

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

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: D06-01K
Version: 1.0
Stand: 25.05.2012

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
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	xii
Abkürzungsverzeichnis	xiii
Kurzfassung	xvi
1 Hintergrund	1
1.1 Definition des Krankheitsbildes	2
1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast	2
1.3 Ursache der Erkrankung	4
1.4 Verlauf der Erkrankung	4
1.5 Klassifikation	5
1.6 Diagnostische Verfahren	6
1.7 Derzeit übliche therapeutische Verfahren	7
1.8 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Knochen- und Weichteiltumoren	8
2 Ziele der Untersuchung	10
3 Projektbearbeitung	12
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	12
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	13
4 Methoden	14
4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT	16
4.1.1 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Evidenzsynthesen	17
4.1.2 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien.....	17
4.1.2.1 Populationen	17
4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsinterventionen.....	17
4.1.2.3 Zielgrößen.....	18
4.1.2.4 Studientypen	18
4.1.2.5 Sonstige Studiencharakteristika.....	19
4.1.3 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Nutzenstudien“).....	19
4.2 Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT	19

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

4.5	Informationssynthese und -analyse	29
4.5.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	29
4.5.1.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse von (Primär-)Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens.....	30
4.5.1.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	30
4.5.1.3	Gegenüberstellung der Ergebnisse von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte („Ergänzungsrecherche“).....	31
4.5.1.4	Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche („Robustheitsprüfung“)	31
4.5.2	Meta-Analysen	31
4.5.2.1	Meta-Analysen für vergleichende Studien	31
4.5.2.2	Meta-Analysen für Diagnosestudien	32
4.5.3	Sensitivitätsanalysen	33
4.5.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	33
4.6	Änderungen der Methodik im Vergleich zum Berichtsplan.....	34
5	Ergebnisse.....	35
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	35
5.1.1	Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche	35
5.1.2	Weitere publizierte und nicht publizierte Studien.....	37
5.1.2.1	Evidenzsynthesen	37
5.1.2.2	Studienregister	37
5.1.2.3	Datenbanken der Leitlinienanbieter.....	37
5.1.2.4	Unterlagen des G-BA	37
5.1.2.5	Kongressbände.....	38
5.1.2.6	Zusätzliche Informationen zu potenziell relevanten Studien.....	38
5.1.2.7	Informationen aus der Anhörung.....	39
5.1.3	Resultierender Studienpool	39
5.1.3.1	Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens.....	39
5.1.3.2	Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	39
5.1.3.3	Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte	39
5.2	Teilziel 1: Ergebnisse zum patientenrelevanten Nutzen.....	43
5.3	Teilziel 2a: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei Primärdiagnostik	44
5.3.1	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage von Primärstudien.....	44
5.3.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien	44
5.3.1.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials.....	61

5.3.1.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	63
5.3.1.4	Ergebnisse zur diagnostischen Güte	65
5.4	Teilziel 2b: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Primärstaging	74
5.4.1	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage von Primärstudien.....	74
5.4.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien	74
5.4.1.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials.....	82
5.4.1.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	85
5.4.1.4	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte	86
5.5	Teilziel 2c: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Restaging.....	91
5.5.1	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage von Primärstudien.....	91
5.5.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien	91
5.5.1.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials.....	103
5.5.1.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	107
5.5.1.4	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte	108
5.6	Teilziel 2d: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei Rezidivdiagnostik	115
5.6.1	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage von Primärstudien.....	115
5.6.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien	115
5.6.1.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials.....	118
5.6.1.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	118
5.6.1.4	Ergebnisse zur diagnostischen Güte	119
5.7	Teilziel 2e: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei gemischten Indikationen.....	121
5.7.1	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage von Primärstudien.....	121
5.7.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien	121
5.7.1.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials.....	130

5.7.1.3	Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	131
5.7.1.4	Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	132
5.8	Zusammenfassung der Beleglage.....	137
6	Diskussion.....	142
6.1	Gesamtbewertung der Evidenzlage.....	142
6.2	Vergleich mit den Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bzw. PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren.....	143
6.3	Strahlenschutzüberlegungen.....	144
6.4	Allgemeine methodische Probleme.....	145
7	Fazit.....	146
8	Liste der eingeschlossenen Studien	147
9	Literatur	150
Anhang A	– Suchstrategien	161
A.1	– Primärstudien	161
A.2	– Evidenzsynthesen.....	172
Anhang B	– Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen	175
B.1	– Liste der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen	175
B.2	– Liste der ausgeschlossenen Evidenzsynthesen mit Ausschlussgründen.....	187
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	192
Anhang D	– Beurteilung der Qualität von Evidenzsynthesen und Primärstudien	193
D.1	– Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach den Kriterien von Oxman und Guyatt [58,59].....	193
D.2	– Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt	194
D.3	– Bewertung des Verzerrungspotenzials von diagnostischen Primärstudien auf Basis von QUADAS-Kriterien.....	195
D.4	– Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse von diagnostischen Primärstudien	196
D.5	– Bewertung des Verzerrungspotenzials von prognostischen Primärstudien	197
D.6	– Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse der prognostischen Primärstudien	199
Anhang E	– Autorenanfragen	200

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anwendung der FDG-PET bei Knochen- und Weichteiltumoren. Bewertung durch die 3. Interdisziplinäre Konsensuskonferenz Onko-PET III	9
Tabelle 2: Indikationen für den Einsatz der PET im Rahmen der Diagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren	11
Tabelle 3: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren.....	15
Tabelle 4: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden....	16
Tabelle 5: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT	19
Tabelle 6: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT	23
Tabelle 7: Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Ergänzungsrecherche).....	24
Tabelle 8: Suche in Kongressbänden	38
Tabelle 9: Studienpool zur diagnostischen und prognostischen Güte (chronologisch geordnet).....	42
Tabelle 10: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik	48
Tabelle 11: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik.....	51
Tabelle 12: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik..	55
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Primärstudien	63
Tabelle 14: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudien.....	64
Tabelle 15: Ergebnisse der Studien zur Primärdiagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren	66
Tabelle 16: Managementänderungen	73
Tabelle 17: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen diagnostischen Studie zum Primärstaging.....	75
Tabelle 18: Index- und Referenztest der eingeschlossenen diagnostischen Studie zum Primärstaging	75

Tabelle 19: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen diagnostischen Studie zum Primärstaging	76
Tabelle 20: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen prognostischen Studien zum Primärstaging	78
Tabelle 21: Index- und Referenztest der eingeschlossenen prognostischen Studien zum Primärstaging	79
Tabelle 22: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen prognostischen Studien zum Primärstaging	80
Tabelle 23: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen diagnostischen Primärstudie	82
Tabelle 24: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen prognostischen Primärstudien.....	84
Tabelle 25: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudie.....	85
Tabelle 26: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen prognostischen Primärstudien	85
Tabelle 27: Ergebnisse der diagnostischen Studie zum Primärstaging.....	87
Tabelle 28: Ergebnisse der prognostischen Studien zum Primärstaging	88
Tabelle 29: Managementänderungen	90
Tabelle 30: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging	94
Tabelle 31: Index- und Referenztest der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging.....	96
Tabelle 32: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging.....	98
Tabelle 33: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen prognostischen Studie zum Restaging.....	101
Tabelle 34: Index- und Referenztest der eingeschlossenen prognostischen Studie zum Restaging.....	101
Tabelle 35: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen prognostischen Studie zum Restaging.....	102
Tabelle 36: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen diagnostischen Primärstudien	104
Tabelle 37: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen prognostischen Primärstudie.....	106
Tabelle 38: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen diagnostischen Primärstudien.....	107

Tabelle 39: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen prognostischen Primärstudie	108
Tabelle 40: Ergebnisse der diagnostischen Studien zum Restaging von Knochen- und Weichteiltumoren	109
Tabelle 41: Ergebnisse der prognostischen Studie zum Restaging von Knochen- und Weichteiltumoren	112
Tabelle 42: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studie zur Rezidivdiagnostik	116
Tabelle 43: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studie zur Rezidivdiagnostik	116
Tabelle 44: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studie zur Rezidivdiagnostik	117
Tabelle 45: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Primärstudie	118
Tabelle 46: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudie.....	118
Tabelle 47: Ergebnisse der Studie zur Rezidivdiagnostik von Weichteiltumoren.....	120
Tabelle 48: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien.....	123
Tabelle 49: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien	125
Tabelle 50: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien	127
Tabelle 51: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Primärstudien	131
Tabelle 52: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudien.....	132
Tabelle 53: Ergebnisse der Studien zu Primär- und Rezidivdiagnostik gemischt	133
Tabelle 54: Managementänderungen	136
Tabelle 55: Studien mit direkten Vergleichen von PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren.....	138

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings	35
Abbildung 2: Überlappung der Patientenkollektive der Studien Aoki 1999, Aoki 2001, Aoki 2003, Watanabe 2000 und Suzuki 2004.....	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea
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
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
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-[¹⁸ F]Fluor-Deoxy-D-Glukose
FDG-PET	Positronenemissionstomographie, durchgeführt mit FDG
G	Grade (Differenzierungsgrad)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCT	Giant cell tumor, deutsch: Riesenzelltumor
G-I-N	Guidelines International Network
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
M	Metastasen
MET	[¹¹ 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)
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)
pN0	Keine nachweisbaren regionären Lymphknotenmetastasen
PNET	Primitiver neuroektodermaler Tumor
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
R0-Resektion	Im Resektionsrand ist histopathologisch kein Tumorgewebe nachweisbar
RCT	Randomised 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 (Einzelphotonenemissions-Computertomographie, Schnittbildverfahren der Nuklearmedizin)
STARD	Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies
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)
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 Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 16.02.2010. Eine Aktualisierung der Recherche ist für den Zeitraum nach Publikation des Vorberichts geplant. Darüber hinaus wurden die vom G-BA übermittelten Unterlagen, öffentlich zugängliche Studienregister, die im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan übermittelten Unterlagen sowie die Datenbanken von Leitlinienerstellern durchsucht. Daneben wurde in Kongressbänden recherchiert. Die Literaturverzeichnisse potenziell relevanter Evidenzsynthesen wurden ebenfalls durchsucht.

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

Ergebnisse

Patientenrelevanter Nutzen

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

Diagnostische und prognostische Güte

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

23 Primärstudien (27 Publikationen) entsprachen den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts (Primärdiagnostik [n = 10], Primärstaging [n = 3, davon 2 Prognose-Studien], Restaging [n = 6, davon 1 Prognose-Studie], Rezidivdiagnostik [n = 1], indikationsübergreifend [n = 5]; 2 Studien lieferten Daten zu 2 Indikationen).

Fast alle Primärstudien berichteten Daten zur diagnostischen Güte der PET, 3 Studien berichteten Daten zur diagnostischen Güte der PET/CT und 2 Studien berichteten Daten zur prognostischen Güte der PET. In allen diagnostischen PET- und PET/CT-Studien wurde der Tracer FDG (2-[¹⁸F]Fluor-Deoxy-D-Glukose) verwendet. In 1 Studie kam zudem der Tracer [¹¹C]-Cholin zum Einsatz. In 1 der beiden Prognose-Studien wurde der Tracer FDG, in der anderen der Tracer [¹¹C]-Methionin verwendet. Drei Studien wurden mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial, alle anderen 20 Studien mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet.

Direkte Vergleiche zwischen PET bzw. PET/CT und anderen diagnostischen Verfahren wurden in 4 der 23 Primärstudien berichtet. In keiner dieser 4 Studien wurde eine statistisch signifikant höhere diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT gegenüber einer Vergleichstechnologie berichtet. Die Ergebnisse aller 4 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 4 Studien mit direkten Vergleichen in den untersuchten Indikationen, Patientenpopulationen und / oder den Vergleichstechnologien unterscheiden.

Fazit

Der patientenrelevante Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren ist nicht belegt.

Zu der 2. Fragestellung des Berichts, der diagnostischen und prognostischen Güte, konnten insgesamt 23 Primärstudien (27 Publikationen) eingeschlossen werden. Direkte Vergleiche der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren wurden in 4 der 23 Primärstudien beschrieben. In keiner dieser 4 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 keine 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 von Knochen- und Weichteiltumoren bewerten zu können. Bisher konnten weder laufende noch abgeschlossene vergleichende Studien zum patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren 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 vom Knochengewebe ausgehen. Dabei gibt es Überschneidungen mit der Gruppe der Weichteiltumoren. Wie die Weichteiltumoren werden sie nach dem Ursprungsgewebe klassifiziert.

1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast

Abhängig von der Lokalisation und Ausdehnung können Tumoren von Weichteilen und Knochen über einen längeren Zeitraum unerkannt bleiben. Entsprechend können die ersten Symptome sehr unterschiedlich sein. Häufig führen Schmerzen oder Schwellungen zu einem

Arztkontakt. Seltener kann es auch zu Beeinträchtigungen von Nerven oder Blutgefäßen sowie zu pathologischen Frakturen kommen [3,4].

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 Osteosarkom.

In Europa beträgt die Inzidenz der Weichteilsarkome etwa 2 bis 4/100 000 pro Jahr. Dies entspricht etwa 1 % aller bösartigen Tumoren und etwa 8 % aller bösartigen Tumoren im Kindesalter [5,6]. Die Prävalenz in der Europäischen Union beträgt etwa 2,5 Fälle pro 10 000 Einwohner pro Jahr [7].

In Deutschland treten pro Jahr etwa 2500 neue Fälle mit Weichteilsarkomen auf [8]. Nach Daten, die für 2010 vorliegen, sind Weichteilsarkome für etwa 1 % aller jährlichen Krebstoten in Deutschland verantwortlich [9]. Die jährliche Mortalitätsrate liegt für Männer (1,06/100 000) höher als für Frauen (0,84/100 000) [10]. Die Mortalitätsrate steigt mit dem Alter und ist in der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen am höchsten (2,54/100 000 für Männer und 2,21/100 000 für Frauen) [10].

Knochtumoren 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 [11], wobei Ewingsarkome auch im Bindegewebe auftreten können. Im Erwachsenenalter sind Knochtumoren eher selten und treten meist bei über 40-Jährigen auf. Beispiele für Knochtumoren, die im Erwachsenenalter auftreten, sind Chondrosarkome und Chondrome.

In den Vereinigten Staaten wird für Knochtumoren nach Daten von 2000 bis 2003 eine Inzidenz von 0,9/100 000 pro Jahr angenommen [12]. Das US-amerikanische National Cancer Institute (NCI) erwartet für 2012 etwa 2900 neue Fälle und etwa 1400 Todesfälle durch primäre und sekundäre Knochtumoren [13].

In der Europäischen Union ist das Osteosarkom mit einer Inzidenz von 0,2 bis 3/100 000 pro Jahr der häufigste, primäre Knochtumor. Die Inzidenz in der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen liegt mit 0,8 bis 11/100 000 höher [14].

Die jährliche Mortalitätsrate für Knochtumoren in Deutschland liegt für Männer (0,48/100 000) höher als für Frauen (0,35/100 000) [10]. Die Mortalitätsrate steigt mit dem Alter und ist in der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen am höchsten (7,95/100 000 für Männer und 4,93/100 000 für Frauen) [10]. Überträgt man die genannten Daten des US-amerikanischen NCI auf die Bevölkerung Deutschlands, könnte man für 2012 etwa 700 neue Fälle und etwa 400 Todesfälle durch primäre und sekundäre Knochtumoren erwarten.

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 [15]. Strahlentherapie soll eine Rolle in der Entstehung von Weichteilsarkomen spielen und gilt darüber hinaus als Risikofaktor für Knochentumoren [15-19]. Allerdings werden strahleninduzierte Weichteiltumoren im Median erst 10 Jahre nach einer Strahlentherapie diagnostiziert [16,17]. Es wird angenommen, dass 2,5 bis 5 % aller Sarkome strahleninduziert sind [16]. Ein kleiner Anteil der Weichteil- und Knochentumoren ist auf genetische Ursachen wie das Li-Fraumeni-Syndrom zurückzuführen [18-20].

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 [21,22]. Einige gutartige Erkrankungen (wie die Paget-Krankheit des Knochens und gutartige Knochentumoren) sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Knochenkrebs verbunden [18].

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 [19]. Je nach Lokalisation können allerdings auch Funktionsbeeinträchtigungen (durch Nerven- oder Muskelbeteiligung) oder vergrößerte Lymphknoten (durch einen behinderten Lymphabfluss) auffallen [19,23]. Zum Zeitpunkt der Diagnose können Weichteiltumoren bereits in Lymphknoten oder andere Organe (häufig ist die Lunge betroffen) metastasiert sein [19].

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 [24].

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 [25]. 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 [26]. 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 % [27].

Für Tumoren von Knochen und Gelenken wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von 68 % beschrieben [25]. 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 [24].

1.5 Klassifikation

Histologisch lassen sich Tumoren von Knochen und Weichteilen nach der im Jahre 2002 erschienenen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) einteilen [28]. 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 [28].

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 [29]:

- 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 Knochentumoren 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 Knochentumoren werden wie folgt eingeteilt [30]:

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).

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-Ketten-Reaktion [31,32].

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 2010 vor der diagnostischen Biopsie den Einsatz von bildgebenden Verfahren [32]. 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 [32]. Zur Diagnostik bei Verdacht auf Osteosarkome sollte laut der ESMO 2010 ein Röntgenbild in 2 Ebenen angefertigt werden [31]. 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 [31].

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 [26].

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 [33-35].

1.7 Derzeit übliche therapeutische Verfahren

Die empfohlenen therapeutischen Verfahren sind abhängig von der Tumorart, dem Tumorstadium, der Tumorlokalisation 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 [31,32,36,37].

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 den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Weichteiltumoren des American College of Radiology (ACR) von 2009 [38] sowie der ESMO von 2010 [32] wird die PET bzw. PET/CT nicht empfohlen (Empfehlungsgrad 1 = usually not appropriate) bzw. nicht erwähnt.

In den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Knochentumoren des ACR von 2009 sowie der ESMO von 2010 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 des Therapieansprechens in der Evaluierungsphase sei und insbesondere bei Ewingsarkomen bezüglich des Therapieansprechens von zusätzlichem Wert sein könne [31], und die ACR erklärt, dass die PET bei der Diagnostik in Fällen mit unklarem Röntgenbefund hilfreich sein könnte [39].

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]

Indikation	Anwendung der FDG-PET
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

Erkrankung	Indikation			
	Primär- diagnostik	Primär- staging	Restaging ^a	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 Vorbericht 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 Vorbericht 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 Vorbericht 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.

Der vorliegende Vorbericht wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt.

Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

In der Tabelle 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.

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	Evidenzstufe I
		5. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte	
Surrogatzielgröße (Management-änderung)		4. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das therapeutische Denken des Behandelnden	Evidenzstufe II
		3. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das (differenzial-)diagnostische Denken („Nachtstwahrscheinlichkeit“)	
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR), prädiktive Werte	Phase 3: Diagnostische Genauigkeit bei nicht bekanntem Krankheitsstatus	2. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf Diskriminationsfähigkeit	Evidenzstufe III
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR)	Phase 2: Diagnostische Genauigkeit bei bekanntem Krankheitsstatus		
Analytische Sensitivität, Spezifität, Reproduzierbarkeit	Phase 1: Technische Voruntersuchungen	1. Stufe: Technische Auswirkungen	Evidenzstufe IV

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

angeschlossen [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

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

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

Um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der bildgebenden diagnostischen Technologien PET bzw. PET/CT für die Behandlung von Patienten mit 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 rezidiviertem Knochen- oder Weichteiltumor wurden eingeschlossen.

4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsinterventionen

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

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

Verschiedene (randomisierte) Vergleiche nach vorheriger Diagnostik mit der PET bzw. PET/CT (z. B. Randomisierung der diskordanten Ergebnisse der PET und CT) waren ebenfalls möglich [47].

4.1.2.3 Zielgrößen

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

- Mortalität
- Krankheitsfreies Überleben (oder ein vergleichbarer Endpunkt)
- Morbidität, z. B. unerwünschte Ereignisse durch 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 erlauben möglicherweise nicht randomisierte kontrollierte Interventionsstudien – wie oben skizziert – Hinweise auf die Ausgestaltung zukünftiger aussagekräftigerer Studien.

4.1.2.5 Sonstige Studiencharakteristika

Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

4.1.3 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Nutzenstudien“)

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

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

Einschlusskriterien für Primärstudien zur Evaluierung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens	
E1a	Patienten wie unter 4.1.2.1 beschrieben
E2a	Vergleich von 2 diagnostischen Strategien wie unter 4.1.2.2 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 ^a
a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des 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 Ergebnisgewinnung und Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz auf höchster Evidenzstufe sollte die Bewertung der diagnostischen Güte der PET und PET/CT primär auf Grundlage von Evidenzsynthesen erfolgen, sofern sichergestellt war, dass sie bestimmte Mindestanforderungen erfüllten. Sollte sich keine geeignete Evidenzsynthese zu

einer Fragestellung finden, so sollten die diagnostische und die prognostische Güte anhand von Primärstudien beurteilt werden. Waren die identifizierten Arbeiten nicht mehr aktuell (Suchzeitraum vor Februar 2009), wurde für den Zeitraum, den sie nicht abdeckten, relevante Primärliteratur recherchiert und im Bericht berücksichtigt (Ergänzungsrecherche).

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

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

4.2.1.1 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

Einschlusskriterien zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Evidenzsynthesen	
E1b	Patienten wie in Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben
E2b	Prüftechnologie: Vollring-PET bzw. -PET/CT, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben
E3b	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.2.1.3 beschrieben
E4b	Evidenzsynthesen aus prospektiv geplanten Querschnitt- oder Kohortenstudien wie in den Abschnitten 4.2.1.4 und 4.2.1.5 beschrieben
E5b	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E6b	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation 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)

Einschlusskriterien für Primärstudien zur Evaluierung der diagnostischen und prognostischen Güte	
E1c	Patienten wie in Abschnitt 4.1.2.1 beschrieben
E2c	Prüftechnologie: Vollring-PET bzw. -PET/CT, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben
E3c	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.2.1.3 beschrieben
E4c	Prospektiv geplante Querschnitt- oder Kohortenstudien wie in Abschnitt 4.2.1.4 beschrieben
E5c	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E6c	Vollpublikation verfügbar ^a
E7c	Durch Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nicht abgedeckt
a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des STARD-Statements [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 Suche nach Evidenzsynthesen erfolgte am 17.02.2010, die Suche nach Primärstudien wurde am 16.02.2010 durchgeführt.

4.3.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien und Evidenzsynthesen

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

4.3.2.1 Suche in potenziell relevanten Evidenzsynthesen

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

4.3.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

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

Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 01.07.2010 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 erfolgte eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen konnte. Relevante Informationen aus dieser Anhörung konnten in die Nutzenbewertung einfließen.

4.4 Informationsbewertung

Die Dokumentation und Bewertung der Studiencharakteristika und -ergebnisse der relevanten Publikationen erfolgte anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen und Evidenztabellen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter 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 Schätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden ebenfalls mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Außerdem wurde, sofern die dafür nötigen Anforderungen als erfüllt gelten konnten, für die Testgütekriterien eine Meta-Analyse anhand der Sensitivität und Spezifität in einer bivariaten Analyse durchgeführt [72,73]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgte über einen Maximum-Likelihood-Ansatz in einem generalisierten linearen gemischten Modell. In begründeten Ausnahmefällen sollten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Zusätzlich wurden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität zweidimensional grafisch dargestellt. Studien, in denen Technologien wie beispielsweise PET und MRT direkt verglichen wurden, wurden gekennzeichnet. Des Weiteren wurden die aus der bivariaten Meta-Analyse gewonnenen Schätzer für die Erwartungswerte als gepoolte Paare der Sensitivität und der Spezifität mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzregionen grafisch dargestellt.

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 eingestufteffekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen oder Schaden attestiert wird.

4.5.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies konnten direkte 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 in den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren vorlagen, 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 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.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

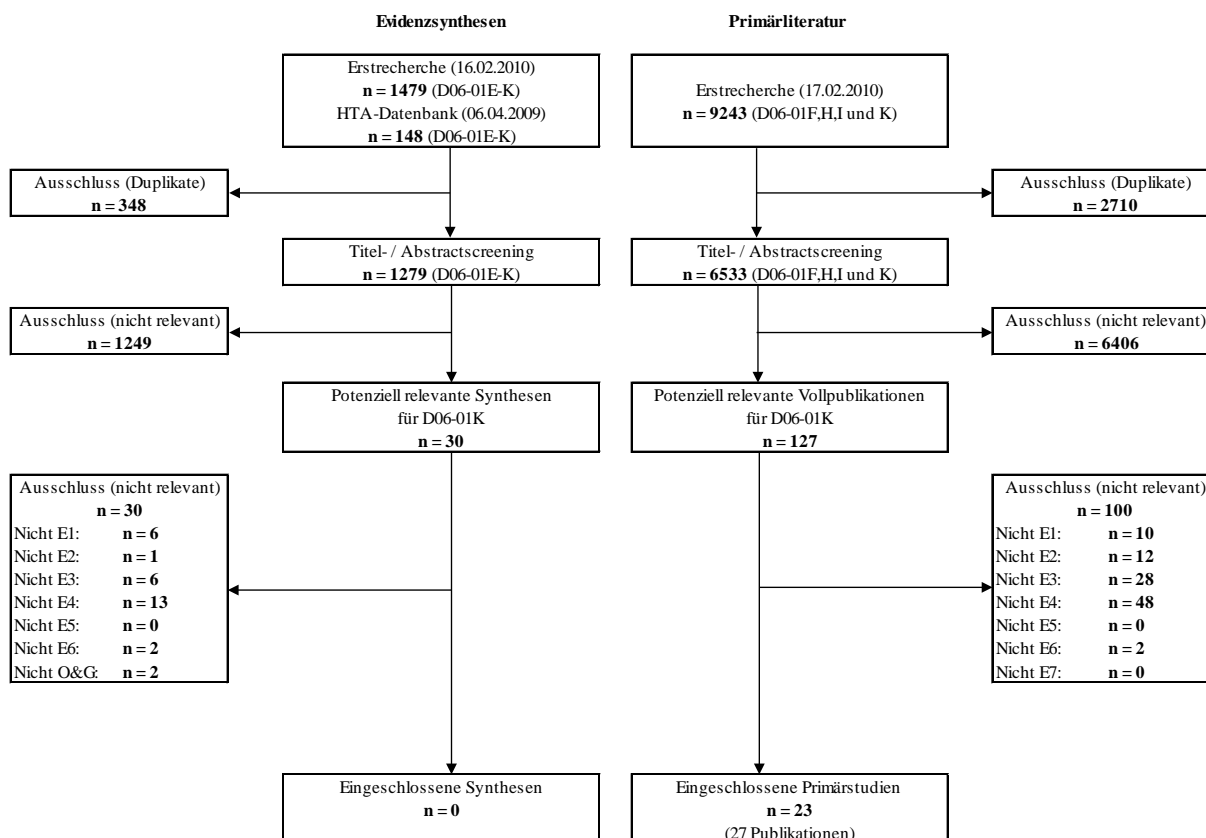


Abbildung 1: Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche

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 Primärrecherche wurden für die Krankheitsbilder malignes Melanom (D06-01F), Ösophaguskarzinom (D06-01H), Ovarialkarzinom (D06-01I) und Knochen- und Weichteiltumoren (D06-01K) insgesamt 9243 Referenzen identifiziert. Nach Ausschluss von 2710 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 6533 zu screenenden Treffern.

6406 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 127 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. 28 Treffer wurden aufgrund nicht erfüllter Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts ausgeschlossen und finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.2. Zwei weitere Treffer, die aufgrund der Bewertung nach Oxman und Guyatt [58,59] ausgeschlossen wurden, 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.

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 127 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 100 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 23 Primärstudien mit 27 Publikationen eingeschlossen werden. Aus der Recherche zur diagnostischen Güte wurden zu allen 4 Indikationen Studien eingeschlossen: zur Primärdiagnostik 10 Studien (13 Publikationen), zum Primärstaging und zur Rezidivdiagnostik je 1 Studie und zum Restaging 5 Studien (6 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 nach Primärdiagnostik und Rezidivdiagnostik zu unterscheiden. Aus der Recherche zur prognostischen Güte wurden zum Primärstaging 2 Studien eingeschlossen. Eine dieser beiden prognostischen Studien erfüllt gleichzeitig die Einschlusskriterien der Indikation Restaging. 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 30 potenziell relevante Evidenzsynthesen identifiziert. Deren Sichtung ergab keine weiteren relevanten Publikationen bzw. Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

5.1.2.2 Studienregister

Die Suche in den Studienregistern ergab keine Hinweise auf laufende oder abgeschlossene vergleichende Studien, die für die Fragestellung des vorliegenden Berichts relevant wären.

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, die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Suche in Kongressbänden

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

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

5.1.2.6 Zusätzliche Informationen zu potenziell relevanten Studien

Zu 10 Studien wurden 7 Autorenanfragen gestellt, um konkretere Informationen zu fehlenden Daten (Feldman 2003 [74]; Hawkins 2009 [75]), zum Studiendesign (Hawkins 2002, 2005, 2009 [75-77]; van Ginkel 1996 [78]), zum Indextest (van Ginkel 1996 [78]), zum Referenztest (Schwarzbach 2005 [79]), zum Studienziel (Schwarzbach 2005 [79]), zu diskrepanten Angaben zwischen Publikation und Appendix (Völker 2007 [80]), zur Auswertung (Schwarzbach 1999 [81]) sowie zu überlappenden Patientenpopulationen (Aoki 1999 [82] und Aoki 2001 [83]) zu erhalten. Zu 4 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 [74]). Die dritte Antwort enthielt alle notwendigen Daten zur Klärung der diskrepanten Angaben zwischen Publikation und Appendix (Völker 2007 [80]), die vierte Antwort bestätigte, dass die Patientenpopulation der früheren Publikation vollständig in der späteren Publikation enthalten war (Aoki 1999 [82] und Aoki 2001 [83]).

5.1.2.7 Informationen aus der Anhörung

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

5.1.3 Resultierender Studienpool

5.1.3.1 Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens

Die systematische Literaturrecherche ergab keine prospektive, vergleichende Studie für die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT 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 systematischen Literaturrecherche 23 Primärstudien mit 27 Publikationen (Tabelle 9). Zu allen 4 Indikationen konnten Primärstudien eingeschlossen werden: 10 Studien zur Primärdiagnostik, 3 Studien zum Primärstaging, 6 Studien zum Restaging sowie 1 Studie zur Rezidivdiagnostik. Eine diagnostische Studie lieferte separate Auswertungen sowohl für die Indikation Primärdiagnostik als auch für die Rezidivdiagnostik (Okazumi 2009 [84]). Weiterhin wurden 5 Studien eingeschlossen, welche die diagnostische Güte für die Detektion von Knochen- und / oder Weichteiltumoren bestimmt haben, ohne nach Primärdiagnostik und Rezidivdiagnostik zu unterscheiden. Eine prognostische Studie lieferte separate Auswertungen sowohl für die Indikation Primärstaging als auch für die Indikation Restaging (Zhang 2004 [85]).

Für die Indikation Primärdiagnostik wurden 10 Primärstudien mit 13 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 [82], Aoki 2001 [83], Aoki 2003 [86], Watanabe 2000 [87] sowie Suzuki 2004 [88]. 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 Untersuchungszeitraum 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.

Für die Indikation Restaging wurden 6 Studien mit 7 Publikationen eingeschlossen. Fünfzehn Patienten aus Benz 2009 [89] (56 Patienten) waren laut Angabe der Autoren auch Teil der Studienpopulation von Evilevitch 2008 [90] (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.

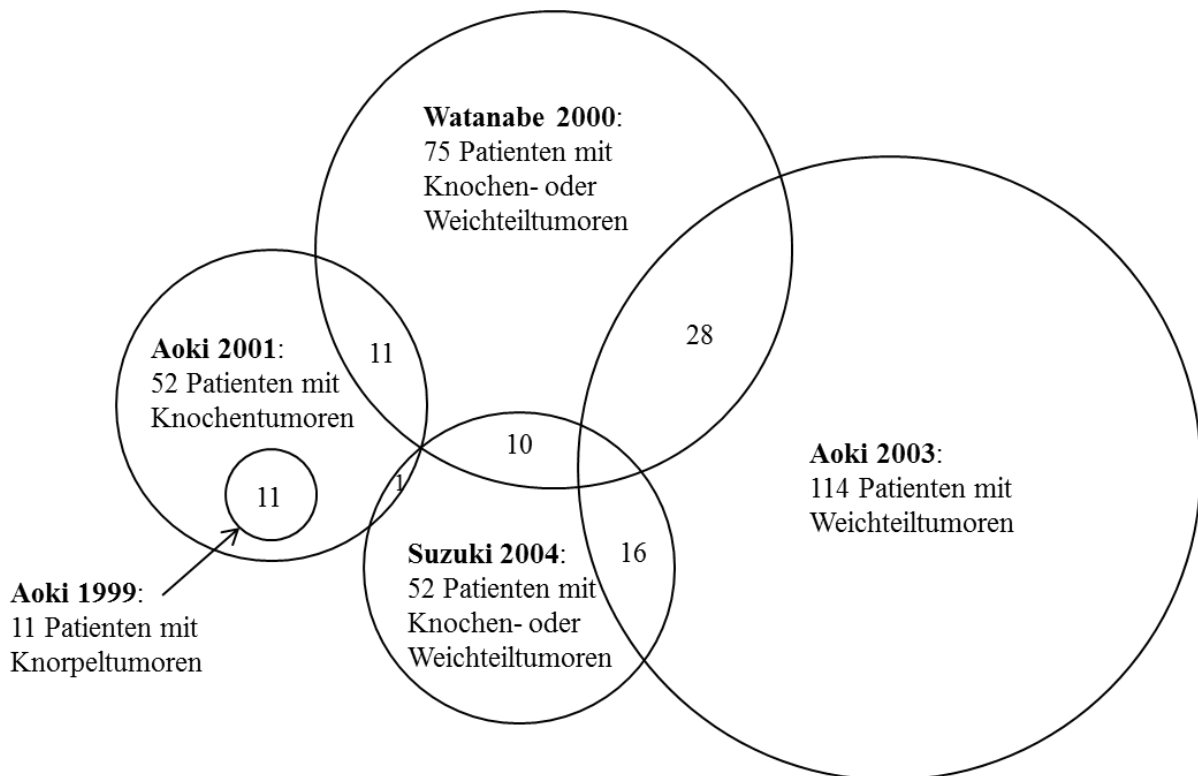


Abbildung 2: Überlappung der Patientenkollektive der Studien Aoki 1999, Aoki 2001, Aoki 2003, Watanabe 2000 und Suzuki 2004. Watanabe 2000 und Suzuki 2004 wurden im vorliegenden Bericht als weitere Publikationen der Studie Aoki 2003 betrachtet; nur die Daten von Aoki 2001 und Aoki 2003 wurden extrahiert.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

Tabelle 9: Studienpool zur diagnostischen und prognostischen Güte (chronologisch geordnet)

#	Studie	Zugeordnete Publikation(en)	Ref
Primärdiagnostik			
1	Schulte 2000	Schulte M et al. J Nucl Med 2000; 41(10): 1695-1701.	[91]
2	Schwarzbach 2000	Schwarzbach MH et al. Ann Surg 2000; 231(3): 380-386.	[92]
3	Aoki 2001	Aoki J et al. Radiology 2001; 219(3): 774-777.	[83]
		Aoki J et al. J Comput Assist Tomogr 1999; 23(4): 603-608.	[82]
4	Wu 2001	Wu H et al. Eur J Nucl Med 2001; 28(6): 704-710.	[93]
5	Aoki 2003	Aoki J et al. Skeletal Radiol 2003; 32(3): 133-138.	[86]
		Watanabe H et al. Eur J Nucl Med 2000; 27(10): 1509-1517.	[87]
		Suzuki H et al. J Shoulder Elbow Surg 2004; 13(6): 635-647.	[88]
6	Yanagawa 2003	Yanagawa T et al. J Comput Assist Tomogr 2003; 27(2): 175-182.	[94]
7	Feldman 2005	Feldman F et al. Skeletal Radiol 2005; 34(7): 367-374.	[95]
8	Strobel 2008	Strobel K et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35(11): 2000-2008.	[96]
9	Yoshida 2008	Yoshida Y et al. J Nucl Med 2008; 49(5): 708-712.	[97]
10	Okazumi 2009	Okazumi S et al. Hell J Nucl Med 2009; 12(3): 223-228, 307.	[84]
Primärstaging			
11	Völker 2007	Völker T et al. J Clin Oncol 2007; 25(34): 5435-5441.	[80]
12	Zhang 2004	Zhang H et al. Clin Cancer Res 2004; 10(5): 1764-1772.	[85]
13	Schwarzbach 2005	Schwarzbach MHM et al. Ann Surg 2005; 241(2): 286-294.	[79]
Restaging			
14	Schulte 1999a	Schulte M et al. J Nucl Med 1999; 40(10): 1637-1643.	[98]
15	Nair 2000	Nair N et al. Clin Positron Imaging 2000; 3(2): 79-83.	[99]
12	Zhang 2004	Zhang H et al. Clin Cancer Res 2004; 10(5): 1764-1772.	[85]
16	Ye 2008	Ye Z et al. Ann Nucl Med 2008; 22(6): 475-480.	[100]
17	Benz 2009	Benz MR et al. Clin Cancer Res 2009; 15(8): 2856-2863.	[89]
		Evilevitch V et al. Clin Cancer Res 2008; 14(3): 715-720.	[90]
18	Cheon 2009	Cheon GJ et al. J Nucl Med 2009; 50(9): 1435-1440.	[101]
Rezidiverkennung			
10	Okazumi 2009	Okazumi S et al. Hell J Nucl Med 2009; 12(3): 223-228, 307.	[84]
Primär- und Rezidivdiagnostik, gemischt			
19	Griffeth 1992	Griffeth LK et al. Radiology 1992; 182(1): 185-194.	[102]
20	Schulte 1999b	Schulte M et al. Eur J Nucl Med 1999; 26(6): 599-605.	[103]
21	Dimitrakopoulou-Strauss 2001	Dimitrakopoulou-Strauss A et al. J Nucl Med 2001; 42(5): 713-720.	[104]
22	Dimitrakopoulou-Strauss 2002	Dimitrakopoulou-Strauss A et al. J Nucl Med 2002; 43(4): 510-518.	[105]
23	Feldman 2003	Feldman F et al. Skeletal Radiol 2003; 32(4): 201-208.	[74]

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 die Suche in Studienregistern und Kongressbänden lieferte keine Hinweise auf aktuell laufende, kontrollierte Studien in diesem Krankheitsbild.

5.3 Teilziel 2a: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei Primärdiagnostik

5.3.1 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage von Primärstudien

5.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien

Im Rahmen der Ergänzungsrecherche entsprachen 10 prospektiv geplante diagnostische Kohortenstudien mit insgesamt 669 Patienten den Einschlusskriterien für die Fragestellung der Primärdiagnostik bei Knochen- und Weichteiltumoren (Tabelle 10). Es fand sich keine Primärstudie zur prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT. Die Studie **Okazumi 2009** [84] 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, 4 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** [83] 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 [82] sind Teil der Studienpopulation mit Knochentumoren von Aoki 2001 [83] (Publikationen mit überlappenden Patientenkollektiven sind der Tabelle 9 sowie im Abschnitt 5.1.3.3 genauer beschrieben); die Daten von Aoki 1999 werden daher nicht dargestellt.

Die Studie **Feldman 2005** [95] 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** [91] schloss 202 Patienten, bei denen basierend auf den Ergebnissen konventioneller Röntgenbilder der Verdacht auf einen primären Knochentumor 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** [96] 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** [93] 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 181 Patienten wurden zu Weichteiltumoren allgemein, 1 weitere Studie mit 84 Patientinnen wurde zur Subgruppe der Tumoren der glatten Gebärmuttermuskulatur durchgeführt.

Die Studie **Aoki 2003** [86] 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 [87] und Suzuki 2004 [88] 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 9); die Daten von Watanabe 2000 und Suzuki 2004 werden daher nicht dargestellt.

Die Studie **Okazumi 2009** [84] 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 [106]. 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** [92] 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 [107] 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 **Yoshida 2008** [97] 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, die sich auf eine Subgruppe der Weichteiltumoren beschränkt, und zudem die einzige Studie 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.

Knochen- und Weichteiltumoren

Die Studie **Yanagawa 2003** [94] 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 [¹¹C]-Cholin-PET zwischen bös- und gutartigen Knochen- und Weichteiltumoren unterschieden werden kann. Als Referenztest wurden für alle Patienten histologische Befunde verwendet.

Tabelle 10: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik

Studie	Studiendesign	Studienziel ^a	Zielkriterium	Evidenzstufe ^b	Verzerrungspotenzial
Knochentumoren					
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	hoch
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 10: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Studienziel ^a	Zielkriterium	Evidenzstufe ^b	Verzerrungspotenzial
Weichteiltumoren					
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.	I Ib	hoch
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.	I Ib	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.	I Ib	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.	I Ib	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Studienziel ^a	Zielkriterium	Evidenzstufe ^b	Verzerrungspotenzial
Knochen- und Weichteiltumoren, gemischt					
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 [¹¹ C]-Cholin-PET zwischen gut- und bösartigen Knochen- und Weichteiltumoren unterscheiden kann.	Diagnostische Güte von [¹¹ C]-Cholin-PET und FDG-PET zur Unterscheidung von gut- und bösartigen Knochen- und Weichteiltumoren.	I Ib	hoch
<p>a: Studienziel gemäß der Formulierung der Autoren. b: Entspricht der Evidenzstufe des G-BA.</p> <p>CT = Computertomographie; FDG = 2-[¹⁸F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positronenemissionstomographie; USA = Vereinigte Staaten von Amerika</p>					

Tabelle 11: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik

Studie	Indextest/s	Referenztest
Knochentumoren		
Aoki 2001	<p>PET (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 durch einen der Autoren.</p>	Histologische Ergebnisse nach Biopsie oder Operation.
Feldman 2005	<p>PET (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.</p> <p>Bestimmung des SUV im Gewebe in Abhängigkeit zur injizierten Dosis und dem Körpergewicht des Patienten.</p> <p>Keine Angaben zu den Befundern oder zur Entscheidungsfindung.</p>	Histologische Ergebnisse nach Operation. Für die 3 nicht operierten Patienten wurden die Ergebnisse der Nachbeobachtung verwendet.
Schulte 2000	<p>PET (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.</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>	Histologische Ergebnisse nach Biopsie. Klassifikation der Sarkome und gutartigen Tumoren nach Enneking, 1990.
Strobel 2008	<p>PET/CT (Discovery LS oder Discovery STE, GE Healthcare, USA)</p> <p>PET- und CT-Aufnahmen wurden getrennt voneinander aufgenommen (erst erfolgte die CT-Aufnahme, anschließend die PET-Aufnahme).</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>Konventionelles Röntgen: keine weiteren Angaben.</p> <p>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.</p>	Histologische Ergebnisse nach Biopsie oder Operation durch 1 Pathologen nach WHO-Klassifikation. In 4 Fällen klinische Nachbeobachtung (einschließlich Bildgebung) über mindestens 12 Monate.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Fortsetzung)

Studie	Indextest/s	Referenztest
Knochentumoren		
Wu 2001	<p>PET (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 $SUV_{60\text{ min}}/SUV_{30\text{ min}}$ für SUVmean und SUVmax bestimmt. Schließlich wurde die metabolische FDG-Rate MRFDG bestimmt ($MRFDG = ki \times \text{Plasma-Glukose}$). 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.
Weichteiltumoren		
Aoki 2003	<p>PET (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>PET (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 11: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Fortsetzung)

Studie	Indextest/s	Referenztest
Weichteiltumoren		
Schwarzbach 2000	<p>PET (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>	<p>Histologische Ergebnisse nach Biopsie oder Operation. Auswertung durch einen Pathologen nach UICC- und WHO-Klassifikation.</p>
Yoshida 2008	<p>PET (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>MRT (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>Gemeinsame Auswertung basierend auf MRT- und PET-Bewertung (Punktzahl 0-1: gutartig; 2-3: grenzwertig; 4-5: wahrscheinlich bösartig; 6: bösartig)</p>	<p>Histologische Ergebnisse der operativ entfernten Tumoren durch 1 Pathologen nach WHO-Klassifikation.</p>
Knochen- und Weichteiltumoren, gemischt		
Yanagawa 2003	<p>PET (SET 2400W, Shimazu Co., Kyoto, Japan) 5 Minuten nach i. v.-Injektion von ca. 79 MBq/kg [¹¹C]-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-Aufnahme jeder Läsion durch 1 Nuklearmediziner unter Zuhilfenahme von CT- und MRT-Aufnahmen.</p>	<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>

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Fortsetzung)

BGO = Bismutgermanat; CT = Computertomographie; FD = fraktale Dimension; FDG = 2-[¹⁸F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; 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 = Milliamperesekunde; MBq = Megabequerel; mCi = Millicurie; MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positronenemissionstomographie; s = Sekunde; SUV = standardised 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)

Tabelle 12: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW; Median; Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
Knochentumoren					
Aoki 2001	52 mit Knochenläsionen.	52 (28/24)	35,9; k. A.; 12–83	<u>Histologie:</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 ^a ; 46; 12–85 ^b	<u>Histologie:</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>Histologie:</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 12: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Fortsetzung)

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW; Median; Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
Knochentumoren					
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 Knochentumor.	50 (29/21)	36,9; k. A.; 11–72	<u>Histologie:</u> 33 bösartig: 7 Osteosarkome, 4 Ewingsarkome, 4 Chondrosarkome, 3 Leiomyosarkome, 6 maligne Lymphome, 3 Metastasen, 1 Melanom, 1 Chordom, 1 malignes Hämangioendothelium, 1 eosinophiles Granulom, 1 MPNST, 1 neuroendokriner Tumor; 17 gutartig: 1 phosphaturischer mesenchymaler Tumor, 1 Osteochondrom, 1 Chondroblastom, 1 aneurysmatische Knochenzyste, 1 Hämangiom, 1 Enchondrom, 4 fibröse Dysplasien, 2 Osteomyelitis, 1 Insertionstendinopathie, 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 12: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Fortsetzung)

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW; Median; Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
Knochentumoren					
Wu 2001	40 mit klinischem bzw. radiologischem Verdacht einer Raumforderung im Knochen.	40 (29/11)	35,8; k. A.; 12–70	<u>Histologie:</u> 21 bösartig: 6 Osteosarkome, 6 Ewing-sarkome, 2 Plasmazytome, 3 bösartige GCT, 1 MFH, 1 malignes Hämangioendothelium, 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.
Weichteiltumoren					
Aoki 2003	114 mit Raumforderungen des Weichteilgewebes.	114 (47/67)	48,5; k. A.; 12–83	<u>Histologie:</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 Epithelium, 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 12: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Fortsetzung)

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW; Median; Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
Weichteiltumoren					
Okazumi 2009	46 ^c mit Verdacht auf einen primären Weichteiltumor.	k. A.	k. A.	<u>Histologie:</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^d:</u> 69 Extremitäten, 40 Abdomen, 8 Brustraum. <u>Tumorgrad der Knochensarkome:</u> k. A.	Keine Chemotherapie.
Schwarzbach 2000	22 ^e mit Verdacht auf einen primären Weichteiltumor.	50 (26/24)	k. A.; 54 ^f ; 16–78 ^e	<u>Histologie:</u> 11 bösartig: 7 Liposarkome, 2 Leiomyosarkome, 1 Synovialsarkom, 1 Fibrosarkom; 8 gutartig: 2 Lipome, 1 Leiomyom, 1 Ganglion, 1 Neuroepithelium, 1 Ganglioneurom, 1 Hämangioendothelium, 1 Entzündung. <u>Lokalisation^f:</u> 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.

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien zur Primärdiagnostik (Fortsetzung)

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW; Median; Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
Weichteiltumoren					
Yoshida 2008	84 mit Verdacht auf ein Sarkom der glatten Gebärmuttermuskulatur.	70 ^g (0/70)	50,4 ^{a, h} ; k. A.; 28–77 ^h	<u>Histologie</u> ^h : 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 bösartige Tumoren der glatten Gebärmuttermuskulatur</u> : k. A.	k. A.
Knochen- und Weichteiltumoren, gemischt					
Yanagawa 2003	31 mit muskuloskeletalen Tumoren und tumorartigen Läsionen.	31 (19/12) ⁱ	45,1 ^a ; 47,0 ^a ; 11–83	33 Läsionen: 10 Knochentumoren, 23 Weichteiltumoren <u>Histologie</u> : 13 bösartig: 3 MFH; 2 metastatische Knochentumoren; 5 Osteosarkome; 1 Synovialsarkom; 2 Liposarkome; 20 gutartig: 1 SAPHO; 3 Schwannome ^j ; 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. <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. <u>Tumorgrad der 13 Knochen- und Weichteilsarkome</u> : k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 12: 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, davon 28 zur Bestimmung der diagnostischen Güte der Rezidiverkennung. Für 3 der 22 Patienten, die zur Primärdiagnostik eingeschlossen wurden, lag keine Diagnose des Index- (n = 2) oder Referenztests (n = 1) vor.

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: 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.

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

GCT = giant cell tumor (deutsch: Riesenzelltumor); k. A. = keine Angabe(n); m = männlich; MHF = malignes fibröses Histiocytom; MPNST = maligner peripherer Nervenscheidentumor; MW = Mittelwert; n = Anzahl; NOF = nicht-ossifizierendes Fibrom; SAPHO = Synovitis-Akne-Pustulosis-Hyperostosis-Osteitis-Syndrom; w = weiblich

5.3.1.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials

Neun der 10 eingeschlossenen Studien wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Die methodischen Charakteristika dieser Studien werden in Tabelle 13 zusammenfassend dargestellt.

Knochentumoren

Vier der 5 Studien zu Knochentumoren wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet: **Aoki 2001**, **Feldman 2005**, **Strobel 2008** und **Wu 2001**. Bei allen 4 Studien fehlten 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. Bei **Feldman 2005** fehlen 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 **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 retrospektiv anhand von ROC-Analysen bestimmt wurden, die teilweise nicht in der Publikation veröffentlicht worden sind.

Eine der 5 Studien zu Knochentumoren wurde mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet: **Schulte 2000**. Für alle Patienten lagen Ergebnisse eines angemessenen Referenztests vor. Es bleibt allerdings 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

Alle 4 Studien zu Weichteiltumoren wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Bei 3 der 4 Studien fehlten 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 (**Aoki 2003**, **Okazumi 2009**, **Schwarzbach 2000**). Im Folgenden werden weitere wesentliche Hinweise auf ein Verzerrungspotenzial pro Studie angegeben.

In **Aoki 2003** wurden 5 verschiedene Trennwerte für den Indextest zur Berechnung der diagnostischen Güte verwendet, 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.

In **Schwarzbach 2000** wurde der Trennwert für den Indextest nicht angegeben, sodass unklar blieb, ob dieser prospektiv festgelegt worden war. Bei **Okazumi 2009** erfolgte die Auswertung der verschiedenen PET-Parameter und deren Kombination mithilfe einer Diskriminanzanalyse in Abhängigkeit der Studiendaten, also ergebnisgesteuert.

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.

Knochen- und Weichteiltumoren

In **Yanagawa 2003** wurde nicht berichtet, 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. Zudem wurden die verwendeten Trennwerte für FDG- und [¹¹C]-Cholin-PET retrospektiv anhand von ROC-Analysen bestimmt, die nicht in der Publikation veröffentlicht wurden. Schließlich blieb unklar, ob Patienten nachträglich ausgeschlossen wurden. Daher wurde das Verzerrungspotenzial dieser Studie insgesamt als hoch eingestuft.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Primärstudien

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Knochentumoren											
Aoki 2001	+	?	+	+	+	+	?	+	+	?	hoch
Feldman 2005	+	?	+	+	-	?	?	+	+	?	hoch
Schulte 2000	+	+	+	+	+	+	?	+	?	+	niedrig
Strobel 2008	+	?	+	+	- ^a	?	?	+	+	?	hoch
Wu 2001	+	?	+	+	+	+	?	-	-	?	hoch
Weichteiltumoren											
Aoki 2003	+	?	+	+	+	+	?	+	+	?	hoch
Okazumi 2009	+	?	+	+	+	+	?	+	-	?	hoch
Schwarzbach 2000	+	?	+	+	+	+	?	-	?	?	hoch
Yoshida 2008	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	hoch
Knochen- und Weichteiltumoren, gemischt											
Yanagawa 2003	+	?	+	+	+	+	?	?	+/- ^b	?	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: „+“ bezüglich der visuellen Beurteilung; „-“ bezüglich der SUV-Auswertung, da der Trennwert für den SUV retrospektiv anhand von ROC-Analysen bestimmt wurde, die nicht in der Publikation veröffentlicht wurden.</p> <p>+ = Kriterium erfüllt; - = Kriterium nicht erfüllt; ? = unklar</p>											

5.3.1.3 Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Für 3 der eingeschlossenen Studien fanden sich keine Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, bei den anderen 7 Studien gab es verschiedene Anhaltspunkte für eine eingeschränkte Übertragbarkeit (siehe Tabelle 14).

Knochentumoren

In den Studien **Aoki 2001** und **Feldman 2005** fanden sich keine Hinweise 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) einen großen Zeitaufwand sowie überdurchschnittlich viel Erfahrung erfordert (sowohl bei der Durchführung als auch der Auswertung der dynamischen PET).

Weichteiltumoren

In der Studie **Aoki 2003** fanden sich keine Hinweise auf eine eingeschränkte Übertragbarkeit.

Die Übertragbarkeit der Studie **Okazumi 2009** könnte dadurch vermindert sein, dass die Auswertung des Indextests (dynamische PET) einen großen Zeitaufwand sowie überdurchschnittlich viel Erfahrung erfordert (sowohl bei der Durchführung als auch der Auswertung der dynamischen PET). 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. Weiterhin fehlte sowohl in **Okazumi 2009** als auch in **Schwarzbach 2000** die Angabe des Trennwerts für die Parameter des Indextests, sodass eine Replikation der Studienergebnisse erschwert ist.

Die Übertragbarkeit von **Yoshida 2008** 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 14: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudien

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Knochentumoren								
Aoki 2001	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Feldman 2005	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Schulte 2000	-	-	-	+	-	-	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
Strobel 2008	-	-	-	+	-	-	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
Wu 2001	-	-	-	-	-	+	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
Weichteiltumoren								
Aoki 2003	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Okazumi 2009	-	?	-	-	-	+	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
Schwarzbach 2000	-	?	-	+	-	-	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
Yoshida 2008	-	-	-	+	-	-	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
Knochen- und Weichteiltumoren, gemischt								
Yanagawa 2003	-	-	-	-	-	+	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
+ = konkrete Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit liegen vor; - = keine Anhaltspunkte für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden); ? = unklar								

5.3.1.4 Ergebnisse zur diagnostischen Güte

In Tabelle 15 sind die Ergebnisse zur diagnostischen Güte der eingeschlossenen Primärstudien dargestellt. Neben den jeweiligen Schätzern sind auch die Konfidenzintervalle angegeben.

Tabelle 15: Ergebnisse der Studien zur Primärdiagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren

Studie	n,N	Indextest	Trennwert	Referenztest	Trennwert	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [% (95 %-KI)] ^{a,b}	Spezifität [% (95 %-KI)] ^{a,b}
Knochentumoren											
Aoki 2001	52,52	FDG-PET	SUVpeak $\geq 2,0$ (+)	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	SUVmax $> 2,0$ (+)	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 ^a	8	29	58 ^a	93,0 (86,8–96,9)	66,7 (55,7–76,4)
Strobel 2008	50,50	FDG-PET	SUVmax $\geq 2,5$ (+)	Histologische Ergebnisse und Nachbeobachtung	k. A.	28 ^a	5 ^a	11 ^a	6 ^a	84,8 (68,1–94,9)	35,3 (14,2–61,7)
		Röntgen	Lodwick-Kriterien			28 ^a	5 ^a	6 ^a	11 ^a	84,8 (68,1–94,9)	64,7 (38,3–85,8)
		FDG-PET/CT ^c	SUVmax $\geq 2,5$ (+) und Lodwick-Kriterien ^d			30 ^a	3 ^a	4 ^a	13 ^a	90,9 (75,7–98,1)	76,5 (50,1–93,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse der Studien zur Primärdiagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren (Fortsetzung)

Studie	n/N	Indextest	Trennwert	Referenztest	Trennwert	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [% (95 %-KI)] ^{a, b}	Spezifität [% (95 %-KI)] ^{a, b}
Knochentumoren											
Wu 2001	40,37 ^e	FDG-PET	SUVmean $\geq 1,8$ (+)	Histologische Ergebnisse	k. A.	17 ^a	3 ^a	3 ^a	14 ^a	85,0 (62,1–96,8)	82,4 (56,6–96,2)
	40,33 ^e		SUVmax $\geq 3,0$ (+)			15 ^a	3 ^a	3 ^a	12 ^a	83,3 ^{a,f} (58,6–96,4)	80,0 (51,9–95,7)
	40,31 ^e		SUVmean 60/30 min $\geq 1,1$ (+)			15 ^a	1 ^a	6 ^a	9 ^a	93,8 (69,8–99,8)	60,0 (32,3–83,7)
	40,31 ^e		SUVmax 60/30 min $\geq 1,14$ (+)			14 ^a	2 ^a	6 ^a	9 ^a	87,5 (61,7–98,4)	60,0 (32,3–83,7)
	40,31 ^{e,g}		SUVmean $\geq 1,8$ (+) und SUVmean 60/30 min $\geq 1,1$ (+)			13 ^a	3 ^a	1 ^a	14 ^a	81,3 (54,4–96,0)	93,3 (68,1–99,8)
	40,35 ^e		T/M $\geq 3,5$ (+)			14 ^a	5 ^a	4 ^a	12 ^a	73,7 (48,8–90,9)	75,0 (47,6–92,7)
	40,31 ^h		MRFDG $\geq 9,0$ $\mu\text{mol min}^{-1} 100 \text{ g}^{-1}$ (+)			14 ^a	3 ^a	1 ^a	13 ^a	82,4 (56,6–96,2)	92,9 (66,1–99,8)
Weichteiltumoren											
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 15: Ergebnisse der Studien zur Primärdiagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren (Fortsetzung)

Studie	n/N	Indextest	Trennwert	Referenztest	Trennwert	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [% (95 %-KI)] ^{a, b}	Spezifität [% (95 %-KI)] ^{a, b}
Weichteiltumoren											
Okazumi 2009	46,46	FDG-PET	SUV: DA	Histo- logische Ergeb- nisse 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	22,19 ⁱ	FDG-PET	SUV: k. A. ^j	Histo- logische Ergeb- nisse nach OP oder Biopsie	k. A.	10	1	1	7	90,9 ^a (58,7–99,8)	87,5 ^a (47,3–99,7)
Yoshida 2008	84,70 ^k	FDG-PET	visuelle Beurteilung: FDG-Aufnahme im Vergleich zu Leber- gewebe: 0–1 (-), 2–3 (+)	Histo- logische Ergeb- nisse 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)

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse der Studien zur Primärdiagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren (Fortsetzung)

Knochen- und Weichteiltumoren, gemischt											
Yanagawa 2003	31,31	FDG-PET	SUVpeak $\geq 3,3$ (+)	Histo- logische Ergeb- nisse nach OP	k. A.	11	2	3 ^{a,l}	15 ^{a,l}	84,6 (54,6–98,1)	83,3 ^{a,l} (58,6–96,4)
			visuelle Beurteilung: FDG-Aufnahme mittel oder erhöht (+), keine oder niedrig (-)			13	0	15 ^{a,l}	3 ^{a,l}	100 (75,3–100)	16,7 ^{a,l} (3,6–41,4)
	[¹¹ C]-Cholin- PET	SUVpeak $\geq 2,7$ (+)	12			1	2 ^{a,l}	16 ^{a,l}	92,3 (64,0–99,8)	88,9 ^{a,l} (65,3–98,6)	
		visuelle Beurteilung: FDG-Aufnahme mittel oder erhöht (+), keine oder niedrig (-)	13			0	14 ^{a,l}	4 ^{a,l}	100 (75,3–100)	22,2 ^{a,l} (6,4–47,6)	

a: Eigene Berechnung.
 b: Keine bzw. ungenügende Angabe des 95 %-KI in der Publikation.
 c: PET- und CT-Bilder wurden zunächst unabhängig voneinander analysiert.
 d: Läsionen mit einem SUV < 2,5 aber aggressivem Erscheinungsbild im CT wurden als bösartig bewertet; Läsionen mit einem SUV $\geq 2,5$ aber gutartigem Erscheinungsbild im CT wurden als gutartig bewertet.
 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.
 f: In Tabelle 2 der Publikation wird die Sensitivität mit 84,2 % angegeben, dies passt jedoch nicht zu anderen Angaben in dieser Tabelle.
 g: Siehe Abb. 5 der Studie.
 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.
 i: Für 3 der 22 Patienten, die zur Primärdiagnostik eingeschlossen wurden, lag keine Diagnose des Index- (n = 2) oder Referenztests (n = 1) vor.
 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.
 k: 84 Patientinnen wurden rekrutiert. 14 Patientinnen wurden ausgeschlossen (auffällige Zytologie des Endometriums, keine Operation durchgeführt oder keine Bildgebung innerhalb von 2 Wochen vor Operation).
 l: In der Publikation wurden läsionsbasierte Angaben berichtet. 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.

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse der Studien zur Primärdiagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren (Fortsetzung)

(+) = Einstufung eines Tumors als bösartig; (-) = Einstufung eines Tumors als gutartig; DA = Diskriminanzanalyse; CT = Computertomographie; FD = fraktale Dimension; FDG = 2-[¹⁸F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; FN = falsch-negativ; FNCLCC = Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer; FP = falsch-positiv; k₁ = FDG-Transportkonstante (Blut → Gewebe); k. A. = keine Angabe(n); k_i = FDG-Einflusskonstante; KI = Konfidenzintervall; MRFDG = metabolische Rate von FDG; MRT = Magnetresonanztomographie; n = Anzahl eingeschlossener Patienten; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; OP = Operation; PET = Positronenemissionstomographie; RN = richtig-negativ; RP = richtig-positiv; SUV = standardised uptake value; SUV_{max} = maximaler SUV einer Läsion; SUV_{mean} = durchschnittlicher SUV in einer manuell definierten „region of interest“ einer Läsion; SUV_{peak} = 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); UICC = Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer); VB = vaskulärer Anteil; WHO = Weltgesundheitsorganisation (World Health organization)

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

Direkte Vergleiche zwischen der PET und anderen diagnostischen Verfahren wurden in 2 Studien, **Strobel 2008** und **Yoshida 2008**, beschrieben. Zusätzlich beschrieben **Yanagawa 2003** 1 direkten Vergleich der FDG-PET mit der [¹¹C]-Cholin-PET. Die Werte für die Sensitivitäten und Spezifitäten sind Tabelle 15 zu entnehmen.

In **Strobel 2008** [96] 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 15). 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** [97] 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 15). 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 $p = 0,32$).

In **Yanagawa 2003** [94] wurde bei 31 Patienten mit Knochen- und Weichteiltumoren 1 direkter Vergleich der FDG-PET mit der [¹¹C]-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 [¹¹C]-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.

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. In diesen 5 Studien 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 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** [95], wurden Daten zu Managementänderungen berichtet (Tabelle 16). 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 16: 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 ^a (21 %)	k. A.	4 ^b (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-[¹⁸F]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

5.4.1 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage von Primärstudien

5.4.1.1 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 17 und Tabelle 20). 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** [80] 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 17: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen diagnostischen Studie zum Primärstaging

Studie	Studiendesign	Studienziel ^a	Zielkriterium	Evidenzstufe ^b	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-[¹⁸F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positronenemissionstomographie</p>					

Tabelle 18: Index- und Referenztest der eingeschlossenen diagnostischen Studie zum Primärstaging

Studie	Indextests	Referenztest
Völker 2007	<p>Konventionelle Bildgebung (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>PET (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-[¹⁸F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; GE = General Electric; i. v. = intravenös; MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positronenemissionstomographie; USA = Vereinigte Staaten von Amerika</p>		

Tabelle 19: 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>Histologie</u> : 23 Ewingsarkome, 12 ^a Osteosarkome, 11 ^a Rhabdomyosarkome <u>Lokalisation</u> : k. A. <u>Tumorgrad</u> : k. A.	k. A.
a: Hier wurden die Angaben der Tabelle 1 im Appendix verwendet (im Text der Publikation werden unter „Patients“ 11 Osteosarkome und 12 Rhabdomyosarkome angegeben).					
m = männlich; MW = Mittelwert; k. A. = keine Angabe(n); n = Anzahl; w = weiblich					

Prognostische Studien

Die Prognose-Studie **Schwarzbach 2005** [79] 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 prognostische Güte für die Faktoren Tumorgrad, Resektionsabstand, Tumorlokalisierung sowie Präsentationsstatus (Primärtumor versus lokales Rezidiv) bestimmt. Die im multivariaten 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** [85] schloss 62 Patienten mit nicht operablen Knochen- und Weichteilsarkomen ein, die mit einer Kohlenstoffion-Strahlentherapie (CIRT) behandelt werden sollten. In dieser Studie wurde statt des Tracers FDG mit dem Tracer [¹¹C]-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 20: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen prognostischen Studien zum Primärstaging

Studie	Studiendesign	Studienziel ^a	Zielkriterium	Evidenzstufe ^b	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 ^c	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 ^c	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-[¹⁸F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; MET = [¹¹C]-Methionin; PET = Positronenemissionstomographie; SUV = standardised uptake value; USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Tabelle 21: Index- und Referenztest der eingeschlossenen prognostischen Studien zum Primärstaging

Studie	Indextest	Referenztest
Schwarzbach 2005	PET (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	PET (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 zwei 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-[¹⁸F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; i. v. = intravenös; MET = [¹¹C]-Methionin; PET = Positronenemissionstomographie; SUV = standardised 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 22: 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 > 5 cm bis ≤ 10 cm, 33 > 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 > 10 cm; mediane Tumorgröße = 10 cm (Spannweite 2–15 cm).^a</p> <p><u>Resektion:</u> k. A.</p>	25 Patienten (40,3 %) erhielten eine Chemotherapie vor der CIRT (Bestrahlung mit Kohlenstoffionen); zeitlicher Abstand mindestens 4 Wochen.

(Fortsetzung)

Tabelle 22: 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 Histiozytom; MPNST= maligner peripherer Nervenscheidentumor; MW= Mittelwert; n= Anzahl; PET= Positronenemissionstomographie; PNET = primitiver neuroektodermaler Tumor; w= weiblich

5.4.1.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials

Alle 3 Studien wurden insgesamt mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Die methodischen Charakteristika der Diagnosestudie werden in Tabelle 23 zusammenfassend dargestellt, die der beiden Prognose-Studien in Tabelle 24.

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 23: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen diagnostischen Primärstudie

Studie	F1	F2	F3	F4	F5 ^a	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Völker 2007	+	?	+	+	-	?	?	+/- ^b	+	?	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>											

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 multivariaten 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 5.4.1.1, Prognostische Studien). Zudem wurden andere (präoperativ bekannte) Faktoren, die einen Einfluss haben könnten (wie z. B. Alter, Tumorgröße, Primärtumor versus Rezidiv), in der multivariaten 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 multivariaten 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 24: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen prognostischen Primärstudien

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

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

5.4.1.3 Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Für 2 der eingeschlossenen Studien fanden sich keine Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, bei einer der beiden prognostischen Studien gab es einen Anhaltspunkt für eine eingeschränkte Übertragbarkeit (siehe Tabelle 25 und Tabelle 26).

Diagnostische Studie

In **Völker 2007** fanden sich keine Anhaltspunkte 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 25).

Tabelle 25: Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden); ? = unklar								

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 26: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen prognostischen Primärstudien

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Schwarzbach 2005	-	-	-	+	-	-	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
Zhang 2004	+	-	-	-	-	-	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
+ = konkrete Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit liegen vor; - = keine Anhaltspunkte für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden)								

5.4.1.4 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte

In Tabelle 27 sind die Ergebnisse zur diagnostischen Güte der eingeschlossenen Primärstudie dargestellt; in Tabelle 28 sind die Ergebnisse zur prognostischen Güte der beiden eingeschlossenen Primärstudien dargestellt. Neben den jeweiligen Schätzern sind auch die Konfidenzintervalle angegeben.

Tabelle 27: Ergebnisse der diagnostischen Studie zum Primärstaging

Studie	n,N	Indikation	Indextest	Trennwert	Referenztest	Trennwert	RP ^a	FN ^a	FP ^a	RN ^a	Sensitivität [% (95 %-KI)] ^{a, b}	Spezifität [% (95 %-KI)] ^{a, b}
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 ^c				5	3	1	37	62,5 ^{a, d} (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 ^c				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)
	46,33 ^e	Erkennung von Knochenmetastasen	FDG-PET				10	0	2	21	100 (69,2–100)	91,3 (72,0–98,9)
			CIMs ^c				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-[¹⁸F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; FN = falsch-negativ; FP = falsch-positiv; k. A. = keine Angabe(n); KI = Konfidenzintervall; MRT = Magnetresonanztomographie; n = Anzahl eingeschlossener Patienten; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; PET = Positronenemissionstomographie; RN = richtig-negativ; RP = richtig-positiv; SBS = FDG-PET + konventionelle Bildgebung

Tabelle 28: Ergebnisse der prognostischen Studien zum Primärstaging

Studie	n,N	prognostisches Merkmal	Trennwert	Prävalenz der Zielgröße	Zielgröße	Effektgröße ^a	95 %-KI; p-Wert
Schwarzbach 2005	74,55 ^b	FDG-PET: SUV vor Operation ^c	< 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 ^d	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 ^{e, f}	1,79–16,67 ^f ; 0,003

a: Das HR beschreibt das Risiko der Patienten mit einem PET-Wert unterhalb des Trennwerts im Vergleich zum Risiko der Patienten mit einem PET-Wert oberhalb des Trennwerts.

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-[¹⁸F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; HR = hazard ratio; KI = Konfidenzintervall; MET = [¹¹C-]Methionin; n = Anzahl eingeschlossener Patienten; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; p = Wahrscheinlichkeit; PET = Positronenemissionstomographie; SUV = standardised 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

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 FDG-PET in Kombination mit der konventionellen Bildgebung erzielte bei der Erkennung von Lymphknoten-, Lungen- und Knochenmetastasen die beste diagnostische Güte: Die Sensitivität betrug bei allen 3 Analysen 100 %, bei entsprechenden Spezifitäten von 97,4 %, 100 % und 95,7 % (siehe Tabelle 27). Die alleinige FDG-PET erzielte bei der Erkennung von Lymphknoten- und Knochenmetastasen höhere Sensitivitäten als die konventionelle Bildgebung bei vergleichbar hohen Spezifitäten. Dagegen erzielte die konventionelle Bildgebung bei der Erkennung von Lungenmetastasen eine höhere Sensitivität als die FDG-PET bei vergleichbar hoher Spezifität.

Allerdings sind die 95 %-Konfidenzintervalle der Schätzer der Sensitivitäten aufgrund des seltenen Auftretens von Lymphknotenmetastasen ($n = 8$), Lungenmetastasen ($n = 9$) und Knochenmetastasen ($n = 10$) sehr weit. Die Autoren berichteten keinen statistischen Vergleich bezüglich der patientenbasierten diagnostischen Güte der 3 verschiedenen Verfahren. Auf Anfrage stellten die Autoren die Patientendaten zur Verfügung, die notwendig sind, um prüfen zu können, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den 3 verschiedenen diagnostischen Verfahren besteht. Eigene Berechnungen anhand dieser unveröffentlichten Patientendaten mit dem exakten McNemar-Test ergaben, dass sich die diagnostische Güte der 3 Verfahren für Lymphknoten-, Lungen- und Knochenmetastasen nicht signifikant voneinander unterscheidet (P-Werte $p = 0,0625$ bis $p = 1,00$, unadjustiert für multiples Testen).

Prognostische Studien

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 multivariaten Modell; siehe Tabelle 28). 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 multivariaten Modell; siehe Tabelle 28). 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 29).

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 29: 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 ^a	10 (30 %)	4 ^b (12 %)	10 ^c (30 %)
<p>a: Patienten, von denen Ergebnisse der FDG-PET sowie der konventionellen Bildgebung inkl. Knochenszintigraphie vorlagen.</p> <p>b: S. 5438: „... three with intensification of systemic therapy and one who was assigned to a lower risk branch ...”.</p> <p>c: Bei 8 Patienten Erweiterung des Bestrahlungsfelds, bei 1 Patienten Verkleinerung des Bestrahlungsfelds, bei 1 Patienten zusätzliche chirurgische Intervention.</p> <p>FDG = 2-[¹⁸F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; k. A. = keine Angabe(n); n = Anzahl ausgewerteter Patienten; PET = Positronenemissionstomographie</p>						

5.5 Teilziel 2c: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte beim Restaging

5.5.1 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage von Primärstudien

5.5.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien

Im Rahmen der Ergänzungsrecherche entsprachen 5 prospektiv geplante diagnostische Kohortenstudien sowie 1 prospektiv geplante prognostische Kohortenstudie den Einschlusskriterien des Berichts für die Indikation Restaging bei Knochen- und Weichteiltumoren (Tabelle 30 und Tabelle 33). Vier Studien untersuchten die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT bezüglich des Therapieansprechens nach abgeschlossener neoadjuvanter Therapie bei Knochtumoren. Eine Studie untersuchte die diagnostische Güte der PET/CT bezüglich des Therapieansprechens nach abgeschlossener neoadjuvanter Therapie bei Weichteiltumoren. In dieser Studie wurden zusätzlich Daten bezüglich der Vorhersage des Therapieansprechens nach dem 1. Chemotherapiezyklus berichtet (Interimstaging). Zur Erkennung von Lymphknoten- und Fernmetastasen wurde keine Primärstudie identifiziert. Die eingeschlossenen Primärstudien werden im Folgenden im Hinblick auf ihr Studiendesign und ihre Studienpopulation kurz zusammengefasst, zuerst die 4 Studien zu Knochtumoren, dann die Studie zu Weichteiltumoren und schließlich die prognostische Studie:

Diagnostische Studien

Knochtumoren

Alle 4 Studien zu Knochtumoren mit insgesamt 129 Patienten untersuchten das Therapieansprechen von Osteosarkomen. Zu anderen häufigen Knochtumortypen, wie z. B. Ewingsarkomen und Chondrosarkomen, konnten keine Studien gefunden werden, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprachen. In allen 4 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 **Cheon 2009** [101] 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 [108]) 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 **Nair 2000** [99] 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 ($1-TBR_2/TBR_1$). 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** [98] 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 (TBR_2/TBR_1) 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** [100] 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 (SUV_2/SUV_1) und TBR (TBR_2/TBR_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.

Weichteiltumoren

Die Studie **Benz 2009** [89] 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 (Interimstaging) 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 ($1-SUV_2/SUV_1$) 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 [90], 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 9); die Daten von Evilevitch 2008 werden daher nicht dargestellt.

Tabelle 30: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging

Studie	Studiendesign	Studienziel ^a	Zielkriterium	Evidenzstufe ^b	Verzerrungspotenzial
Knochentumoren					
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
Nair 2000	Diagnostische Kohortenstudie 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. 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 30: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging
(Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Studienziel ^a	Zielkriterium	Evidenzstufe ^b	Verzerrungspotenzial
Weichteiltumoren					
Benz 2009	Diagnostische Kohortenstudie Rekrutierung der Patienten konsekutiv zwischen Februar 2006 und März 2008. 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
<p>a: Studienziel gemäß der Formulierung der Autoren. b: Entspricht der Evidenzstufe des G-BA.</p> <p>CT = Computertomographie; FDG = 2-[¹⁸F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positronenemissionstomographie; SUV = standardised uptake value; TBR = Tumor to normal background activity ratio; USA = Vereinigte Staaten von Amerika</p>					

Tabelle 31: Index- und Referenztest der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging

Studie	Indextest/s	Referenztest
Knochentumoren		
Cheon 2009	<p>PET/CT (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. Bestimmung des maximalen SUV im Gewebe in Abhängigkeit zur injizierten Dosis und dem Körpergewicht des Patienten nach Chemotherapie (SUV2) sowie Berechnung der SUV-Änderung: maximaler SUV nach Chemotherapie / maximaler SUV vor Chemotherapie (SUV2 / SUV1).</p> <p>CT ohne Kontrastmittel mit 140 kVp, 80 mA, Rotationszeit 0,8 s, Tischvorschub 22,5 mm/s. Befundung von PET/CT durch 1 erfahrenen Nuklearmediziner.</p> <p>MRT in standard-gewichteter T1-Sequenz, mit oder ohne Gadolinium, sowie intermediär-gewichtete T2-Sequenz ohne Fettunterdrückung. Aufnahmen wurden durch 2 Untersucher unabhängig bewertet und Unterschiede > 10 % im Konsens gelöst. Berechnung der Tumolvolumenänderung (TV2 / TV1).</p> <p>PET/CT + MRT Berechnung der SUV- und Tumolvolumenänderung: $MVCR = SUV2 / SUV1 \times TV2 / TV1$.</p>	<p>Histologie nach Operation zur Bestimmung des Therapieansprechens nach dem Grading-System von Rosen 1983 [108].</p> <p>Keine Angaben zu den Befundern.</p>
Nair 2000	<p>PET (ECAT Exact 47 Scanner, Siemens Gammasonics, USA) ca. 45 Minuten nach i. v.-Injektion von 10 mCi (370 MBq) FDG. PET vor Behandlungsbeginn, nach dem zweiten Behandlungszyklus mit Carboplatin und Ifosfamid und 2 Wochen nach Chemotherapie vor Resektion.</p> <p>Visueller Vergleich der PET-Aufnahme vor Beginn und nach Ende der Chemotherapie unabhängig im Konsens durch 3 Bewerter.</p> <p>Zudem Berechnung des Verhältnisses aus der FDG-Aufnahme einer Läsion („region of interest“) zur FDG-Aufnahme normalen (Hintergrund) Gewebes (TBR). Berechnung der TBR-Änderung: 1-TBR nach Chemotherapie / TBR vor Chemotherapie in Prozentwert umgerechnet.</p>	<p>Histologie zur Bestimmung des Therapieansprechens.</p> <p>Keine Angaben zu den Befundern.</p>
Schulte 1999a	<p>PET (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>Zwei Mediziner, verblindet gegenüber dem klinischen Befund, bestimmten die TBR unabhängig voneinander; für die Auswertung wurde der Durchschnitt dieser beiden Werte verwendet. Berechnung der TBR-Änderung: TBR nach Chemotherapie / TBR vor Chemotherapie.</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 [109].</p> <p>Bei 1 Patient Nachbeobachtung.</p> <p>Keine Angaben zu den Befundern.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Index- und Referenztest der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging (Fortsetzung)

Studie	Indextest/s	Referenztest
Knochentumoren		
Ye 2008	<p>PET (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-Aufnahmen wurden durch 2 erfahrene Nuklearmediziner unabhängig voneinander analysiert, welche gegenüber anderen Aufnahmen, dem klinischen Befund sowie histologischen Daten verblindet waren. Berechnung der TBR-Änderung: TBR nach Chemotherapie / TBR vor Chemotherapie. Berechnung der SUV-Änderung (maximaler SUV nach Chemotherapie / maximaler SUV vor Chemotherapie = SUV2 / SUV1).</p>	<p>Histologie nach Operation zur Bestimmung des Therapieansprechens nach dem Grading-System von Salzer-Kuntschik 1983 [109].</p> <p>Beurteilung durch 2 voneinander unabhängige Pathologen, die gegenüber den PET-Ergebnissen verblindet waren.</p>
Weichteiltumoren		
Benz 2009	<p>PET/CT (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. Auswertung unter Kenntnis der Diagnose, aber verblindet gegenüber Histologie und Größenmessungen in der CT.</p> <p>CT mit Kontrastmittel (Omnipaque, Novaplust) mit 130 kVp, 120 mAs, Rotationszeit 1 s, Tischvorschub 8 mm/s. Befundung erfolgte verblindet gegenüber PET und Histologie.</p> <p>Bestimmung des durchschnittlichen SUV im Gewebe in Abhängigkeit zur injizierten Dosis und dem Körpergewicht des Patienten im Umkreis von 1,5 cm um die maximale FDG-Aufnahme jeder Läsion (SUVpeak) durch einen Mediziner. Berechnung der SUV-Änderung $(1 - \text{SUVpeak nach Chemotherapie} / \text{SUVpeak vor Chemotherapie} = \text{SUV2} / \text{SUV1})$ in Prozentwert umgerechnet.</p>	<p>Histologische Beurteilung eines entlang der größten Achsen entfernten Tumors zur Bestimmung des Therapieansprechens nach Eilber 2001 [110].</p> <p>Bewertung durch einen Pathologen, der gegenüber den Ergebnissen von PET und CT verblindet war.</p>
<p>CT = Computertomographie; FDG = 2-[¹⁸F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; i. v. = intravenös; KG = Körpergewicht; kVp = peak kilovoltage (maximale Spannung); mA = Milliampere; mAs = Milliamperesekunde; MBq = Megabequerel; mCi = Millicurie; MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positronenemissionstomographie; s = Sekunde; SUV = standardised uptake value; SUVpeak = 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); USA = Vereinigte Staaten von Amerika</p>		

Tabelle 32: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW, Median, Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
Knochentumoren					
Cheon 2009	70 mit hochgradigen Osteosarkomen	70 (48/22)	k. A.; 14; 5–59	<u>Lokalisation:</u> 35 distale Oberschenkelknochen, 17 proximale Schienbeine, 6 proximale Oberarmknochen, 12 sonstige <u>AJCC-Stadium:</u> 24 IIA, 40 IIB, 6 IV <u>Tumorpathologie:</u> 50 osteoblastisch, 13 chondroblastisch, 5 fibroblastisch, 2 sonstige.	k. A.
Nair 2000	16 ^a mit Osteosarkomen	16 (8/9) ^a	17; k. A.; 15–29	<u>Lokalisation^a:</u> 8 Oberschenkelknochen; 3 Oberarmknochen; 2 Schienbeine; 1 knöcherner Augenhöhle; 1 Schlüsselbein; 1 Mittelhandknochen; 1 Wadenbein. <u>Tumorstadium:</u> k. A. <u>Tumorpathologie:</u> k. A.	Keine Vorbehandlung.
Schulte 1999a	28 ^b mit hochgradigen Osteosarkomen	27 (17/10)	k. A.; 17; 5–36	<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>Tumor-Stadium nach Enneking/-pathologie:</u> 24 IIB (14 osteoblastisch; 7 chondroblastisch; 2 osteoblastisch/ chondroblastisch; 1 teleangiektatisch), 3 IIIB (1 chondroblastisch; 2 osteoblastisch).	Keine Vorbehandlung.
Ye 2008	15 mit hochgradigen Osteosarkomen	15 (9/6)	k. A.; 17; 7–33	<u>Lokalisation:</u> 8 distale Oberschenkelknochen; 5 proximale Schienbeine; 1 proximaler Oberarm; 1 Darmbein. <u>Tumor-Stadium nach Enneking:</u> 14 IIB, 1 IIIB <u>Tumorpathologie:</u> k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen diagnostischen Studien zum Restaging (Fortsetzung)

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW, Median, Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
Weichteiltumoren					
Benz 2009	50 ^c mit hochgradigen Weichteilsarkomen	50 (26/24)	51; 51; 20–80	<u>Auftreten:</u> 42 primäre Tumoren, 3 Rezidivtumoren, 5 metastatische Tumoren <u>Histologie:</u> 7 Synovialsarkome, 7 Myxfibrosarkome, 6 Liposarkome, 4 Leiomyosarkome, 2 MPNST, 8 sonstige Tumoren, 16 keine Angaben <u>Lokalisation:</u> 32 Extremitäten, 7 Bauchraum, 11 Brustraum <u>Tumorstadium:</u> k A.	Keine Chemo- oder Strahlentherapie 6 Monate vor Studienbeginn.
<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>k. A. = keine Angabe(n); m = männlich; MPNST = maligner peripherer Nervenscheidentumor; MW = Mittelwert; n = Anzahl; w = weiblich</p>					

Prognostische Studie

Die Prognose-Studie **Zhang 2004** [85] 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 [¹¹C]-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 (im Bericht definiert als Zeit zwischen Beginn der Bestrahlung bis Tod oder Studienende) untersucht.

Tabelle 33: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen prognostischen Studie zum Restaging

Studie	Studiendesign	Studienziel ^a	Zielkriterium	Evidenzstufe ^b	Verzerrungspotenzial
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 ^c	hoch
<p>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.</p> <p>CIRT = Kohlenstoffionen-Bestrahlung; MET = [¹¹C]-Methionin; PET = Positronenemissionstomographie</p>					

Tabelle 34: Index- und Referenztest der eingeschlossenen prognostischen Studie zum Restaging

Studie	Indextest	Referenztest
Zhang 2004	PET (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 zwei 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).
<p>i. v. = intravenös; MET = [¹¹C]-Methionin; PET = Positronenemissionstomographie; 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 35: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen prognostischen Studie zum Restaging

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 > 10 cm; mediane Tumorgröße = 10 cm (Spannweite 2–15 cm).^a</p> <p><u>Resektion:</u> k. A.</p>	25 Patienten (40,3 %) erhielten eine Chemotherapie vor der CIRT (Bestrahlung mit Kohlenstoffionen); zeitlicher Abstand mindestens 4 Wochen.
<p>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 %).</p> <p>CIRT = Kohlenstoffionen-Bestrahlung; k. A. = keine Angabe(n); m = männlich; MFH = malignes fibröses Histiozytom; MPNST = maligner peripherer Nervenscheidentumor; MW = Mittelwert; n = Anzahl; PET = Positronenemissionstomographie; PNET = primitiver neuroektodermaler Tumor; w = weiblich</p>					

5.5.1.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials

Fünf Studien wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial und 1 Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet. Die methodischen Charakteristika der Diagnosestudien werden in Tabelle 36 zusammenfassend dargestellt, die der Prognosestudien in Tabelle 37.

Diagnostische Studien

Knochentumoren

Drei der 4 Studien wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet, da die Trennwerte offensichtlich nicht vorab festgelegt wurden (**Cheon 2009**, **Schulte 1999a**, **Ye 2008**).

In **Cheon 2009** wurden die Trennwerte für das von den Autoren vorgeschlagene Modell (siehe Abb. 2 der Studie) mithilfe von ROC-Analysen innerhalb der Studie ermittelt. Zudem blieb unklar, ob die Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen des Indextests verblindet waren.

In **Nair 2000** wurden die Trennwerte für alle 3 Analysen (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 ($1 - TBR2/TBR1$)) prospektiv festgelegt. Die Autoren machten diskrepante Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Patienten. Einerseits erklärten sie, die Ergebnisse von 16 Patienten zu präsentieren, andererseits summieren sich die Angaben zur Geschlechterverteilung und der Tumorlokalisation zu 17 Patienten auf. Möglicherweise wurde also 1 Patient aus der Auswertung ausgeschlossen. Zudem blieb unklar, ob die Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen des Indextests verblindet waren. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial von Nair 2000 dennoch als niedrig eingestuft.

In **Schulte 1999a** wurde der Trennwert für $TBR2/TBR1$ retrospektiv anhand der Verteilung der Werte bezüglich des Therapieansprechens bestimmt (siehe Abb. 1 der Studie). Zudem ist unklar, ob die Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen des Indextests verblindet waren und ob zwischen Index- und Referenztest Behandlungen stattgefunden haben. Einer der 28 eingeschlossenen Patienten wurde aus der Analyse ausgeschlossen, da er vor der Entfernung des Tumors keine 2. PET erhielt. Bei fast allen Patienten wurde das Tumoransprechen 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.

In **Ye 2008** wurden die Trennwerte für SUV2/SUV1 und TBR2/TBR1 retrospektiv anhand der Verteilung der Werte bezüglich des Therapieansprechens innerhalb der Studie bestimmt (siehe Abb. 4 und 5 der Studie).

Weichteiltumoren

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.

Tabelle 36: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen diagnostischen Primärstudien

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Knochentumoren											
Cheon 2009	+	+	+	+	+	+	?	+	-	+	hoch
Nair 2000	+	+	+	+	+	+	?	?	+	+	niedrig
Schulte 1999a	+	+	+	+	-	+	?	-	-	+	hoch
Ye 2008	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	hoch
Weichteiltumoren											
Benz 2009	+	+	+	+	+	+	+	-	+/- ^a	+	hoch
a: „+“ bezüglich des Therapieansprechens nach dem 1. Chemotherapiezyklus (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.											
+ = Kriterium erfüllt; - = Kriterium nicht erfüllt; ? = unklar											

Prognostische Studie

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 multivariaten 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 37: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen prognostischen Primärstudie

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Zhang 2004	-	-	+	?	?	?	+	+	+	?	+	+	?	+	+	-	+	hoch
+ = Kriterium erfüllt; - = Kriterium nicht erfüllt; ? = unklar																		

5.5.1.3 Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Für 3 der eingeschlossenen Studien fanden sich keine Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, bei den anderen 3 Studien gab es einen Anhaltspunkt für eine eingeschränkte Übertragbarkeit (siehe Tabelle 38 und Tabelle 39).

Diagnostische Studien

Knochentumoren

In den Studien zu Osteosarkomen von **Cheon 2009** und **Nair 2000** fanden sich keine Hinweise auf eine eingeschränkte Übertragbarkeit. In den Studien zu Osteosarkomen von **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 zu Weichteiltumoren von **Benz 2009** wurden die PET-Ergebnisse in Unkenntnis der klinischen Daten analysiert, was nicht der klinischen Alltagssituation entspricht.

Tabelle 38: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen diagnostischen Primärstudien

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Knochentumoren								
Cheon 2009	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Nair 2000	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Schulte 1999a	-	-	-	+	-	-	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
Ye 2008	-	-	-	+	-	-	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
Weichteiltumoren								
Benz 2009	-	-	-	+	-	-	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
+ = konkrete Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit liegen vor; - = keine Anhaltspunkte für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden); ? = unklar								

Prognostische Studie

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 39: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen prognostischen Primärstudie

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Zhang 2004	+	-	-	-	-	-	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
+ = konkrete Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit liegen vor; - = keine Anhaltspunkte für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden)								

5.5.1.4 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte

In Tabelle 40 sind die Ergebnisse zur diagnostischen Güte der 5 eingeschlossenen Primärstudien dargestellt; in Tabelle 41 sind die Ergebnisse zur prognostischen Güte der eingeschlossenen Primärstudie dargestellt. Neben den jeweiligen Schätzern sind auch die Konfidenzintervalle angegeben.

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

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

(Fortsetzung)

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

Studie	n,N	Indextest	Trennwert [+; -] ^a	Referenztest	Trennwert [+; -] ^b	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [% (95 % KI)] ^{c,d}	Spezifität [% (95 % KI)] ^{c,d}	
Knochentumoren												
Cheon 2009 (Forts.)		FDG-PET/CT + MRT	SUV2 ^e ≤ 2 oder (2 < SUV2 ^e ≤ 5 und MVCR ^g < 0,65); SUV2 ^e > 5 oder (2 < SUV2 ^e ≤ 5 und MVCR ^g ≥ 0,65)			31 ^a	2 ^a	1 ^a	36 ^a	93,9 ^a (79,8–99,3)	97,3 ^a (85,8–99,9)	
Nair 2000	16,16	FDG-PET	visuell	≥ 90 %; < 90 %	Anteil der Tumornekrose	> 90 %; < 90 %	7	1	0	8	87,5 ^a (47,3–99,7)	100 ^a (63,1–100)
	16,15 ^h	FDG-PET	TBR2	0,8-1,4; > 1,4			6	1	0	8	85,7 ^a (42,1–99,6)	100 ^a (63,1–100)
	16,15 ^h	FDG-PET	1-ΔTBR ⁱ in %	≥ 90 %; < 90 %			0	7	0	8	0 (0–41,0)	100 ^a (63,1–100)
Schulte 1999a	28,27 ^j	FDG-PET	ΔTBR ⁱ	≤ 0,6; > 0,6	Anteil lebender Tumorzellen ^k	≤ 10 %; > 10 % ^l	17 ^a	0 ^a	2 ^a	8 ^a	100 (80,5–100)	80,0 (44,4–97,5)
Ye 2008	15,15	FDG-PET	ΔSUV ^m	≤ 0,5; > 0,5	Anteil lebender Tumorzellen	≤ 10 %; > 10 % ^l	5 ^a	3 ^a	2 ^a	5 ^a	62,5 ^a (34,9–96,8)	71,4 ^a (29,0–96,3)
			ΔTBR ⁱ	≤ 0,49; > 0,49			8	0	0	7	100 (63,1–100)	100 (59,0–100)
Weichteiltumoren												
Benz 2009	56,50 ^{n,o}	FDG-PET/CT	ΔSUV ^p	≥ 35 %; < 35 %	Anteil der Tumornekrose	≥ 95 %; < 95 %	8	0	14	28	100 (63,1–100)	66,7 (50,5–80,4)
	56,48 ^{q,r}			≥ 60 %; < 60 %			7	1	13 ^a	27 ^a	87,5 (47,3–99,7)	67,5 (50,9–81,4)

(Fortsetzung)

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

- a: „+“ = Einstufung eines Tumors als bösartig, „-“ = Einstufung eines Tumors als gutartig.
 b: „+“ = Einstufung eines Patienten als „responder“, „-“ = Einstufung eines Patienten als „nonresponder“.
 c: Eigene Berechnung, mit Ausnahme der Studie Schulte 1999a.
 d: Keine Angabe des 95 %-KI in der Publikation, mit Ausnahme der Studie Schulte 1999a.
 e: Der SUV2 basiert in dieser Studie auf dem SUVmax.
 f: Das SCR ($SCR = SUV2/SUV1$) basiert in dieser Studie auf dem SUVmax.
 g: Das MVCR ($MVCR = SCR \times VCR = SUV2/SUV1 \times TV2/TV1$) basiert in dieser Studie auf dem SUVmax.
 h: Bei 1 Patienten mit Osteosarkom in der knöchernen Augenhöhle konnte der TBR-Wert aufgrund der Nähe zum Gehirn nicht bestimmt werden.
 i: ΔTBR bezeichnet die TBR-Änderung ($\Delta TBR = TBR$ nach Chemotherapie/ TBR vor Chemotherapie).
 j: Von einem 1 Patienten wurde vor der Operation keine FDG-PET-Aufnahme gemacht, daher konnten nur die Daten von 27 Patienten ausgewertet werden.
 k: 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.
 l: Ein Anteil lebender Tumorzellen $\leq 10\%$ entspricht einem Tumornekrose-Anteil von $> 90\%$ und ein Anteil lebender Tumorzellen $> 10\%$ entspricht einem Tumornekrose-Anteil von $\leq 90\%$.
 m: ΔSUV bezeichnet in dieser Studie die SUV-Änderung basierend auf SUVmax ($\Delta SUV = SUV_{max}$ nach Chemotherapie/ SUV_{max} vor Chemotherapie).
 n: 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.
 o: Hier handelt es sich um Ergebnisse zum Interimstaging mit PET, bei dem die PET bereits nach dem 1. Chemotherapiezyklus durchgeführt wurde; die komplette Chemotherapie beinhaltet 2 Zyklen.
 p: ΔSUV bezeichnet in dieser Studie die SUV-Änderung basierend auf SUVpeak ($\Delta SUV = SUV_{peak}$ nach Chemotherapie/ SUV_{peak} vor Chemotherapie).
 q: 2 der 50 analysierten Patienten (siehe Fußnote „g“) erhielten nur den ersten Chemotherapie-Zyklus, ein Grund wurde nicht angegeben.
 r: Hier handelt es sich um Ergebnisse zum Restaging mit PET, bei dem die PET nach der kompletten Chemotherapie (2 Zyklen) durchgeführt wurde.

CT = Computertomographie; FDG = 2-[18F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; FN = falsch-negativ; FP = falsch-positiv; KI = Konfidenzintervall; MRT = Magnetresonanztomographie; MVCR = metabolic volume change ratio ($MVCR = SCR \times VCR = SUV2/SUV1 \times TV2/TV1$); n = Anzahl eingeschlossener Patienten; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; PET = Positronen-emissions-tomographie; RN = richtig-negativ; RP = richtig-positiv; SCR = SUV change ratio ($SCR = SUV2/SUV1$); SUV = standardised uptake value; SUV1 = SUV vor Chemotherapie; SUV2 = SUV nach Chemotherapie; SUVmax = maximaler SUV einer Läsion; SUVpeak = 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); TBR2 = TBR nach Chemotherapie; TV = Tumolvolumen; TV1 = Tumolvolumen vor Beginn einer Chemotherapie; TV2 = Tumolvolumen nach einer Chemotherapie; VCR = volume change ratio ($VCR = TV2/TV1$)

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

Studie	n,N	prognostisches Merkmal	Trennwert	Prävalenz der Zielgröße	Zielgröße	Effektgröße ^a	95 %-KI; p-Wert
Zhang 2004	62,62	MET-PET: TBR nach CIRT	≤ 4,4 vs > 4,4	41/62	2-Jahres-Gesamtüberleben (Zeit zwischen Beginn der Bestrahlung bis zum tumorbedingten Versterben oder Studienende).	HR 6,25 ^{b,c}	1,82–20,41 ^c ; 0,003
		MET-PET: TBR-Änderung (1-TBR nach CIRT/TBR vor CIRT) x 100 %	≤ 30 % vs > 30 %			HR 2,38 ^{b,c}	0,61–9,09 ^c ; 0,21
<p>a: Das HR beschreibt das Risiko der Patienten mit einem PET-Wert unterhalb des Trennwerts im Vergleich zum Risiko der Patienten mit einem PET-Wert oberhalb des Trennwerts.</p> <p>b: 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.</p> <p>c: Eigene Berechnung; in der entsprechenden Publikation wurden das inverse HR und die inversen Grenzen des 95 %-KIs angegeben.</p> <p>CIRT = carbon ion radiotherapy; FDG = 2-[¹⁸F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; HR = hazard ratio; KI = Konfidenzintervall; MET = [¹¹C]-Methionin; n = Anzahl eingeschlossener Patienten; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; p = Wahrscheinlichkeit; PET = Positronenemissionstomographie; SUV= standardised uptake value; TBR = Tumor to normal background activity ratio (Verhältnis der FDG-Aufnahme einer Läsion zur FDG-Aufnahme normalen Gewebes); vs = versus</p>							

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

In 1 Studie, **Cheon 2009**, wurden Daten zu einem direkten Vergleich zwischen der PET/CT und der MRT berichtet. Die Werte für Sensitivitäten und Spezifitäten sind Tabelle 40 zu entnehmen.

In **Cheon 2009** wurden bei 70 Patienten mit hochgradigen Osteosarkomen Daten zur diagnostischen Güte der FDG-PET/CT, MRT sowie FDG-PET/CT + MRT bezüglich des Therapieansprechens berichtet. Die Autoren berichteten Daten zu 2 verschiedenen PET/CT-Parametern (SUV nach der Chemotherapie (SUV₂) und SUV-Änderung nach der Chemotherapie ($SCR = SUV_2 / SUV_1$)), zu 1 MRT-Parameter (Tumorzvolumen-Änderung nach der Chemotherapie ($VCR = TV_2 / TV_1$)) sowie 1 aus FDG-PET/CT und MRT kombinierten Parameter (SUV- und Tumorzvolumen-Änderung nach der Chemotherapie ($MVCR = SCR \times VCR = SUV_2 / SUV_1 \times TV_2 / TV_1$)).

Die FDG-PET/CT erzielte mit je 6 verschiedenen Trennwerten für SUV₂ und SUV₂/SUV₁ Sensitivitäten von 21,2 % (entsprechende Spezifitäten: 97,3 %; 100 %) bis 100 % (entsprechende Spezifität: 48,6 %). Die Spezifitäten bewegten sich in einer Spannweite von 45,9 % (entsprechende Sensitivität: 90,9 %) bis 100 % (entsprechende Sensitivität: 21,2 %).

Die MRT erzielte mit 3 verschiedenen Trennwerten für TV₂/TV₁ Sensitivitäten von 30,3 % (entsprechende Spezifität: 83,8 %) bis 84,8 % (entsprechende Spezifität: 51,4 %). Die Spezifitäten bewegten sich in einer Spannweite von 51,4 % (entsprechende Sensitivität: 84,8 %) bis 83,8 % (entsprechende Sensitivität: 30,3 %).

Die Kombination aus FDG-PET/CT und MRT erzielte mit 5 verschiedenen Trennwerten für MVCR Sensitivitäten von 21,2 % (entsprechende Spezifität: 97,3 %) bis 97,0 % (entsprechende Spezifitäten: 45,9 %; 59,5 %). Die Spezifitäten bewegten sich in einer Spannweite von 45,9 % (entsprechende Sensitivität: 97,0 %) bis 97,3 % (entsprechende Sensitivität: 21,2 %).

Allerdings berichteten die Autoren keine Daten zu einem statistischen Vergleich bezüglich der diagnostischen Güte der 3 verschiedenen Verfahren; daher kann im vorliegenden Bericht keine Aussage dazu getroffen werden, ob sich die diagnostische Güte der 3 Verfahren voneinander unterscheidet.

Zusätzlich verwendeten die Autoren einen Algorithmus (siehe Abb. 2 in Cheon 2009), der 2 verschiedene Trennwerte für SUV₂ (PET/CT) sowie 1 Trennwert für MVCR (PET/CT + MRT) kombiniert; alle 3 Trennwerte wurden mithilfe von ROC-Analysen ermittelt. Mithilfe dieses Algorithmus erzielte die FDG-PET/CT eine Sensitivität von 93,9 %, bei einer Spezifität von 97,3 %.

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 %).

In der Studie zum Therapieansprechen von Patienten mit Weichteiltumoren erzielte die FDG-PET/CT nach abgeschlossener Chemotherapie (2 Chemotherapie-Zyklen) eine Sensitivität von 87,5 % bei einer Spezifität von 67,5 %. Bezüglich des Therapieansprechens nach dem ersten Chemotherapie-Zyklus erzielte die FDG-PET/CT eine Sensitivität von 100 % bei einer Spezifität von 66,7 %. Die schlechtere Sensitivität der FDG-PET/CT bezüglich des Therapieansprechens nach abgeschlossener Chemotherapie ist auf den Unterschied um lediglich 1 von 8 Patienten zurückzuführen.

Prognostische Studie

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 multivariaten Modell). Die Änderung der TBR (1-TBR nach CIRT/TBR vor CIRT) war kein statistisch signifikanter Prädiktor (P-Wert $p = 0,21$ im multivariaten 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 nur 1 Studie mit einem direkten Vergleich zwischen der PET/CT und der MRT eingeschlossen werden konnte.

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 (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 war nicht möglich, da nur 1 prognostische Studie eingeschlossen werden konnte.

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

5.6.1 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage von Primärstudien

5.6.1.1 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 42). 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** [84] 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 [106]. 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 42: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studie zur Rezidivdiagnostik

Studie	Studiendesign	Studienziel ^a	Zielkriterium	Evidenzstufe ^b	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-[¹⁸F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; PET = Positronenemissionstomographie</p>					

Tabelle 43: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studie zur Rezidivdiagnostik

Studie	Indextest	Referenztest
Okazumi 2009	<p>PET (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-[¹⁸F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; i. v. = intravenös; MBq = Megabequerel; PET = Positronenemissionstomographie; SUV = standardised uptake value; USA = Vereinigte Staaten von Amerika; VB = vaskulärer Anteil</p>		

Tabelle 44: 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 ^a mit Verdacht auf Rezidiv eines Weichteilsarkoms	k. A.	k. A.	<u>Histologie</u> : 47 bösartig: 18 Liposarkome, 9 MFH, 9 Leiomyosarkome, 6 bösartige Schwannome, 3 Chondrosarkome, 2 Hämangiosarkome, 24 gutartig: 24 Narben. <u>Lokalisation</u> ^b : 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>					

5.6.1.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials

Die eingeschlossene Studie wurde insgesamt mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Die methodischen Charakteristika dieser Diagnosestudien werden in Tabelle 45 zusammenfassend dargestellt.

Einige Aspekte, die zur Einschätzung der Studienqualität erforderlich sind, wurden in **Okazumi 2009** nicht berichtet. So blieb beispielsweise unklar, wie groß der zeitliche Abstand zwischen Index- und Referenztest war, ob in diesem Zeitraum eine Behandlung stattgefunden hat sowie ob die Bewerter des Referenztests gegenüber den Ergebnissen des Indextests verblindet waren. Zudem erfolgte die Auswertung der verschiedenen PET-Parameter und deren Kombination mithilfe einer Diskriminanzanalyse in Abhängigkeit der Studiendaten, also ergebnisgesteuert.

Tabelle 45: 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											

5.6.1.3 Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der eingeschlossenen Studie gab es verschiedene Anhaltspunkte für eine eingeschränkte Übertragbarkeit (siehe Tabelle 46).

Die Übertragbarkeit der Studie **Okazumi 2009** könnte dadurch vermindert sein, dass die Auswertung des Indextests (dynamische PET) einen großen Zeitaufwand sowie überdurchschnittlich viel Erfahrung erfordert (sowohl bei der Durchführung als auch der Auswertung der dynamischen PET). Eine Replikation der Studienergebnisse ist dadurch erschwert, dass für die verschiedenen Parameter des Indextests keine Trennwerte angegeben wurden.

Tabelle 46: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudie

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Okazumi 2009	-	?	-	-	-	+	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
+ = konkrete Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit liegen vor; - = keine Anhaltspunkte für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden); ? = unklar								

5.6.1.4 Ergebnisse zur diagnostischen Güte

In Tabelle 47 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

In der einzigen eingeschlossenen Studie wurden keine Daten zu einem direkten Vergleich zwischen der PET bzw. PET/CT und einem anderen diagnostischen Verfahren berichtet.

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 47). 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 47: Ergebnisse der Studie zur Rezidivdiagnostik von Weichteiltumoren

Studie	n,N	Indextest	Trennwert	Referenztest	Trennwert	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [% (95 %-KI)] ^{a,b}	Spezifität [% (95 %-KI)] ^{a,b}
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>DA = Diskriminanzanalyse; CT = Computertomographie; FD = fraktale Dimension; FDG = 2-[18F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; FN = falsch-negativ; FP = falsch-positiv; k3 = Phosphorylierungsrate von FDG; k. A. = keine Angabe(n); ki = FDG-Einflusskonstante; KI = Konfidenzintervall; MRT = Magnetresonanztomographie; n = Anzahl eingeschlossener Patienten; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; PET = Positronenemissionstomographie; RN = richtig-negativ; RP = richtig-positiv; SUV = standardised uptake value; VB = vaskulärer Anteil</p>											

5.7 Teilziel 2e: Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte bei gemischten Indikationen

5.7.1 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte auf Grundlage von Primärstudien

5.7.1.1 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 48). 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** [104] 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** [105] 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** [74] 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** [102] 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** [103] 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 48: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Studienziel ^a	Zielkriterium	Evidenzstufe ^b	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).	II b	hoch
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).	IIb	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).	IIb	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).	IIb	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Design, primäres Studienziel und untersuchte Zielgröße der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Studienziel ^a	Zielkriterium	Evidenzstufe ^b	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.</p> <p>CT = Computertomographie; FDG = 2-[¹⁸F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positronenemissionstomographie; USA = Vereinigte Staaten von Amerika</p>					

Tabelle 49: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien

Studie	Indextest	Referenztest
Dimitrakopoulou-Strauss 2001	<p>PET (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>PET (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>PET (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 ^a .
Griffeth 1992	<p>PET (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 49: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
Schulte 1999b	<p>PET (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 [111]; Klassifikation der benignen Tumoren nach Enneking, 1986 [112].</p>
<p>a: Unveröffentlichte Information (Ergebnis einer Autorenanfrage).</p> <p>DUR = differential uptake ratio, andere Bezeichnung für SUV [113]; FD = fraktale Dimension; FDG = 2-[¹⁸F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; i. v. = intravenös; KG = Körpergewicht; MBq = Megabequerel; mCi = Millicurie; PET = Positronenemissionstomographie; SUV = standardised 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 50: 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>Histologie:</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>Histologie:</u> 37 bösartig ^a : 9 Osteosarkome, 8 Ewing-sarkome, 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 50: Eingeschlossene Patienten der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Patienten [n]	Geschlecht [n (m/w)]	Alter [MW, Median, Spannweite]	Diagnose	Vorbehandlung
Feldman 2003	45 ^b mit Verdacht auf aktive muskuloskeletale Tumoren.	45 (19/26)	k. A.; k. A.; 9–81	<u>Auftreten:</u> 21 Primärtumoren, 24 Rezidive <u>Histologie:</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 ^c mit Tumoren des Weichteilgewebes.	19 (10/9)	50,3 ^a ; 49,0; 16–84	<u>Auftreten:</u> k. A. <u>Histologie:</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 ^d gutartig: 2 Lipome ^d , 1 synoviale Zyste/Hyperplasie, 1 chirurgische Narbe / Strahlenfibrose, 1 intramuskuläres Hämangiom, 1 Charcot-Gelenk, 1 Pseudozyste ^d , 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 50: 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>Histologie:</u> 67 bösartig^e: 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^e: 7 Hämangiome, 6 aggressive Fibromatosen^e, 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^f:</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 Histiocytom; MW = Mittelwert; n = Anzahl; PNET = primitiver neuroektodermaler Tumor; w = weiblich

5.7.1.2 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 51 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 Hinweise auf ein Verzerrungspotenzial 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.

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 51: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Primärstudien

Studie	F1	F2	F3	F4	F5 ^a	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Dimitrakopoulou-Strauss 2001	+	?	+	+	+	+	?	+	+/- ^b	?	hoch
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.

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

5.7.1.3 Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Für 2 der eingeschlossenen Studien fanden sich keine Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, bei den anderen 3 Studien gab es verschiedene Anhaltspunkte für eine eingeschränkte Übertragbarkeit (siehe Tabelle 52).

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse von **Dimitrakopoulou-Strauss 2001 und 2002** könnte dadurch eingeschränkt sein, dass die Auswertung des Indextests (dynamische PET) einen großen Zeitaufwand sowie überdurchschnittlich viel Erfahrung erfordert (sowohl bei der Durchführung als auch der Auswertung der dynamischen PET). Eine Replikation der Ergebnisse beider Studien ist dadurch erschwert, dass für die verschiedenen Parameter des Indextests keine Trennwerte angegeben wurden.

Den Studien **Feldman 2003** und **Griffeth 1992** konnten keine Anhaltspunkte 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 52: Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudien

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Dimitrakopoulou-Strauss 2001	-	?	-	-	-	+	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
Dimitrakopoulou-Strauss 2002	-	?	-	-	-	+	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
Feldman 2003	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Griffeth 1992	-	-	-	-	-	-	-	Übertragbarkeit wird angenommen
Schulte 1999b	-	-	-	+	-	-	-	Anhaltspunkte für Nichtübertragbarkeit
+ = konkrete Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit liegen vor; - = keine Anhaltspunkte für eine fehlende Übertragbarkeit (sie kann daher als gegeben angesehen werden); ? = unklar								

5.7.1.4 Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte

In Tabelle 53 sind die Ergebnisse zur diagnostischen Güte der eingeschlossenen Primärstudien dargestellt. Neben den jeweiligen Schätzern sind auch die Konfidenzintervalle angegeben.

Tabelle 53: Ergebnisse der Studien zu Primär- und Rezidivdiagnostik gemischt

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

(Fortsetzung)

Tabelle 53: 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 [114,115]. 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: 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.“).

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

j: 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.

k: 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 [113]; FD = fraktale Dimension; FDG = 2-[18F]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 eingeschlossener Patienten; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; OP = Operation; PET = Positronenemissionstomographie; RN = richtig-negativ; RP = richtig-positiv; SUV = standardised 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

In keiner der eingeschlossenen Studien wurden Daten zu direkten Vergleichen zwischen der PET und einem anderen diagnostischen Verfahren berichtet.

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 53). 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. Alle 4 Patienten hatten aggressive gutartige Läsionen, deren SUV größer als 2,0 war (siehe Abb. 7, S. 207 in Feldman 2003). Somit müssen diese Patienten als falsch-positiv gewertet werden. Unter Einbeziehung dieser 4 falsch-positiven Patienten erzielte die FDG-PET eine Sensitivität von 91,7 % bei einer Spezifität von 73,3 %.

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 54).

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 54: Managementänderungen

Studie	Indikation	Index-test	Patienten [n]	Patienten mit Management-änderungen [n (%)]	Änderung der Chemo-therapie [n (%)]	Änderung der lokalen Therapie [n (%)]
Feldman 2003	Primär- und Rezidivdiagnostik	FDG-PET	39 ^a	10 ^b (26 %)	k. A.	k. A.
Griffeth 1992	Primär- und Rezidivdiagnostik	FDG-PET	19 ^c	3 (16 %)	k. A.	3 ^d (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-[¹⁸F]Fluor-Deoxy-D-Glukose; k. A. = keine Angabe(n); n = Anzahl ausgewerteter Patienten; PET = Positronenemissionstomographie; SUV = standardised 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 die Suche in Kongressbänden und Studienregistern lieferte keine Hinweise auf noch laufende vergleichende Studien.

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 anhand von Primärstudien bewertet.

23 Primärstudien (27 Publikationen) entsprachen den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts (Primärdiagnostik [n = 10], Primärstaging [n = 3, davon 2 Prognose-Studien], Restaging [n = 6, davon 1 Prognose-Studie], Rezidiverkennung [n = 1], indikationsübergreifend [n = 5]; 2 Studien lieferten Daten zu 2 Indikationen).

Fast alle Primärstudien berichteten Daten zur diagnostischen Güte der PET, 3 Studien berichteten Daten zur diagnostischen Güte der PET/CT (Strobel 2008 [96], Cheon 2009 [101], Benz 2009 [89]) und 2 Studien berichteten Daten zur prognostischen Güte der PET (Schwarzbach 2005 [79], Zhang 2004 [85]). In allen diagnostischen PET- und PET/CT-Studien wurde der Tracer FDG verwendet. In einer Studie kam zudem der Tracer [¹¹C]-Cholin zum Einsatz (Yanagawa 2003 [94]). In einer der beiden Prognose-Studien wurde der Tracer FDG, in der anderen der Tracer [¹¹C]-Methionin verwendet. Drei Studien wurden mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet, alle anderen 20 Studien wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet.

Direkte Vergleiche zwischen PET bzw. PET/CT und anderen diagnostischen Verfahren wurden in 4 der 23 Primärstudien berichtet (Strobel 2008 [96], Yoshida 2008 [97], Völker 2007 [80], Cheon 2009 [101]; siehe Tabelle 55). In keiner dieser 4 Studien wurde eine statistisch signifikant höhere diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT gegenüber einer Vergleichstechnologie berichtet. Die Ergebnisse aller 4 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 4 Studien mit direkten Vergleichen in den untersuchten Indikationen, Patientenpopulationen und / oder den Vergleichstechnologien unterscheiden.

Tabelle 55: 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
Primärdiagnostik						
Knochentumoren	Strobel 2008	50	FDG-PET	84,8 (68,1–94,9)	35,3 (14,2–61,7)	FDG-PET/CT ↑ FDG-PET
			FDG-PET/CT	90,9 (75,7–98,1)	76,5 (50,1–93,2)	FDG-PET/CT ↔ Röntgen
			Röntgen	84,8 (68,1–94,9)	64,7 (38,3–85,8)	FDG-PET ↔ Röntgen
Weichteiltumoren	–	–	–	–	–	–
Tumoren der glatten Gebärmuttermuskulatur ^a	Yoshida 2008	70	FDG-PET	86,7 (59,5–98,3)	92,7 (82,4–98,0)	FDG-PET ↔ MRT
			MRT	73,3 (44,9–92,2)	85,5 (73,3–93,5)	FDG-PET ↔ FDG-PET + MRT
			FDG-PET + MRT	93,3 (68,1–99,8)	92,7 (82,4–98,0)	FDG-PET + MRT ↑ MRT
Primärstaging						
Knochentumoren	–	–	–	–	–	–
Weichteiltumoren	–	–	–	–	–	–
Osteosarkome ^b , Ewingsarkome ^b und Rhabdomyosarkome ^c	Völker 2007 Lymphknotenmetastasen	46	FDG-PET	87,5 (47,3–99,7)	97,4 (86,2–99,9)	FDG-PET ↔ CIMs
			CIMs	62,5 (24,5–91,5)	97,4 (86,2–99,9)	FDG-PET ↔ SBS
			SBS	100 (63,1–100)	97,4 (86,2–99,9)	CIMs ↔ SBS
	Völker 2007 Lungenmetastasen	46	FDG-PET	55,6 (21,2–86,3)	100 (90,5–100)	FDG-PET ↔ CIMs
			CIMs	100 (66,4–100)	97,3 (85,8–99,9)	FDG-PET ↔ SBS
			SBS	100 (66,4–100)	100 (90,5–100)	CIMs ↔ SBS
	Völker 2007 Knochenmetastasen	33	FDG-PET	100 (69,2–100)	91,3 (72,0–98,9)	FDG-PET ↔ CIMs
			CIMs	70,0 (34,8–93,3)	91,3 (72,0–98,9)	FDG-PET ↔ SBS
			SBS	100 (69,2–100)	95,7 (78,1–99,9)	CIMs ↔ SBS

(Fortsetzung)

Tabelle 55: 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
Restaging						
Knochentumoren	–	–	–	–	–	–
Osteosarkome ^d	Cheon 2009	70	FDG-PET/CT	21,2 ^e –100 ^e	45,9 ^e –100 ^e	nb^h
			MRT	30,3 ^f –84,8 ^f	51,4 ^f –83,8 ^f	
			FDG-PET/CT + MRT	21,2 ^g –97,0 ^g	45,9 ^g –97,3 ^g	
Weichteiltumoren	–	–	–	–	–	–
Rezidivdiagnostik						
Knochentumoren	–	–	–	–	–	–
Weichteiltumoren	–	–	–	–	–	–
<p>a: Bei den Tumoren der glatten Gebärmuttermuskulatur handelt es sich um eine Subgruppe der Weichteiltumoren.</p> <p>b: Die Osteosarkome und Ewingsarkome sind Subgruppen der Knochensarkome.</p> <p>c: Die Rhabdomyosarkome sind eine Subgruppe der Weichteilsarkome.</p> <p>d: Die Osteosarkome sind eine Subgruppe der Knochensarkome.</p> <p>e: Mit diesen Spannweiten sind die Sensitivitäten und Spezifitäten der 12 Analysen für die FDG-PET/CT aus Tabelle 40 zusammengefasst.</p> <p>f: Mit diesen Spannweiten sind die Sensitivitäten und Spezifitäten der 3 Analysen für die MRT aus Tabelle 40 zusammengefasst.</p> <p>g: Mit diesen Spannweiten sind die Sensitivitäten und Spezifitäten der 5 Analysen für die Kombination aus FDG-PET/CT und MRT aus Tabelle 40 zusammengefasst.</p> <p>h: Die Autoren führten keinen statistischen Vergleich bezüglich der patientenbasierten diagnostischen Güte der 3 verschiedenen Verfahren durch, daher kann im vorliegenden Bericht keine Aussage dazu getroffen werden, ob sich die diagnostische Güte der 3 Verfahren statistisch signifikant voneinander unterscheidet.</p> <p>↑ = statistisch signifikanter Unterschied; ↔ = kein statistisch signifikanter Unterschied; CIMS = konventionelle Bildgebung; CT = Computertomographie; 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.

In der Studie zu Knochentumoren zeigte die statistische Analyse mit dem Vorzeichen-Test, dass die diagnostische Güte der FDG-PET/CT signifikant höher war als die diagnostische Güte der FDG-PET allein. Dagegen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der diagnostischen Güte für die beiden Vergleiche FDG-PET bzw. FDG-PET/CT versus konventionelles Röntgen.

In der Studie zu Tumoren der glatten Gebärmuttermuskulatur war das Ergebnis des statistischen Tests auf Unterschiede in der Area Under The Curve (AUC) signifikant für den Vergleich der Kombination aus FDG-PET und MRT mit der MRT allein, wobei die Kombination aus FDG-PET und MRT eine höhere diagnostische Güte zeigte. Dagegen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der diagnostischen Güte für die beiden Vergleiche FDG-PET versus MRT bzw. FDG-PET versus FDG-PET + MRT.

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 der diagnostischen Primärstudie zeigte die statistische Analyse mit dem exakten McNemar-Test, dass sich die diagnostische Güte der 3 Verfahren (FDG-PET, konventionelle Bildgebung, FDG-PET + konventionelle Bildgebung) für die Erkennung von Lymphknoten-, Lungen- und Knochenmetastasen nicht signifikant voneinander unterscheidet.

Restaging

Für die Indikation des Restagings von Knochen- und Weichteiltumoren konnten 1 diagnostische Primärstudie mit direkten Vergleichen zwischen PET/CT und anderen diagnostischen Verfahren mit 70 Patienten sowie 1 prognostische Primärstudie mit 62 Patienten eingeschlossen werden.

In der diagnostischen Primärstudie zur Beurteilung des Therapieansprechens wurden die Ergebnisse zur diagnostischen Güte der 3 verschiedenen Verfahren (FDG-PET/CT, MRT sowie FDG-PET/CT + MRT) nicht statistisch analysiert. Daher kann im vorliegenden Bericht keine Aussage dazu getroffen werden, ob sich die diagnostische Güte der 3 Verfahren voneinander 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

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 Ergebniserhebung und Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz auf höchster Evidenzstufe sollte die Bewertung der diagnostischen Güte der PET und PET/CT primär auf Grundlage von Evidenzsynthesen erfolgen, sofern sichergestellt war, dass sie bestimmte Mindestanforderungen erfüllten. Allerdings konnten keine Evidenzsynthesen von ausreichender Qualität eingeschlossen werden. Daher wurde die diagnostische und prognostische Güte der PET für alle 4 Indikationen anhand von Primärstudien bewertet.

Zur diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren wurden insgesamt 23 Primärstudien (27 Publikationen) eingeschlossen. Direkte Vergleiche der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren wurden in 4 der 23 Primärstudien beschrieben ([80,96,97,101]; Tabelle 55). Die Daten dieser direkten Vergleiche wurden in 2 der 4 Studien statistisch analysiert. In einer weiteren der 4 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 der vierten Studie (Restaging) wurden die Daten nicht statistisch analysiert, sodass keine Aussage dazu getroffen werden kann, ob sich die diagnostische Güte der PET von der diagnostischen Güte konventioneller Bildgebung (Primärstaging) bzw. MRT (Restaging) 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 [116] 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 mit anderen diagnostischen Verfahren eingeschlossen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass alle 4 Studien mit direkten Vergleichen des vorliegenden Berichts nach den Suchzeiträumen von Ioannidis 2002 und Bastiaannet 2004 veröffentlicht wurden.

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 2010 zu Knochentumoren [31] erklärt, dass die PET bei Patienten mit Ewingsarkomen möglicherweise bezüglich des Therapieansprechens hilfreich sein könnte. Allerdings geben die Autoren an dieser Stelle keine Referenzen an, sodass nicht klar ist, auf welche Evidenz diese Empfehlung gestützt wird. Die ESMO-Leitlinie 2010 zu Weichteiltumoren [32] erwähnt die PET als diagnostisches Verfahren nicht.

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 neuro-ektodermaler 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 [33] 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 [76] (Verzerrung durch Behandlung zwischen Index- und Referenztest; Treatment Paradoxon) und Gerth 2007 [117] (retrospektiv) zitiert. Bei der Primärdiagnostik wird die PET nicht erwähnt. Die GPOH-Leitlinie 2010 zu Osteosarkomen [34] empfiehlt die PET (neben der Knochenszintigraphie und der dynamischen MRT) für das Therapieansprechen. Dazu werden Hawkins 2002 [77] (Treatment Paradoxon) und Hamada 2009 [118] (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 [119] (retrospektiv) gestützt). Die GPOH-Leitlinie 2011 zu Weichteilsarkomen [35] 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 [36] des Erwachsenen erwähnt die PET nicht. Die DGHO-Leitlinie 2011 zu

Weichteilsarkomen [37] 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 [39] 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 [38] 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 [120] 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 [121-123].

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“). Keine der Empfehlungen der PET bzw. PET/CT basiert auf Studien, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprechen. 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. Eine Reduktion der Strahlendosis wird jedoch nur dann erzielt, wenn die PET bzw. PET/CT andere diagnostische Verfahren ersetzt, deren Strahlenbelastung höher ist. In keiner der 4 Studien mit direkten Vergleichen der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren zeigte sich ein Vorteil der PET bzw. PET/CT gegenüber dem Vergleichsverfahren. Weiterhin ist eine Reduktion der Strahlenbelastung nur in den Fällen für die Patienten relevant, in denen sie nicht mit Verschlechterungen anderer patientenrelevanter Endpunkte einhergeht. In keiner der 4 Studien mit direkten Vergleichen der PET bzw. PET/CT mit konventionellen bildgebenden Verfahren wurde der patientenrelevante Nutzen der verschiedenen Verfahren gegen ihren strahlenbedingten Schaden abgewogen. Hier besteht noch Forschungsbedarf. Solange derartige Studien nicht vorliegen, kann aus der alleinigen Aussage, dass die PET oder die (Low-dose)-PET/CT mit weniger Strahlenbelastung verbunden ist als beispielsweise die CT, nicht unmittelbar auf einen größeren Nutzen dieser Technologie geschlossen werden.

6.4 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 verschiedene konventionelle diagnostische Strategien 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. Diese Heterogenität hinsichtlich des Auswahlprozesses der eingeschlossenen Patienten war einer der Gründe dafür, weshalb im vorliegenden Bericht davon abgesehen wurde, die Ergebnisse von Studien ohne direkte Vergleiche zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren meta-analytisch auszuwerten.

7 Fazit

Der patientenrelevante Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren ist nicht belegt.

Zu der 2. Fragestellung des Berichts, der diagnostischen und prognostischen Güte, konnten insgesamt 23 Primärstudien (27 Publikationen) eingeschlossen werden. Direkte Vergleiche der PET bzw. PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren wurden in 4 der 23 Primärstudien beschrieben. In keiner dieser 4 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 keine 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 von Knochen- und Weichteiltumoren bewerten zu können. Bisher konnten weder laufende noch abgeschlossene vergleichende Studien zum patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Knochen- und Weichteiltumoren identifiziert werden.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Cheon GJ, Kim MS, Lee JA, Lee SY, Cho WH, Song WS et al. Prediction model of chemotherapy response in osteosarcoma by 18F-FDG PET and MRI. *J Nucl Med* 2009; 50(9): 1435-1440.
6. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Heichel T, Wu H, Burger C, Bernd L et al. The role of quantitative 18F-FDG PET studies for the differentiation of malignant and benign bone lesions. *J Nucl Med* 2002; 43(4): 510-518.
7. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Schwarzbach M, Burger C, Heichel T, Willeke F et al. Dynamic PET 18F-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.
8. Evilevitch V, Weber WA, Tap WD, Allen-Auerbach M, 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.
9. Feldman F, Van Heertum R, Manos C. 18FDG PET scanning of benign and malignant musculoskeletal lesions. *Skeletal Radiol* 2003; 32(4): 201-208.
10. Feldman F, Van Heertum R, Saxena C, Parisien M. 18FDG-PET applications for cartilage neoplasms. *Skeletal Radiol* 2005; 34(7): 367-374.
11. 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.

12. 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.
13. Okazumi S, Dimitrakopoulou-Strauss A, Schwarzbach MHM, Strauss LG. Quantitative, dynamic 18F-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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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 18F-FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(11): 2000-2008.
20. 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.
21. 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.

22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Ye Z, Zhu J, Tian M, Zhang H, Zhan H, Zhao C et al. Response of osteogenic sarcoma to neoadjuvant therapy: evaluated by 18F-FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2008; 22(6): 475-480.
26. Yoshida Y, Kurokawa T, Sawamura Y, Shinagawa A, Tsujikawa T, Okazawa H et al. Comparison of 18F-FDG PET and MRI in assessment of uterine smooth muscle tumors. *J Nucl Med* 2008; 49(5): 708-712.
27. Zhang H, Yoshikawa K, Tamura K, Tomemori T, Sagou K, Tian M et al. [11C]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. Deutsche Krebsgesellschaft, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Osteosarkome [online]. 05.2008 [Zugriff: 05.01.2010]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/025-005.htm>.
4. Deutsche Krebsgesellschaft, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Weichteilsarkome [online]. 05.2008 [Zugriff: 14.12.2009]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/025-007.htm>.
5. European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group. Disease information [online]. [Zugriff: 11.12.2009]. URL: <http://epssg.cineca.org/info.htm>.
6. Casali PG, Jost L, Sleijfer S, Verweij J, Blay JY. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009; 20(Suppl 4): 132-136.
7. 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>.
8. 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.
9. 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>.
10. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2003-2004: Häufigkeiten und Trends. Berlin: RKI; 2008.
11. 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.
12. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009; 59(4): 225-249.

13. U.S. National Cancer Institute. Bone cancer [online]. [Zugriff: 25.04.2012]. URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/bone>.
14. Bielack S, Carrle D, Casali PG. Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20(Suppl 4): 137-139.
15. 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.
16. 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.
17. Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J Clin* 2004; 54(2): 94-109.
18. 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.
19. 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>.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. 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>.
27. 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>.
28. 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.
29. American Cancer Society. Detailed guide: sarcoma; adult soft tissue cancer; how are soft tissue sarcomas staged? [online]. 14.05.2009 [Zugriff: 06.01.2010]. URL: <http://www.cancer.org/Cancer/Sarcoma-AdultSoftTissueCancer/DetailedGuide/sarcoma-adult-soft-tissue-cancer-staging>.
30. American Cancer Society. Detailed guide: bone cancer; how are bone cancers staged? [online]. 14.07.2009 [Zugriff: 06.01.2010]. URL: <http://www.cancer.org/Cancer/BoneCancer/DetailedGuide/bone-cancer-staging>.
31. Hogendoorn PC, Athanasou N, Bielack S, De Alava E, Dei Tos AP, Ferrari S et al. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): v204-v213.
32. Casali PG, Blay JY. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): v198-v203.
33. 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.
34. 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.
35. 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.

36. 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>.
37. 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>.
38. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria: soft-tissue masses [online]. 2009 [Zugriff: 21.12.2011]. URL: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonMusculoskeletalImaging/SoftTissueMassesDoc19.aspx.
39. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria: primary bone tumors [online]. 2009 [Zugriff: 21.12.2011]. URL: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonMusculoskeletalImaging/BoneTumorsDoc4.aspx.
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.
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.
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]. 19.01.2012 [Zugriff: 23.04.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-598/VerfO_2012-01-19.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, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
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, Schröer-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. 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.
73. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, Harbord RM, Takwoingi Y. Chapter 10: analysing and presenting results [online]. In: Cochrane Collaboration. *Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy: version 1.0*. 23.12.2010 [Zugriff: 15.11.2011]. URL: <http://srdta.cochrane.org/sites/srdta.cochrane.org/files/uploads/Chapter%2010%20-%20Version%201.0.pdf>.
74. Feldman F, Van Heertum R, Manos C. 18FDG PET scanning of benign and malignant musculoskeletal lesions. *Skeletal Radiol* 2003; 32(4): 201-208.
75. 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.
76. Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, Rajendran JG, Vernon CB, Conrad EU 3rd et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8828-8834.
77. 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.
78. Van Ginkel RJ, Hoekstra HJ, Pruijm 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.

82. 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.
83. 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.
84. Okazumi S, Dimitrakopoulou-Strauss A, Schwarzbach MHM, Strauss LG. Quantitative, dynamic 18F-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.
85. Zhang H, Yoshikawa K, Tamura K, Tomemori T, Sagou K, Tian M et al. [11C]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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. Evilevitch V, Weber WA, Tap WD, Allen-Auerbach M, 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.
91. 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.

92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. Feldman F, Van Heertum R, Saxena C, Parisien M. 18FDG-PET applications for cartilage neoplasms. *Skeletal Radiol* 2005; 34(7): 367-374.
96. 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 18F-FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(11): 2000-2008.
97. Yoshida Y, Kurokawa T, Sawamura Y, Shinagawa A, Tsujikawa T, Okazawa H et al. Comparison of 18F-FDG PET and MRI in assessment of uterine smooth muscle tumors. *J Nucl Med* 2008; 49(5): 708-712.
98. 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.
99. 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.
100. Ye Z, Zhu J, Tian M, Zhang H, Zhan H, Zhao C et al. Response of osteogenic sarcoma to neoadjuvant therapy: evaluated by 18F-FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2008; 22(6): 475-480.
101. Cheon GJ, Kim MS, Lee JA, Lee SY, Cho WH, Song WS et al. Prediction model of chemotherapy response in osteosarcoma by 18F-FDG PET and MRI. *J Nucl Med* 2009; 50(9): 1435-1440.
102. 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.

103. 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.
104. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Schwarzbach M, Burger C, Heichel T, Willeke F et al. Dynamic PET 18F-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.
105. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Heichel T, Wu H, Burger C, Bernd L et al. The role of quantitative 18F-FDG PET studies for the differentiation of malignant and benign bone lesions. *J Nucl Med* 2002; 43(4): 510-518.
106. 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.
107. Ioannidis JP, Lau J. 18F-FDG PET for the diagnosis and grading of soft-tissue sarcoma: a meta-analysis. *J Nucl Med* 2003; 44(5): 717-724.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res* 1986; (204): 9-24.
113. Strauss LG, Conti PS. The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med* 1991; 32(4): 623-648.

114. Strauss LG, Dimitrakopoulou-Strauss A, Koczan D, Bernd L, Haberkorn U, Ewerbeck V et al. 18F-FDG kinetics and gene expression in giant cell tumors. *J Nucl Med* 2004; 45(9): 1528-1535.
115. Gössling T, Probst C, Langer F, Rosenthal H, Brunnemer U, Krettek C. Diagnostik und Therapie primärer Knochentumoren. *Chirurg* 2010; 81(7): 657-678.
116. 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>.
117. 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.
118. 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.
119. Brenner W, Bohuslavizki KH, Eary JF. PET imaging of osteosarcoma. *J Nucl Med* 2003; 44(6): 930-942.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1980 to 2010 February 16

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

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

#	Searches
39	(soft adj3 tissue adj3 (mass* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
40	((muscle* or muscul* or vascular* or perivascular*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
41	((bone* or skeletal*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or metas*)).ab,ti.
42	(bone* adj6 (cyst* or lymphoma*)).ab,ti.
43	(fibrous adj3 (tumor* or tumour*)).ab,ti.
44	((femoral* or jaw* or nose* or orbital* or skull* or spinal* or mandib* or maxilla* or palatal* or palate* or paravertebral*) adj3 (mass* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or metas*)).ab,ti.
45	((Erdheim-Chester or Adenomatous or Beckwith-Wiedemann or McCune-Albright or Retinoblastoma or Rothmund-Thomson or Werner) adj3 (polyposis or syndrom*)).ab,ti.
46	or/24-45
47	positron emission tomography/
48	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
49	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
50	or/47-49

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

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

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

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

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

#	Searches
46	Positron-Emission Tomography/
47	Fluorodeoxyglucose F18/du
48	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
49	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
50	or/46-49
51	and/6,50 [malignes Melanoma]
52	and/17,50 [Oesophaguskarzinom]
53	and/23,50 [Ovariakarzinom]
54	and/45,50 [Knochen und Weichteiltumor]
55	or/51-54
56	animals/ not (animals/ and humans/)
57	55 not 56

3. Pubmed

Suchoberfläche: NLM

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

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

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

Search	Most Recent Queries
	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]
#23	Search Schwannoma[TIAB] OR Histiocytosis[TIAB] OR Histiocytoma*[TIAB]
#24	Search soft[TIAB] AND tissue[TIAB] AND (mass*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB])
#25	Search (muscle*[TIAB] OR muscul*[TIAB] OR vascular*[TIAB] OR perivascular*[TIAB]) AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB])
#26	Search (bone*[TIAB] OR skeletal*[TIAB]) AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR metas*[TIAB])
#27	Search fibrous[TIAB] AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB])
#28	Search (femoral*[TIAB] OR jaw*[TIAB] OR nose*[TIAB] OR orbital*[TIAB] OR skull*[TIAB] OR spinal*[TIAB] OR mandib*[TIAB] OR maxilla*[TIAB] OR palatal*[TIAB] OR palate*[TIAB] OR paravertebral*[TIAB]) AND (mass*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR metas*[TIAB])
#29	Search (Erdheim-Chester[TIAB] OR Adenomatous[TIAB] OR Beckwith-Wiedemann[TIAB] OR McCune-Albright[TIAB] OR Retinoblastoma[TIAB] OR Rothmund-Thomson[TIAB] OR Werner[TIAB]) AND (polyposis[TIAB] OR syndrom*[TIAB])
#30	Search (Giant Cell*[TIAB] OR Plasma Cell*[TIAB] OR Fibroepithelial*[TIAB] OR Brenner[TIAB] OR Granular Cell*[TIAB] OR Myofibroblasti*[TIAB] OR Osseous*[TIAB] OR Ossifying[TIAB] OR 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])
#31	Search bone* [TIAB] AND (cyst*[TIAB] OR lymphoma*[TIAB])
#32	Search #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31
#33	Search pet[TIAB] OR petscan*[TIAB] OR positron[TIAB]

Search	Most Recent Queries
#34	Search (pet*[TIAB] OR tracer*[TIAB]) and (deoxy*[TIAB] OR deoxy*[TIAB] OR fluor*[TIAB] OR fdg*[TIAB] OR amino*[TIAB])
#35	Search #33 OR #34
#36	Search in process[sb] OR publisher[sb]

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Ovid

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

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

#	Searches
19	Carcinoma, Endometrioid/
20	Dysgerminoma/
21	((ovarian* or ovarial* or ovary or ovaries or ovarium or adnexa* or endometr*) adj3 (mass* or teratom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
22	(granulosa cell tumor* or luteoma* or meigs syndrom* or sertoli-leydig* or thecoma* or dysgerminoma*).ab,ti.
23	or/18-22
24	exp "Neoplasms, Connective and Soft Tissue"/
25	exp Soft Tissue Neoplasms/
26	exp Sarcoma/
27	exp Bone Neoplasms/
28	((Desmoplastic or small round cell) adj3 (tumor* or tumour*)).ti,ab.
29	Neuroblastoma*.ab,ti.
30	(sarcoma* or osteosarcoma*).ab,ti.
31	(connective tissue* adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
32	(Carcinosarcoma* or Chondrosarcoma* or Fibrosarcoma* or Dermatofibrosarcoma* or Neurofibrosarcoma* or Neurofibroma* or Hemangiosarcoma* or Haemangiosarcoma* or Leiomyosarcoma* or Liposarcoma* or Lymphangiosarcoma* or Myosarcoma* or Rhabdomyosarcoma* or Myxosarcoma* or Phyllodes* or Myxofibrosarcoma* or Enchondroma*).ab,ti.
33	(Lipoblastoma* or Myolipoma* or Hibernoma* or Elastofibroma* or Fibroblastoma* or Myofibroblastoma* or Angiofibroma* or Lipofibromatos* or Angioleiomyoma* or Myopericytoma* or Lymphangioma* or Haemangioendothelioma* or Hemangioendothelioma* or Angioendothelioma* or Angiosarcoma* or Thymoma* or Myoepithelioma* or Mesenchymoma* or Hamartoma* or Adamantinoma*).ab,ti.
34	((Proliferative or ossifican* or nodular or ischaem*) adj5 (fasciitis or myositis)).ab,ti.
35	(Angiolipoma* or Angiom* or Lipoma* or Myelolipoma* or Chondroblastoma* or Chondroma* or Mastocytosis* or Myofibroma* or Myxoma* or Mastocytoma* or Neurothekeoma* or Osteoblastoma* or Osteochondroma* or Osteoma* or Fibroma* or Adenofibroma* or Fibroadenoma* or Fibroid* or Leiomyoma* or Rhabdomyoma* or Lymphangioliomyomatosis* or Osteofibrous* or Angiomyoma* or Angiomyolipoma*).ab,ti.
36	(Schwannoma or Histiocytosis or Histiocytoma*).ab,ti.

#	Searches
37	((Giant Cell* or Plasma Cell* or Fibroepithelial* or Brenner or Granular Cell* or Myofibroblasti* or Osseous* or Ossifying or Fibrohistiocyt* or Glomus* or Angiectatic* or Fibromyxoid or Rhabdoid or Neuroectodermal) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or granulom* or histiocytoma* or myeloma*)).ab,ti.
38	(soft adj3 tissue adj3 (mass* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
39	((muscle* or muscul* or vascular* or perivascular*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom*)).ab,ti.
40	((bone* or skeletal*) adj3 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or metas*)).ab,ti.
41	(bone* adj6 (cyst* or lymphoma*)).ab,ti.
42	(fibrous adj3 (tumor* or tumour*)).ab,ti.
43	((femoral* or jaw* or nose* or orbital* or skull* or spinal* or mandib* or maxilla* or palatal* or palate* or paravertebral*) adj3 (mass* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or metas*)).ab,ti.
44	((Erdheim-Chester or Adenomatous or Beckwith-Wiedemann or McCune-Albright or Retinoblastoma or Rothmund-Thomson or Werner) adj3 (polyposis or syndrom*)).ab,ti.
45	or/24-44
46	Positron-Emission Tomography/
47	Fluorodeoxyglucose F18/du
48	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
49	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
50	or/46-49

A.2 – Evidenzsynthesen

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1980 to 2010 February 12

Es wurde folgender Filter übernommen:

Systematic Review: Wong [124] - 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 [124] – 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

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

- Health Technology Assessment Database

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

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen

B.1 – Liste der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen

1. 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)
2. 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)
3. Ben Arush M, Israel O, Postovsky S, Militianu D, Meller I, Zaidman I et al. Positron emission tomography/computed tomography with 18fluoro-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)
4. Bensaïd B, Giammarile F, Moggetti 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 Prüfung der PET bzw. PET/CT oder kein geeigneter Referenztest)
5. 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)
6. 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)
7. Benz MR, Evilevitch V, Allen-Auerbach MS, Eilber FC, Phelps ME, Czernin J et al. Treatment monitoring by 18F-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)
8. 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)

9. Bourguet P, Blanc-Vincent MP, Boneu A, Bosquet L, Chauffert B, Corone C et al. Use of positron emission tomography with [18F]-FDG in oncology: results in sarcomas [Französisch]. Bull Cancer (Paris) 2003; 90(2 Spec Iss): S96-S102. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
10. 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)
11. 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)
12. 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)
13. 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)
14. 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 [18F]fluorodeoxythymidine. Clin Cancer Res 2008; 14(10): 2970-2977. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
15. 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)
16. 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)
17. 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 18F-3'-fluoro-3'-deoxy-L-thymidine. Clin Cancer Res 2004; 10(5): 1685-1690. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

18. 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)

19. 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)

20. Dietl B, Marienhagen J. Der Einfluss der 18F-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)

21. 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)

22. 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)

23. 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)

24. Eary JF, Conrad EU, Bruckner JD, Folpe A, Hunt KJ, Mankoff DA et al. Quantitative [F-18]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)

25. 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)

26. Eary JF, O'Sullivan F, O'Sullivan J, Conrad EU. Spatial heterogeneity in sarcoma 18F-FDG uptake as a predictor of patient outcome. *J Nucl Med* 2008; 49(12): 1973-1979. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)

27. 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. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
28. Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, Zuriel L, Kollender Y, Lerman H et al. Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with 18F-fluoride PET/CT and comparison between 18F-fluoride PET and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2004; 45(2): 272-278. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
29. Feldman F, Vanheertum R, Saxena C. 18Fluoro-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)
30. Ferner RE, Golding JF, Smith M, Calonje E, Jan W, Sanjayanathan V et al. [18F]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)
31. 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)
32. 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)
33. 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)
34. 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)

35. 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)
36. 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)
37. 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)
38. Gerbaudo VH, Sugarbaker DJ, Britz-Cunningham S, Di Carli MF, Mauceri C, Treves ST. Assessment of malignant pleural mesothelioma with 18F-FDG dual-head gamma-camera coincidence imaging: comparison with histopathology. *J Nucl Med* 2002; 43(9): 1144-1149. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT oder kein geeigneter Referenztest)
39. Giorgetti A, Sorace O, Pisani P, Salvadori PA, Mariani G. Accuracy of qualitative and semiquantitative analysis of 18FDG Positron Emission Tomography scans in the evaluation of primary and metastatic lesions. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(4): 182. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)
40. 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)
41. 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 Prüfung der PET bzw. PET/CT oder kein geeigneter Referenztest)
42. 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)

43. Hamada K, Tomita Y, Qiu Y, Zhang B, Ueda T, Myoui A et al. 18F-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)
44. Hamada K, Tomita Y, Ueda T, Enomoto K, Kakunaga S, Myoui A et al. Evaluation of delayed 18F-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)
45. 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 Prüfung der PET bzw. PET/CT oder kein geeigneter Referenztest)
46. 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 Prüfung der PET bzw. PET/CT oder kein geeigneter Referenztest)
47. Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, Rajendran JG, Vernon CB, Conrad EU 3rd et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8828-8834. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT oder kein geeigneter Referenztest)
48. 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)
49. 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)
50. 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)

51. 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)
52. 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- α -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 Prüfung der PET bzw. PET/CT oder kein geeigneter Referenztest)
53. Kaneta T, Takahashi S, Fukuda H, Arisaka Y, Oriuchi N, Hayashi T et al. Clinical significance of performing 18F-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)
54. 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)
55. 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)
56. 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)
57. 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)
58. 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)

59. Kole AC, Nieweg OE, Van Ginkel RJ, Pruim J, Hoekstra HJ, Paans AM et al. Detection of local recurrence of soft-tissue sarcoma with positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose. *Ann Surg Oncol* 1997; 4(1): 57-63. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
60. Kole AC, Plaat BE, Hoekstra HJ, Vaalburg W, Molenaar WM. FDG and L-[1-11C]-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)
61. Krohmer S, Sorge I, Krause 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 Prüfung der PET bzw. PET/CT oder kein geeigneter Referenztest)
62. 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)
63. 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)
64. 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 Prüfung der PET bzw. PET/CT oder kein geeigneter Referenztest)
65. 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)
66. Lodge MA, Lucas JD, Marsden PK, Cronin BF, O'Doherty MJ, Smith MA. A PET study of 18FDG uptake in soft tissue masses. *Eur J Nucl Med* 1999; 26(1): 22-30. – **Ausschlussgrund: E3** (Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
67. Lucas JD, O'Doherty M, Maguire BM, et al. A prospective evaluation of soft tissue masses using [18F]2-deoxy-2-fluroglucose positron emission tomography. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 94. – **Ausschlussgrund: E6** (keine Vollpublikation verfügbar)

68. 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)
69. 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)
70. 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)
71. Metser U, Lerman H, Blank A, Lievshitz G, Bokstein F, Even-Sapir E. Malignant involvement of the spine: assessment by 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2004; 45(2): 279-284. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
72. 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)
73. 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)
74. 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)
75. Narin Y, Urhan M, Canpolat N, Vardereleli 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)
76. 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)
77. Nieweg OE, Pruim 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)

78. 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)
79. 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)
80. Rebollo-Aguirre AC, Ramos-Font C, Gallego Peinado M, Bellon-Guardia ME, Cabello Garcia D, Rodriguez-Fernandez A et al. Positron emission tomography with fluorodesoxyglucose-F18 in follow-up of endometrial cancer [Spanisch]. *Rev Esp Med Nucl* 2006; 25(6): 359-366. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
81. Sato J, Yanagawa T, Dobashi Y, Yamaji T, Takagishi K, Watanabe H. Prognostic significance of 18F-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)
82. 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)
83. 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)
84. 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)
85. 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)
86. 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)

87. Shin DS, Shon OJ, Han DS, Choi JH, Chun KA, Cho IH. The clinical efficacy of 18F-FDG-PET/CT in benign and malignant musculoskeletal tumors. *Ann Nucl Med* 2008; 22(7): 603-609. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
88. Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, Dimitrijevic S, Dupont P, Nuyts J et al. 18FDG-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)
89. Taggart DR, Han MM, Quach A, Groshen S, Ye W, Villablanca JG et al. Comparison of iodine-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan and [18F]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)
90. 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 [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(6): 683-691. – **Ausschlussgrund: E4** (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)
91. Tian M, Zhang H, Higuchi T, Oriuchi N, Endo K. Oncological diagnosis using 11C-choline-positron emission tomography in comparison with 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose-positron emission tomography. *Mol Imaging Biol* 2004; 6(3): 172-179. – **Ausschlussgrund: E1** (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)
92. Tian M, Zhang H, Oriuchi N, Higuchi T, Endo K. Comparison of 11C-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)
93. 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)
94. 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 Prüfung der PET bzw. PET/CT oder kein geeigneter Referenz- oder Indextest)

95. van Ginkel RJ, Kole AC, Nieweg OE, Molenaar WM, Pruim J, Koops HS et al. L-[1-11C]-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 Prüfung der PET bzw. PET/CT oder kein geeigneter Referenz- oder Indextest)
96. Watanabe H, Shinozaki T, Yanagawa T, Aoki J, Tokunaga M, Inoue T et al. Glucose metabolic analysis of musculoskeletal tumours using 18fluorine-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)
97. 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)
98. Young-In Lee F, Yu J, Chang S-S, 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)
99. Zhang H, Tian M, Oriuchi N, Higuchi T, Watanabe H, Aoki J et al. 11C-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)
100. 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 Prüfung der PET bzw. PET/CT oder 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 [18F]-FDG (PET-FDG in cancerology (integral connection) [Französisch]. Bull Cancer (Paris) 2003; 90(Spec no): S5-S17. – **Ausschlussgrund: E4** (Keine Evidenzsynthese von ausreichender Qualität / 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. – **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 18F-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. – **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. – **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. –

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. 18F-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\(PET\)%20%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. – **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. – **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 18FDG on clinical oncology: IPE-01/30 [Spanisch]. Madrid: Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias; 2001. URL: http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/30PETOnco.pdf. – **Ausschlussgrund: E1** (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 18F-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)	+	+	+	?	-	?	-	?	+/-	4
Bastiaannet 2004	+	+	+	+	+	+	+	-	+	3
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"/>	--
Gesamtbewertung des Verzerrungspotenzials			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"/>	--
Gesamtbewertung der Übertragbarkeit		Die Übertragbarkeit wird als gegeben angesehen			<input type="checkbox"/>
		Es gibt Anhaltspunkte für eine eingeschränkte Übertragbarkeit			<input type="checkbox"/>

D.5 – Bewertung des Verzerrungspotenzials von prognostischen Primärstudien

Item	Frage	ja	nein	unklar
	Studienpopulation			
1	Waren die Selektionskriterien für die Patienten klar beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
2	Befanden sich die Patienten in einer vergleichbaren Phase der Erkrankung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Ist die Studienpopulation repräsentativ für die Zielpopulation?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nachbeobachtung / Patientenfluss			
4	War die Nachbeobachtungszeit adäquat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Wurde der Patientenfluss lückenlos und nachvollziehbar beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	War die Rate der Teilnehmer an den Nachbeobachtungen adäquat? ^a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Messung prognostischer Faktoren			
7	Waren die prognostischen Faktoren klar definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Wurden die prognostischen Faktoren adäquat gemessen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Standen die prognostischen Faktoren für einen ausreichend großen Teil der Patienten zur Verfügung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Waren die Teilnehmer bezüglich der prognostischen Information verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Messung der Endpunkte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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"/>
	Statistische Analyse / Umgang mit Störgrößen (Confounder)			
14	Wurden alle wichtigen Störgrößen adäquat berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
15	Wurden alle Behandlungen, die während der Nachbeobachtungszeit durchgeführt wurden, standardisiert oder randomisiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Item	Frage	ja	nein	unklar
	Sonstige Aspekte			
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"/>
Gesamtbewertung des Verzerrungspotenzials		hoch <input type="checkbox"/>	niedrig <input type="checkbox"/>	

a: Eine follow up-Rate ≥ 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"/>	--
Gesamtbewertung der Übertragbarkeit		Die Übertragbarkeit wird als gegeben angesehen			<input type="checkbox"/>
		Es gibt Anhaltspunkte für eine eingeschränkte Übertragbarkeit			<input type="checkbox"/>

Anhang E – Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
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; Referenztest	nein	-
Völker 2007	diskrepante Angaben; Indextests	ja	Originaldaten aller Patienten, Informationen zur Auswertung der 3 verschiedenen Indextests
Schwarzbach 1999	Auswertung (Endpunkt und Trennwert)	nein	-
Aoki 1999/2001	Überlappung der Patientenpopulationen	ja	Bestätigung, dass alle Patienten der älteren Studie in der Nachfolge-Studie enthalten waren