup>a</sup>	10 (30 %)	4 <sup>b</sup> (12 %)	10 <sup>c</sup> (30 %)

a: Patienten, von denen Ergebnisse der FDG-PET sowie der konventionellen Bildgebung inkl. Knochenszintigraphie vorlagen.  
b: S. 5438: „... three with intensification of systemic therapy and one who was assigned to a lower risk branch ...”.  
c: Bei 8 Patienten Erweiterung des Bestrahlungsfelds, bei 1 Patienten Verkleinerung des Bestrahlungsfelds, bei 1 Patienten zusätzliche chirurgische Intervention.

FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; n = Anzahl ausgewerteter Patienten; PET = Positronenemissionstomographie

## **5.5 Teilziel 2c: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Restaging auf Grundlage von Primärstudien**

### **5.5.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien**

Im Rahmen der Ergänzungsrecherche entsprachen 11 prospektiv geplante diagnostische sowie 3 prospektiv geplante prognostische Kohortenstudien den Einschlusskriterien des Berichts für die Indikation Restaging bei Knochen- und Weichteiltumoren (Tabelle 29 und Tabelle 32). Zwei Studien berichteten sowohl Daten zur diagnostischen als auch zur prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (**Bajpai 2011** und **Tateishi 2011**). Allerdings gingen in die multifaktorielle Analyse von Bajpai 2011 mehrere miteinander korrelierte Parameter sowie Verrechnungen dieser Parameter ein. Die Korrelationen und Abhängigkeiten sowie die fehlenden Werte wurden in der statistischen Analyse nicht angemessen berücksichtigt. Die Prognose-Daten von Bajpai 2011 wurden hier daher nicht berücksichtigt.

Acht Studien untersuchten die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT bezüglich des Therapieansprechens nach abgeschlossener neoadjuvanter Therapie bei Knochentumoren. Drei Studien untersuchten die diagnostische Güte der PET/CT bezüglich des Therapieansprechens nach abgeschlossener neoadjuvanter Therapie bei Weichteiltumoren. In 1 Studie zu Knochentumoren sowie allen 3 Studien zu Weichteiltumoren wurden zusätzlich Daten zur Vorhersage des Therapieansprechens nach dem 1. oder 2. Chemotherapie-Zyklus berichtet (Interims-Staging). Zur Erkennung von Lymphknoten- und Fernmetastasen wurde keine Primärstudie identifiziert.

In 5 der 11 Studien zur diagnostischen Güte wurden Ergebnisse zu direkten Vergleichen der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren berichtet. In 2 Studien wurde die PET bzw. PET/CT mit der MRT verglichen, in 3 Studien wurde der PET-Anteil mit dem CT-Anteil der PET/CT verglichen. Die eingeschlossenen Primärstudien werden im Folgenden im Hinblick auf ihr Studiendesign und ihre Studienpopulation kurz zusammengefasst, zuerst die 8 Studien zu Knochentumoren, dann die 3 Studien zu Weichteiltumoren und schließlich die 3 prognostischen Studien.

### **Diagnostische Studien**

#### ***Knochentumoren***

Acht Studien mit insgesamt 213 Patienten untersuchten die PET bzw. PET/CT zur Diagnose des Therapieansprechens von Knochensarkomen. Sechs dieser Studien mit insgesamt 174 Patienten untersuchten das Therapieansprechen von Osteosarkomen. Eine Studie untersuchte das Therapieansprechen von Osteosarkomen und Ewingsarkomen und die achte Studie untersuchte das Therapieansprechen von verschiedenen Knochensarkomen. Zu Chondrosarkomen konnte keine Studie gefunden werden, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprach. In allen 8 Studien wurden zur Beurteilung des Therapieansprechens pro Patient 2 PET-Aufnahmen gemacht: die 1. PET-Aufnahme vor der Therapie, die 2. PET-Aufnahme nach der abgeschlossenen Therapie.

Die Studie **Bajpai 2011** schloss 31 Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit primären, hochgradigen Osteosarkomen ein, die vor Resektion neoadjuvant behandelt wurden. Gut 80 % der Patienten waren männlich. Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob mithilfe metabolischer und anatomischer Daten der FDG-PET/CT diejenigen Patienten identifiziert werden können, die auf eine neoadjuvante Chemotherapie (3 Zyklen mit Cisplatin und Doxorubicin) angesprochen haben. Ergebnisse wurden für verschiedene Parameter und Trennwerte der FDG-PET/CT ermittelt. Die Trennwerte wurden mithilfe von ROC-Analysen gewonnen. Als Referenztest wurden für alle Patienten histologische Befunde nach dem letzten Behandlungszyklus verwendet; als histologisches Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie wurde gewertet, wenn mehr als 90 % des Tumorgewebes nekrotisch war.

Die Studie **Benz 2010** schloss konsekutiv 12 erwachsene Patienten mit primären, hochgradigen Knochensarkomen ein. Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob mittels FDG-PET/CT die Patienten identifiziert werden können, die auf eine neoadjuvante Chemotherapie (unterschiedlich je nach Tumortyp) angesprochen haben. Der Trennwert für die SUV-Änderung wurde prospektiv festgelegt; eine SUV-Änderung  $\geq 60\%$  wurde als metabolisches Ansprechen auf die Chemotherapie gewertet. Als Referenztest wurden für alle Patienten histologische Befunde nach dem letzten Behandlungszyklus verwendet; als histologisches Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie wurde gewertet, wenn mehr als 90 % des Tumorgewebes nekrotisch war.

Die Studie **Cheon 2009** schloss konsekutiv 70 Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit primären, hochgradigen Osteosarkomen ein, die vor Resektion neoadjuvant behandelt wurden. Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob mithilfe metabolischer und volumetrischer Daten von FDG-PET und MRT diejenigen Patienten identifiziert werden können, die auf eine neoadjuvante Chemotherapie (2 Zyklen nach dem modifizierten T10-Protokoll [132]) angesprochen haben. Ergebnisse wurden für verschiedene Parameter und Trennwerte der FDG-PET/CT, MRT und einer Kombination dieser Verfahren ermittelt. Die Trennwerte wurden mithilfe von ROC-Analysen gewonnen. Als Referenztest wurden für alle Patienten histologische Befunde nach dem letzten Behandlungszyklus verwendet; als histologisches Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie wurde gewertet, wenn mehr als 90 % des Tumorgewebes nekrotisch war.

Die Studie **Denecke 2010** schloss 27 Kinder und Jugendliche mit Knochensarkomen (16 Ewingsarkome, 11 Osteosarkome) ein. Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob mithilfe metabolischer und volumetrischer Daten der FDG-PET und der MRT diejenigen Patienten identifiziert werden können, die auf eine neoadjuvante Chemotherapie (keine Angaben zum Chemotherapieprotokoll) angesprochen haben. Ergebnisse wurden für verschiedene Parameter und Trennwerte der FDG-PET, MRT und einer Kombination dieser Verfahren ermittelt. Die Trennwerte wurden mithilfe von ROC-Analysen gewonnen. Als Referenztest wurden für alle Patienten histologische Befunde nach dem letzten Behandlungszyklus verwendet; als histologisches Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie wurde gewertet, wenn im Tumor weniger als 10 % lebende Tumorzellen nachgewiesen werden konnten.

Die Studie **Im 2012** schloss 20 Patienten mit hochgradigen Osteosarkomen ein. Im vorliegenden Bericht wurden nur die Daten der 14 prospektiv eingeschlossenen Patienten berücksichtigt. Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob mithilfe metabolischer und anatomischer Daten der FDG-PET/CT diejenigen Patienten identifiziert werden können, die auf eine neoadjuvante Chemotherapie (2-4 Zyklen mit verschiedenen Kombinationen von Doxorubicin, Cisplatin, hochdosiertem Methotrexat, Ifosfamid und Etoposid) angesprochen haben. Dies war die einzige Studie zu Patienten mit Osteosarkomen, welche zusätzlich untersuchte, ob die Identifikation dieser Patienten nach dem 1. Chemotherapie-Zyklus (Interims-Staging) vergleichbar zuverlässig ist wie jene nach der vollständigen Chemotherapie (Restaging). Ergebnisse wurden für verschiedene Parameter und Trennwerte der FDG-PET/CT ermittelt. Die Trennwerte wurden mithilfe von ROC-Analysen gewonnen. Als Referenztest wurden für alle Patienten histologische Befunde nach dem letzten Behandlungszyklus verwendet; als histologisches Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie wurde gewertet, wenn mehr als 90 % des Tumorgewebes nekrotisch war.

Die Studie **Nair 2000** schloss 16 Patienten mit Osteosarkomen ein. Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob mittels FDG-PET die Patienten identifiziert werden können, die auf eine neoadjuvante Chemotherapie (3 Zyklen mit Carboplatin und Ifosfamid) angesprochen haben. Drei verschiedene PET-Parameter wurden erhoben: die visuelle Beurteilung der FDG-Aufnahme der Läsion, die FDG-Aufnahme der Läsion im Verhältnis zum Vergleichsgewebe mit normaler Aufnahme (TBR) sowie die Änderung der FDG-Aufnahme nach neoadjuvanter Chemotherapie (1-TBR2/TBR1). Als Referenztest wurden für alle Patienten histologische Befunde nach dem letzten Behandlungszyklus verwendet; als histologisches Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie wurde gewertet, wenn mehr als 90 % des Tumorgewebes nekrotisch war.

Die Studie **Schulte 1999a** schloss 28 Patienten mit histologisch nachgewiesenen hochgradigen Osteosarkomen ein. Das Ziel der Studie war es herauszufinden, ob mittels FDG-PET das Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie (COSS-86c- oder COSS-96-Protokoll) genauer vorhergesagt werden kann als mit etablierten bildgebenden Verfahren, wie MRT und 3-Phasen-Knochenszintigraphie. Allerdings wurden keine Daten für einen direkten Vergleich der FDG-PET mit MRT und 3-Phasen-Knochenszintigraphie erhoben. Es wurden Daten zur Frage berichtet, ob mittels der Änderung der FDG-Aufnahme (TBR2/TBR1) die Patienten mit hochgradigen Osteosarkomen identifiziert werden können, die histologisch auf eine neoadjuvante Chemotherapie angesprochen haben. Als histologisches Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie wurde gewertet, wenn im Tumor weniger als 10 % lebende Tumorzellen nachgewiesen werden konnten.

Die Studie **Ye 2008** schloss 15 Patienten mit histologisch nachgewiesenen hochgradigen Osteosarkomen ein. Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob mittels FDG-PET die Patienten mit hochgradigen Osteosarkomen identifiziert werden können, die histologisch auf eine neoadjuvante Chemotherapie (2 Zyklen mit Methotrexat, Cisplatin und Doxorubicin) angesprochen haben. Dazu wurde die Änderung der FDG-Aufnahme mithilfe 2 verschiedener

PET-Parameter, SUVmax (SUV2/SUV1) und TBR (TBR2/TBR1), bestimmt. Als Referenztest wurden für alle Patienten histologische Befunde verwendet; als histologisches Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie wurde gewertet, wenn im Tumor weniger als 10 % lebende Tumorzellen nachgewiesen werden konnten.

### ***Weichteiltumoren***

Drei Studien mit insgesamt 129 Patienten untersuchten das Therapieansprechen von hochgradigen Weichteilsarkomen.

Die Studie **Benz 2009** schloss konsekutiv 56 Patienten mit hochgradigen Weichteilsarkomen ein, die vor Resektion neoadjuvant behandelt wurden. Ziel der Arbeit war die Untersuchung, ob man mittels FDG-PET/CT nach dem 1. Zyklus einer neoadjuvanten Chemotherapie (frühe FDG-PET/CT) jene Patienten identifizieren kann, die nach der vollständigen Chemotherapie histologisch auf die Behandlung angesprochen haben. Außerdem wurde untersucht, ob die Identifikation dieser Patienten nach dem 1. Chemotherapie-Zyklus (Interims-Staging) vergleichbar zuverlässig ist wie jene nach der vollständigen Chemotherapie, welche 2 Chemotherapie-Zyklen umfasste (Restaging; späte FDG-PET/CT). Dazu wurde die Änderung der FDG-Aufnahme mithilfe von SUVpeak (1-SUV2/SUV1) bestimmt.

Als Referenztest wurden für alle Patienten histologische Befunde verwendet; als histologisches Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie wurde gewertet, wenn mindestens 95 % des Tumorgewebes nekrotisch war. Fünfzehn Patienten waren sowohl Teil der Patientenpopulation dieser Studie als auch der von Evilevitch 2008, die ebenfalls in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurde. Aufgrund dieser Überlappung wird Evilevitch 2008 im vorliegenden Bericht als weitere Publikation der Studie **Benz 2009** betrachtet (siehe 5.1.3.3 „Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte“ und Tabelle 8); die Daten von Evilevitch 2008 werden daher nicht dargestellt.

Die Studie **Dimitrakopoulou-Strauss 2010** schloss 31 Patienten mit Weichteilsarkomen ein, die Ergebnisse wurden jedoch – je nach Analyse – nur für 24 bzw. 25 Patienten berichtet. Ziel der Arbeit war die Untersuchung, ob man mittels FDG-PET nach dem 2. Zyklus einer neoadjuvanten Chemotherapie jene Patienten identifizieren kann, die nach der vollständigen Chemotherapie (4-6 Zyklen mit Etoposid, Ifosfamid und Doxorubicin) histologisch auf die Behandlung angesprochen haben. Ergebnisse wurden für verschiedene Parameter und Parameterkombinationen dynamischer FDG-PET-Aufnahmen ermittelt. Als Referenztest wurden für alle berichteten Patienten histologische Befunde nach dem letzten Behandlungszyklus verwendet; als histologisches Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie wurde gewertet, wenn mindestens 90 % des Tumorgewebes nekrotisch war.

Die Studie **Tateishi 2011** schloss 42 Patienten mit primären hochgradigen Weichteiltumoren ohne Metastasen ein. Ziel der Arbeit war die Untersuchung, ob man mittels FDG-PET/CT nach dem 2. Zyklus einer neoadjuvanten Chemotherapie jene Patienten identifizieren kann, die nach der vollständigen Chemotherapie (2 Zyklen mit Ifosfamid und 2 Zyklen mit



Doxorubicin und Cisplatin) histologisch auf die Behandlung angesprochen haben. Außerdem wurde untersucht, ob die Identifikation dieser Patienten nach dem 1. Chemotherapie-Zyklus (Interims-Staging) vergleichbar zuverlässig ist wie jene nach der vollständigen Chemotherapie (Restaging). Dazu wurde die Änderung der FDG-Aufnahme mithilfe von SUVmax ( $1 - \text{SUV}_2 / \text{SUV}_1$ ) bestimmt. Als Referenztest wurden für alle Patienten histologische Befunde verwendet; als histologisches Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie wurde gewertet, wenn im Tumor weniger als 10 % lebende Tumorzellen nachgewiesen werden konnten.

Tabelle 29: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging

Studie	Studiendesign	Studienziel <sup>a</sup>	Zielkriterium	Evidenzstufe <sup>b</sup>	Verzerrungspotenzial
<b>Knochentumoren</b>					
Bajpai 2011	Diagnostische Kohortenstudie Rekrutierung zwischen Januar 2006 und Dezember 2008. Keine Angaben zur Rekrutierungsmethode sowie zum Untersuchungszeitraum. Indien	Bestimmung von anatomischen und metabolischen Aspekten von Osteosarkomen mit der FDG-PET/CT bei Studienbeginn und nach Abschluss einer neoadjuvanten Chemotherapie zur Korrelation mit der histologischen Tumornekrose.	Diagnostische Güte von FDG-PET/CT zur Vorhersage des Ansprechens auf Chemotherapie bei Patienten mit hochgradigen Osteosarkomen.	I Ib	hoch
Benz 2010	Diagnostische Kohortenstudie Konsekutive Rekrutierung der Patienten zwischen Februar 2005 und November 2007. Keine Angaben zum Untersuchungszeitraum. USA	Untersuchung, ob mit FDG-PET/CT die Patienten mit hochgradigen Knochen-sarkomen identifiziert werden können, die auf eine neoadjuvante Chemotherapie angesprochen haben.	Diagnostische Güte von FDG-PET/CT zur Vorhersage des Ansprechens auf Chemotherapie bei Patienten mit hochgradigen Knochen-sarkomen.	I Ib	niedrig
Cheon 2009	Diagnostische Kohortenstudie Konsekutiver Einschluss der Patienten. Keine Angaben zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum. Südkorea	Untersuchung, ob mithilfe metabolischer und volumetrischer Daten von FDG-PET und MRT die Patienten mit hochgradigen Osteosarkomen identifiziert werden können, die auf eine neoadjuvante Chemotherapie angesprochen haben.	Diagnostische Güte von FDG-PET/CT, MRT sowie der Kombination zur Vorhersage des Behandlungsansprechens bei Patienten mit hochgradigen Osteosarkomen.	I Ib	hoch
Denecke 2010	Multizentrische, diagnostische Kohortenstudie Rekrutierung zwischen Dezember 2003 und September 2006. Keine Angaben zur Rekrutierungsmethode sowie zum Untersuchungszeitraum. Deutschland	Vergleich der diagnostischen Güte der metabolischen und volumetrischen Daten von FDG-PET und MRT zur Beurteilung des Behandlungsansprechens des Primärtumors nach neoadjuvanter Chemotherapie bei pädiatrischen Patienten mit Osteo- und Ewingsarkomen.	Diagnostische Güte von FDG-PET und MRT zur Vorhersage des Ansprechens auf Chemotherapie bei pädiatrischen Patienten mit Osteo- und Ewingsarkomen.	I Ib	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging  
(Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Studienziel <sup>a</sup>	Zielkriterium	Evidenzstufe <sup>b</sup>	Verzerrungspotenzial
Im 2012	Diagnostische Kohortenstudie Rekrutierung zwischen August 2003 und Juli 2010. Keine Angaben zur Rekrutierungsmethode sowie zum Untersuchungszeitraum. Südkorea	Vergleich der diagnostischen Güte der metabolischen und volumetrischen Daten von FDG-PET/CT zur Vorhersage des Ansprechens auf neoadjuvante Chemotherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit hochgradigen Osteosarkomen.	Diagnostische Güte von FDG-PET/CT zur Vorhersage des Ansprechens auf Chemotherapie bei Patienten mit hochgradigen Osteosarkomen.	I Ib	hoch
Nair 2000	Diagnostische Kohortenstudie Keine Angaben zur Rekrutierungsmethode. Untersuchung und Behandlung zwischen 1995 und 1998. USA	Untersuchung, ob mit der FDG-PET die Patienten mit Osteosarkomen identifiziert werden können, die auf eine neoadjuvante Chemotherapie angesprochen haben.	Diagnostische Güte von FDG-PET zur Vorhersage des Ansprechens auf Chemotherapie bei Patienten mit Osteosarkomen.	I Ib	niedrig
Schulte 1999a	Diagnostische Kohortenstudie Beginn: Januar 1993. Keine Angaben zur Rekrutierungsmethode sowie zum Untersuchungszeitraum. Deutschland	Untersuchung, ob mittels FDG-PET das Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie genauer vorhergesagt werden kann als mit etablierten bildgebenden Verfahren, wie MRT und 3-Phasen-Knochenszintigraphie.	Diagnostische Güte von FDG-PET zur Vorhersage des Ansprechens auf Chemotherapie bei Patienten mit Osteosarkomen.	I Ib	hoch
Ye 2008	Diagnostische Kohortenstudie, Keine Angaben zur Rekrutierungsmethode sowie zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum. China	Untersuchung, ob mit der FDG-PET die Patienten mit hochgradigen Osteosarkomen identifiziert werden können, die auf eine neoadjuvante Chemotherapie angesprochen haben.	Diagnostische Güte von FDG-PET zur Vorhersage des Ansprechens auf Chemotherapie bei Patienten mit Osteosarkomen.	I Ib	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging  
(Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Studienziel <sup>a</sup>	Zielkriterium	Evidenzstufe <sup>b</sup>	Verzerrungspotenzial
<b>Weichteiltumoren</b>					
Benz 2009	Diagnostische Kohortenstudie Rekrutierung der Patienten konsekutiv zwischen Februar 2006 und März 2008. Keine Angaben zum Untersuchungs- zeitraum. USA	Untersuchung, ob die FDG-PET/CT bereits nach dem 1. Zyklus einer neoadjuvanten Chemotherapie die Patienten mit Sarkomen vorhersagen kann, die auf die Behandlung ange- sprochen haben. Zudem Untersuchung, ob die frühe Änderung der FDG- Aufnahme das histologische Ansprechen vergleichbar zuverlässig vorhersagen kann wie die späte Änderung der FDG- Aufnahme am Ende der Behandlung.	Diagnostische Güte von FDG-PET/CT zur Vorhersage des Behandlungsansprechens bei Patienten mit hochgradigen Weichteilsarkomen.	I Ib	hoch
Dimitra- kopoulou- Strauss 2010	Diagnostische Kohortenstudie, Keine Angaben zur Rekrutierungsmethode sowie zum Rekrutierungs- und Unter- suchungszeitraum. Deutschland	Untersuchung, ob die FDG-PET vor einer Chemotherapie bzw. nach dem 2. Zyklus einer neoadjuvanten Chemotherapie das Therapieansprechen vorhersagen kann.	Diagnostische Güte von FDG-PET zur Vorhersage des Ansprechens auf Chemotherapie bei Patienten mit hoch- gradigen Weichteilsarkomen.	I Ib	hoch
Tateishi 2011	Diagnostische Kohortenstudie Keine Angaben zum Rekrutie- rungs- und Untersuchungszeit- raum. Japan	Bewertung, ob die FDG-PET/CT eine Vorhersage des histologischen Therapieansprechens sowie des Überlebens von Patienten mit hoch- gradigen Sarkomen erlaubt.	Diagnostische Güte von FDG-PET/CT zur Vorhersage des Ansprechens auf Chemotherapie bei Patienten mit hoch- gradigen Weichteilsarkomen.	I Ib	niedrig
<p>a: Studienziel gemäß der Formulierung der Autoren. b: Entspricht der Evidenzstufe des G-BA.</p> <p>CT = Computertomographie; FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positronenemissionstomographie; SUV = Standardized Uptake Value; TBR = Tumor to normal background activity ratio; USA = Vereinigte Staaten von Amerika</p>					

Tabelle 30: Index- und Referenztest der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging

Studie	Indextest/s	Referenztest
<b>Knochentumoren</b>		
Bajpai 2011	<p><b>PET/CT</b> (Biograph 2, Siemens, k. A.) 60 Minuten nach i.v.-Injektion von 5,2 MBq (0,14 mCi) FDG/kg KG. CT mit 130 kVp, 60 mAs.</p> <p>PET/CT vor und nach Chemotherapie (Doxorubicin, Cisplatin).</p> <p>Bestimmung des maximalen SUV, des Tumolvolumens und der metabolischen Tumorlast (<math>MB = SUV \times \text{Tumolvolumen}</math>) für beide Aufnahmen und Berechnung des Verhältnisses bzw. der Differenz zwischen den beiden Aufnahmen.</p> <p>Befundung von PET/CT durch 2 erfahrene Bewerter, keine Angaben zur Verblindung.</p>	<p>Histologie nach Operation zur Bestimmung des Therapieansprechens nach dem Grading-System von Picci 1985 [133].</p> <p>Befundung durch 2 erfahrene Pathologen, die gegenüber den klinischen Daten und den Ergebnissen der PET/CT verblindet waren.</p>
Benz 2010	<p><b>PET/CT</b> (Siemens Biograph Duo PET/CT Scanner, Siemens CTI Co., USA) ca. 60 Minuten nach i.v.-Injektion von 0,21 mCi (7,8 MBq) FDG/kg KG. CT mit Kontrastmittel (Omnipaque, Novaplus) mit 130 kVp, 120 mAs, Rotationszeit 1 s, Tischvorschub 8 mm/s.</p> <p>PET/CT vor und nach Chemotherapie.</p> <p>Bestimmung der SUV-Änderung: maximaler SUV nach Chemotherapie / maximaler SUV vor Chemotherapie (<math>SUV_2 / SUV_1</math>).</p> <p>Befundung von PET/CT erfolgte verblindet gegenüber Histologie.</p>	<p>Histologie nach Operation zur Bestimmung des Therapieansprechens nach Picci 1997 [134] und Hudson 1990 [135].</p> <p>Bewertung durch 1 Pathologen, der gegenüber den Ergebnissen von PET und CT verblindet war.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Index- und Referenztest der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging (Fortsetzung)

Studie	Indextest/s	Referenztest
Cheon 2009	<p><b>PET/CT</b> (Discovery LS; GE Healthcare, USA bestehend aus PET „Advanced NXi“ und CT „LightSpeed Plus“) 50 Minuten nach i. v.-Injektion von 370 MBq FDG bzw. 7,4 MBq FDG/kg KG bei Kindern unter 15 Jahren (durchschnittlich 222 MBq, Spannweite 185–333 MBq). Aufnahme von Körperstamm und Beinen. CT ohne Kontrastmittel mit 140 kVp, 80 mA, Rotationszeit 0,8 s, Tischvorschub 22,5 mm/s.</p> <p>PET/CT vor und nach Chemotherapie.</p> <p>Bestimmung des maximalen SUV nach der Chemotherapie sowie der SUV-Änderung: maximaler SUV nach Chemotherapie / maximaler SUV vor Chemotherapie (SUV2 / SUV1).</p> <p>Befundung von PET/CT durch 1 erfahrenen Nuklearmediziner, keine Angaben zur Verblindung.</p> <p><b>MRT</b> in standard-gewichteter T1-Sequenz, mit oder ohne Gadolinium, sowie intermediär-gewichtete T2-Sequenz ohne Fettunterdrückung.</p> <p>MRT vor und nach Chemotherapie.</p> <p>Berechnung der Tumolvolumenänderung (TV2 / TV1).</p> <p>MRT-Aufnahmen wurden durch 2 Untersucher unabhängig bewertet und Unterschiede &gt; 10 % im Konsens gelöst, keine Angaben zur Verblindung.</p> <p><b>PET/CT + MRT</b> Berechnung der SUV- und Tumolvolumenänderung: <math>MVCR = SUV2 / SUV1 \times TV2 / TV1</math>.</p>	<p>Histologie nach Operation zur Bestimmung des Therapieansprechens nach dem Grading-System von Rosen 1983 [132].</p> <p>Keine Angaben zu den Befundern/Verblindung.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Index- und Referenztest der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging (Fortsetzung)

Studie	Indextest/s	Referenztest
Denecke 2010	<p><b>PET</b> (keine Angaben zu den verwendeten Geräten) 90 Minuten nach i.v.-Injektion von FDG. Dosierung gewichtsadaptiert nach Empfehlungen der EANM. Aufnahme von Schädel bis Oberschenkel.</p> <p>PET vor und nach Chemotherapie.</p> <p>Bestimmung des maximalen SUV nach Chemotherapie sowie Berechnung der SUV-Änderung: maximaler SUV nach Chemotherapie / maximaler SUV vor Chemotherapie (SUV2 / SUV1). Zudem visuelle Beurteilung der Änderung der FDG-Aufnahme durch 2 erfahrene Nuklearmediziner im Konsens.</p> <p>Befundung von PET/CT im Konsens durch 2 erfahrene Nuklearmediziner, die gegenüber den Ergebnissen von MRT bzw. CT und der klinischen Nachbeobachtung verblindet waren.</p> <p><b>MRT</b> in T1-Sequenz, mit und ohne Gadolinium sowie T2-Sequenz ohne Fettunterdrückung. Bei 3 Patienten mit Raumforderungen im Brustbereich CT statt MRT. Keine weiteren Angaben.</p> <p>MRT vor und nach Chemotherapie.</p> <p>Bestimmung der Änderung des Weichgewebsanteils, der Kontrastverstärkung sowie des Tumolvolumens (TV2 / TV1).</p> <p>Befundung von MRT im Konsens durch 2 erfahrene Radiologen, die gegenüber den Ergebnissen anderer bildgebender Verfahren und der klinischen Nachbeobachtung verblindet waren.</p>	<p>Histologie nach Operation zur Bestimmung des Therapieansprechens nach dem Grading-System von Salzer-Kuntschik 1983 [136].</p> <p>Keine Angaben zu den Befundern/Verblindung.</p>
Im 2012	<p><b>PET/CT</b> (Biograph LSO, Siemens Medical Solutions, USA) 60 Minuten nach i.v.-Injektion von 166,5–666 MBq FDG. CT (keine Angaben zu einem evtl. Kontrastmittel) mit 130 kVp, 50 mAs, Rotationszeit 0,8 s, Tischvorschub 12 mm/s.</p> <p>PET/CT vor und nach Chemotherapie (Doxorubicin, Cisplatin, Methotrexat, Ifosfamid und Etoposid). Bei allen prospektiv eingeschlossenen Patienten wurde zusätzlich eine PET/CT nach dem 1. Chemotherapie-Zyklus durchgeführt.</p> <p>Bestimmung des maximalen SUV, des metabolischen Tumolvolumens (MTV) und der Gesamtglykolyse des Tumors (TLG) für die Aufnahmen nach dem 1. Chemotherapie-Zyklus und nach abgeschlossener Chemotherapie sowie Berechnung der Änderungen dieser Parameter gegenüber der Aufnahme vor Chemotherapie.</p> <p>Das metabolische Tumolvolumen wurde definiert als die Summe der Voxel innerhalb eines „volume of interest“, welches mithilfe von MRT-Aufnahmen bestimmt wurde.</p> <p>Keine Angaben zu den Befundern/Verblindung.</p>	<p>Histologie nach Operation zur Bestimmung des Therapieansprechens nach dem Grading-System von Salzer-Kuntschik 1983 [136].</p> <p>Keine Angaben zu den Befundern/Verblindung.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Index- und Referenztest der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging (Fortsetzung)

Studie	Indextest/s	Referenztest
Nair 2000	<p><b>PET</b> (ECAT Exact 47 Scanner, Siemens Gammasonics, USA) ca. 45 Minuten nach i. v.-Injektion von 10 mCi (370 MBq) FDG.</p> <p>PET vor und nach Chemotherapie sowie nach dem 2. Chemotherapie-Zyklus.</p> <p>Bestimmung der TBR (Verhältnis aus der FDG-Aufnahme einer Läsion („region of interest“) zur FDG-Aufnahme normalen (Hintergrund-)Gewebes) vor und nach Chemotherapie sowie Berechnung der TBR-Änderung: <math>1\text{-TBR nach Chemotherapie} / \text{TBR vor Chemotherapie}</math> in Prozentwert umgerechnet. Zudem visuelle Beurteilung der Änderung der FDG-Aufnahme unabhängig im Konsens durch 3 Bewerter.</p> <p>Keine Angaben zur Verblindung.</p>	<p>Histologie nach Operation zur Bestimmung des Therapieansprechens, keine Angaben zum Grading-System.</p> <p>Keine Angaben zu den Befundern/Verblindung.</p>
Schulte 1999a	<p><b>PET</b> (ECAT 931-08-12 Scanner, Siemens/CTI, Knoxville, TN), 45–60 Minuten nach i. v. Injektion von 120–300 MBq FDG. Aufnahmezeit 10 Minuten pro Position.</p> <p>PET vor und nach Chemotherapie.</p> <p>Bestimmung der TBR für beide Aufnahmen durch 2 Mediziner unabhängig voneinander; für die Auswertung wurde der Durchschnitt der Werte der beiden Mediziner verwendet.</p> <p>Berechnung der TBR-Änderung: <math>\text{TBR nach Chemotherapie} / \text{TBR vor Chemotherapie}</math>.</p> <p>Befundung erfolgte verblindet gegenüber dem klinischen Befund.</p>	<p>Histologie nach Operation (25 von 27 Patienten) oder multiplen Biopsien (1 Patient) zur Bestimmung des Therapieansprechens nach dem Grading-System von Salzer-Kuntschik 1983 [136].</p> <p>Bei 1 Patient Nachbeobachtung.</p> <p>Keine Angaben zu den Befundern/Verblindung.</p>
Ye 2008	<p><b>PET</b> (SHR-22000 Scanner, Hamamatsu Photonics, Shizuoka, Japan), 60 Minuten nach Injektion von 10 mCi (370 MBq) FDG bei Erwachsenen bzw. 0,135 mCi (5 MBq)/kg KG FDG bei Kindern.</p> <p>PET vor und nach Chemotherapie.</p> <p>Berechnung der TBR-Änderung: <math>\text{TBR nach Chemotherapie} / \text{TBR vor Chemotherapie}</math>.</p> <p>Berechnung der SUV-Änderung (<math>\text{maximaler SUV nach Chemotherapie} / \text{maximaler SUV vor Chemotherapie} = \text{SUV2} / \text{SUV1}</math>).</p> <p>PET-Aufnahmen wurden durch 2 erfahrene Nuklearmediziner unabhängig voneinander analysiert, welche gegenüber anderen Aufnahmen, dem klinischen Befund sowie histologischen Daten verblindet waren.</p>	<p>Histologie nach Operation zur Bestimmung des Therapieansprechens nach dem Grading-System von Salzer-Kuntschik 1983 [136].</p> <p>Beurteilung durch 2 voneinander unabhängige Pathologen, die gegenüber den PET-Ergebnissen verblindet waren.</p>

(Fortsetzung)



Tabelle 30: Index- und Referenztest der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging (Fortsetzung)

Studie	Indextest/s	Referenztest
<b>Weichteiltumoren</b>		
Benz 2009	<p><b>PET/CT</b> (Siemens Biograph Duo PET/CT Scanner, Siemens CTI Co., USA) ca. 60 Minuten nach i. v.-Injektion von 0,21 mCi (7,77 MBq) FDG/kg KG. CT mit Kontrastmittel (Omnipaque, Novaplus) mit 130 kVp, 120 mAs, Rotationszeit 1 s, Tischvorschub 8 mm/s. PET/CT vor und nach Chemotherapie sowie nach dem 1. Chemotherapie-Zyklus.</p> <p><b>PET-Anteil</b> Bestimmung des durchschnittlichen SUV im Gewebe im Umkreis von 1,5 cm um die maximale FDG-Aufnahme jeder Läsion (SUV<sub>peak</sub>) für alle 3 Aufnahmen durch einen Mediziner. Berechnung der SUV-Änderung (<math>1 - \text{SUV}_{\text{peak}}</math> nach Chemotherapie / <math>\text{SUV}_{\text{peak}}</math> vor Chemotherapie = <math>\text{SUV}_2 / \text{SUV}_1</math>) in Prozentwert umgerechnet.</p> <p>Auswertung unter Kenntnis der Diagnose, aber verblindet gegenüber Histologie und Größenmessungen in der CT.</p> <p><b>CT-Anteil</b> Bestimmung des Tumolvolumens sowie der Änderung des Tumolvolumens. Befundung erfolgte verblindet gegenüber PET und Histologie.</p>	<p>Histologische Beurteilung eines entlang der größten Achsen entfernten Tumors zur Bestimmung des Therapieansprechens nach Eilber 2001 [137].</p> <p>Bewertung durch 1 Pathologen, der gegenüber den Ergebnissen von PET und CT verblindet war.</p>
Dimitrakopoulou-Strauss 2010	<p><b>PET</b> (Ecat Exact HR+, Siemens, Deutschland) 60 Minuten nach i.v.-Injektion von 300–370 MBq FDG.</p> <p>PET vor und nach Chemotherapie sowie nach dem 2. Chemotherapie-Zyklus.</p> <p>Bestimmung des SUV in jeder Läsion („volume of interest“ basierend auf verschiedenen „regions of interest“) basierend auf den nach 55 bis 60 Minuten erstellten Aufnahmen. Parameter dynamischer FDG-PET-Aufnahmen und fraktale Dimension (FD) wurden mit der Software PMod (PMod Technologies Ltd, Schweiz) durch 2 erfahrene Nuklearmediziner bestimmt. Keine Angaben zur Verblindung.</p>	<p>Histologie Bestimmung des Therapieansprechens nach dem Grading-System von Salzer-Kuntschik 1983 [136].</p> <p>Beurteilung durch 1 erfahrenen Pathologen, keine Angaben zur Verblindung.</p>
Tateishi 2011	<p><b>PET/CT</b> (Aquiduo, Toshiba Medical Systems, Japan) ca. 60 Minuten nach i.v.-Injektion von 380–401 MBq FDG. Aufnahme von Schädeldecke bis Beine (10 bis 12 Positionen abhängig von der Körperlänge). Aufnahmezeit ca. 30 Minuten. Keine Angaben zum CT-Anteil der PET/CT-Aufnahmen.</p> <p>PET/CT vor und nach Chemotherapie sowie nach dem 1. Chemotherapie-Zyklus.</p> <p>Bestimmung der SUV-Änderung nach dem 1. Chemotherapie-Zyklus und nach der Chemotherapie gegenüber der Aufnahme vor Chemotherapie.</p> <p>Befundung unabhängig im Konsens durch 2 Bewerter verblindet gegenüber den Ergebnissen anderer Untersuchungen.</p>	<p>Histologie Bestimmung des Therapieansprechens nach dem Grading-System von Hasegawa 2002 [138,139].</p> <p>Befundung durch 1 erfahrenen Pathologen, der gegenüber den Ergebnissen von PET/CT verblindet war.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Index- und Referenztest der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging (Fortsetzung)

CT = Computertomographie; EANM = European Association of Nuclear Medicine; FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; i. v. = intravenös; KG = Körpergewicht; kVp = peak kilovoltage (maximale Spannung); mA = Milliampere; mAs = Milliampere Sekunde; MB = metabolic burden (metabolische Tumorlast); MBq = Megabequerel; mCi = Millicurie; MRT = Magnetresonanztomographie; MTV = metabolisches Tumolvolumen = Summe der Voxel in einem bestimmten „volume of interest“, die einen SUV oberhalb eines bestimmten Schwellenwertes aufweisen; PET = Positronenemissionstomographie; s = Sekunde; SUV = Standardized Uptake Value; SUV<sub>peak</sub> = durchschnittlicher SUV innerhalb einer zirkulären „region of interest“, welche die höchste Tracer-Aufnahme der Läsion beinhaltet; TBR = Tumor to normal background activity ratio (Verhältnis der FDG-Aufnahme einer Läsion zur FDG-Aufnahme normalen Gewebes); TLG = total lesion glycolysis (Gesamtglykolyse in der Läsion; TLG = MTV x SUV<sub>mean</sub> innerhalb des MTV); UK = Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland; USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Tabelle 31: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW; Median; Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
<b>Knochentumoren</b>					
Bajpai 2011	31 mit hochgradigen Osteosarkomen	31 (25/6)	k. A.; 17; 5–66	<u>Tumorpathologie:</u> 31 hochgradige Osteosarkome. <u>Lokalisation:</u> 14 distale Oberschenkelknochen, 9 distale Schienbeine, 3 proximale Oberarmknochen, 1 Kiefer, 1 Schlüsselbein, 1 Darmbein, 1 Schulterblatt und 1 proximales Wadenbein. <u>AJCC-Stadium:</u> 9 IIa, 14 IIb, 2 IVa, 6 IVb	Keine Vorbehandlung
Benz 2010	12 mit hochgradigen Knochensarkomen ohne Metastasen	12 (5/7)	31,6; 26; 18–61	<u>Histologie:</u> 6 Osteosarkome, 3 Ewingsarkome, 2 de-differenzierte Chondrosarkome, 1 bösartiger Riesenzelltumor des Knochens. <u>Lokalisation:</u> 4 Oberschenkelknochen, 3 Schienbeine, 2 Wadenbeine, 1 Oberarmknochen, 1 Brustbein, 1 Beckenschaufel. <u>Tumorstadium:</u> k. A.	k. A.
Cheon 2009	70 mit hochgradigen Osteosarkomen	70 (48/22)	k. A.; 14; 5–59	<u>Tumorpathologie:</u> 50 osteoblastische, 13 chondroblastische, 5 fibroblastische und 2 sonstige Osteosarkome. <u>Lokalisation:</u> 35 distale Oberschenkelknochen, 17 proximale Schienbeine, 6 proximale Oberarmknochen, 12 sonstige. <u>AJCC-Stadium:</u> 24 IIA, 40 IIB, 6 IV	k. A.
Denecke 2010	27 mit Ewing- oder Osteosarkomen	27 (15/12)	13,7; k. A.; 3–18	<u>Tumorpathologie:</u> 16 Ewingsarkome, 11 Osteosarkome. <u>Lokalisation:</u> 11 rechte Oberschenkelknochen, 4 linke Oberschenkelknochen, 3 rechte Brustwände, 1 linke Brustwand, 2 rechte Bauchwände, 1 rechtes Wadenbein, 2 linke Wadenbeine, 1 rechte Elle, 1 rechtes Schulterblatt, 1 rechtes Becken. <u>Tumorstadium:</u> k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging (Fortsetzung)

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW; Median; Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
Im 2012	20 mit hochgradigen Osteosarkomen	20 (10/10)	k. A.; 15; 10–25	<u>Tumorpathologie:</u> 19 osteoblastische Osteosarkome, 1 chondroblastisches Osteosarkom. <u>Lokalisation:</u> 12 Oberschenkelknochen, 3 Schienbein, 3 Oberarmknochen, 1 Becken, 1 Unterkieferknochen. <u>AJCC-Stadium:</u> 7 IIa, 6 IIb, 3 III, 2 IVa, 2 IVb	k. A.
Nair 2000	16 <sup>a</sup> mit Osteosarkomen	16 (8/9) <sup>a</sup>	17; k. A.; 15–29	<u>Tumorpathologie:</u> 16 Osteosarkome. <u>Lokalisation<sup>a</sup>:</u> 8 Oberschenkelknochen; 3 Oberarmknochen; 2 Schienbeine; 1 knöchernen Augenhöhle; 1 Schlüsselbein; 1 Mittelhandknochen; 1 Wadenbein. <u>Tumorstadium:</u> k. A.	Keine Vorbehandlung.
Schulte 1999a	28 <sup>b</sup> mit hochgradigen Osteosarkomen	27 (17/10)	k. A.; 17; 5–36	<u>Tumorpathologie:</u> 16 osteoblastische, 8 chondroblastische, 2 osteoblastisch/ chondroblastische Osteosarkome und 1 teleangiektatisches Osteosarkom. <u>Lokalisation:</u> 11 linke Oberschenkelknochen; 8 rechte Oberschenkelknochen; 1 Wadenbein; 1 linkes Schienbein; 1 linker Oberarm; 1 rechter Oberarm; 1 Halswirbelsäule; 1 Rippe; 1 linkes Becken; 1 rechtes Becken. <u>Tumorstadium nach Enneking:</u> 24 IIB, 3 IIIB	Keine Vorbehandlung.
Ye 2008	15 mit hochgradigen Osteosarkomen	15 (9/6)	k. A.; 17; 7–33	<u>Tumorpathologie:</u> 15 hochgradige Osteosarkome. <u>Lokalisation:</u> 8 distale Oberschenkelknochen; 5 proximale Schienbeine; 1 proximaler Oberarm; 1 Darmbein. <u>Tumorstadium nach Enneking:</u> 14 IIB, 1 IIIB	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging (Fortsetzung)

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW; Median; Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
<b>Weichteiltumoren</b>					
Benz 2009	50 <sup>c</sup> mit hochgradigen Weichteilsarkomen	50 (26/24)	51; 51; 20–80	<u>Auftreten:</u> 42 primäre Tumoren, 3 Rezidivtumoren, 5 metastatische Tumoren <u>Tumorpathologie:</u> 7 Synovialsarkome, 7 Myxofibrosarkome, 6 Liposarkome, 4 Leiomyosarkome, 2 MPNST, 8 sonstige Sarkome <sup>d</sup> , 16 keine Angaben <sup>d</sup> . <u>Lokalisation:</u> 32 Extremitäten, 7 Bauchraum, 11 Brustraum <u>Tumorstadium:</u> k. A.	Keine Chemo- oder Strahlentherapie 6 Monate vor Studienbeginn.
Dimitrakopoulou-Strauss 2010	31 mit hochgradigen Weichteilsarkomen ohne Metastasen	k. A.	k. A.	<u>Tumorpathologie:</u> 12 Liposarkome, 7 Synovialsarkome, 4 MFH, 3 Fibrosarkome, 2 Leiomyosarkome, 1 epitheloides Sarkom, 1 Hämangioperizytom, 1 Rhabdomyosarkom. <u>Lokalisation:</u> 21 Extremitäten (17 Oberschenkel, 2 Unterschenkel, 2 Oberarm/Schulter), 1 Mediastinum, 2 Retroperitonealraum, 1 Schilddrüse, 3 Brustwand, 1 Kieferhöhle, 2 Becken. <u>Tumorgrad:</u> 13 II <sup>e</sup> , 18 III <sup>e</sup>	Keine vorherige Chemotherapie.
Tateishi 2011	42 mit hochgradigen Weichteilsarkomen ohne Metastasen	42 (26/16)	54; k. A.; 32–72	<u>Tumorpathologie:</u> 17 pleomorphe, 11 myxoide Weichteilsarkome, 5 Myxofibrosarkome, 3 Leiomyosarkome, 2 dedifferenzierte Liposarkome, 2 Fibrosarkome, 1 epitheloides Sarkom <sup>f</sup> , 1 alveoläres Weichteilsarkom. <u>Lokalisation:</u> 21 Körperstamm <sup>g</sup> , 18 Extremitäten, 3 Kopf und Hals <sup>g</sup> . <u>Tumorstadium:</u> k. A.	Keine Vorbehandlung

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging (Fortsetzung)

- a: In der Publikation werden an zwei Stellen (Angabe zum Geschlecht der eingeschlossenen Patienten sowie Tumorlokalisierung) 17 Patienten angegeben. Im Abstract, in Tabelle 1 und den Ergebnissen werden allerdings 16 Patienten angegeben, sodass hier diese Zahl verwendet wird.
- b: 28 Patienten wurden eingeschlossen; von einem 1 Patienten wurde vor der Operation keine FDG-PET-Aufnahme gemacht, daher konnten nur die Daten von 27 Patienten ausgewertet werden.
- c: 56 Patienten wurden rekrutiert; 1 Patient wurden aus technischen Gründen ausgeschlossen, 1 Patient, da dessen Sarkom sich zum Operationszeitpunkt als nicht resektabel erwies und 4 Patienten, weil deren initiale SUV-Werte kleiner als 2,5 waren.
- d: In Tab. 1 der Publikation wurden 2 verschiedene Gruppen ohne Angaben zum Sarkomtyp aufgeführt: „Not otherwise specified“ und „Other“. Erstere sind in der vorliegenden Tabelle als „keine Angaben“ und Letztere als „sonstige Sarkome“ erfasst.
- e: Der Tumorgrad von Sarkomen wird üblicherweise mit arabischen Ziffern angegeben [140], in Tabelle 1 der Publikation wurden dazu jedoch römische Ziffern verwendet.
- f: Im Publikationstext (S. 527) werden 2 epitheliode Sarkome angegeben, in Tabelle 3 dagegen nur 1 epitheliodes Sarkom. Letztere Angabe wurde hier übernommen, da sich diese zusammen mit den Zahlenangaben zu den anderen Tumortypen auf die Gesamtzahl der eingeschlossenen 42 Patienten addiert.
- g: In Tabelle 1 und im Publikationstext (S. 527) unterschiedliche Zahlen zu Patienten mit Sarkomen des Körperstamms angegeben: n = 24 bzw. n = 21. Im Publikationstext werden allerdings zusätzlich 3 Patienten mit Sarkomen des Halsbereichs aufgeführt, die sich mit den 21 Patienten mit Sarkomen des Körperstamms auf 24 Patienten summieren, sodass angenommen werden kann, dass die Patienten mit Sarkomen des Halsbereichs in Tabelle 1 als Patienten mit Sarkomen des Körperstamms erfasst wurden. Daher wurden hier die Angaben aus dem Publikationstext übernommen.

FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; k. A. = keine Angabe(n); m = männlich; MHF = malignes fibröses Histiozytom; MPNST = maligner peripherer Nervenscheidentumor; MW = Mittelwert; n = Anzahl; PET = Positronenemissionstomographie; SUV = Standardized Uptake Value; w = weiblich

### Prognostische Studien

Eine Studie untersuchte die prognostische Güte der MET-PET bei nicht operablen Knochen- und Weichteilsarkomen, 2 Studien untersuchten die prognostische Güte der FDG-PET/CT bei hochgradigen Weichteilsarkomen.

Die Prognose-Studie **Zhang 2004** schloss 62 Patienten mit nicht operablen Knochen- und Weichteilsarkomen ein, die mit einer Kohlenstoffionen-Bestrahlung (CIRT) behandelt werden sollten. In dieser Studie wurde statt des Tracers FDG mit dem Tracer [<sup>11</sup>C]-Methionin (MET) gearbeitet, da die MET-Aufnahme besser als die FDG-Aufnahme mit der Tumoraktivität korrelieren würde und weniger durch Entzündungsreaktionen infolge einer vorangegangenen Strahlenbehandlung beeinflusst sei. Ein Ziel der Arbeit war es herauszufinden, ob die MET-Aufnahme nach CIRT bzw. die Änderung der MET-Aufnahme nach CIRT eine Aussage über die Prognose von Patienten mit nicht operablen Knochen- und Weichteilsarkomen bezüglich des Gesamtüberlebens erlaubt. Weiterhin wurde untersucht, ob die MET-Aufnahme vor CIRT eine Aussage über die Prognose von Patienten mit nicht operablen Knochen- und Weichteilsarkomen bezüglich des Gesamtüberlebens erlaubt; das Ergebnis zu dieser Frage ist unter der Indikation Primärstaging im Abschnitt 5.4 beschrieben. In der Arbeit wurden verschiedene Faktoren hinsichtlich ihrer Wertigkeit in der Vorhersage des Gesamtüberlebens nach 2 Jahren (in der Publikation definiert als Zeit zwischen Beginn der Bestrahlung bis Tod oder Studienende) untersucht.

Die Prognose-Studie **Herrmann 2012** schloss 57 Patienten mit primären hochgradigen Weichteiltumoren ohne Metastasen ein, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten (n = 52: Ifosfamid, Doxorubin; n = 5: Gemcitabin, Docetaxel) und anschließend operativ behandelt wurden. Ziel der Arbeit war es herauszufinden, ob die Änderung der FDG-Aufnahme nach dem 1. Zyklus einer neoadjuvanten Chemotherapie bzw. nach abgeschlossener neoadjuvanter Chemotherapie eine Aussage über die Prognose von Patienten mit primären hochgradigen Weichteilsarkomen ohne Metastasen bezüglich des Gesamtüberlebens (in der Publikation definiert als Zeit zwischen PET/CT bei Studienbeginn bis zum Versterben oder Datum der letzten Nachbeobachtung) nach 5 Jahren erlaubt. Im multifaktoriellen Modell wurden nur die Faktoren berücksichtigt, die in der univariaten Analyse signifikant waren, mit dem Ergebnis, dass die prognostische Güte der FDG-PET ausschließlich für den Störfaktor Resektionsabstand adjustiert wurde.

Die Prognose-Studie **Tateishi 2011** schloss 42 Patienten mit primären hochgradigen Weichteilsarkomen ohne Metastasen ein, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten (Ifosfamid, Doxorubin, Cisplatin) und anschließend operativ behandelt wurden. Ziel der Arbeit war es herauszufinden, welche PET/CT-Parameter zu welchem Zeitpunkt bezüglich einer neoadjuvanten Chemotherapie (davor, nach dem 1. Chemotherapie-Zyklus, danach) eine Aussage über die Prognose von Patienten mit primären hochgradigen Weichteilsarkomen ohne Metastasen erlauben. Dazu wurden die Endpunkte Gesamtüberleben (in der Publikation definiert als Zeit zwischen PET/CT bei Studienbeginn bis zum Versterben oder Datum der letzten Nachbeobachtung) sowie progressionsfreies Überleben (in der Publikation definiert als

Zeit zwischen PET/CT bei Studienbeginn bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Versterben) nach 4 Jahren untersucht. Im multifaktoriellen Modell wurde die prognostische Güte der FDG-PET für den Störfaktor histologisches Ansprechen adjustiert.



Tabelle 32: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen prognostischen Studien zum Restaging

Studie	Studiendesign	Studienziel <sup>a</sup>	Zielkriterium	Evidenzstufe <sup>b</sup>	Verzerrungspotenzial
Herrmann 2012	Prognostische Kohortenstudie Rekrutierung der Patienten konsekutiv zwischen Februar 2005 und April 2008. USA	Bewertung, ob FDG-PET/CT nach erstem Zyklus einer Chemotherapie eine Vorhersage des Gesamtüberlebens von Patienten mit hochgradigen Weichteilsarkomen erlaubt.	Prognostische Güte der FDG-PET/CT zur Vorhersage des Gesamtüberlebens von Patienten mit hochgradigen Weichteilsarkomen.	II <sup>c</sup>	hoch
Tateishi 2011	Prognostische Kohortenstudie Keine Angaben zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum. Japan	Bewertung, ob FDG-PET/CT eine Vorhersage des histopathologischen Therapieansprechens sowie des Überlebens von Patienten mit hochgradigen Weichteilsarkomen erlaubt.	Prognostische Güte der FDG-PET/CT zur Vorhersage des Überlebens von Patienten mit hochgradigen Weichteilsarkomen.	II <sup>c</sup>	hoch
Zhang 2004	Prognostische Kohortenstudie Keine Angaben zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum. Japan	Bewertung, ob mittels der MET-Aufnahme nach einer Bestrahlung mit Kohlenstoffionen (CIRT) bzw. der Änderung der MET-Aufnahme nach CIRT eine Aussage über die Prognose von Patienten mit nicht operablen Knochen- und Weichteilsarkomen möglich ist.	Prognostische Güte der MET-PET nach CIRT bei Patienten mit nicht operablen Knochen- und Weichteilsarkomen.	II <sup>c</sup>	hoch

a: Studienziel gemäß der 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 2 (II) gekennzeichnet.

CIRT = Kohlenstoffionen-Bestrahlung; CT = Computertomographie; FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; MET = [<sup>11</sup>C]-Methionin; PET = Positronenemissionstomographie

Tabelle 33: Index- und Referenztest der eingeschlossenen prognostischen Studien zum Restaging

Studie	Indextest	Referenztest
Herrmann 2012	<p><b>PET/CT</b> (Siemens Biograph Duo; Siemens CTI, USA) nach i.v.-Injektion von 0,21 mCi (7,8 MBq) FDG/ kg KG. CT (keine Angaben zu einem evtl. Kontrastmittel) mit 130 kVp, 120 mAs, Rotationszeit 1 s, Tischvorschub 8 mm/s.</p> <p>PET/CT wurde zu Studienbeginn, nach dem 1. Zyklus und nach dem Ende der Chemotherapie durchgeführt. Befundung erfolgte verblindet gegenüber Histologie und Überleben, aber unter Kenntnis der klinischen Diagnose.</p>	<p>Gesamtüberleben (Zeit zwischen PET/CT bei Studienbeginn bis zum Versterben oder Datum der letzten Nachbeobachtung). Nachbeobachtung erfolgte mind. alle 6 Monate.</p> <p>Mediane Nachbeobachtungszeit: 55 Monate (Spannweite 38–76 Monate).</p>
Tateishi 2011	<p><b>PET/CT</b> (Aquiduo, Toshiba Medical Systems, Japan) ca. 60 Minuten nach i.v.-Injektion von 380–401 MBq FDG. Aufnahme von Schädeldecke bis Beine (10 bis 12 Positionen abhängig von der Körperlänge). Aufnahmezeit ca. 30 Minuten. Keine Angaben zum CT-Anteil der PET/CT-Aufnahmen.</p> <p>Visuelle und quantitative Auswertung der PET/CT-Aufnahme vor Beginn, nach dem 1. Chemotherapie-Zyklus sowie nach Abschluss der Chemotherapie unabhängig im Konsens durch 2 Bewerter.</p> <p><b>MRT</b> (Signa Horizon, GE Medical Systems, USA oder Visart, Toshiba Medical Systems, Japan) zur Bewertung des Behandlungsansprechens. Bestimmung des Tumolvolumens nach dem 1. Chemotherapie-Zyklus sowie nach Abschluss der Chemotherapie.</p>	<p>Gesamtüberleben (Zeit zwischen PET/CT bei Studienbeginn bis zum Versterben).</p> <p>progressionsfreies Überleben (Zeit zwischen PET/CT bei Studienbeginn bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Versterben).</p> <p>Durchschnittliche Nachbeobachtungszeit: 31 Monate (Spannweite 5–52 Monate).</p>
Zhang 2004	<p><b>PET</b> (ECAT EXACT HR+ oder ECAT EXACT 47; Siemens CTI, USA) 23 Minuten nach i. v.-Injektion von ~740 MBq MET. Axiales Bildfeld: 15,5 bzw. 16,2 cm, 63 bzw. 47 transversale Schnitte mit einer Dicke von 2,5 bzw. 3,4 mm.</p> <p>Auswertung durch 2 Nuklearmediziner. Berechnung des Verhältnisses aus der MET-Aufnahme der Läsion (durchschnittliche MET-Aufnahme im Umkreis von 1 cm um die maximale MET-Aufnahme in der Läsion) zur MET-Aufnahme normalen Gewebes (TBR).</p>	<p>Gesamtüberleben (Zeit zwischen Beginn der Bestrahlung bis zum Versterben oder Studienende).</p> <p>Mediane Nachbeobachtungszeit: 20 Monate (Spannweite 5–60 Monate).</p>
<p>CT = Computertomographie; FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; GE = General Electric; i. v. = intravenös; KG = Körpergewicht; kVp = peak kilovoltage (maximale Spannung); mAs = Milliampere Sekunde; mCi = Millicurie; MET = [<sup>11</sup>C]-Methionin; MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positronenemissionstomographie; s = Sekunde; TBR = Tumor to normal background activity ratio (Verhältnis der MET-Aufnahme einer Läsion zur MET-Aufnahme normalen Gewebes); USA = Vereinigte Staaten von Amerika</p>		

Tabelle 34: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen prognostischen Studien zum Restaging

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW, Median, Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
Herrmann 2012	57 mit hochgradigen Weichteilsarkomen	57 (28/29)	k. A.; 53; 20–86	<p><u>Auftreten:</u> 57 primäre Tumoren ohne Metastasen</p> <p><u>Histologie:</u> 19 keine Angaben<sup>a</sup>, 6 Synovialsarkome, 7 Myxofibrosarkome, 10 Liposarkome, 6 Leiomyosarkome, 3 Neurofibromatosen, 6 sonstige Sarkome<sup>a</sup></p> <p><u>Lokalisation:</u> 48 Extremitäten, 5 Bauchraum, 6 Brustraum</p> <p><u>Tumorgröße:</u> 4 Tumore ≤ 5 cm, 24 Tumore 5–10 cm 29 Tumore &gt; 10 cm</p>	Keine Chemo- oder Radiotherapie 6 Monate vor Therapiebeginn.
Tateishi 2011	42 mit hochgradigen Weichteilsarkomen	42 (26/16)	54; k. A.; 32–72	<p><u>Auftreten:</u> 42 primäre Tumoren ohne Metastasen</p> <p><u>Histologie:</u> 17 pleomorphe und 11 myxoide Weichteilsarkome, 5 Myxofibrosarkome, 3 Leiomyosarkome, 2 dedifferenzierte Liposarkome, 2 Fibrosarkome, 1 epitheloides Sarkom<sup>b</sup>, 1 alveoläres Weichteilsarkom.</p> <p><u>Lokalisation:</u> 21 Körperstamm<sup>d</sup>, 18 Extremitäten, 3 Kopf und Hals<sup>d</sup>.</p> <p><u>Tumorgröße:</u> 10 Tumore ≤ 5 cm, 20 Tumore 5–10 cm 12 Tumore &gt; 10 cm</p>	Keine Vorbehandlung

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen prognostischen Studien zum Restaging (Fortsetzung)

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW, Median, Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
Zhang 2004	62 mit nicht operablen Knochen- und Weichteilsarkomen vor Aufnahme einer Bestrahlung mit Kohlenstoffionen	62 (41/21)	k. A.; 50; 13–85	<p><u>Auftreten:</u> 39 primäre Tumoren, 17 Rezidivtumoren, 6 metastatische Tumoren.</p> <p><u>Histologie:</u> 15 Chordome, 5 Chondrosarkome, 2 Ewingsarkome, 2 Leiomyosarkome, 3 Liposarkome, 1 Melanom, 5 MFH, 6 MPNST, 18 Osteosarkome, 4 PNET, 1 Synovialsarkom.</p> <p><u>Lokalisation:</u> 9 Wirbelsäule, 47 Becken, 6 Extremitäten.</p> <p><u>Tumorgröße:</u> 37 Tumore ≤ 10 cm, 25 Tumore &gt; 10 cm; mediane Tumorgröße = 10 cm (Spannweite 2–15 cm).<sup>d</sup></p> <p><u>Resektion:</u> nicht relevant</p>	25 Patienten (40,3 %) erhielten eine Chemotherapie vor der CIRT (Bestrahlung mit Kohlenstoffionen); zeitlicher Abstand mindestens 4 Wochen.
<p>a: In Tab. 1 der Publikation wurden 2 verschiedene Gruppen ohne Angaben zum Sarkomtyp aufgeführt: „NOS“ (sarcoma not otherwise specified; siehe S. 2027) und „Other“. Erstere sind in der vorliegenden Tabelle als „keine Angaben“ und Letztere als „sonstige Sarkome“ erfasst.</p> <p>b: Im Publikationstext (S. 527) werden 2 epitheliode Sarkome angegeben, in Tabelle 3 dagegen nur 1 epitheliodes Sarkom. Letztere Angabe wurde hier übernommen, da sich diese zusammen mit den Zahlenangaben zu den anderen Tumortypen auf die Gesamtzahl der eingeschlossenen 42 Patienten addiert.</p> <p>c: In Tabelle 1 und im Publikationstext (S. 527) werden unterschiedliche Zahlen zu Patienten mit Sarkomen des Körperstamms angegeben: n = 24 bzw. n = 21. Im Publikationstext werden allerdings zusätzlich 3 Patienten mit Sarkomen des Halsbereichs aufgeführt, die sich mit den 21 Patienten mit Sarkomen des Körperstamms auf 24 Patienten summieren, sodass angenommen werden kann, dass die Patienten mit Sarkomen des Halsbereichs in Tabelle 1 als Patienten mit Sarkomen des Körperstamms erfasst wurden. Daher wurden hier die Angaben aus dem Publikationstext übernommen.</p> <p>d: Für 45 der 62 Patienten war das Tumor-Stadium zu Studienbeginn angegeben: IB 2 (3,2 %), IIB 23 (37,1 %), III 12 (19,4 %), IV 8 (12,9 %).</p> <p>CIRT = Kohlenstoffionen-Bestrahlung; k. A. = keine Angabe(n); m = männlich; MFH = malignes fibröses Histiocytozytom; MPNST = maligner peripherer Nervenscheidentumor; MW = Mittelwert; n = Anzahl; PET = Positronenemissionstomographie; PNET = primitiver neuroektodermaler Tumor; w = weiblich</p>					

### 5.5.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials

Acht Studien zur diagnostischen Güte wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial und 3 Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet. Alle 3 Prognose-Studien wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Die methodischen Charakteristika der Diagnosestudien werden in Tabelle 35 zusammenfassend dargestellt, die der Prognose-Studien in Tabelle 36.

#### Diagnostische Studien

##### *Knochentumoren*

Sechs der 8 Studien wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet, da die Trennwerte offensichtlich nicht vorab festgelegt wurden (**Bajpai 2011**, **Cheon 2009**, **Denecke 2010**, **Im 2012**, **Schulte 1999a**, **Ye 2008**). Im Folgenden werden zusätzliche Gründe für ein Verzerrungspotenzial pro Studie aufgeführt.

In **Bajpai 2011** besteht weiteres Verzerrungspotenzial für die Auswertung der Parameter TV1, TV2, TV1-TV2, MB1, MB2, 1-ΔMB, da diese nicht für alle Patienten bestimmt werden konnten.

In **Cheon 2009**, **Denecke 2010**, **Im 2012** und **Schulte 1999a** blieb unklar, ob die Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen des Indextests verblindet waren.

In **Schulte 1999a** wurde 1 der 28 eingeschlossenen Patienten aus der Analyse ausgeschlossen, da er vor der Entfernung des Tumors keine 2. PET erhielt. Bei fast allen Patienten wurde das Tumorsprechen histologisch anhand des Tumorresektats bzw. anhand von multiplen Biopsien bestimmt, bei 1 Patientin jedoch anhand von kontrastverstärkter MRT und 3-Phasen-Knochenszintigraphie während der Nachbeobachtung. Diese wurde anhand der Nachbeobachtungsbefunde als „Nonresponder“ eingestuft und starb 3 Monate später am Fortschreiten ihres Osteosarkoms. Daher ist davon auszugehen, dass in diesem Fall kein Verzerrungspotenzial durch die differenzielle Verifikation der FDG-PET besteht.

Die Studien **Benz 2010** und **Nair 2000** wurden mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet.

##### *Weichteiltumoren*

Zwei der 3 Studien wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet, da Werte fehlten und/oder die Trennwerte offensichtlich nicht vorab festgelegt wurden (**Benz 2009**, **Dimitrakopoulou-Strauss 2010**).

In **Benz 2009** wurden 6 Patienten nachträglich ausgeschlossen. Vier dieser Patienten wurden ausgeschlossen, da deren SUV vor der Chemotherapie (SUV1) kleiner als 2,5 war, 1 Patient aus technischen Gründen und 1 Patient, da sich dessen Tumor zum Operationszeitpunkt als nicht operabel herausstellte. Das Verzerrungspotenzial von **Benz 2009** wurde daher als hoch eingestuft.

Bezüglich der Daten zum Therapieansprechen nach dem ersten Chemotherapie-Zyklus besteht kein weiteres Verzerrungspotenzial. Bezüglich der Daten zum Therapieansprechen nach der vollständigen Chemotherapie (2 Chemotherapie-Zyklen) besteht weiteres Verzerrungspotenzial durch die Verwendung eines retrospektiv bestimmten Trennwertes. Die Autoren verwiesen zwar auf eine ältere Studie, in welcher der Trennwert für das Tumoransprechen nach der Chemotherapie validiert wurde. Dabei handelte es sich jedoch um die Publikation Evilevitch 2008, deren Patientenpopulation mit der von **Benz 2009** um 15 Patienten überlappte und die daher im vorliegenden Bericht als weitere Publikation von **Benz 2009** betrachtet wurde. Zusätzlich fehlten die Daten von 2 weiteren Patienten, da deren Tumor aufgrund des raschen klinischen Fortschreitens der Krankheit chirurgisch entfernt wurde, bevor die 3. PET durchgeführt werden konnte.

In **Dimitrakopoulou-Strauss 2010** ist die diagnostische Güte für die Kombination aus verschiedenen PET-Parametern möglicherweise verzerrt, da sie mithilfe einer Diskriminanzanalyse, also ergebnisabhängig, bestimmt wurde. Weiterhin fehlten die Daten von 6 bzw. 7 Patienten (je nach Analyse); bei 3 Patienten wurde keine Operation durchgeführt, sodass kein Referenztest vorlag, zu den weiteren 3 bzw. 4 Patienten wurden keine Begründungen angeführt. Schließlich fehlten die Angaben dazu, wie groß der zeitliche Abstand zwischen Index- und Referenztest war sowie ob die Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen des Indextests verblindet waren.

Die Studie **Tateishi 2011** wurde mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet.

Tabelle 35: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen diagnostischen Primärstudien

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungs- potenzial der Ergebnisse
<b>Knochentumoren</b>											
Bajpai 2011	+	?	+	+	+	+	+	+/- <sup>a</sup>	-	+	hoch
Benz 2010	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	niedrig
Cheon 2009	+	+	+	+	+	+	?	+	-	+	hoch
Denecke 2010	+	?	+	+	+	+	?	+/- <sup>b</sup>	-	+	hoch
Im 2012	+	+	+	+	+	+	?	+	-	+	hoch
Nair 2000	+	+	+	+	+	+	?	?	+	+	niedrig
Schulte 1999a	+	+	+	+	-	+	?	-	-	+	hoch
Ye 2008	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	hoch
<b>Weichteiltumoren</b>											
Benz 2009	+	+	+	+	+	+	+	-	+/- <sup>c</sup>	+	hoch
Dimitrakopoulou- Strauss 2010	+	?	+	+	+	+	?	-	-	+	hoch
Tateishi 2011	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	niedrig
<p>a: „+“ für die PET-Parameter SUV2/SUV1 sowie SUV2, da diese Parameter für alle Patienten bestimmt wurden; „-“ für alle anderen 6 Parameter (TV1, TV2, TV1-TV2, MB1, MB2, 1-ΔMB), da diese nicht für alle Patienten bestimmt werden konnten (siehe Tabelle 39).</p> <p>b: „+“ bei Osteosarkomen: für alle 3 PET-Auswertungen sowie für die MRT-Parameter „Tumorzvolumenänderung“, „Reduktion der Kontrastanreicherung“ und „Intensität des T2-Signals“, bei Ewingsarkomen: für die MRT-Parameter „Tumorzvolumenänderung“ und „Reduktion des Weichgewebsanteils“; „-“ bei Osteosarkomen: für den MRT-Parameter „Reduktion des Weichgewebsanteils“, bei Ewingsarkomen: für alle 3 PET-Auswertungen sowie die MRT-Parameter „Reduktion der Kontrastanreicherung“ und „Intensität des T2-Signals“ (siehe Tabelle 39).</p> <p>c: „+“ bezüglich des Therapieansprechens nach dem 1. Chemotherapie-Zyklus (Interims-Staging), da der Trennwert prospektiv festgelegt wurde; „-“ bezüglich des Therapieansprechens nach der kompletten Chemotherapie (Restaging), da dieser Trennwert in der Studie Evilevitch 2008 bestimmt wurde, die mit der Studie Benz 2009 um 15 Patienten überlappt und im vorliegenden Bericht daher als weitere Publikation von Benz 2009 betrachtet wird.</p> <p>+ = Kriterium erfüllt; - = Kriterium nicht erfüllt; ? = unklar</p> <p><b>F1:</b> Beschreibung des Referenztests, <b>F2:</b> Zeitspanne zwischen dem Index- und Referenztest, <b>F3:</b> Interdependenz der Tests, <b>F4:</b> partielle Verifikation, <b>F5:</b> differenzielle Verifikation, <b>F6:</b> Incorporation Bias, <b>F7:</b> Verblindung bei Interpretation der Testergebnisse, <b>F8:</b> Intention-to-Diagnose-/Intention-to-Screen-Analyse, <b>F9:</b> ergebnisunabhängige Berichterstattung, <b>F10:</b> sonstige Aspekte</p> <p>SUV = Standardized Uptake Value; SUV1 = SUV vor Chemotherapie; SUV2 = SUV nach Chemotherapie; TV = Tumorzvolumen; TV1 = TV vor Chemotherapie; TV2 = TV nach Chemotherapie; MB = metabolische Tumorbürden (metabolische Tumormass); MB1 = MB vor Chemotherapie; MB2 = MB nach Chemotherapie; MRT = Magnetresonanztomographie</p>											

### Prognostische Studien

Alle 3 Prognose-Studien wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet, da die Trennwerte offensichtlich nicht vorab festgelegt wurden (**Herrmann 2012, Zhang 2004**)

bzw. die Behandlung während der Nachbeobachtungszeit nicht standardisiert bzw. randomisiert erfolgte (**Tateishi 2011**). In allen 3 Studien blieb zudem unklar, ob die Patienten gegenüber der prognostischen Information verblindet gewesen waren.

In der Prognose-Studie **Herrmann 2012** wurden die Trennwerte der beiden PET-Parameter mithilfe von ROC-Analysen innerhalb der Studie ermittelt. Zudem blieb unklar, ob die Behandlung während der Nachbeobachtungszeit standardisiert bzw. randomisiert erfolgte.

In der Prognose-Studie **Tateishi 2011** wurden zwar die Ein- und Ausschlusskriterien klar benannt, allerdings blieb unklar, ob die Patienten prospektiv und konsekutiv eingeschlossen wurden. Zudem erhielten die Patienten, die histologisch auf die neoadjuvante Chemotherapie ansprachen, nach der chirurgischen Entfernung des Tumors 3 Chemotherapiezyklen, während die Patienten, die histologisch nicht auf die neoadjuvante Chemotherapie ansprachen, 4 Chemotherapiezyklen erhielten (beide Gruppen Ifosfamid, Doxorubicin und Cisplatin in gleicher Abfolge und Dosierung). Bezüglich des Endpunkts progressionsfreies Überleben bestand ein weiteres Verzerrungspotenzial, da der Referenztest zur Beurteilung, ob ein lokales Rezidiv bzw. Metastasen aufgetreten waren, in der visuellen Beurteilung bildgebender Verfahren bestand, zu denen auch die PET/CT gehörte.

In der Prognose-Studie **Zhang 2004** wurden zwar die Ein- und Ausschlusskriterien klar benannt, allerdings blieb unklar, ob die Patienten prospektiv und konsekutiv eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf eingeschlossen (Patienten mit Primärtumoren und Rezidiven sowie verschiedenen Tumorstadien); dies wurde in der multifaktoriellen Analyse allerdings berücksichtigt. Die Trennwerte der beiden PET-Parameter wurden nicht vorab festgelegt, sondern in Kenntnis der Daten, also ergebnisgesteuert bestimmt (Abb. 4 und 5 der Studie). Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial dieser Studie daher als hoch eingestuft.



Tabelle 36: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen prognostischen Primärstudien

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13 <sup>a</sup>	F14	F15	F16	F17	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Herrmann 2012	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	?	+	?	-	+	hoch
Tateishi 2011	-	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	-/+ <sup>b</sup>	?	+	-	+	+	hoch
Zhang 2004	-	-	+	?	?	?	+	+	+	?	+	+	?	+	+	-	+	hoch

a: Dieses Item spielte bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben keine Rolle, da dieser nicht manipulierbar ist.  
b: „-“ bezüglich des progressionsfreien Überlebens, da der Referenztest zur Beurteilung, ob ein lokales Rezidiv bzw. Metastasen aufgetreten waren, in der visuellen Beurteilung bildgebender Verfahren bestand, zu denen auch die PET/CT gehörte; „+“ bezüglich des Gesamtüberlebens, da dieser Endpunkt nicht manipulierbar ist.

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

**F1:** Beschreibung Selektionskriterien, **F2:** Beschreibung der Krankheitsphase der Patientinnen, **F3:** Repräsentativität Studienpopulation, **F4:** Nachbeobachtungszeit adäquat, **F5:** Patientenfluss nachvollziehbar, **F6:** Rate der Teilnehmer an Nachbeobachtung adäquat, **F7:** Definition prognostischer Faktoren, **F8:** Messung prognostischer Faktoren adäquat, **F9:** prognostische Faktoren für ausreichenden Teil der Patientinnen vorhanden, **F10:** Teilnehmer bezgl. prognostischer Information verblindet, **F11:** Definition Endpunkte, **F12:** Messung Endpunkte adäquat, **F13:** Festlegung Endpunkte verblindet bezüglich prognostischer Faktoren, **F14:** Berücksichtigung von Störgrößen, **F15:** Behandlungen während Nachbeobachtungszeit standardisiert oder randomisiert, **F16:** ergebnisunabhängige Berichterstattung, **F17:** sonstige Aspekte

CT = Computertomographie; FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose

### 5.5.3 Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Für 6 der eingeschlossenen Studien fanden sich keine Indizien für eine Nichtübertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, bei den anderen 8 Studien gab es ein Indiz für eine eingeschränkte Übertragbarkeit (siehe Tabelle 37 und Tabelle 38).

#### Diagnostische Studien

##### *Knochentumoren*

In den Studien zu Osteosarkomen von **Bajpai 2011**, **Benz 2010**, **Cheon 2009**, **Nair 2000** und **Im 2012** fanden sich keine Indizien auf eine eingeschränkte Übertragbarkeit. In den Studien zu Osteosarkomen von **Denecke 2010**, **Schulte 1999a** und **Ye 2008** wurden die PET-Ergebnisse in Unkenntnis der klinischen Daten analysiert, was nicht der klinischen Alltagssituation entspricht.

##### *Weichteiltumoren*

In der Studie **Benz 2009** fanden sich keine Indizien auf eine eingeschränkte Übertragbarkeit. In der Studie von **Tateishi 2011** wurden die PET-Ergebnisse in Unkenntnis der klinischen Daten analysiert, was nicht der klinischen Alltagssituation entspricht. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse von **Dimitrakopoulou-Strauss 2010** könnte dadurch eingeschränkt sein, dass die Auswertung des Indextests (dynamische PET) überdurchschnittlich viel Erfahrung erfordert [131]. In dieser Studie wurden für die verschiedenen Parameter des Indextests keine Trennwerte angegeben, sodass unklar bleibt, ob die Ergebnisse übertragbar sind.

Tabelle 37: Indizien für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen diagnostischen Primärstudien

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
<b>Knochentumoren</b>								
Bajpai 2011	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Benz 2010	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Cheon 2009	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Denecke 2010	-	-	-	+	-	-	-	Indizien für Nichtübertragbarkeit
Im 2012	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Nair 2000	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Schulte 1999a	-	-	-	+	-	-	-	Indizien für Nichtübertragbarkeit
Ye 2008	-	-	-	+	-	-	-	Indizien für Nichtübertragbarkeit
<b>Weichteiltumoren</b>								
Benz 2009	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Dimitrakopoulou-Strauss 2010	-	?	-	-	-	+	-	Indizien für Nichtübertragbarkeit
Tateishi 2011	-	-	-	+	-	-	-	Indizien für Nichtübertragbarkeit
+ = konkrete Indizien für eine Nichtübertragbarkeit liegen vor; - = keine Indizien für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden); ? = unklar								
F1: Repräsentativität Patientenspektrum, F2: Übertragbarkeit Index- und Referenztest, F3: übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation, F4: übertragbare Hintergrundinformation, F5: technologische Entwicklung, F6: Untersucherqualifikation, F7: Qualität der Geräte								

### Prognostische Studien

In der Prognose-Studie **Herrmann 2012** fanden sich keine Indizien auf eine eingeschränkte Übertragbarkeit.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Prognose-Studie **Tateishi 2011** könnte dadurch vermindert sein, dass die Bewertung der PET ohne Berücksichtigung der klinischen Angaben erfolgte, was nicht der klinischen Alltagssituation entspricht.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Prognose-Studie **Zhang 2004** könnte dadurch vermindert sein, dass 25 der 62 eingeschlossenen Patienten vor der ersten PET-Untersuchung eine Chemotherapie erhielten.

Tabelle 38: Indizien für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen prognostischen Primärstudien

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Herrmann 2012	+	-	-	-	-	-	-	Indizien für Nichtübertragbarkeit
Tateishi 2011	-	-	-	+	-	-	-	Indizien für Nichtübertragbarkeit
Zhang 2004	+	-	-	-	-	-	-	Indizien für Nichtübertragbarkeit
+ = konkrete Indizien für eine Nichtübertragbarkeit liegen vor; - = keine Indizien für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden) <b>F1:</b> Repräsentativität Patientenspektrum, <b>F2:</b> Übertragbarkeit Index- und Referenztest, <b>F3:</b> übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation, <b>F4:</b> übertragbare Hintergrundinformation, <b>F5:</b> technologische Entwicklung, <b>F6:</b> Untersucherqualifikation, <b>F7:</b> Qualität der Geräte								

#### 5.5.4 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte

In Tabelle 39 und Tabelle 40 sind die Ergebnisse zur diagnostischen Güte der 11 eingeschlossenen Primärstudien dargestellt; in Tabelle 40 die Ergebnisse zum Restaging (Therapieansprechen nach abgeschlossener Chemotherapie) und in Tabelle 41 die Ergebnisse zum Interims-Staging (Therapieansprechen nach dem 1. oder 2. Chemotherapie-Zyklus). In Tabelle 41 und Tabelle 42 sind die Ergebnisse zur prognostischen Güte der 3 eingeschlossenen Primärstudien dargestellt; in Tabelle 42 die Ergebnisse zum Restaging (Therapieansprechen nach abgeschlossener Chemotherapie) und in Tabelle 43 die Ergebnisse zum Interims-Staging (Therapieansprechen nach dem 1. oder 2. Chemotherapie-Zyklus). Neben den jeweiligen Schätzern sind auch die Konfidenzintervalle angegeben.

Tabelle 39: Ergebnisse der diagnostischen Studien zum Restaging von Knochen- und Weichteiltumoren

Studie	n/N	Index-test	Trennwert [+; -] <sup>a</sup>		Referenz-test	Trennwert [+; -] <sup>b</sup>	RP	FN	FP	RN	Sensitivität % [95 %-KI] <sup>c</sup>	Spezifität % [95 %-KI] <sup>c</sup>
<b>Knochentumoren allgemein</b>												
Benz 2010	12/12	FDG-PET/CT	1-ΔSUV <sup>d</sup>	≥ 60 %; < 60 %	Anteil der Tumornekrose	≥ 90 %; < 90 %	3	1	1	7	75,0 [19,4;99,4]	87,5° [47,3;99,7]
Denecke 2010 <sup>f</sup>	26 <sup>g</sup> /27	FDG-PET	visuell	R; NR	Anteil lebender Tumorzellen	<10 %; ≥ 10 % <sup>i</sup>	16°	0°	3	7°	100 [79,4;100]	70,0 [34,8;93,3]
			SUV2 <sup>h</sup>	≤ 2,8; > 2,8			14°	2	2	8°	87,5° [61,7;98,4]	80,0 [44,4;97,5]
			1-ΔSUV <sup>d</sup>	≥ 70 %; < 70 %			14°	2°	2°	8°	87,5° [61,7;98,4]	80,0 [44,4;97,5]
	27/27	MRT	1-ΔTV	≥ 38 %; < 38 %			14°	3	4	6°	82,4° [56,6;96,2]	60,0 [26,2;87,8]
	19 <sup>j</sup> /27		Reduktion Weichgewebsanteil	1-2; 3-5 <sup>k</sup>			-	-	-	-	-	-
	24 <sup>l</sup> /27		Reduktion Kontrastanreicherung	1-3; 4-5 <sup>m</sup>			9°	7°	1°	7°	56,3° [29,9;80,2]	87,5° [47,3;99,7]
	24 <sup>l</sup> /27		T2-Signalintensität	Änderung; keine Änderung <sup>n</sup>			11°	5°	3°	5°	68,8° [41,3;89,0]	62,5° [24,5;91,5]

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Ergebnisse der diagnostischen Studien zum Restaging von Knochen- und Weichteiltumoren (Fortsetzung)

Studie	n/N	Index-test	Trennwert [+; -] <sup>a</sup>		Referenz-test	Trennwert [+; -] <sup>b</sup>	RP	FN	FP	RN	Sensitivität % [95 %-KI] <sup>c</sup>	Spezifität % [95 %-KI] <sup>c</sup>
<b>Knochentumoren, Osteosarkome</b>												
Bajpai 2011	31/31	PET-Anteil der FDG-PET/CT	SUV2 <sup>h</sup>	≤ 3,3; > 3,3	Anteil der Tumornekrose	≥ 90 %;	8 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	5 <sup>e</sup>	16 <sup>e</sup>	80,0 [55,2;100]	76,2 [58;94,4]
			ΔSUV <sup>d</sup>	≤ 0,48; > 0,48 <sup>o</sup>		< 90 %	7 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>	15 <sup>e</sup>	70,0 [41,6;98,4]	71,4 [52,1;90,8]
	30 <sup>p</sup> /31 27 <sup>q</sup> /31 26 <sup>f</sup> /31	CT-Anteil der FDG-PET/CT	TV1 (ml)	≤ 297; > 297 <sup>o</sup>	7 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>	14 <sup>e</sup>	70,0 [41,6;98,4]	70,0 [49,9;90,1]		
			TV2 (ml)	≤ 232; > 232 <sup>o</sup>	7 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	4 <sup>e</sup>	14 <sup>e</sup>	78,0 [50,6;100]	78,0 [58,6;97,0]		
			TV1-TV2 (ml)	≥ 28; < 28 <sup>o</sup>	6 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	5 <sup>e</sup>	12 <sup>e</sup>	66,7 <sup>e</sup> [32,3;87,7]	71,0 [48,9;92,2]		
	30 <sup>p</sup> /31 27 <sup>q</sup> /31 26 <sup>f</sup> /31	FDG-PET/CT	MB1	≤ 2184; > 2184	7 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>	14 <sup>e</sup>	70,0 [41,6;98,4]	70,0 [49,9;90,1]		
			MB2	≤ 603; > 603	7 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	4 <sup>e</sup>	14 <sup>e</sup>	78,0 [50,6;100]	78,0 [58,6;97]		
			1-ΔMB	≥ 65 %; < 65 %	7 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	4 <sup>e</sup>	13 <sup>e</sup>	78,0 [50,6;100]	77,0 [56,3;96,6]		

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Ergebnisse der diagnostischen Studien zum Restaging von Knochen- und Weichteiltumoren (Fortsetzung)

Studie	n/N	Index-test	Trennwert [+; -] <sup>a</sup>	Referenz-test	Trennwert [+; -] <sup>b</sup>	RP	FN	FP	RN	Sensitivität % [95 %-KI] <sup>c</sup>	Spezifität % [95 %-KI] <sup>c</sup>	
Cheon 2009	70/70	FDG-PET/CT	SUV2 <sup>h</sup>	≤ 2; > 2	Anteil der Tumornekrose	> 90 %; < 90 %	7	26 <sup>e</sup>	0	37 <sup>e</sup>	21,2° [9,0;38,9]	100° [90,5;100]
				≤ 3; > 3			15	18 <sup>e</sup>	4	33 <sup>e</sup>	45,5° [28,1;63,6]	89,2° [74,6;97,0]
				≤ 4; > 4			23	10 <sup>e</sup>	6	31 <sup>e</sup>	69,7° [51,3;84,4]	83,8° [68,0;93,8]
				≤ 5; > 5			31	2 <sup>e</sup>	9	28 <sup>e</sup>	93,9° [79,8;99,3]	75,7° [58,8;88,2]
				≤ 6; > 6			31	2 <sup>e</sup>	15	22 <sup>e</sup>	93,9° [70,8;99,3]	59,5° [42,1;75,2]
				≤ 7; > 7			33	0 <sup>e</sup>	19	18 <sup>e</sup>	100° [89,4;100]	48,6° [31,9;65,6]
		FDG-PET/CT	SCR <sup>h</sup>	≤ 0,3; > 0,3		7	26 <sup>e</sup>	1	36 <sup>e</sup>	21,2° [9,0;38,9]	97,3° [85,8;99,9]	
				≤ 0,4; > 0,4		14	19 <sup>e</sup>	2	35 <sup>e</sup>	42,4° [25,5;60,8]	94,6° [81,8;99,3]	
				≤ 0,5; > 0,5		21	12 <sup>e</sup>	5	32 <sup>e</sup>	63,6° [45,1;79,6]	86,5° [71,2;95,5]	
				≤ 0,6; > 0,6		26	7 <sup>e</sup>	9	28 <sup>e</sup>	78,8° [61,1;91,0]	75,7° [58,8;88,2]	
				≤ 0,7; > 0,7		30	3 <sup>e</sup>	17	20 <sup>e</sup>	90,9° [75,7;98,1]	54,1° [36,9;70,5]	
				≤ 0,8; > 0,8		30	3 <sup>e</sup>	20	17 <sup>e</sup>	90,9° [75,7;98,1]	45,9° [29,5;63,1]	
		MRT	VCR	≤ 0,8; > 0,8		10	23 <sup>e</sup>	6	31 <sup>e</sup>	30,3° [15,6;48,7]	83,8° [68,0;93,8]	
				≤ 1,0; > 1,0		22	11 <sup>e</sup>	7	30 <sup>e</sup>	66,7° [48,2;82,0]	81,1° [64,8;92,0]	
				≤ 1,2; > 1,2		28	5 <sup>e</sup>	18	19 <sup>e</sup>	84,8° [68,1;94,9]	51,4° [34,4;68,1]	
		FDG-PET/CT + MRT	MVCR <sup>h</sup>	≤ 0,2; > 0,2		7	26 <sup>e</sup>	1	36 <sup>e</sup>	21,2° [9,0;38,9]	97,3° [85,8;99,9]	
				≤ 0,4; > 0,4		16	17 <sup>e</sup>	3	34 <sup>e</sup>	48,5° [30,8;66,5]	91,9° [78,1;98,3]	
				≤ 0,6; > 0,6		28	5 <sup>e</sup>	6	31 <sup>e</sup>	84,8° [68,1;94,9]	83,8° [68,0;93,8]	
				≤ 0,8; > 0,8		32	1 <sup>e</sup>	15	22 <sup>e</sup>	97,0° [84,2;99,9]	59,5° [42,1;75,2]	
				≤ 1,0; > 1,0		32	1 <sup>e</sup>	20	17 <sup>e</sup>	97,0° [84,2;99,9]	45,9° [29,5;63,1]	
		FDG-PET/CT + MRT	SUV2 <sup>h</sup> ≤ 2 oder (2 < SUV2 <sup>h</sup> ≤ 5 und MVCR <sup>h</sup> < 0,65); SUV2 <sup>h</sup> > 5 oder (2 < SUV2 <sup>h</sup> ≤ 5 und MVCR <sup>h</sup> ≥ 0,65)			31 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>	36 <sup>e</sup>	93,9° [79,8; 99,3]	97,3° [85,8;99,9]	

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Ergebnisse der diagnostischen Studien zum Restaging von Knochen- und Weichteiltumoren (Fortsetzung)

Studie	n/N	Index-test	Trennwert [+; -] <sup>a</sup>		Referenz-test	Trennwert [+; -] <sup>b</sup>	RP	FN	FP	RN	Sensitivität % [95 %-KI] <sup>c</sup>	Spezifität % [95 %-KI] <sup>c</sup>
Denecke 2010	11/11	FDG-PET	visuell	R; NR	Anteil lebender Tumorzellen	<10 %; ≥ 10 % <sup>i</sup>	5 <sup>e</sup>	0 <sup>e</sup>	0 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>	100 [47,8;100]	100 [54,1;100]
			SUV2 <sup>h</sup>	≤ 2,8; > 2,8			4 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>	0 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>	80,0 [28,4;99,5]	100 [54,1;100]
			1-ΔSUV <sup>d</sup>	≥ 62 %; < 62 %			5 <sup>e</sup>	0 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>	5 <sup>e</sup>	100 [47,8;100]	83,3 <sup>e</sup> [35,9;99,6]
	11/11	MRT	1-ΔTV	≥ 50 %; < 50 %			2 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	0 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>	40,0 [5,3;85,3]	100 [54,1;100]
	3 <sup>j</sup> /11		Reduktion Weichgewebsanteil	1-2; 3-5 <sup>k</sup>			-	-	-	-	-	-
	11/11		Reduktion Kontrastanreicherung	1-2; 3-5 <sup>m</sup>			3 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	0 <sup>e</sup>	5 <sup>e</sup>	60,0 [14,7;94,7]	100 [54,1;100]
	11/11		T2-Signalintensität	Änderung; keine Änderung <sup>n</sup>			2 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	4 <sup>e</sup>	40,0 [5,3;85,3]	66,7 <sup>e</sup> [22,3;95,7]
Im 2012	14 <sup>s</sup> /20	PET-Anteil der FDG-PET/CT	SUV2 <sup>h</sup>	≤ 3,0; > 3,0	Anteil der Tumornekrose	≥ 90 %; < 90 %	5 <sup>e</sup>	0 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>	8 <sup>e</sup>	100 [47,8;100]	88,9 [51,8;99,7]
			ΔSUV <sup>d</sup>	≤ 0,487; > 0,487			4 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	7 <sup>e</sup>	80,0 [28,4;99,5]	77,8 [40;97,2]
		FDG-PET/CT	MTV2 <sup>t</sup> (ml)	0			3 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	0 <sup>e</sup>	9 <sup>e</sup>	60,0 [14,7;94,7]	100 [66,4;100]
			ΔMTV <sup>t</sup>	≤ 0,119; > 0,119			5 <sup>e</sup>	0 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	7 <sup>e</sup>	100 [47,8;100]	77,8 [40;97,2]
			TLG2 <sup>t</sup> (g)	≤ 77,6; > 77,6			5 <sup>e</sup>	0 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	7 <sup>e</sup>	100 [47,8;100]	77,8 [40;97,2]
			ΔTLG <sup>t</sup>	≤ 0,091; > 0,091			5 <sup>e</sup>	0 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	7 <sup>e</sup>	100 [47,8;100]	77,8 [40;97,2]

(Fortsetzung)



Tabelle 39: Ergebnisse der diagnostischen Studien zum Restaging von Knochen- und Weichteiltumoren (Fortsetzung)

Studie	n/N	Index-test	Trennwert [+; -] <sup>a</sup>		Referenz-test	Trennwert [+; -] <sup>b</sup>	RP	FN	FP	RN	Sensitivität % [95 %-KI] <sup>c</sup>	Spezifität % [95 %-KI] <sup>c</sup>
Nair 2000	16/16	FDG-PET	visuell <sup>u</sup>	≥ 90 %; < 90 %	Anteil der Tumornekrose	> 90 %; < 90 %	7	1	0	8	87,5° [47,3; 99,7]	100° [63,1;100]
	15 <sup>v</sup> /16	FDG-PET	TBR2	0,8–1,4; > 1,4			6	1	0	8	85,7° [42,1; 99,6]	100° [63,1;100]
	15 <sup>v</sup> /16	FDG-PET	1-ΔTBR <sup>w</sup> in %	≥ 90 %; < 90 %			0	7	0	8	0 [0;41,0]	100° [63,1;100]
Schulte 1999a	27 <sup>x</sup> /28	FDG-PET	ΔTBR <sup>w</sup>	≤ 0,6; > 0,6	Anteil lebender Tumorzellen <sup>y</sup>	≤ 10 %; > 10 % <sup>i</sup>	17 <sup>e</sup>	0 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	8 <sup>e</sup>	100 [80,5;100]	80,0 [44,4;97,5]
Ye 2008	15/15	FDG-PET	ΔSUV <sup>d</sup>	≤ 0,5; > 0,5	Anteil lebender Tumorzellen	≤ 10 %; > 10 % <sup>i</sup>	5 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	5 <sup>e</sup>	62,5° [34,9;96,8]	71,4° [29,0;96,3]
			ΔTBR <sup>w</sup>	≤ 0,49; > 0,49			8	0	0	7	100 [63,1;100]	100 [59,0;100]
<b>Knochentumoren, Ewingsarkome</b>												
Denecke 2010	15 <sup>z</sup> /16	FDG-PET	visuell	R; NR	Anteil lebender Tumorzellen	<10 %; ≥ 10 % <sup>i</sup>	11 <sup>e</sup>	0 <sup>e</sup>	3	1 <sup>e</sup>	100 [71,5;100]	25,0 [0,6;80,6]
			SUV2 <sup>h</sup>	≤ 3,4; > 3,4			11 <sup>e</sup>	0 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	100 [71,5;100]	50,0 [6,8;93,2]
			1-ΔSUV <sup>d</sup>	≥ 70 %; < 70 %			10 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	90,9° [58,7;99,8]	50,0 [6,8;93,2]
	16/16	MRT	1-ΔTV	≥ 83 %; < 83 %			6 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	50,0 [21,1;78,9]	75,0 [19,4;99,4]
	16/16		Reduktion Weichgewebsanteil	1–2; 3–5 <sup>k</sup>			10 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	4 <sup>e</sup>	0 <sup>e</sup>	83,3° [51,6;97,9]	0 [0;60,2]
	13 <sup>l</sup> /16		Reduktion Kontrastanreicherung	1–3; 4–5 <sup>m</sup>			6 <sup>e</sup>	5 <sup>e</sup>	0 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	54,5° [23,4;83,3]	100 [15,8;100]
	13 <sup>l</sup> /16		T2-Signalintensität	Änderung; keine Änderung <sup>n</sup>			9 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>	81,8° [48,2;97,7]	50,0 [1,3;98,7]

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Ergebnisse der diagnostischen Studien zum Restaging von Knochen- und Weichteiltumoren (Fortsetzung)

Studie	n/N	Index-test	Trennwert [++; -] <sup>a</sup>		Referenz-test	Trennwert [++; -] <sup>b</sup>	RP	FN	FP	RN	Sensitivität % [95 %-KI] <sup>c</sup>	Spezifität % [95 %-KI] <sup>c</sup>
<b>Weichteiltumoren</b>												
Benz 2009	48 <sup>z,A</sup> / 56	PET-Anteil der FDG-PET/CT	1- $\Delta$ SUV <sup>d</sup>	$\geq 60$ %; < 60 %	Anteil der Tumornekrose	$\geq 95$ %; < 95 %	7	1	13 <sup>e</sup>	27 <sup>e</sup>	87,5 [47,3;99,7]	67,5 [50,9;81,4]
		CT-Anteil der FDG-PET/CT	1- $\Delta$ TV	$\geq 30$ %; < 30 %			1	7 <sup>e</sup>	3	37 <sup>e</sup>	12,5 <sup>e</sup> [0,3;52,7]	92,5 <sup>e</sup> [79,6;98,4]
Tateishi 2011	42/42	FDG PET/CT	1- $\Delta$ SUV <sup>d</sup>	k. A. <sup>B</sup>	Anteil lebender Tumorzellen	$\leq 10$ %; > 10 % <sup>i</sup>	10 <sup>e</sup>	0 <sup>e</sup>	16 <sup>e</sup>	16 <sup>e</sup>	100 <sup>e,C</sup> [69,2;100,0]	50 <sup>e,C</sup> [31,9;68,1]

a: „+“ = Einstufung eines Patienten als metabolischer „responder“, „-“ = Einstufung eines Patienten als metabolischer „nonresponder“.  
b: „+“ = Einstufung eines Patienten als histologischer „responder“, „-“ = Einstufung eines Patienten als histologischer „nonresponder“.  
c: Keine bzw. ungenügende Angabe des 95 %-KI in der Publikation, daher eigene Berechnung - mit Ausnahme der Studien Bajpai 2011 und Schulte 1999a.  
d:  $\Delta$ SUV bezeichnet die SUV-Änderung basierend auf SUVmax ( $\Delta$ SUV = SUVmax nach Chemotherapie/SUVmax vor Chemotherapie) mit Ausnahme der Studie Benz 2009, wo die SUV-Änderung auf SUVpeak basiert ( $\Delta$ SUV = SUVpeak nach Chemotherapie/SUVpeak vor Chemotherapie).  
e: Eigene Berechnung.  
f: In diesen Zeilen sind die Ergebnisse von Denecke 2010 für Osteo- und Ewingsarkome zusammen angegeben; weiter unten in der Tabelle sind zusätzlich Auswertungen zu Osteosarkomen und Ewingsarkomen separat aufgeführt.  
g: Ein Patient mit Ewingsarkom wurde von der Auswertung ausgeschlossen, da der Primärtumor eine pathologische Rippenfraktur mit erhöhter FDG-Aufnahme verursachte.  
h: Dieser Parameter basiert in dieser Studie auf dem SUVmax.  
i: Ein Anteil lebender Tumorzellen  $\leq 10$  % entspricht einem Tumornekrose-Anteil von > 90 % und ein Anteil lebender Tumorzellen > 10 % entspricht einem Tumornekrose-Anteil von  $\leq 90$  %.

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Ergebnisse der diagnostischen Studien zum Restaging von Knochen- und Weichteiltumoren (Fortsetzung)

- j: Die Werte von 8 der 27 eingeschlossenen Patienten fehlen, da deren Osteosarkome keinen Weichgewebsanteil aufwiesen. Die Ergebnisse zur diagnostischen Güte wurden daher – wie in der Publikation auch – nicht dargestellt.
- k: Zur Beurteilung der Reduktion des Weichgewebsanteils wurde ein fünfstufiger Score verwendet: 1 = komplette Rückbildung, 2 = sichtbare Reduktion (> 50 %), 3 = geringfügige Reduktion (< 50 %), 4 = keine Änderung, 5 = Vergrößerung (siehe Tab. 2 der Publikation).
- l: Bei 3 Patienten wurde wegen der ungünstigen Tumorlokalisation im Brustraum statt der MRT eine CT durchgeführt, so dass die MRT-spezifischen Parameter „Reduktion Kontrastanreicherung“ und „T2-Signalintensität“ nicht ermittelt werden konnten.
- m: Zur Beurteilung der Reduktion der Kontrastanreicherung wurde ein fünfstufiger Score verwendet: 1 = komplette Rückbildung, 2 = sichtbare Reduktion (> 50 %), 3 = geringfügige Reduktion (< 50 %), 4 = keine Änderung, 5 = Zunahme (siehe Tab. 2 der Publikation).
- n: Eine Änderung des fünfstufigen T2-Scores um mindestens 1 Punkt wurde als Ansprechen gewertet, wurde jedoch keine Änderung festgestellt, wurde dies als Nichtansprechen gewertet.
- o: Hier sind die Werte aus Tabelle 2 der Publikation abgebildet, die jedoch bei Verwendung des angegebenen Trennwerts nicht zu den Angaben der Tabelle 1 der Publikation passen.
- p: Für 1 der 31 Patienten konnte das Tumolvolumen vor der Chemotherapie aus nicht genannten Gründen nicht bestimmt werden.
- q: Für 4 der 31 Patienten konnte das Tumolvolumen nach der Chemotherapie aus nicht genannten Gründen nicht bestimmt werden.
- r: Für 5 der 31 Patienten konnte das Verhältnis aus dem Tumolvolumen nach der Chemotherapie zum Tumolvolumen vor der Chemotherapie nicht bestimmt werden, da für 1 bzw. 4 Patienten das Tumolvolumen vor bzw. nach der Chemotherapie aus nicht genannten Gründen nicht bestimmt werden konnte.
- s: 14 der 20 berichteten Patienten waren prospektiv, die übrigen 6 Patienten retrospektiv eingeschlossen worden. Hier wurden nur die Ergebnisse der 14 prospektiv eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.
- t: Alle 4 Parameter (MTV2,  $\Delta$ MTV, TLG2,  $\Delta$ TLG) wurden basierend auf dem SUV-Trennwert von > 2,0 bestimmt.
- u: Bei visueller Beurteilung ist die Angabe eines prozentualen Trennwerts äußerst unüblich. In der Publikation steht dazu: „FDG uptake of the tumors on baseline scan was visually graded on a scale of 0 to 3 by 3 independent observers. ... The baseline score was considered 100 %. Based on visual estimates of the change in tumor FDG uptake between baseline and presurgery scans the patient group was divided into good (Fig. 1), (more than 90 % necrosis) moderate (between 50 % and 90 % necrosis), and poor (Fig. 2) (less than 50 % necrosis) response for analysis of PET data.“
- v: Bei 1 Patienten mit Osteosarkom in der knöchernen Augenhöhle konnte der TBR-Wert aufgrund der Nähe zum Gehirn nicht bestimmt werden.
- w:  $\Delta$ TBR bezeichnet die TBR-Änderung ( $\Delta$ TBR = TBR nach Chemotherapie/TBR vor Chemotherapie).
- x: Von einem 1 Patienten wurde vor der Operation keine FDG-PET-Aufnahme gemacht, daher konnten nur die Daten von 27 Patienten ausgewertet werden.
- y: Histologie des chirurgisch entfernten Tumors bei 25 Patienten. Bei 1 Patienten multiple Biopsien statt Operation, bei 1 weiteren Patienten Nachsorgeuntersuchungen (MRT und 3-Phasen-Knochenszintigraphie) statt Operation.
- z: Sechs Patienten wurden aus den folgenden Gründen ausgeschlossen: 1 Patient aus technischen Gründen, 1 weiterer Patient, da dessen Sarkom sich zum Operationszeitpunkt als nicht resektabel erwies, und 4 Patienten, weil deren SUV1 < 2,5 waren. Bei 2 weiteren Patienten konnte die PET nach der abgeschlossenen Chemotherapie nicht durchgeführt werden, da sie sich wegen des raschen Fortschreitens ihrer Tumorerkrankung nach dem 1. Chemotherapiezyklus für eine vorgezogene Operation entschieden.

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Ergebnisse der diagnostischen Studien zum Restaging von Knochen- und Weichteiltumoren (Fortsetzung)

A: Hier handelt es sich um Ergebnisse zum Restaging mit PET, bei dem die PET nach der abgeschlossenen Chemotherapie (2 Zyklen) durchgeführt wurde.

B: Der Publikation konnte keine Angabe zum Trennwert entnommen werden. Wahrscheinlich wurde hier der gleiche Trennwert verwendet, wie für die univariate Analyse von  $\Delta$ SUV nach der Chemotherapie angegeben:  $\geq 60\%$  (S. 530, Tab. 4).

C: In der Publikation wurden andere Werte für Sensitivität und Spezifität angegeben, die jedoch zusammen mit den Werten der Patienten, die histologisch auf die neoadjuvante Chemotherapie ansprachen bzw. nicht ansprachen, keine in sich stimmige Vierfeldertafel ergaben. Beim Austausch der Werte für Sensitivität und Spezifität mit denen für PPV und NPV jedoch ergab sich eine in sich stimmige Vierfeldertafel; die auf diese Weise korrigierten Werte sind hier angegeben.

CT = Computertomographie; FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; FN = falsch-negativ; FP = falsch-positiv; k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MB = metabolic burden (metabolische Tumorlast;  $MB = TV \times SUV_{max}$ ); MB1 = metabolic burden vor Beginn einer Chemotherapie; MB2 = metabolic burden nach einer Chemotherapie; MRT = Magnetresonanztomographie; MTV = metabolisches Tumolvolumen = Summe der Voxel in einem bestimmten „volume of interest“, die einen SUV oberhalb eines bestimmten Schwellenwertes aufweisen; MTV2 = metabolisches Tumolvolumen nach Chemotherapie; MVCR = metabolic volume change ratio ( $MVCR = SCR \times VCR = SUV2/SUV1 \times TV2/TV1$ ); n = Anzahl ausgewerteter Patienten; N = Anzahl eingeschlossener Patienten; NPV = negativer prädiktiver Wert; NR = Nonresponder (Patient, der nicht metabolisch auf die Chemotherapie angesprochen hat); PET = Positronen-emissions-tomographie; PPV = positiver prädiktiver Wert; R = Responder (Patient, der metabolisch auf die Chemotherapie angesprochen hat); RN = richtig-negativ; RP = richtig-positiv; SCR = SUV change ratio ( $SCR = SUV2/SUV1$ ); SUV = Standardized Uptake Value; SUV1 = SUV vor Chemotherapie; SUV2 = SUV nach Chemotherapie; SUV<sub>max</sub> = maximaler SUV einer Läsion; SUV<sub>peak</sub> = durchschnittlicher SUV innerhalb einer zirkulären „region of interest“, welche die höchste Tracer-Aufnahme der Läsion beinhaltet; T2 = T<sub>2</sub>-gewichtetes MRT-Bild; TBR = Tumor to normal background activity ratio (Verhältnis der FDG-Aufnahme einer Läsion zur FDG-Aufnahme normalen Gewebes); TBR2 = TBR nach Chemotherapie; TLG = total lesion glycolysis (Gesamtglykolyse in der Läsion;  $TLG = MTV \times SUV_{mean}$  innerhalb des MTV); TLG2 = total lesion glycolysis nach Chemotherapie; TV = Tumolvolumen; TV1 = Tumolvolumen vor Beginn einer Chemotherapie; TV2 = Tumolvolumen nach einer Chemotherapie; VCR = volume change ratio ( $VCR = TV2/TV1$ )

Tabelle 40: Ergebnisse der diagnostischen Studien zum Interims-Staging von Knochen- und Weichteiltumoren

Studie	n/N	Indextest	Trennwert	[+; -] <sup>a</sup>	Referenztest	Trennwert	RP	FN	FP	RN	Sensitivität	Spezifität
						[+; -] <sup>b</sup>					% [95 %-KI] <sup>c</sup>	% [95 %-KI] <sup>c</sup>
<b>Knochentumoren, Osteosarkome</b>												
Im 2012	14 <sup>d,e</sup> /20	PET-Anteil der FDG-PET/CT	SUV2 <sup>f</sup>	≤ 3,2; > 3,2	Anteil der Tumornekrose	≥ 90 %;	5 <sup>g</sup>	0 <sup>g</sup>	1 <sup>g</sup>	8 <sup>g</sup>	100 [47,8;100]	88,9 [51,8;99,7]
			ΔSUV <sup>h</sup>	≤ 0,563; > 0,563		< 90 %	4 <sup>g</sup>	1 <sup>g</sup>	1 <sup>g</sup>	8 <sup>g</sup>	80 [28,4;99,5]	88,9 [51,8;99,7]
		FDG-PET/CT	MTV2 <sup>i</sup> (ml)	≤ 6,4; > 6,4		5 <sup>g</sup>	0 <sup>g</sup>	1 <sup>g</sup>	8 <sup>g</sup>	100 [47,8;100]	88,9 [51,8;99,7]	
			ΔMTV <sup>i</sup> (ml)	≤ 0,119; > 0,119		5 <sup>g</sup>	0 <sup>g</sup>	2 <sup>g</sup>	7 <sup>g</sup>	100 [47,8;100]	77,8 [40;97,2]	
			TLG2 <sup>i</sup> (g)	≤ 14,1; > 14,1		5 <sup>g</sup>	0 <sup>g</sup>	1 <sup>g</sup>	8 <sup>g</sup>	100 [47,8;100]	88,9 [51,8;99,7]	
			ΔTLG <sup>i</sup> (g)	≤ 0,091; > 0,091		5 <sup>g</sup>	0 <sup>g</sup>	2 <sup>g</sup>	7 <sup>g</sup>	100 [47,8;100]	77,8 [40;97,2]	
<b>Weichteiltumoren</b>												
Benz 2009	50 <sup>j,k</sup> /56	PET-Anteil der FDG-PET/CT	1-ΔSUV <sup>l</sup>	≥ 35 %; < 35 %	Anteil der Tumornekrose	≥ 95 %;	8	0	14	28	100 [63,1;100]	66,7 [50,5;80,4]
		CT-Anteil der FDG-PET/CT	1-ΔTV	≥ 30 %; < 30 %		< 95 %	0	8	0	42	0 [0;36,9]	100 [91,6;100]

(Fortsetzung)

Tabelle 40: Ergebnisse der diagnostischen Studien zum Interims-Staging von Knochen- und Weichteiltumoren (Fortsetzung)

Studie	n/N	Indextest	Trennwert [+; -] <sup>a</sup>		Referenztest	Trennwert [+; -] <sup>b</sup>	RP	FN	FP	RN	Sensitivität % [95 %-KI] <sup>c</sup>	Spezifität % [95 %-KI] <sup>c</sup>
Dimitrakopoulou-Strauss 2010	25 <sup>m,n</sup> /31	FDG-PET	SUV	DA <sup>o</sup>	Anteil der Tumornekrose	> 90 %; ≤ 90 %	9 <sup>p</sup>	3 <sup>p</sup>	6 <sup>p</sup>	7 <sup>p</sup>	75,0 <sup>p</sup> [42,8;94,5]	53,8 <sup>p</sup> [25,1;80,8]
			SUV, VB, k1, k3, FD				9 <sup>p</sup>	3 <sup>p</sup>	2 <sup>p</sup>	11 <sup>p</sup>	75,0 <sup>p</sup> [42,8;94,5]	84,6 <sup>p</sup> [54,6;98,1]
	24 <sup>q,r</sup> /31	FDG-PET	SUV			10 <sup>p</sup>	2 <sup>p</sup>	6 <sup>p</sup>	6 <sup>p</sup>	83,3 <sup>p</sup> [51,6;97,7]	50,0 <sup>p</sup> [21,1;78,9]	
			SUV, ki			8 <sup>p</sup>	4 <sup>p</sup>	2 <sup>p</sup>	10 <sup>p</sup>	66,7 <sup>p</sup> [34,9;90,1]	83,3 <sup>p</sup> [51,6;97,7]	
			FD, k4			9 <sup>p</sup>	3 <sup>p</sup>	2 <sup>p</sup>	10 <sup>p</sup>	75,0 <sup>p</sup> [42,8;94,5]	83,3 <sup>p</sup> [51,6;97,7]	
	24 <sup>q,s</sup> /31	FDG-PET	SUV			9 <sup>p</sup>	3 <sup>p</sup>	5 <sup>p</sup>	7 <sup>p</sup>	75,0 <sup>p</sup> [42,8;94,5]	58,3 <sup>p</sup> [27,7;84,8]	
			SUV, ki			11 <sup>p</sup>	1 <sup>p</sup>	3 <sup>p</sup>	9 <sup>p</sup>	91,7 <sup>p</sup> [61,5;99,8]	75,0 <sup>p</sup> [42,8;94,5]	
			ΔSUV <sup>t</sup>			8 <sup>p</sup>	4 <sup>p</sup>	6 <sup>p</sup>	6 <sup>p</sup>	66,7 <sup>p</sup> [34,9;90,1]	50,0 <sup>p</sup> [21,1;78,9]	
	Tateishi 2011	42 <sup>u</sup> /42	FDG-PET/CT			1-ΔSUV <sup>h</sup>	≥ 35 %; < 35 %	Anteil lebender Tumorzellen	≤ 10 %; > 10 % <sup>v</sup>	7 <sup>g</sup>	3 <sup>g</sup>	8 <sup>g</sup>

a: „+“ = Einstufung eines Patienten als metabolischer „responder“, „-“ = Einstufung eines Patienten als metabolischer „nonresponder“.  
b: „+“ = Einstufung eines Patienten als histologischer „responder“, „-“ = Einstufung eines Patienten als histologischer „nonresponder“.  
c: Keine Angabe des 95 %-KI in der Publikation, daher eigene Berechnung.  
d: 14 der 20 berichteten Patienten waren prospektiv, die übrigen 6 Patienten retrospektiv eingeschlossen worden. Hier wurden nur die Ergebnisse der 14 prospektiv eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.  
e: Bei 13 der 14 eingeschlossenen Patienten wurde die Interims-PET nach dem 1. Chemotherapiezyklus durchgeführt, bei 1 Patient nach dem 2. Chemotherapiezyklus.  
f: SUV2 basiert in dieser Studie auf dem SUVmax.  
g: Eigene Berechnung.  
h: ΔSUV bezeichnet in dieser Studie die SUV-Änderung basierend auf SUVmax (ΔSUV = SUVmax nach Chemotherapie/SUVmax vor Chemotherapie).  
i: Alle 4 Parameter (MTV2, ΔMTV, TLG2, ΔTLG) wurden basierend auf dem SUV-Trennwert von > 2,0 bestimmt.  
j: Insgesamt wurden 6 Patienten aus den folgenden Gründen ausgeschlossen: 1 Patient aus technischen Gründen, 1 weiterer Patient, da dessen Sarkom sich zum Operationszeitpunkt als nicht resektabel erwies, und 4 Patienten, weil deren SUV1 < 2,5 waren.

(Fortsetzung)

Tabelle 40: Ergebnisse der diagnostischen Studien zum Interims-Staging von Knochen- und Weichteiltumoren (Fortsetzung)

k: Hier handelt es sich um Ergebnisse zur Interims-PET, die nach dem 1. Chemotherapiezyklus durchgeführt wurde; die komplette Chemotherapie beinhaltete 2 Zyklen.

l:  $\Delta$ SUV bezeichnet in dieser Studie die SUV-Änderung basierend auf SUVpeak ( $\Delta$ SUV = SUVpeak nach Chemotherapie/SUVpeak vor Chemotherapie).

m: Insgesamt wurden die Daten von 6 Patienten nicht berichtet, da für diese keine histopathologischen Ergebnisse vorlagen. Drei Patienten lehnten die Operation ab, für 3 weitere Patienten wurden keine Gründe für die fehlenden histopathologischen Ergebnisse angegeben.

n: Hier handelt es sich um Ergebnisse zur PET vor Beginn der Chemotherapie.

o: Die sich aus der Diskriminanzanalyse ergebenden Gleichungen wurden in dieser Publikation nicht dargestellt.

p: Diese Werte sind dem Erratum der Publikation entnommen [92].

q: Insgesamt wurden die Daten von 7 Patienten nicht berichtet. Für 6 Patienten lagen keine histopathologischen Ergebnisse vor. Drei Patienten lehnten die Operation ab, für 3 weitere Patienten wurden keine Gründe für die fehlenden histopathologischen Ergebnisse angegeben. Für den 7. Patienten wurden keine Gründe angegeben.

r: Hier handelt es sich um Ergebnisse zur Interims-PET, die nach dem 2. Chemotherapiezyklus durchgeführt wurde; die komplette Chemotherapie beinhaltete 4-6 Chemotherapiezyklen.

s: Hier handelt es sich um Ergebnisse, bei denen die Daten der PET vor Beginn der Chemotherapie mit denen der Interims-PET (nach dem 2. Chemotherapiezyklus) kombiniert wurden.

t:  $\Delta$ SUV bezeichnet in dieser Studie die SUV-Änderung basierend auf SUVmean ( $\Delta$ SUV = SUVmean nach Chemotherapie/SUVmean vor Chemotherapie).

u: Hier handelt es sich um Ergebnisse zur Interims-PET, die nach dem 1. Chemotherapiezyklus durchgeführt wurde; die komplette Chemotherapie beinhaltete 4 Zyklen.

v: Ein Anteil lebender Tumorzellen  $\leq 10\%$  entspricht einem Tumornekrose-Anteil von  $> 90\%$  und ein Anteil lebender Tumorzellen  $> 10\%$  entspricht einem Tumornekrose-Anteil von  $\leq 90\%$ .

w: In der Publikation wurden andere Werte für Sensitivität und Spezifität angegeben, die jedoch zusammen mit den Werten der Patienten, die histologisch auf die neoadjuvante Chemotherapie ansprachen bzw. nicht ansprachen, keine in sich stimmige Vierfeldertafel ergaben. Beim Austausch der Werte für Sensitivität und Spezifität mit denen für PPV und NPV jedoch ergab sich eine in sich stimmige Vierfeldertafel; die auf diese Weise korrigierten Werte sind hier angegeben.

CT = Computertomographie; FD = fraktale Dimension; FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; FN = falsch-negativ; FP = falsch-positiv; k1 = FDG-Transportkonstante (Blut → Gewebe); k3 = Phosphorylierungsrate von FDG; k4 = Dephosphorylierungsrate von FDG; ki = FDG-Einflusskonstante; KI = Konfidenzintervall; MTV = metabolisches Tumolvolumen = Summe der Voxel in einem bestimmten „volume of interest“, die einen SUV oberhalb eines bestimmten Schwellenwertes aufweisen; MTV2 = metabolisches Tumolvolumen nach dem 1. Chemotherapiezyklus; n = Anzahl ausgewerteter Patienten; N = Anzahl eingeschlossener Patienten; NPV = negativer prädiktiver Wert; PET = Positronen-emissionstomographie; PPV = positiver prädiktiver Wert; RN = richtig-negativ; RP = richtig-positiv; SUV = Standardized Uptake Value; SUV1 = SUV vor Chemotherapie; SUV2 = SUV nach dem 1. oder 2. Chemotherapiezyklus; SUVmax = maximaler SUV einer Läsion; SUVmean = durchschnittlicher SUV einer Läsion; SUVpeak = durchschnittlicher SUV innerhalb einer zirkulären „region of interest“, welche die höchste Tracer-Aufnahme der Läsion beinhaltet; TLG = total lesion glycolysis (Gesamtglykolyse in der Läsion; TLG = MTV x SUVmean innerhalb des MTV); TLG2 = total lesion glycolysis nach dem 1. Chemotherapiezyklus; VB = vaskulärer Anteil

Tabelle 41: Ergebnisse der prognostischen Studien zum Restaging von Knochen- und Weichteiltumoren

Studie	n/N	prognostisches Merkmal	Trennwert	Prävalenz der Zielgröße	Zielgröße	Effektgröße <sup>a</sup>	95 %-KI; p-Wert
<b>Weichteiltumoren</b>							
Herrmann 2012	56 <sup>b</sup> /57	FDG-PET/CT: 1-ΔSUV <sup>c</sup>	≥ 57 % vs < 57 %	27/56	5-Jahres-Gesamtüberleben (Zeit zwischen PET/CT bei Studienbeginn und Versterben oder Datum der letzten Nachbeobachtung)	HR 0,36 <sup>d</sup>	0,11–1,13; 0,079
Tateishi 2011	42/42	FDG-PET/CT: 1-ΔSUV	≥ 60 % vs < 60 %	10/42	4-Jahres-krankheitsfreies-Überleben (Zeit zwischen Behandlungsbeginn und Rezidiv oder Versterben)	HR 0,14 <sup>e</sup>	0,03–0,54; 0,005
				11/42	4-Jahres-Gesamtüberleben (Zeit zwischen Behandlungsbeginn und Versterben)	HR 0,10 <sup>e</sup>	0,03–0,33; < 0,0001
<b>Knochen- und Weichteiltumoren</b>							
Zhang 2004	62/62	MET-PET: TBR nach CIRT	≤ 4,4 vs > 4,4	41/62	2-Jahres-Gesamtüberleben (Zeit zwischen Beginn der Bestrahlung und tumorbedingtem Versterben oder Studienende).	HR 0,16 <sup>f</sup>	0,049–0,55; 0,003
		MET-PET: TBR-Änderung (1-TBR nach CIRT/TBR vor CIRT) x 100 %	> 30 % vs ≤ 30 %			HR 0,42 <sup>f</sup>	0,11–1,64; 0,21
<p>a: Das HR beschreibt das Risiko der Patienten, die metabolisch auf die Behandlung ansprachen, im Vergleich zum Risiko der Patienten, die metabolisch nicht auf die Behandlung ansprachen.</p> <p>b: Bei 1 Patienten konnte die PET nach der abgeschlossenen Chemotherapie nicht durchgeführt werden, da sich dieser wegen des raschen Fortschreitens seiner Tumorerkrankung nach dem 1. Chemotherapiezyklus für eine vorgezogene Operation entschied.</p> <p>c: Die prognostische Güte wurde zudem für das Merkmal Resektionsabstand bestimmt. Ergebnis: Das HR für den Resektionsabstand (positiv vs. negativ) betrug 3,54 (95 %-KI: 1,09–11,52; p: 0,036).</p>							

(Fortsetzung)



Tabelle 41: Ergebnisse der prognostischen Studien zum Restaging von Knochen- und Weichteiltumoren (Fortsetzung)

d: Die Autoren haben für folgende weitere potenzielle Prognosefaktoren univariate Analysen durchgeführt: Alter, Geschlecht, Tumorort, Tumorgröße, Tumortyp, Chemotherapie vs. Strahlenchemotherapie, histologisches Ansprechen, Resektionsabstand, RECIST. Hier war neben der FDG-PET/CT nur der Resektionsabstand statistisch signifikant. In der multifaktoriellen Analyse wurden nur Faktoren berücksichtigt, die in der univariaten Analyse statistisch signifikant waren; entsprechend wurde hier das HR der FDG-PET/CT nur für den Störfaktor Resektionsabstand adjustiert.

e: Die Autoren haben für folgende weitere potenzielle Prognosefaktoren univariate Analysen durchgeführt: Alter, Glut-1-Expression, Tumorgröße, Reduktion der Tumorgröße, histologisches Ansprechen. Hier war neben der FDG-PET/CT nur das histologische Ansprechen statistisch signifikant. In der multifaktoriellen Analyse wurden nur Faktoren berücksichtigt, die in der univariaten Analyse statistisch signifikant waren; entsprechend wurden hier die HR für den Störfaktor histologisches Ansprechen adjustiert.

f: Diese Werte wurden für folgende mögliche Störfaktoren adjustiert: Alter, Geschlecht, Tumorgröße, Tumorart, Tumorstadium, Primärtumor vs Rezidiv/Metastasen, Chemotherapie vor CIRT, Metastasen nach CIRT sowie Rezidiv nach CIRT.

CIRT = carbon ion radiotherapy; FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; Glut-1 = Glucose-Transporter-Protein 1; HR = hazard ratio; KI = Konfidenzintervall; MET = [<sup>11</sup>C]-Methionin; n = Anzahl ausgewerteter Patienten; N = Anzahl eingeschlossener Patienten; p = Wahrscheinlichkeit; PET = Positronenemissionstomographie; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SUV = standardised uptake value; TBR = Tumor to normal background activity ratio (Verhältnis der FDG-Aufnahme einer Läsion zur FDG-Aufnahme normalen Gewebes); vs = versus

Tabelle 42: Ergebnisse der prognostischen Studien zum Interims-Staging von Knochen- und Weichteiltumoren

Studie	n/N	prognostisches Merkmal	Trennwert	Prävalenz der Zielgröße	Zielgröße	Effektgröße <sup>a</sup>	95 %-KI; p-Wert
Herrmann 2012	39 <sup>b,c</sup> /57	FDG-PET/CT: 1- $\Delta$ SUV <sup>d</sup>	$\geq 26\%$ vs $< 26\%$	24/39	5-Jahres-Gesamtüberleben (Zeit zwischen PET/CT bei Studienbeginn und Versterben oder Datum der letzten Nachbeobachtung)	HR 0,21 <sup>e</sup>	0,06–0,75; 0,016
Tateishi 2011	42 <sup>f</sup> /42	FDG-PET/CT: 1- $\Delta$ SUV	$\geq 30\%$ vs $< 30\%$	10/42	4-Jahres-Krankheitsfreies-Überleben (Zeit zwischen Behandlungsbeginn und Rezidiv oder Versterben)	k. A.	k. A.; n. s.
				11/42	4-Jahres-Gesamtüberleben (Zeit zwischen Behandlungsbeginn und Versterben)	k. A.	k. A.; n. s.

a: Das HR beschreibt das Risiko der Patienten, die metabolisch auf die Behandlung ansprechen, im Vergleich zum Risiko der Patienten, die metabolisch nicht auf die Behandlung ansprechen.

b: Bei 18 Patienten wurde die Interims-PET nicht durchgeführt, ein Grund wurde nicht angegeben.

c: Hier handelt es sich um Ergebnisse zur Interims-PET, die nach dem 1. Chemotherapiezyklus durchgeführt wurde; die komplette Chemotherapie beinhaltete 2 Zyklen.

d: Die prognostische Güte wurde zudem für das Merkmal Resektionsabstand bestimmt. Ergebnis: Der Resektionsabstand war kein statistisch signifikanter Prädiktor.

e: Die Autoren haben für folgende weitere potenzielle Prognosefaktoren univariate Analysen durchgeführt: Alter, Glut-1-Expression, Tumorgröße, Reduktion der Tumorgröße, histologisches Ansprechen. Hier war neben der FDG-PET/CT nur das histologische Ansprechen statistisch signifikant. In der multifaktoriellen Analyse wurden nur Faktoren berücksichtigt, die in der univariaten Analyse statistisch signifikant waren; entsprechend wurden hier die HR für den Störfaktor histologisches Ansprechen adjustiert.

f: Hier handelt es sich um Ergebnisse zur Interims-PET, die nach dem 1. Chemotherapiezyklus durchgeführt wurde; die komplette Chemotherapie beinhaltete 4 Zyklen.

FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; HR = hazard ratio; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl ausgewerteter Patienten; N = Anzahl eingeschlossener Patienten; p = Wahrscheinlichkeit; PET = Positronenemissionstomographie; SUV = standardised uptake value; vs = versus

## **Direkte Vergleiche zwischen der PET bzw. PET/CT und anderen diagnostischen Verfahren**

Direkte Vergleiche zwischen der PET und anderen diagnostischen Verfahren wurden in 5 diagnostischen Studien beschrieben. Zur prognostischen Güte konnten keine Studien mit direkten Vergleichen zwischen der PET bzw. PET/CT und anderen diagnostischen Verfahren gefunden werden.

In 4 Studien zu Osteosarkomen, **Bajpai 2011**, **Cheon 2009**, **Im 2012**, **Denecke 2010**, sowie 1 Studie zu hochgradigen Weichteilsarkomen, **Benz 2009**, wurden Daten zu direkten Vergleichen zwischen der PET bzw. PET/CT und der MRT bzw. des PET- und CT-Anteils der PET/CT berichtet. Zwei Studien, **Im 2012** und **Benz 2009**, berichteten Daten sowohl zum Interims-Staging (nach dem 1. Chemotherapiezyklus) als auch zum Restaging (nach abgeschlossener Chemotherapie). Die Werte für Sensitivitäten und Spezifitäten sind Tabelle 39 bzw. Tabelle 40 zu entnehmen.

Allerdings wurden in keiner dieser 5 Studien Daten zu einem statistischen Vergleich bezüglich der diagnostischen Güte der verschiedenen Verfahren berichtet; daher – und weil keine Meta-Analyse sinnvoll möglich war – kann im vorliegenden Bericht weder bezüglich des Interims-Stagings noch des Restagings eine Aussage dazu getroffen werden, ob sich die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT und der MRT bzw. des PET- und CT-Anteils der PET/CT statistisch signifikant voneinander unterscheidet.

## **Studien zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT ohne direkte Vergleiche mit anderen diagnostischen Verfahren**

In den 3 Studien zum Therapieansprechen von Patienten mit Osteosarkomen wurden 6 Analysen zur diagnostischen Güte der FDG-PET durchgeführt; die FDG-PET erzielte hier Sensitivitäten von 0 % (entsprechende Spezifität: 100 %) bis 100 % (entsprechende Spezifitäten: 80,0 % bzw. 100 %). Die Spezifitäten bewegten sich in einer Spannweite von 71,4 % (entsprechende Sensitivität: 62,5 %) bis 100 % (entsprechende Sensitivitäten: 0 %, 85,7 %, 87,5 % bzw. 100 %).

Eine bivariate Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT alleine wurde nicht durchgeführt, da sich die 4 Studien in ihren Patientenpopulationen (Knochensarkome, Osteosarkome bzw. Weichteilsarkome), den Indextests (PET bzw. PET/CT) sowie den Methoden zur PET-Auswertung voneinander unterschieden.

## **Studien zur prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT ohne direkte Vergleiche mit anderen diagnostischen Verfahren**

In der Prognose-Studie **Herrmann 2012** erwies sich die Änderung des SUV nach dem 1. Zyklus der neoadjuvanten Chemotherapie (1-SUV nach dem 1. Zyklus der neoadjuvanten Chemotherapie/SUV vor neoadjuvanter Chemotherapie) als statistisch signifikanter Prädiktor des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren bei 39 Patienten mit primären, hochgradigen Weichteiltumoren ohne Metastasen (P-Wert  $p = 0,016$  im multifaktoriellen Modell). Die

Änderung des SUV nach abgeschlossener neoadjuvanter Chemotherapie (1-SUV nach neoadjuvanter Chemotherapie/SUV vor neoadjuvanter Chemotherapie) dagegen war kein statistisch signifikanter Prädiktor des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren bei 56 Patienten mit Weichteiltumoren (P-Wert  $p = 0,079$  im multifaktoriellen Modell). Die Trennwerte beider Analysen wurden allerdings in Kenntnis der Daten, also ergebnisgesteuert bestimmt.

In der Prognose-Studie **Tateishi 2011** erwies sich – entgegengesetzt dem Ergebnis von Herrmann 2012 – die Änderung des SUV nach abgeschlossener neoadjuvanter Chemotherapie (1-SUV nach neoadjuvanter Chemotherapie/SUV vor neoadjuvanter Chemotherapie) als statistisch signifikanter Prädiktor des Gesamtüberlebens nach 4 Jahren bei 42 Patienten mit primären, hochgradigen Weichteiltumoren ohne Metastasen (P-Wert  $p = 0,0001$  im multifaktoriellen Modell), während die Änderung des SUV nach dem 1. Zyklus der neoadjuvanten Chemotherapie (1-SUV nach dem 1. Zyklus der neoadjuvanten Chemotherapie/SUV vor neoadjuvanter Chemotherapie) kein statistisch signifikanter Prädiktor war (ohne Angabe des P-Werts im multifaktoriellen Modell). Weiterhin erwies sich die Änderung des SUV nach abgeschlossener neoadjuvanter Chemotherapie (1-SUV nach neoadjuvanter Chemotherapie/SUV vor neoadjuvanter Chemotherapie) als statistisch signifikanter Prädiktor des krankheitsfreien Überlebens nach 4 Jahren bei 42 Patienten mit primären, hochgradigen Weichteiltumoren ohne Metastasen (P-Wert  $p = 0,005$  im multifaktoriellen Modell), während die Änderung des SUV nach dem 1. Zyklus der neoadjuvanten Chemotherapie (1-SUV nach dem 1. Zyklus der neoadjuvanten Chemotherapie/SUV vor neoadjuvanter Chemotherapie) kein statistisch signifikanter Prädiktor war (ohne Angabe des P-Werts im multifaktoriellen Modell).

In der Prognose-Studie **Zhang 2004** erwies sich die TBR der MET-PET nach der Kohlenstoffionen-Bestrahlung (CIRT) als statistisch signifikanter, unabhängiger Prädiktor des Gesamtüberlebens nach 2 Jahren bei 62 Patienten mit Knochen- und Weichteiltumoren (P-Wert  $p = 0,003$  im multifaktoriellen Modell). Die Änderung der TBR (1-TBR nach CIRT/TBR vor CIRT) war kein statistisch signifikanter Prädiktor (P-Wert  $p = 0,21$  im multifaktoriellen Modell). Die Trennwerte beider Analysen wurden allerdings in Kenntnis der Daten, also ergebnisgesteuert bestimmt.

### **Meta-Analyse und Subgruppenanalysen**

Eine bivariate Meta-Analyse der Ergebnisse von Studien mit direkten Vergleichen der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren wurde nicht durchgeführt, da sich die 5 Studien mit direkten Vergleichen in ihren Patientenpopulationen (hochgradige Osteosarkome ohne Metastasen, hochgradige Osteosarkome mit und ohne Metastasen, hochgradige Weichteilsarkome ohne Metastasen), den Vergleichsindextests (MRT bzw. CT), den Parametern (z. B. MVCR, Intensität des T2-Signals, metabolisches Tumolvolumen) sowie den Trennwerten voneinander unterschieden.

Eine bivariate Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT alleine wurde nicht durchgeführt, da sich die 4 Studien in ihren Patientenpopulationen (Knochensarkome, Osteosarkome bzw. Weichteilsarkome), den

Indextests (PET bzw. PET/CT) sowie den Methoden zur PET-Auswertung voneinander unterschieden.

Eine Meta-Analyse für die prognostische Güte der PET bzw. PET/CT wurde nicht durchgeführt, da sich die 3 prognostischen Studien in ihren Patientenpopulationen (primäre, hochgradige Weichteilsarkome ohne Metastasen bzw. primäre und rezidierte Knochen- und Weichteilsarkome gemischt), den Indextests (FDG-PET/CT bzw. MET-PET) sowie den Trennwerten voneinander unterschieden.

In keiner der eingeschlossenen Studien wurden patientenbasierte Analysen zu speziellen Subgruppen ausgewiesen.

### **Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management**

In keiner der eingeschlossenen Studien wurden Daten zu Managementänderungen berichtet.

## 5.6 Teilziel 2d: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei Rezidivdiagnostik auf Grundlage von Primärstudien

### 5.6.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien

Im Rahmen der Ergänzungsrecherche entsprach 1 prospektiv geplante diagnostische Kohortenstudie den Einschlusskriterien des Berichts für die Indikation Rezidivdiagnostik bei Knochen- und Weichteiltumoren (Tabelle 43). Diese Studie berichtete die diagnostische Güte der PET für Weichteiltumoren. Für Knochentumoren konnte keine Studie gefunden werden. Es fand sich keine Primärstudie zur prognostischen Güte der PET. Die eingeschlossene Primärstudie wird im Folgenden im Hinblick auf ihr Studiendesign und ihre Studienpopulation kurz zusammengefasst:

Die Studie **Okazumi 2009** schloss 117 Patienten ein, bei denen basierend auf klinischen Symptomen und radiologischen Untersuchungen (CT oder MRT) der Verdacht auf ein Weichteilsarkom bestand. Bei 71 Patienten wurde ein Rezidiv vermutet, bei 46 Patienten ein Primärtumor. Die Beschreibung des Teils der Studie zur Primärdiagnostik befindet sich im Abschnitt 5.3. Ein Ziel der Studie war es herauszufinden, mit welchen kinetischen FDG-PET-Parametern zwischen gut- und bösartigen Weichteiltumoren unterschieden werden kann.

Mithilfe dynamischer FDG-PET-Aufnahmen können Parameter bestimmt werden, mit denen die FDG-Aufnahme aus dem Blut in das untersuchte Gewebe über die Zeit beschrieben werden kann [125]. Die kinetischen Parameter  $k_1$  und  $k_2$  beschreiben den Transport von FDG in das Gewebe bzw. aus dem Gewebe (Transportkonstanten). Die kinetischen Parameter  $k_3$  und  $k_4$  beschreiben die Phosphorylierungsrate bzw. die Dephosphorylierungsrate von FDG. Schließlich beschreibt die Konstante  $k_i$  den FDG-Einfluss ( $k_i = [k_1 \times k_3] / [k_2 + k_3]$ ).

Die kinetischen Parameter wurden in der Studie **Okazumi 2009** mithilfe einer Patlak-Analyse sowie eines 2-Gewebe-Kompartiment-Modells (2-tissue-compartment model) unter Berücksichtigung des vaskulären Anteils im untersuchten Gewebe quantifiziert. Zusätzlich bestimmten die Autoren mithilfe eines Nonkompartiment-Modells die fraktale Dimension, die ein Maß für die Heterogenität der Tracer-Verteilung im untersuchten Gewebe ist. Als Referenztest wurden histologische Befunde (nach Biopsie oder Operation) verwendet.

Tabelle 43: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studie zur Rezidivdiagnostik

Studie	Studiendesign	Studienziel <sup>a</sup>	Zielkriterium	Evidenzstufe <sup>b</sup>	Verzerrungspotenzial
Okazumi 2009	Diagnostische Kohortenstudie Keine Angaben zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum. Deutschland	Ein Ziel der Studie war es herauszufinden, mit welchen kinetischen FDG-PET-Parametern zwischen gut- und bösartigen Weichteiltumoren unterschieden werden kann. Weiterhin sollte untersucht werden, mit welchen kinetischen FDG-PET-Parametern nach der chirurgischen Entfernung des Tumors eine Prognose des Krankheitsverlaufs möglich ist.	Diagnostische Güte von FDG-PET zur Rezidiverkennung von Weichteilsarkomen.	I Ib	hoch
<p>a: Studienziel gemäß der Formulierung der Autoren. b: Entspricht der Evidenzstufe des G-BA.</p> <p>FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; PET = Positronenemissionstomographie</p>					

Tabelle 44: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studie zur Rezidivdiagnostik

Studie	Indextest	Referenztest
Okazumi 2009	<p><b>PET</b> (ECAT EXACT HR+; Siemens, Deutschland; verwendet 4 Ringe mit je 72 BGO-Detektoren mit 8 x 8-Matrix) nach i. v.-Injektion von 300–370 MBq FDG.</p> <p>Visuelle Analyse der hypermetabolischen Bereiche in drei Schnittebenen. Berechnung des SUV in jeder Läsion („volume of interest“) basierend auf den nach 55 bis 60 Minuten erstellten Aufnahmen. Parameter dynamischer FDG-PET-Aufnahmen und fraktale Dimension (FD) wurden mit der Software „Pmod“ (Universitätsspital Zürich, Schweiz) berechnet.</p> <p>Keine Angabe zu den Befundern oder zur Entscheidungsfindung bezüglich der visuellen Analyse. Keine Angabe zu den Befundern oder zur Entscheidungsfindung bezüglich der visuellen Analyse. Diskriminanzanalyse für SUV, FD, VB und die kinetischen Parameter der dynamischen PET.</p>	Histologische Ergebnisse (Biopsie, Operation).
<p>BGO = Bismutgermanat; FD = fraktale Dimension; FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; i. v. = intravenös; MBq = Megabequerel; PET = Positronenemissionstomographie; SUV = Standardized Uptake Value; USA = Vereinigte Staaten von Amerika; VB = vaskulärer Anteil</p>		

Tabelle 45: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studie zur Rezidivdiagnostik

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW; Median; Spannweite]	Diagnose der vermuteten Rezidive	Vorbehandlung
Okazumi 2009	71 <sup>a</sup> mit Verdacht auf Rezidiv eines Weichteilsarkoms	k. A.	k. A.	<u>Tumorpathologie</u> : 47 bösartig: 18 Liposarkome, 9 MFH, 9 Leiomyosarkome, 6 bösartige Schwannome, 3 Chondrosarkome, 2 Hämangiosarkome, 24 gutartig: 24 Narben. <u>Lokalisation</u> <sup>b</sup> : 69 Extremitäten, 40 Abdomen, 8 Brustraum. <u>Tumorgrad der Knochensarkome</u> : k. A.	Keine Chemotherapie. Alle Patienten wurden wegen Sarkomverdacht operiert.
<p>a: Insgesamt wurden 117 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Zur Rezidivdiagnostik wurden 71 Patienten eingeschlossen, zur Primärdiagnostik 46 Patienten (siehe Abschnitt 5.3).</p> <p>b: Die Angaben beziehen sich auf die 117 in die Studie eingeschlossenen Patienten.</p> <p>k. A. = keine Angabe(n); m = männlich; MHF = malignes fibröses Histiozytom; MW = Mittelwert; n = Anzahl eingeschlossener Patienten; w = weiblich</p>					



### 5.6.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials

Die eingeschlossene Studie wurde insgesamt mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Die methodischen Charakteristika dieser Diagnosestudien werden in Tabelle 46 zusammenfassend dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial von **Okazumi 2009** wurde als hoch eingeschätzt, da die Auswertungen der verschiedenen PET-Parameter und deren Kombination mithilfe einer Diskriminanzanalyse in Abhängigkeit der Studiendaten erfolgten, also ergebnisgesteuert.

Tabelle 46: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Primärstudie

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Okazumi 2009	+	?	+	+	+	+	?	+	-	?	hoch

+ = Kriterium erfüllt; - = Kriterium nicht erfüllt; ? = unklar  
**F1:** Beschreibung des Referenztests, **F2:** Zeitspanne zwischen dem Index- und Referenztest, **F3:** Interdependenz der Tests, **F4:** partielle Verifikation, **F5:** differenzielle Verifikation, **F6:** Incorporation Bias, **F7:** Verblindung bei Interpretation der Testergebnisse, **F8:** Intention-to-Diagnose-/Intention-to-Screen-Analyse, **F9:** ergebnisunabhängige Berichterstattung, **F10:** sonstige Aspekte

### 5.6.3 Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der eingeschlossenen Studie gab es verschiedene Indizien für eine eingeschränkte Übertragbarkeit (siehe Tabelle 47).

Die Übertragbarkeit der Studie **Okazumi 2009** könnte dadurch vermindert sein, dass die Auswertung des Indextests (dynamische PET) überdurchschnittlich viel Erfahrung erfordert [131]. In dieser Studie wurden für die verschiedenen Parameter des Indextests keine Trennwerte angegeben, sodass unklar bleibt, ob die Ergebnisse übertragbar sind.

Tabelle 47: Indizien für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudie

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Okazumi 2009	-	?	-	-	-	+	-	Indizien für Nichtübertragbarkeit

+ = konkrete Indizien für eine Nichtübertragbarkeit liegen vor; - = keine Indizien für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden); ? = unklar  
**F1:** Repräsentativität Patientenspektrum, **F2:** Übertragbarkeit Index- und Referenztest, **F3:** übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation, **F4:** übertragbare Hintergrundinformation, **F5:** technologische Entwicklung, **F6:** Untersucherqualifikation, **F7:** Qualität der Geräte

### 5.6.4 Ergebnisse zur diagnostischen Güte

In Tabelle 48 sind die Ergebnisse zur diagnostischen Güte der eingeschlossenen Primärstudie dargestellt. Neben den jeweiligen Schätzern sind auch die Konfidenzintervalle angegeben.

### **Direkte Vergleiche zwischen der PET bzw. PET/CT und anderen diagnostischen Verfahren**

Weder zur diagnostischen noch zur prognostischen Güte konnten Studien mit direkten Vergleichen zwischen der PET bzw. PET/CT und anderen diagnostischen Verfahren gefunden werden. Daher kann im vorliegenden Bericht keine Aussage dazu getroffen werden, ob sich die diagnostische bzw. prognostische Güte der PET bzw. PET/CT von der anderer diagnostischer Verfahren statistisch signifikant unterscheidet.

### **Studien zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT ohne direkte Vergleiche mit anderen diagnostischen Verfahren**

In der eingeschlossenen Studie wurden insgesamt 6 Analysen zur diagnostischen Güte der FDG-PET bei der Rezidivdiagnostik durchgeführt (SUV sowie verschiedene Parameter und Parameter-Kombinationen der dynamischen PET; siehe Tabelle 48). Die FDG-PET erzielte hier Sensitivitäten von 38,3 % (entsprechende Spezifität: 83,3 %) bis 80,9 % (entsprechende Spezifität: 87,5 %). Die Spezifitäten bewegen sich in einer Spannweite von 70,8 % (entsprechende Sensitivität: 76,6 %) bis 95,8 % (entsprechende Sensitivität: 57,4 %).

### **Meta-Analysen und Subgruppenanalysen**

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da zur Fragestellung der Rezidivdiagnostik nur 1 Studie vorlag. Patientenbasierte Auswertungen zu speziellen Subgruppen (z. B. Tumorgruppen) wurden in dieser Studie nicht gesondert ausgewiesen.

### **Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management**

In der eingeschlossenen Studie wurden keine Daten zu Managementänderungen berichtet.

Tabelle 48: Ergebnisse der Studie zur Rezidivdiagnostik von Weichteiltumoren

Studie	n/N	Indextest	Trennwert	Referenztest	Trennwert	RP	FN	FP	RN	Sensitivität % [95 %-KI] <sup>a,b</sup>	Spezifität % [95 %-KI] <sup>a,b</sup>
Okazumi 2009	71/71	FDG-PET	SUV: DA	Histologische Ergebnisse nach Operation oder Biopsie	k. A.	27	20	1	23	57,4 [42,2;71,7]	95,8 [78,9;99,9]
			VB: DA			24	23	6	18	51,1 [36,1;65,9]	75,0 [53,3;90,2]
			k3:DA			18	29	4	20	38,3 [24,5;53,6]	83,3 [62,6;95,3]
			ki: DA			28	19	4	20	59,6 [44,3;73,6]	83,3 [62,6;95,3]
			FD: DA			36	11	7	17	76,6 [62,0;87,7]	70,8 [48,9;87,4]
			SUV, ki, FD: DA			38	9	3	21	80,9 [66,7;90,9]	87,5 [67,6;97,3]
<p>a: Eigene Berechnung.  b: Keine Angabe des 95 %-KI in der Publikation.</p> <p>CT = Computertomographie; DA = Diskriminanzanalyse; FD = fraktale Dimension; FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; FN = falsch-negativ; FP = falsch-positiv; k3 = Phosphorylierungsrate von FDG; k. A. = keine Angabe(n); ki = FDG-Einflusskonstante; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl ausgewerteter Patienten; N = Anzahl eingeschlossener Patienten; PET = Positronenemissionstomographie; RN = richtig-negativ; RP = richtig-positiv; SUV = Standardized Uptake Value; VB = vaskulärer Anteil</p>											

## **5.7 Teilziel 2e: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei gemischten Indikationen auf Grundlage von Primärstudien**

### **5.7.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien**

Im Rahmen der Ergänzungsrecherche entsprachen 5 prospektiv geplante diagnostische Kohortenstudien den Einschlusskriterien des Berichts, die jedoch sowohl der Primärdiagnostik als auch der Rezidivdiagnostik bei Knochen- und Weichteiltumoren zuzuordnen sind (Tabelle 49). Da den Arbeiten keine Subgruppenanalysen zu den jeweiligen Indikationen zu entnehmen waren, werden sie hier separat dargestellt. Die eingeschlossenen Primärstudien werden im Folgenden im Hinblick auf ihr Studiendesign und ihre Studienpopulation kurz zusammengefasst:

Die Studie **Dimitrakopoulou-Strauss 2001** schloss 56 Patienten ein, bei denen basierend auf klinischen Symptomen und radiologischen Untersuchungen (CT oder MRT) der Verdacht auf einen Weichteiltumor bestand; bei 17 Patienten bestand der Verdacht auf einen Primärtumor, bei 39 Patienten auf ein Rezidiv. Eine Besonderheit dieser Studie ist, dass 31 der 43 Patienten mit malignen Tumoren Liposarkome hatten. Ein Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob mittels verschiedener Parameter dynamischer FDG-PET-Aufnahmen zwischen gut- und bösartigen Primärtumoren und Rezidiven des Weichteilgewebes unterschieden werden kann. Zudem sollte untersucht werden, ob die Ergebnisse der FDG-PET mit dem Tumorgrad korrelieren. Für den vorliegenden Bericht wurden die Angaben zur diagnostischen Güte mittels visueller Interpretation sowie einer Kombination verschiedener PET-Parameter extrahiert. Als Referenztest wurden für alle Patienten histologische Ergebnisse nach Operation herangezogen.

Die Studie **Dimitrakopoulou-Strauss 2002** schloss 83 Patienten ein, bei denen basierend auf klinischen Symptomen und radiologischen Untersuchungen (Röntgen, CT oder MRT) der Verdacht auf einen Knochentumor bestand; bei 9 der 37 Patienten mit malignen Tumoren wurde ein Rezidiv nachgewiesen, es bestand also mindestens bei diesen 9 Patienten vorab der Verdacht auf ein Rezidiv. Das Ziel der Studie war es herauszufinden, mit welchen Parametern dynamischer FDG-PET-Aufnahmen zwischen gut- und bösartigen Primärtumoren und Rezidiven des Knochens unterschieden werden kann. Für den vorliegenden Bericht wurden 4 Analysen zur diagnostischen Güte der PET mittels verschiedener PET-Parameter extrahiert. Als Referenztest wurden histologische Befunde nach Operation, (72 Patienten) oder klinische Nachbeobachtung über mindestens sechs Monate (11 Patienten) verwendet.

Aufgrund der Verschiedenheit der Tumorentitäten ist auszuschließen, dass sich die Patientenkollektive der beiden Studien **Dimitrakopoulou-Strauss 2001** und **2002** überschneiden. Ebenso ist aufgrund des zeitlichen Abstands zu vermuten, dass sich die Patientenkollektive von **Dimitrakopoulou-Strauss 2001** und **Okazumi 2009** (siehe Abschnitte 5.3 und 5.6) nicht überschneiden, auch wenn diese Studien in derselben Institution durchgeführt wurden.

Die Studie **Feldman 2003** schloss 45 Patienten ein, bei denen basierend auf klinischen Symptomen und radiologischen Untersuchungen (Röntgen, Knochenszintigraphie, CT und / oder MRT) der Verdacht auf einen muskuloskeletalen Tumor bestand; bei 24 Patienten bestand der Verdacht auf ein Rezidiv. Das Ziel der Studie war die Beschreibung der Durchführung, Anwendungsmöglichkeiten sowie der Vorteile der FDG-PET für die Erkennung und das Management muskuloskeletaler Tumoren. Für den vorliegenden Bericht wurden die Angaben zur diagnostischen Güte mittels SUV extrahiert. Als Referenztest wurden bei allen Patienten histologische Ergebnisse nach Operation oder Biopsie verwendet (Ergebnis der Autorenanfrage).

Die Studie **Griffeth 1992** schloss 21 Patienten mit Weichteil-Raumforderungen ein; bei mindestens 8 Patienten bestand der Verdacht auf ein Rezidiv. Ziel der Studie war es zu prüfen, wie hilfreich die FDG-PET in Ergänzung zu CT oder MRT hinsichtlich der Evaluierung von gut- und bösartigen Weichteil-Läsionen ist. Für den vorliegenden Bericht wurden die Angaben zur diagnostischen Güte mittels DUR (Differential Uptake Ratio) extrahiert. Zwei Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da für diese nur die PET, aber kein Referenztest vorlag. Als Referenztest wurden für 18 Patienten histologische Befunde verwendet. Bei 1 Patienten wurde die gutartige Läsion anhand von klinischen und radiologischen Kriterien (keine Veränderungen in MRT- und CT-Bildern innerhalb von 4 Jahren Nachbeobachtung) bestätigt.

Die Studie **Schulte 1999b** schloss 102 Patienten ein, bei denen basierend auf farbkodiertem Duplex-Ultraschall oder kontrastverstärkter MRT der Verdacht auf einen Weichteiltumor bestand; bei 14 Patienten wurde ein Rezidiv nachgewiesen, es bestand also mindestens bei diesen 14 Patienten vorab der Verdacht auf ein Rezidiv. Ziel der Studie war es zu prüfen, ob die biologischen Eigenschaften von Weichteiltumoren mit der FDG-PET zuverlässig bestimmt werden können. Für den vorliegenden Bericht wurden die Angaben zur diagnostischen Güte mittels SUV extrahiert. Als Referenztest wurden histologische Ergebnisse nach Operation oder Biopsie herangezogen.

Tabelle 49: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Studienziel <sup>a</sup>	Zielkriterium	Evidenzstufe <sup>b</sup>	Verzerrungspotenzial
Dimitrakopoulou-Strauss 2001	Diagnostische Kohortenstudie Keine Angaben zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum. Deutschland	Ein Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob mittels verschiedener Parameter dynamischer FDG-PET-Aufnahmen zwischen gut- und bösartigen Primärtumoren und Rezidiven des Weichteilgewebes unterschieden werden kann. Zudem sollte untersucht werden, ob die Ergebnisse der FDG-PET mit dem Tumorgrad korrelieren.	Diagnostische Güte von FDG-PET zur Unterscheidung von gut- und bösartigen Weichteiltumoren (Primär- und Rezidivtumoren).	I Ib	hoch/niedrig <sup>c</sup>
Dimitrakopoulou-Strauss 2002	Diagnostische Kohortenstudie Keine Angaben zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum. Deutschland	Das Ziel der Studie war es herauszufinden, mit welchen Parametern dynamischer FDG-PET-Aufnahmen zwischen gut- und bösartigen Primärtumoren und Rezidiven des Knochens unterschieden werden kann.	Diagnostische Güte von FDG-PET zur Unterscheidung von gut- und bösartigen Raumforderungen des Knochens (Primär- und Rezidivtumoren).	I Ib	hoch
Feldman 2003	Diagnostische Kohortenstudie Keine Angaben zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum. USA	Beschreibung der Durchführung, Anwendungsmöglichkeiten und Vorteile der FDG-PET für die Erkennung und das Management muskuloskeletaler Tumoren.	Diagnostische Güte von FDG-PET zur Unterscheidung von gut- und bösartigen muskuloskeletalen Raumforderungen (Primär- und Rezidivtumoren).	I Ib	hoch
Griffeth 1992	Diagnostische Kohortenstudie Keine Angaben zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum. USA	Das Ziel der Studie war es zu prüfen, wie hilfreich die FDG-PET als ein Add-on zu CT oder MRT hinsichtlich der Evaluierung von gut- und bösartigen Weichteil-Läsionen ist.	Diagnostische Güte von FDG-PET zur Unterscheidung von gut- und bösartigen Weichteiltumoren (Primär- und Rezidivtumoren).	I Ib	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 49: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Studienziel <sup>a</sup>	Zielkriterium	Evidenzstufe <sup>b</sup>	Verzerrungspotenzial
Schulte 1999b	Diagnostische Kohortenstudie Beginn der Studie: Januar 1993. Deutschland	Das Ziel der Studie war es zu klären, ob mit der FDG-PET die biologischen Eigenschaften von Weichtumoren zuverlässig bestimmt werden können.	Diagnostische Güte von FDG-PET zur Unterscheidung von gut- und bösartigen Raumforderungen des Weichteilgewebes (Primär- und Rezidivtumoren).	I Ib	niedrig
<p>a: Studienziel gemäß der Formulierung der Autoren.  b: Entspricht der Evidenzstufe des G-BA.  c: Siehe Tabelle 52.</p> <p>CT = Computertomographie; FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positronenemissionstomographie; USA = Vereinigte Staaten von Amerika</p>					

Tabelle 50: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien

Studie	Indextest	Referenztest
Dimitrakopoulou-Strauss 2001	<p><b>PET</b> (ECAT EXACT HR+; Siemens, Deutschland; verwendet vier Ringe mit je 72 BGO-Detektoren mit 8 x 8-Matrix) nach i. v.-Injektion von 300–370 MBq FDG.</p> <p>Visuelle Analyse der hypermetabolischen Bereiche in drei Schnittebenen. Berechnung des SUV in jeder Läsion („volume of interest“ basierend auf verschiedenen „regions of interest“) basierend auf den nach 55 bis 60 Minuten erstellten Aufnahmen. Parameter dynamischer FDG-PET-Aufnahmen und fraktale Dimension (FD) wurden mit der Software „Pmod“ (Universitätsspital Zürich, Schweiz) berechnet.</p> <p>Keine Angabe zu den Befundern oder zur Entscheidungsfindung.</p>	Histologische Ergebnisse nach Operation.
Dimitrakopoulou-Strauss 2002	<p><b>PET</b> (ECAT EXACT HR+; Siemens, Deutschland; verwendet vier Ringe mit je 72 BGO-Detektoren mit 8 x 8-Matrix) nach i. v.-Injektion von 300–370 MBq FDG.</p> <p>Visuelle Analyse der hypermetabolischen Bereiche in drei Schnittebenen. Berechnung des SUV in jeder Läsion („volume of interest“ basierend auf verschiedenen „regions of interest“) basierend auf den nach 55 bis 60 Minuten erstellten Aufnahmen. Parameter dynamischer FDG-PET-Aufnahmen und fraktale Dimension (FD) wurden mit der Software „Pmod“ (Universitätsspital Zürich, Schweiz) berechnet.</p> <p>Keine Angabe zu den Befundern oder zur Entscheidungsfindung.</p>	Histologische Ergebnisse nach Operation (72 Patienten) klinische Nachbeobachtung über mindestens 6 Monate (11 Patienten).
Feldman 2003	<p><b>PET</b> (Siemens ECAT EXACT 921 dedicated PET scanner, USA) 50–60 Minuten nach i. v.-Injektion von 0,14 mCi (5,18 MBq) FDG/kg KG. Aufnahmezeit: 60 Minuten, Schichtdicke: 6 mm.</p> <p>Bestimmung des SUV im Gewebe in Abhängigkeit zur injizierten Dosis und dem Körpergewicht des Patienten.</p> <p>Keine Angabe zu den Befundern oder zur Entscheidungsfindung.</p>	Histologische Ergebnisse nach Operation <sup>a</sup> .
Griffeth 1992	<p><b>PET</b> (SuperPETT-IIB; entwickelt und konstruiert in den Abteilungen der Radiation Sciences und Nuclear Medicine des Mallinckrodt Institute of Radiology, St Louis) nach Injektion von 370 MBq (10 mCi) FDG.</p> <p>Visuelle Interpretation durch mindestens 3 erfahrene Nuklearmediziner im Konsens. Berechnung des DUR in jeder Läsion („region of interest“). Keine Angaben zu den Befundern der quantitativen Auswertung.</p>	<p>Histologische Ergebnisse nach Biopsie oder Operation. In 1 Fall klinische Nachbeobachtung (CT und MRT) über mindestens 4 Jahre (gutartiges Lipom).</p> <p>Keine Angaben, nach welchem System die Läsionen klassifiziert wurden.</p>

(Fortsetzung)



Tabelle 50: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
Schulte 1999b	<p><b>PET</b> (ECAT EXACT HR+ 931-08-12; Siemens CTI, USA) 45 Minuten nach i. v.-Injektion von 120–300 MBq FDG, gewichtsadaptiert. Aufnahmezeit 10 Minuten pro Position, 2–3 Positionen pro Patient. Schichtdicke: 6,75 mm.</p> <p>Berechnung des Verhältnisses aus der FDG-Aufnahme einer Läsion („region of interest“) zur FDG-Aufnahme normalen Gewebes (TBR) durch 2 unabhängige Ärzte, die gegenüber den klinischen Angaben verblindet waren. Keine Angabe zur Expertise der Bewerter.</p>	<p>Histologische Ergebnisse nach Biopsie oder Operation. Klassifikation der Sarkome nach Coindre 1986 [141]; Klassifikation der benignen Tumoren nach Enneking, 1986 [142].</p>
<p>a: Unveröffentlichte Information (Ergebnis einer Autorenanfrage).</p> <p>CT = Computertomographie; DUR = differential uptake ratio, andere Bezeichnung für SUV [143]; FD = fraktale Dimension; FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; i. v. = intravenös; KG = Körpergewicht; MBq = Megabequerel; mCi = Millicurie; MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positronenemissionstomographie; SUV = Standardized Uptake Value; TBR = Tumor to normal background activity ratio (Verhältnis der FDG-Aufnahme einer Läsion zur FDG-Aufnahme normalen Gewebes); USA = Vereinigte Staaten von Amerika; VB = vaskulärer Anteil</p>		

Tabelle 51: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW, Median, Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
Dimitrakopoulou-Strauss 2001	56 mit Verdacht auf bösartige Weichteiltumoren	k. A.	k. A.	<u>Auftreten:</u> 17 Primärtumoren, 39 Rezidive <u>Tumorpathologie:</u> 43 bösartig: 31 Liposarkome, 3 Hämangiosarkome, 3 Leiomyosarkome, 6 MFH; 13 gutartig: 7 Narben, 4 Lipome, 2 Entzündungen. <u>Lokalisation:</u> 36 Extremitäten, 17 Abdomen, 3 Brust. <u>Tumorgrad der 43 Weichteilsarkome:</u> 25 GIII, 8 GII, 10 GI	Keiner der Patienten hatte eine Chemotherapie erhalten. Bei allen Patienten mit Verdacht auf ein Rezidiv (39/56) lag eine Dokumentation der Operation des Primärtumors vor. Sechzehn dieser 39 Patienten hatten zusätzlich eine Strahlentherapie des Primärtumors erhalten (mediane Dosis: 58 Gy), welche mindestens 3 Monate vor der PET-Untersuchung abgeschlossen worden war.
Dimitrakopoulou-Strauss 2002	83 mit Verdacht auf bösartige Knochentumoren	k. A.	k. A.	<u>Auftreten der 37 Knochensarkome:</u> 23 Primärtumoren, 9 Rezidive, 5 Metastasen <u>Tumorpathologie:</u> 37 bösartig <sup>a</sup> : 9 Osteosarkome, 8 Ewingsarkome, 8 GCT, 1 intraossäres Hämangiosarkom, 2 Plasmozytome, 5 Knochenmetastasen, 2 neuroektodermale Tumoren, 1 Non-Hodgkin-Lymphom des Knochens, 1 Schweißdrüsenkarzinom am Fuß; 46 gutartig: 8 Narben, 5 Osteomyelitis, 4 Enchondrome, 4 Knochenzysten, 2 Fibrome, 2 Ganglien, 2 Osteitis, 1 Knochen-Nekrose, 1 Knochenhämatom, 1 eosinophiles Granulom, 1 Osteochondrom, 1 Tendopathie, 1 Knochenödem, 1 Paget's Krankheit, 1 Knochen-Hämangiom. <u>Lokalisation:</u> 64 Extremitäten, 11 Becken, 4 Brust, 4 Bauch. <u>Tumorgrad der 37 Knochensarkome:</u> k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW, Median, Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
Feldman 2003	45 <sup>b</sup> mit Verdacht auf aktive muskuloskeletale Tumoren	45 (19/26)	k. A.; k. A.; 9–81	<u>Auftreten:</u> 21 Primärtumoren, 24 Rezidive <u>Tumorpathologie:</u> 24 bösartig; 15 gutartig. 24 Knochentumoren (Ewingsarkom, Osteosarkom, GCT, Osteoblastom, fibröse Dysplasie, gut- und bösartige chondroide Raumforderungen), 19 Weichteiltumoren (Leiomyosarkom, Spindelzellsarkom, Fibrosarkom, hochgradiges Liposarkom, Rhabdomyosarkom, Synoviom, uncharakterisiertes Sarkom, Lymphom, desmoplastischer Rundzelltumor), 1 sonstige Raumforderung der Weichteile, 1 sonstige Raumforderung des Knochens (fibröse Dysplasie). <u>Lokalisation:</u> k. A. <u>Tumorgrad der 24 Knochen- und Weichteilsarkome:</u> k. A.	k. A.
Griffeth 1992	19 <sup>c</sup> mit Tumoren des Weichteilgewebes	19 (10/9)	50,3 <sup>a</sup> ; 49,0; 16–84	<u>Auftreten:</u> k. A. <u>Tumorpathologie:</u> 10 bösartig: 1 Fibrosarkom, 2 Liposarkome, 1 Osteosarkom, 1 kleinzelliges Sarkom, 1 Chondrosarkom, 1 MFH, 1 Klarzellsarkom, 1 Leiomyosarkom, 1 metastatisches nasopharyngeales Karzinom; 9 <sup>d</sup> gutartig: 2 Lipome <sup>d</sup> , 1 synoviale Zyste/Hyperplasie, 1 chirurgische Narbe / Strahlenfibrose, 1 intramuskuläres Hämangiom, 1 Charcot-Gelenk, 1 Pseudozyste <sup>d</sup> , 1 lokale Infektion / Strahlenfibrose, 1 rheumatoider Knoten, 1 zystisches Hämatom. <u>Lokalisation:</u> k. A. <u>Tumorgrad der 10 Weichteilsarkome:</u> k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW, Median, Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
Schulte 1999b	102 mit Verdacht auf bösartige Weichteiltumoren	102 (55/47)	k. A.; 49; 1–89	<p><u>Auftreten:</u> 88 Primärtumoren, 14 Rezidive</p> <p><u>Tumorpathologie:</u> 67 bösartig<sup>e</sup>: 24 MFH, 9 Liposarkome, 7 Rhabdomyosarkome, 5 maligne Schwannome, 5 extraskeletale Chondrosarkome, 4 Leiomyosarkome, 3 Fibrosarkome, 3 Synovialsarkome, 2 PNET, 2 Angiosarkome, 1 extraskeletales Ewingsarkom, 1 Hämangioendotheliom, 1 Non-Hodgkin-Lymphom); 25 gutartig<sup>e</sup>: 7 Hämangiome, 6 aggressive Fibromatosen<sup>e</sup>, 2 pigmentierte villonoduläre Synovitis, 2 Fasciitis nodularis, 2 Schwannome, 2 Neurofibrome, 2 Glomangiome, 1 Hämangioperizytom, 1 Angiolipom, 1 Spindelzelllipom, 2 Lipome, 1 Myxom, 6 ossifizierende Myositis.</p> <p><u>Lokalisation:</u> 39 Oberschenkel, 16 Becken, 16 Oberarm, 10 Brust, 8 Unterschenkel, 8 Unterarm, 2 Rücken, 2 Fuß, 1 Hand.</p> <p><u>Tumorgrad der 66 Weichteilsarkome<sup>f</sup>:</u> 39 G3, 16 G2, 11 G1</p>	k. A.

a: Bei 9 Patienten handelte es sich um ein Rezidiv. Entsprechend muss zumindest bei diesen 9 Patienten vorab der Verdacht auf ein Rezidiv vorgelegen haben.

b: Die Autoren gaben an, dass 39 Patienten für die SUV-Analyse verfügbar waren.

c: 19 Patienten wurden berichtet, allerdings waren ursprünglich 2 weitere Patienten eingeschlossen (S. 186, mittlere Spalte, letzter Satz: „In addition to these 19 patients, imaging was performed on two other patients who were excluded from analysis because they were unavailable for further diagnostic evaluation.“).

d: 1 Patient hatte 2 benigne Läsionen: 1 Lipom sowie 1 Pseudozyste.

e: Bei 11 Patienten mit einem bösartigen Tumor und 3 Patienten mit einer aggressiven Fibromatose handelte es sich um ein Rezidiv. Entsprechend muss zumindest bei diesen 14 Patienten vorab der Verdacht auf ein Rezidiv vorgelegen haben.

f: 66 Sarkome, 1 Non-Hodgkin-Lymphom.

GCT = giant cell tumor (deutsch: Riesenzelltumor); k. A. = keine Angabe(n); m = männlich; MHF = malignes fibröses Histiocytyom; MW = Mittelwert; n = Anzahl; PNET = primitiver neuroektodermaler Tumor; SUV = Standardized Uptake Value; w = weiblich

### 5.7.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials

Vier der 5 Studien wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet: **Dimitrakopoulou-Strauss 2001** und **2002**, **Feldman 2003** sowie **Griffeth 1992**. Die methodischen Charakteristika der Diagnosestudien werden in Tabelle 52 zusammenfassend dargestellt.

In den 5 eingeschlossenen Studien fehlen verschiedene Angaben, sodass die Bewertung des Verzerrungspotenzials erschwert ist. Beispielsweise fehlt bei allen 5 Studien die Angabe, ob die Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen des Indextests verblindet waren. Weiterhin blieb in 4 der 5 Studien unklar, wie groß der zeitliche Abstand zwischen Index- und Referenztest war sowie ob und wie die Patienten in diesem Zeitraum behandelt wurden (**Dimitrakopoulou-Strauss 2001** und **2002**, **Feldman 2003** sowie **Griffeth 1992**). Im Folgenden werden weitere wesentliche Gründe für Verzerrungspotenziale pro Studie angegeben.

In **Dimitrakopoulou-Strauss 2001** ist die diagnostische Güte für die Kombination aus verschiedenen PET-Parametern möglicherweise verzerrt, da sie mithilfe einer Diskriminanzanalyse, also ergebnisabhängig, bestimmt wurde. Bezüglich des Ergebnisses der visuellen Beurteilung jedoch wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

In **Dimitrakopoulou-Strauss 2002** wurden bis zu 18 Patienten aufgrund von Schwierigkeiten bei der Berechnung der verschiedenen PET-Parameter nicht in die Analyse eingeschlossen. Die Ergebnisse der diagnostischen Güte aller 7 Analysen sind zudem möglicherweise dadurch verzerrt, da sie mithilfe einer Diskriminanzanalyse, also ergebnisabhängig, bestimmt wurden.

In **Feldman 2003** waren nach Angaben der Autoren Daten von 39 der 45 eingeschlossenen Patienten zur Auswertung verfügbar, von denen jedoch nur 35 berichtet wurden. Das bedeutet, dass die PET-Ergebnisse von 4 der 39 Patienten, für die ein SUV vorlag, nicht in die Berechnung der diagnostischen Güte mit einbezogen wurden. Mindestens 3 dieser 4 Patienten hatten aggressive gutartige Läsionen, deren SUV größer als 2,0 war (siehe Abb. 7, S. 207 der Studie und S. 205: „All aggressive lesions (i.e., recurrent osteoblastoma, fibrous dysplasia, fibromatosis) had Max SUV >2.0.“). Daher hätten diese 3 Patienten als falsch-positiv gewertet werden müssen. Aufgrund zahlreicher diskrepanter Angaben in der Studie konnte jedoch nicht rekonstruiert werden, welche weitere Läsion von den Autoren nicht in die Vierfeldertafel einbezogen worden war und wie diese hätte eingeordnet werden müssen. Somit besteht ein hohes Verzerrungspotenzial dadurch, dass 10 der 45 Patienten nicht in die Berechnung der diagnostischen Güte einbezogen worden waren.

In **Griffeth 1992** wurde nicht klar dokumentiert, nach welchen Kriterien die Patienten ein- und ausgeschlossen wurden, und 2 Patienten wurden von der Berechnung der diagnostischen Güte ausgeschlossen, da für diese kein Referenztest vorlag. Angesichts der geringen Zahl der analysierten Patienten in dieser Studie (n = 19) ist daher eine deutliche Verzerrung der diagnostischen Güte möglich. Die Autoren überprüften die PET-Diagnose bei den meisten

Patienten mittels histologischer Beurteilung von Biopsien bzw. des chirurgisch entfernten Tumors. Eine gutartige Läsion eines einzelnen Patienten wurde jedoch mithilfe von CT und MRT im Rahmen einer 4-jährigen Nachbeobachtung verifiziert. Allerdings fiel dies nicht ins Gewicht, da eine Nachbeobachtung – sofern diese adäquat lang ist – einen ausreichend validen Test darstellt.

In **Schulte 1999b** fehlen Angaben dazu, ob der Trennwert ( $TBR > 3$ ) zur Abgrenzung zwischen gut- und bösartigen Tumoren prospektiv festgelegt wurde. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial dieser Studie dennoch als niedrig eingestuft.

Tabelle 52: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Primärstudien

Studie	F1	F2	F3	F4	F5 <sup>a</sup>	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Dimitrakopoulou-Strauss 2001	+	?	+	+	+	+	?	+	+/- <sup>b</sup>	?	niedrig/hoch <sup>c</sup>
Dimitrakopoulou-Strauss 2002	+	?	+	+	-	?	?	-	-	?	hoch
Feldman 2003	+	?	+	+	+	+	?	-	+	-	hoch
Griffeth 1992	+	?	+	+	-	+	?	-	-	?	hoch
Schulte 1999b	+	+	+	+	+	+	?	+	?	+	niedrig

a: In einigen PET-Studien liegt ein „differential verification bias“ vor, da PET-negative Patienten häufig nicht biopsiert sondern nachbeobachtet werden. In der Gesamtbewertung des Verzerrungspotenzials wird das Item F5 nicht ins Gewicht fallen, da eine Nachbeobachtung – sofern diese adäquat lang ist – einen ausreichend validen Test darstellt.

b: „+“ bezüglich der visuellen Beurteilung; „-“ bezüglich der Auswertung der verschiedenen PET-Parameter, da deren Trennwerte (nicht angegeben) mithilfe einer Diskriminanzanalyse innerhalb der Studie bestimmt wurden.

c: „niedrig“ bezüglich der visuellen Beurteilung; „hoch“ bezüglich der Auswertung der verschiedenen PET-Parameter, da deren Trennwerte (nicht angegeben) mithilfe einer Diskriminanzanalyse innerhalb der Studie bestimmt wurden.

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

**F1:** Beschreibung des Referenztests, **F2:** Zeitspanne zwischen dem Index- und Referenztest,

**F3:** Interdependenz der Tests, **F4:** partielle Verifikation, **F5:** differenzielle Verifikation, **F6:** Incorporation Bias, **F7:** Verblindung bei Interpretation der Testergebnisse, **F8:** Intention-to-Diagnose-/Intention-to-Screen-Analyse, **F9:** ergebnisunabhängige Berichterstattung, **F10:** sonstige Aspekte

PET = Positronenemissionstomographie

### 5.7.3 Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Für 2 der eingeschlossenen Studien fanden sich keine Indizien für eine Nichtübertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, bei den anderen 3 Studien gab es verschiedene Indizien für eine eingeschränkte Übertragbarkeit (siehe Tabelle 53).

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse von **Dimitrakopoulou-Strauss 2001 und 2002** könnte dadurch eingeschränkt sein, dass die Auswertung des Indextests (dynamische PET) überdurchschnittlich viel Erfahrung erfordert [131]. In diesen Studien wurden für die verschiedenen Parameter des Indextests keine Trennwerte angegeben, sodass unklar bleibt, ob die Ergebnisse übertragbar sind.

Den Studien **Feldman 2003** und **Griffeth 1992** konnten keine Indizien für eine eingeschränkte Übertragbarkeit entnommen werden.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse von **Schulte 1999b** könnte dadurch vermindert sein, dass die Bewertung der PET ohne Berücksichtigung der klinischen Angaben erfolgte, was nicht der klinischen Alltagssituation entspricht.

Tabelle 53: Indizien für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudien

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Dimitrakopoulou-Strauss 2001	-	?	-	-	-	+	-	Indizien für Nichtübertragbarkeit
Dimitrakopoulou-Strauss 2002	-	?	-	-	-	+	-	Indizien für Nichtübertragbarkeit
Feldman 2003	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Griffeth 1992	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Schulte 1999b	-	-	-	+	-	-	-	Indizien für Nichtübertragbarkeit
+ = konkrete Indizien für eine Nichtübertragbarkeit liegen vor; - = keine Indizien für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden); ? = unklar <b>F1:</b> Repräsentativität Patientenspektrum, <b>F2:</b> Übertragbarkeit Index- und Referenztest, <b>F3:</b> übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation, <b>F4:</b> übertragbare Hintergrundinformation, <b>F5:</b> technologische Entwicklung, <b>F6:</b> Untersucherqualifikation, <b>F7:</b> Qualität der Geräte								

#### 5.7.4 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte

In Tabelle 54 sind die Ergebnisse zur diagnostischen Güte der eingeschlossenen Primärstudien dargestellt. Neben den jeweiligen Schätzern sind auch die Konfidenzintervalle angegeben.

Tabelle 54: Ergebnisse der Studien zu Primär- und Rezidivdiagnostik gemischt

Studie	n/N	Indextest	Trennwert	Referenztest	Trennwert	RP	FN	FP	RN	Sensitivität % [95 %-KI] <sup>a,b</sup>	Spezifität % [95 %-KI] <sup>a,b</sup>
<b>Knochentumoren</b>											
Dimitrakopoulou-Strauss 2002	83/83	FDG-PET	SUV: DA	Histologische Ergebnisse nach OP oder klinische Nachbeobachtung	k. A.	20 <sup>c</sup>	17	4 <sup>c</sup>	42	54,1 <sup>c</sup> [36,9;70,5]	91,3 <sup>c</sup> [79,2;97,6]
	70 <sup>d</sup> /83		FD: DA			23	9	7	31	71,9 [53,3;86,3]	81,6 [65,7;92,3]
	67 <sup>e</sup> /83		SUV, FD: DA			20	11	4	32	64,5 [45,4;80,8]	88,9 [73,9;96,9]
	65 <sup>f</sup> /83		SUV, FD, VB, k1-k4, ki: DA			22	7	1	35	75,9 [56,5;89,7]	97,2 [85,5;99,9]
<b>Weichteiltumoren</b>											
Dimitrakopoulou-Strauss 2001	56/56	FDG-PET	visuelle Beurteilung: k. A.	Histologische Ergebnisse nach OP	k. A.	33 <sup>a</sup>	10	8	5 <sup>a</sup>	76,7 <sup>a</sup> [61,4;88,2] <sup>g</sup>	38,5 <sup>a</sup> [13,9;68,4] <sup>g</sup>
			SUV, FD, VB, k1, k3, ki: DA <sup>h</sup>			43 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	10 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	100 <sup>a</sup> [91,8;100]	23,1 <sup>a</sup> [5,0;53,8]
Griffeth 1992	19 <sup>i</sup> /21	FDG-PET	DUR > 2,0 (+)	Histologische Ergebnisse nach Biopsie oder OP. Bei 1 Patienten klinische Nachbeobachtung	k. A.	10	0	0	9	100 [83,2;100]	100 [81,5;100]
Schulte 1999b	102/102	FDG-PET	TBR > 3,0 (+)	Histologische Ergebnisse nach OP oder Biopsie	k. A.	65 <sup>j</sup>	2	12	23	97,0 [89,6;99,6]	65,7 [47,8;80,9]
<b>Knochen- und Weichteiltumoren</b>											
Feldman 2003	35 <sup>k</sup> /45	FDG-PET	SUVmax > 2,0 (+)	Histologische Ergebnisse nach OP	k. A.	22	2	0 <sup>l</sup>	11	91,7 [73,0;99,0]	100 <sup>k</sup> [71,5;100]

(Fortsetzung)



Tabelle 54: Ergebnisse der Studien zu Primär- und Rezidivdiagnostik gemischt (Fortsetzung)

a: Eigene Berechnung.

b: Keine bzw. ungenügende Angabe des 95 %-KI in der Publikation.

c: Die Autoren stuften die 8 Riesenzelltumoren als bösartig ein (S. 511: „Giant cell tumors, originally termed benign, are now considered low-grade sarcomas. They have a high rate of local recurrence and malignant transformation. Therefore, we classified these tumors as malignant.“). Üblicherweise werden diese Tumoren jedoch als „local aggressive benign“ eingestuft [144,145]. Riesenzelltumoren haben meist hohe SUV; daher ist anzunehmen, dass die 8 Riesenzelltumoren in dieser Studie als richtig-positiv eingeordnet wurden. Da es sich bei den Riesenzelltumoren tatsächlich aber um gutartige Tumoren handelt, sind sie entsprechend als falsch-positiv einzuordnen, wodurch sich sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität der SUV-Auswertung deutlich verschlechtern würden (Sensitivität: 41,4 % (95 %-KI: 23,5–61,1 %); Spezifität: 77,8 % (95 %-KI: 64,4–88,0 %)).

d: 83 Patienten wurden eingeschlossen. Es wurden keine Gründe für die 13 fehlenden Werte angegeben.

e: 83 Patienten wurden eingeschlossen. Es wurden keine Gründe für die 16 fehlenden Werte angegeben.

f: 40 Patienten wurden eingeschlossen. Nur die Daten der 31 Patienten, die auf stabilen Eingabefunktionen („stable input function“) beruhen, wurden in die Patlak-Analyse eingeschlossen.

g: Die Werte für Sensitivität und Spezifität aus der Publikation stimmen nicht mit den Angaben zur Anzahl der Patienten mit gut- und bösartigen Tumoren und den Angaben zur Anzahl der mit FDG-PET als falsch-positiv und falsch-negativ erkannten Patienten überein.

h: Die sich aus der Diskriminanzanalyse ergebenden Gleichungen wurden in dieser Publikation nicht dargestellt.

i: 19 Patienten wurden berichtet, allerdings waren ursprünglich 2 weitere Patienten eingeschlossen (S. 186, mittlere Spalte, letzter Satz: „In addition to these 19 patients, imaging was performed on two other patients who were excluded from analysis because they were unavailable for further diagnostic evaluation.“).

j: 64 Sarkome, 1 Non-Hodgkin-Lymphom.

k: 45 Patienten wurden eingeschlossen; die Autoren gaben an, dass 39 Patienten für die SUV-Analyse verfügbar waren, berichteten jedoch nur die diagnostische Güte für 35 Patienten.

l: Die PET-Ergebnisse von 4 Patienten wurden von den Autoren nicht in die Berechnung der diagnostischen Güte mit einbezogen. Mindestens 3 dieser 4 Patienten hatten aggressive gutartige Läsionen, deren SUV größer als 2,0 war (siehe Abb. 7, S. 207 der Studie und S. 205: „All aggressive lesions (i.e., recurrent osteoblastoma, fibrous dysplasia, fibromatosis) had Max SUV >2.0.“). Somit hätten diese 3 Patienten als falsch-positiv gewertet werden müssen. Aufgrund zahlreicher diskrepanter Angaben in der Studie konnte jedoch nicht rekonstruiert werden, welche weitere Läsion von den Autoren nicht in die Vierfeldertafel einbezogen worden war und wie diese hätte eingeordnet werden müssen.

(+) = Einstufung eines Tumors als bösartig; DA = Diskriminanzanalyse; DUR = differential uptake ratio, andere Bezeichnung für SUV [143]; FD = fraktale Dimension; FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; FN = falsch-negativ; FP = falsch-positiv; k1 = FDG-Transportkonstante (Blut → Gewebe); k3 = Phosphorylierungsrate von FDG; k. A. = keine Angabe(n); ki = FDG-Einflusskonstante; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl ausgewerteter Patienten; N = Anzahl eingeschlossener Patienten; OP = Operation; PET = Positronenemissionstomographie; RN = richtig-negativ; RP = richtig-positiv; SUV = Standardized Uptake Value; SUVmax = maximaler SUV einer Läsion; VB = vaskulärer Anteil; TBR = Tumor to normal background activity ratio (Verhältnis der FDG-Aufnahme einer Läsion zur FDG-Aufnahme normalen Gewebes)

## **Direkte Vergleiche zwischen der PET bzw. PET/CT und anderen diagnostischen Verfahren**

Weder zur diagnostischen noch zur prognostischen Güte konnten Studien mit direkten Vergleichen zwischen der PET bzw. PET/CT und anderen diagnostischen Verfahren gefunden werden. Daher kann im vorliegenden Bericht keine Aussage dazu getroffen werden, ob sich die diagnostische Güte bzw. prognostische der PET bzw. PET/CT von der anderer diagnostischer Verfahren statistisch signifikant unterscheidet.

## **Studien zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT ohne direkte Vergleiche mit anderen diagnostischen Verfahren**

Zu gemischten Indikationen konnten ausschließlich Studien zur FDG-PET eingeschlossen werden. Zur diagnostischen Güte der PET/CT konnte keine Studie gefunden werden.

In der Studie zu Knochentumoren wurden 4 Analysen zur diagnostischen Güte der FDG-PET durchgeführt (SUV sowie verschiedene Parameter und Parameter-Kombinationen der dynamischen PET; siehe Tabelle 54). Die FDG-PET erzielte hier Sensitivitäten von 54,1 % (entsprechende Spezifität: 91,3 %) bis 75,9 % (entsprechende Spezifität: 97,2 %). Die Spezifitäten bewegten sich in einer Spannweite von 81,6 % (entsprechende Sensitivität: 71,9 %) bis 97,2 % (entsprechende Sensitivität: 75,9 %).

In den 3 Studien zu Weichteiltumoren wurden 4 Analysen zur diagnostischen Güte der FDG-PET durchgeführt. Die FDG-PET erzielte hier Sensitivitäten von 76,7 % (entsprechende Spezifität: 38,5 %) bis 100 % (entsprechende Spezifität: 23,1 % bzw. 100 %). Die Spezifitäten bewegten sich in einer Spannweite von 23,1 % (entsprechende Sensitivität: 100 %) bis 100 % (entsprechende Sensitivität: 100 %).

In der Studie zu Knochen- und Weichteiltumoren erzielte die FDG-PET eine Sensitivität von 91,7 % bei einer Spezifität von 100 %. Allerdings wurden von den Autoren die Daten von 4 Patienten nicht in die Berechnung der Spezifität einbezogen. Mindestens 3 dieser 4 Patienten hatten aggressive gutartige Läsionen, deren SUV größer als 2,0 war (siehe Abb. 7, S. 207 der Studie und S. 205: „All aggressive lesions (i.e., recurrent osteoblastoma, fibrous dysplasia, fibromatosis) had Max SUV >2.0.“). Somit hätten diese 3 Patienten als falsch-positiv gewertet werden müssen. Aufgrund zahlreicher diskrepanter Angaben in der Studie konnte jedoch nicht rekonstruiert werden, welche weitere Läsion von den Autoren nicht in die Vierfeldertafel einbezogen worden war und wie diese hätte eingeordnet werden müssen.

## **Meta-Analyse und Subgruppenanalysen**

Eine bivariate Meta-Analyse der Ergebnisse der 5 Studien zur diagnostischen Güte der FDG-PET wurde nicht durchgeführt, da unklar ist, inwieweit eine Add-on-Situation vorlag. Die 5 Studien unterschieden sich in ihren Patientenpopulationen, den Methoden zur PET-Auswertung (z. B. SUV, TBR, Parameter dynamischer FDG-PET) sowie der unterschiedlichen Vorselektion der Patienten anhand der Ergebnisse verschiedener konventioneller diagnostischer Verfahren. Die Patientenpopulationen unterschieden sich zum

einen durch die unterschiedlichen Mischungsverhältnisse von vermuteten Primärtumoren und Rezidiven. Zum zweiten wurden unterschiedliche Tumorpopulationen untersucht: 3 Studien wurden zu Weichteiltumoren, 1 Studie zu Knochentumoren und 1 Studie zu Knochen- und Weichteiltumoren durchgeführt. Die Vorselektion der Patienten anhand der Ergebnisse verschiedener konventioneller diagnostischer Verfahren wurde zudem in allen Studien nur ungenügend beschrieben. So fehlen in allen Studien Angaben dazu, wie viele Patienten mit welcher bzw. welchen konventionellen diagnostischen Verfahren vorselektioniert wurden. In keiner der eingeschlossenen Studien wurden patientenbasierte Analysen zu speziellen Subgruppen ausgewiesen.

### **Ergebnisse zu Änderungen im klinischen Management**

In 2 der eingeschlossenen Studien wurden Daten zu Managementänderungen berichtet (Tabelle 55).

In **Feldman 2003** wurde aufgrund niedriger SUV bei 10 Patienten (6 Patienten mit Knochentumoren, 4 Patienten mit Weichteiltumoren) die Biopsie verschoben oder die Behandlung geändert. Die Autoren machten keine detaillierten Angaben zu der Art der Behandlungsänderungen.

In **Griffeth 1992** wurde 3 Patienten mit Rezidivverdacht eine Operation erspart, indem eine PET-gesteuerte Biopsie des metabolisch aktivsten Gewebes nachwies, dass die Läsionen gutartig waren; diese 3 Patienten wurden stattdessen nachbeobachtet.

In keiner der beiden Studien wurden Angaben darüber gemacht, welchen Effekt die beschriebenen Managementänderungen auf patientenrelevante Endpunkte hatten.

Tabelle 55: Managementänderungen

Studie	Indikation	Index-test	Patienten [n]	Patienten mit Managementänderungen [n (%)]	Änderung der Chemotherapie [n (%)]	Änderung der lokalen Therapie [n (%)]
Feldman 2003	Primär- und Rezidivdiagnostik	FDG-PET	39 <sup>a</sup>	10 <sup>b</sup> (26 %)	k. A.	k. A.
Griffeth 1992	Primär- und Rezidivdiagnostik	FDG-PET	19 <sup>c</sup>	3 (16 %)	k. A.	3 <sup>d</sup> (16 %)

a: 45 Patienten wurden eingeschlossen; Autoren gaben an, dass 39 Patienten für die SUV-Analyse verfügbar waren.

b: S. 205: „PET’s contribution over and above that of MRI or CT consisted of postponed biopsy or changed treatment in 10 cases ...“.

c: 19 Patienten wurden berichtet, allerdings waren ursprünglich 2 weitere Patienten eingeschlossen (S. 186, mittlere Spalte, letzter Satz: „In addition to these 19 patients, imaging was performed on two other patients who were excluded from analysis because they were unavailable for further diagnostic evaluation.“).

d: S. 191: „Moreover, by allowing more confident biopsy of the most metabolically active portion of lesions subsequently shown to be benign at sites of previous surgery, PET allowed a more conservative “biopsy and monitor” approach in three patients who might otherwise have undergone more extensive surgical excision to remove tissue that was abnormal at CT or MR imaging.“

FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; k. A. = keine Angabe(n); n = Anzahl ausgewerteter Patienten; PET = Positronenemissionstomographie; SUV = Standardized Uptake Value

## 5.8 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 Knochen- und Weichteiltumoren ermöglicht hätte. Auch durch die Suche in Studienregistern und Kongressbänden wurden keine aktuell laufenden vergleichenden Studien in diesem Krankheitsbild identifiziert.

### Diagnostische und prognostische Güte

Zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET wurde für keine der 4 Indikationen eine Evidenzsynthese gefunden, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprach. Daher wurde die diagnostische und prognostische Güte der PET ausschließlich anhand von Primärstudien bewertet.

32 Primärstudien (39 Publikationen) entsprachen den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts (Primärdiagnostik [n = 12], Primärstaging [n = 3, davon 2 Prognose-Studien], Restaging [n = 13, davon 3 Prognose-Studien; 1 Studie lieferte sowohl diagnostische als auch prognostische Daten], Rezidiverkennung [n = 1], indikationsübergreifend [n = 5]; 2 Studien lieferten Daten zu 2 Indikationen).

In allen Indikationen mit Ausnahme des Restagings berichteten fast alle Primärstudien Daten zur diagnostischen Güte der PET; nur 1 Studie berichtete Daten zur diagnostischen Güte der PET/CT (Strobel 2008). In der Indikation Restaging dagegen berichteten die meisten (7 von 11) Primärstudien Daten zur diagnostischen Güte der PET/CT. In allen diagnostischen PET- und PET/CT-Studien wurde der Tracer FDG verwendet. In 3 Studien kamen zudem andere Tracer zum Einsatz (Yamane 2012: FLT; Yanagawa 2003: [<sup>11</sup>C]-Cholin; Yoshida 2011: FES). In 3 der 4 Prognose-Studien wurde der Tracer FDG, in der vierten der Tracer [<sup>11</sup>C]-Methionin verwendet. Sieben Studien wurden mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet, 24 Studien wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet und 1 Studie wurde bezüglich einer Auswertung mit einem hohen und bezüglich der anderen Auswertung mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet.

Direkte Vergleiche zwischen PET bzw. PET/CT und anderen diagnostischen Verfahren wurden in 8 der 32 Primärstudien berichtet (Strobel 2008, Yoshida 2008, Völker 2007, Bajpai 2011, Cheon 2009, Im 2012, Denecke 2010 und Benz 2009; siehe Tabelle 56). In allen 8 Studien mit direkten Vergleichen wurden ausschließlich Daten zur diagnostischen Güte berichtet. Zur prognostischen Güte fanden sich keine Studien mit direkten Vergleichen. In keiner dieser 8 Studien wurde eine statistisch signifikant höhere diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT gegenüber einer Vergleichstechnologie berichtet, wobei nur in 2 der 8 Studien eine statistische Auswertung berichtet wurde. Die Ergebnisse aller 8 Studien sind aufgrund der geringen Patientenzahlen und des hohen Verzerrungspotenzials mit einer großen Unsicherheit behaftet. In keiner der 4 Indikationen waren bivariate Meta-Analysen möglich,

da sich die 8 Studien mit direkten Vergleichen in den untersuchten Indikationen, Patientenpopulationen und / oder den Vergleichstechnologien unterschieden.

Tabelle 56: Studien mit direkten Vergleichen von PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren

Tumorgruppe	Studie	n	Indextest	Sensitivität % [95 %-KI]	Spezifität % [95 %-KI]	Ergebnis der statistischen Analyse zu Maßen der diagnostischen Güte (Sensitivität, Spezifität, AUC)
<b>Primärdiagnostik</b>						
<b>Knochen- bzw. Weichteiltumoren allgemein</b>						
Knochentumoren	Strobel 2008	50	FDG-PET	84,8 [68,1;94,9]	35,3 [14,2;61,7]	<b>FDG-PET/CT ↑ FDG-PET</b>
			FDG-PET/CT	90,9 [75,7;98,1]	76,5 [50,1;93,2]	<b>FDG-PET/CT ↔ Röntgen</b>
			Röntgen	84,8 [68,1;94,9]	64,7 [38,3;85,8]	<b>FDG-PET ↔ Röntgen</b>
Weichteiltumoren	–	–	–	–	–	–
<b>Subgruppen der Knochen- und Weichteiltumoren</b>						
Tumoren der glatten Gebärmutter- muskulatur	Yoshida 2008	70	FDG-PET	86,7 [59,5;98,3]	92,7 [82,4;98,0]	<b>FDG-PET ↔ MRT</b>
			MRT	73,3 [44,9;92,2]	85,5 [73,3;93,5]	<b>FDG-PET ↔ FDG-PET + MRT</b>
			FDG-PET + MRT	93,3 [68,1;99,8]	92,7 [82,4;98,0]	<b>FDG-PET + MRT ↑ MRT</b>

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Studien mit direkten Vergleichen von PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren (Fortsetzung)

Tumorgruppe	Studie	n	Indextest	Sensitivität % [95 %-KI]	Spezifität % [95 %-KI]	Ergebnis der statistischen Analyse zu Maßen der diagnostischen Güte (Sensitivität, Spezifität, AUC)
<b>Primärstaging</b>						
<b>Knochen- bzw. Weichteilsarkome allgemein</b>						
Knochensarkome	–	–	–	–	–	–
Weichteilsarkome	–	–	–	–	–	–
<b>Subgruppen der Knochen- und Weichteilsarkome</b>						
Osteosarkome, Ewingsarkome und Rhabdomyo- sarkome	Völker 2007 Lymphknoten metastasen	46	FDG-PET	87,5 [47,3;99,7]	97,4 [86,2;99,9]	<b>n. b.<sup>b</sup></b>
			CIMs	62,5 [24,5;91,5]	97,4 [86,2;99,9]	
			SBS	100 [63,1;100]	97,4 [86,2;99,9]	
	Völker 2007 Lungen- metastasen	46	FDG-PET	55,6 [21,2;86,3]	100 [90,5;100]	<b>n. b.<sup>b</sup></b>
			CIMs	100 [66,4;100]	97,3 [85,8;99,9]	
			SBS	100 [66,4;100]	100 [90,5;100]	
	Völker 2007 Knochen- metastasen	33	FDG-PET	100 [69,2;100]	91,3 [72,0;98,9]	<b>n. b.<sup>b</sup></b>
			CIMs	70,0 [34,8;93,3]	91,3 [72,0;98,9]	
			SBS	100 [69,2;100]	95,7 [78,1;99,9]	

(Fortsetzung)



Tabelle 56: Studien mit direkten Vergleichen von PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren (Fortsetzung)

Tumorgruppe	Studie	n	Indextest	Sensitivität % [95 %-KI]	Spezifität % [95 %-KI]	Ergebnis der statistischen Analyse zu Maßen der diagnostischen Güte (Sensitivität, Spezifität, AUC)	
<b>Restaging</b>							
<b>Knochen- bzw. Weichteilsarkome allgemein</b>							
Knochensarkome	–	–	–	–	–	–	
Weichteilsarkome	Benz 2009	48	PET-Anteil der FDG- PET/CT	87,5 [47,3;99,7]	67,5 [50,9;81,4]	<b>n. b.<sup>b</sup></b>	
			CT-Anteil der FDG- PET/CT	12,5 [0,3;52,7]	92,5 [79,6;98,4]		
<b>Subgruppen der Knochen- und Weichteilsarkome</b>							
Osteosarkome	Bajpai 2011	31	PET-Anteil der FDG- PET/CT	70,0 <sup>a</sup> –80,0 <sup>a</sup>	71,4 <sup>a</sup> –76,2 <sup>a</sup>	<b>n. b.<sup>b</sup></b>	
			26–30 <sup>c</sup>	CT-Anteil der FDG- PET/CT	66,7 <sup>a</sup> –78,0 <sup>a</sup>		70,0 <sup>a</sup> –78,0 <sup>a</sup>
			26–30 <sup>c</sup>	FDG-PET/CT	70,0 <sup>a</sup> –78,0 <sup>a</sup>		70,0 <sup>a</sup> –78,0 <sup>a</sup>
	Cheon 2009	70	FDG-PET/CT	21,2 <sup>a</sup> –100 <sup>a</sup>	45,9 <sup>a</sup> –100 <sup>a</sup>		
			MRT	30,3 <sup>a</sup> –84,8 <sup>a</sup>	51,4 <sup>a</sup> –83,8 <sup>a</sup>		
			FDG-PET/CT + MRT	21,2 <sup>a</sup> –97,0 <sup>a</sup>	45,9 <sup>a</sup> –97,3 <sup>a</sup>		
	Im 2012	14	PET-Anteil der FDG- PET/CT	80,0 <sup>a</sup> –100 <sup>a</sup>	77,8 <sup>a</sup> –88,9 <sup>a</sup>		
			FDG-PET/CT	80,0 <sup>a</sup> –100 <sup>a</sup>	77,8 <sup>a</sup> –100 <sup>a</sup>		
	Denecke 2010	11	FDG-PET/CT	80,0 <sup>a</sup> –100 <sup>a</sup>	83,3 <sup>a</sup> –100 <sup>a</sup>		
MRT			40,0 <sup>a</sup> –60,0 <sup>a</sup>	66,7 <sup>a</sup> –100 <sup>a</sup>			
Ewingsarkome	Denecke 2010	16	FDG-PET/CT	90,9 <sup>a</sup> –100 <sup>a</sup>	25,0 <sup>a</sup> –50,0 <sup>a</sup>	<b>n. b.<sup>b</sup></b>	
			MRT	50,0 <sup>a</sup> –83,3 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup> –100 <sup>a</sup>		

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Studien mit direkten Vergleichen von PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren (Fortsetzung)

Tumorgruppe	Studie	n	Indextest	Sensitivität % [95 %-KI]	Spezifität % [95 %-KI]	Ergebnis der statistischen Analyse zu Maßen der diagnostischen Güte (Sensitivität, Spezifität, AUC)
<b>Interims-Staging</b>						
<b>Knochen- bzw. Weichteilsarkome allgemein</b>						
Knochensarkome	–	–	–	–	–	–
Weichteilsarkome	Benz 2009	50	PET-Anteil der FDG- PET/CT	100 [63,1;100]	66,7 [50,5;80,4]	<b>n. b.<sup>b</sup></b>
			CT-Anteil der FDG- PET/CT	0 [0;36,9]	100 [91,6;100]	
<b>Subgruppen der Knochen- und Weichteilsarkome</b>						
Osteosarkome	Im 2012	14	PET-Anteil der FDG- PET/CT	80,0 <sup>a</sup> –100 <sup>a</sup>	88,9 <sup>a</sup>	<b>n. b.<sup>b</sup></b>
			FDG-PET/CT	100 [47,8;100]	77,8 <sup>a</sup> –88,9 <sup>a</sup>	
Ewingsarkome	–	–	–	–	–	–
<b>Rezidivdiagnostik</b>						
<b>Knochen- bzw. Weichteiltumoren allgemein</b>						
Knochentumoren	–	–	–	–	–	–
Weichteiltumoren	–	–	–	–	–	–
<p>a: Mit diesen Spannweiten sind die Sensitivitäten und Spezifitäten der verschiedenen Analysen für die jeweiligen Indextests aus Tabelle 39 zusammengefasst.</p> <p>b: Die Autoren berichteten keinen statistischen Vergleich bezüglich der patientenbasierten diagnostischen Güte der verschiedenen Verfahren, daher kann im vorliegenden Bericht keine Aussage dazu getroffen werden, ob sich die diagnostische Güte dieser Verfahren statistisch signifikant voneinander unterscheidet.</p> <p>c: Hier sind die Daten der Auswertungen von 3 verschiedenen Parametern zusammengefasst (TV1, TV2 und TV1-TV2 bzw. MB1, MB2 und 1-ΔMB). Die Patientenzahlen variieren, da bei 1 bzw. 4 der 31 Patienten TV1 bzw. TV2 aus nicht genannten Gründen nicht bestimmt werden konnte und entsprechend bei 5 der 31 Patienten TV1-TV2 bzw. 1-ΔMB nicht bestimmt werden konnte.</p> <p>↑ = statistisch signifikanter Unterschied; ↔ = kein statistisch signifikanter Unterschied; CIMs = konventionelle Bildgebung; CT = Computertomographie; FDG = 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; KI = Konfidenzintervall; MRT = Magnetresonanztomographie; n = Anzahl ausgewerteter Patienten; nb = nicht berechnet; PET = Positronenemissionstomographie; SBS = FDG-PET + konventionelle Bildgebung</p>						

### ***Primärdiagnostik***

Für die Indikation der Primärdiagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren konnten 2 Primärstudien – 1 zu Knochentumoren mit 50 Patienten und 1 zu Tumoren der glatten Gebärmuttermuskulatur mit 84 Patientinnen – mit direkten Vergleichen zwischen PET bzw. PET/CT und anderen diagnostischen Verfahren eingeschlossen werden.

Da eine Meta-Analyse nicht sinnvoll möglich war, kann im vorliegenden Bericht keine Aussage dazu getroffen werden, ob sich die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT von der anderer diagnostischer Verfahren statistisch signifikant unterscheidet.

### ***Primärstaging***

Für die Indikation des Primärstagings von Knochen- und Weichteiltumoren konnten 1 diagnostische Primärstudie mit direkten Vergleichen zwischen PET und anderen diagnostischen Verfahren mit 46 Patienten sowie 2 prognostische Primärstudien mit insgesamt 136 Patienten eingeschlossen werden. In keiner der eingeschlossenen Prognosestudien fanden sich Vergleiche der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren.

Die Autoren berichteten keinen statistischen Vergleich bezüglich der patientenbasierten diagnostischen Güte der 3 verschiedenen Verfahren. Daher – und weil keine Meta-Analyse sinnvoll möglich war – kann im vorliegenden Bericht keine Aussage dazu getroffen werden, ob sich die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT von der anderer diagnostischer Verfahren statistisch signifikant unterscheidet.

### ***Restaging***

Für die Indikation des Restagings von Knochen- und Weichteiltumoren konnten 5 diagnostische Primärstudien mit direkten Vergleichen zwischen PET/CT und anderen diagnostischen Verfahren mit 192 Patienten sowie 3 prognostische Primärstudien mit 160 Patienten eingeschlossen werden. In keiner der eingeschlossenen Prognosestudien fanden sich Vergleiche der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren.

In keiner der 5 diagnostischen Primärstudien zur Beurteilung des Therapieansprechens wurden die Ergebnisse zur diagnostischen Güte der miteinander verglichenen Verfahren (FDG-PET/CT, MRT sowie FDG-PET/CT + MRT bzw. PET-Anteil der PET/CT, CT-Anteil der PET/CT sowie PET/CT) statistisch analysiert. Daher – und weil keine Meta-Analyse sinnvoll möglich war – kann im vorliegenden Bericht keine Aussage dazu getroffen werden, ob sich die diagnostische Güte der PET bzw. des PET-Anteils der PET/CT von der diagnostischen Güte der MRT bzw. des CT-Anteils der PET/CT unterscheidet.

### ***Rezidivdiagnostik***

Für die Indikation der Rezidivdiagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren konnten keine Primärstudien mit direkten Vergleichen zwischen PET bzw. PET/CT und anderen diagnostischen Verfahren eingeschlossen werden.

## 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 6.5. Außerdem werden in diesem Abschnitt die Aspekte gewürdigt, die in den Abschnitten 6.1 bis 6.4 noch nicht adressiert wurden.

### 6.1 Gesamtbewertung der Evidenzlage

Der vorliegende Bericht stellt eine systematische Zusammenfassung der publizierten Literatur zur PET bzw. PET/CT bei der Primärdiagnostik, dem Primärstaging, dem Restaging sowie der Rezidivdiagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren dar.

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. Allerdings konnten keine Evidenzsynthesen von ausreichender Qualität eingeschlossen werden. Daher wurde die diagnostische und prognostische Güte der PET für alle 4 Indikationen ausschließlich anhand von Primärstudien bewertet.

Zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren wurden insgesamt 32 Primärstudien (39 Publikationen) eingeschlossen. Um die Fragestellung des vorliegenden Berichts beantworten zu können, wurden quantitative Analysen auf direkt vergleichende Studien beschränkt. Im Folgenden werden daher nur die Ergebnisse von eingeschlossenen Studien berichtet, die einen direkten Vergleich der PET oder PET/CT mit einer konventionellen diagnostischen Strategie berichteten. Direkte Vergleiche der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren wurden in 8 der 32 Primärstudien beschrieben (Tabelle 56). Die Daten dieser direkten Vergleiche wurden in 2 der 8 Studien statistisch analysiert. In einer weiteren der 8 Studien konnten die Ergebnisse anhand der von den Autoren zur Verfügung gestellten Patientendaten im vorliegenden Bericht statistisch analysiert werden. In keiner der 3 Studien (2 zur Primärdiagnostik, 1 zum Primärstaging) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT und der diagnostischen Güte konventioneller Röntgenaufnahmen bzw. der MRT gefunden. In den übrigen 5 Studien (Restaging) wurden die Daten nicht statistisch analysiert, sodass keine Aussage dazu getroffen werden kann, ob sich die diagnostische Güte der PET bzw. des PET-Anteils der PET/CT von der diagnostischen Güte der MRT bzw. des CT-Anteils der PET/CT unterscheidet. Da statistische Analysen direkter Vergleiche der PET bzw. der PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren für nur 3 Studien zu 2 verschiedenen Indikationen, 3 verschiedenen Patientenpopulationen und 3 unterschiedlichen Vergleichstechnologien vorliegen, ist keine abschließende Aussage dazu möglich, ob die PET bzw. die PET/CT eine statistisch signifikant höhere diagnostische Güte aufweist als andere diagnostische Verfahren.

Das Ergebnis des vorliegenden Berichts deckt sich mit den Ergebnissen der Evidenzsynthesen Ioannidis 2002 [146] und Bastiaannet 2004 [50], die hier nach der Bewertung mit dem Index von Oxman und Guyatt [58,59] ausgeschlossen wurden. In keine der beiden Publikationen wurden prospektive Studien mit direkten Vergleichen zwischen der PET bzw. der PET/CT und anderen diagnostischen Verfahren eingeschlossen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass alle 8 Studien mit direkten Vergleichen des vorliegenden Berichts nach den Suchzeiträumen von Ioannidis 2002 und Bastiaannet 2004 veröffentlicht wurden.

Im Rahmen der Nachrecherche wurden 3 Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET identifiziert, die entsprechend der Berichtsmethodik der Identifikation weiterer, durch die systematischen Recherchen nicht identifizierter Primärstudien dienen sollten: Ji 2011 [80], Treglia 2012a [79] und Treglia 2012b [78]. Die 3 Evidenzsynthesen untersuchten verschiedene Fragestellungen: Ji 2011 untersuchte die diagnostische Güte der FDG-PET beim Therapieansprechen von Knochen- und Weichteilsarkomen, Treglia 2012a untersuchte die diagnostische Güte der FDG-PET über verschiedene Indikationen hinweg bei Tumoren der Ewingsarkom-Familie und Treglia 2012b untersuchte die diagnostische Güte der [<sup>11</sup>C]-Cholin-PET und der [<sup>18</sup>F]-Cholin-PET bei Tumoren mit Ausnahme des Prostata-Karzinoms, u. a. bei Sarkomen. In allen 3 Evidenzsynthesen war jeweils nur 1 der dort eingeschlossenen Studien für den vorliegenden Bericht als relevant eingestuft und bereits im Rahmen der Erstrecherche identifiziert worden (Ji 2011: Evilevitch 2008 [102]; Treglia 2012a: Völker 2007 [87]; Treglia 2012b: Yanagawa 2003 [108]). Ji 2011 und Treglia 2012a führten Meta-Analysen durch. Acht der 9 Studien, die in der Meta-Analyse von Ji 2011 berücksichtigt wurden, bzw. alle 5 Studien, die in der Meta-Analyse von Treglia 2012a berücksichtigt wurden, waren aus verschiedenen Gründen aus dem vorliegenden Bericht ausgeschlossen worden (Treatment-Paradoxon, weniger als 10 Patienten eingeschlossen, keine Vierfeldertafel extrahierbar oder retrospektives Design).

## **6.2 Vergleich mit den Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bzw. PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren**

Die Onko-PET Konsensuskonferenz 2001 [40] empfiehlt den Einsatz der PET bei der Primärdiagnostik von Knochen- und Weichteilsarkomen mit dem Empfehlungsgrad 1b („mögliche klinische Anwendung“). Im Empfehlungstext wird jedoch auf falsch-negative Befunde bei niedrig-gradigen Tumoren und falsch-positive Befunde bei aggressiven gutartigen Läsionen hingewiesen, was sich mit den Ergebnissen des vorliegenden Berichts zur Primärdiagnostik deckt.

Die European Society for Medical Oncology (ESMO) hat zur Diagnose und Therapie von Knochen- und Weichteiltumoren 2 Leitlinien veröffentlicht: 1 zu Knochentumoren und 1 zu Weichteiltumoren. Die ESMO-Leitlinie 2012 zu Knochentumoren [11] erklärt, dass die PET bei Patienten mit Ewingsarkomen möglicherweise bezüglich des Therapieansprechens hilfreich sein könnte. Die Autoren zitieren an dieser Stelle mit Shapeero 2000 [147] einen narrativen Review zu Methoden zur Evaluation des Therapieansprechens, in dem wiederum

auf 2 Studien zur PET verwiesen wird: Garcia 1996 [148] (Verzerrungspotenzial durch aufnahmebasierte Auswertung) und Kim 1999 [149] (keine Vollpublikation verfügbar). Die ESMO-Leitlinie 2012 zu Weichteiltumoren [3] erwähnt die PET ausschließlich für Patienten, bei denen die chirurgische Entfernung von Lungenmetastasen geplant ist und weitere Metastasierungsorte ausgeschlossen werden sollen. Dafür solle eine Abdomen-CT sowie als Ganzkörperdiagnostik eine Knochenszintigraphie oder eine FDG-PET erfolgen (ohne Quellenangaben).

Die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) hat zur Diagnose und Therapie von Knochen- und Weichteiltumoren 3 Leitlinien veröffentlicht: 1 zusammen mit der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) zu Ewingsarkomen und PNET (primitiver neuroektodermaler Tumor) des Kinder- und Jugendalters, 1 zu Osteosarkomen und 1 zu Weichteiltumoren. Die Leitlinie der DKG und der GPOH 2009 zu Ewingsarkomen und PNET des Kinder- und Jugendalters [31] erklärt, dass die PET beim Primärstaging immer häufiger die Knochenszintigraphie ersetzt und gegebenenfalls zur Beurteilung des Therapieansprechens sowie eventuell bei der Rezidivdiagnostik eingesetzt werden kann. Dazu werden die Studien von Hawkins 2005 [83] (Verzerrungspotenzial durch Behandlung zwischen Index- und Referenztest; Treatment-Paradoxon, Erläuterung siehe Abschnitt 6.5.5) und Gerth 2007 [150] (retrospektiv) zitiert. Bei der Primärdiagnostik wird die PET nicht erwähnt. Die GPOH-Leitlinie 2010 zu Osteosarkomen [32] empfiehlt die PET (neben der Knochenszintigraphie und der dynamischen MRT) für das Therapieansprechen. Dazu werden Hawkins 2002 [84] (Treatment-Paradoxon, Erläuterung siehe Abschnitt 6.5.5) und Hamada 2009 [151] (retrospektiv) zitiert. Zudem wird konstatiert, dass die PET bei der Primär- und Rezidivdiagnostik in Einzelfällen nützlich sei (ohne Quellenangaben) und bei der Erkennung von Knochenmetastasen hilfreich sein könne, z. B. wenn andere Verfahren diskordante Befunde zeigten (diese Aussagen werden auf die Ergebnisse der Onko-PET Konsensuskonferenz 2001 [40] (siehe oben) und Brenner 2003 [152] (retrospektiv) gestützt). Die GPOH-Leitlinie 2011 zu Weichteilsarkomen [33] erklärt, dass die PET in allen 4 Indikationen im Einzelfall notwendig sei (ohne Quellenangaben).

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) hat zur Diagnose und Therapie von Knochen- und Weichteiltumoren 2 Leitlinien veröffentlicht: 1 zu Knochentumoren und 1 zu Weichteiltumoren. Die DGHO-Leitlinie 2011 zu malignen Knochentumoren [34] des Erwachsenen erwähnt die PET nicht. Die DGHO-Leitlinie 2011 zu Weichteilsarkomen [35] erklärt, dass die PET in der Primär- und Rezidivdiagnostik sowie bezüglich des Therapieansprechens im Einzelfall sinnvoll sei (ohne Quellenangaben). Beim Primärstaging wird die PET nicht erwähnt.

Das American College of Radiology (ACR) gibt in 3 verschiedenen Leitlinien Empfehlungen zum Einsatz der PET bei verschiedenen Indikationen ab. Die ACR-Leitlinie 2009 zu Knochentumoren [38] erklärt, dass die PET in der Diagnostik im Allgemeinen keine Rolle spiele, jedoch in Fällen mit unklarem Röntgenbefund hilfreich sein könne. Die ACR-Leitlinie 2009 zu Weichteiltumoren [36] stellt fest, dass die Rolle der PET für die Diagnostik noch

nicht geklärt sei. Die ACR-Leitlinie 2011 zu Nachsorgeuntersuchungen bösartiger oder aggressiver Knochen- und Weichteiltumoren [153] erklärt, dass die FDG-PET/CT in solchen Einzelfällen für die Erkennung von Lungen- und Knochenmetastasen hilfreich sei, in denen andere Verfahren unklare Befunde zeigten oder nicht durchführbar wären. Diese Empfehlung stützt sich auf die 3 retrospektiven Studien Franzius 2000, 2001 und 2002 [154-156].

Das National Comprehensive Cancer Network<sup>®</sup> (NCCN<sup>®</sup>) hat zur Diagnose und Therapie von Knochen- und Weichteiltumoren 2 Leitlinien veröffentlicht: 1 zu Knochentumoren und 1 zu Weichteiltumoren. In ihren beiden Leitlinien von 2012 empfiehlt die NCCN<sup>®</sup>, die PET bei Weichteilsarkomen sowie bei Osteo- und Ewingsarkomen bezüglich der Beurteilung des Therapieansprechens einzusetzen [37,39]. Diese Empfehlung basiert bezüglich der Weichteilsarkome auf den retrospektiven Studien Schuetze 2005 [157] und Eary 2002 [158] sowie den prospektiven Studien Benz 2009 [101] und Evilevitch 2008 [102], während die Empfehlung bezüglich der Osteo- und Ewingsarkome auf den Studien Hawkins 2002, 2005 und 2009 [82-84] (Treatment-Paradoxon, Erläuterung siehe Abschnitt 6.5.5) basiert. Zudem weisen die Autoren der NCCN<sup>®</sup>-Leitlinie zu Knochentumoren [39] darauf hin, dass die PET ein alternatives bildgebendes Verfahren für das Staging von Knochen- und Weichteilsarkomen vor Beginn einer Behandlung darstellt. Diese Empfehlung stützt sich auf die retrospektive Studie Schuetze 2005 [157] sowie die prospektive Studie Völker 2007 [87].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die PET bzw. PET/CT in den meisten Leitlinien zu Knochen- und Weichteiltumoren entweder nicht erwähnt wird oder mehr oder weniger zurückhaltend empfohlen wird (z. B. „in Einzelfällen nützlich“). Lediglich 2 Empfehlungen aus den NCCN<sup>®</sup>-Leitlinien stützen sich u. a. auf Studien, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprechen: die Empfehlung, die PET bei Weichteilsarkomen bezüglich der Beurteilung des Therapieansprechens einzusetzen, sowie die Empfehlung, die PET als ein alternatives bildgebendes Verfahren für das Staging von Knochen- und Weichteilsarkomen vor Beginn einer Behandlung in Betracht zu ziehen. Zur zentralen Fragestellung des vorliegenden Berichts, nämlich zum patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT bei der Primärdiagnostik, dem Primärstaging, dem Restaging und / oder der Rezidivdiagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren, werden auch in den Leitlinien und Empfehlungen der Fachgesellschaften keine Aussagen getroffen. Dazu fehlen aktuell methodisch verlässliche und ausreichend große Studien.

### **6.3 Strahlenschutzüberlegungen**

Ein wichtiger Aspekt der PET-Diagnostik ist die Reduktion der Strahlenbelastung im Vergleich zu konventionellen bildgebenden Verfahren. Allerdings ist eine Reduktion der Strahlenbelastung nur in den Fällen für die Patienten relevant, in denen sie nicht mit Verschlechterungen anderer patientenrelevanter Endpunkte einhergeht. Zum patientenrelevanten Nutzen der PET konnten im Rahmen des vorliegenden Berichts keine vergleichenden Interventionsstudien identifiziert werden. Daher ist es nicht möglich, den

strahlenbedingten Schaden unterschiedlicher diagnostischer Verfahren gegen ihren patienten-relevanten Nutzen aufzuwiegen.

Nur in Ausnahmefällen kann aus Testgüte-Studien mit direkten Vergleichen der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren durch eine Reduktion der Strahlendosis auf den Nutzen der PET bzw. PET/CT geschlossen werden. Zum Beispiel dann, wenn die PET bzw. PET/CT bei geringerer Strahlenbelastung dieselben Patienten identifiziert wie das konventionelle diagnostische Verfahren, also die PET bzw. PET/CT, dieses in der diagnostischen Kette vollständig ersetzen kann. Diese Situation findet sich jedoch in keiner der 8 Studien mit direkten Vergleichen der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren.

In den meisten Studien blieb zudem unklar, ob die PET bzw. PET/CT als Substitut oder „Add-on“ zur konventionellen Diagnostik eingesetzt wurde. Eine Reduktion der Strahlendosis wird allerdings nur dann erzielt, wenn die PET bzw. PET/CT andere diagnostische Verfahren ersetzt, deren Strahlenbelastung höher ist, während sich die Strahlenbelastung in der „Add-on“-Situation insgesamt nur erhöhen kann.

#### **6.4 Allgemeine methodische Probleme**

Eine mögliche Limitation des vorliegenden Berichts liegt darin, dass in keiner der eingeschlossenen Primärstudien der Auswahlprozess der Patientenpopulation, die mit der PET bzw. PET/CT untersucht wurde, exakt dokumentiert wurde. Es ist jedoch entscheidend, ob bei Patienten mit Verdacht auf einen Primärtumor oder ein Rezidiv dieser Verdacht aufgrund klinischer Symptome oder einer konventionellen diagnostischen Strategie (ein konventionelles diagnostisches Verfahren oder eine Kombination aus mehreren konventionellen diagnostischen Verfahren) entstanden ist. In den meisten der eingeschlossenen Studien wurden die diagnostischen Verfahren angegeben, die für die Auswahl der eingeschlossenen Patienten verwendet wurden. Aus diesen Angaben geht hervor, dass in den verschiedenen Studien unterschiedliche konventionelle Diagnosestrategien zum Einsatz kamen. Allerdings fehlen in allen Studien Angaben dazu, wieviele Patienten mit welchen konventionellen diagnostischen Verfahren untersucht wurden und wie die Patienten anhand deren Ergebnisse ein- oder ausgeschlossen wurden. Daher ist nicht eindeutig feststellbar, ob hier die PET als „Add-on“ oder als Substitut der konventionellen Diagnostik eingesetzt wurde.

#### **6.5 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht**

Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut,



angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Verschiedene Stellungnahmen bezogen sich auf Punkte der projektspezifischen Methodik, die bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan ausführlich diskutiert wurden (siehe Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan *D06-01E-K [42]*). Auf diese wird – mit Ausnahme des Arguments der Seltenheit der Erkrankung (siehe Abschnitt 6.5.6) – nicht erneut eingegangen.

Die 3 Stellungnahmen werden in den nachfolgenden Abschnitten 6.5.1 bis 6.5.7 gewürdigt.

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

### **6.5.1 Berücksichtigung der laufenden EWING-2008-Studie sowie der geplanten Studie von Herrmann & Czernin**

*In 2 Stellungnahmen wurde angemerkt, dass die laufende Therapieoptimierungsstudie EWING-2008 im Vorbericht des IQWiG nicht gewürdigt wurde.*

Die laufende Therapieoptimierungsstudie EWING-2008 wurde nicht per Studienregisterrecherche identifiziert, da die PET im Registereintrag nicht erwähnt wird [159]. In diesem 3-fachen RCT soll die PET bzw. PET/CT<sup>4</sup> an 3 verschiedenen Zeitpunkten während der neoadjuvanten Chemotherapie und vor der Randomisierung mit konventionellen diagnostischen Verfahren (CT, MRT, Knochenszintigrafie) verglichen werden. Im Rahmen der Erörterung wurde die Frage diskutiert, ob es zusätzlich möglich wäre, den 3 verschiedenen RCTs dieser Studie Daten zur Interaktion der PET mit den verglichenen adjuvanten Therapieoptionen zu entnehmen und so eine Aussage zum Nutzen der PET zu ermöglichen. Es wurde deutlich, dass die EWING-2008-Studie grundsätzlich in der Lage wäre, Aussagen zum Nutzen der PET zu unterstützen, dass hierbei aber zu berücksichtigen ist, dass sich die geplanten 1383 Studienpatienten auf 6 Therapiearme verteilen und dass bei etwa 10 % der Patienten die PET-Diagnostik nicht oder nicht vollständig erfolgt. Auswertungen zu Testgüte und PET-induzierten Managementänderungen sind kurzfristig erwartbar, Auswertungen zum Nutzen (d. h. Interaktion zwischen PET und Therapieerfolg) jedoch vermutlich erst 2018.

Die Studie EWING-2008 wurde im Fazit ergänzt.

---

<sup>4</sup> Die an EWING-2008 teilnehmenden Zentren setzen die Geräte ein, die vor Ort zur Verfügung stehen, also ein PET- oder ein PET/CT-Gerät. Überdies ist die PET bzw. PET/CT nicht Bedingung der Therapieoptimierungsstudie EWING-2008, da nicht alle teilnehmenden Zentren über ein PET- bzw. PET/CT-Gerät verfügen.

*In 1 Stellungnahme wurde angemerkt, dass ein geplanter RCT (Herrmann und Czernin, 2012) mit Patienten mit hochgradigen Weichteilsarkomen, die metabolisch nicht auf die neoadjuvante Chemotherapie ansprechen (PET/CT-negative Patienten), im Vorbericht des IQWiG nicht gewürdigt wurde.*

Dieser geplante RCT konnte nicht per Studienregisterrecherche identifiziert werden, da er noch nicht registriert worden war. In dieser Studie soll geprüft werden, ob die PET/CT-negativen Patienten von einer Fortführung der neoadjuvanten Chemo-/Strahlentherapie profitieren. Auch dieser Konzeptentwurf eines RCTs wurde in der Erörterung diskutiert. Ob die Studie begonnen wird und wann die Studie abgeschlossen sein wird, ist jedoch nicht bekannt. Daher ist nicht abzusehen, wann mit Ergebnissen zu rechnen sein wird und ob diese für die Evaluation der PET/CT dienlich sein können.

### **6.5.2 Nennung weiterer Studien mit Einschlussforderung**

Im Rahmen der Stellungnahmen zum Vorbericht wurden weitere 37 Studien genannt, die nach Auffassung der Stellungnehmenden in den Bericht eingeschlossen werden sollten. Nach eingehender Prüfung aller Arbeiten wurde die Studie Herrmann 2012 [120] eingeschlossen, die bereits im Rahmen der Nachrecherche gefunden wurde. Die Studien Nair 2000 [114], Schulte 1999 [113] und Völker 2007 [87] waren bereits im Vorbericht berücksichtigt worden. Die systematische Übersicht Treglia 2012a [79] wurde im Rahmen der Nachrecherche identifiziert und in der Diskussion des vorliegenden Abschlussberichts berücksichtigt (siehe Abschnitt 6.1).

Die übrigen 32 der von den Stellungnehmenden zum Vorbericht genannten 37 Arbeiten konnten nicht eingeschlossen werden. Die Publikationen und die jeweiligen Ausschlussgründe sind in Tabelle 57 aufgelistet.

Tabelle 57: Studien mit Einschlussforderung (alphabetisch sortiert)

Studie	Kommentar	Nicht erfülltes Einschlusskriterium
Arush 2006 [160]	< 10 Patienten eingeschlossen	E1
Arush 2007 [161]	retrospektive Studie	E4
Baum 2011 [162]	retrospektive Studie	E4
Brenner 2003 [152]	narrativer Review	E4
Brenner 2004 [163]	retrospektive Studie	E4
Brenner 2006a [164]	retrospektive Studie	E4
Brenner 2006b [165]	retrospektive Studie	E4
Daldrup-Link 2001 [166]	keine Patienten mit Sarkomen (sondern mit Knochenmetastasen verschiedener Tumore)	E1
Eary 2002 [158]	retrospektive Studie	E4
Fletcher 1997 [167]	narrativer Review	E4
Franzius 2000a [168]	retrospektive Studie	E4
Franzius 2000b [154]	retrospektive Studie	E4
Franzius 2001 [155]	retrospektive Studie	E4
Franzius 2002a [169]	retrospektive Studie	E4
Franzius 2002b [156]	retrospektive Studie	E4
Franzius 2006 [170]	Kommentar zum Review von McCarville et al. 2005 „PET/CT in the evaluation of childhood sarcomas“	E4
Furth 2006 [171]	Studie bei Kindern mit Hodgkin-Lymphom	E1
Gerth 2007 [150]	retrospektive Studie	E4
Györke 2006 [172]	retrospektive Studie	E4
Hawkins 2002 [84]	Treatment-Paradoxon (Erläuterung siehe Abschnitt 6.5.5)	E3
Hawkins 2005 [83]	Treatment-Paradoxon (Erläuterung siehe Abschnitt 6.5.5)	E3
Iagaru 2006 [173]	retrospektive Studie	E4
Jones 1996 [174]	< 10 Patienten eingeschlossen	E1
Kleis 2009 [175]	retrospektive Studie	E4
Kneisl 2006 [176]	retrospektive Studie	E4
Lucas 1998 [177]	retrospektive Studie	E4
Mautner 2007 [178]	< 10 Patienten eingeschlossen	E1
Peng 2006 [179]	retrospektive Studie	E4
Ricard 2011 [180]	retrospektive Studie	E4
Schober 2007 [181]	Lehrbuch	E4
Walter 2011 [182]	retrospektive Studie	E4
Walter 2012 [183]	retrospektive Studie	E4

*In einer Stellungnahme wurde darum gebeten, detailliert die Gründe zu erläutern, die zum Ausschluss der Evidenzsynthese Bastiaannet 2004 [50] geführt haben.*

Die Evidenzsynthese Bastiaannet 2004 wurde ausgeschlossen, da Item 8 „Wurden die Ergebnisse der Studien, auf denen die Schlussfolgerung beruht, angemessen gepoolt (in Bezug auf die primäre Fragestellung des Reviews)?“ nicht erfüllt ist. Folgende 3 Punkte führten zu dieser Einschätzung:

(1) Einige Patienten wurden mehrfach erfasst, indem von einer Studie sowohl die Auswertung der Patienten mit Ewingsarkomen als auch die Auswertung aller Patienten (Patienten mit Ewingsarkomen und Patienten mit Osteosarkomen) in das gepoolte Ergebnis eingeleitet [154].

(2) Die gepoolten Ergebnisse basierten nicht nur auf Studien mit patientenbasierten Auswertungen, sondern auch auf solchen mit läsionsbasierten und aufnahmebasierten Daten. Insgesamt betraf dies 10 der 17 Studien, die in die Meta-Analyse für Weichteil- und Knochentumore zusammen einfließen [88,106,148,154,166,177,184-187].

(3) In die 3 Meta-Analysen der Evidenzsynthese (je eine für Weichteiltumoren, Knochentumoren und Weichteil- und Knochentumoren zusammen) fließen nicht nur Ergebnisse zur Erkennung von Knochen- und Weichteiltumoren (Primär- und/oder Rezidivdiagnostik) ein, sondern auch Ergebnisse zur Erkennung von Knochen- und Lungenmetastasen dieser Tumoren (Primärstaging) – statt getrennte Meta-Analysen durchzuführen: eine für Tumorerkennung (Primär- und/oder Rezidivdiagnostik) und eine für Metastasenerkennung (Primärstaging). Dadurch wurden von den Patienten einer Studie sowohl die Ergebnisse zur Rezidivdiagnostik als auch die Ergebnisse zur Metastasenerkennung berücksichtigt, also voneinander abhängige Daten [177].

Bastiaannet et al. haben also in den 3 Meta-Analysen, beruhend auf dem Modell mit zufälligen Effekten [70], in erheblichem Maße voneinander abhängige Daten gepoolt, ohne deren Abhängigkeit angemessen zu berücksichtigen [188,189], sodass die Ergebnisse der Meta-Analysen von Bastiaannet 2004 nicht als gültig angesehen werden können.

### **6.5.3 Beurteilung der Studie Feldman 2003**

*In einer Stellungnahme wurde erklärt, dass die Studie Feldman 2003 falsch beurteilt worden sei: diese Studie hätte nicht die Unterscheidung zwischen malignen und benignen Läsionen zum Ziel gehabt, sondern die Erkennung von malignen und aggressiven benignen Läsionen, beide in Abgrenzung zu nicht aggressiven benignen Veränderungen. Weiterhin wurde darum gebeten, die Neuberechnung von Sensitivität und Spezifität zu korrigieren.*

Die nochmalige Prüfung der diesbezüglichen Formulierungen von Feldman et al. ergab die Bestätigung, dass die Studie die Unterscheidung zwischen bösartigen und gutartigen Läsionen zum Ziel hatte und dass die Einschätzung der Studie im Vorbericht somit korrekt war. Dies wird sowohl im Titel „<sup>18</sup>F-DG PET scanning of benign and malignant musculoskeletal lesions“

als auch an mehreren Stellen im Text der Publikation deutlich, z. B. im Ergebnisteil auf Seite 205: „With a cutoff value of 2.0 and 39 cases available for SUV ROI analysis, the overall sensitivity for differentiating malignant from benign osseous and non-osseous lesions was 91.7% (22/24). Overall specificity was 100% (11/11) with 91.7% accuracy.“ sowie in der Diskussion auf S. 206: „FDG PET, while highly sensitive [...], has relatively low specificity since FDG may also accumulate in benign aggressive tumors and inflammatory lesions [...]“.

Dadurch, dass in dieser Studie für die Unterscheidung zwischen bös- und gutartigen Läsionen eine Spezifität von 100 % ermittelt wurde (keine falsch-positiven), obwohl alle aggressiven gutartigen Läsionen SUV oberhalb des Trennwerts von 2,0 hatten, muss gefolgert werden, dass die aggressiven gutartigen Läsionen aus der Berechnung der diagnostischen Güte ausgeschlossen wurden. Konsistent mit dieser Interpretation der Daten ist auch, dass aus dem oben zitierten Satz zum Ergebnis der diagnostischen Güte hervorgeht, dass die Werte von 4 der 39 Patienten mit auswertbaren Daten nicht berücksichtigt wurden.

Allerdings konnte aufgrund zahlreicher diskrepanter Angaben in der Studie nicht rekonstruiert werden, ob alle diese 4 Patienten aggressive gutartige Läsionen gehabt hatten und somit nicht in die Vierfeldertafel einbezogen worden waren. Die Beschreibung der Ergebnisse von Feldman 2003 wurde entsprechend überarbeitet und die Neuberechnung von Sensitivität und Spezifität entfernt.

#### **6.5.4 Inkonsistenz der Analyse von Primärstudien und Evidenzsynthesen**

*In einer Stellungnahme wurde darum gebeten, zu erläutern, weshalb einerseits nur prospektive Primärstudien eingeschlossen wurden, aber andererseits auch Evidenzsynthesen eingeschlossen wurden, die nicht nur auf prospektiven, sondern auch retrospektiven Studien beruhen.*

Im Abschnitt 4.2.1.4 des Vorberichts ist festgehalten: „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.“ Von diesen Evidenzsynthesen wären also nur die propektiven Studien berücksichtigt worden. Daher stellt der Einschluss von Evidenzsynthesen, die nicht nur auf prospektiven, sondern auch retrospektiven Studien beruhen, keine Inkonsequenz gegenüber dem Ausschluss retrospektiver Primärstudien dar. Darüber hinaus wurden in den vorliegenden Bericht ohnehin keine Evidenzsynthesen eingeschlossen, er beruht daher ausschließlicly auf den Ergebnissen von Primärstudien.

Es ergibt sich daher keine Änderung der Methodik des Abschlussberichts.

#### **6.5.5 Verzerrungspotenzial/QUADAS**

*In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass die Bewertung von Studien mit dem QUADAS-Instrument insbesondere bei diagnostischen Studien zu bildgebenden Verfahren nicht unumstritten sei, und dabei auf die Publikation von Weber 2011 [190] verwiesen.*

Die Kritikpunkte von Weber sind in einem Leserbrief der QUADAS-Autoren zu seinem Artikel [191] und im Rahmen einer Erörterung zum Bericht D06-01H (PET und PET/CT bei Ösophaguskarzinom) ausführlich diskutiert worden. Man kam zu der Übereinkunft, dass es durchaus diagnostische Fragestellungen gibt, in welchen die Kriterien des QUADAS-Instruments zwangsläufig verletzt werden. Dies ist jedoch kein Problem des QUADAS-Instruments. In solchen Situationen ist es eben nicht möglich, die diagnostische Güte unverzerrt zu erfassen. Die Befürchtung der Stellungnehmenden, dass aufgrund der Bewertung mit dem QUADAS-Instrument Studien ausgeschlossen worden wären, konnte in der Erörterung aufgelöst werden: Das QUADAS-Instrument dient entsprechend der Methodik der IQWiG-Berichte zur Qualitätsbewertung eingeschlossener Studien und allenfalls als Kriterium für Sensitivitätsanalysen. Es stellt jedoch kein Einschlusskriterium dar, sodass anhand der QUADAS-Bewertung keine Studie ausgeschlossen wird.

Es ergibt sich daher keine Änderung der Methodik des Abschlussberichts.

*In einer Stellungnahme wurde darum gebeten, jeder Tabelle zum Verzerrungspotenzial eine Erläuterung beizufügen, aus der hervorgeht, wie zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials der betrachteten Studien gelangt worden war.*

Auf eine detaillierte Erläuterung der Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet.

*In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass die Zeit zwischen Indextest und Referenztest kaum relevant sei, wenn als Referenztest die Histologie herangezogen würde, und daher keinen ausreichenden Grund für eine Verzerrung darstellen würde.*

Das IQWiG stimmt der Auffassung zu, dass das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Angabe der Zeitspanne zwischen Index- und Referenztest vergleichsweise gering ist, wenn als Referenztest allein die Histologie herangezogen wurde, da angenommen werden kann, dass diese in der klinischen Praxis zeitnah zur bildgebenden Diagnostik erfolgt. Die Angabe dieses Zeitraums fehlt bei den meisten der eingeschlossenen Studien, sodass die Beantwortung des Items 2 mit „unklar“ korrekt ist.

Aufgrund dieser Anmerkung wurden die Bewertungen aller eingeschlossenen Studien noch einmal geprüft. Bei 3 Studien änderte sich dadurch das Verzerrungspotenzial von „hoch“ auf „niedrig“: Aoki 2001 [90], Aoki 2003 [96] und Dimitrakopoulou-Strauss 2001 [123].

*Weiterhin wurde in dieser Stellungnahme argumentiert, dass in vergleichenden Studien bei fehlender Angabe zum Zeitraum zwischen Index- und Referenztest dann kein Verzerrungspotenzial bestehen würde, wenn der Zeitraum zwischen Index- und Referenztest für beide Indextests als gleich oder zumindest als ähnlich angenommen werden müsse.*

Dieses Argument ist nicht nachvollziehbar. Wenn der Zeitraum zwischen Index- und Referenztest nicht adäquat ist, gibt es ein Verzerrungspotenzial. Zudem muss sich die

mögliche Verzerrung auf die miteinander verglichenen Indextests nicht zwangsläufig im gleichen Maße auswirken. Bei konkordanten Ergebnissen zweier Indextests wirkt sich ein „disease progression bias“ tatsächlich auf beide Tests gleichermaßen aus. Problematisch erscheint die Situation bei diskordanten Ergebnissen, bei der die Verzerrung dadurch entsteht, dass z. B. bei einem Disease Progression Bias die Gruppe mit der höheren Falschpositivrate tendenziell bzgl. der Sensitivität begünstigt wird. Selbiges gilt im Übrigen auch für systematische Verzerrungen, die durch eine Behandlung zwischen Index- und Referenztest erfolgt (Treatment-Paradoxon).

Es ergibt sich daher keine Änderung der Methodik des Abschlussberichts.

*In einer Stellungnahme wurde argumentiert, dass das Verzerrungspotenzial bezüglich der Verblindung der Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen des Indextests falsch beurteilt worden sei: „Die Vorstellung, dass diese [gemeint ist die Histologie, also der Referenztest] durch das Wissen um das PET-Ergebnis oder das Ergebnis irgendeines vorherigen diagnostischen Tests beeinflusst worden sein könnte, ist realitätsfern.“*

Die histologische Einstufung eines Tumors als gut- oder bösartig durch einen Pathologen erfolgt nicht automatisch und ist bei einigen Knochen- und Weichteiltumoren nur schwer zu erreichen, sodass das Urteil des Pathologen durch Kenntnis der Ergebnisse bildgebender Verfahren (z. B. PET) beeinflusst werden könnte. Dieses Problem wurde auch in einigen der eingeschlossenen Studien (Schulte 2000 [105], Feldman 2003 [81], Feldman 2005 [109]) sowie im Lehrbuch von Schober & Heindel 2007, S. 207 [181] angesprochen.

Die Verblindung der Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen des Indextests muss daher auch in diesen Fällen bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt werden.

*In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass die Relativierung der Leitlinien der DKG und GPOH aus dem Jahre 2009 (Ewingsarkome) und 2010 (Osteosarkome) mit dem Argument, dass die für diese Leitlinien maßgeblichen Studien (Hawkins 2005 bzw. Hawkins 2002) wegen des Treatment-Paradoxons verzerrt seien, nicht korrekt sei. Bei konsequenter Anwendung dieser Argumentation könne es für die Beurteilung der Wirksamkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie zwangsläufig nur verzerrte Studien geben, was nicht sachgerecht sei.*

Das IQWiG stimmt der Auffassung zu, dass Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie nicht dadurch verzerrt sind, dass zwischen Index- und Referenztest ebendiese neoadjuvante Chemotherapie stattgefunden hat. In den genannten Studien von Hawkins et al. bestand der Indextest in dem PET-Ergebnis nach Therapie bzw. dem Quotienten aus den PET-Ergebnissen nach und vor Therapie. Der Referenztest bestand in der histologischen Beurteilung des nach vollständiger Chemotherapie chirurgisch entfernten Tumors.

Verzerrt sind diese beiden Studien deshalb, weil nur bei einem Teil der Patienten nach der 2. PET die neoadjuvante Therapie fortgesetzt wurde. Auf diese weitergeführte Therapie bezieht sich die Feststellung, dass diese Studien aufgrund eines Treatment-Paradoxons verzerrt sind. Für die meisten Patienten dieser Studien war die PET nach der Therapie eine Restaging-PET, für einige Patienten mit fortgeführter Therapie jedoch eine Interims-PET. Da es nicht möglich war, für die beiden verschiedenen Fragestellungen – Restaging und Interims-Staging – separate Vierfeldertafeln zu extrahieren, wurden die Studien Hawkins 2002 [84] und Hawkins 2005 [83] – wie auch Hawkins 2009 [82] – ausgeschlossen (Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt).

### **6.5.6 Seltenheit der Erkrankung**

*In 2 Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass aufgrund der Seltenheit der Erkrankung große prospektive Studien (z. B. RCTs) nicht möglich seien.*

Die laufende Therapieoptimierungsstudie EWING-2008 sowie der von Herrmann und Czernin geplante RCT zeigen, dass solche Studien bei Patienten mit Sarkomen durchaus durchführbar sind sowie als notwendig erachtet werden (siehe Abschnitt 6.5.1). Wie bereits in der Erörterung angesprochen, gibt es verschiedene RCT-Designs zur Ermittlung des Nutzens eines diagnostischen Verfahrens [47,192]. Beispielsweise könnte der Nutzen diagnostischer Verfahren durch Analyse der Interaktion zwischen der Information des diagnostischen Verfahrens mit dem Effekt der Therapieoptionen innerhalb von Therapiestudien ermittelt werden. Auf diese Weise wäre es nicht notwendig, zusätzlich zu bereits laufenden Therapiestudien separate RCTs zur Ermittlung des Nutzens diagnostischer Verfahren durchzuführen.

### **6.5.7 Strahlenbelastung/Invasivität verschiedener diagnostischer Verfahren**

*In 2 Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass prospektive, vergleichende Studien aufgrund der höheren Zahl an strahlenbelastenden Untersuchungen pro Patient – zumal bei Kindern und Jugendlichen – problematisch seien. Zum einen wurde angemerkt, dass derartige Studien von Ethikkommissionen nicht genehmigt würden, und zum anderen, dass sie mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen würden.*

Die Tatsache, dass vergleichende Studien in größerer Anzahl durchgeführt werden, spricht gegen diese Behauptung (vgl. Scheibler 2012 [193]). Mittlerweile gibt es verschiedene randomisierte Designs, die es ermöglichen, Studien effektiv und für die Patienten so wenig belastend wie möglich durchzuführen [47,194] (weitere Überlegungen zur Strahlenbelastung siehe 6.3). Ethisch problematischer erscheint es, die Vergleiche nicht anzustellen und Patienten immer weiter einem potenziellen Risiko eines nicht oder nicht ausreichend evaluierten diagnostischen Verfahrens auszusetzen [195]. Diese Einschätzung wird nicht dadurch eingeschränkt, dass viele Sarkome hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen auftreten. Bei Erkrankungen, die primär Kindern und Jugendliche betreffen, ist es ethisch vertretbar, diese in Studien einzuschließen [196].



### **6.5.8 Fehlende Tumorentitäten**

*Eine Stellungnahme machte darauf aufmerksam, dass im Bericht mehrere Tumorentitäten – die gastrointestinalen Stroma-Tumoren (GIST), das Plasmozytom sowie sekundäre Knochentumoren (Knochenmetastasen) – nicht betrachtet wurden.*

Bei den GIST handelt es sich um eine Tumorgruppe, die sowohl genetisch als auch bezüglich des Ansprechens auf verschiedene Chemotherapien klar von anderen Tumoren abgegrenzt ist. In der aktuellen WHO-Klassifikation wurden die GIST nicht bei den Sarkomen aufgeführt [16]. Daher wurde diese Gruppe im Rahmen des vorliegenden Berichts nicht berücksichtigt.

Beim Plasmozytom (Synonym: multiples Myelom) handelt es sich nicht um ein Sarkom, sondern eine hämatologische, also von Blutzellen ausgehende Krebserkrankung. Daher wurde entschieden, auch diese Gruppe im Rahmen des vorliegenden Berichts nicht zu berücksichtigen.

Knochenmetastasen wurden berücksichtigt, sofern es sich um Knochenmetastasen von Knochen- und Weichteiltumoren handelte (siehe Abschnitt 5.4). Die Knochenmetastasen anderer Tumor-Gruppen (z. B. Ösophaguskarzinom, Mammakarzinom) werden in den entsprechenden Berichten des Institutes separat betrachtet.

### **6.5.9 Änderung des Nutzenbegriffs**

*In einer Stellungnahme wurde festgestellt, dass im „Methodenpapier mit der neuen Version 4.0 der bisherige Nutzenbegriff für diagnostische Verfahren der Version 3.0 während der Projektbearbeitung gewechselt“ wurde: „Nach der neuen Methodik ist nun kein patientenbezogener Nutzen mehr darin zu sehen, dass eine klinische Entscheidung verlässlicher (z. B. bei Einsatz eines Untersuchungsverfahrens mit höherer Testgüte) getroffen werden kann.“.*

Sowohl im Methodenpapier 3.0 [197] als auch im Methodenpapier 4.0 [41] ist festgehalten, dass der Nutzen eines diagnostischen Verfahrens an patientenrelevante Endpunkte geknüpft ist. Die Feststellung der Stellungnehmenden, dass die Definition des Nutzenbegriffs während der Projektbearbeitung verändert worden sei, ist somit nicht zutreffend.

## 7 Fazit

Zu der 1. Fragestellung des Berichts, dem patientenrelevanten Nutzen, konnten keine Ergebnisse abgeschlossener Studien identifiziert werden. Daher konnte der patientenrelevante Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren nicht bewertet oder belegt werden.

Zu der 2. Fragestellung des Berichts, der diagnostischen und prognostischen Güte, konnten insgesamt 32 Primärstudien (39 Publikationen) eingeschlossen werden. Direkte Vergleiche der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren wurden in 8 der 32 Primärstudien zur diagnostischen Güte beschrieben und in keiner Studie zur prognostischen Güte. In keiner dieser 8 Studien wurde eine statistisch signifikant höhere diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT gegenüber einer Vergleichstechnologie berichtet. Zudem waren in keiner der 4 Indikationen bivariate Meta-Analysen möglich. Daher kann weder zur diagnostischen noch zur prognostischen Güte eine abschließende Aussage zu einer möglichen Überlegenheit der PET bzw. PET/CT gegenüber anderen diagnostischen Verfahren getroffen werden.

Methodisch verlässliche Studien sind dringend erforderlich, um den patientenrelevanten Nutzen oder Schaden der PET bzw. PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren bewerten zu können. Möglicherweise wird eine laufende multinationale Studie zum Ewingsarkom (EWING-2008) in der Zukunft aussagekräftige Ergebnisse zur Rolle der PET bzw. PET/CT bei der Auswahl der optimalen Therapie liefern können. Weitere laufende Studien konnten nicht identifiziert werden.

## 8 Liste der eingeschlossenen Studien

Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, Takagishi K, Ishijima H, Oya N et al. FDG PET of primary benign and malignant bone tumors: standardized uptake value in 52 lesions. *Radiology* 2001; 219(3): 774-777.

Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, Takagishi K, Tokunaga M, Koyama Y et al. FDG-PET for preoperative differential diagnosis between benign and malignant soft tissue masses. *Skeletal Radiol* 2003; 32(3): 133-138.

Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, Tokunaga M, Inoue T, Endo K. FDG-PET in differential diagnosis and grading of chondrosarcomas. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23(4): 603-608.

Bajpai J, Kumar R, Sreenivas V, Sharma MC, Khan SA, Rastogi S et al. Prediction of chemotherapy response by PET-CT in osteosarcoma: correlation with histologic necrosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33(7): e271-e278.

Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM, Elashoff D et al. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2009; 15(8): 2856-2863.

Benz MR, Czernin J, Tap WD, Eckardt JJ, Seeger LL, Allen-Auerbach MS et al. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after neoadjuvant therapy in adult primary bone sarcomas. *Sarcoma* 2010; 2010: 143540.

Cheon GJ, Kim MS, Lee JA, Lee SY, Cho WH, Song WS et al. Prediction model of chemotherapy response in osteosarcoma by <sup>18</sup>F-FDG PET and MRI. *J Nucl Med* 2009; 50(9): 1435-1440.

Denecke T, Hundsdorfer P, Misch D, Steffen IG, Schonberger S, Furth C et al. Assessment of histological response of paediatric bone sarcomas using FDG PET in comparison to morphological volume measurement and standardized MRI parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(10): 1842-1853.

Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Egerer G, Vasamiliette J, Mechttersheimer G, Schmitt T et al. Impact of dynamic <sup>18</sup>F-FDG PET on the early prediction of therapy outcome in patients with high-risk soft-tissue sarcomas after neoadjuvant chemotherapy: a feasibility study. *J Nucl Med* 2010; 51(4): 551-558.

Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Egerer G, Vasamiliette J, Mechttersheimer G, Schmitt T et al. Erratum: "Impact of dynamic <sup>18</sup>F-FDG PET on the early prediction of therapy outcome in patients with high-risk soft-tissue sarcomas after neoadjuvant chemotherapy: a feasibility study" (*J Nucl Med* 2010; 51(4): 551-558). *J Nucl Med* 2012; 53(10): 1658.

Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Heichel T, Wu H, Burger C, Bernd L et al. The role of quantitative  $^{18}\text{F}$ -FDG PET studies for the differentiation of malignant and benign bone lesions. *J Nucl Med* 2002; 43(4): 510-518.

Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Schwarzbach M, Burger C, Heichel T, Willeke F et al. Dynamic PET  $^{18}\text{F}$ -FDG studies in patients with primary and recurrent soft-tissue sarcomas: impact on diagnosis and correlation with grading. *J Nucl Med* 2001; 42(5): 713-720.

Evilevitch V, Weber WA, Tap WD, Allen-Auerbach MS, Chow K, Nelson SD et al. Reduction of glucose metabolic activity is more accurate than change in size at predicting histopathologic response to neoadjuvant therapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2008; 14(3): 715-720.

Feldman F, Van Heertum R, Manos C.  $^{18}\text{F}$ FDG PET scanning of benign and malignant musculoskeletal lesions. *Skeletal Radiol* 2003; 32(4): 201-208.

Feldman F, Van Heertum R, Saxena C, Parisien M.  $^{18}\text{F}$ FDG-PET applications for cartilage neoplasms. *Skeletal Radiol* 2005; 34(7): 367-374.

Griffeth LK, Dehdashti F, McGuire AH, McGuire DJ, Perry DJ, Moerlein SM et al. PET evaluation of soft-tissue masses with fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1992; 182(1): 185-194.

Herrmann K, Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT imaging as an early survival predictor in patients with primary high-grade soft tissue sarcomas undergoing neoadjuvant therapy. *Clin Cancer Res* 2012; 18(7): 2024-2031.

Im HJ, Kim TS, Park SY, Min HS, Kim JH, Kang HG et al. Prediction of tumour necrosis fractions using metabolic and volumetric  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT indices, after one course and at the completion of neoadjuvant chemotherapy, in children and young adults with osteosarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(1): 39-49.

Nair N, Ali A, Green AA, Lamonica G, Alibazoglu H, Alibazoglu B et al. Response of osteosarcoma to chemotherapy: evaluation with F-18 FDG-PET scans. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(2): 79-83.

Okazumi S, Dimitrakopoulou-Strauss A, Schwarzbach MHM, Strauss LG. Quantitative, dynamic  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET for the evaluation of soft tissue sarcomas: relation to differential diagnosis, tumor grading and prediction of prognosis. *Hell J Nucl Med* 2009; 12(3): 223-228, 307.

Park B, Park H, Min H, Kang H, Im H, Kim S. Prediction of tumor necrosis fraction using combined volumetric and metabolic indices derived from FDG-PET/CT in osteosarcoma patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27(15 Suppl 1): 10539.

Schulte M, Brecht-Krauss D, Heymer B, Guhlmann A, Hartwig E, Sarkar MR et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography of soft tissue tumours: is a non-invasive determination of biological activity possible? *Eur J Nucl Med* 1999; 26(6): 599-605.

Schulte M, Brecht-Krauss D, Heymer B, Guhlmann A, Hartwig E, Sarkar MR et al. Grading of tumors and tumorlike lesions of bone: evaluation by FDG PET. *J Nucl Med* 2000; 41(10): 1695-1701.

Schulte M, Brecht-Krauss D, Werner M, Hartwig E, Sarkar MR, Keppler P et al. Evaluation of neoadjuvant therapy response of osteogenic sarcoma using FDG PET. *J Nucl Med* 1999; 40(10): 1637-1643.

Schwarzbach MH, Dimitrakopoulou-Strauss A, Willeke F, Hinz U, Strauss LG, Zhang YM et al. Clinical value of [18-F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2000; 231(3): 380-386.

Schwarzbach MHM, Hinz U, Dimitrakopoulou-Strauss A, Willeke F, Cardona S, Mechttersheimer G et al. Prognostic significance of preoperative [18-F] fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) imaging in patients with resectable soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2005; 241(2): 286-294.

Strobel K, Exner UE, Stumpe KDM, Hany TF, Bode B, Mende K et al. The additional value of CT images interpretation in the differential diagnosis of benign vs. malignant primary bone lesions with <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(11): 2000-2008.

Suzuki H, Watanabe H, Shinozaki T, Yanagawa T, Suzuki R, Takagishi K. Positron emission tomography imaging of musculoskeletal tumors in the shoulder girdle. *J Shoulder Elbow Surg* 2004; 13(6): 635-647.

Tateishi U, Kawai A, Chuman H, Nakatani F, Beppu Y, Seki K et al. PET/CT allows stratification of responders to neoadjuvant chemotherapy for high-grade sarcoma: a prospective study. *Clin Nucl Med* 2011; 36(7): 526-532.

Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schonberger S, Plotkin M et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(34): 5435-5441.

Watanabe H, Inoue T, Shinozaki T, Yanagawa T, Ahmed AR, Tomiyoshi K et al. PET imaging of musculoskeletal tumours with fluorine-18 alpha-methyltyrosine: comparison with fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(10): 1509-1517.

Wu H, Dimitrakopoulou-Strauss A, Heichel TO, Lehner B, Bernd L, Ewerbeck V et al. Quantitative evaluation of skeletal tumours with dynamic FDG PET: SUV in comparison to Patlak analysis. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(6): 704-710.

Yamane T, Takaoka A, Kita M, Imai Y, Senda M.  $^{18}\text{F}$ -FLT PET performs better than  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in differentiating malignant uterine corpus tumors from benign leiomyoma. *Ann Nucl Med* 2012; 26(6): 478-484.

Yanagawa T, Watanabe H, Inoue T, Ahmed AR, Tomiyoshi K, Shinozaki T et al. Carbon-11 choline positron emission tomography in musculoskeletal tumors: comparison with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27(2): 175-182.

Ye Z, Zhu J, Tian M, Zhang H, Zhan H, Zhao C et al. Response of osteogenic sarcoma to neoadjuvant therapy: evaluated by  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2008; 22(6): 475-480.

Yoshida Y, Kiyono Y, Tsujikawa T, Kurokawa T, Okazawa H, Kotsuji F. Additional value of  $16\alpha$ - $^{18}\text{F}$ fluoro- $17\beta$ -oestradiol PET for differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma in patients with positive or equivocal findings on  $^{18}\text{F}$ fluorodeoxyglucose PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(10): 1824-1831.

Yoshida Y, Kurokawa T, Sawamura Y, Shinagawa A, Kotsuji F. The combination of  $^{18}\text{F}$ fluorodeoxy-glucose and  $16\alpha$ - $^{18}\text{F}$ fluoro- $17\beta$ -estradiol positron emission tomography for identifying leiomyosarcoma in uterine smooth muscle tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl 1): 5056.

Yoshida Y, Kurokawa T, Sawamura Y, Shinagawa A, Tsujikawa T, Okazawa H et al. Comparison of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET and MRI in assessment of uterine smooth muscle tumors. *J Nucl Med* 2008; 49(5): 708-712.

Zhang H, Yoshikawa K, Tamura K, Tomemori T, Sagou K, Tian M et al.  $^{11}\text{C}$ methionine positron emission tomography and survival in patients with bone and soft tissue sarcomas treated by carbon ion radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10(5): 1764-1772.

## 9 Literatur

1. Kotzerke J, Oehme L, Lindner O, Hellwig D. Positronenemissionstomographie 2008 in Deutschland: Ergebnisse der Erhebung und Standortbestimmung. Nuklearmedizin 2010; 49(2): 58-64.
2. Kadrmas DJ, Casey ME, Conti M, Jakoby BW, Lois C, Townsend DW. Impact of time-of-flight on PET tumor detection. J Nucl Med 2009; 50(8): 1315-1323.
3. European Society for Medical Oncology, European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23(Suppl 7): vii92-vii99.
4. European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group. Disease information [online]. [Zugriff: 11.12.2009]. URL: <http://epssg.cineca.org/info.htm>.
5. European Medicines Agency. Public summary of positive opinion for orphan designation of fenretinide for the treatment of soft tissue sarcoma [online]. 29.07.2008 [Zugriff: 11.12.2009]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/comp/opinion/9661608en.pdf>.
6. CureResearch. Statistics by country for soft tissue sarcoma [online]. 2007 [Zugriff: 11.12.2009]. URL: [http://www.cureresearch.com/s/soft\\_tissue\\_sarcoma/stats-country.htm](http://www.cureresearch.com/s/soft_tissue_sarcoma/stats-country.htm).
7. Deutsches Krebsforschungszentrum. Die 20 häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland im Jahr 2010 [online]. [Zugriff: 27.03.2012]. URL: <http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/download/h20d.pdf>.
8. Eyre R, Feltbower RG, Mubwandarikwa E, Jenkinson HC, Parkes S, Birch JM et al. Incidence and survival of childhood bone cancer in northern England and the West Midlands, 1981-2002. Br J Cancer 2009; 100(1): 188-193.
9. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009; 59(4): 225-249.
10. U.S. National Cancer Institute. Bone cancer [online]. [Zugriff: 25.04.2012]. URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/bone>.
11. European Society for Medical Oncology, European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23(Suppl 7): vii100-vii109.
12. Merletti F, Richiardi L, Bertoni F, Ahrens W, Buemi A, Costa-Santos C et al. Occupational factors and risk of adult bone sarcomas: a multicentric case-control study in Europe. Int J Cancer 2006; 118(3): 721-727.

13. Bjerkehagen B, Smeland S, Walberg L, Skjeldal S, Hall KS, Nesland JM et al. Radiation-induced sarcoma: 25-year experience from the Norwegian Radium Hospital. *Acta Oncol* 2008; 47(8): 1475-1482.
14. Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J Clin* 2004; 54(2): 94-109.
15. Eyre R, Feltbower RG, Mubwandarikwa E, Eden TO, McNally RJ. Epidemiology of bone tumours in children and young adults. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(6): 941-952.
16. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002. (World Health Organization classification of tumours; Band 4). URL: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb5/BB5.pdf>.
17. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, Evans DG, Kelsey AM, Harris M et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene* 2001; 20(34): 4621-4628.
18. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, Potok MH, Winter DL, Marsden HB et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(5): 270-278.
19. Tucker M, D'Angio G, Boice J, Strong L, Li F, Stovall M et al. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 1987; 317(10): 588-593.
20. Dutch Working Group on Soft Tissue Tumours. Soft tissue tumours: nation-wide guideline; version 1.0 [online]. 01.01.2004 [Zugriff: 06.01.2010]. URL: [http://www.oncoline.nl/richtlijn/doc/index.php?type=save&richtlijn\\_id=483](http://www.oncoline.nl/richtlijn/doc/index.php?type=save&richtlijn_id=483).
21. Stiller CA, Bielack SS, Jundt G, Steliarova-Foucher E. Bone tumours in European children and adolescents, 1978-1997: report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13): 2124-2135.
22. National Cancer Institute. 5-year survival rates [online]. In: SEER Cancer Statistics Review 1975-2006. 29.05.2009 [Zugriff: 11.12.2009]. URL: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006/results\\_merged/topic\\_survival.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/results_merged/topic_survival.pdf).
23. Niemeyer C, Adler CP, Barke A, Finke J, Schöffel U, Uhl M et al. Weichteilsarkome: Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge [online]. 06.2003 [Zugriff: 17.09.2009]. URL: <http://www.tumorzentrum-freiburg.de/tumorzentrum/live/Medizin-Info/Leitlinien/weichteilsarkom.pdf>.
24. National Institute for Health and Clinical Excellence. Single technology appraisal: trabectedin for the treatment of advanced metastatic soft tissue sarcoma; final scope [online]. 09.2008 [Zugriff: 06.01.2010]. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/SofttissuesarcomaFinalscope.pdf>.



25. Murphey MD. World Health Organization classification of bone and soft tissue tumors: modifications and implications for radiologists. *Semin Musculoskelet Radiol* 2007; 11(3): 201-214.
26. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG et al (Ed). *AJCC cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual*. New York: Springer; 2002.
27. American Cancer Society. Detailed guide: bone cancer; how is bone cancer staged? [online]. 05.01.2012 [Zugriff: 15.10.2012]. URL: <http://www.cancer.org/Cancer/BoneCancer/DetailedGuide/bone-cancer-staging>.
28. American Cancer Society. Detailed guide: sarcoma; adult soft tissue cancer; how are soft tissue sarcomas staged? [online]. 02.10.2012 [Zugriff: 05.10.2012]. URL: <http://www.cancer.org/Cancer/Sarcoma-AdultSoftTissueCancer/DetailedGuide/sarcoma-adult-soft-tissue-cancer-staging>.
29. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 415: 4-18.
30. Lodwick GS, Wilson AJ, Farrell C, Virtama P, Dittrich F. Determining growth rates of focal lesions of bone from radiographs. *Radiology* 1980; 134(3): 577-583.
31. Deutsche Krebsgesellschaft, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Ewing-Sarkome und PNET des Kindes- und Jugendalters [online]. 06.2009 [Zugriff: 02.01.2012]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-006.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-006.pdf).
32. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Osteosarkome [online]. 12.2010 [Zugriff: 02.01.2012]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-0051\\_S1\\_Osteosarkome\\_2011-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-0051_S1_Osteosarkome_2011-04.pdf).
33. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Weichteilsarkome [online]. 01.2011 [Zugriff: 02.01.2012]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-0071\\_S1\\_Weichteilsarkome\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-0071_S1_Weichteilsarkome_01.pdf).
34. Schütte J, Issels RD, Reichardt P, Hartmann JT. Maligne Knochentumore des Erwachsenen [online]. 05.2011 [Zugriff: 02.01.2012]. URL: <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/maligne-knochentumore-des-erwachsenen>.
35. Schütte J, Hartmann JT, Reichardt P, Issels RD, Tunn PU, Budach V. Weichteilsarkome [online]. 03.2011 [Zugriff: 02.01.2012]. URL: <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/weichteilsarkome>.
36. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria: soft-tissue masses [online]. 2009 [Zugriff: 05.10.2012]. URL: <http://www.acr.org/~media/F0680D570DF1497CB1EC8D4B8D5D2DDD.pdf>.

37. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: soft tissue sarcoma; version 1.2012 [online]. 2012 [Zugriff: 12.03.2012]. URL: <http://www.nccn.org>.
38. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria: primary bone tumors [online]. 2009 [Zugriff: 05.10.2012]. URL: <http://www.acr.org/~media/87DA35E411274F6FB345A419BAE6320A.pdf>.
39. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: bone cancer; version 2.2012 [online]. 2012 [Zugriff: 12.03.2012]. URL: <http://www.nccn.org>.
40. 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; 11(28): 1707-1723.
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 21.04.2012]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf).
42. 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](https://www.iqwig.de/download/D06-01_E-K_Berichtsplan_PET_bei_onkologischen_Indikationen_.pdf).
43. How to read clinical journals; II: to learn about a diagnostic test. Can Med Assoc J 1981; 124(6): 703-710.
44. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making 1991; 11(2): 88-94.
45. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. J Clin Chem Clin Biochem 1990; 28(12): 873-879.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 18.10.2012 [Zugriff: 07.12.2012]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-654/VerfO\\_2012-10-18.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-654/VerfO_2012-10-18.pdf).
47. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. J Clin Epidemiol 2009; 62(4): 364-373.

48. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
49. 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.
50. Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, Cobben DC, Van der Graaf WT, Vaalburg W et al. The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2004; 30(1): 83-101.
51. 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.
52. Kirby AM, George MN. The role of FDG PET in the management of lymphoma: practical guidelines. *Nucl Med Commun* 2007; 28(5): 355-357.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. *Biostatistics* 2001; 2(3): 249-260.
57. Jadad AR, Murray WE. *Randomized controlled trials: questions, answers and musings*. Malden: Blackwell; 2007.
58. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
59. 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.

60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
64. Hayden JA, Cote P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med* 2006; 144(6): 427-437.
65. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ* 2001; 323(7306): 224-228.
66. Wolff R, Westwood M, Scheibler F, Schröder-Günther M, Janßen I, Kleijnen J. Assessment of risk of bias in prognostic studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (Suppl): 23.
67. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
68. 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.
69. Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *CMAJ* 1997; 156(10): 1411-1416.
70. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
71. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
72. Leemis LM, Trivedi KS. A comparison of approximate interval estimators for the Bernoulli parameter. *Am Stat* 1996; 50(1): 63-68.

73. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990.
74. Reitsma JB, Rutjes AWS, Khan KS, Coomarasamy A, Bossuyt PM. A review of solutions for diagnostic accuracy studies with an imperfect or missing reference standard. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(8): 797-806.
75. 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.
76. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-64.
77. Hotelling H. The generalization of student's ratio. *Ann Math Statist* 1931; 2(3): 360-378.
78. Treglia G, Giovannini E, Di Franco D, Calcagni ML, Rufini V, Picchio M et al. The role of positron emission tomography using carbon-11 and fluorine-18 choline in tumors other than prostate cancer: a systematic review. *Ann Nucl Med* 2012; 26(6): 451-461.
79. Treglia G, Salsano M, Stefanelli A, Mattoli MV, Giordano A, Bonomo L. Diagnostic accuracy of  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET and PET/CT in patients with Ewing sarcoma family tumours: a systematic review and a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2012; 41(3): 249-256.
80. Ji T, Zhu SN, Guo W, Tang XD, Tang S. Meta analysis of  $^{18}\text{F}$ -deoxyglucose-positron emission tomography value in evaluation of response to therapy for primary bone and soft tissue sarcomas. *Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu Yu Lin Chuang Kang Fu* 2011; 15(30): 5569-5572.
81. Feldman F, Van Heertum R, Manos C.  $^{18}\text{F}$ FDG PET scanning of benign and malignant musculoskeletal lesions. *Skeletal Radiol* 2003; 32(4): 201-208.
82. Hawkins DS, Conrad EU 3rd, Butrynski JE, Schuetze SM, Eary JF. [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography response is associated with outcome for extremity osteosarcoma in children and young adults. *Cancer* 2009; 115(15): 3519-3525.
83. Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, Rajendran JG, Vernon CB, Conrad EU 3rd et al. [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8828-8834.
84. Hawkins DS, Rajendran JG, Conrad EU 3rd, Bruckner JD, Eary JF. Evaluation of chemotherapy response in pediatric bone sarcomas by [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography. *Cancer* 2002; 94(12): 3277-3284.

85. Van Ginkel RJ, Hoekstra HJ, Pruim J, Nieweg OE, Molenaar WM, Paans AM et al. FDG-PET to evaluate response to hyperthermic isolated limb perfusion for locally advanced soft-tissue sarcoma. *J Nucl Med* 1996; 37(6): 984-990.
86. Schwarzbach MHM, Hinz U, Dimitrakopoulou-Strauss A, Willeke F, Cardona S, Mechtersheimer G et al. Prognostic significance of preoperative [18-F] fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) imaging in patients with resectable soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2005; 241(2): 286-294.
87. Volker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schonberger S, Plotkin M et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(34): 5435-5441.
88. Schwarzbach M, Willeke F, Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Zhang YM, Mechtersheimer G et al. Functional imaging and detection of local recurrence in soft tissue sarcomas by positron emission tomography. *Anticancer Res* 1999; 19(2B): 1343-1349.
89. Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, Tokunaga M, Inoue T, Endo K. FDG-PET in differential diagnosis and grading of chondrosarcomas. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23(4): 603-608.
90. Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, Takagishi K, Ishijima H, Oya N et al. FDG PET of primary benign and malignant bone tumors: standardized uptake value in 52 lesions. *Radiology* 2001; 219(3): 774-777.
91. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Egerer G, Vasamillette J, Mechtersheimer G, Schmitt T et al. Impact of dynamic <sup>18</sup>F-FDG PET on the early prediction of therapy outcome in patients with high-risk soft-tissue sarcomas after neoadjuvant chemotherapy: a feasibility study. *J Nucl Med* 2010; 51(4): 551-558.
92. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Egerer G, Vasamillette J, Mechtersheimer G, Schmitt T et al. Erratum: "Impact of dynamic <sup>18</sup>F-FDG PET on the early prediction of therapy outcome in patients with high-risk soft-tissue sarcomas after neoadjuvant chemotherapy: a feasibility study" (*J Nucl Med* 2010; 51(4): 551-558). *J Nucl Med* 2012; 53(10): 1658.
93. Okazumi S, Dimitrakopoulou-Strauss A, Schwarzbach MHM, Strauss LG. Quantitative, dynamic <sup>18</sup>F-FDG-PET for the evaluation of soft tissue sarcomas: relation to differential diagnosis, tumor grading and prediction of prognosis. *Hell J Nucl Med* 2009; 12(3): 223-228, 307.
94. Zhang H, Yoshikawa K, Tamura K, Tomemori T, Sagou K, Tian M et al. [<sup>11</sup>C]methionine positron emission tomography and survival in patients with bone and soft tissue sarcomas treated by carbon ion radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10(5): 1764-1772.

95. Tateishi U, Kawai A, Chuman H, Nakatani F, Beppu Y, Seki K et al. PET/CT allows stratification of responders to neoadjuvant chemotherapy for high-grade sarcoma: a prospective study. *Clin Nucl Med* 2011; 36(7): 526-532.
96. Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, Takagishi K, Tokunaga M, Koyama Y et al. FDG-PET for preoperative differential diagnosis between benign and malignant soft tissue masses. *Skeletal Radiol* 2003; 32(3): 133-138.
97. Watanabe H, Inoue T, Shinozaki T, Yanagawa T, Ahmed AR, Tomiyoshi K et al. PET imaging of musculoskeletal tumours with fluorine-18 alpha-methyltyrosine: comparison with fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(10): 1509-1517.
98. Suzuki H, Watanabe H, Shinozaki T, Yanagawa T, Suzuki R, Takagishi K. Positron emission tomography imaging of musculoskeletal tumors in the shoulder girdle. *J Shoulder Elbow Surg* 2004; 13(6): 635-647.
99. Yoshida Y, Kiyono Y, Tsujikawa T, Kurokawa T, Okazawa H, Kotsuji F. Additional value of  $16\alpha$ - $^{18}\text{F}$ fluoro- $17\beta$ -oestradiol PET for differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma in patients with positive or equivocal findings on  $^{18}\text{F}$ fluorodeoxyglucose PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(10): 1824-1831.
100. Yoshida Y, Kurokawa T, Sawamura Y, Shinagawa A, Kotsuji F. The combination of  $^{18}\text{F}$ fluorodeoxy-glucose and  $16\alpha$ - $^{18}\text{F}$ fluoro- $17\beta$ -estradiol positron emission tomography for identifying leiomyosarcoma in uterine smooth muscle tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl 1): 5056.
101. Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM, Elashoff D et al. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2009; 15(8): 2856-2863.
102. Evilevitch V, Weber WA, Tap WD, Allen-Auerbach MS, Chow K, Nelson SD et al. Reduction of glucose metabolic activity is more accurate than change in size at predicting histopathologic response to neoadjuvant therapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2008; 14(3): 715-720.
103. Im HJ, Kim TS, Park SY, Min HS, Kim JH, Kang HG et al. Prediction of tumour necrosis fractions using metabolic and volumetric  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT indices, after one course and at the completion of neoadjuvant chemotherapy, in children and young adults with osteosarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(1): 39-49.

104. Park B, Park H, Min H, Kang H, Im H, Kim S. Prediction of tumor necrosis fraction using combined volumetric and metabolic indices derived from FDG-PET/CT in osteosarcoma patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27(15 Suppl 1): 10539.
105. Schulte M, Brecht-Krauss D, Heymer B, Guhlmann A, Hartwig E, Sarkar MR et al. Grading of tumors and tumorlike lesions of bone: evaluation by FDG PET. *J Nucl Med* 2000; 41(10): 1695-1701.
106. Schwarzbach MH, Dimitrakopoulou-Strauss A, Willeke F, Hinz U, Strauss LG, Zhang YM et al. Clinical value of [18-F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2000; 231(3): 380-386.
107. Wu H, Dimitrakopoulou-Strauss A, Heichel TO, Lehner B, Bernd L, Ewerbeck V et al. Quantitative evaluation of skeletal tumours with dynamic FDG PET: SUV in comparison to Patlak analysis. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(6): 704-710.
108. Yanagawa T, Watanabe H, Inoue T, Ahmed AR, Tomiyoshi K, Shinozaki T et al. Carbon-11 choline positron emission tomography in musculoskeletal tumors: comparison with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27(2): 175-182.
109. Feldman F, Van Heertum R, Saxena C, Parisien M. <sup>18</sup>F-FDG-PET applications for cartilage neoplasms. *Skeletal Radiol* 2005; 34(7): 367-374.
110. Strobel K, Exner UE, Stumpe KDM, Hany TF, Bode B, Mende K et al. The additional value of CT images interpretation in the differential diagnosis of benign vs. malignant primary bone lesions with <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(11): 2000-2008.
111. Yoshida Y, Kurokawa T, Sawamura Y, Shinagawa A, Tsujikawa T, Okazawa H et al. Comparison of <sup>18</sup>F-FDG PET and MRI in assessment of uterine smooth muscle tumors. *J Nucl Med* 2008; 49(5): 708-712.
112. Yamane T, Takaoka A, Kita M, Imai Y, Senda M. <sup>18</sup>F-FLT PET performs better than <sup>18</sup>F-FDG PET in differentiating malignant uterine corpus tumors from benign leiomyoma. *Ann Nucl Med* 2012; 26(6): 478-484.
113. Schulte M, Brecht-Krauss D, Werner M, Hartwig E, Sarkar MR, Keppler P et al. Evaluation of neoadjuvant therapy response of osteogenic sarcoma using FDG PET. *J Nucl Med* 1999; 40(10): 1637-1643.



114. Nair N, Ali A, Green AA, Lamonica G, Alibazoglu H, Alibazoglu B et al. Response of osteosarcoma to chemotherapy: evaluation with F-18 FDG-PET scans. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(2): 79-83.
115. Ye Z, Zhu J, Tian M, Zhang H, Zhan H, Zhao C et al. Response of osteogenic sarcoma to neoadjuvant therapy: evaluated by <sup>18</sup>F-FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2008; 22(6): 475-480.
116. Cheon GJ, Kim MS, Lee JA, Lee SY, Cho WH, Song WS et al. Prediction model of chemotherapy response in osteosarcoma by <sup>18</sup>F-FDG PET and MRI. *J Nucl Med* 2009; 50(9): 1435-1440.
117. Benz MR, Czernin J, Tap WD, Eckardt JJ, Seeger LL, Allen-Auerbach MS et al. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after neoadjuvant therapy in adult primary bone sarcomas. *Sarcoma* 2010; 2010: 143540.
118. Denecke T, Hundsdorfer P, Misch D, Steffen IG, Schonberger S, Furth C et al. Assessment of histological response of paediatric bone sarcomas using FDG PET in comparison to morphological volume measurement and standardized MRI parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(10): 1842-1853.
119. Bajpai J, Kumar R, Sreenivas V, Sharma MC, Khan SA, Rastogi S et al. Prediction of chemotherapy response by PET-CT in osteosarcoma: correlation with histologic necrosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33(7): e271-e278.
120. Herrmann K, Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM et al. <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT imaging as an early survival predictor in patients with primary high-grade soft tissue sarcomas undergoing neoadjuvant therapy. *Clin Cancer Res* 2012; 18(7): 2024-2031.
121. Griffeth LK, Dehdashti F, McGuire AH, McGuire DJ, Perry DJ, Moerlein SM et al. PET evaluation of soft-tissue masses with fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1992; 182(1): 185-194.
122. Schulte M, Brecht-Krauss D, Heymer B, Guhlmann A, Hartwig E, Sarkar MR et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography of soft tissue tumours: is a non-invasive determination of biological activity possible? *Eur J Nucl Med* 1999; 26(6): 599-605.
123. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Schwarzbach M, Burger C, Heichel T, Willeke F et al. Dynamic PET <sup>18</sup>F-FDG studies in patients with primary and recurrent soft-tissue sarcomas: impact on diagnosis and correlation with grading. *J Nucl Med* 2001; 42(5): 713-720.
124. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Heichel T, Wu H, Burger C, Bernd L et al. The role of quantitative <sup>18</sup>F-FDG PET studies for the differentiation of malignant and benign bone lesions. *J Nucl Med* 2002; 43(4): 510-518.

125. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss L. Quantitative studies using positron emission tomography (PET) for the diagnosis and therapy planning of oncological patients. *Hell J Nucl Med* 2006; 9(1): 10-21.
126. Ioannidis JP, Lau J.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET for the diagnosis and grading of soft-tissue sarcoma: a meta-analysis. *J Nucl Med* 2003; 44(5): 717-724.
127. Enneking WF. *Clinical musculoskeletal pathology*. Gainesville: University of Florida Press; 1990.
128. Hermanek P, Sobin LH. *TNM classification of malignant tumours*. Berlin: Springer; 1992.
129. Weiss SW. *Histological typing of soft tissue tumours*. Berlin: Springer; 1994.
130. Compel C, Silverberg SG. *Pathology in gynecology and obstetrics*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1994.
131. Dimitrakopoulou-Strauss A, Pan L, Strauss LG. Quantitative approaches of dynamic FDG-PET and PET/CT studies (dPET/CT) for the evaluation of oncological patients. *Cancer Imaging* 2012; 12(1): 283-289.
132. Rosen G, Marcove RC, Huvos AG, Caparros BI, Lane JM, Nirenberg A et al. Primary osteogenic sarcoma: eight-year experience with adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983; 106(Suppl): 55-67.
133. Picci P, Bacci G, Campanacci M, Gasparini M, Pilotti S, Cerasoli S et al. Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy: regional mapping of viable and nonviable tumor. *Cancer* 1985; 56(7): 1515-1521.
134. Picci P, Böhling T, Bacci G, Ferrari S, Sangiorgi L, Mercuri M et al. Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 1997; 15(4): 1553-1559.
135. Hudson M, Jaffe MR, Jaffe N, Ayala A, Raymond AK, Carrasco H et al. Pediatric osteosarcoma: therapeutic strategies, results, and prognostic factors derived from a 10-year experience. *J Clin Oncol* 1990; 8(12): 1988-1997.
136. Salzer-Kuntschik M, Delling G, Beron G, Sigmund R. Morphological grades of regression in osteosarcoma after polychemotherapy: study COSS 80. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983; 106(Suppl): 21-24.

137. Eilber FC, Rosen G, Eckardt J, Forscher C, Nelson SD, Selch M et al. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2001; 19(13): 3203-3209.
138. Hasegawa T, Yamamoto S, Yokoyama R, Umeda T, Matsuno Y, Hirohashi S. Prognostic significance of grading and staging systems using MIB-1 score in adult patients with soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *Cancer* 2002; 95(4): 843-851.
139. Hasegawa T, Yamamoto S, Nojima T, Hirose T, Nikaido T, Yamashiro K et al. Validity and reproducibility of histologic diagnosis and grading for adult soft-tissue sarcomas. *Hum Pathol* 2002; 33(1): 111-115.
140. Jones NB, Iwenofu H, Scharschmidt T, Kraybill W. Prognostic factors and staging for soft tissue sarcomas: an update. *Surg Oncol Clin N Am* 2012; 21(2): 187-200.
141. Coindre JM, Trojani M, Contesso G, David M, Rouesse J, Bui NB et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1986; 58(2): 306-309.
142. Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res* 1986; (204): 9-24.
143. Strauss LG, Conti PS. The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med* 1991; 32(4): 623-648.
144. Strauss LG, Dimitrakopoulou-Strauss A, Koczan D, Bernd L, Haberkorn U, Ewerbeck V et al. <sup>18</sup>F-FDG kinetics and gene expression in giant cell tumors. *J Nucl Med* 2004; 45(9): 1528-1535.
145. Gössling T, Probst C, Langer F, Rosenthal H, Brunnemer U, Krettek C. Diagnostik und Therapie primärer Knochentumoren. *Chirurg* 2010; 81(7): 657-678.
146. Ioannidis JP, Lau J. FDG-PET for the diagnosis and management of soft tissue sarcoma [online]. 05.04.2002 [Zugriff: 12.01.2012]. URL: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/technology-assessments-details.aspx?TAId=8>.
147. Shapeero LG, Vanel D. Imaging evaluation of the response of high-grade osteosarcoma and Ewing sarcoma to chemotherapy with emphasis on dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Semin Musculoskelet Radiol* 2000; 4(1): 137-146.
148. Garcia R, Kim EE, Wong FC, Korkmaz M, Wong WH, Yang DJ et al. Comparison of fluorine-18-FDG PET and technetium-99m-MIBI SPECT in evaluation of musculoskeletal sarcomas. *J Nucl Med* 1996; 37(9): 1476-1479.

149. Kim YK, Chung JK, So Y, Cheon GJ, Lee DS, Lee H et al. Evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with extremity osteogenic sarcoma using F-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1999; 40(5 Suppl): 258.
150. Gerth HU, Juergens KU, Dirksen U, Gerss J, Schober O, Franzius C. Significant benefit of multimodal imaging: PET/CT compared with PET alone in staging and follow-up of patients with Ewing tumors. *J Nucl Med* 2007; 48(12): 1932-1939.
151. Hamada K, Tomita Y, Inoue A, Fujimoto T, Hashimoto N, Myoui A et al. Evaluation of chemotherapy response in osteosarcoma with FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2009; 23(1): 89-95.
152. Brenner W, Bohuslavizki KH, Eary JF. PET imaging of osteosarcoma. *J Nucl Med* 2003; 44(6): 930-942.
153. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria: follow-up of malignant or aggressive musculoskeletal tumors [online]. 2011 [Zugriff: 21.12.2011]. URL: [http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality\\_safety/app\\_criteria/pdf/ExpertPanelonMusculoskeletalImaging/FollowUpofMalignantorAggressiveMusculoskeletalTumorsDoc11.aspx](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonMusculoskeletalImaging/FollowUpofMalignantorAggressiveMusculoskeletalTumorsDoc11.aspx).
154. Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, Jurgens H, Schober O. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(9): 1305-1311.
155. Franzius C, Daldrup-Link HE, Sciuk J, Rummeny EJ, Bielack S, Jurgens H et al. FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: comparison with spiral CT. *Ann Oncol* 2001; 12(4): 479-486.
156. Franzius C, Daldrup-Link HE, Wagner-Bohn A, Sciuk J, Heindel WL, Jurgens H et al. FDG-PET for detection of recurrences from malignant primary bone tumors: comparison with conventional imaging. *Ann Oncol* 2002; 13(1): 157-160.
157. Schuetze SM, Rubin BP, Vernon C, Hawkins DS, Bruckner JD, Conrad EU 3rd et al. Use of positron emission tomography in localized extremity soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005; 103(2): 339-348.
158. Eary JF, O'Sullivan F, Powitan Y, Chandhury KR, Vernon C, Bruckner JD et al. Sarcoma tumor FDG uptake measured by PET and patient outcome: a retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(9): 1149-1154.
159. Juergens H. Study in localized and disseminated Ewing sarcoma (EWING 2008) [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 17.11.2009 [Zugriff: 20.11.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00987636>.

160. Ben Arush MW, Bar Shalom R, Postovsky S, Militianu D, Haimi M, Zaidman I et al. Assessing the use of FDG-PET in the detection of regional and metastatic nodes in alveolar rhabdomyosarcoma of extremities. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28(7): 440-445.
161. Ben Arush M, Israel O, Postovsky S, Militianu D, Meller I, Zaidman I et al. Positron emission tomography/computed tomography with <sup>18</sup>fluoro-deoxyglucose in the detection of local recurrence and distant metastases of pediatric sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49(7): 901-905.
162. Baum SH, Frühwald M, Rahbar K, Wessling J, Schober O, Weckesser M. Contribution of PET/CT to prediction of outcome in children and young adults with rhabdomyosarcoma. *J Nucl Med* 2011; 52(10): 1535-1540.
163. Brenner W, Conrad EU, Eary JF. FDG PET imaging for grading and prediction of outcome in chondrosarcoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(2): 189-195.
164. Brenner W, Friedrich RE, Gawad KA, Hagel C, Von Deimling A, De Wit M et al. Prognostic relevance of FDG PET in patients with neurofibromatosis type-1 and malignant peripheral nerve sheath tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(4): 428-432.
165. Brenner W, Eary JF, Hwang W, Vernon C, Conrad EU. Risk assessment in liposarcoma patients based on FDG PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(11): 1290-1295.
166. Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM, Laukamp D, Sciuk J, Jurgens H et al. Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. *Am J Roentgenol* 2001; 177(1): 229-236.
167. Fletcher BD. Imaging pediatric bone sarcomas: diagnosis and treatment-related issues. *Radiol Clin North Am* 1997; 35(6): 1477-1494.
168. Franzius C, Sciuk J, Brinkschmidt C, Jurgens H, Schober O. Evaluation of chemotherapy response in primary bone tumors with F-18 FDG positron emission tomography compared with histologically assessed tumor necrosis. *Clin Nucl Med* 2000; 25(11): 874-881.
169. Franzius C, Bielack S, Flege S, Sciuk J, Jürgens H, Schober O. Prognostic significance of <sup>18</sup>F-FDG and <sup>99m</sup>Tc-methylene diphosphonate uptake in primary osteosarcoma. *J Nucl Med* 2002; 43(8): 1012-1017.
170. Franzius C, Juergens KU, Vormoor J. PET/CT with diagnostic CT in the evaluation of childhood sarcoma. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186(2): 581.
171. Furth C, Denecke T, Steffen I, Ruf J, Voelker T, Misch D et al. Correlative imaging strategies implementing CT, MRI, and PET for staging of childhood Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28(8): 501-512.

172. Györke T, Zajic T, Lange A, Schäfer O, Moser E, Mako E et al. Impact of FDG PET for staging of Ewing sarcomas and primitive neuroectodermal tumours. *Nucl Med Commun* 2006; 27(1): 17-24.

173. Iagaru A, Quon A, McDougall IR, Gambhir SS. F-18 FDG PET/CT evaluation of osseous and soft tissue sarcomas. *Clin Nucl Med* 2006; 31(12): 754-760.

174. Jones DN, McCowage GB, Sostman HD, Brizel DM, Layfield L, Charles HC et al. Monitoring of neoadjuvant therapy response of soft-tissue and musculoskeletal sarcoma using fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1996; 37(9): 1438-1444.

175. Kleis M, Daldrup-Link H, Matthay K, Goldsby R, Lu Y, Schuster T et al. Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(1): 23-36.

176. Kneisl JS, Patt JC, Johnson JC, Zuger JH. Is PET useful in detecting occult nonpulmonary metastases in pediatric bone sarcomas? *Clin Orthop* 2006; 450: 101-104.

177. Lucas JD, O'Doherty MJ, Wong JC, Bingham JB, McKee PH, Fletcher CD et al. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of soft-tissue sarcomas. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80(3): 441-447.

178. Mautner VF, Brenner W, Funsterer C, Hagel C, Gawad K, Friedrich RE. Clinical relevance of positron emission tomography and magnetic resonance imaging in the progression of internal plexiform neurofibroma in NF1. *Anticancer Res* 2007; 27(4A): 1819-1822.

179. Peng F, Rabkin G, Muzik O. Use of 2-deoxy-2-[F-18]-fluoro-D-glucose positron emission tomography to monitor therapeutic response by rhabdomyosarcoma in children: report of a retrospective case study. *Clin Nucl Med* 2006; 31(7): 394-397.

180. Ricard F, Cimarelli S, Deshayes E, Mognetti T, Thiesse P, Giammarile F. Additional benefit of F-18 FDG PET/CT in the staging and follow-up of pediatric rhabdomyosarcoma. *Clin Nucl Med* 2011; 36(8): 672-677.

181. Schober O, Heindel WL (Ed). PET-CT. Stuttgart: Thieme; 2007.

182. Walter F, Federman N, Apichairuk W, Nelson S, Phelps ME, Allen-Auerbach M et al. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose uptake of bone and soft tissue sarcomas in pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol* 2011; 28(7): 579-587.

183. Walter F, Czernin J, Hall T, Allen-Auerbach M, Walter MA, Dunkelmann S et al. Is there a need for dedicated bone imaging in addition to <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging in pediatric sarcoma patients? *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34(2): 131-136.

184. Lucas JD, O'Doherty MJ, Cronin BF, Marsden PK, Lodge MA, McKee PH et al. Prospective evaluation of soft tissue masses and sarcomas using fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Br J Surg* 1999; 86(4): 550-556.
185. Watanabe H, Shinozaki T, Yanagawa T, Aoki J, Tokunaga M, Inoue T et al. Glucose metabolic analysis of musculoskeletal tumours using <sup>18</sup>fluorine-FDG PET as an aid to preoperative planning. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82(5): 760-767.
186. Schwarzbach MH, Dimitrakopoulou-Strauss A, Mechtersheimer G, Hinz U, Willeke F, Cardona S et al. Assessment of soft tissue lesions suspicious for liposarcoma by F18-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET). *Anticancer Res* 2001; 21(5): 3609-3614.
187. El-Zeftawy H, Heiba SI, Jana S, Rosen G, Salem S, Santiago JF et al. Role of repeated F-18 fluorodeoxyglucose imaging in management of patients with bone and soft tissue sarcoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2001; 16(1): 37-46.
188. Altman DG, Bland JM. Statistics notes: units of analysis. *BMJ* 1997; 314(7098): 1874.
189. Sauerland S, Lefering R, Bayer-Sandow T, Brüser P, Neugebauer EA. Fingers, hands or patients? The concept of independent observations. *J Hand Surg* 2003; 28(2): 102-105.
190. Weber WA. Is there evidence for evidence-based medical imaging? *J Nucl Med* 2011; 52(12 Suppl 2): 74S-76S.
191. Kleijnen J, Westwood M, Wolff R, Whiting P, Raatz H, Kunz R. Evidence-based assessment of PET in Germany. *J Nucl Med* 2012; 53(7): 1166-1167.
192. Janatzek S. Nutzen diagnostischer Tests: vom Surrogat zur Patientenrelevanz. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2011; 105(7): 504-509.
193. Scheibler F, Zumbe P, Janssen I, Viebahn M, Schröer-Günther M, Grosselfinger R et al. Randomized controlled trials on PET: a systematic review of topics, design, and quality. *J Nucl Med* 2012; 53(7): 1016-1025.
194. 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.
195. Windeler J, Antes G, Behrens J, Donner-Banzhoff N, Lelgemann M. Randomisierte kontrollierte Studien: kritische Evaluation ist ein Wesensmerkmal ärztlichen Handelns. *Dtsch Arztebl* 2008; 105(11): A565-A570.

196. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population: recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use [online]. In: CORDIS: Community Research and Development Information Service. 2008 [Zugriff: 09.11.2012]. URL: [ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp7/docs/ethical-considerations-paediatrics\\_en.pdf](ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp7/docs/ethical-considerations-paediatrics_en.pdf).

197. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 14.07.2009]. URL: [http://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_3\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf).

198. 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****A.1 – Primärstudien, Nachrecherche Evidenzsynthesen****1. EMBASE****Suchoberfläche: Ovid**

- EMBASE 1980 to 2012 May 23

#	Searches
1	exp Soft tissue disease/
2	exp Sarcoma/
3	exp Bone tumor/
4	exp Bone cancer/
5	exp Muscle tumor/
6	((Desmoplastic or small round cell) adj3 (tumor* or tumour*)).ti,ab.
7	Neuroblastoma*.ab,ti.
8	(sarcoma* or osteosarcoma*).ab,ti.
9	(connective tissue* adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
10	(Carcinosarcoma* or Chondrosarcoma* or Fibrosarcoma* or Dermatofibrosarcoma* or Neurofibrosarcoma* or Neurofibroma* or Hemangiosarcoma* or Haemangiosarcoma* or Leiomyosarcoma* or Liposarcoma* or Lymphangiosarcoma* or Myosarcoma* or Rhabdomyosarcoma* or Myxosarcoma* or Phyllodes* or Myxofibrosarcom* or Enchondroma*).ab,ti.
11	(Lipoblastoma* or Myolipoma* or Hibernoma* or Elastofibroma* or Fibroblastoma* or Myofibroblastoma* or Angiofibroma* or Lipofibromatos* or Angioleiomyoma* or Myopericytoma* or Lymphangioma* or Haemangioendothelioma* or Hemangioendothelioma* or Angioendothelioma* or Angiosarcoma* or Thymoma* or Myoepithelioma* or Mesenchymoma* or Hamartoma* or Adamantinoma*).ab,ti.
12	((Proliferative or ossifican* or nodular or ischaem*) adj5 (fasciitis or myositis)).ab,ti.
13	(Angiolipoma* or Angiom* or Lipoma* or Myelolipoma* or Chondroblastoma* or Chondroma* or Mastocytosis* or Myofibroma* or Myxoma* or Mastocytoma* or Neurothekeoma* or Osteoblastoma* or Osteochondroma* or Osteoma* or Fibroma* or Adenofibroma* or Fibroadenoma* or Fibroid* or Leiomyoma* or Rhabdomyoma* or Lymphangioliomyomatosis* or Osteofibrous* or Angiomyoma* or Angiomyolipoma*).ab,ti.
14	(Schwannoma or Histiocytosis or Histiocytoma*).ab,ti.
15	((Giant Cell* or Plasma Cell* or Fibroepithelial* or Brenner or Granular Cell* or Myofibroblasti* or Osseous* or Ossifying or Fibrohistiocyt* or Glomus* or Angiectatic* or Fibromyxoid or Rhabdoid or Neuroectodermal) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or granulom* or

	histiocytoma* or myeloma*).ab,ti.
16	(soft adj3 tissue adj3 (mass* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*).ab,ti.
17	((muscle* or muscul* or vascular* or perivascular*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*).ab,ti.
18	((bone* or skeletal*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or metas*).ab,ti.
19	(bone* adj6 (cyst* or lymphoma*).ab,ti.
20	(fibrous adj3 (tumor* or tumour*).ab,ti.
21	((femoral* or jaw* or nose* or orbital* or skull* or spinal* or mandib* or maxilla* or palatal* or palate* or paravertebral*) adj3 (mass* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or metas*).ab,ti.
22	((Erdheim-Chester or Adenomatous or Beckwith-Wiedemann or McCune-Albright or Retinoblastoma or Rothmund-Thomson or Werner) adj3 (polyposis or syndrom*).ab,ti.
23	or/1-22
24	positron emission tomography/
25	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
26	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*).ab,ti.
27	or/24-26
28	and/23,27

## 2. MEDLINE

### Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to May Week 3 2012
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 23, 2012
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations May 23, 2012

#	Searches
1	exp "Neoplasms, Connective and Soft Tissue"/
2	exp Soft Tissue Neoplasms/
3	exp Sarcoma/
4	exp Bone Neoplasms/
5	((Desmoplastic or small round cell) adj3 (tumor* or tumour*).ti,ab.
6	Neuroblastoma*.ab,ti.
7	(sarcoma* or osteosarcoma*).ab,ti.
8	(connective tissue* adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or

	carcinom*)).ab,ti.
9	(Carcinosarcoma* or Chondrosarcoma* or Fibrosarcoma* or Dermatofibrosarcoma* or Neurofibrosarcoma* or Neurofibroma* or Hemangiosarcoma* or Haemangiosarcoma* or Leiomyosarcoma* or Liposarcoma* or Lymphangiosarcoma* or Myosarcoma* or Rhabdomyosarcoma* or Myxosarcoma* or Phyllodes* or Myxofibrosarcoma* or Enchondroma*).ab,ti.
10	(Lipoblastoma* or Myolipoma* or Hibernoma* or Elastofibroma* or Fibroblastoma* or Myofibroblastoma* or Angiofibroma* or Lipofibromatos* or Angioleiomyoma* or Myopericytoma* or Lymphangioma* or Haemangioendothelioma* or Hemangioendothelioma* or Angioendothelioma* or Angiosarcoma* or Thymoma* or Myoepithelioma* or Mesenchymoma* or Hamartoma* or Adamantinoma*).ab,ti.
11	((Proliferative or ossifican* or nodular or ischaem*) adj5 (fasciitis or myositis)).ab,ti.
12	(Angiolipoma* or Angiom* or Lipoma* or Myelolipoma* or Chondroblastoma* or Chondroma* or Mastocytosis* or Myofibroma* or Myxoma* or Mastocytoma* or Neurothekeoma* or Osteoblastoma* or Osteochondroma* or Osteoma* or Fibroma* or Adenofibroma* or Fibroadenoma* or Fibroid* or Leiomyoma* or Rhabdomyoma* or Lymphangioliomyomatosis* or Osteofibrous* or Angiomyoma* or Angiomyolipoma*).ab,ti.
13	(Schwannoma or Histiocytosis or Histiocytoma*).ab,ti.
14	((Giant Cell* or Plasma Cell* or Fibroepithelial* or Brenner or Granular Cell* or Myofibroblasti* or Osseous* or Ossifying or Fibrohistiocyt* or Glomus* or Angiectatic* or Fibromyxoid or Rhabdoid or Neuroectodermal) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or granulom* or histiocytoma* or myeloma*)).ab,ti.
15	(soft adj3 tissue adj3 (mass* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
16	((muscle* or muscul* or vascular* or perivascular*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
17	((bone* or skeletal*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or metas*)).ab,ti.
18	(bone* adj6 (cyst* or lymphoma*)).ab,ti.
19	(fibrous adj3 (tumor* or tumour*)).ab,ti.
20	((femoral* or jaw* or nose* or orbital* or skull* or spinal* or mandib* or maxilla* or palatal* or palate* or paravertebral*) adj3 (mass* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or metas*)).ab,ti.
21	((Erdheim-Chester or Adenomatous or Beckwith-Wiedemann or McCune-Albright or Retinoblastoma or Rothmund-Thomson or Werner) adj3 (polyposis or syndrom*)).ab,ti.
22	or/1-21 [Knochen und Weichteil]
23	Positron-Emission Tomography/
24	Fluorodeoxyglucose F18/du

25	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
26	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
27	or/23-26
28	and/22,27 [Knochen und Weichteil]
29	animals/ not (animals/ and humans/)
30	28 not 29
35	30 not [Abgleich mit PubMed und ER]

### 3. Pubmed

#### Suchoberfläche: NLM

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

Search	Query
#1	Search (Desmoplastic[TIAB] OR small round cell[TIAB]) AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB])
#2	Search Neuroblastoma*[TIAB]
#3	Search sarcoma*[TIAB] OR osteosarcoma*[TIAB]
#4	Search connective tissue*[TIAB] AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB])
#5	Search Carcinosarcoma*[TIAB] OR Chondrosarcoma*[TIAB] OR Fibrosarcoma*[TIAB] OR Dermatofibrosarcoma*[TIAB] OR Neurofibrosarcoma*[TIAB] OR Neurofibroma*[TIAB] OR Hemangiosarcoma*[TIAB] OR Haemangiosarcoma*[TIAB] OR Leiomyosarcoma*[TIAB] OR Liposarcoma*[TIAB] OR Lymphangiosarcoma*[TIAB] OR Myosarcoma*[TIAB] OR Rhabdomyosarcoma*[TIAB] OR Myxosarcoma*[TIAB] OR Phyllodes*[TIAB] OR Myxofibrosarcom*[TIAB] OR Enchondroma*[TIAB]
#6	Search Lipoblastoma*[TIAB] OR Myolipoma*[TIAB] OR Hibernoma*[TIAB] OR Elastofibroma*[TIAB] OR Fibroblastoma*[TIAB] OR Myofibroblastoma*[TIAB] OR Angiofibroma*[TIAB] OR Lipofibromatos*[TIAB] OR Angioleiomyoma*[TIAB] OR Myopericytoma*[TIAB] OR Lymphangioma*[TIAB] OR Haemangioendothelioma*[TIAB] OR Hemangioendothelioma*[TIAB] OR Angioendothelioma*[TIAB] OR Angiosarcoma*[TIAB] OR Thymoma*[TIAB] OR Myoepithelioma*[TIAB] OR Mesenchymoma*[TIAB] OR

	Hamartoma*[TIAB] OR Adamantinoma*[TIAB]
#7	Search (Proliferative[TIAB] OR ossifican*[TIAB] OR nodular[TIAB] OR ischaem*[TIAB]) AND (fasciitis[TIAB] OR myositis[TIAB])
#8	Search Angiolipoma*[TIAB] OR Angiom*[TIAB] OR Lipoma*[TIAB] OR Myelolipoma*[TIAB] OR Chondroblastoma*[TIAB] OR Chondroma*[TIAB] OR Mastocytosis*[TIAB] OR Myofibroma*[TIAB] OR Myxoma*[TIAB] OR Mastocytoma*[TIAB] OR Neurothekeoma*[TIAB] OR Osteoblastoma*[TIAB] OR Osteochondroma*[TIAB] OR Osteoma*[TIAB] OR Fibroma*[TIAB] OR Adenofibroma*[TIAB] OR Fibroadenoma*[TIAB] OR Fibroid*[TIAB] OR Leiomyoma*[TIAB] OR Rhabdomyoma*[TIAB] OR Lymphangioliomyomatosis*[TIAB] OR Osteofibrous*[TIAB] OR Angiomyoma*[TIAB] OR Angiomyolipoma*[TIAB]
#9	Search Schwannoma[TIAB] OR Histiocytosis[TIAB] OR Histiocytoma*[TIAB]
#10	Search soft[TIAB] AND tissue[TIAB] AND (mass*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB])
#11	Search (muscle*[TIAB] OR muscul*[TIAB] OR vascular*[TIAB] OR perivascular*[TIAB]) AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB])
#12	Search (bone*[TIAB] OR skeletal*[TIAB]) AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR metas*[TIAB])
#13	Search fibrous[TIAB] AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB])
#14	Search (femoral*[TIAB] OR jaw*[TIAB] OR nose*[TIAB] OR orbital*[TIAB] OR skull*[TIAB] OR spinal*[TIAB] OR mandib*[TIAB] OR maxilla*[TIAB] OR palatal*[TIAB] OR palate*[TIAB] OR paravertebral*[TIAB]) AND (mass*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR metas*[TIAB])
#15	Search (Erdheim-Chester[TIAB] OR Adenomatous[TIAB] OR Beckwith-Wiedemann[TIAB] OR McCune-Albright[TIAB] OR Retinoblastoma[TIAB] OR Rothmund-Thomson[TIAB] OR Werner[TIAB]) AND (polyposis[TIAB] OR syndrom*[TIAB])
#16	Search (Giant Cell*[TIAB] OR Plasma Cell*[TIAB] OR Fibroepithelial*[TIAB] OR Brenner[TIAB] OR Granular Cell*[TIAB] OR Myofibroblasti*[TIAB] OR Osseous*[TIAB] OR Ossifying[TIAB] OR Fibrohistiocyt*[TIAB] OR Glomus*[TIAB] OR Angiectatic*[TIAB] OR Fibromyxoid[TIAB] OR Rhabdoid[TIAB] OR Neuroectodermal[TIAB]) AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR granulom*[TIAB] OR histiocytoma*[TIAB] OR myeloma*[TIAB])
#17	Search bone* [TIAB] AND (cyst*[TIAB] OR lymphoma*[TIAB])
#18	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17

#19	Search pet[TIAB] OR petscan*[TIAB] OR positron[TIAB]
#20	Search (pet*[TIAB] OR tracer*[TIAB]) and (deoxy*[TIAB] OR de oxy*[TIAB] OR fluor*[TIAB] OR fdg*[TIAB] OR amino*[TIAB])
#21	Search #20 OR #19
#22	Search #18 AND #21
#23	Search #22 NOT medline[sb]

#### 4. The Cochrane Library

##### Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 5, 2012
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 2, 2012
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 2, 2012
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 2, 2012

ID	Search
#1	MeSH descriptor Neoplasms, Connective and Soft Tissue explode all trees
#2	MeSH descriptor Soft Tissue Neoplasms explode all trees
#3	MeSH descriptor Sarcoma explode all trees
#4	MeSH descriptor Bone Neoplasms explode all trees
#5	((Desmoplastic or small round cell) NEAR/3 (tumor* or tumour*)):ti,ab
#6	Neuroblastoma*:ti,ab
#7	(sarcoma* or osteosarcoma*):ti,ab
#8	(connective tissue* NEAR/3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)):ti,ab
#9	(Carcinosarcoma* or Chondrosarcoma* or Fibrosarcoma* or Dermatofibrosarcoma* or Neurofibrosarcoma* or Neurofibroma* or Hemangiosarcoma* or Haemangiosarcoma* or Leiomyosarcoma* or Liposarcoma* or Lymphangiosarcoma* or Myosarcoma* or Rhabdomyosarcoma* or Myxosarcoma* or Phyllodes* or Myxofibrosarcom* or Enchondroma*):ti,ab
#10	(Lipoblastoma* or Myolipoma* or Hibernoma* or Elastofibroma* or Fibroblastoma* or Myofibroblastoma* or Angiofibroma* or Lipofibromatos* or Angioleiomyoma* or Myopericytoma* or Lymphangioma* or Haemangioendothelioma* or Hemangioendothelioma* or Angioendothelioma* or Angiosarcoma* or Thymoma* or Myoepithelioma* or Mesenchymoma* or Hamartoma* or Adamantinoma*):ti,ab
#11	((Proliferative or ossifican* or nodular or ischaem*) NEAR/5 (fasciitis or myositis)):ti,ab

#12	(Angiolipoma* or Angiom* or Lipoma* or Myelolipoma* or Chondroblastoma* or Chondroma* or Mastocytosis* or Myofibroma* or Myxoma* or Mastocytoma* or Neurothekeoma* or Osteoblastoma* or Osteochondroma* or Osteoma* or Fibroma* or Adenofibroma* or Fibroadenoma* or Fibroid* or Leiomyoma* or Rhabdomyoma* or Lymphangioliomyomatosis* or Osteofibrous* or Angiomyoma* or Angiomyolipoma*):ti,ab
#13	(Schwannoma or Histiocytosis or Histiocytoma*):ti,ab
#14	((Giant Cell* or Plasma Cell* or Fibroepithelial* or Brenner or Granular Cell* or Myofibroblasti* or Osseous* or Ossifying or Fibrohistiocy* or Glomus* or Angiectatic* or Fibromyxoid or Rhabdoid or Neuroectodermal) NEAR/3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or granulom* or histiocytoma* or myeloma*)):ti,ab
#15	(soft NEAR/3 tissue NEAR/3 (mass* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR malignan* OR cancer* OR carcinom*)):ti,ab
#16	((muscle* OR muscul* OR vascular* OR perivascular*) NEAR/3 (tumor* OR tumour* OR neoplas* OR malignan* OR cancer* OR carcinom*)):ti,ab
#17	((bone* OR skeletal*) NEAR/3 (tumor* OR tumour* OR neoplas* OR malignan* OR cancer* OR carcinom* OR metas*)):ti,ab
#18	(bone* NEAR/6 (cyst* OR lymphoma*)):ti,ab
#19	(fibrous NEAR/3 (tumor* OR tumour*)):ti,ab
#20	((femoral* OR jaw* OR nose* OR orbital* OR skull* OR spinal* OR mandib* OR maxilla* OR palatal* OR palate* OR paravertebral*) NEAR/3 (mass* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR malignan* OR cancer* OR carcinom* OR metas*)):ti,ab
#21	((Erdheim-Chester OR Adenomatous OR Beckwith-Wiedemann OR McCune-Albright OR Retinoblastoma OR Rothmund-Thomson OR Werner) NEAR/3 (polyposis OR syndrom*)):ti,ab
#22	MeSH descriptor Positron-Emission Tomography explode all trees
#23	MeSH descriptor Fluorodeoxyglucose F18 explode all trees with qualifier: DU
#24	(pet OR petscan* OR positron):ti,ab
#25	((pet* OR tracer*) AND (deoxy* OR de oxy* OR fluOR* OR fdg* OR amino*)):ti,ab
#26	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21)
#27	(#22 OR #23 OR #24 OR #25)
#28	(#26 AND #27)

## A.2 – Evidenzsynthesen

### 1. EMBASE

#### Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1980 to 2010 February 12

Es wurde folgender Filter übernommen:

Systematic Review: Wong [198] - 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 [198] – 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

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

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

<b>ID</b>	<b>Search</b>
#1	MeSH descriptor <b>Positron-Emission Tomography</b> , this term only
#2	MeSH descriptor <b>Fluorodeoxyglucose F18</b> explode all trees with qualifier: <b>du</b>
#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

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

## Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen

### B.1 – Liste der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen

1. Adam Z, Krejčí M, Pour L, Szturz P, Neubauer J, Nebeský T et al. Different courses of recurrent or multisystem Langerhans cells histiocytosis in adults: description of 22 cases from one centre [Tschechisch]. *Vnitr Lek* 2010; 56(6): 542-556. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
2. Adler LP, Blair HF, Makley JT, Pathria MN, Miraldi F. Comparison of PET with CT, MRI, and conventional scintigraphy in a benign and in a malignant soft tissue tumor. *Orthopedics* 1991; 14(8): 891-894. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
3. Adler LP, Blair HF, Makley JT, Williams RP, Joyce MJ, Leisure G et al. Noninvasive grading of musculoskeletal tumors using PET. *J Nucl Med* 1991; 32(8): 1508-1512. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
4. Agrawal K, Bhattacharya A, Harisankar CNB, Abrar ML, Mittal BR, Tripathy SK et al. [<sup>18</sup>F]fluoride and [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose PET/CT in myositis ossificans of the forearm. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(10): 1956. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
5. Alessio AM, Sammer M, Phillips GS, Manchanda V, Mohr BC, Parisi MT. Evaluation of optimal acquisition duration or injected activity for pediatric <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2011; 52(7): 1028-1034. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
6. Alford S, Choong P, Chander S, Henderson M, Chu J, Powell G et al. Value of PET scan in patients with retroperitoneal sarcoma treated with preoperative radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38(2): 176-180. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
7. Al-Ibraheem AN, Herrman KM, Buck A, Schwaiger MM. Diagnostic accuracy of FDG-PET/CT in restaging bone and soft tissue sarcoma in adults: comparison with diagnostic CE-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(Suppl 2): S152. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
8. Al-Nahas A. Detection of unsuspected bone metastases by <sup>68</sup>Ga-DOTA: nuclear medicine at the forefront again. *Nucl Med Commun* 2011; 32(10): 877-879. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

9. Andreopoulou P, Dumitrescu CE, Kelly MH, Brillante BA, Cutler Peck CM, Wodajo FM et al. Selective venous catheterization for the localization of phosphaturic mesenchymal tumors. *J Bone Miner Res* 2011; 26(6): 1295-1302. – **Ausschlussgrund: E2\_I** (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT oder kein geeigneter Referenztest)
10. Arora B, Gulia S, Kurkure PA, Rangarajan V, Basu S, Shah S et al. Use of FDG-PET with non-contrast breathhold CT-thorax obviates the need for conventional imaging tools for staging patients with Ewing's sarcoma: a large prospective study of 190 patients. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55(5): 879. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
11. Arora B, Gulia S, Kurkure PA, Rangarajan V, Basu S, Vora T et al. Accurate prediction of chemotherapy response in Ewing's sarcoma by [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET). *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55(5): 831-832. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
12. Atzori F, Tabernero J, Cervantes A, Prudkin L, Andreu J, Rodriguez-Braun E et al. A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of dalotuzumab (MK-0646), an anti-insulin-like growth factor-1 receptor monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011; 17(19): 6304-6312. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
13. Auffermann WF, Martinez-Jimenez S, Washington L, McAdams HP. Imaging findings for pulmonary artery and thoracic aortic intimal sarcomas. *J Thorac Imaging* 2011; 26(2): W78. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
14. Ault A. Societies oppose limit on NaF-18 PET for bone mets. *Oncology Report* 2010; (January/February): 46. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
15. Bardi E, Csoka M, Kiss C, Kovacs G. Use of FDG-PET CT for staging and follow up in children with different cancers. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(5): 888-889. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
16. Baselga J, De Jonge MJ, Rodon J, Burris HA III, Birlle DC, De Buck SS et al. A first-in-human phase I study of BKM120, an oral pan-class I PI3K inhibitor, in patients (pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl): 3003. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
17. Basu S, Desai SB. Solitary anterior abdominal wall metastasis from osteogenic sarcoma of fibula as detected by FDG-PET imaging. *J Cancer Res Ther* 2011; 7(2): 229-230. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

18. Ben Arush M, Israel O, Postovsky S, Militianu D, Meller I, Zaidman I et al. Positron emission tomography/computed tomography with <sup>18</sup>fluoro-deoxyglucose in the detection of local recurrence and distant metastases of pediatric sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49(7): 901-905. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
19. Bendell JC, Gordon M, Hurwitz H, Yang Y, Wilson D, Haltom E et al. A phase 1 dose escalating study with ACE-041, a novel inhibitor of ALK1 mediated angiogenesis, in patients with advanced solid tumors. *Cancer Res* 2011; 71(8 Suppl 1): 3276. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
20. Bensaid B, Giammarile F, Mognetti T, Galois-Guibal L, Pinson S, Drouet A et al. Utility of 18 FDG positon emission tomography in detection of sarcomatous transformation in neurofibromatosis type 1 [Französisch]. *Ann Dermatol Venereol* 2007; 134(10 Pt 1): 735-741. – **Ausschlussgrund: E2** (keine PET, PET/CT oder Vergleich bzw. kein geeigneter Referenztest)
21. Benz MR, Allen-Auerbach MS, Eilber FC, Chen HJJ, Dry S, Phelps ME et al. Combined assessment of metabolic and volumetric changes for assessment of tumor response in patients with soft-tissue sarcomas. *J Nucl Med* 2008; 49(10): 1579-1584. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
22. Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Dry SM, Sutthiruangwong P, Spick C et al. 3'-deoxy-3'-[<sup>18</sup>F]fluorothymidine positron emission tomography for response assessment in soft tissue sarcoma: a pilot study to correlate imaging findings with tissue thymidine kinase 1 and Ki-67 activity and histopathologic response. *Cancer* 2011; 118(12): 3135-3144. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
23. Benz MR, Czernin J, Dry SM, Tap WD, Allen-Auerbach MS, Elashoff D et al. Quantitative F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography accurately characterizes peripheral nerve sheath tumors as malignant or benign. *Cancer* 2010; 116(2): 451-458. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
24. Benz MR, Dry SM, Eilber FC, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Elashoff D et al. Correlation between glycolytic phenotype and tumor grade in soft-tissue sarcomas by <sup>18</sup>F-FDG PET. *J Nucl Med* 2010; 51(8): 1174-1181. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
25. Benz MR, Evilevitch V, Allen-Auerbach MS, Eilber FC, Phelps ME, Czernin J et al. Treatment monitoring by <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in patients with sarcomas: interobserver variability of quantitative parameters in treatment-induced changes in histopathologically responding and nonresponding tumors. *J Nucl Med* 2008; 49(7): 1038-1046. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

26. Billan S, Abdah-Bortnyak R, Cohen H, Bar-Shalom R, Guilburd J, Kraus M et al. Metastatic malignant struma ovarii. *Isr Med Assoc J* 2011; 13(4): 247-248. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
27. Bischoff M, Bischoff G, Buck A, Von Baer A, Pauls S, Scheffold F et al. Integrated FDG-PET-CT: its role in the assessment of bone and soft tissue tumors. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009; 130(7): 819-827. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
28. Blattmann C, Oertel S, Schulz-Ertner D, Rieken S, Haufe S, Ewerbeck V et al. Non-randomized therapy trial to determine the safety and efficacy of heavy ion radiotherapy in patients with non-resectable osteosarcoma. *BMC Cancer* 2010; 10: 96. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
29. Blumstein NM, Schmücking M, Aegersold DM, Reske SN. Whole body bone imaging by means of PET/CT in cancer patients planned for radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2010; 186(Suppl 1): 15. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
30. Bourguet P, Blanc-Vincent MP, Boneu A, Bosquet L, Chauffert B, Corone C et al. Use of positron emission tomography with [<sup>18</sup>F]-FDG in oncology: results in sarcomas [Französisch]. *Bull Cancer (Paris)* 2003; 90(2 Spec Iss): S96-S102. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
31. Bredella MA, Caputo GR, Steinbach LS. Value of FDG positron emission tomography in conjunction with MR imaging for evaluating therapy response in patients with musculoskeletal sarcomas. *Am J Roentgenol* 2002; 179(5): 1145-1150. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
32. Brenner W, Conrad EU, Eary JF. FDG PET imaging for grading and prediction of outcome in chondrosarcoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(2): 189-195. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
33. Brenner W, Eary JF, Hwang W, Vernon C, Conrad EU. Risk assessment in liposarcoma patients based on FDG PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(11): 1290-1295. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
34. Brenner W, Friedrich RE, Gawad KA, Hagel C, Von Deimling A, De Wit M et al. Prognostic relevance of FDG PET in patients with neurofibromatosis type-1 and malignant peripheral nerve sheath tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(4): 428-432. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

35. Buck AK, Herrmann K, Meyer zum Büschenfelde C, Juweid ME, Bischoff M, Glatting G et al. Imaging bone and soft tissue tumors with the proliferation marker [<sup>18</sup>F]fluorodeoxythymidine. Clin Cancer Res 2008; 14(10): 2970-2977. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
36. Burger IA, Burger C, Berthold T, Buck A. Simplified quantification of FDG metabolism in tumors using the autoradiographic method is less dependent on the acquisition time than SUV. Nucl Med Biol 2011; 38(6): 835-841. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
37. Butte JM, Do RK, Shia J, Gönen M, D'Angelica MI, Getrajdman GI et al. Liver angiomyolipomas: a clinical, radiologic, and pathologic analysis of 22 patients from a single center. Surgery 2011; 150(3): 557-567. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
38. Cardona S, Schwarzbach M, Hinz U, Dimitrakopoulou-Strauss A, Attigah N, Lehnert T. Evaluation of F18-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) to assess the nature of neurogenic tumours. Eur J Surg Oncol 2003; 29(6): 536-541. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
39. Carlson ER, Panella T, Holmes JD. Sarcoma of mandible. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62(1): 81-87. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
40. Chawla M, Kumar R, Agarwala S, Bakhshi S, Gupta DK, Malhotra A. Role of positron emission tomography-computed tomography in staging and early chemotherapy response evaluation in children with neuroblastoma. Indian J Nucl Med 2010; 25(4): 147-155. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
41. Chen YK, Kao CH, Sun SS, Liang JA, Wang CH, Wu YC et al. Exposing the evil in the dark: the usefulness of delayed-phase FDG PET scan to enhance the detectability of tiny residual skull base osteosarcoma initially concealed by adjacent high physiological brain activity. Clin Nucl Med 2010; 35(8): 630-632. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
42. Cheng EY, Froelich JW, Manivel JC, Weigel BJ, Skubitz KM. Correlation of FDG PET-CT with histologic response after neoadjuvant chemotherapy for soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 2009; 27(15 Suppl): 10583. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
43. Cheng X, Li Y, Xu Z, Bao L, Li D, Wang J. Comparison of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT with bone scintigraphy for detection of bone metastasis: a meta-analysis. Acta Radiol 2011; 52(7): 779-787. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

44. Cho WI, Chang UK. Comparison of MR imaging and FDG-PET/CT in the differential diagnosis of benign and malignant vertebral compression fractures. *J Neurosurg Spine* 2011; 14(2): 177-183. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
45. Chong WH, Yavuz S, Patel SM, Chen CC, Collins MT. The importance of whole body imaging in tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(12): 3599-3600. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
46. Cistaro A, Lopci E, Piccardo A, Fania P, De Filippi C, Di Rosa G et al. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT characterization of lung nodules in paediatric sarcoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(Suppl 2): S152. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
47. Cobben DCP, Elsinga PH, Suurmeijer AJH, Vaalburg W, Maas B, Jager PL et al. Detection and grading of soft tissue sarcomas of the extremities with <sup>18</sup>F-3'-fluoro-3'-deoxy-L-thymidine. *Clin Cancer Res* 2004; 10(5): 1685-1690. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
48. Côté-Mantha E, Savard M. Paraneoplastic anti-Hu syndrome associated with uterine tumor. *Can J Neurol Sci* 2012; 39(2): 254-255. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
49. Daisaki H, Shinohara H, Terauchi T, Murano T, Shimada N, Moriyama N et al. Multi-bed-position acquisition technique for deep inspiration breath-hold PET/CT: a preliminary result for pulmonary lesions. *Ann Nucl Med* 2010; 24(3): 179-188. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
50. Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM, Laukamp D, Sciuk J, Jurgens H et al. Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. *Am J Roentgenol* 2001; 177(1): 229-236. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
51. Debonnaire P, De Backer O, De Geeter F, Delanote J, Vandekerckhove Y, Muyltermans L. Multimodality imaging of cardiac involvement in neurofibromatosis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(17): e209. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
52. Dehdashti F, Siegel BA, Griffeth LK, Fusselman MJ, Trask DD, McGuire AH et al. Benign versus malignant intraosseous lesions: discrimination by means of PET with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1996; 200(1): 243-247. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)



53. Desai J, Carboni JM, Huang F, Dhar A, Graf Finckenstein F. Targeting type I insulin-like growth factor receptor and insulin receptor for cancer therapy: the oral dual inhibitor BMS-754807 in clinical development. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 2): ii9. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
54. Desai J, Solomon B, Davis ID, Lipton L, Scott AM, Hicks RJ et al. BMS-754807, an oral, dual IGF-1R / insulin receptor (IR) inhibitor: early pharmacodynamic (PD) and positron emission tomography (PET) imaging results from a daily-dose study in cancer subjects. *Mol Cancer Ther* 2009; 8(12 Suppl 1): A109. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
55. Desai J, Solomon BJ, Davis ID, Lipton LR, Hicks R, Scott AM et al. Phase I dose-escalation study of daily BMS-754807, an oral, dual IGF-1R/insulin receptor (IR) inhibitor in subjects with solid tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl): 3104. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
56. Dharmarajan KV, Wexler LH, Tom A, Price A, Fox JJ, Schoder H et al. Positron emission tomography (PET) response to initial chemotherapy and radiation therapy (RT) predicts local control in rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(2 Suppl 1): S116. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
57. Dietl B, Marienhagen J. Der Einfluss der <sup>18</sup>F-FDG-Ganzkörper- PET auf das therapeutische Management onkologischer Patienten aus strahlentherapeutischer Sicht. *Nucl Med (Stuttg)* 2005; 44(1): 8-14. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
58. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss L. Quantitative studies using positron emission tomography (PET) for the diagnosis and therapy planning of oncological patients. *Hell J Nucl Med* 2006; 9(1): 10-21. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
59. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Egerer G, Vasamiliette J, Schmitt T, Haberkorn U et al. Prediction of chemotherapy outcome in patients with metastatic soft tissue sarcomas based on dynamic FDG PET (dPET) and a multiparameter analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(8): 1481-1489. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
60. Dobrowolskij D, Niggemeyer O, Jenicke L, Bruns J. Stellenwert der F-18-FDG-Positronenemissionstomographie in der Diagnostik und Therapiekontrolle von Knochen- und Weichteiltumoren. *Orthopade* 2002; 31(9): 921-929. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

61. Domínguez ML, Rayo JI, Serrano J, Sánchez R, Infante JR, García L et al. Incidental finding of multiple cavernous angiomas on FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2011; 36(10): 957-958. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
62. Duarte PS, Zhuang H, Castellucci P, Alavi A. The receiver operating characteristic curve for the standard uptake value in a group of patients with bone marrow metastasis. *Mol Imaging Biol* 2002; 4(2): 157-160. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
63. Eary JF, Conrad EU, Bruckner JD, Folpe A, Hunt KJ, Mankoff DA et al. Quantitative [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pretreatment and grading of sarcoma. *Clin Cancer Res* 1998; 4(5): 1215-1220. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
64. Eary JF, Link JM, Conrad EU, Muzi M, O'Sullivan F, Krohn KA. Multiparameter PET imaging for assessing risk/outcome in sarcoma. *EJC Supplements* 2010; 8(7): 203. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
65. Eary JF, Link JM, Muzi M, Conrad EU, Mankoff DA, White JK et al. Multiagent PET for risk characterization in sarcoma. *J Nucl Med* 2011; 52(4): 541-546. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
66. Eary JF, Mankoff DA. Tumor metabolic rates in sarcoma using FDG PET. *J Nucl Med* 1998; 39(2): 250-254. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
67. Eary JF, O'Sullivan F, O'Sullivan J, Conrad EU. Spatial heterogeneity in sarcoma  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake as a predictor of patient outcome. *J Nucl Med* 2008; 49(12): 1973-1979. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
68. El-Zeftawy H, Heiba SI, Jana S, Rosen G, Salem S, Santiago JF et al. Role of repeated  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose imaging in management of patients with bone and soft tissue sarcoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2001; 16(1): 37-46. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
69. Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, Zuriel L, Kollender Y, Lerman H et al. Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with  $^{18}\text{F}$ -fluoride PET/CT and comparison between  $^{18}\text{F}$ -fluoride PET and  $^{18}\text{F}$ -fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2004; 45(2): 272-278. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
70. Fania P, Quartuccio N, Asaftei S, Barat V, Postini AM, Bianchi M et al. Comparing FDG-PET/CT with MIBG scans for staging of relapse stage IV high-risk neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(Suppl 2): S252. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)

71. Feldman F, Vanheertum R, Saxena C. <sup>18</sup>Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography evaluation of benign versus malignant osteochondromas: preliminary observations. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30(5): 858-864. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
72. Ferner RE, Golding JF, Smith M, Calonje E, Jan W, Sanjayanathan V et al. [<sup>18</sup>F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) as a diagnostic tool for neurofibromatosis 1 (NF1) associated malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNSTs): a long-term clinical study. *Ann Oncol* 2008; 19(2): 390-394. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
73. Ferraresi V, Nuzzo C, Zoccali C, Marandino F, Vidiri A, Salducca N et al. Chordoma: clinical characteristics, management and prognosis of a case series of 25 patients. *BMC Cancer* 2010; 10: 22. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
74. Folpe AL, Lyles RH, Sprouse JT, Conrad EU 3rd, Eary JF. (F-18) fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a predictor of pathologic grade and other prognostic variables in bone and soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6(4): 1279-1287. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
75. Franzius C, Daldrup-Link HE, Sciuk J, Rummeny EJ, Bielack S, Jurgens H et al. FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: comparison with spiral CT. *Ann Oncol* 2001; 12(4): 479-486. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
76. Franzius C, Daldrup-Link HE, Wagner-Bohn A, Sciuk J, Heindel WL, Jurgens H et al. FDG-PET for detection of recurrences from malignant primary bone tumors: comparison with conventional imaging. *Ann Oncol* 2002; 13(1): 157-160. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
77. Franzius C, Sciuk J, Brinkschmidt C, Jurgens H, Schober O. Evaluation of chemotherapy response in primary bone tumors with F-18 FDG positron emission tomography compared with histologically assessed tumor necrosis. *Clin Nucl Med* 2000; 25(11): 874-881. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
78. Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, Jurgens H, Schober O. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(9): 1305-1311. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

79. García JR, Lozano P, Soler M, Alvarez Moro FJ, Fuertes S, Arribas C et al. Impact of an additional inspiration CT scan on the conventional protocol of the  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT in the detection of small pulmonary nodes [Spanisch]. *Rev Esp Med Nucl* 2010; 29(6): 285-288. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
80. Garcia R, Kim EE, Wong FC, Korkmaz M, Wong WH, Yang DJ et al. Comparison of fluorine-18-FDG PET and technetium-99m-MIBI SPECT in evaluation of musculoskeletal sarcomas. *J Nucl Med* 1996; 37(9): 1476-1479. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
81. Gardner K, Judson I, Leahy M, Barquin E, Marotti M, Collins B et al. A phase II study of cediranib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumours (GIST) and metastatic soft tissue sarcoma (STS) (including alveolar soft part sarcoma [ASPS]). *EJC Supplements* 2009; 7(2-3): 591. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
82. Gemmel F, Eshuis SA, Van Vollenhoven F, Gemmel P. Osteoblastic healing response: discordant PET/CT findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(1): 184-185. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
83. George S, Merriam P, Maki RG, Van den Abbeele AD, Yap JT, Akhurst T et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol* 2009; 27(19): 3154-3160. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
84. Gerbaudo VH, Sugarbaker DJ, Britz-Cunningham S, Di Carli MF, Mauceri C, Treves ST. Assessment of malignant pleural mesothelioma with  $^{18}\text{F}$ -FDG dual-head gamma-camera coincidence imaging: comparison with histopathology. *J Nucl Med* 2002; 43(9): 1144-1149. – **Ausschlussgrund: E2** (keine PET, PET/CT oder Vergleich bzw. kein geeigneter Referenztest)
85. Giorgetti A, Sorace O, Pisani P, Salvadori PA, Mariani G. Accuracy of qualitative and semiquantitative analysis of  $^{18}\text{F}$ FDG Positron Emission Tomography scans in the evaluation of primary and metastatic lesions. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(4): 182. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
86. Goerres GW, Stupp R, Barghouth G, Hany TF, Pestalozzi B, Dizendorf E et al. The value of PET, CT and in-line PET/CT in patients with gastrointestinal stromal tumours: long-term outcome of treatment with imatinib mesylate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(2): 153-162. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

87. Goldstein D, Tan BS, Rossleigh M, Haindl W, Walker B, Dixon J. Gastrointestinal stromal tumours: correlation of F-FDG gamma camera-based coincidence positron emission tomography with CT for the assessment of treatment response: an AGITG study. *Oncology* 2005; 69(4): 326-332. – **Ausschlussgrund: E2** (keine PET, PET/CT oder Vergleich bzw. kein geeigneter Referenztest)
88. Grignani G, Palmerini E, Dileo P, Asaftei SD, D'Ambrosio L, Pignochino Y et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Ann Oncol* 2012; 23(2): 508-516. – **Ausschlussgrund: E2\_I** (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT oder kein geeigneter Referenztest)
89. Gu T, Shi H, Xiu Y, Gu Y. Primary pulmonary osteosarcoma: PET/CT and SPECT/CT findings. *Clin Nucl Med* 2011; 36(12): e209-e212. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
90. Gupta P, Singh A, Shukla J, Kumar R, Bandopadhyaya G. Comparison of  $^{99m}\text{Tc}$ (V)DMSA versus  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the management of osteosarcoma. *Intern Med J* 2011; 41(Suppl 3): 17. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
91. Hain SF, Khan S, Stevenson W.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET to identify soft tissue disease in multiple myeloma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(3): 553-554. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
92. Hall AB, Keller LL, Varner L, Naing W, Countryman D, Mitchell JD. Positron emission tomography and carcinosarcoma of the esophagus. *Am Surg* 2011; 77(1): 128-131. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
93. Hall-Craggs MA. Imaging disease of the female pelvis. *Eur J Radiol* 2011; 78(1): 1. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
94. Hamada K, Fujimoto T, Omori S, Emori M, Joyama S, Nakanishi K et al. FDG PET-CT evaluation of granular cell tumor of the soft tissue. *Clin Nucl Med* 2010; 35(3): 192-193. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
95. Hamada K, Tomita Y, Inoue A, Fujimoto T, Hashimoto N, Myoui A et al. Evaluation of chemotherapy response in osteosarcoma with FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2009; 23(1): 89-95. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
96. Hamada K, Tomita Y, Qiu Y, Zhang B, Ueda T, Myoui A et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET of musculoskeletal tumors: a correlation with the expression of glucose transporter 1 and hexokinase II. *Ann Nucl Med* 2008; 22(8): 699-705. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

97. Hamada K, Tomita Y, Ueda T, Enomoto K, Kakunaga S, Myoui A et al. Evaluation of delayed <sup>18</sup>F-FDG PET in differential diagnosis for malignant soft-tissue tumors. *Ann Nucl Med* 2006; 20(10): 671-675. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
98. Hawkins DS, Conrad EU 3rd, Butrynski JE, Schuetze SM, Eary JF. [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography response is associated with outcome for extremity osteosarcoma in children and young adults. *Cancer* 2009; 115(15): 3519-3525. – **Ausschlussgrund: E2** (keine PET, PET/CT oder Vergleich bzw. kein geeigneter Referenztest)
99. Hawkins DS, Rajendran JG, Conrad EU 3rd, Bruckner JD, Eary JF. Evaluation of chemotherapy response in pediatric bone sarcomas by [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography. *Cancer* 2002; 94(12): 3277-3284. – **Ausschlussgrund: E2** (keine PET, PET/CT oder Vergleich bzw. kein geeigneter Referenztest)
100. Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, Rajendran JG, Vernon CB, Conrad EU 3rd et al. [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8828-8834. – **Ausschlussgrund: E2** (keine PET, PET/CT oder Vergleich bzw. kein geeigneter Referenztest)
101. Higgins JA, Slam K, Agko M, Aybar PS, Nazzal M, Chaudhuri PK. Retroperitoneal extraskelatal osteosarcomas. *Am Surg* 2010; 76(12): 1440-1442. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
102. Hina M, Lynch BA, Herdman AV, Stanley JD. Management of sporadic pancreatic desmoid tumors. *Am Surg* 2012; 78(1): E1-E3. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
103. Hong IK, Kim DY. F-18 FDG PET/CT of a gastric schwannoma. *Nucl Med Mol Imaging* 2011; 45(3): 238-240. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
104. Hong IK, Kim DY. F-18 FDG PET/CT of a uterine smooth-muscle tumor of unknown malignant potential. *Clin Nucl Med* 2011; 36(10): 934-936. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
105. Hsiao E, Laury A, Rybicki FJ, Menard MT, Ersoy H. Images in vascular medicine: metastatic aortic intimal sarcoma; the use of PET/CT in diagnosing and staging. *Vasc Med* 2011; 16(1): 81-82. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

106. Hsu CN, Chen HY, Wu YC, Yang CF, Hsieh TC. Huge tumor thrombus of chondrosarcoma on FDG PET/CT. Clin Nucl Med 2011; 36(10): e142-e145. –

**Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

107. Huang TL, Liu RS, Chen TH, Chen WYk, Hsu HC, Hsu YC. Comparison between F-18-FDG positron emission tomography and histology for the assessment of tumor necrosis rates in primary osteosarcoma. J Chin Med Assoc 2006; 69(8): 372-376. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

108. Iagaru A, Mitra E, Dick DW, Gambhir SS. Prospective evaluation of <sup>99m</sup>Tc MDP scintigraphy, <sup>18</sup>F NaF PET/CT, and <sup>18</sup>F FDG PET/CT for detection of skeletal metastases. Mol Imaging Biol 2012; 14(2): 252-259. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

109. İğdem T, Alço G, Ercan T, Ünalın B, Kara B, Geceer G et al. The application of positron emission tomography/computed tomography in radiation treatment planning: effect on gross target volume definition and treatment management. Clin Oncol 2010; 22(3): 173-178. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

110. Inoue T, Kim EE, Wong FC, Yang DJ, Bassa P, Wong WH et al. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and carbon-11-methionine PET in detection of malignant tumors. J Nucl Med 1996; 37(9): 1472-1476. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

111. Inoue T, Oriuchi N, Koyama K, Ichikawa A, Tomiyoshi K, Sato N et al. Usefulness of dual-head coincidence gamma camera with thick NaI crystals for nuclear oncology: comparison with dedicated PET camera and conventional gamma camera with thin NaI crystals. Ann Nucl Med 2001; 15(2): 141-148. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

112. Iyoda A, Sato Y. Imaging diagnosis Q & A: leiomyoma of the esophagus [Japanisch]. Kyobu Geka 2011; 64(11): 1022-1025. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

113. Jager PL, Gietema JA, Van der Graaf WTA. Imatinib mesylate for the treatment of gastrointestinal stromal tumours: best monitored with FDG PET. Nucl Med Commun 2004; 25(5): 433-438. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

114. Jager PL, Plaat BE, De Vries EG, Molenaar WM, Vaalburg W, Piers DA et al. Imaging of soft-tissue tumors using L-3-[iodine-123]iodo- $\alpha$ -methyl-tyrosine single photon emission computed tomography: comparison with proliferative and mitotic activity, cellularity, and vascularity. Clin Cancer Res 2000; 6(6): 2252-2259. – **Ausschlussgrund: E2** (keine PET, PET/CT oder Vergleich bzw. kein geeigneter Referenztest)

115. Jeraj R, Liu G, Simoncic U, Vanderhoek M, Perlman S, Alberti DB et al. Concurrent assessment of vasculature and proliferative pharmacodynamics in patients treated with VEGFR TKI. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl): 3050. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)

116. Jindal T, Kumar A, Kumar R. Inflammatory myofibroblastic tumour. *Eur Respir J* 2010; 35(6): 1422-1423. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

117. Johnson FM, Agrawal S, Burris H, Rosen L, Dhillon N, Hong D et al. Phase 1 pharmacokinetic and drug-interaction study of dasatinib in patients with advanced solid tumors. *Cancer* 2010; 116(6): 1582-1591. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

118. Kaneta T, Takahashi S, Fukuda H, Arisaka Y, Oriuchi N, Hayashi T et al. Clinical significance of performing  $^{18}\text{F}$ -FDG PET on patients with gastrointestinal stromal tumors: a summary of a Japanese multicenter study. *Ann Nucl Med* 2009; 23(5): 459-464. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

119. Kang JY, Lee WW, So Y, Lee BC, Kim SE. Clinical usefulness of  $^{18}\text{F}$ -fluoride bone PET. *Nucl Med Mol Imaging* 2010; 44(1): 55-61. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

120. Karlin L, Itti E, Pautas C, Rachid M, Bories D, Cordonnier C et al. PET-imaging as a useful tool for early detection of the relapse site in the management of primary myeloid sarcoma. *Haematologica* 2006; 91(12 Suppl): ECR54. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

121. Kasper B, Dietrich S, Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Haberkorn U, Ho AD et al. Early prediction of therapy outcome in patients with high-risk soft tissue sarcoma using positron emission tomography. *Onkologie* 2008; 31(3): 107-112. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

122. Kasper B, Schmitt T, Wuchter P, Ho AD, Egerer G. Positronen-Emissions-Tomographie zur Vorhersage des Therapieansprechens bei Weichteilsarkomen. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134(39): 1922-1926. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

123. Kaushik M, Alla VM, Pasupuleti S, Hunter C, Shatat L, Hunter WJ. Cardiac angiosarcoma and recurrent pericardial effusion. *South Med J* 2010; 103(8): 849-850. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)



124. Kawaguchi M, Tateishi U, Shizukuishi K, Suzuki A, Inoue T.  $^{18}\text{F}$ -fluoride uptake in bone metastasis: morphologic and metabolic analysis on integrated PET/CT. *Ann Nucl Med* 2010; 24(4): 241-247. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
125. Kim DH, Kim SY, Lee HJ, Song BS, Kim DH, Cho JB et al. Assessment of chemotherapy response using FDG-PET in pediatric bone tumors: a single institution experience. *Cancer Res Treat* 2011; 43(3): 170-175. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
126. Koga H, Sasaki M, Kuwabara Y, Nakagawa M, Hayashi K, Kaneko K et al. Lesion detectability of a gamma camera based coincidence system with FDG in patients with malignant tumors: a comparison with dedicated positron emission tomography. *Ann Nucl Med* 2004; 18(2): 131-136. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
127. Kole AC, Nieweg OE, Hoekstra HJ, Van Horn JR, Koops HS, Vaalburg W. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose assessment of glucose metabolism in bone tumors. *J Nucl Med* 1998; 39(5): 810-815. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
128. Kole AC, Nieweg OE, Van Ginkel RJ, Pruijm J, Hoekstra HJ, Paans AM et al. Detection of local recurrence of soft-tissue sarcoma with positron emission tomography using [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucose. *Ann Surg Oncol* 1997; 4(1): 57-63. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
129. Kole AC, Plaat BE, Hoekstra HJ, Vaalburg W, Molenaar WM. FDG and L-[1- $^{11}\text{C}$ ]-tyrosine imaging of soft-tissue tumors before and after therapy. *J Nucl Med* 1999; 40(3): 381-386. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
130. Krasin M, Hua C, Spunt SL, Kun LE, Navid F, Wu S et al. FDG-PET/CT prior or subsequent to radiation is a poor predictor of local outcome in patients with group III rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(2 Suppl 1): S116. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
131. Krohmer S, Sorge I, Krausse A, Kluge R, Bierbach U, Marwede D et al. Whole-body MRI for primary evaluation of malignant disease in children. *Eur J Radiol* 2009; 74(1): 256-261. – **Ausschlussgrund: E2** (keine PET, PET/CT oder Vergleich bzw. kein geeigneter Referenztest)

132. Kroiss A, Putzer D, Uprimny C, Decristoforo C, Gabriel M, Santner W et al. Functional imaging in pheochromocytoma and neuroblastoma with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide positron emission tomography and  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine: a clarification. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(3): 543. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

133. Kruger S, Pauls S, Mottaghy FM, Buck AK, Schelzig H, Hombach V et al. Integrated FDG PET-CT imaging improves staging in malignant pleural mesothelioma. *Nucl Med (Stuttg)* 2007; 46(6): 239-243. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

134. Kumar J, Seith A, Kumar A, Sharma R, Bakhshi S, Kumar R et al. Whole-body MR imaging with the use of parallel imaging for detection of skeletal metastases in pediatric patients with small-cell neoplasms: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET/CT. *Pediatr Radiol* 2008; 38(9): 953-962. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

135. Kummar S, Strassberger A, Monks A, Ivy SP, Turkbey IB, Choyke PL et al. An evaluation of cediranib as a new agent for alveolar soft part sarcoma (ASPS). *J Clin Oncol* 2011; 29(15 Suppl): 10001. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)

136. Kushraj T, Chatra L, Shenai P, Rao PK. Bone invasion in oral cancer patients: a comparison between Orthopantomograph, conventional computed tomography, and single positron emission computed tomography. *J Cancer Res Ther* 2011; 7(4): 438-441. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

137. Lahat G, Madewell JE, Anaya DA, Qiao W, Tuvin D, Benjamin RS et al. Computed tomography scan-driven selection of treatment for retroperitoneal liposarcoma histologic subtypes. *Cancer* 2009; 115(5): 1081-1090. – **Ausschlussgrund: E2** (keine PET, PET/CT oder Vergleich bzw. kein geeigneter Referenztest)

138. Lane KA, Bilyk JR. Preliminary study of positron emission tomography in the detection and management of orbital malignancy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006; 22(5): 361-365. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

139. Lee HJ, Park HS, Kim YJ, Lee SH, Jung SI, Jeon HJ. Retroperitoneal lymphangioliomyomatosis: sonography, computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography with pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 2010; 29(12): 1837-1841. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

140. Lerman H, Bar-On S, Helpman L, Even-Sapir E, Grisaru D. Estrogen dependent variations of FDG uptake in uterine leiomyomas. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(12): S376. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)

141. Li C, Zhang W, Fan W, Huang J, Zhang F, Wu P. Noninvasive treatment of malignant bone tumors using high-intensity focused ultrasound. *Cancer* 2010; 116(16): 3934-3942. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
142. Lin FI, Rao JE, Mitra ES, Nallapareddy K, Chengapa A, Dick DW et al. Prospective comparison of combined <sup>18</sup>F-FDG and <sup>18</sup>F-NaF PET/CT vs. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging for detection of malignancy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(2): 262-270. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
143. Lin X, Fan W, Lang P, Hu Y, Zhang X, Sun X. Benign metastasizing leiomyoma identified using <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 110(2): 154-156. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
144. Lodge MA, Lucas JD, Marsden PK, Cronin BF, O'Doherty MJ, Smith MA. A PET study of <sup>18</sup>F-FDG uptake in soft tissue masses. *Eur J Nucl Med* 1999; 26(1): 22-30. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
145. Loeb DM, Hobbs RF, Okoli A, Chen AR, Cho S, Srinivasan S et al. Tandem dosing of samarium-153 ethylenediamine tetramethylene phosphoric acid with stem cell support for patients with high-risk osteosarcoma. *Cancer* 2010; 116(23): 5470-5478. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
146. Lopci E, Piccardo A, Nanni C, Altrinetti V, Cistaro A, Garaventa A et al. Imaging neuroblastoma: comparison between functional imaging with <sup>18</sup>F-DOPA PET/CT and conventional imaging with CT/MR. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(Suppl 2): S154-S155. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
147. Lopci E, Piccardo A, Nanni C, Altrinetti V, Garaventa A, Pession A et al. <sup>18</sup>F-DOPA PET/CT in neuroblastoma: comparison of conventional imaging with CT/MR. *Clin Nucl Med* 2012; 37(4): e73-e78. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
148. Lucas JD, O'Doherty M, Maguire BM, et al. A prospective evaluation of soft tissue masses using [<sup>18</sup>F]2-deoxy-2-fluoroglucose positron emission tomography. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 94. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
149. Lucas JD, O'Doherty MJ, Cronin BF, Marsden PK, Lodge MA, McKee PH et al. Prospective evaluation of soft tissue masses and sarcomas using fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Br J Surg* 1999; 86(4): 550-556. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

150. Maduekwe UN, Hornicek FJ, Springfield DS, Raskin KA, Harmon DC, Choy E et al. Role of sentinel lymph node biopsy in the staging of synovial, epithelioid, and clear cell sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(5): 1356-1363. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
151. Mahajan A, Woo SY, Kornguth DG, Hughes D, Huh W, Chang EL et al. Multimodality treatment of osteosarcoma: radiation in a high-risk cohort. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(5): 976-982. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
152. Makino T, Yamasaki M, Takeno A, Kurokawa Y, Miyata H, Takiguchi S et al. Thoracoscopic enucleation of esophageal schwannoma exhibiting <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography. *Dis Esophagus* 03.05.2011 [Epub ahead of print]. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
153. Makis W, Ciarallo A, Hickeson M, Derbekyan V. Angiomatoid fibrous histiocytoma: staging and evaluation of response to therapy with F-18 FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2011; 36(5): 376-379. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
154. Makis W, Novales-Diaz JA, Hickeson M. Primary thyroid osteosarcoma: staging and evaluation of response to therapy with F-18 FDG PET-CT. *Clin Nucl Med* 2010; 35(7): 517-520. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
155. Mankia SK, Miller RF, Edwards SG, Ramsay A, Lee SM. Highly active antiretroviral therapy alone is an effective treatment for lymphadenopathic kaposi sarcoma demonstrated by a clinical and F-18 FDG positron emission tomography/computed tomography response. *Clin Oncol* 2012; 24(4): 309-311. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
156. Marom T, Vaknine H, Weiss I, Roth Y. Carcinosarcoma of the nose. *Eur J Dermatol* 2010; 20(3): 403-404. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
157. Masala S, Fiori R, Gaspari E, Schillaci O, Danieli R, Simonetti G. Image-guided palliation of painful bone metastases using percutaneous cryoablation: clinical experience and preliminary results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34(Suppl 3): 617. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
158. Masala S, Schillaci O, Bartolucci AD, Calabria F, Mammucari M, Simonetti G. Metabolic and clinical assessment of efficacy of cryoablation therapy on skeletal masses by <sup>18</sup>F-FDG positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) and visual analogue scale (VAS): initial experience. *Skeletal Radiol* 2011; 40(2): 159-165. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

159. Mazurek A. Value of PET-CT in the evaluation of sarcomas in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(Suppl 2): S387. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
160. McCarville B, Krasin M, Spunt S, Billups C, Wu J, Shulkin B. PET/CT in pediatric rhabdomyosarcoma. *Pediatr Radiol* 2011; 41(Suppl 1): S272. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
161. Melzer HI, Coppentrath E, Schmid I, Albert MH, Von Schweinitz D, Tudball C et al. <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy/SPECT versus <sup>18</sup>F-FDG PET in paediatric neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(9): 1648-1658. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
162. Mena LM, Muros MA, Palacios H, Moreno MJ, Santiago A, Llamas JM. Neuroblastoma staging: discrepancies between <sup>18</sup>F-FDG-PET and <sup>123</sup>I-MIBG [Spanisch]. *An Pediatr* 2010; 73(6): 363-364. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
163. Metser U, Lerman H, Blank A, Lievshitz G, Bokstein F, Even-Sapir E. Malignant involvement of the spine: assessment by <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2004; 45(2): 279-284. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
164. Miraldi F, Adler LP, Faulhaber P. PET imaging in soft tissue sarcomas. *Cancer Treat Res* 1997; 91: 51-64. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
165. Mody RJ, Bui C, Hutchinson RJ, Yanik GA, Castle VP, Frey KA et al. FDG PET imaging of childhood sarcomas. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54(2): 222-227. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
166. Moharir M, London K, Howman-Giles R, North K. Utility of positron emission tomography for tumour surveillance in children with neurofibromatosis type 1. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(7): 1309-1317. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
167. Munoz J, Sanchez BE, Wang D. Histiocytic sarcoma of the thyroid. *Am J Hematol* 2012; 87(5): 531. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
168. Murano T, Tateishi U, Iinuma T, Shimada N, Daisaki H, Terauchi T et al. Evaluation of the risk of radiation exposure from new <sup>18</sup>F-FDG PET/CT plans versus conventional X-ray plans in patients with pediatric cancers. *Ann Nucl Med* 2010; 24(4): 261-267. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

169. Nagamatsu A, Umesaki N, Li L, Tanaka T. Use of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosis of uterine sarcomas. *Oncol Rep* 2010; 23(4): 1069-1076. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
170. Naing A, Kurzrock R, Burger A, Gupta S, Lei X, Busaidy N et al. Phase I trial of cixutumumab combined with temsirolimus in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17(18): 6052-6060. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
171. Nanni C, Marzola MC, Rubello D, Fanti S. Positron emission tomography for the evaluation of soft-tissue sarcomas and bone sarcomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(12): 1940-1943. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
172. Narin Y, Urhan M, Canpolat N, Varderehli E, Bayhan H. Lesion detectability and clinical effectiveness of dual-head coincidence gamma camera imaging in comparison with dedicated PET systems in tumour patients. *J Int Med Res* 2007; 35(4): 467-473. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
173. Nguyen BD. F-18 FDG PET imaging of metastases from soft tissue myoepithelioma. *Clin Nucl Med* 2005; 30(3): 201-202. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
174. Nguyen BD. Sinonasal teratocarcinosarcoma: MRI and F18-FDG-PET/CT imaging. *Ear Nose Throat J* 2010; 89(3): 106-108. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
175. Nguyen JQ, Davis K, Mitra ES, Quon A, Gambhir SS, Marina N et al. Clinical utility of  $^{18}\text{F}$  FDG PET/CT and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  MDP bone scintigraphy in patients with Ewing`s sarcoma and other sarcomas. *Clin Nucl Med* 2011; 36(7): 620. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
176. Nieweg OE, Pruijm J, Van Ginkel RJ, Hoekstra HJ, Paans AM, Molenaar WM et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET imaging of soft-tissue sarcoma. *J Nucl Med* 1996; 37(2): 257-261. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
177. Noble JL, Moskovic E, Fisher C, Judson I. Imaging of skeletal metastases in myxoid liposarcoma. *Sarcoma* 2010; 2010: 262361. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

178. O'Sullivan F, Wolsztynski E, O'Sullivan J, Richards T, Conrad EU, Eary JF. A statistical modeling approach to the analysis of spatial patterns of FDG-PET uptake in human sarcoma. *IEEE Trans Med Imaging* 2011; 30(12): 2059-2071. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
179. Özüiker T, Küçüköz Uzun A, Özüiker F, Özpaçac T. Comparison of  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP bone scintigraphy for the detection of bone metastases in cancer patients. *Nucl Med Commun* 2010; 31(6): 597-603. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
180. Papathanasiou ND, Gaze MN, Sullivan K, Aldridge M, Waddington W, Almuhaideb A et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT and  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine imaging in high-risk neuroblastoma: diagnostic comparison and survival analysis. *J Nucl Med* 2011; 52(4): 519-525. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
181. Paycha F, Girma A. Pattern-oriented approach in hybrid imaging (bisphosphonates- ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) SPECT/CT and Fluoride- ( $^{18}\text{F}$ ) PET/CT) according to bone abnormality phenotype: the sclerotic/osteoblastic lesion and the osteolytic/osteoclastic lesion. *Médecine Nucléaire* 2011; 35(5): 332-335. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
182. Phillips M, Allen C, Gerson P, McClain K. Comparison of FDG-PET scans to conventional radiography and bone scans in management of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52(1): 97-101. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
183. Piccardo A, Lopci E, Conte M, Garaventa A, Altrinetti V, Nanni C et al. Comparison of  $^{18}\text{F}$ -DOPA-PET-CT and  $^{123}\text{I}$ -MIBG-scintigraphy in stage 3 and 4 neuroblastoma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(Suppl 2): S162-S163. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
184. Piccardo A, Lopci E, Conte M, Garaventa A, Foppiani L, Altrinetti V et al. Comparison of  $^{18}\text{F}$ -dopa PET/CT and  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy in stage 3 and 4 neuroblastoma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(1): 57-71. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
185. Punt SEW, Eary JF, O'Sullivan J, Conrad EU. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in leiomyosarcoma: imaging characteristics. *Nucl Med Commun* 2009; 30(7): 546-549. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
186. Purandare NC, Rangarajan V, Shah S, Agrawal A, Puri A, Gulia A et al. Utility of FDG PET/CT in predicting malignant transformation in osteochondromas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(Suppl 2): S153. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)

187. Rangarajan V, Purandare NC, Shah S, Agrawal A, Zade A. Assessment of skeletal lesions using  $^{99m}\text{Tc}$  MDP planar, SPECT, SPECT/CT,  $^{18}\text{F}$  fluoride PET & PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(Suppl 2): S153. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
188. Reavey HE, Alazraki A, Simoneaux S. Non-lymphomatous tumors in pediatric PET/CT imaging: a pictorial guide. *Pediatr Radiol* 2010; 40(4): 624-625. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
189. Rebollo-Aguirre AC, Ramos-Font C, Gallego Peinado M, Bellon-Guardia ME, Cabello Garcia D, Rodriguez-Fernandez A et al. Positron emission tomography with fluordesoxyglucose-F18 in follow-up of endometrial cancer [Spanisch]. *Rev Esp Med Nucl* 2006; 25(6): 359-366. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
190. Ricard F, Cimarelli S, Deshayes E, Mognetti T, Thiesse P, Giammarile F. Additional benefit of F-18 FDG PET/CT in the staging and follow-up of pediatric rhabdomyosarcoma. *Clin Nucl Med* 2011; 36(8): 672-677. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
191. Rodon Ahnert J, Baselga J, Tawbi H, Shou Y, Dummer R, Feng W et al. LDE225, a smoothed (Smo) antagonist: phase I safety and pharmacologic results in patients with advanced tumours. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 8): viii164. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
192. Santiago A, Fiedler F, Shakirin G, Skowron J, Enghardt W. Development of an automatic evaluation routine for in-beam PET in the ion therapy. *Radiother Oncol* 2010; 96(Suppl 1): S536. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
193. Sato J, Yanagawa T, Dobashi Y, Yamaji T, Takagishi K, Watanabe H. Prognostic significance of  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake in primary osteosarcoma after but not before chemotherapy: a possible association with autocrine motility factor/phosphoglucose isomerase expression. *Clin Exp Metastasis* 2008; 25(4): 427-435. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
194. Sauter AW, Hartmann JT, Horger MS. Monitoring response to imatinib using MRI signals in aggressive fibromatosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(2): 406-407. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
195. Schonberger S, Okpanyi V, Alemazkour K, Schuhmacher S, Velleuer E, Wessalowski R et al. The role of the glycolytic enzyme pyruvate kinase in pediatric oncology: a prospective evaluation in the follow-up of children suffering from solid tumours. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(5): 803-804. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)



196. Schuetze SM, Rubin BP, Vernon C, Hawkins DS, Bruckner JD, Conrad EU 3rd et al. Use of positron emission tomography in localized extremity soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005; 103(2): 339-348. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
197. Schwarzbach M, Willeke F, Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Zhang YM, Mechtersheimer G et al. Functional imaging and detection of local recurrence in soft tissue sarcomas by positron emission tomography. *Anticancer Res* 1999; 19(2B): 1343-1349. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
198. Schwarzbach MH, Dimitrakopoulou-Strauss A, Mechtersheimer G, Hinz U, Willeke F, Cardona S et al. Assessment of soft tissue lesions suspicious for liposarcoma by F18-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET). *Anticancer Res* 2001; 21(5): 3609-3614. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
199. Scrugham J, Drubach L, Voss S. Beyond lymphoma: PET imaging of pediatric solid malignancies. *Pediatr Radiol* 2011; 41(Suppl 1): S330. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
200. Shah SA, Rangarajan V, Purandare NC, Sharma AR, Arora AC, Parasar DS. A pilot study to compare 8 - FDG and F18 PET/CT study in delineating metastases in suspected skeletal disease. *J Clin Oncol* 2009; 27(15 Suppl): e22052. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
201. Sharma P, Kumar R, Singh H, Jeph S, Sharma JB, Jain SK et al. Role of FDG PET-CT in detecting recurrence in patients with uterine sarcoma: comparison with conventional imaging. *Nucl Med Commun* 2012; 33(2): 185-190. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
202. Sharma S, Bendell JC, Hurwitz H, Condon CH, Thornell BJ, Slatcher PL et al. A phase 1 dose escalating study of ACE-041, a novel inhibitor of ALK-1 mediated angiogenesis, in patients with advanced solid tumors. *EJC Supplements* 2010; 8(7): 149-150. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
203. Sheth S, Colletti PM. Comparison of <sup>18</sup>F-sodium fluoride PET scan and <sup>99m</sup>Tc MDP in detection of malignant and benign osseous lesions. *Clin Nucl Med* 2011; 36(7): 620. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
204. Shi X Jr, Wang X, Yi C, Zhang X, Chen Z. Imaging features of adult neuroblastoma in F-18 FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2011; 36(11): 1058-1060. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

205. Shimizu S, Yasui C, Minauchi K, Tsuchiya K. Metastatic rhabdomyosarcoma of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(5 Suppl 1): S118-S120. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
206. Shin DS, Shon OJ, Byun SJ, Choi JH, Chun KA, Cho IH. Differentiation between malignant and benign pathologic fractures with F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography. *Skeletal Radiol* 2008; 37(5): 415-421. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
207. Shin DS, Shon OJ, Han DS, Choi JH, Chun KA, Cho IH. The clinical efficacy of <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT in benign and malignant musculoskeletal tumors. *Ann Nucl Med* 2008; 22(7): 603-609. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
208. Shin YM. Sclerosing hemangioma in the liver. *Korean J Hepatol* 2011; 17(3): 242-246. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
209. Singhal A, Jeph S, Dhull V, Sahoo M, Reddy R, Kumar R et al. Role of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in detection of recurrence in patients of soft tissue sarcomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(Suppl 2): S152. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
210. Smilowitz NR, Villalobos CE, Rybak LD, Wittig JC. Clear cell sarcoma of soft tissue involving the elbow joint. *Curr Orthop Pract* 2011; 22(1): 104-108. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
211. Sopena P, Uruburu E, Abreu P, Giménez A, Martínez B, Martínez C. Angiosarcoma of the scalp: extension study with PET-CT [Spanisch]. *Rev Esp Med Nucl* 2010; 29(2): 91-92. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
212. Stacchiotti S, Palassini E, Negri T, Bertulli R, Messina A, Morosi C et al. Antitumor activity of sunitinib malate (SM) in solitary fibrous tumors (SFT). *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 8): viii409. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
213. Stefano A, Gallivanone F, Grosso E, Russo G, Messa C, Tripoli V et al. Accuracy, reproducibility, feasibility and clinical impact of a PVC on <sup>18</sup>F-FDG quantification in bone metastases by PET/CT follow-up studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(Suppl 2): S277-S278. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
214. Stigt JA, Oostdijk AH, Boers JE, Van den Berg JWK, Groen HJM. Percutaneous ultrasound-guided biopsies in the evaluation of thoracic tumours after PET-CT: a prospective diagnostic study. *Respiration* 2012; 83(1): 45-52. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

215. Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, Dimitrijevic S, Dupont P, Nuyts J et al.  $^{18}\text{F}$ FDG-positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). *Eur J Cancer* 2003; 39(14): 2012-2020. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
216. Su MG, Tian R, Fan QP, Tian Y, Li FL, Li L et al. Recognition of fibrous dysplasia of bone mimicking skeletal metastasis on  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT imaging. *Skeletal Radiol* 2011; 40(3): 295-302. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
217. Subbiah V, Murthy R, Anderson PM. [ $^{90}\text{Y}$ ]yttrium microspheres radioembolotherapy in desmoplastic small round cell tumor hepatic metastases. *J Clin Oncol* 2011; 29(11): e292-e294. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
218. Szekeres S, Lengyel Z, Derczy K, Weninger C, Schmidt E, Szabo Z et al. Comparing the differential diagnostic value of hybrid imaging techniques (SPECT/CT, PET/CT) in bone lesions. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2011; 14(Suppl A): A2. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
219. Taggart DR, Han M, Quach A, Groshen S, Ye W, Villablanca J et al. PET-18 FDG and  $^{123}\text{I}$ -MIBG scans are complementary in assessing response for relapsed neuroblastoma patients. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52(6): 732-733. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
220. Taggart DR, Han MM, Quach A, Groshen S, Ye W, Villablanca JG et al. Comparison of iodine-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan and [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate response after iodine-131 MIBG therapy for relapsed neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(32): 5343-5349. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
221. Tateishi U, Morita S, Taguri M, Shizukuishi K, Minamimoto R, Kawaguchi M et al. A meta-analysis of  $^{18}\text{F}$ -Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Ann Nucl Med* 2010; 24(7): 523-531. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
222. Tateishi U, Yamaguchi U, Seki K, Terauchi T, Arai Y, Hasegawa T. Glut-1 expression and enhanced glucose metabolism are associated with tumour grade in bone and soft tissue sarcomas: a prospective evaluation by [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(6): 683-691. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
223. Tian M, Zhang H, Endo K. Comparison of cell proliferation, protein, and glucose metabolism in musculoskeletal tumors in a PET study. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 807929. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

224. Tian M, Zhang H, Higuchi T, Oriuchi N, Endo K. Oncological diagnosis using  $^{11}\text{C}$ -choline-positron emission tomography in comparison with 2-deoxy-2- $^{18}\text{F}$  fluoro-D-glucose-positron emission tomography. *Mol Imaging Biol* 2004; 6(3): 172-179. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

225. Tian M, Zhang H, Oriuchi N, Higuchi T, Endo K. Comparison of  $^{11}\text{C}$ -choline PET and FDG PET for the differential diagnosis of malignant tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(8): 1064-1072. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

226. Tian R, Su M, Tian Y, Li F, Li L, Kuang A et al. Dual-time point PET/CT with F-18 FDG for the differentiation of malignant and benign bone lesions. *Skeletal Radiol* 2009; 38(5): 451-458. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

227. Tiernan JP, Klucinski A, Peel NF, Skinner PP. Ischiorectal fossa phosphaturic mesenchymal tumour excised using intra-operative endoanal ultrasonography. *Colorectal Dis* 2011; 13(8): e250-e251. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

228. Tolcher AW, Messersmith WA, Mikulski SM, Papadopoulos KP, Kwak EL, Gibbon DG et al. Phase I study of RO4929097, a gamma secretase inhibitor of notch signaling, in patients with refractory metastatic or locally advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2012; 30(19): 2348-2353. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

229. Tolcher AW, Mikulski SM, Messersmith WA, Kwak EL, Gibbon D, Boylan J et al. A phase I study of RO4929097, a novel gamma secretase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl): 2502. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)

230. Van de Luijngaarden ACM, De Rooy JWJ, Postema JWA, De Geus-Oei LF, Flucke UE, Schreuder HWB et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapy with FDG PET/CT and MRI in adult patients with Ewing's sarcoma (ES) and osteosarcoma (OS): beyond RECIST. *EJC Supplements* 2009; 7(2-3): 168. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)

231. Van Ginkel RJ, Hoekstra HJ, Pruim J, Nieweg OE, Molenaar WM, Paans AM et al. FDG-PET to evaluate response to hyperthermic isolated limb perfusion for locally advanced soft-tissue sarcoma. *J Nucl Med* 1996; 37(6): 984-990. – **Ausschlussgrund: E2** (keine PET, PET/CT oder Vergleich bzw. kein geeigneter Referenz- oder Indextest)

232. Van Ginkel RJ, Kole AC, Nieweg OE, Molenaar WM, Pruim J, Koops HS et al. L-[1-<sup>11</sup>C]-tyrosine PET to evaluate response to hyperthermic isolated limb perfusion for locally advanced soft-tissue sarcoma and skin cancer. *J Nucl Med* 1999; 40(2): 262-267. –

**Ausschlussgrund: E2** (keine PET, PET/CT oder Vergleich bzw. kein geeigneter Referenz- oder Indextest)

233. Vanderhoek M, Perlman SB, Jeraj R. Impact of the definition of peak standardized uptake value on quantification of treatment response. *J Nucl Med* 2012; 53(1): 4-11. –

**Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

234. Villano C, Pennacchioni C, Martini D, Valentini G, Panichelli P, Vesprini C et al. Paediatric power of [<sup>124</sup>I]mIBG: synthesis, biological evaluation and PET imaging in neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(Suppl 2): S293-S294. –

**Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)

235. Von Mehren M, Britten C, Lear K, Camidge DR, Wainberg ZA, Pieslor PC et al. Phase I, dose-escalation study of BIIB022 (anti-IGF-1R antibody) in advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl): 2612. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)

236. Vummidi DR, Kicska GA, Pipavath SP, Godwin JD, Knight G, Stern EJ et al.

Radiological spectrum of vascular tumors in the chest. *J Thorac Imaging* 2010; 25(2): W56. –

**Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)

237. Wagner AJ, Jayson GC, Gomez-Roca C, Zee YK, Morgan JA, Yan Y et al. A phase I study evaluating the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamic (PD) activity of the dual PI3K/mTor inhibitor GDC-0980 administered QW. *EJC Supplements* 2010; 8(7): 123-124. –

**Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)

238. Wagner AJ, Tibes R, Shapiro GI, Iyengar T, Demetri GD, Weiss GJ et al. A first-in-human phase I study to evaluate the PAN-PI3K inhibitor GDC-0941 administered QD or bid in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 8): viii163. –

**Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)

239. Wagner AJ, Von Hoff DH, LoRusso PM, Tibes R, Mazina KE, Ware JA et al. A first-in-human phase I study to evaluate the pan-PI3K inhibitor GDC-0941 administered QD or BID in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27(15 Suppl): 3501. –

**Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)

240. Walter F, Czernin J, Hall T, Allen-Auerbach M, Walter MA, Dunkelmann S et al. Is there a need for dedicated bone imaging in addition to <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging in pediatric sarcoma patients? *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34(2): 131-136. – **Ausschlussgrund: E4**

(Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

241. Wang CL, Neville AM, Wong TZ, Hall AH, Paulson EK, Bentley RC. Colonic schwannoma visualized on FDG PET/CT. Clin Nucl Med 2010; 35(3): 181-183. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
242. Watanabe H, Shinozaki T, Yanagawa T, Aoki J, Tokunaga M, Inoue T et al. Glucose metabolic analysis of musculoskeletal tumours using <sup>18</sup>fluorine-FDG PET as an aid to preoperative planning. J Bone Joint Surg Br 2000; 82(5): 760-767. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
243. Watanabe N, Taniguchi M, Takahashi T, Doai M, Funada H, Seto H et al. F-18 FDG-PET imaging in rectal leiomyoma. Clin Nucl Med 2010; 35(5): 374-375. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
244. Worsley DF, Wilson DC, Powe JE, Benard F. Impact of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography on oncologic patient management: first 2 years' experience at a single Canadian cancer center. Can Assoc Radiol J 2010; 61(1): 13-18. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
245. Xie JB, Chen JT, Song XH. Diagnosis value of <sup>18</sup>FDG-PET/CT and <sup>99m</sup>Tc-MDP bone scan in bone metastases of tumors: a meta-analysis. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 2011; 11(6): 655-660. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
246. Yamamoto Y, Kawaguchi Y, Kawase Y, Maeda Y, Nishiyama Y. A comparative study of F-18 FDG PET and <sup>201</sup>Tl scintigraphy for detection of primary malignant bone and soft-tissue tumors. Clin Nucl Med 2011; 36(4): 290-294. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
247. Yang HL, Liu T, Wang XM, Xu Y, Deng SM. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing <sup>18</sup>FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. Eur Radiol 2011; 21(12): 2604-2617. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
248. Yang TH, Lin JZ, Wang X, Lu JH, Chen Z. Preliminary study of feasibility of whole body diffusion weighted imaging in diagnosis of metastasis of tumor. Chin Med Sci J 2008; 23(3): 187-192. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
249. Yoon BS, Seong SJ, Park H. Rapid recurrence of uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential as leiomyosarcoma. Int J Gynaecol Obstet 2011; 113(3): 244-245. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

250. Young-In Lee F, Yu J, Chang SS, Fawwaz R, Parisien MV. Diagnostic value and limitations of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for cartilaginous tumors of bone. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A(12): 2677-2685. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

251. Zhang H, Tian M, Oriuchi N, Higuchi T, Watanabe H, Aoki J et al. <sup>11</sup>C-choline PET for the detection of bone and soft tissue tumours in comparison with FDG PET. *Nucl Med Commun* 2003; 24(3): 273-279. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

252. Zhang H, Yoshikawa K, Tamura K, Sagou K, Tian M, Suhara T et al. Carbon-11-methionine positron emission tomography imaging of chordoma. *Skeletal Radiol* 2004; 33(9): 524-530. – **Ausschlussgrund: E2** (keine PET, PET/CT oder Vergleich bzw. kein geeigneter Referenztest)

## B.2 – Liste der ausgeschlossenen Evidenzsynthesen mit Ausschlussgründen

1. Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias. PET in non-neurological clinical oncology: IPE-97/11 [Spanisch]. Madrid: AETS; 1997. URL: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-organizacion/fd-estructura-directiva/fd-subdireccion-general-evaluacion-fomento-investigacion/fd-centros-unidades/fd-agencia-evaluacion-tecnologias-sanitarias/fd-publicaciones-aets/11PEToncologia.pdf>. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine Evidenzsynthese von ausreichender Qualität / Dokumentation)
2. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. PET-CT: indications, systematic review and meta-analysis; IPE 04/41 [Spanisch]. Madrid: AETS; 2004. URL: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-organizacion/fd-estructura-directiva/fd-subdireccion-general-evaluacion-fomento-investigacion/fd-centros-unidades/fd-agencia-evaluacion-tecnologias-sanitarias/fd-publicaciones-aets/41PET-TAC.pdf>. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine Evidenzsynthese von ausreichender Qualität / Dokumentation)
3. Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, Cobben DCP, Van der Graaf WTA, Vaalburg W et al. The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas: a systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev 2004; 30(1): 83-101. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine Evidenzsynthese von ausreichender Qualität / Dokumentation)
4. Bourguet P. Standards, options and recommendations 2002 for the use of positron emission tomography with [<sup>18</sup>F]-FDG (PET-FDG in cancerology (integral connection) [Französisch]. Bull Cancer (Paris) 2003; 90(Spec no): S5-S17. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine Evidenzsynthese von ausreichender Qualität / Dokumentation)
5. 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.healthcareimprovementscotland.org/his/idoc.ashx?docid=6c5b129c-a6e9-43a8-b731-c59229d89cad&version=-1>. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
6. Cuerva Carvajal A, Villegas Portero R. Positron Emission Tomography combined with Magnetic Resonance (PET/RM). Sevilla: Andalusian Agency for Health Technology Assessment; 2006. URL: [http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/164/2006\\_AETSA\\_F6\\_PETRM.pdf](http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/164/2006_AETSA_F6_PETRM.pdf). – **Ausschlussgrund: E2** (Keine Prüfung der PET bzw. PET/CT oder kein geeigneter Referenztest)



7. Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment. Positron emissions tomography (PET) with 18-F-fluorodeoxyglucose (FDG): a literature review of evidence for clinical use in the fields of oncology, cardiology and neurology [Dänisch]. Kopenhagen: DACEHTA; 2001. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
8. 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 / Dokumentation)
9. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH et al. Recommendations on the use of <sup>18</sup>F-FDG PET in oncology. J Nucl Med 2008; 49(3): 480-508. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
10. Franzius C, Schober O. Assessment of therapy response by FDG PET in pediatric patients. Q J Nucl Med 2003; 47(1): 41-45. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine Evidenzsynthese von ausreichender Qualität / Dokumentation)
11. Franzius C, Schulte M, Hillmann A, Winkelmann W, Jürgens H, Bockisch A et al. Klinische Wertigkeit der Positronenemissionstomographie (PET) in der Diagnostik der Knochen- und Weichteiltumore: 3. Interdisziplinäre Konsensuskonferenz „PET in der Onkologie“; Ergebnisse der Arbeitsgruppe Knochen- und Weichteiltumore. Chirurg 2001; 72(9): 1071-1077. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
12. Haute Autorité de Santé. Combined positron emission tomography/computed tomography [Französisch] [online]. 05.2005 [Zugriff: 02.01.2012]. URL: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TEP\\_TDM\\_rap.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TEP_TDM_rap.pdf). – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
13. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of PET (positron emission tomography): a systematic review; ICES investigative report [online]. 05.2001. URL: [http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file\\_collection/Health\\_Technology\\_Assessment-PET\\_May-2001.pdf](http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/Health_Technology_Assessment-PET_May-2001.pdf). – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
14. 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)

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

[http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file\\_collection/ACF17B.pdf](http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/ACF17B.pdf). –

**Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

16. Ioannidis JP, Lau J. FDG-PET for the diagnosis and management of soft tissue sarcoma [online]. 05.04.2002 [Zugriff: 12.01.2012]. URL: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/technology-assessments-details.aspx?TAId=8>. –

**Ausschlussgrund: E4**

(Keine Evidenzsynthese von ausreichender Qualität / Dokumentation)

17. Ioannidis JPA, Lau J. <sup>18</sup>F-FDG PET for the diagnosis and grading of soft-tissue sarcoma: a meta-analysis. J Nucl Med 2003; 44(5): 717-724. –

**Ausschlussgrund: E5**

(Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen)

18. Medical Services Advisory Committee. PET for glioma and sarcoma (project record) [online]. In: CRD HTA Database. 23.12.2008 [Zugriff: 01.10.2010]. URL:

<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32008100343>. –

**Ausschlussgrund: E6** (Keine Vollpublikation verfügbar)

19. 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)

20. 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)

21. Morland B. Positron emission tomography (PET): diagnostic and clinical use [Norwegisch]. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2003. (SMM-rapport; Band 6/2003). URL: [ftp://ftp.nokc.no/SMM/SMM-Rapport\\_03-](ftp://ftp.nokc.no/SMM/SMM-Rapport_03-06_Positronemisjonstomografi%20(PET)%20%96_diagnostisk%20og%20klinisk%20nytteverdi.pdf)

[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 /

Dokumentation)

22. Müller A, Stratmann-Schöne D, Klose T, Leidl R. Ökonomische Evaluation der Positronen-Emissions-Tomographie: ein gesundheitsökonomischer HTA-Bericht [online]. 2001 [Zugriff: 02.01.2012]. URL: [http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta020\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta020_bericht_de.pdf). – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
23. Perez Lozano J, Briones Perez de la Blanca E. Positron emission tomography: research synthesis on effectiveness in specific indications; systematic review [Spanisch] [online]. 02.2000 [Zugriff: 01.10.2010]. URL: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA\\_P\\_2000\\_PET.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_P_2000_PET.pdf). – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
24. 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 / Dokumentation)
25. Reske SN, Bares R, Bull U, Guhlmann A, Moser E, Wannemacher MF. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. Nucl Med (Stuttg) 1996; 35(2): 42-52. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine Evidenzsynthese von ausreichender Qualität / Dokumentation)
26. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use: results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. Eur J Nucl Med 2001; 28(11): 1707-1723. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
27. Rodriguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Gomez Martinez MV, Carreras Delgado JL, Martin Moreno JM. Positron emission tomography (PET) with <sup>18</sup>F-DG on clinical oncology: IPE-01/30 [Spanisch]. Madrid: Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias; 2001. URL: [http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones\\_agencia/30PETOnco.pdf](http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/30PETOnco.pdf). – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
28. Shie P, Cardarelli R, Brandon D, Erdman W, Abdulrahim N. Meta-analysis: comparison of F-18 Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in patients with breast cancer. Clin Nucl Med 2008; 33(2): 97-101. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

29. 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)

30. Uno K, Inoue T, Ido T, Endo K, Kubo A, Kusakabe K et al. Evaluation of a utility of <sup>18</sup>F-fluoride ion PET as a systemic bony lesion search examination and comparison with bone scintigraphy [Japanisch]. Kaku Igaku 2009; 46(2): 103-106. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine Evidenzsynthese von ausreichender Qualität / Dokumentation)

**Anhang C – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens für das Krankheitsbild der Knochen- und Weichteiltumoren an den G-BA übersandt wurde**

1. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use: results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. Eur J Nucl Med 2001; 28(11): 1707-1723. – **Ausschlussgrund: E3** (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

**Anhang D – Beurteilung der Qualität von Evidenzsynthesen und Primärstudien**

**D.1 – Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach den Kriterien von Oxman und Guyatt [58,59]**

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)			

## D.2 – Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt [58,59]

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

Evidenzsynthesen	OG1	OG2	OG3	OG4	OG5	OG6	OG7	OG8	OG9	Gesamtpunkte
Ioannidis 2002 (AHRQ 2002)	+	+	+	?	-	?	-	?	+/-	<b>4</b>
Bastiaannet 2004	+	+	+	+	+	+	+	-	+	<b>3</b>
OG1 bis OG9: Qualitätskriterien nach Oxman und Guyatt; + = Kriterium erfüllt; - = Kriterium nicht erfüllt; +/- = Kriterium teilweise erfüllt; ? = unklar										

Ioannidis 2002 und Bastiaannet 2004 machten keine Angaben zu eventuellen Interessenkonflikten.

### D.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	Differentielle Verifikation vermieden?	6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Incorporation Bias?	7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Verblindung bei Interpretation der Testergebnisse?	10 und 11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Intention To Diagnose (ITD)- Analyse adäquat?	13 und 14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Ergebnisunabhängige Berichterstattung?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
<b>Gesamtbewertung des Verzerrungspotenzials</b>			hoch <input type="checkbox"/>	niedrig <input type="checkbox"/>	



#### D.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"/>	--
<b>Gesamtbewertung der Übertragbarkeit</b>		Die Übertragbarkeit wird als gegeben angesehen			<input type="checkbox"/>
		Es gibt Indizien für eine eingeschränkte Übertragbarkeit			<input type="checkbox"/>

**D.5 – Bewertung des Verzerrungspotenzials von prognostischen Primärstudien**

Item	Frage	ja	nein	unklar
	<b>Studienpopulation</b>			
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"/>
	<b>Nachbeobachtung / Patientenfluss</b>			
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? <sup>a</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Messung prognostischer Faktoren</b>			
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"/>
	<b>Messung der Endpunkte</b>			
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"/>
	<b>Statistische Analyse / Umgang mit Störgrößen (Confounder)</b>			
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"/>

<b>Item</b>	<b>Frage</b>	<b>ja</b>	<b>nein</b>	<b>unklar</b>
	<b>Sonstige Aspekte</b>			
16	Ergebnisunabhängige Berichterstattung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Gesamtbewertung des Verzerrungspotenzials</b>		hoch <input type="checkbox"/>	niedrig <input type="checkbox"/>	
a: Eine follow up-Rate $\geq 80$ % wird als adäquat betrachtet.				

### D.6 – Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse 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"/>	--
<b>Gesamtbewertung der Übertragbarkeit</b>		Die Übertragbarkeit wird als gegeben angesehen			<input type="checkbox"/>
		Es gibt Indizien für eine eingeschränkte Übertragbarkeit			<input type="checkbox"/>

**Anhang E – Autorenanfragen**

<b>Studie</b>	<b>Inhalt der Anfrage</b>	<b>Antwort eingegangen ja / nein</b>	<b>Inhalt der Antwort</b>
Feldman 2003	fehlende Patientendaten	ja	Referenztest war für alle Patienten histologische Beurteilung der Biopsie
Hawkins 2002	Studiendesign	nein	-
Hawkins 2005	Studiendesign	nein	-
Hawkins 2009	Studiendesign; fehlende Daten	nein	-
van Ginkel 1996	Studiendesign; Indextest	ja	Die Publikation würde alle Informationen enthalten
Schwarzbach 2005	Studienziel	nein	-
Völker 2007	diskrepante Angaben; Indextests	ja	Originaldaten aller Patienten, Informationen zur Auswertung der 3 verschiedenen Indextests
Schwarzbach 1999	Auswertung (Trennwert)	nein	-
Aoki 1999 und Aoki 2001	Überlappung der Patientenpopulationen zwischen den beiden Studien	ja	Bestätigung, dass alle Patienten der älteren Studie in der Nachfolge-Studie enthalten waren
Dimitrakopoulou- Strauss 2010	Angaben zur diagnostischen Güte	ja	Bestätigung, dass die Angaben zur diagnostischen Güte fehlerhaft sind; u. a. wurden die Sensitivität und die Spezifität mit dem PPV bzw. NPV vertauscht

## 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“ mit Stand 03/2009 oder 12/2011. Das aktuelle Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

### Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Brigitta Baumert <sup>5</sup>	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Jos Kleijnen <sup>5</sup>	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Marie Westwood <sup>5</sup>	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Robert Wolff <sup>5</sup>	nein	nein	nein	ja	nein	nein

### Externes Review

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Heribert Jürgens <sup>6</sup>	nein	ja	ja	ja	nein	nein

---

<sup>5</sup> Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 03/2009

<sup>6</sup> Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 12/2011

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

*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 pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>1</sup>, 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 pharmazeutischen 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 Einrichtung<sup>1</sup>, 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?

---

<sup>1</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

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 Interessenvertreter<sup>1</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

*Frage 4:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution<sup>2</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Institution<sup>2</sup>, 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?

---

<sup>1</sup> Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

<sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.