



# S3-LEITLINIE LUNGENKARZINOM

Evidenzbericht zu diagnostischen Fragestellungen

Exposee

Dieser Evidenzbericht fasst die Evidenz aus 21 Studien zu 5 diagnostischen Fragestellungen zusammen.

PD Dr. Susanne Unverzagt

22. Juli 2020

## Inhalt

Zusammenfassung.....	3
Fragestellungen – Diagnostik .....	4
Methoden.....	8
Systematische Suche .....	8
Screenen.....	8
Evidenztabelle und kritische Bewertung der Studien .....	8
Endpunkte .....	10
Ergebnisse .....	11
Ergebnis der systematischen Suche .....	11
Ein- und ausgeschlossene Studien .....	11
Fragestellung 1: Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane (Strahlengang p.a. und seitlich) als initiales radiologisches Verfahren bei Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom.....	13
Fragestellung 2: Zytologische Diagnose (via Bronchoskopie, Nadelpunktionsverfahren oder Sputum) bei Patienten mit Verdacht auf nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom zur Diagnosesicherung für das therapeutische Management.....	20
Fragestellung 4: Thorax-Sonographie oder MRT im Vergleich zur alleinigen CT-Untersuchung zur Beurteilung der Infiltration des Mediastinums bzw. mediastinaler Organe wie auch der Brustwand bei Patienten mit Lungenkarzinom .....	44
Fragestellung 6: MRT-Schädel und Ganzkörper-FDG-PET/CT bei Patienten mit Lungenkarzinom im klinischen Stadium IB-IIIB und im metastasierten Stadium IVA mit M1B (solitäre Metastase) auch bei negativem klinischen Untersuchungsbefund zur Detektion extrathorakaler Metastasen .....	56
Fragestellung 7: FDG-PET-Diagnostik bei Patienten mit Lungenkarzinom bei Verdacht auf Fernmetastasen ohne gesichertes M1-Stadium („extensive disease“) zur Bestimmung des Tumorstadiums und der Detektion von Fernmetastasen .....	60
Anhang .....	70
Anhang 1: Suchstrategien für elektronische Datenbanken.....	72
Anhang 2: Liste der eingeschlossenen Studien (mit Themengebieten) .....	74
Eingeschlossene Studien: Fragestellung 1.....	74
Eingeschlossene Studien: Fragestellung 2.....	74
Eingeschlossene Studien: Fragestellung 3.....	75
Eingeschlossene Studien: Fragestellung 4.....	75
Eingeschlossene Studien: Fragestellung 5.....	75
Eingeschlossene Studien: Fragestellung 6.....	75
Eingeschlossene Studien: Fragestellung 7.....	75
Eingeschlossene Studien: Fragestellung 8.....	75
Anhang 3: Liste der ausgeschlossenen Studien (mit Gründen).....	76
Ausgeschlossene Studien: Fragestellung 1.....	76
Ausgeschlossene Studien: Fragestellung 2.....	76

Ausgeschlossene Studien: Fragestellung 3.....	77
Ausgeschlossene Studien: Fragestellung 4.....	77
Ausgeschlossene Studien: Fragestellung 5.....	77
Ausgeschlossene Studien: Fragestellung 6.....	78
Ausgeschlossene Studien: Fragestellung 7.....	78
Ausgeschlossene Studien: Fragestellung 8.....	79

## Zusammenfassung

Ziel dieses Evidenzberichtes ist die zusammenfassende Darstellung der vorliegenden Evidenz aus systematischen Übersichten und randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zu 8 von der Leitliniengruppe vorliegenden diagnostischen Fragestellungen, welche auf Empfehlungen der bestehenden AWMF-Leitlinie aus dem Jahr 2018 aus dem Kapitel Bildgebung und Diagnosesicherung basieren.

Dazu erfolgte im Juni 2020 eine systematische Übersicht in Medline und CENTRAL. Alle identifizierten Referenzen wurden gescreent und im Volltext gelesen. Anschließend wurden die wichtigsten Informationen zu Ziel und Durchführung der Studien, den eingeschlossenen Studien und Patienten, Index- und Referenztests und den Ergebnissen in Evidenztabelle zusammenfassend beschrieben. Es erfolgte eine Bewertung der Qualität der systematischen Übersichten und Studien sowie eine Bewertung der Evidenz.

Insgesamt konnten 21 relevante Studien identifiziert werden. Für Fragestellung 1 (Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane bei Verdacht auf Lungenkarzinom) wurden Informationen aus 3 systematischen Übersichten extrahiert. Für die Fragestellung 2 (Zytologische Diagnose bei Verdacht auf NSCLC) wurden Informationen aus 8 systematische Übersichten und 1 RCT extrahiert. Zu Fragestellung 4 (Thorax-Sonographie oder MRT zur Beurteilung der Infiltration des Mediastinums) wurden Informationen aus 4 systematische Übersichten zum MRT extrahiert. Zu Fragestellung 7 (FDG-PET-Diagnostik bei Verdacht auf Fernmetastasen) wurden Informationen aus 3 systematischen Übersichten und 1 RCT extrahiert.

Zu drei Fragestellungen (Fragestellung 3: Sputum-Zytologie zur Diagnosesicherung bei zentralem Tumor, Fragestellung 5: zusätzliche invasive Bestätigung bei einer im CT nachweisbaren Infiltration des Mediastinums und Fragestellung 8: Knochenszintigraphie plus CT oder Sonographie des Abdomens oder Ganzkörper-MRT) konnten keine geeigneten Studien identifiziert werden.

## Fragestellungen – Diagnostik

**Fragestellung 1:** Ist bei Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom eine Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane (Strahlengang p.a. und seitlich) als initiales radiologisches Verfahren wirksamer als andere Instrumente zur Diagnosesicherung?

Tabelle 1: PICO-Kriterien für Evidenzrecherche zur Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane bei Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom (Fragestellung 1)

<b>Patienten</b>	Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom
<b>Intervention</b>	Röntgen- Untersuchung der Thoraxorgane als initiales radiologisches Verfahren
<b>Kontrolle</b>	Biopsie mit histologischer Untersuchung
<b>Zielkriterien (Outcomes)</b>	<u>kritisch</u> : Diagnosesicherung, Therapieentscheidungen, Nebenwirkungen, Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität) <u>wichtig</u> : Sensitivität / Spezifität (Diagnose Lungenkarzinom)
<b>Studiendesign</b>	systematische Übersichten oder RCTs, Publikation nach 2010
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

**Fragestellung 2:** Ist bei Patienten mit Verdacht auf nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom eine zytologische Diagnose (via Bronchoskopie, Nadelpunktionsverfahren oder Sputum) wirksamer als andere Instrumente zur Diagnosesicherung für das therapeutische Management?

Tabelle 2: PICO-Kriterien für Evidenzrecherche zur zytologischen Diagnose bei Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom (Fragestellung 2)

<b>Patienten</b>	Patienten mit Verdacht auf NSCLC
<b>Intervention</b>	zytologische Diagnose (via Bronchoskopie, Nadelpunktionsverfahren oder Sputum)
<b>Kontrolle</b>	Biopsie mit histologischer Untersuchung
<b>Zielkriterien (Outcomes)</b>	<u>kritisch</u> : Diagnosesicherung, Therapieentscheidungen, Nebenwirkungen, Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität) <u>wichtig</u> : Sensitivität / Spezifität
<b>Studiendesign</b>	systematische Übersichten oder RCTs, Publikation nach 2010
NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

**Fragestellung 3:** Ist bei Patienten mit zentralem Tumor, bei denen definierte Verfahren zur Tumorsicherung nicht eingesetzt werden können (z.B. wegen Komorbidität) eine Sputum-Zytologie wirksamer als andere Instrumente zur Diagnosesicherung?

Tabelle 3: PICO-Kriterien für Evidenzrecherche zur Sputum-Zytologie bei Patienten mit zentralem Lungentumor (Fragestellung 3)

<b>Patienten</b>	Patienten mit zentralem Tumor der Lunge, bei denen definierte Verfahren zur Tumorsicherung nicht eingesetzt werden können
<b>Intervention</b>	Sputum-Zytologie
<b>Kontrolle</b>	Biopsie mit histologischer Untersuchung
<b>Zielkriterien (Outcomes)</b>	<u>kritisch</u> : Diagnosesicherung, Therapieentscheidungen, Nebenwirkungen, Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität) <u>wichtig</u> : Sensitivität / Spezifität

<b>Studiendesign</b>	systematische Übersichten oder RCTs, Publikation nach 2010
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

**Fragestellung 4:** Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom die Thorax-Sonographie oder MRT wirksamer als die alleinige CT-Untersuchung zur Beurteilung der Infiltration des Mediastinums bzw. mediastinaler Organe wie auch der Brustwand?

*Tabelle 4: PICO-Kriterien für Evidenzrecherche zur Thorax-Sonographie oder MRT-Untersuchung zur Beurteilung der Infiltration des Mediastinums und mediastinaler Organe bei Patienten mit Lungentumor (Fragestellung 4)*

<b>Patienten</b>	Patienten mit Lungenkarzinom
<b>Intervention</b>	Thorax-Sonographie oder MRT
<b>Kontrolle</b>	alleinige CT-Untersuchung
<b>Zielkriterien (Outcomes)</b>	<u>kritisch:</u> Diagnosesicherung, Therapieentscheidungen, Nebenwirkungen, Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität) <u>wichtig:</u> Sensitivität / Spezifität (Infiltration des Mediastinum bzw. mediastinaler Organe)
<b>Studiendesign</b>	systematische Übersichten oder RCTs, Publikation nach 2010
CT: Computer-Tomographie; MRT: Magnetresonanztomographie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

**Fragestellung 5:** Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom mit einer in der CT nachweisbaren Infiltration des Mediastinums (T4-Tumor) eine zusätzliche invasive Bestätigung wirksamer als keine weitere invasive Bestätigung?

<b>Patienten</b>	Patienten mit Lungenkarzinom mit einer in der CT nachweisbaren Infiltration des Mediastinums (T4-Tumor)
<b>Intervention</b>	<b>Zusätzliche invasive Bestätigung</b>
<b>Kontrolle</b>	<b>Keine zusätzliche Bestätigung</b>
<b>Zielkriterien (Outcomes)</b>	<u>kritisch:</u> Diagnosesicherung, Therapieentscheidungen, Nebenwirkungen, Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität) <u>wichtig:</u> Sensitivität / Spezifität (Infiltration des Mediastinum bzw. mediastinaler Organe)
<b>Studiendesign</b>	systematische Übersichten oder RCTs, Publikation nach 2010
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

**Fragestellung 6:** Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom im klinischen Stadium IB-IIIB und IVA mit M1B auch bei negativem klinischen Untersuchungsbefund eine Untersuchung mittels MRT Schädel und Ganzkörper-FDG-PET/CT wirksamer als andere diagnostische Optionen hinsichtlich der Detektion extrathorakaler Metastasen?

*Tabelle 5: PICO-Kriterien für Evidenzrecherche zur MRT-Untersuchung des Schädels und einer Ganzkörper FDG-PET/CT-Untersuchung zur Detektion extrathorakaler Metastasen bei Patienten mit Lungentumor in den Stadien IB-IIIB und IVA (Fragestellung 6)*

<b>Patienten</b>	Patienten mit Lungenkarzinom im klinischen Stadium IB-IIIB und im metastasierten Stadium IVA mit M1B (solitäre Metastase) und negativem klinischen Untersuchungsbefund
<b>Intervention</b>	MRT Schädel und Ganzkörper-FDG-PET/CT
<b>Kontrolle</b>	andere diagnostische Optionen

<b>Zielkriterien (Outcomes)</b>	<u>kritisch</u> : Therapieentscheidungen, Nebenwirkungen, Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität) <u>wichtig</u> : Sensitivität / Spezifität (Detektion extrathorakale Metastasen und Bestimmung des Tumorstadiums)
<b>Studiendesign</b>	systematische Übersichten und randomisierte kontrollierte Studien, Publikation ab 2010
CT: Computer-Tomographie; FDG: Fluordesoxyglycose; MRT: Magnetresonanztomographie; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

**Fragestellung 7:** Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom bei Verdacht auf Fernmetastasen ohne gesichertes M1-Stadium („extensive disease“) eine **FDG-PET-Diagnostik** wirksamer als andere diagnostische Optionen hinsichtlich der Bestimmung des Tumorstadiums und der Detektion von Fernmetastasen?

*Tabelle 6: PICO-Kriterien für Evidenzrecherche zur FDG-PET/CT-Diagnostik zur Bestimmung des Tumorstadiums und Detektion von Fernmetastasen bei Patienten mit Lungentumor und Verdacht auf Fernmetastasen (Fragestellung 7)*

<b>Patienten</b>	Patienten mit Lungenkarzinom ohne gesichertes Ma-Stadium bei Verdacht auf Fernmetastasen
<b>Intervention</b>	FDG-PET Diagnostik
<b>Kontrolle</b>	andere diagnostische Optionen
<b>Zielkriterien (Outcomes)</b> CT: Computer-Tomographie;	<u>kritisch</u> : Therapieentscheidungen, Nebenwirkungen, Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität) <u>wichtig</u> : Sensitivität / Spezifität (Detektion extrathorakale Metastasen und Bestimmung des Tumorstadiums)
<b>Studiendesign</b>	systematische Übersichten und randomisierte kontrollierte Studien, Publikation ab 2010
FDG: Fluordesoxyglycose; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

**Fragestellung 8:** Ist bei diesen Patienten, wenn aus medizinischen Gründen keine FDG-PET-Untersuchung durchgeführt werden kann eine Untersuchung mittels Knochenszintigrafie plus CT Abdomen oder plus Sonografie Abdomen oder Ganzkörper-MRT wirksamer als andere diagnostische Optionen hinsichtlich der Detektion extrathorakaler Metastasen?

*Tabelle 7: PICO-Kriterien für Evidenzrecherche zur Knochenszintigrafie plus (CT Abdomen oder Sonografie Abdomen oder Ganzkörper-MRT) bei Patienten mit Lungentumor und Verdacht auf Fernmetastasen (Fragestellung 8)*

<b>Patienten</b>	Patienten mit Lungenkarzinom, bei denen aus medizinischen Gründen keine FDG-PET-Untersuchung durchgeführt werden kann
<b>Intervention</b>	Knochenszintigrafie plus CT Abdomen oder Knochenszintigrafie plus Sonografie Abdomen oder Ganzkörper-MRT
<b>Kontrolle</b>	andere diagnostische Optionen

<b>Zielkriterien</b> (Outcomes)	<u>kritisch</u> : Therapieentscheidungen, Nebenwirkungen, Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität) <u>wichtig</u> : Sensitivität / Spezifität (extrathorakale Metastasen)
<b>Studiendesign</b>	systematische Übersichten und randomisierte kontrollierte Studien ab 2014
FDG: Fluordesoxyglycose; MRT: Magnetresonanztomographie; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	



# Methoden

## Systematische Suche

Im Juni 2020 erfolgte durch Frau Unverzagt eine Suche in 2 elektronischen Datenbanken (Medline (Ovid), CENTRAL) nach geeigneten randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), systematischen Übersichten und Metaanalysen. Dazu wurde auf Grundlage der Fragestellungen in Rücksprache mit der Arbeitsgruppe zur Diagnostik (Prof. Kauczor) eine Suchstrategien in Medline (Ovid) und CENTRAL entwickelt (siehe Anhang 1: Suchstrategien für elektronische Datenbanken) entwickelt. Alle identifizierten Referenzen wurden in eine gemeinsame Datenbank in Endnote exportiert.

## Screenen

Alle Referenzen aus der systematischen Suche wurden von Frau Unverzagt auf der Grundlage des Titels, der Zusammenfassung und der Schlüsselwörter gescreent. Alle potentiell relevanten Titel wurden mit der Leitliniengruppe (Prof. Kauczor, Dr. Blum) abgestimmt. Zusätzlich wurden alle in die systematischen Übersichten eingeschlossenen systematischen Übersichten gescreent.

## Evidenztabelle und kritische Bewertung der Studien

Es wurden Evidenztabelle für die vorgegebenen Fragestellungen nach Vorgaben der AWMF erstellt. Diese Tabellen enthalten das Datum der Suche, eine Liste der gescreenten Datenbanken, das Hauptziel der systematischen Übersicht oder der Studie, eine Beschreibung der Studienteilnehmer, der untersuchten Index- und Referenztests, eine Liste der untersuchten Endpunkte sowie die Ergebnisse zu den vordefinierten Endpunkten der Tabellen 1 bis 7. Alle Extraktionen erfolgten in englischer Sprache.

Der Evidenzgrad wurde mit Hilfe der Oxford-Kriterien bewertet (1) und wird in Tabelle 8 zusammengefasst. In die Bewertung gehen das Design der eingeschlossenen Studien, Studienlimitationen, das Risiko von Publikationsbias, die Genauigkeit und Konsistenz der Effekte, die Übertragbarkeit und gegebenenfalls Aspekte zur Aufwertung der Qualität der Evidenz ein. Die Beurteilung der Konsistenz der Effekte basiert auf der Heterogenität der Einzelstudien, welche auf der Basis des  $I^2$ -Wertes als gering ( $I^2 < 30\%$ ), moderat ( $I^2$  zwischen 30 und 60 %) oder bedeutsam ( $> 60\%$ ) eingestuft wurde.

Tabelle 8: Evidenzgrad der eingeschlossenen Studien nach den Oxfordkriterien für Studien zur Wirksamkeit von Therapien oder zur diagnostischen Güte

Studientyp	Evidenzgrad (CebM 2009)
Systematische Übersicht (mit homogenen Ergebnissen) auf der Basis von RCTs (Ergebnisse zur Wirksamkeit) oder validierenden (prospektiven) Kohortenstudien mit gutem Referenzstandard (Ergebnisse zur diagnostischen Güte)	1a
Randomisierte Studie (Ergebnisse zur Wirksamkeit) oder validierende (prospektive) Kohortenstudien mit gutem Referenzstandard	1b
Systematische Übersicht (mit homogenen Ergebnissen) von Kohortenstudien oder RCTs mit hohem Verzerrungsrisiko (Ergebnisse zur Wirksamkeit) oder explorative (retrospektive) Kohortenstudien mit gutem Referenzstandard (Ergebnisse zur diagnostischen Güte)	2a
Kohortenstudie oder RCT mit hohem Verzerrungsrisiko (Ergebnisse zur Wirksamkeit) oder explorative Kohortenstudien mit gutem Referenzstandard	2b

Bei einem hohen Evidenzlevel kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass das Ergebnis der vorliegenden Studien nahe am wahren Interventionseffekt liegt. Diese Sicherheit nimmt mit geringerer Qualität der Evidenz ab.

Eine Bewertung der Studienlimitationen erfolgte durch die Autorin (SU) für randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) auf der Grundlage des Cochrane-Risk of Bias-Tools (2) nach folgenden Kriterien:

- Randomisierung: Erzeugung und verdeckte Zuweisung der Randomisierungsfolge
- Verblindung der Patienten, Behandler und Endpunkterfassung
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips (Auswertung von mindestens 90 % der eingeschlossenen Studienteilnehmer)
- Frühzeitiger Studienabbruch, ungleiche Verteilung klinisch relevanter Parameter zu Studienbeginn
- Zusätzlich wurden die von den Autoren genannten Limitationen, soweit diese sich auf die Ergebnisse zu den kritischen oder klinisch wichtigen Endpunkten dieser Leitlinie bezogen, wiedergegeben.

Zusätzlich erfolgte eine zusammenfassende Bewertung der methodischen Qualität der systematischen Übersicht unter Nutzung der AMSTAR-II-Kriterien (3) durch die Autorin (SU). In diesem Bericht wurde sich auf die hervorgehobenen kritischen Fragen sowie auf die Punkte 5. und 6. beschränkt.

1. Basieren Forschungsfrage und Einschlusskriterien auf den PICO-Kriterien?
2. **Wurden die Methoden vorher in einem Protokoll festgelegt und Abweichungen beschrieben?**
3. Falls zutreffend: Wird der Einschluss verschiedener Studiendesigns (neben RCTs) begründet?
4. **Erfolgte die systematische Suche in mindestens 2 bibliographischen Datenbanken und werden Datenbanken und der Zeitraum der Suche genannt?**
5. Erfolgte die Auswahl der Studien durch 2 Autoren?
6. Erfolgte die Datenextraktion durch 2 Autoren?
7. **Existiert eine Liste der ausgeschlossenen Studien (oder ein Flowchart) unter Angabe der Ausschlussgründe?**
8. Werden die eingeschlossenen Studien detailliert beschrieben?
9. **Erfolgte eine Beurteilung des Verzerrungsrisikos mit geeigneten Instrumenten (z.B. QUADAS-2 (4))?**
10. Wurden die Interessenkonflikte der eingeschlossenen Studien extrahiert?
11. Falls Metaanalysen erfolgten:
  - a. **Wurden für Metaanalysen geeignete Methoden verwendet?**
  - b. Wurde der Einfluss des Verzerrungsrisikos auf das Ergebnis der Metaanalysen beschrieben?
12. **Wurde der Einfluss des Verzerrungsrisikos auf das Ergebnis der systematischen Übersicht beschrieben?**
13. Wird die auftretende Heterogenität beschrieben und erklärt?
14. **Wird der Einfluss eines Publikationsbias diskutiert?**
15. Berichten die Autoren potentielle Interessenkonflikte bei der Erstellung der systematischen Übersicht?

Die Bewertung der Studienlimitationen der eingeschlossenen Studien wurde von den Autoren der systematischen Übersicht übernommen.

Für jede eingeschlossene systematische Übersicht erfolgte eine zusammenfassende Bewertung, welche die Schlussfolgerungen der Autoren und eine Schlussfolgerung des Begutachters (SU) in deutscher Sprache enthält.

## Endpunkte

Die meisten systematischen Übersichten berichten Ergebnisse zur **diagnostischen Güte**. Alle vorliegenden Ergebnisse wurden mit ihren 95%-Konfidenzintervallen extrahiert.

Die Güte eines diagnostischen Tests wird durch die Sensitivität und Spezifität beschrieben. Dabei beschreibt die **Sensitivität** (abhängig von der Fragestellung), wie häufig identifizierte Abnormalitäten (mit einem positiven Ergebnis des jeweils zu untersuchenden Indextests) durch den Referenztest bestätigt wurde und zu einer Diagnose eines Lungenkarzinoms, einem malignen Lymphknoten oder einer Metastase führte. Diese Diagnosen können auf Basis der untersuchten Lymphknoten oder Patienten erfolgen. Die **Spezifität** beschreibt, wie häufig negative Ergebnisse des Indextests durch den Referenztest bestätigt wurden. Die **Detektionsrate** (detection rate/accuracy/yield) beschreibt die Rate der Lymphknoten oder Patienten mit positivem Indextest unter allen untersuchten Lymphknoten oder Patienten. Das Diagnostische Odds Ratio (OR) vergleicht die Chance (Odds) eines positiven Testergebnisses bei Patienten mit positivem Referenztest mit der Chance eines negativen Ergebnisses bei Patienten mit negativem Referenztest. Ein positiver Likelihoodquotient gibt an, um wievielfach wahrscheinlicher ein positives Testergebnis bei positivem Referenztest (Patienten mit Befund), während ein negativer Likelihoodquotient angibt an, um wievielfach wahrscheinlicher ein negatives Testergebnis bei negativem Referenztest (Patienten ohne Befund) auftritt.

Zusätzlich wurden alle Angaben zur Häufigkeit von **Therapieänderungen** und dem Zeitraum der diagnostischen Untersuchungen extrahiert.

Zur Erfassung **negativer Auswirkungen** der diagnostischen Tests wurden Informationen zu Komplikationen der Untersuchungen und dem Auftreten von Angst und Depression extrahiert.

Ziel der diagnostischen Untersuchungen ist eine rechtzeitige Therapieanpassung und die Verbesserung **klinischer Endpunkte** (Überleben, progressionsfreies Überleben, Lebensqualität, Tumoransprechen). Alle berichteten Informationen wurden extrahiert.

Alle Ergebnisse zum Kosten der diagnostischen Untersuchungen wurden extrahiert.

# Ergebnisse

## Ergebnis der systematischen Suche

Auf der Grundlage der in Anhang 1: Suchstrategien für elektronische Datenbanken beschriebenen Strategien konnten insgesamt 627 Referenzen identifiziert werden. Zusätzlich wurde in den Referenzen der eingeschlossenen systematischen Übersichten eine weitere Arbeit gefunden. Es wurden insgesamt 59 Volltexte gelesen und anschließend wurden 21 Studien eingeschlossen und extrahiert. Die Suche wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt.

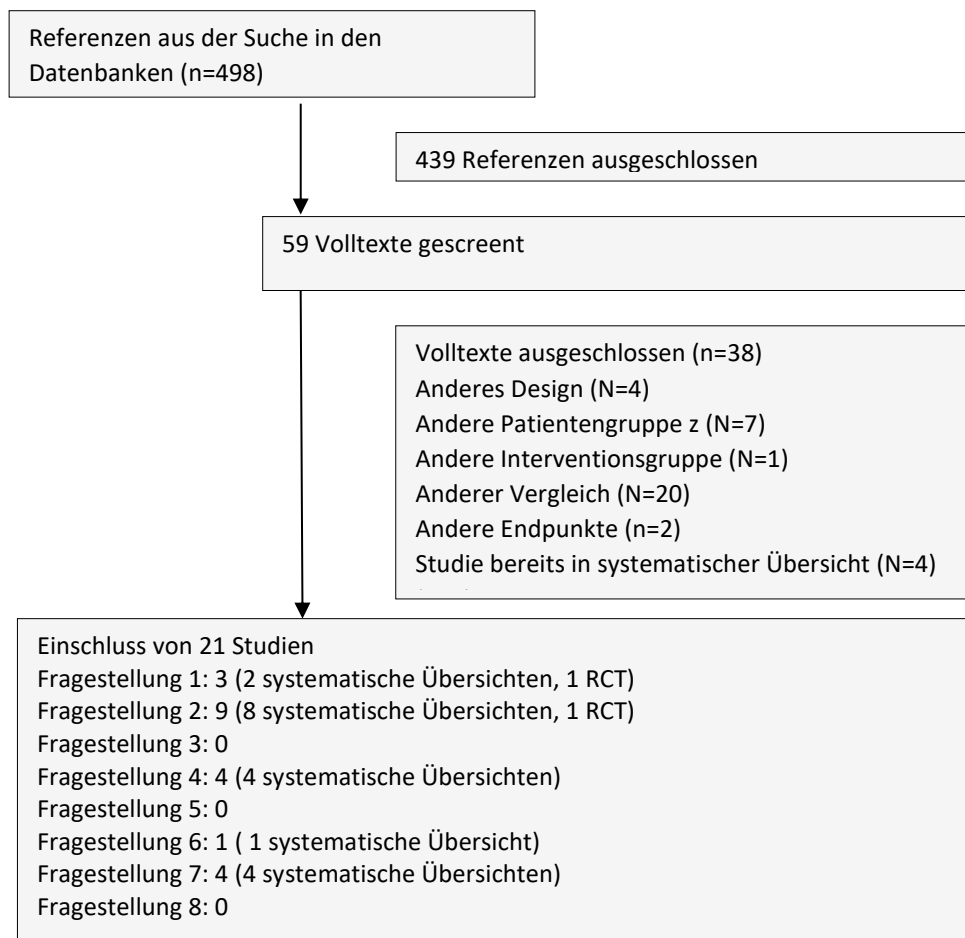


Abbildung 1: Flussdiagramm der systematischen Suche zu diagnostischen Fragestellungen

### Ein- und ausgeschlossene Studien

Für die Fragestellung 1 (Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane bei Verdacht auf Lungenkarzinom) wurden insgesamt 3 potentiell relevante Referenzen geprüft, welche vollständig eingeschlossen wurden (siehe Eingeschlossene Studien: Fragestellung 1).

Für die Fragestellung 2 (Zytologische Diagnose bei Verdacht auf NSCLC) wurden insgesamt 25 potentiell relevante Referenzen geprüft und abschließend 9 Studien (8 systematische Übersichten und 1 RCT) eingeschlossen (siehe Eingeschlossene Studien: Fragestellung 2). Insgesamt 15 Studien wurden ausgeschlossen, da sie nicht den Anforderungen an das Design einer systematischen Übersicht entsprachen (z.B. aufgrund fehlender Beschreibung des methodischen Vorgehens in Deng 2018), Ergebnisse zu nicht geplanten Vergleichen berichteten (Ali 2017, Bo 2019, Giri 2015, Han 2018, Hylton 2018, Iftikhar 2015, Sehgal 2018, Tanner 2018, Wolters 2019), ausschließlich Komplikationen der

untersuchten Verfahren untersuchten (Heerink 2017, Wang 2017) oder in extrahierten systematischen Übersichten enthalten waren (Asano 2017, Dooms 2018, Oki 2015, Trisolini 2015) (siehe Ausgeschlossene Studien: Fragestellung 2).

Zur Fragestellung 3 (Sputum-Zytologie zur Diagnosesicherung bei zentralem Tumor) konnten keine geeigneten Referenzen identifiziert werden.

Zu Fragestellung 4 (Thorax-Sonographie oder MRT zur Beurteilung der Infiltration des Mediastinums) wurden insgesamt 5 potentiell relevante Referenzen geprüft und anschließend 4 Studien (alles systematische Übersichten zum MRT) eingeschlossen (siehe Eingeschlossene Studien: Fragestellung 4). Es wurde 1 systematische Übersicht ausgeschlossen, welche sowohl Studien als auch systematische Übersichten einschloss und diese anschließend ohne Zusammenfassung der Ergebnisse beschreibt aufgrund ihres Designs ausgeschlossen (Brea 2019) (siehe Ausgeschlossene Studien: Fragestellung 4). Die in diese Studie eingeschlossenen systematischen Übersicht wurden gescreent und eine systematische Übersicht (Chen 2017) wurde eingeschlossen.

Zur Fragestellung 5 (zusätzliche invasive Bestätigung bei einer im CT nachweisbaren Infiltration des Mediastinums) wurden insgesamt 7 potentiell relevante Referenzen geprüft. Alle Studien wurden ausgeschlossen, da in die Studien keine Patienten mit T4-Tumoren eingeschlossen wurden (siehe Ausgeschlossene Studien: Fragestellung 5).

Zu Fragestellung 6 (Untersuchung mittels MRT Schädel und Ganzkörper-FDG-PET/CT bei Patienten mit Lungenkarzinom im klinischen Stadium IB-IIIB und IVA mit M1B) wurde 1 potentiell relevante Referenz geprüft und anschließend eingeschlossen (siehe Eingeschlossene Studien: Fragestellung 6).

Zu Fragestellung 7 (FDG-PET-Diagnostik bei Verdacht auf Fernmetastasen) wurden 22 potentiell relevante Referenzen geprüft und anschließend 4 Studien (3 systematische Übersichten und 1 RCT) eingeschlossen (siehe Eingeschlossene Studien: Fragestellung 7). Insgesamt 18 Studien wurden ausgeschlossen, da sie ausschließlich das Design einer geplanten RCT beschrieben (Skougaard 2020) oder retrospektiv durchgeführt wurden (Ng 2018), die FDG-PET-Diagnostik nicht bei Patienten mit Verdacht auf Fernmetastasen, sondern zum Staging eingesetzt wurde (Basso Diaz 2019, Dong 2017, Jiang 2019, Kepka 2015, Pak 2015, Ruilong 2017, Shen 2017), die Wirksamkeit einer Strahlentherapie beurteilt werden sollte (Cremonesi 2017) oder nicht-geplante Vergleiche im Zusammenhang mit dem Einsatz einer PET-CT untersucht wurden (Frood 2018, Im 2015, Liu 2016, Lococo 2020, Ma 2017, Nie 2019, Wang 2015, Zhu 2018) (siehe Ausgeschlossene Studien: Fragestellung 7) .

Zur Fragestellung 8 (Knochenszintigraphie plus CT oder Sonographie des Abdomens oder Ganzkörper-MRT) konnten keine geeigneten Referenzen identifiziert werden.

## Fragestellung 1: Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane (Strahlengang p.a. und seitlich) als initiales radiologisches Verfahren bei Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom

Es konnten insgesamt 2 systematische Übersichten zur Sensitivität einer Röntgenuntersuchung der Brust (Bradley 2019 (5)) sowie zum Vergleich der diagnostischen Genauigkeiten einer digitalen Tomosynthese und einer Röntgenuntersuchung der Brust (Kim 2016 (6) und eine RCT (Neal 2017 (7)) zur Machbarkeit einer zeitnahen Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane identifiziert werden (siehe Eingeschlossene Studien: Fragestellung 1).

Die methodische Qualität der systematischen Übersichten wurde in Tabelle 9 bewertet.

Tabelle 9: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur diagnostischen Güte einer Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane (Fragestellung 1)

Studie	Proto- koll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Ausge- schlossene Studien	Bewer- tung VZP	Meta- analysen	Einfluss VZP	Publika- tions- bias
Bradley 2019	😊	😊*	😞	😞	😊	😞	😞 <sup>a</sup>	😞	😞
Kim 2016	😞	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😞 <sup>b</sup>
😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😞: Bewertung mit unklar, 😞: hohes Verzerrungsrisiko a: Aufgrund der hohen Heterogenität der Studien wurden keine Metaanalysen durchgeführt b: Publikationsbias konnte aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Studien nicht bewertet werden VZP: Verzerrungspotential									

Die systematische Übersichtsarbeit von Bradley 2019 basiert auf einer systematischen Suche im Dezember 2018 in 8 Datenbanken, schließt insgesamt 21 Studien ein und berichtet ausschließlich Ergebnisse zur Sensitivität. Die systematische Übersichtsarbeit von Kim 2016 basiert auf einer systematischen Suche in 3 Datenbanken im August 2016, schließt insgesamt 16 Studien ein und berichtet Ergebnisse zu Sensitivität und Spezifität für Patienten und einzelne Läsionen. Beide systematische Übersichtsarbeiten wurden mit dem Evidenzlevel 2a bewertet. Die Abwertungen basieren auf Inkonsistenzen der Ergebnisse der Einzelstudien und dem Auftreten von schwerwiegenden Studienlimitationen der eingeschlossenen Primärstudien (siehe Tabelle 10).

Zusätzlich wurde eine randomisierte kontrollierte Studie (Neal 2017 (7)) eingeschlossen, welche die Machbarkeit einer zeitnahen Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane mit dem von NICE im Jahr 2005 empfohlenen Vorgehen vergleicht. Diese Studie berichtet Ergebnisse zur Prävalenz von Symptomen in der Primärversorgung, bei welchen in dieser Studie eine zeitnahe Röntgenuntersuchung der Brust empfohlen wurde (Patienten ab 60 Jahren mit mindestens 10 pack-years und Husten, zunehmender Atemlosigkeit oder Keuchen), zum Auftreten von Angst oder Depression und den Ergebnissen der Röntgenuntersuchung. Diese Studie wurde aufgrund der geringen Präzision der Ergebnisse mit dem Evidenzlevel 1b- bewertet (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Evidenztabelle zur diagnostischen Güte einer Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane (Fragestellung 1)

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<b>Bradley 2019</b>  (5)  Search from 2000 to 12/2018	<b>Systematic Review</b>  estimation of chest X-ray for detecting lung cancer in symptomatic people	<u>Inclusion:</u> any study that evaluated the number of adult patients ( $\geq 18$ years) who had a X-ray following a symptomatic presentation to a clinician in the year before diagnosis with lung cancer  <u>Exclusion:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>studies with a possible duration between X-ray and diagnosis <math>&lt;1</math> year</li> <li>screening studies</li> <li>studies on other intrathoracic malignancies</li> <li>imaging undertaken for staging or diagnostic surveillance for recurrent cancer</li> </ul> Search in 8 databases  N=21 with 2-208 patients, mostly case series, 1 study had the diagnostic accuracy of chest X-ray as its primary objective	<b>Chest X-ray</b>  vs.  <b>diagnoses of lung cancer in the year after chest X-ray</b>	<b>Sensitivity:</b>  positive Chest X-ray (any abnormality considered suspicious for lung cancer at time of reporting) / diagnoses of lung cancer in the year after chest X-ray	<b>Sensitivity:</b> range 40 to 100%  studies with low risk of bias in selection of patients: <u>primary care studies:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>retrospective cohort study (England, n=164): 76.8% (95% CI 64.5 to 84.2%)</li> <li>population-based case series (Denmark), n=58: 79.3% (95% CI = 67.6 to 91.0%).</li> </ul> <u>secondary care study:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>retrospective review (Ireland, n=158): 79.7% (95% CI = 72.7 to 86.8%) (published as conference abstract)</li> </ul>	<b>2a</b>  Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen und Studienlimitationen der Primärstudien

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<u>Quality assessment</u> (modified QUADAS-2 (4)): N=3 studies with low risk of bias <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 additional study had low risk of bias in selection of patients, but chest X-ray was reported as normal or abnormal</li> <li>• N=17 studies had high risk of bias and included distinct subgroups of the relevant study population (e.g. atypical tumour histology, specific comorbidities, symptom presentations)</li> </ul>				
<p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b>“ Though there is a paucity of evidence, the highest-quality studies suggest that the sensitivity of chest X-ray for symptomatic lung cancer is only 77% to 80%. GPs should consider if further investigation is necessary in high-risk patients who have had a negative chest X-ray.”</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Systematische Übersicht, moderate Einschränkung der Qualität (aufgrund der hohen Anzahl der Suchergebnisse nach intensiver systematischer Suche konnten nur 20% der Referenzen durch 2 Autoren gescreent werden, Datenextraktion durch 1 Person), basiert auf 21 Studien, von denen 3 Studien ein geringes Verzerrungsrisiko bei der Auswahl der Patienten aufwiesen und Ergebnisse zur Sensitivität berichteten, es wurde keine Metaanalyse (auch nicht für diese 3 Studien) berichtet, obwohl deren Ergebnisse eine hohe Konsistenz aufwiesen (daher Abwertung aufgrund schwerwiegender Studienlimitationen und Inkonsistenz)</p>						
Kim 2016 (6)	Systematic Review	<u>Inclusion:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• human subjects</li> <li>• study evaluated pulmonary non-calcified</li> </ul>	Digital tomosynthesis (DTS)	Sensitivity / Specificity /	<b>Sensitivity:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Per-patient studies (N=7): range 62-100% vs. 17-85 % with a pooled estimate of 85% (95%-CI 83-88) vs. 47%</li> </ul>	<b>2a</b>  Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen



Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Search from 01/1976 to 08/2016	Comparison of the diagnostic accuracy of digital tomosyn- thesis (DTS) and chest radiography for the detection of pulmonary nodules.	<p>nodules or nodular lesions (opacity or groundglass nodules) in patients of all ages in any disease category</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>the presence of nodules was confirmed by CT or clinical follow-up of &gt; 3 months</li> <li>radiography and DTS were performed within 4 weeks of each other</li> </ul> <p>Search in 3 databases</p> <p>N=16 (all prospektive)</p> <p>N=7 (n=1017 patients) with per-patient results</p> <p>N=9 ( 2159 lesions) with per-lesion results</p> <p>N=7 with postero-anterior (PA) and lateral projection, N=9 with only PA projection</p> <p>N=12 with cases (pulmonary nodule) and controls (no pulmonary nodules),</p>	<p>vs.</p> <p><b>Chest radiography</b></p> <p>N=15 studies: CT</p> <p>N=1 study: CT or clinical follow-up</p>	<p><b>Detection rate</b> (True positives) for nodule detection by DTS</p>	<p>(95%-CI 44-51) and substantial heterogeneity (<math>I^2=87</math> vs. 94%) between results of individual studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Exclusion of N=2 studies who included only patients with equivocal findings on chest X-ray improved accuracy of chest radiography: 86% (95%-CI 83-89) vs. 61% (56-65%)</li> </ul> <p><b>Specificity:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Per-patient studies (N=7): range 81-100% vs. 10-100 % with a pooled estimate of 95% (95%-CI 93-96) vs. 37% (95%-CI 34-40) and moderate or substantial heterogeneity (<math>I^2=50</math> vs. 98%) between results of individual studies</li> <li>Exclusion of N=2 studies who included only patients with equivocal findings on chest X- ray improved accuracy of chest radiography: 91% (95%-CI 88-94) vs. 87% (83-91%)</li> </ul> <p><b>Better diagnostic accuracy with DTS</b></p> <p><b>Detection rate</b> (calculation for per-lesion studies (N=10)):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Studies with confirmed pulmonary nodule (N=8): RR 2.90 (95%-CI 2.63-3.19) with small heterogeneity (<math>I^2=13\%</math>) between results of individual studies</li> <li>Studies with patients who had equivocal results on chest radiography (N=2): RR 1.52 (95%-CI 1.30-1.78) with small heterogeneity (<math>I^2=0\%</math>) between results of individual studies</li> </ul>	und Studien- limitationen der Primärstudien

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>N=4 included patients with equivocal or abnormal findings, such as opacity or nodule, on chest radiography</p> <p><u>Quality assessment</u> (QUADAS-2 (4)):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• index-test: low risk of bias (RoB) in 14 studies</li> <li>• patient selection: high RoB in all studies due to the case-control design</li> <li>• applicability of index and reference test: low RoB</li> <li>• flow and timing: high RoB or unclear in &gt;50 % of studies (time from chest radiography to DTS not mentioned or some patients received no reference standard)</li> </ul>				
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b></p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> “In conclusion, our meta-analysis showed that DTS has consistently high diagnostic value for the detection of pulmonary nodules. On the other hand, chest radiography exhibited similar specificity but low sensitivity, comparable with that of DTS with considerable heterogeneity. Additional research, including randomized controlled trials in larger populations, are needed to confirm the diagnostic performance, cost efficiency and radiation dose of DTS in comparison with other modalities. Studies of diagnostic accuracy for lung cancer or lung metastases would also be useful..“</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Systematische Übersicht, sehr geringe Einschränkung der Qualität, basiert auf 16 prospektiven Studien, von denen 7 Studien die diagnostische Genauigkeit für 1017 Patienten und 10 Studien die diagnostische Genauigkeit bei 2159 Läsionen angeben. Berichtet werden Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit mit einer teilweise bedeutsamen Heterogenität zwischen den Studienergebnissen der Einzelstudien (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen),</p>						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Publikationsbias kann bei Endpunkten mit geringer Anzahl von Studien nicht ausgeschlossen werden. Schwerwiegende Studienlimitationen ergeben sich aus der Qualität der Primärstudien mit einem hohen Verzerrungsrisiko aufgrund der Selektion der Patienten im Fall-Kontroll-Design und Zeitverlauf in den Studien, wenn z.B. die unabhängige Durchführung des Referenztests vom Indextests (DTS) nicht beurteilt werden konnte oder >20 % der Patienten aufgrund der schlechten Bildqualität ausgeschlossen wurden.						
Neal 2017 (7) GB 11/2012 to 09/2014	RCT feasibility of an urgent investigation for patients at risk of lung cancer presenting in primary care	<u>Inclusion:</u> patients >60 years, who were either smokers or ex- smokers with ≥ 10 pack- years of smoking history, who presented at a general practice with a new or altered cough of any duration, or increased breathlessness or wheezing (whether or not associated with purulent sputum) (‘extra-NICE’ symptoms)  <u>exclusion:</u> qualified for urgent referral for chest X- ray, chest X-ray or CT scan of the chest within ≤ 3 months, need of a chest X- ray within next 3 weeks, previously diagnosis of cancer, life expectancy < 1 year  n=255 median age: 67.5 (IQR 64.2 to 73.2) years males: 51 %	urgent chest X-ray (n=127)  vs.  Usual care (NICE, 2005) (n=128)	prevalence of ‘extra-NICE’ symptoms  anxiety or depression  outcomes of the chest X-rays  after 2 months  acceptability of trial procedures*  best ways of collecting trial data*   *results were not extracted	prevalence of ‘extra-NICE’ symptoms  <ul style="list-style-type: none"> <li>received X-rays: 113/127 (89.0 %) patients with 148 chest X-rays vs. 43/128 (33.6 %) with 50 chest X-rays</li> <li>median times to chest X-rays: 3 (IQR 1-7) vs. 71 (IQR 17-233) days</li> <li>repeat chest X-rays within 3 months: 10 (7.9 %) vs. 3 (2.8 %) patients</li> </ul> <b>Significant adverse events:</b> 1 vs. 3 deaths, 1 in each group due to lung cancer, all were thought unrelated to study procedures  <b>anxiety or depression:</b> no difference between groups except in subgroups of age with significant higher anxiety and depression in the control arm ≥ 75 years (p=0.006, p=0.013)  <b>outcomes of the chest X-rays:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>normal results: 105/148 (70.9%) vs 25/50 (50%)</li> <li>≥ abnormality: 31/128 (25.8%) vs 20/123 (16.3%)</li> <li>suspicious of lung cancer: 4 chest X-rays from 3 participants (3 led to CT scans within 3 weeks of X-ray, 2 led to a diagnosis of lung cancer) vs. 1 (led to a diagnosis of lung cancer)</li> <li>diagnoses of lung cancer: 1.2% (95% CIs: 0.2–3.4%)</li> </ul>	<b>1b-</b> Abwertung aufgrund der geringen Fallzahl

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		routine consultation: 79.6 % COPD clinic: 1.6 % review of patient notes: 18.8 % ≥1 comorbidity: 53.7 % chronic pulmonary disease: 56.9 % current smoker: 47.5 % symptoms: only cough: 28.6 % cough+other symptoms: 47.1 % breathlessness: 3.9 %				
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b>						
<p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> "We have demonstrated the feasibility of individually randomising patients at higher risk of lung cancer, to a trial offering urgent investigation or usual care."</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Methodisch gute unverblindete randomisierte Machbarkeitsstudie zur Röntgenuntersuchung bei Verdacht auf Lungenkarzinom in der allgemeinmedizinischen Praxis unter Einschluss von 255 Patienten mit geringer Loss-to Follow-up-Rate nach 2 Monaten (4.7 %), in welcher insgesamt 3 Patienten mit Lungenkarzinom diagnostiziert wurden (daher Abwertung).</p>						
CI: confidence intervall; CT: DTS: digital tomosynthesis; N: number of studies; n: number of participants; OR: Odds Ratio; PA: postero-anterior; RoB: Risk of bias; RR: Relatives Risiko						

## Fragestellung 2: Zytologische Diagnose (via Bronchoskopie, Nadelpunktionsverfahren oder Sputum) bei Patienten mit Verdacht auf nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom zur Diagnosesicherung für das therapeutische Management

Es konnten insgesamt 8 systematische Übersichten und eine randomisierte Studie eingeschlossen werden. Die methodische Qualität der systematischen Übersicht wurde in Tabelle 11 zusammenfassend bewertet.

Tabelle 11: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Diagnose von Patienten mit Verdacht auf nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mittels einer zytologischen Analyse (Fragestellung 2)

Studie	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Ausgeschlossene Studien	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Publikationsbias
Ali 2018	☹️	😊	😊	😐	😊	😐	😊	☹️	😊
Korevaar 2017	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	☹️
Kuijvenhoven 2020	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	☹️	😊
Labarca 2018	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Layfield 2018	😊	😊	😊	😊	😐	😐	😊	☹️	😊
Mondoni 2016	☹️	😊	😊	😐	😊	😊	😊	☹️	☹️
Sainz Zuñiga 2020	☹️	☹️	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Sehgal 2016	☹️	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😐: Bewertung mit unklar, ☹️: hohes Verzerrungsrisiko  
VZP: Verzerrungspotential

Eingeschlossen wurden 2 systematische Übersichten zum Vergleich verschiedener Bronchoskopieverfahren (8, 9) und 6 systematische Übersichtsarbeiten (10-15) sowie eine RCT (16) zum Nadelpunktionsverfahren identifiziert werden.

Die 5 systematischen Übersichtsarbeiten zum Vergleich verschiedener Bronchoskopieverfahren berichten Ergebnisse zur diagnostischen Genauigkeit und dem Auftreten von Komplikationen folgender Verfahren:

- einer radialen endobronchialen Ultraschalluntersuchung (r-EBUS) zur Diagnose peripherer Lungenläsionen (Sainz Zuniga 2020, Suche bis 07/2018) mit unterschiedlichen Einschlusskriterien und bedeutsamer Heterogenität zwischen den Ergebnissen beider systematischer Übersichten
- einer CT-Untersuchung mit und ohne CT-basiertem Bronchuszeichen (Ali 2018, Suche bis 01 2018) zur Diagnose peripherer Lungenläsionen bei radialen endobronchialen Ultraschalluntersuchungen (r-EBUS)

Der Evidenzlevel wurde in einer systematischen Übersicht mit 2a (Sainz Zuniga 2020) und 2a- (Ali 2018) bewertet. Die Abwertungen basieren auf einer bedeutsamen unerklärten Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien, einer eingeschränkten Übertragbarkeit der berichteten Ergebnisse und einem möglichen Publikationsbias und werden in den Schlussfolgerungen des Begutachters in Tabelle 12 beschrieben.

Die 6 systematischen Übersichten zum Nadelpunktionsverfahren berichten Ergebnisse zur diagnostischen Genauigkeit und dem Auftreten von Komplikationen folgender Verfahren:

- einer transösophagealen endoskopischen ultraschall-geleiteten Nadelpunktion (EUS-FNA) zur Diagnose intrapulmonaler Tumore in der Nähe des Ösophagus bei Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom (Korevaar 2017, Suche bis 09/2016)
- einer linearen endobronchialen ultraschall-geleiteten transbronchialen Nadelpunktion (EBUS-TBNA) zur Diagnose zentral gelegener Tumore bei Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom (Kuijvenhoven 2020, Suche bis 11/2018)
- einer zytologischen Diagnose mittels Nadelpunktion (FNA) zur Differenzierung zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinom bei Patienten mit NSCLC (Layfield 2018, Suche bis 12/2017)
- einer fluoroskopie-gestützten transbronchialen Nadelpunktion (TBNA) zur Diagnose peripherer Lungenläsionen (Mondoni 2016, Suche bis 12/2014)
- von ultraschall-gestützten Nadelpunktionsverfahren (EUS-FNA und EBUS-TBNA) im Vergleich zur Mediastinoskopie zum initialen Staging von Patienten mit NSCLC bei Patienten mit mediastinaler Lymphadenopathie (Seghal 2016, Suche bis 03/2016)
- einer zusätzlichen Diagnostik mit versus ohne ROSE bei Nadelpunktion (konventionell oder endobronchial ultraschallgestützt) (Seghal 2018, Suche bis 03/2017)

Der Evidenzlevel wurde in einer systematischen Übersicht mit 2a (Korevaar 2017, Labarca 2018, Seghal 2016) oder 2a- (Kuijvenhoven 2020, Layfield 2018, Mondoni 2016, Sainz Zuniga 2020) bewertet. Abwertungsgründe umfassen eine geringe Präzision der gepoolten Ergebnisse, Inkonsistenzen, eingeschränkte Übertragbarkeit auf die vorgegebene Fragestellung und das Auftreten von Studienlimitationen in den Primärstudien. Die genauen Gründe der Abwertungen werden in den Schlussfolgerungen des Begutachters in Tabelle 12 beschrieben.

Zusätzlich wurde eine randomisierte kontrollierte Studie (Navani 2015) eingeschlossen, welche die Wirksamkeit einer initialen Diagnose mittels endobronchialer ultraschall-gestützter transbronchialer Nadelaspiration (EBUS-TBNA) auf die Zeit bis zum Behandlungsstart, die Anzahl der notwendigen Untersuchungen und Kosten untersucht. Diese Studie wurde mit dem Evidenzlevel 1b bewertet (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Evidenztabelle zur diagnostischen Güte einer zytologischen Diagnose (Fragestellung 2)

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Reference test	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p><b>Ali 2018</b> (8) Search until January 2018</p>	<p><b>Systematic Review</b> association between computed tomography bronchus sign (air-filled bronchus in close proximity of the lesion as seen on computed tomography imaging) and the diagnostic yield of guided bronchoscopy for peripheral pulmonary lesions (PPLs)</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>studies that used guided bronchoscopy for diagnosing PPLs and provided data regarding diagnostic yield,</li> <li>diagnosis must have been confirmed either histologically (malignant or specific benign diagnoses) or by close follow-up for <math>\geq 12</math> months</li> <li>studies had to provide the diagnostic yields for PPLs with and without the CT-BS</li> <li>full-text-publications</li> </ul> <p><u>Exclusion criteria:</u> Case reports and case series with &lt; 20 patients N=23 (8 prospective, 15 retrospective) n=3296 patients % of malignant lesions: 40-100 %</p> <p><u>Quality assessment</u> (QUADAS-2 (4)):</p>	<p>PPLs with <b>computed tomography bronchus sign (CT-BS)</b> vs. PPLs without <b>CTBS</b></p>	<p><b>primary outcome: diagnostic yield</b> (number of successfully diagnosed cases / total number of cases)</p>	<p><b>Diagnostic yield:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>71.4 % (95%CI 68.3 – 79.5) in 2199 PPL with positive CT-BS vs. 49.6% (95% CI 39.6–59.5%) in 971 PPLs without CT-BS with substantial heterogeneity (<math>I^2=88</math> % vs. 87.3 %)</li> <li>higher change for successfully diagnosing a PPL with CT-BS vs. without CT-BS: OR 3.4 (95% CI 2.4–5.0) with substantial heterogeneity (<math>I^2=62.1</math> %) between studies</li> </ul> <p><u>subgroup analyses:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>moderate differences between prospective and retrospective studies: OR 2.8 (95% CI 1.9-4.0) vs. 4.1 (95% CI 2.5-6.8) with moderate and substantial heterogeneity between studies (<math>I^2=39.5</math> % vs. 70 %)</li> <li>small differences depending on cancer prevalence (&lt;80 % vs. &gt;80 %): OR 3.3 (95% CI 1.6-6.6) vs. 3.9 (95% CI 2.3-6.7) with moderate and substantial heterogeneity between studies (<math>I^2=49.4</math> % vs. 65.2 %)</li> <li>no differences between EBUS and non-EUS studies with moderate heterogeneity in non-EBUS-studies (<math>I^2=69.8</math> % vs. 43.8 %)</li> </ul>	<p><b>2a-</b> Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen, möglichem Publikationsbias und eingeschränkter Übertragbarkeit</p>

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Reference test	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>low risk of bias and high applicability for patient selection in 21/23 studies (91 %)</p> <p>low risk of bias and high applicability in index test in all studies</p> <p>low risk of bias and high applicability in reference test in 19/23 (83%)</p>				
<p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> "To date, this is the largest analysis assessing the utility of CT-BS for predicting diagnostic yield of guided bronchoscopies for PPLs. CT-BS appears to be associated with a higher diagnostic yield. Importantly, the overall weighted diagnostic yield for PPLs without CT-BS is only 50 %. CT-BS, along with the size of the PPL and the distance from the hilum, should be strongly considered when determining whether a PPL is amenable to guided transbronchial biopsy. In the future, however, new guided bronchoscopic modalities might become available that appear to be less dependent on the presence of CT-BS."</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Systematische Übersicht mit moderater Einschränkung der Qualität (kein Protokoll, keine Informationen zur doppelten Datenextraktion und Qualitätsbewertung, Einfluss des Verzerrungspotentials auf Ergebnisse wird nicht betrachtet), basiert auf 8 prospektiven und 15 retrospektiven Studien mit direkten Vergleich der diagnostischen Genauigkeit je peripherer Lungenläsion mit und ohne CT-BS (2199 vs. 971 PPLs). Der Ort der Studiendurchführung wurde nicht berichtet. Berichtet diagnostische Genauigkeit mit einer meist bedeutsamen Heterogenität zwischen den Studienergebnissen der Einzelstudien (z.B. aufgrund des breiten Spektrums der bronchoskopischen Prozeduren, daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen). Publikationsbias wurde nicht nachgewiesen, da aber nur teilweise die diagnostische Güte für PPLs mit und ohne CT-BS berichtet wird, kann dieser nicht ausgeschlossen werden. Es erfolgte eine Abwertung aufgrund eingeschränkter Übertragbarkeit, da Patienten mit peripheren Lungenläsionen (ohne Beschränkung auf NSCLC) eingeschlossen wurden und verschiedenen Sampling-Methoden (z.B. Lavage, Nadelpunktion, Brushing, Biopsie) in den Studien nicht genauer beschrieben wurden.</p>						
<p><b>Korevaar 2017</b> (10) CRD42016033737 Search until 09/2016</p>	<p><b>Systematic Review</b> Diagnostic yield of EUS-FNA for diagnosing intrapulmonary tumors located near or adjacent to the</p>	<p><u>Inclusion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Studies with evaluation of the yield and/or sensitivity of EUS-FNA to diagnose intra-pulmonary tumors located near or adjacent to the esophagus in patients with suspected</li> </ul>	<p><b>EUS-FNA to diagnose intrapulmonary tumors</b> N=10 with EUS N=1 with EUS-B vs.</p>	<p><b>Diagnostic yield</b> (number of patients in whom EUS-FNA made a correct biopsy-proven diagnosis (nonmalignant or malignant) /</p>	<p><b>Diagnostic yield (N=11):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ranged from 68 to 100 % with a pooled value of 90 % (95%-CI 82 to 95) and moderate heterogeneity between studies (<math>I^2 = 55 %</math>)</li> <li>retrospective (N=7) vs. prospective studies (N=3): 93 (95%-CI 86 to 96; <math>I^2 = 32 %</math>) vs. 80 (95%-CI 56 to 93; <math>I^2 = 65 %</math>)</li> <li>missing information whether EUS had been able to visualize the tumor in all patients included (N=6) vs.</li> </ul>	<p><b>2a</b> Abwertung aufgrund von geringer Präzision und eingeschränkter Übertragbarkeit</p>



Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Reference test	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	esophagus in patients with suspected lung cancer	<p>lung cancer, where the aim was to obtain a tissue sample from the intrapulmonary tumor.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>studies independent from selection of patients based on the results of previous tests or based on tumor size.</li> <li>studies if they aimed to obtain a tissue diagnosis from intrapulmonary tumors invading the mediastinum or central vessels</li> </ul> <p><u>exclusion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>studies focused on diagnosing mediastinal tumors,</li> <li>studies that aimed to diagnose an intra-pulmonary tumor by sampling metastases</li> <li>studies that focused on T-, N-, or M-staging rather than on diagnosing intrapulmonary tumors</li> <li>studies that focused on EBUS-TBNA instead of EUS-FNA</li> </ul>	<p><b>result of tissue sampling</b></p> <p>rapid on-site cytological evaluation (yes/no, not reported): N=7 /1/3</p> <p>N=8 studies used a 22-G needle</p> <p>mean or median number of needle passes: 1 to 5 (N=7)</p>	<p>total number of patients on whom EUS was performed with the aim of diagnosing an intrapulmonary tumor)</p> <p><b>Sensitivity</b> (number of patients in whom EUS-FNA made a correct biopsy-proven diagnosis of any malignancy / total number of patients in whom the targeted intrapulmonary tumor turned out to be malignant)</p>	<p>reported information in how many of the patients EUS was unable to visualize the tumor (N=5 with 0-16 % missing visualisations): 93 (95%-CI 80 to 98; <math>I^2 = 47 %</math>) vs. 89 (95%-CI 76 to 95; <math>I^2 = 65 %</math>)</p> <p><b>Sensitivity (N=9):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ranged from 67 to 100 % with a pooled value of 92 % (95%-CI 83 to 96) and moderate heterogeneity between studies (<math>I^2 = 53 %</math>)</li> <li>retrospective (N=7) vs. prospective studies (N=3): 95 (95%-CI 90 to 98; <math>I^2 = 0 %</math>) vs. 83 (95%-CI 58 to 95; <math>I^2 = 65 %</math>)</li> <li>missing information whether EUS had been able to visualize the tumor in all patients included (N=6) vs. reported information in how many of the patients EUS was unable to visualize the tumor (N=5 with 0-16 % missing visualisations): 91 (95%-CI 82 to 96; <math>I^2 = 9 %</math>) vs. 90 (95%-CI 61 to 98; <math>I^2 = 81 %</math>)</li> </ul> <p><b>Complications (N=8):</b> occurred in 5 / 256 patients (2.0%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 patient had self-limited severe chest pain that required admission, no cause was identified</li> <li>1 patient had self-limited hemoptysis</li> <li>1 patient had hemoptysis with aspiration pneumonia</li> <li>2 patients had a pneumothorax</li> <li>no reports of mediastinitis, severe bleeding without hemoptysis, perforation of the esophagus</li> <li>no technical complications with damage to the equipment</li> </ul>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Reference test	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• studies using radial EUS equipment</li> <li>• studies with &lt; 10 patients</li> </ul> <p>Search in 4 databases</p> <p>N=11 (including 1 conference abstract, 1 accepted, but not published study) 3 prospective, 8 retrospective patients had undergone a previous non-diagnostic test to obtain a tissue sample of the intrapulmonary tumor (all/some/none/not reported): 3 / 3 /1 /4</p> <p>n= 313 patients with intrapulmonary tumors (range 11-73) mean/median age: 58-68 years males: 44-97 % malignancies: 87-100%</p> <p><u>Quality assessment</u> (QUADAS-2 (4)):</p>				

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Reference test	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• N=10 studies had <math>\geq 1</math> item with high risk of bias including retrospective design (N=8)</li> <li>• missing reporting whether study excluded patients from the analysis in whom intrapulmonary tumors could not be visualized by EUS (N=6)</li> <li>• suboptimal reference standard in at least some of the patients (N=4)</li> <li>• exclusion of patients due to missing reference standard results (N=2)</li> </ul>				
<p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> "In conclusion, the findings of our review suggest that EUS-FNA is safe and has a high yield and sensitivity for diagnosing intrapulmonary tumors, but these findings are limited by the small number of high-quality studies. Future prospective studies are recommended to evaluate whether these findings are reproducible and to further refine the criteria for recommending EUS-FNA in this setting."</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Systematische Übersicht mit geringer Einschränkung der Qualität (keine Untersuchungen zum Publikationsbias), basiert auf 3 prospektiven und 8 retrospektiven Studien, eingeschlossen wurden vorrangig kleine Studien mit insgesamt 313 Patienten und bedeutsamer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien (daher Abwertung aufgrund fehlender Präzision). Berichtet diagnostische Genauigkeit und das Auftreten von Komplikationen einer EUS-FNA mit einer moderaten Heterogenität zwischen den Studienergebnissen der Einzelstudien (Gründe: Erfahrung, Tumorgröße und Lokalisation). Studienlimitationen ergeben sich aus der Qualität der Primärstudien mit einem hohen Verzerrungsrisiko aufgrund der retrospektiven Durchführung und dem Risiko einer hochselektierten Patientengruppe (z.B. keine Beschränkung auf NSCLC, große Tumore mit guter Visualisierbarkeit durch EUS-FNA und erfolgreicher Probenahme, hohe Rate an malignen Veränderungen) (daher Abwertung aufgrund von eingeschränkter Übertragbarkeit).</p>						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Reference test	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p><b>Kuijven- hoven 2020</b> (11)</p> <p>Search until 11/2018</p>	<p><b>Systematic Review</b></p> <p>Diagnostic yield of of EBUS- TBNA for diagnosing centrally located lung tumors in patients with suspected lung cancer</p>	<p><u>Inclusion:</u> studies on the yield and/or sensitivity of (according to study definition) adjacent or near the major airways – with the aim of obtaining a tissue sample from the suspected lesion</p> <p><u>Exclusion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• studies on diagnosing mediastinal tumors</li> <li>• studies to diagnose lung cancer by sampling mediastinal nodes, liver lesions or left adrenal gland lesions</li> <li>• studies on lung cancer staging</li> <li>• studies on radial instead of a linear EBUS scope</li> <li>• studies with &lt; 10 patients</li> </ul> <p>Search in 4 databases N=14 ( 3 of them were conference abstracts, 12 retrospective, 2 prospective) with 1175 patients</p>	<p><b>EBUS-TBNA</b> for diagnoses of centrally located lung tumors vs.</p> <p><b>Reference test</b> (surgical- pathological verification to clinical follow- up)</p>	<p><b>diagnostic yield</b> (number of patients in whom EBUS-TBNA made a correct tissue diagnosis / number of patients in whom EBUS was performed)</p> <p><b>sensitivity</b> (number of patients in whom EBUS-TBNA made a correct tissue diagnosis of any malignancy / total number of patients in whom the targeted centrally located lung tumor turned out to be malignant) located lung tumors</p> <p><b>Complications</b></p>	<p><b>Diagnostic yield:</b> range between 72 and 96 % with a pooled value of 89 % (95% CI 84–92 %)</p> <p><b>Sensitivity:</b> range between 77 and 97 % with a pooled value of 91 % (95% CI 88–94 %)</p> <p><b>Complications:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• no complications due to EBUS-TBNA: N=5 studies with 281 patients</li> <li>• complications in N=6 studies with 490 patients: 42 complications (major bleed (n = 1), moderate/self-limiting bleeding (n =17), atrial fibrillation (n = 1), tachycardia (n = 1), intolerance with the procedure (n = 2), pneumothorax (n = 2), desaturation (n = 14), and a minor complication that was not specified (n = 4))</li> <li>• complication rate: 5.4%,</li> <li>• many complications were considered as minor</li> </ul>	<p><b>2a-</b></p> <p>Abwertung aufgrund von Studien- limitationen, Inkonsistenzen und eingeschränkter Übertragbarkeit</p>

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Reference test	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>final diagnosis of malignancies: 62-100% (NSCLC in 620, SCLC in 126, another malignancy in 61 patients from 12 studies)</p> <p>proportion of patients that underwent a previous non-diagnostic conventional bronchoscopy: 33-100%</p> <p>mean/median age: 56-69 years</p> <p>ROSE: available / not available: 4 / 6 studies</p> <p>type of needle: 22 Gauge needle (11 studies), both 21- or 22-Gauge needles (1 study)</p> <p>mean/median procedure length: 21, 46, 56 min</p> <p>N=7 with 542 patients explicitly excluded patients with endobronchial abnormalities or did not encounter such patients</p> <p>N= 3 studies explicitly included n=37 patients with endobronchial abnormalities</p>				

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Reference test	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<u>Quality assessment</u> (QUADAS-2 (4)): <ul style="list-style-type: none"> <li>All studies had <math>\geq 1</math> item with a high risk of bias and/or applicability concerns.</li> <li>N= 11 studies with unclear avoidance of inappropriate exclusions or if patients in whom the tumor could not be visualized by EBUS were excluded</li> </ul>				
<p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> "In conclusion, the present systematic review and metaanalysis implies that EBUS-TBNA is a safe procedure with a high yield and sensitivity for diagnosing centrally located lung tumors. However, caution should be taken to extrapolate these results into routine real-life practice due to the lack of high-quality studies included. Future prospective studies are indicated to evaluate whether the current findings are reproducible and to further refine the criteria for recommending EBUS-TBNA in this setting."</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Methodisch sehr gute systematische Übersicht ohne Einschränkung der Qualität, basiert auf 14 meist retrospektiven Studien zur diagnostischen Genauigkeit einer EBUS-TBNS (daher Abwertung aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen), beschrieben wird zusätzlich das Auftreten von Komplikationen. Dabei schlossen die Studien Patienten mit verschiedenen Definitionen für einen zentralen Tumor, verschiedenen Auswahlkriterien der Patienten und verschiedenen Referenztest ein (daher und aufgrund der fehlenden Beschreibung der statistischen Heterogenität Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen). Die Autoren beschreiben den Einfluss der Erfahrung des Operateurs, der Tumorage und der Verfügbarkeit von ROSE auf die diagnostische Genauigkeit, welche nicht untersucht werden kann. ein und Studien wurden in großen (high-volume) Zentren durchgeführt (daher und aufgrund des Einschlusses von Patienten mit SCLC und anderen malignen Diagnosen Abwertung wegen eingeschränkter Übertragbarkeit), Angaben zur Übereinstimmung von ROSE mit der finalen zyto-pathologischen Diagnose liegen aus 1 Studie vor.</p>						
<b>Labarca 2018 (12)</b> CRD42017080008 Search until 01/2018	<b>Systematic Review</b> adequacy of EBUS-TBNA-derived tissue for molecular analysis	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>patients &gt; 18 years with NSCLC whose samples were sent for molecular analysis</li> <li>samples obtained by EBUS-TBNA (both linear and radial or in</li> </ul>	<b>EBUS-TBNA to gather tissue for molecular analysis</b>  <b>Subgroups:</b>	<u>Primary outcome:</u> sufficient sample obtained using EBUS-TBNA for molecular analysis (EGFR, ALK, ROS1, and PD-L1 expression), with	<b>EGFR</b> (N=28; n=2497) <ul style="list-style-type: none"> <li>Sufficient sample obtained in 60.9 to 98.0 % of patients with a pooled value of 94.48% (95%CI, 93.2-96.4%) and substantial heterogeneity between studies (<math>I^2=82</math> %)</li> <li>Europe (N=12; n=1083): 92.6% (95%CI, 89.4–95.8) and substantial heterogeneity between studies (<math>I^2=85</math> %)</li> </ul>	<b>2a</b> Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen und Studienlimitationen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Reference test	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>association with endoscopic ultrasound for mediastinal staging)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>molecular analysis for EGFR, ALK, ROS1, or PD-L1 was reported</li> <li>cross-sectional, retrospective or prospective cohort studies</li> <li>report molecular analysis using samples obtained by EBUS-TBNA.</li> </ul> <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>malignancies other than NSCLC</li> <li>samples obtained by other methods, such as surgery, transbronchial biopsy, or computed tomography– or ultrasound-guided transthoracic biopsy</li> <li>molecular analysis for other markers, such as BRAF, KRAS, or other mutations, without analysis of EGFR, ALK, ROS1, or PD-L1</li> </ul> <p>Search in 6 databases</p>	<p><b>EGFR/ ALK/ others (ROS1; PD-L1)</b></p> <p>vs. gold standard <b>biopsy</b> with an assumed feasibility of about 100%</p>	<p>the effect measure being the proportion of suitable samples relative to all samples</p> <p><u>Secondary outcomes:</u> probability of sufficient samples by geographic region and prevalence of EGFR, ALK, ROS1, and PD-L1 expression across geographic regions</p> <p><u>Additional outcome:</u> Prevalence of EGFR mutation</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>North America (N=6, n=612): 92.8% (95%CI, 88.4–97.2) and substantial heterogeneity between studies (<math>I^2=81\%</math>)</li> <li>Asia (N=8; n=626): 98.9% (95%CI, 98.1–99.7) with no heterogeneity between studies (<math>I^2=0\%</math>)</li> <li>South America (N=1; n=86): 97.7% (95%CI, 93.1–100)</li> <li>Oceania (N=1; n=87): 98.8% (95%CI, 94.7–100)</li> </ul> <p><b>EGFR prevalence:</b> 15.8% (95%CI, 12.1-19.4, n=421/4297)</p> <p><b>ALK (N=12; n=607):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sufficient sample obtained in 94.9% (95% CI, 89.4–98.8%) (Europe: N=4) with substantial heterogeneity between studies (<math>I^2=75\%</math>)</li> </ul> <p><b>Combined EGFR and ALK analysis</b> was adequate in 94.2% (95% CI, 90.1–98.7%; N=9)</p> <p><b>ROS-1 (N=1; n=12):</b> Sufficient sample for ALK analysis obtained in 10/12 (83.3%)</p> <p><b>PD-L1 (N=2; n=97):</b> Sufficient sample for ALK analysis obtained in 97/97 (100%)</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Reference test	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>N=33 studies included (17 retrospective; 15 prospective; 1 pro- &amp; retrospective study)</p> <p>n=2869 (23 to 774) mean age: 60 to 71 years</p> <p><u>Quality assessment (ROBINS-I (17)):</u> high risk of bias in several studies with main sources of bias due to high risk of bias in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Confounding: 76%</li> <li>• Selection of participants for study: 39%</li> <li>• Classification of intervention: 42%</li> <li>• Deviation from intended intervention: 48%</li> <li>• Missing data: 79%</li> <li>• Measurement of outcomes: 12%</li> <li>• Selection of reported results: 51%</li> </ul>				



Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Reference test	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> "In conclusion, EBUS-TBNA is a minimally invasive procedure with a high proportion of adequate and sufficient tissue sample material for molecular testing for EGFR and ALK mutations. Nevertheless, further evidence regarding ROS1 mutation and PD-L1 expression is necessary."</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Systematische Übersichtsarbeit zur Verwertbarkeit von durch EBUS-TBNA gesammelten Proben zur molekularen Subtypisierung ohne Einschränkung der Qualität, auf Basis von 33 Studien (davon 17 retrospektiv, 28 zur EGFR Analyse, 12 zur ALK Analyse) mit Einschluss von insgesamt 2867 Patienten. 94.5% der entnommenen Proben waren nutzbar zur EGFR Analyse (95%CI, 93.2-96.4%; n=2497); 94.9% zur ALK Analyse (95% CI, 89.4–98.8%; n=607). Die Evidenz wurde von den Autoren mit GRADE mit sehr gering (EGFR und ALK) bewertet (Abwertung aufgrund des Designs und Verzerrungsrisikos in den der Originalstudien und der hohen unerklärten Heterogenität der Ergebnisse und eingeschränkter Übertragbarkeit), daher Abwertung auf 2a</p>						
<p><b>Layfield 2018 (13)</b> CRD42016051400 Search until 12/2017</p>	<p><b>Systematic Review</b> accuracy to morphologically distinguish adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in non-small cell lung cancer</p>	<p><u>Inclusion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>studies on the diagnostic accuracy of FNA cytology in NSCLC</li> <li>studies with extractable data comparing the accuracy of cytologic diagnosis based on morphology alone to diagnosis based on a reference standard</li> <li>full articles</li> </ul> <p><u>Exclusion:</u> case reports, abstracts, studies with &lt;10 cases</p> <p>Search in 3 databases</p> <p>N=17 with n=2235 patients (18-537)</p> <p><u>Quality assessment:</u> (QUADAS-2 (4)): frequently lowrisk of bias</p>	<p><b>Cytologic diagnosis</b> of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on morphology alone vs. <b>Reference standard</b> (histology or cytology with immunohistochemistry)</p>	<p><b>Sensitivity Specificity Diagnostic Odds Ratios</b> (no results reported)</p>	<p><b>Sensitivity:</b> cytological diagnosis of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: 63% (95%-CI 48–76) and 84% (95%-CI 79–88) with substantial and moderate heterogeneity between studies (<math>I^2= 93</math> and 69 % )</p> <p><b>Specificity:</b> cytological diagnosis of adenocarcinoma vs. squamous cell carcinoma: 95% (95%-CI 87–98) and 90% (95%-CI 84–94) with substantial heterogeneity between studies (<math>I^2= 88</math> and 86 %)</p> <p>Substantial heterogeneity could not be explained by time period study was performed, needle gauge, staining type, image guidance, use of ROSE, or use of cell block in cytological diagnosis</p> <p><b>Diagnostic Odds Ratios:</b> results not reported</p>	<p><b>2a-</b> Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen, Studien-limitationen und eingeschränkter Übertragbarkeit</p>

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Reference test	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		in patient selection and flow and timing, low risk of bias in applicability, 1 study with high risk of bias in applicability of patient selection				
<p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> "Accuracy varies widely by study and summary estimates do not provide a useful representation of accuracy. Squamous cell carcinoma was diagnosed more accurately than adenocarcinoma.."</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Methodisch sehr gute systematische Übersicht mit geringen Einschränkungen der Qualität, die vorrangig auf dem sehr kurzen Bericht basieren (Ausschlussgründe werden nicht berichtet, Bewertung des Verzerrungspotentials wird sehr knapp dargestellt und nicht erläutert) basiert auf 16 Studien zur diagnostischen Genauigkeit einer zytologischen Diagnose via Nadelpunktionsverfahren zur Differenzierung zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinom. Es fehlen genauere Informationen zur Durchführung der Studien und eine Charakterisierung der Patienten (daher Abwertung aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen). Als Ursachen der beobachteten substantiellen Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien werden ausschließlich Eigenschaften des Verfahrens (und keine Designmerkmale der Studien oder Patienten) untersucht (daher Abwertung aufgrund von ungeklärter Heterogenität). Zusätzlich erfolgte eine Abwertung aufgrund eingeschränkter Übertragbarkeit, da NSCLC bereits diagnostiziert wurde.</p>						
<b>Mondoni 2016</b> (14) Search until 12/2014	<b>Systematic Review</b> Estimation of the diagnostic yield of TBNA and to identify the main predictive factors of a positive transbronchial aspirate in PPL	<u>Inclusion:</u> studies of accuracy and/or its predictors of fluoroscopy- guided conventional TBNA in the diagnosis of PPL <u>Exclusion:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TBNA with the guidance of radial probe EBUS, electromagnetic navigation, virtual bronchoscopy and CT fluoroscopy.</li> <li>• studies also evaluating the yield of TBNA for mediastinal</li> </ul>	<b>Fluoroscopy-guided transbronchial needle aspiration</b> (TBNA) in the diagnosis of PPL vs. <b>Reference standard</b>	<b>Diagnostic yield</b> <b>Complications (TBNA-related)</b>	<b>Diagnostic yield:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ranged from 19 to 83.4 % with a pooled value of 53 % (95% CI 40 to 60) and substantial heterogeneity between studies (<math>I^2= 90.9</math> %)</li> <li>• bronchus sign (present vs. absent): 70 % (95% CI 60 to 80) vs. 51 % (95% CI 40 to 60), heterogeneity not reported</li> <li>• ROSE (not carried out vs. performed): 51 % (95% CI 40 to 60) vs. 62 % (95% CI 40 to 80) and substantial heterogeneity between studies (<math>I^2= 63</math> and 96 %)</li> <li>• malignant vs. benign lesions: 55 % (95% CI 40 to 70) vs. 17 % (95% CI 10 to 20) and substantial and small heterogeneity between studies (<math>I^2= 93</math> and 0 %)</li> <li>• lesions &gt;3 cm vs. ≤ 3 cm: 81 % (95% CI 70 to 90) vs. 55% (95% CI 50 to 60), heterogeneity not reported</li> </ul>	<b>2a-</b> Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen, Studienlimitationen und eingeschränkter Übertragbarkeit

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Reference test	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>lymphadenopathies/ endobronchial lesions where the outcome of interest was not available separately for PPLs, mediastinal nodes and endobronchial lesions</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sample size &lt;20</li> <li>• Abstracts, editorials, letters, review articles and case reports</li> <li>• Non-English manuscripts</li> </ul> <p>Search in 2 databases.</p> <p>N=18 (11 prospective, 7 retrospective)</p> <p>N=9 enrolled patients with suspected or known pulmonary malignancy; N=9 included subjects with undefined nodules</p> <p>1687 (21-435) patients from 10 countries mean age: 60.4±5.8 years ROSE (present/absent/not reported): 4/8/6</p>	<p>TBNA vs. transbronchial biopsy (TBB) (N=7)</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• TBNA vs. TBB: 60 % vs. 45 % and substantial heterogeneity between studies (<math>I^2= 92</math> and <math>85</math> %)</li> </ul> <p><b>Complications</b> (TBNA-related) (N=5): 7 patients with pneumothorax 8 cases of moderate bleeding 4 cases of major bleeding [5]</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Reference test	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		diagnosis of malignant and benign diseases through TBNA: 10/3  <u>Quality assessment</u> (QUADAS-2 (4)): overall low methodological quality, N=5 studies with low risk of bias, N=7 studies with low concerns about applicability of them, N=2 studies met both the conditions				
<p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> “Our systematic review and meta-analysis suggests that fluoroscopy-guided TBNA is a useful and safe diagnostic technique for the diagnosis of PPLs, but its accuracy seems to be related to selected clinical and procedural aspects, such as presence of CT bronchus sign, an underlying malignant process, diameter of the lesions &gt;3 cm and ROSE employment.</p> <p>Despite the above mentioned limitations, our results are particularly remarkable in this era of new advances in endoscopic procedures. Although these innovative technologies have recently broadened the bronchoscopist’s horizons, their diffusion is still limited, particularly in developing countries, and the routinely diagnostic approach to PPLs is still represented by fluoroscopy-guided transbronchial and percutaneous sampling. In this context, it is reasonable to propose a sequential diagnostic algorithm, as previously suggested [4], in which flexible bronchoscopy with TBNA should be performed first, due to the acceptable sensitivity and the safer profile, especially in presence of predictors of positive aspirates.”</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Systematische Übersicht mit moderater Einschränkung der Qualität (kein Protokoll, fehlende Informationen zur doppelten Datenextraktion, keine Untersuchung des Einflusses des Verzerrungspotentials auf die diagnostische Güte und Untersuchung von Publikationsbias), basiert auf 11 prospektiven und 7 retrospektiven Studien zur diagnostische Genauigkeit einer Nadelpunktion zur Diagnose peripherer Lungenläsionen mit einer bedeutsamen Heterogenität zwischen den Studienergebnissen der einzelnen Beobachtungsstudien (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen). Diese wird von den Autoren auf die Heterogenität im Design der Einzelstudien, Erfahrungen des Operateurs, die Definition von diagnostischen Proben und das Fehlen eines standardisierten Referenztests zurückgeführt. Zusätzlich wird die Häufigkeit von Komplikationen beschreiben. Die methodische Qualität der Einzelstudien wird als gering beschrieben (daher Abwertung aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen). Zusätzlich erfolgte eine Abwertung aufgrund eingeschränkter Übertragbarkeit da keine Beschränkung auf NSCLC erfolgte.</p>						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Reference test	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<b>Navani 2015</b> (16) NCT006527 69 UK 06/2008- 07/2011	<b>RCT</b> Efficacy of endobronchial ultrasound- guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) as an initial investigation technique for patients with suspected lung cancer	<u>Inclusion:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>patients ≥ 18 years who were suspected to have stage I to IIIA lung cancer on the basis of CT scans of the neck, thorax, and upper abdomen</li> <li>fit enough to undergo thoracotomy and lung resection</li> </ul> <u>Exclusion:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>significant concurrent malignant disease</li> <li>any condition or concurrent medicine that contraindicated EBUS-TBNA or mediastinoscopy known extrathoracic malignant disease</li> <li>supraclavicular lymphadenopathy</li> <li>pleural effusion</li> </ul> n=132 age: 71 (IQR 62-78) vs. 68 (IQR 61-73) years males: 67 % ECOG 0 or 1: 94 %	<b>EBUS-TBNA as an initial procedure after staging CT scan</b> in the outpatient setting with moderate sedation EBUS-TBNA with bronchoscope with linear ultrasound probe integrated into the distal end, systematic examination of all mediastinal and hilar lymph node stations, suspected nodes were aspirated with a 22- or 21-gauge needle and labelled according to the Mountain–Dressler lymph node map	<u>primary endpoint:</u> time from first outpatient appointment with the respiratory specialist to treatment decision by the multidisciplinary team after completion of the diagnosis and staging procedures <u>secondary endpoints:</u> costs of diagnosing and staging lung cancer number of investigations and outpatient attendances per patient proportion of patients diagnosed and staged with one procedure, and number of avoidable thoracotomies (an open and close	<b>Diagnosis of lung cancer:</b> 76 vs. 86 % <b>Time to treatment decision:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>shorter with initial EBUS-TBNA: 14 days (95%-CI 14 to 15) vs. 29 days (95%-CI 23 to 35), HR 0.50 (95%-CI 0.35 to 0.72, p&lt;0.0001)</li> <li><b>patients with NSCLC:</b> shorter with initial EBUS-TBNA :15 days (95%-CI 14 to 16) vs. 50 days (95%-CI 23 to 34), HR 0.48 (95%-CI 0.32 to 0.72, p=0.0002)</li> </ul> <b>Diagnosis and staging completed by 14 days:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>more frequently with EBUS: 53% vs. 12% ( p&lt;0.0001)</li> <li>number of <b>investigations per patient:</b> lower with EBUS: 1.7±0.7 vs. 2.4±0.8 (p&lt;0.0001)</li> </ul> number of <b>patients diagnosed and staged with one investigation:</b> higher with EUS: 30±45% vs. 8±12% (p<0.0001) number of <b>avoidable thoracotomies at 1 year:</b> lower with EBUS: 5±29 % vs. 12±76 % (p=0.035) <b>Survival of patients with NSCLC:</b> longer with EBUS: median 503 days (95%-CI 312 to 715) vs. 312 days (95%CI 231 to 488); HR 0.60(95%CI 0.37 to 0.98; p=0.382) <b>Diagnostic accuracy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Sensitivity</b> of EBUS-TBNA: 92% (95%CI 78 to 98)</li> <li><b>negative predictive value</b> of EBUS-TBNA: 90% (95%-CI 72–97)</li> <li><b>diagnostic accuracy:</b> 95% (95%-CI 86 to 99)</li> </ul> <b>Complications:</b> One patient in each group had a pneumothorax from a CT-guided biopsy sample; the patient in the control group needed intercostal drainage and was admitted to hospital	<b>1b</b>

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Reference test	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>clinical nodal staging at initial CT (N0/N1/N2/N3): 31/11/51/7 %</p> <p>malignant lesion: 84 %</p> <p>NSCLC: 73 %</p> <p>Stage IA/B / IIA/B / IIIA / IIIB / IV: 22 / 16/ 44 / 14 /4 %</p> <p><b>Diagnosis of lung cancer:</b> 76 vs. 86 %</p> <p><u>Quality assessment</u> (Cochrane risk of bias):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• concealed random allocation sequence masking of participants and consenting investigators was not possible</li> <li>• pathologists and radiologists were unaware that patients were enrolled into a clinical trial</li> <li>• Data were obtained on paper-based case forms and entered by an independent clerk onto a secured trial database on a dedicated trial computer</li> </ul>	<p>If a target node was inaccessible with EBUS-TBNA, EUS-FNA was allowed (necessary in n=2 patients) (n=66)</p> <p><b>vs. multi-disciplinary teams determines the patients' investigations to emulate clinical practice</b> (n=66)</p>	<p>procedure, unexpected mediastinal nodal metastases (pN2/pN3), pT4 or pM1a/b disease, resection of benign disease or disease recurrence, or death within 1 year of thoracotomy)</p> <p><u>Additional endpoints:</u> sensitivity, negative predictive value, diagnostic accuracy (pre-planned)</p> <p>overall survival (post-hoc analysis)</p> <p>complications</p>	<p><b>Costs:</b> no differences between groups</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mean cost per patient for diagnostic and staging investigations £2407±180 vs. £2348±192 (MD £59, 95% CI -463 to 581)</li> <li>• mean initial treatment costs per patient in those diagnosed with lung cancer: £4452±180 vs. £4261±258 (MD £191, 95% CI -447 to 829)</li> </ul>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Reference test	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>all pre-planned endpoints reported for all randomized participants</li> </ul>				
<p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> "In conclusion, when EBUS-TBNA is used as an initial investigation method after a CT scan in patients with suspected lung cancer confined to the thorax, it can provide a diagnosis and accurate nodal stage in one investigation. This results in a reduction in the time-to-treatment decision and might improve survival in patients with lung cancer when compared with a conventional diagnostic and staging strategy, at no additional cost."</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit einer initialen Diagnose mittels endobronchialer ultraschall-geführter transbronchialer Nadelaspiration (EBUS-TBNA) auf die Zeit bis zum Behandlungsstart, die Anzahl der notwendigen Untersuchungen und Kosten. Zusätzlich werden Ergebnisse zu Komplikationen, dem Überleben von Patienten mit NSCLC und der diagnostischen Güte berichtet. Das Verzerrungspotential ist niedrig mit Ausnahme der fehlenden (da nicht umsetzbaren) Verblindung der Patienten und Untersucher. Da die Intervention mit dem üblichen nichtstandardisierten Diagnoseprozess in 2 Lehr- und 4 allgemeinen Kliniken verglichen wird, kann von einer hohen externen Validität der Ergebnisse ausgegangen werden kann. Zu beachten ist, dass die EBUS-TBNA ausschließlich von besonders geschulten Ärzten durchgeführt wurde. Ergebnisse werden teilweise für Patienten mit NSCLC berichtet.</p>						
<b>Seghal 2016</b> (15) CRD420170 80968 Search until 03/2016	<b>Systematic Review</b> Equivalence of diagnostic performance and safety endosonographic techniques (EUS-FNA, EBUS-TBNA) demonstrate equivalent sensitivity when compared to mediastinoscopy in the initial	<u>Inclusion:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>RCTs that randomized patients to endosonographic procedures or mediastinoscopy in mediastinal staging of NSCLC;</li> <li>observational studies describing the concurrent performance of mediastinoscopy and endosonography (EUS or EBUS)-guided procedures in mediastinal staging of NSCLC, in the same set of subjects;</li> </ul>	<b>Endosonographic techniques</b> (EUS-FNA, EBUS-TBNA) under moderate sedation (N=6) or general anaesthesia (N=3) vs. <b>Mediastinoscopy</b>  EUS-FNA vs. cervical mediastinoscopy (N=3)	<b>Sensitivity to detect N2/N3 nodal disease</b> <b>Complications</b>	<b>Sensitivity:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>observational studies (N=7): 310 /681 patients with N2/N3 disease, 265/310 (85.5 %) vs. 240/310 (77.4%) were detected: RD: 9 -72 % with a pooled RD 11 % (95 %-CI -7 to 29) suggested equivalence of both procedures with substantial heterogeneity between results of different studies (<math>I^2=91</math> %)</li> <li>in RCTs (N=2): 156/279 with N2/N3 disease, 74/85 (87.1 %) vs. 55/71 (77.5 %) were detected: RD: 6-21 % with a pooled RD of 11 % (-1-25 %) stated equivalence with small heterogeneity between results of different studies (<math>I^2=21</math> %)</li> </ul> <b>Complications:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>no or minor complications with the endosonography-guided procedures, of major complications in 5 of 459 procedures (1.1 %) vs. higher occurrence of major complications with mediastinoscopy (35 of 445 = 7.8 %)</li> </ul>	<b>2a</b> Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen und eingeschränkter Übertragbarkeit

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Reference test	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	mediastinal staging of patients with NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>studies providing diagnostic sensitivity values of both the procedures or allowing calculation of sensitivity from the study observations.</li> </ul> <p><u>Exclusion:</u> studies where mediastinoscopy was performed only in subjects where endosonography yielded negative results and studies published in language other than English</p> <p>Search in 2 databases N=9 (2 RCTs, 6 prospective, 1 retrospective study) n=960</p> <p><u>Quality assessment</u> (QualSyst, Cochrane tool): general good quality, low risk of bias for RCTS but surgeons were blinded against results of endosonographic procedures (N=3), surgeons were not blinded in N=2 studies, no</p>	EBUS-TBNA vs. mediastinoscopy (N=4), in 2 studies to VAM EUS-FNA+ EBUS-TBNA vs. mediastinoscopy (N=2)		including bleeding, esophageal perforation, tracheal injury, prolonged need for ventilation, and others <ul style="list-style-type: none"> <li>RD: -6.8% (95 %-CI -9.8 vs. -4.3)</li> </ul>	



Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Reference test	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		information reported in N=4, no evidence of publication bias				
<p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> "In conclusion, endosonographic procedures (EUSFNA/EBUS-TBNA) have a similar yield and a lower complication rate in comparison with mediastinoscopy for mediastinal staging of NSCLC. Endosonographic procedures could be the initial preferred tools for sampling the mediastinal lymph nodes in staging of NSCLC"</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Systematische Übersicht mit geringer Einschränkung der Qualität (kein Protokoll), basiert auf 2 RCTs, 6 prospektiven und 1 retrospektiven Studien mit direkten Vergleich beider Methoden, vergleicht die diagnostische Genauigkeit zum Erkennen einer N2/N3-Erkrankung und Komplikationen mit endoskopischer Prozeduren und Mediastinoskopie mit einer teilweise bedeutsamen Heterogenität zwischen den Studienergebnissen der einzelnen Beobachtungsstudien, die z.T. durch die Patientenauswahl und die durchgeführten Prozeduren erklärt werden kann (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen). Da die meisten Studien entweder EUS-FNA oder EBUS-TBNA durchführten ist ein Vergleich der endosonographischen Methoden nicht möglich. Abwertung aufgrund eingeschränkter Übertragbarkeit (Staging bei bestätigtem NSCLC)</p>						
<b>Sainz Zuñiga 2020</b> (9) Search until 07/2018	<b>Systematic Review</b> Diagnostic performance and safety of r- EBUS and exploration of factors contributing to heterogeneity of results	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• r-EBUS used for diagnosis of peripheral pulmonary lesions (PPL)</li> <li>• diagnosis confirmed histologically or by close clinical follow-up</li> <li>• ≥ 30 patients</li> <li>• clear reference standard for establishing diagnostic sensitivity</li> </ul> <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• review papers, letters, papers not available in English</li> <li>• studies that combined r-EBUS with</li> </ul>	<b>r-EBUS</b> (virtual bronchoscopy, guide sheath, ROSE, or fluoroscopy in different combinations)  vs. <b>Reference standard</b> (e.g. conventional bronchoscopia, r-EBUS, for negative r-EBUS	<b>Sensitivity Specificity</b>  <b>Complications (pneumotorx rates)</b>	<b>Sensitivity</b> (N=51): pooled sensitivity of 0.72 (95% CI 0.70 to 0.75) with substantial heterogeneity between studies ( $I^2 = 76\%$ ) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stratification and meta-regression failed to demonstrate an association between sensitivity and single vs multicenter status, randomized vs prospective vs retrospective studies, consecutive case enrollment, prevalence of lung cancer, percentage of patients with bronchus sign, fluoroscopy use, guide sheath use, average lesion size, virtual bronchoscopy use, follow-up time)</li> <li>• Studies that used ROSE (N=4, 978 patients ) had a higher pooled sensitivity compared to studies without ROSE (N=47, n=6623) (0.79; 95% CI 0.74-0.84 vs 0.72; 95% CI 0.69-0.74)</li> <li>• Smaller studies (<math>\leq 50</math> patients undergoing r-EBUS) had a higher sensitivity than larger studies (0.78; 95% CI 0.75-0.82 vs 0.70; 95% CI 0.67-0.73)</li> </ul>	<b>2a-</b> Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen, eingeschränkter Übertragbarkeit und möglichem Publikationsbias

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Reference test	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>electromagnetic navigation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>studies with insufficient data to calculate sensitivity for malignancy</li> </ul> <p>Search in 1 database</p> <p>N= 55 (10 RCTs, but only 3 compared r-EBUS with conventional bronchoscopy, 15 prospective, 30 retrospective studies)</p> <p>N= 51 studies (n=7601) with complete follow-up of all patients with negative r-EBUS results were included in primary analysis</p> <p><u>Quality assessment</u> (QUADAS-2 (4)):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>index test and patient selection: low risk of bias (100 and 75 %) and good applicability (96 and 85 %).</li> <li>Reference standard to define malignancy in negative r-EBUS varied between studies with low risk of bias in 0%</li> </ul>	<p>combination of surgical biopsy, CT-guided biopsy, or radiographic and clinical follow-up) with follow-up between 3 and 36 (median: 12) months to diagnose PPL</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>due to risk of publications bias bias-adjusted pooled sensitivity: 0.68 (95% CI 0.65-0.71)) with substantial heterogeneity might be a better approximation of the truth</li> </ul> <p><b>Specificity (N=51):</b> pooled specificity of 0.99 (95% CI 0.98 to 0.99) with small heterogeneity between studies (<math>I^2 = 0 \%</math>)</p> <p><b>Complications (pneumotorx rates) (N=50):</b> 86 in 7075 procedures with a pooled incidence rate of 0.7% (95% CI 0.3%-1.1%) and moderate heterogeneity between studies (<math>I^2 = 47 \%</math>) with 1 outlier (pneumothorax rate of 8 %)</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Reference test	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		and 47% in applicability, low risk of bias in flow and timing in 8 % due to variations in follow-up <ul style="list-style-type: none"> <li>• publication bias: less likely publication of the results of smaller studies reporting lower sensitivity compared to</li> <li>• similarly small studies reporting higher sensitivity</li> </ul>				
<p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> “In summary, we found a pooled sensitivity of r-EBUS of 0.72 (95% CI, 0.70-0.75). This number should be interpreted cautiously because of significant statistical and clinical heterogeneity between studies. Funnel plot asymmetry suggested that pooled estimates of r-EBUS are likely overly optimistic. These small study effects could represent either publication bias or differences in patient selection between studies. Using the trim and fill method to adjust for publication bias, we arrived at a revised pooled sensitivity of 0.68.</p> <p>We also found preliminary evidence that ROSE was associated with higher sensitivity, but this finding is exploratory and additional studies evaluating ROSE are required. In contrast to the significant between-study heterogeneity found for r-EBUS sensitivity, pneumothorax rates were fairly consistent between studies, with a pooled incidence of 0.7%, reinforcing the known safety profile of r-EBUS.”</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Systematische Übersicht mit geringer Einschränkung der Qualität (kein Protokoll und systematische Suche ausschließlich in Medline), basiert auf 10 RCTs (davon 3 mit direktem Vergleich r-EBUS vs. konventionelle Bronchoskopie), 15 zumeist kleinen prospektiven Studien mit Rekrutierung ausgewählter Patienten und zumeist größeren 30 retrospektiven Studien in Register, welche klinische Praxis besser widerspiegeln untersucht die diagnostische Genauigkeit einer r-EBUS zum Erkennen von peripheren Lungenläsionen und Komplikationen (Pneumotharax) der r-EBUS. Die bedeutsame unerklärte Heterogenität (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen) der Sensitivität zwischen den Studienergebnissen zeigt bedeutsame Unterschiede beim Einsatz der r-EBUS zwischen verschiedenen Institutionen. Insgesamt weisen kleinere Studien eine deutlich höhere Sensitivität auf. Ursache kann Publikationsbias (kleine Studien mit geringer Sensitivität wurden seltener veröffentlicht) oder die höhere Sensitivität in ausgewählten Patientengruppen kleiner prospektiver Studien sein. Daher sollte von einer Sensitivität unter 72 % ausgegangen werden (daher Abwertung der Qualität der Evidenz wegen Publikationsbias). Es erfolgte eine Abwertung aufgrund eingeschränkter Übertragbarkeit, da Patienten mit peripheren Lungenläsionen (ohne Beschränkung auf NSCLC) eingeschlossen wurden, Ergebnisse mit gesicherter Zytologie (ROSE) aus 4 Studien werden getrennt berichtet und extrahiert..</p>						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Reference test	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>AFI: autofluorescence imaging; ALK: anaplastic lymphoma kinase; c-TNBA: conventional transbronchial needle aspiration; CI: confidence interval; CT: computer tomography; DTS: Digital tomosynthesis; EBUS: endobronchial ultrasound; EGFR: epidermal growth factor receptor; EUS: endoscopic ultrasound; EUS-B: EUS with an EBUS-scope; FNA: Fine needle aspiration; N: number of studies; n: number of participants; NBI: narrow-band imaging; OR: Odds Ratio; PA: postero-anterior; PL: pulmonary lesions; PD-L1: programmed death-ligand 1; PPL: peripheral pulmonary lesions; rEBUS: radial endobronchial ultrasound-guided bronchoscopy; rECUS: radial endobronchial ultrasound; ROSE: rapid on-site cytologic evaluation; ROS1: reactive oxygen species proto-oncogene; RR: Relative Risk; TBLB: transbronchial lung biopsy; TBNA: transbronchial needle aspiration; TNB: transthoracic needle biopsy; VBNB: virtual bronchoscopic navigation</p>						

## Fragestellung 4: Thorax-Sonographie oder MRT im Vergleich zur alleinigen CT-Untersuchung zur Beurteilung der Infiltration des Mediastinums bzw. mediastinaler Organe wie auch der Brustwand bei Patienten mit Lungenkarzinom

Es konnten insgesamt 4 systematische Übersichten zur diagnostischen Güte einer MRT-Untersuchung zur Beurteilung des Lymphdrüsenstatus bei Patienten mit Lungenkarzinom eingeschlossen werden (Chen 2017 (18), Peerlings 2016 (19), Shen 2016 (20), Shen 2017 (21)), deren methodische Qualität in Tabelle 13 bewertet wurde. Alle 4 Arbeiten beschreiben die diagnostische Güte einer MRT-Untersuchung im Vergleich zu pathologischen Untersuchungen oder einer Bildgebung während der Nachbeobachtungszeit.

Drei dieser systematischen Übersichten wurden in der systematischen Suche identifiziert, während die dritte Übersichtsarbeit (Chen 2017) beim Screenen der Referenzliste einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit identifiziert wurde, in welcher sowohl Studien als auch Übersichtsarbeiten eingeschlossen wurden und die Ergebnisse nicht zusammengefasst wurden (22).

Tabelle 13: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Beurteilung der Infiltration des Mediastinums und mediastinaler Organe mittels Thorax-Sonographie oder MRT bei Patienten mit Lungenkarzinom (Fragestellung 4)

Studie	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Ausgeschlossene Studien	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Publikationsbias
Chen 2017	☹️	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Peerlings 2016	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Shen 2016	☹️	😊	😐	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Shen 2017	☹️	😊	😐	😊	😊	😐	😊	😊	😊

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😐: Bewertung mit unklar, ☹️: hohes Verzerrungsrisiko  
VZP: Verzerrungspotential

Die systematische Übersichtsarbeit von Peerlings 2016 basiert auf einer systematischen Suche im Juni 2014, schließt insgesamt 12 meist prospektive Studien ein und untersucht die diagnostische Genauigkeit von MRT-Untersuchungen des Lymphknotenstatus bei Patienten mit NSCLC. Berichtet werden Ergebnisse zu Sensitivität, Spezifität und diagnostischer Odds Ratio für die untersuchten Patienten und Lymphknoten.

Die systematischen Übersichtsarbeiten von Chen 2017, Shen 2016 und Shen 2017 basieren auf einer systematischen Suche im Juni 2015, Mai 2015 und Dezember 2014 und schließen insgesamt 11, 18 bzw. 10 Studien ein. Diese untersuchen die diagnostische Genauigkeit von diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographien (DW-MRT) des Lymphknotenstatus bei Patienten mit Lungenkarzinom. Shen 2017 berichtet Ergebnisse zur diagnostischen Genauigkeit bei Patienten mit NSCLC und schließt daher eine Subgruppe der Studien aus Shen 2016 ein.

Alle eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten wurden mit dem Evidenzlevel 2a bewertet. Die Abwertungen basieren auf Inkonsistenzen der Ergebnisse der Einzelstudien und eingeschränkter Übertragbarkeit, da nahezu alle Studien in Asien durchgeführt wurden (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Evidenztabelle zur Beurteilung der Infiltration des Mediastinums und mediastinaler Organe mittels Thorax-Sonographie oder MRT bei Patienten mit Lungenkarzinom (Fragestellung 4)

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Chen 2917 (18) Search from 1994 to 06/2015	<b>Systematic Review</b> assessment of the diagnostic value of DWI, to discriminate between metastatic and non-metas- tatic lymph nodes in patients with lung cancer	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>published in English or Chinese language in a peer-reviewed journal</li> <li>evaluation of the diagnostic performance of DWI for identifying metastatic and non-metastatic lymph nodes in patients with lung cancer</li> <li>presentation on lymph node-based, not on patient-based, statistical results</li> <li>sufficient information regarding true-positive (TP), false-positive (FP), true-negative (TN) and false-negative (FN) values could be identified or calculated from data in the original articles</li> <li>pathological examination and/or follow-up imaging findings should have been set as the reference standards</li> </ul>	<b>DWI for identifying metastatic and non-metastatic lymph nodes in patients with lung cancer</b>  vs.  <b>pathological examination and/or follow-up imaging findings</b>  pathology: N=9  pathology and/or follow- up: N=2	Sensitivity  Specificity  Diagnostic OR	<b>Sensitivity:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ranged from 60 to 91 % with a pooled value of 78 % (95%-CI 74 to 81) and substantial heterogeneity between results of different studies (<math>I^2=74</math> %)</li> <li>Patients with NSCLC (N=9): 80% (95%-CI 76 to 85)</li> <li>Lower in larger studies (<math>n \geq 100</math>): 77 % (95%-CI 73 to 81) vs. 81 % (95%-CI 74 to 87)</li> <li>Reference test: pathology: 75 % (95%-CI 71 to 79)</li> <li>Lower with smaller B-value (1000 vs. &lt;1000): 80% (95%-CI 75 to 84) vs. 75 % (95%-CI 70 to 81)</li> <li>No difference depending on type of scanner</li> </ul> <b>Specificity:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ranged from 77 to 100 % with a pooled value of 88 % (95%-CI 86 to 89) and substantial heterogeneity between results of different studies (<math>I^2=95</math> %)</li> <li>Patients with NSCLC (N=9): 95% (95%-CI 93 to 96)</li> <li>No differences depending on study size</li> <li>Reference test: pathology: 88 % (95%-CI 86 to 89)</li> <li>Lower with smaller B-value (1000 vs. &lt;1000): 96% (95%-CI 95 to 97) vs. 79% (95%-CI 76 to 81)</li> <li>Higher with Phillips scanner vs. Siemens and GE: 96% (95%-CI 95 to 98) vs. 79% (95%-CI 76 to 82)</li> </ul> <b>Diagnostic OR:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ranged from 11.15 to 197.4 with a pooled value of 31.1 % (95%-CI 17 to 56) and substantial</li> </ul>	<b>2a</b>  Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen und eingeschränkte r Übertragbar- keit

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• conference abstracts, letters, comments, case reports or review articles</li> <li>• combinations of multiple magnetic resonance sequences, i.e., contrast enhanced imaging and DWI</li> <li>• sample sizes of &lt;20 patients or 30 lymph nodes were presented</li> </ul> <p>Search in 7 databases</p> <p>N=10 articles with 11 datasets (4 prospective, 1 retrospective, 6 unknown) mainly conducted in Asia</p> <p>N=796 (59% males) with a total of 2433 lymph nodes</p> <p>Quality assessment (QUADAS-2 (4)):</p> <p>low risk of bias in patient selection: N=4, index test: N=7, reference test: N=9, time and flow: N=8</p> <p>high applicability; patient selection: N=6, index test: N=7, reference test: N=9</p>			<p>heterogeneity between results of different studies (<math>I^2=66\%</math>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sources of heterogeneity: patient selection, type of lung cancer, number of enrolled lymph nodes, reference standard, B-value and type of scanner were the sources of heterogeneity (<math>p&lt;0.05</math>)</li> <li>• Patients with NSCLC (N=9): 37.71 (95%-CI 19 to 75)</li> <li>• higher in larger studies (<math>n \geq 100</math>): 37.7 (95%-CI 14 to 100) vs. 22.9 (95%-CI 12 to 42)</li> <li>• Reference test: pathology: 27.5% (95%-CI 14 to 53)</li> <li>• Lower with smaller B-value (1000 vs. &lt;1000): 50.7 (95%-CI 19.9 to 129) vs. 18% (95%-CI 10.3 to 31.6)</li> <li>• Higher with Phillips scanner vs. Siemens and GE: 48.8 (95%-CI 16 to 150) vs. 22.5% (95%-CI 12 to 43)</li> </ul>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b>						
<p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> "In conclusion, our meta-analysis has demonstrated that DWI is a valuable MRI modality, with good diagnostic performance for distinguishing metastatic from non-metastatic lymph nodes in patients with lung cancer. Therefore, DWI has been shown to be a useful supplement to conventional MRI techniques. In the future, larger-scale prospective studies with respect to DWI for the diagnosis of lymph node metastasis will be required to evaluate and confirm its clinical value. Furthermore, optimization of the DWI acquisition protocol, standard image processing and analysis are crucial for the routine clinical application of DWI in detecting lymph node metastasis in patients with lung cancer. "</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> : Systematische Übersicht mit geringer Einschränkung der methodischen Qualität (fehlendes Protokoll), welche die diagnostische Güte einer diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie zur Bestimmung des Lymphdrüsenstatus untersucht, basiert auf 4 prospektiven und 7 retrospektiven Studie (oder Studien ohne Angaben zum Design) die meistens in Asien durchgeführt wurden (daher Abwertung aufgrund eingeschränkter Übertragbarkeit), ein mögliches Verzerrungsrisiko ist am ehesten durch eine Selektion der Patienten möglich (wird nicht näher beschrieben) . Die gepoolten Maße zur diagnostischen Güte basieren auf einer bedeutsamen nur teilweise erklärten Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenz)</p>						
<b>Peerlings 2016</b>  (19)  Search from 2000 to 06/2014	<b>Systematic Review</b>  Diagnostic value of thoracic magnetic resonance (MR) imaging to determine the nodal status of NSCLC for treatment decision making and target volume delineation for radiation therapy	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>human adults with NSCLC and regional nodal metastasis</li> <li>index test: MR imaging to detect and differentiate (non)metastatic hilar and mediastinal lymph</li> <li>reference test: diagnostic results from endo-bronchial and/or endo-esophageal US-guided TBNA and/ or mediastinoscopy</li> <li>study outcome described the diagnostic performance of MR imaging, with absolute</li> </ul>	<b>MR imaging</b> to detect and differentiate (non)metastatic hilar and mediastinal lymph with <u>qualitative assessment (N=6):</u> based on visual inspection of lesion size and morphology on anatomic images or <u>quantitative assessment</u>	diagnostic performance of MR imaging: <b>Sensitivity</b>  <b>Specificity</b>  <b>Diagnostic Odds Ratio:</b>  Odds of a positive test in patients with metastatic lung cancer (cN1-cN3) / Odds of a negative test in patients without metastatic lung cancer (cN0)	<b>Sensitivity:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Per-patient results</u> ranged from 56 to 100 % with a pooled value of 87 % (95% CI: 78 to 92) and substantial heterogeneity between results (<math>I^2=74</math> %)</li> <li><u>Per-node results</u> ranged from 53 to 100 % with a pooled value of 88 % (95% CI: 78 to 94) and substantial heterogeneity between results (<math>I^2=90</math> %)</li> </ul> <b>Specificity:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Per-patient results</u> ranged from 38 to 100 % with a pooled value of 88 % (95% CI: 77 to 94) and substantial heterogeneity between results (<math>I^2=87</math> %)</li> <li><u>Per-node results</u> ranged from 38 to 100 % with a pooled value of 95 % (95% CI: 87 to 98) and substantial heterogeneity between results (<math>I^2=97</math> %)</li> </ul> <b>Diagnostic Odds Ratio:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Per-patient analysis:</u> 48.1 (95% CI: 23.4 to 98.9)</li> </ul>	<b>2a</b>  Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen und eingeschränkter Übertragbarkeit



Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>numbers of true-positive, true-negative, false-positive, and false-negative test results (reported or could be derived)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>original results (prospectively or retrospectively) for both per-patient–and per-node–based analyses</li> <li>written in English or Dutch</li> </ul> <p>Search in 4 databases</p> <p>N=12 (11 prospective, 1 retrospective)</p> <p>with 1122 (12-250) patients with pathologically confirmed disease and 4302 (12-891) lymph nodes</p> <p><u>Quality assessment</u> (QUADAS-2 (4)):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>majority of studies were judged as low risk of bias and minimal concerns regarding applicability.</li> <li>Common weaknesses related to uncertainties on blinding of the reference</li> </ul>	<p>(N=6): cardiac- and/ or respiratory-triggered conventional or black-blood short inversion time inversion-recovery (STIR) turbo spin-echo (TSE) imaging or diffusion-weighted (DW) imaging</p> <p>STIR-TSE images were analysed by normalizing the signal intensities from detected lymph nodes with those from a phantom filled with either 0.9% saline or 2% copper sulfate.</p> <p>Alternatively, DW images were evaluated quantitatively by calculating</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>no significant differences between studies with quantitative and qualitative assessment: 61.3 (95% CI: 36.2 to 103.7) vs. 27.4 (95% CI: 7.83 to 95.9) (p=0.09)</li> <li>no difference depending on year of publication</li> <li><u>Per-node analysis</u>: 129.5 (95% CI: 49.3 to 340.0)</li> <li>significant differences between studies with quantitative and qualitative assessment: 254.6 (95% CI: 69.2 to 937.4) vs. 53.3 (95% CI: 14.9 to 190.2) (p=0.01),</li> <li>no difference depending on year of publication</li> </ul>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		test from MR imaging and poorly documented time interval between cytologic and/or histologic examination and MR imaging • low likelihood of publication bias for MR imaging studies	the ADC for each lymph node.  vs.  diagnostic results from <b>endobronchial</b> and / or <b>endoesophagea IUS-guided TBNA</b> and/ or <b>mediastinoscopy</b> to indicate the presence of lymphatic metastasis, regardless of the location of the lymph node			

#### Zusammenfassende Beurteilung

**Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** “ In conclusion, the results of this meta-analysis suggest that MR imaging could be of additional value in the clinical diagnosis and selective treatment of regional lymph node metastasis in NSCLC on both a per-patient and a per-node basis. However, further validation of mediastinal MR imaging in relation to FDG PET/CT and cytologic and histologic findings is needed in prospective settings to elucidate its value in the diagnosis and treatment of NSCLC.

Implications for patient care:

- “Because of its high diagnostic accuracy, MR imaging of mediastinal and hilar lymph nodes may be of additional value in reliable clinical nodal staging, determining resectability, and associated treatment decision making (ie, surgical resection vs chemotherapy and/or radiation therapy) on a per-patient basis.
- By implementing noninvasive, high-spatial-resolution, and quantitative nodal staging techniques (MR imaging) in radiation therapy planning for non–small cell lung cancer, radiation oncologists may potentially be able to accurately evaluate each lymph node separately and perform state-of-the-art selective nodal irradiation.”

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Systematische Übersicht guter methodischer Qualität, welche die diagnostische Güte einer MRT-Untersuchung zur Bestimmung des Lymphdrüsenstatus untersucht, basiert auf 11 prospektiven und 1 retrospektiven Studie, die meistens in Asien durchgeführt wurden (daher Abwertung aufgrund eingeschränkter Übertragbarkeit), mit meist geringem Verzerrungsrisiko und hoher Übertragbarkeit. Die gepoolten hohen Sensitivitäten basieren auf einer bedeutsamen nur teilweise erklärten Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenz)</p>						
<p><b>Shen 2016</b> (20) Search until 05/2014</p>	<p><b>Systematic Review</b> assessment for the diagnostic performance of diffusion weighted imaging (DWI) in N staging of lung cancer</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u>  <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DWI for the evaluation of N staging of lung cancer</li> <li>○ histopathologic results and clinical or imaging follow-up were used as the reference standard</li> <li>○ raw data include true-positive (TP), false-positive (FP), false-negative (FN), and true-negative (TN) findings</li> </ul> <u>Exclusion criteria:</u>  <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Studies with &lt; 10 cases</li> <li>○ case reports, letters, reviews not reporting sufficient data</li> <li>○ studies using the combination of DWI sequences and other MRI sequences, if the performance of DWI alone was not extracted clearly</li> </ul> <p>Search in 7 databases</p> </p>	<p><b>DWI for the evaluation of N staging of lung cancer</b> vs. <b>histopathologic results and clinical or imaging follow- up</b> histopathologica l results: N=15 N=2 histopathology and clinical follow-up N=1 clinical imaging</p>	<p><b>Sensitivity Specificity Diagnostic OR</b></p>	<p><b>Sensitivity:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>per-patient analysis:</u> pooled value of 68 % (95 %-CI 63 to 94) with moderate heterogeneity between results of individual studies (<math>I^2=48%</math>)</li> <li>• higher in prospective vs. retrospective or not documented studies: 72 % (95%-CI 66 to 78) vs. 60% (95%-CI 50 to 69) with small and substantial heterogeneity (<math>I^2= 0</math> vs. 66%)</li> <li>• higher in studies with a quantitative vs. qualitative analysis method : 71 % (95%-CI 64 to 78) vs. 63% (95%-CI 55 to 71) with small and substantial heterogeneity (<math>I^2= 6</math> vs. 66%)</li> <li>• <u>per-lesion analysis:</u> pooled value of 72 % (95 %-CI 69 to 75) with moderate heterogeneity between results of individual studies (<math>I^2=52%</math>)</li> <li>• no differences between prospective and retrospective or not documented studies</li> <li>• higher in blinded studies: 74 % (95%-CI 70 to 77) vs. 69% (95%-CI 62 to 74) with small and substantial heterogeneity (<math>I^2= 0</math> vs. 76%)</li> </ul> <p><b>Specificity:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>per-patient analysis:</u> pooled value of 92 % (95 %-CI 90 to 94) with moderate heterogeneity between results of individual studies (<math>I^2=48%</math>)</li> <li>• lower in prospective vs. retrospective or not documented studies: 90 % (95%-CI 86 to 93) vs.</li> </ul>	<p><b>2a</b> Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen und eingeschränkte r Übertragbar- keit</p>

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>N=18 (8 prospective, 1 retrospective, 9 not reported) 16 conducted in Asia n=1116 patients with 3566 investigated lymph nodes</p> <p><u>Quality assessment (QUADAS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ all studies fulfilled <math>\geq 11</math> items</li> <li>○ reviewers of DWI images were blind to reference standard (N=16)</li> <li>○ time interval between the reference standard and index test: 1 to 24 days, unclear in 9 studies</li> <li>○ index test might be interpreted with knowledge of reference test: N=7</li> <li>○ reference test might be interpreted with knowledge of the index test: N=11</li> </ul>			<p>96% (95%-CI 93 to 98) with substantial heterogeneity (<math>I^2= 64</math> vs. 81%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• higher in studies with a quantitative vs. qualitative analysis method : 95 % (95%-CI 92 to 97) vs. 88% (95%-CI 83 to 92) with substantial heterogeneity (<math>I^2= 75</math> vs. 74%)</li> <li>• <u>per-lesion analysis</u>: pooled value of 96 % (95 %-CI 95 to 96) with substantial heterogeneity between results of individual studies (<math>I^2=91\%</math>)</li> <li>• no differences between prospective and retrospective or not documented and blinded or unblinded studies</li> </ul> <p><b>Diagnostic OR:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>per-patient analysis</u>: pooled value of 23.1 (95 %-CI 10 to 53) with no information on heterogeneity</li> <li>• lower in prospective vs. retrospective or not documented studies: 19.4 (95%-CI 8.6 to 44) vs. 34.4% (95%-CI 4.6 to 259)</li> <li>• higher in studies with a quantitative vs. qualitative analysis method : 38.5 (95%-CI 22 to 68) vs. 9.8 (95%-CI 2.2 to 44)</li> <li>• <u>per-lesion analysis</u>: pooled value of 38.1 % (95 %-CI 21 to 70)</li> <li>• higher in prospective vs. retrospective or not documented studies: 43.4 (95%-CI 20 to 93) vs. 34.3% (95%-CI 13 to 92)</li> <li>• higher in blinded vs. unblinded studies: 42.7 (95%-CI 22 to 84) vs. 31.7 (95%-CI 8.7 to 117)</li> </ul>	
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b>						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> " In conclusion, all current evidence suggests that DWI has the potential to be useful for nodal assessment in patients with lung cancer. However, because of the small sample and notable heterogeneity, it is too early to ensure its role in N staging of lung cancer, much less its broad application in clinical practice. Large-scale prospective randomized control trials with standardized imaging protocols are necessary to determine the true diagnostic value of DWI for N staging in patients with lung cancer."</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Systematische Übersicht mit geringen Einschränkungen der methodischen Qualität (kein Protokoll, keine Beschreibung des Vorgehens beim Screenen), welche die diagnostische Güte einer diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie zur Bestimmung des Lymphdrüsenstatus untersucht, basiert auf 8 prospektiven und 10 retrospektiven Studie (oder Studien ohne Angaben zum Design), von denen 16 Studien in Asien durchgeführt wurden (daher Abwertung aufgrund eingeschränkter Übertragbarkeit), ein mögliches Verzerrungsrisiko durch eine fehlende Unabhängigkeit der Interpretation der Testergebnisse entstehen. . Die gepoolten Maße zur diagnostischen Güte basieren auf einer bedeutsamen nur teilweise erklärten Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenz)</p>						
Shen 2017 (21) Search from 01/2001 to 12/2014	<b>Systematic Review</b> diagnostic performance of DWI and 18F-FDG PET/CT to detect mediastinal nodal metastasis of NSCLC	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ studies investigate the diagnostic performances of 18F-FDG PET/CT or DWI in detecting nodal metastases in lung cancer</li> <li>○ pathological analysis, surgical biopsy, mediastinoscopy or follow-up results were used as the gold standard of diagnosis</li> <li>○ the values of true positive, false positive, false negative and true negative depending on the original data are reported</li> <li>○ the studies base on a per-lesion analysis</li> </ul>	<b>DWI in detecting nodal metastases in lung cancer vs. pathological analysis, surgical biopsy, mediastinos- copy or follow- up</b>	<b>Sensitivity Specificity</b>	<b>Sensitivity:</b> ranges from 53 to 83 % with a pooled value of 72 % (95%-CI 68 to 76) with moderate heterogeneity between results of studies ( $I^2=40\%$ )  <b>Specificity:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ranges from 70 to 99 % with a pooled value of 97 % (95%-CI 96 to 98) with substantial heterogeneity between results of studies (<math>I^2=93\%</math>)</li> <li>• prospective studies had higher specificity (98 vs. 81%, <math>p &lt; 0.05</math>)</li> <li>• studies with consecutive enrollment had higher specificity for nodal staging (98 vs. 81, <math>p &lt; 0.05</math>)</li> </ul>	<b>2a</b> Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen und eingeschränkte r Übertragbar- keit

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>○ article with the most details or the most recent article was selected when similar data appeared in &gt;1 article</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● studies that focused on the therapy response or prognosis rather than on disease diagnoses</li> <li>● studies regarding mediastinal tumor or pleural diseases except for lung cancer</li> <li>● case reports, meeting abstracts, reviews, letters, comments, animal experiments</li> <li>● studies with &lt; 10 samples</li> </ul> <p>Search in 3 databases</p> <p>N=43, of them N=10 on DWI-MRI (6 prospective, 4 retrospective), all conducted in Asia</p> <p>n=802 patients (12 to 250) median age: 55 to 73 years with 2611 lesions</p>				

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p><u>Quality assessment</u> (QUADAS-2 (4)):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• not separately reported for DWI studies, most problems base on underreported information</li> <li>• Participant selection: low risk of bias in 37 % of studies</li> <li>• majority of selected studies did not provide information regarding consecutive enrollment and did not avoid a case-control design</li> <li>• For the index test and reference standard, common weaknesses focused on missing blinding when interpreting the results</li> <li>• flow and timing: 12 of 43 articles displayed unclear or high risk due to lacking description of the time interval between index and reference test</li> </ul>				













Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b>						
<p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> “Our meta-analysis indicated that 18F-FDG PET/CT and DWI had high specificity and low sensitivity for identifying metastatic mediastinal lymph nodes in NSCLC, and they are noninvasive imaging methods that might aid in confirming the diagnosis of metastases in clinical practice. However, the true value of DWI remains unknown in clinical practice, although DWI did show some advantages over PET/CT in some aspects. Therefore, large-scale, prospective studies are needed to further justify the diagnostic value of DWI in comparison with 18F-FDG PET/CT. “</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Systematische Übersicht mit geringen Einschränkungen der methodischen Qualität (kein Protokoll, keine Beschreibung des Vorgehens beim Screenen und der Bewertung des Verzerrungspotentials), welche die diagnostische Güte einer diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie im Vergleich zum PET-CT zur Bestimmung des Lymphdrüsenstatus untersucht. Es wurden Ergebnisse zu PET-CT als auch zur DWI-MRT berichtet, aber nur die Ergebnisse zu DWI-MRT extrahiert, welche eine Subgruppe von Shen 2016 bei Patienten mit NSCLC bildet. Ergebnisse basieren auf 6 prospektiven und 4 retrospektiven Studie, welche ausschließlich in Asien (China, Japan, Korea) durchgeführt wurden (daher Abwertung aufgrund eingeschränkter Übertragbarkeit), das Verzerrungsrisiko kann für Studien zu DWI-MRT nicht getrennt beurteilt werden. Die gepoolten Maße zur diagnostischen Güte basieren auf einer moderaten bzw. bedeutsamen nur teilweise erklärten Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenz)</p>						
<p>CI: confidence interval; DWI: Diffusion weighted imaging; CT: N: number of studies; n: number of participants; NSCLC: Non-small cell lung cancer; OR: Odds Ratio; RoB: Risk of bias; RR: Relatives Risiko</p>						



## Fragestellung 6: MRT-Schädel und Ganzkörper-FDG-PET/CT bei Patienten mit Lungenkarzinom im klinischen Stadium IB-IIIB und im metastasierten Stadium IVA mit M1B (solitäre Metastase) auch bei negativem klinischen Untersuchungsbefund zur Detektion extrathorakaler Metastasen

Es konnte 1 systematische Übersicht, welche die diagnostische Genauigkeit einer MRT und einer FDG PET /PET-CT Untersuchung vergleicht (Li 2017 (23)) identifiziert werden, welche eine die PET-CT Untersuchung ergänzende MRT-Untersuchung empfiehlt. Die methodische Qualität dieser Arbeit wurde in Tabelle 15 bewertet.

*Tabelle 15: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Beurteilung einer Untersuchung mittels MRT-Schädel und Ganzkörper-FDG-PET/CT bei Patienten mit Lungenkarzinom im klinischen Stadium IB-IIIB und im metastasierten Stadium IVA mit M1B (solitäre Metastase) auch bei negativem klinischen Untersuchungsbefund (Fragestellung 6)*

Studie	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Ausgeschlossene Studien	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Publikationsbias
Li 2917									
 : niedriges Verzerrungsrisiko,  : Bewertung mit unklar,  : hohes Verzerrungsrisiko VZP: Verzerrungspotential									

Die systematische Übersichtsarbeit von Li 2017 basiert auf einer systematischen Suche im Dezember 2016 in 2 Datenbanken, schließt 5 prospektiv durchgeführte Studien ein, welche die diagnostische Genauigkeit einer PET/PET-CT und einer MRT-Untersuchung vergleichen. Die Evidenz wurde mit dem Evidenzgrad 2a bewertet, da Angaben zum Ausmaß und möglichen Gründen für eine Heterogenität der Ergebnisse fehlen und, abweichend von der Fragestellung, nicht der gemeinsame Einsatz einer PET/PET-CT und MRT-Untersuchung bewertet wurde.

Tabelle 16: Evidenztabelle zur Beurteilung Patienten mit Lungenkarzinom im klinischen Stadium IB-IIIB und im metastasierten Stadium IVA mit M1B (solitäre Metastase) auch bei negativem klinischen Untersuchungsbefund eine Untersuchung mittels MRT Schädel und Ganzkörper-FDG-PET/CT (Fragestellung 6)

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Li 2017 (23) Search to 12/2016	<b>Systematic Review</b>  diagnostic capability of PET/PET-CT and MRI for the assessment of brain metastases in lung cancer	<u>Inclusion:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>diagnostic capacity of 18FDG PET/PET-CT and Gadolinium-enhanced MRI for the assessment of brain metastatic lesions in lung cancer patients</li> <li>brain metastases were confirmed by histopathologic analysis and/or imaging follow-up</li> <li>sufficient data to construct a 2 × 2 contingency table for the calculation of sensitivity and specificity</li> </ul> <u>Exclusion:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Review articles, editorials, abstracts, case reports, guidelines for management</li> <li>studies with &lt; 10 patients</li> <li>studies in which PET/PET-CT and MRI were not performed within one month of one another</li> </ul>	<b>Diagnostic capacity of 18FDG PET/PET- CT</b>  vs.  <b>Gadolinium- enhanced MRI</b>	<b>Sensitivity</b>  <b>Specificity</b>  <b>Diagnostic OR</b>  <b>Positive / negative Likelihood Ratio</b>	<b>Sensitivity:</b> 21 % (95%-CI 13 to 32) vs. 77 % (95%-CI 60 to 89)  <b>Specificity:</b> 100 (95%-CI 99 to 100) vs. 99 % (95%-CI 97 to 100)  <b>Diagnostic OR:</b> 235 (95%-CI 31 to 1799) vs. 657 (95%-CI 112 to 3841)  <b>Positive Likelihood Ratio:</b> 184.7 (95%-CI 24.8 to 1374.0) vs. 149.6 (95%-CI 24.5 to 913.1)  <b>Negative Likelihood Ratio:</b> 0.79 (95%-CI 0.70 to 0.89) vs. 0.23 (95%-CI 0.12 to 0.43)	<b>2a</b>  Abwertung aufgrund von möglicher Inkonsistenzen und eingeschränkte r Übertragbar- keit

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>Search in 2 databases</p> <p>N=5 (all prospective) N=3 with NSCLC, N=1 with lung adenocarcinoma, N mixed</p> <p>4 conducted in Asia</p> <p>N=941 patients (52 to 442 per study) Age: 23-88 years Males: 53.3 to 75.8 %</p> <p><u>Quality assessment</u> (Cochrane Methods Working Group on Diagnostic meta-analysis): All studies had valid reference tests, partly based in part on initial and follow-up images in all studies</p> <p>in 4 studies the interpretation of 18F-FDG PET/CT was conducted without knowing any clinical information</p> <p>consecutive enrollment in 3 studies</p>				

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b>“ In conclusion, Gadolinium-enhanced MRI has higher sensitivity than 18FDG PET/PET-CT for the assessment of brain metastatic lesions in lung cancer patients.”</p> <p>Aus der Diskussion: “Gadolinium-enhanced MRI should be performed additionally to PET-CT for additional information to PET-CT in lung cancer patients with a curative option. It may, however, be noted that the high specificity of a positive PET/PET-CT finding may provide important clinical information in a setting where the brain is routinely included in the PET/PET-CT scan and contraindications for the apply of MRI.”</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Systematische Übersicht, moderate Einschränkung der Qualität (kein Protokoll, aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Studien wurden keine Heterogenitätsanalysen und Untersuchungen auf Publikationsbias durchgeführt), basiert auf 5 prospektiv durchgeführten Studien mit geringem Verzerrungsrisiko, von denen 4 Studien in Asien durchgeführt wurden, es wurden Ergebnisse der Metaanalysen ohne Beschreibung oder weitergehende Untersuchungen zur Heterogenität der Ergebnisse beschrieben (daher Abwertung aufgrund von möglicher Inkonsistenz), verglichen werden diagnostische Güte von MRT und PET-CT, die Autoren empfehlen die Kombination beider Methoden als Ergänzung der PET-Untersuchung (daher Abwertung aufgrund eingeschränkter Übertragbarkeit auf die Fragestellung)</p>						
<p>CI: confidence intervall; CT: computed tomography; DTS: digital tomosynthesis; <sup>18</sup>FDG PET: 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography; N: number of studies; n: number of participants; MRI: Magnetic resonance imaging</p>						

## Fragestellung 7: FDG-PET-Diagnostik bei Patienten mit Lungenkarzinom bei Verdacht auf Fernmetastasen ohne gesichertes M1-Stadium („extensive disease“) zur Bestimmung des Tumorstadiums und der Detektion von Fernmetastasen

Es konnten 3 systematische Übersichten (Martucci 2019 (24), Mitchell 2016 (25), Wu 2017 (26)) und 1 RCT, welche die diagnostische Genauigkeit und Wirksamkeit hinsichtlich der Therapieplanung und der Verbesserung relevanter Endpunkte einer FDG-PET-Diagnostik zur Bestimmung des Tumorstadiums und der Detektion von Fernmetastasen bei Patienten mit Verdacht auf Fernmetastasen identifiziert werden. Die methodische Qualität dieser Arbeiten wurde in Tabelle 17 bewertet.

Tabelle 17: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Beurteilung einer FDG-PET-Diagnostik bei Patienten mit Lungenkarzinom und Verdacht auf Fernmetastasen ohne gesichertes M1-Stadium einer extended disease

Studie	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Ausgeschlossene Studien	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Publikationsbias
Martucci 2019	☹️ <sup>a</sup>	😊	😊	☹️	😊	☹️	😊	😊	☹️ <sup>b</sup>
Mitchell 2016	😊	😊	😊	😊	😊	😊	☹️ <sup>c</sup>	😊	☹️ <sup>c</sup>
Wu 2017	☹️	😊	😊	☹️	😊	😊	😊	😊	😊

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, ☹️: Bewertung mit unklar, ☹️: hohes Verzerrungsrisiko  
a: review was registered on the online database PROSPERO after submission of the publication  
b: very small sample size (6 studies)  
c: meta-analysis was planned with adequate methods, but not conducted due to heterogeneity  
VZP: Verzerrungspotential

Die systematische Übersichtsarbeiten von Matucci 2019, Mitchell 2016 und Wu basieren auf einer systematischen Suche im Juni 2016, Juni 2015 und Januar 2017 in 3-5 Datenbanken und schließen 9, 7 und 9 Studien ein.

Die Arbeiten berichten Informationen zur diagnostischen Genauigkeit (Matucci 2019, Mitchell 2016, Wu 2017), therapielevanten Änderung im Staging (Matucci 2016) und Überleben (Matucci 2016) in Abhängigkeit vom Einsatz einer PET-CT-Untersuchung bei Patienten mit SCLC (Matucci 2019, Mitchell 2016) bzw. Lungenkarzinom ohne Subtypisierung (Wu 2017).

Die Evidenz wurde mit dem Evidenzgrad 1a- (Matucci 2019) und 2a (Mitchell 2016, Wu 2017) bewertet. Abwertungen basieren auf Inkonsistenz, Studienlimitationen und geringer Präzision und werden in Tabelle 18 zusammenfassend beschrieben. .

Zusätzlich wurde eine monozentrisch in der Schweiz in den Jahren 2011 bis 2014 durchgeführte Studie identifiziert, in welcher 98 Patienten mit NSCLC mit kurativer Behandlung in einer 2-jährigen Nachbeobachtungszeit bei radiologisch auffälligen Befunden einer PET-CT oder CT- Diagnostik zugeordnet wurden. Es werden Ergebnisse zur Häufigkeit von Befunden und zur diagnostischen Genauigkeit berichtet. Der Evidenzgrad wurde aufgrund der geringen Studiengröße und der daher eingeschränkten Genauigkeit der Ergebnisse mit 1b- bewertet.

Tabelle 18: Evidenztabelle zur diagnostischen Genauigkeit einer FDG- PET-Diagnostik bei Patienten mit Lungenkarzinom bei Verdacht auf Fernmetastasen ohne gesichertes M1-Stadium („extensive disease“) (Fragestellung 7)

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<b>Gambazzi 2019</b> (27) ISRCTN 16281786 Switzerland Screening of patients 10/2011 to 08/2014	<b>RCT</b> diagnostic performance of PET-CT with contrast- enhanced CT (CE-CT) of the chest in post- treatment surveillance of NCSCL patients	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>patients with NSCLC <math>\geq</math> 18 years</li> <li>18F-FDG–PET–positive tumor</li> <li>tumor stage I to III (or IV, if patients presented with solitary, completely resected brain metastases)</li> <li>had completed a curative-intent treatment for NSCLC (anatomic surgical lung resection alone or + neoadjuvant chemotherapy or + adjuvant chemotherapy, or + radiotherapy/ chemotherapy alone)</li> </ul> <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>insufficient knowledge of the German language, impaired kidney function (glomerular filtration rate <math>&lt;30</math> mL/min)</li> </ul> n=98	During 2 years of follow-up: clinical examination and imaging procedure at 6-month intervals  <u>in case of radiologic suspicion of cancer recurrence</u> , the patient completed the study and underwent a diagnostic workup:  <b>PET-CT</b> (5 MBq/kg body weight with a Biograph MCT) + low-dose CT for attenuation correction of the PET images (n=50)	<b>Study termination at 24 months without a suspicious radiologic finding</b>  if scheduled imaging shows a suspicious radiologic finding:  <b>Diagnostic workup reveals no cancer</b>  <b>Diagnostic workup reveals cancer recurrence</b>  <b>Symptomatic recurrence before first scheduled imaging</b>  <b>Symptomatic recurrence between scheduled imaging</b>   Diagnostic performance:	130 surveillance PET-CTs vs. 138 surveillance CE-CTs were performed  <b>No differences between clinical outcomes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Study termination at 24 months without a suspicious radiologic finding:</b> 36 vs. 46 % (p=0.336)</li> <li><b>No cancer after diagnostic work-up of suspicious radiologic finding:</b> 22 vs. 17% (p=0.571)</li> <li><b>Diagnosis of cancer recurrence after diagnostic work-up:</b> 28 vs. 30% (p=0.793)</li> <li><b>Symptomatic recurrence before first scheduled imaging:</b> 10 vs. 4% (p=0.287)</li> <li><b>Symptomatic recurrence between scheduled imaging:</b> 4 vs. 2% (p=0.607)</li> <li><b>Time to suspicious radiologic finding:</b> no difference (p=0.528)</li> </ul> <b>No difference in diagnostic performance</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Sensitivity:</b> 88 % (95%-CI 62 to 98) vs. 93 % (95%-CI 68 to 100)</li> <li><b>Specificity:</b> 62 % (95%-CI 42 to 79) vs. 72 % (95%-CI 53 to 87)</li> <li><b>Positive predictive value:</b> 56 % (95%-CI 35 to 76) vs. 64 % (95%-CI 41 to 83)</li> <li></li> </ul>	<b>1b-</b> Abwertung aufgrund geringer Präzision der Ergebnisse

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>median age: older with PET-CT 67 (IQR 61-74) vs. 61 (IQR 56-70)  males: 70 %  COPD: 49 %  adenocarcinoma: 64 %  squamous cell carcinoma: 34 %  NSCLC I/II/III/IV: 46/29/21/3 %  therapy:  surgery alone: 62.5 %  surgery+adjuvant CTX: 20%  surgery+neoadjuvant CTX: 9 %  RTX:3 %</p>	<p>vs.  <b>contrast-enhanced CT (CE-CT) of the chest</b> (64 or a 320 detector-row CT scanner) (n=46)  + nonscheduled brain CT, bronchoscopy, or therapeutic-intent surgical intervention  in case of <u>no suspicious radiologic finding but symptoms of recurrence between scheduled imaging scans</u> completed the study as well and underwent a diagnostic workup</p>	<p><b>Sensitivity</b>  <b>Specificity</b>  <b>Positive predictive value</b></p>		

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b>						
<p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> "In summary, the results of our randomized pilot study suggest that PET-CT is not superior to CE-CT in detecting cancer recurrence during the 2 years after curative-intent treatment of NSCLC. Sensitivity, specificity, and positive predictive value were comparable between the two imaging procedures. In addition, the number of potentially curable recurrences was similar in the two groups. If imaging investigations are discussed at an interdisciplinary board, both methods may thus have a similar performance in post-therapeutic surveillance of lung cancer. Considering the substantially higher costs associated with PET-CT compared with CE-CT, the latter appears to be the preferred option for routine surveillance (at least short-term) after curative intent treatment of NSCLC. However, some patients with a specific tumor stage or histopathology may require PET-CT follow-up based on their individual characteristics"</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Randomisierte kontrollierte Pilotstudie mit moderatem Verzerrungspotential (fehlende Informationen zur Zuweisung der Behandlung, keine Verblindung der Patienten, Ärzte und Endpunkterfasser), registriertes Protokoll, alle geplanten Endpunkte werden berichtet, kein Drop-out), welche Ergebnisse zu klinischen Endpunkten und zur diagnostische Güte einer Nachbeobachtung von insgesamt 96 Patienten mit kurativer Behandlung eines NSCLC über 2 Jahre berichtet (aufgrund der kleinen Fallzahl Abwertung aufgrund geringer Präzision).</p>						
<b>Matucci 2019</b>  (24)  Search until 06/2019	<b>Systematic Review</b>  treatment decision from staging and diagnostic accuracy of molecular imaging using 18F-FDG PET/CT in staging patients with SCLC	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>patients with histologically proven SCLC;</li> <li>18F-FDG PET/CT performed for disease staging compared to staging without 18F-FDG PET/CT</li> </ul> <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Use of 18F-FDG PET only without hybrid technology for staging,</li> <li>studies evaluating the prognostic value of 18F-FDG PET/CT or its use for radiotherapy planning</li> <li>articles evaluating the role of 18F-FDG PET/CT</li> </ul>	<b>18F-FDG PET/CT performed for disease staging vs. Staging without 18F-FDG PET/CT</b> (e.g., using conventional imaging methods: contrast-enhanced CT or bone scintigraphy)  composite <u>reference standard:</u> histology,	<u>Primary outcome:</u> <b>Change of binary SCLC staging using 18F-FDG PET/CT</b> (number of SCLC patients with a change of staging obtained by 18F-FDG PET/CT (upstaging from limited to extended stage disease or downstaging) / overall number of SCLC patients who underwent the 18F-FDG PET/CT scan)	<b>Diagnostic accuracy (N=3):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>better in all studies with PET/CT:</li> <li>prospective studies: 57/59 (96.6 %) vs. 54/59 (91.5 %) 19/20 (95 %) vs. 17/20 (85 %)</li> <li>retrospective study: 23/23 (100 %) vs. 18/23 (78.3 %)</li> </ul> <b>Change of binary SCLC staging (N=6, n=277):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>range from 5.1 to 21.7 % with a pooled value of 15 % (95%-CI 9 to 21) with moderate heterogeneity between results of different studies (<math>I^2=50</math> %)</li> <li>with lower change in prospective vs. retrospective studies: 11 % (95%-CI 2 to 25) vs. 17 % (95%-CI 12 to 23)</li> </ul> <b>Survival (N=1 RCT, n=309):</b> difference in survival was not shown	<b>1a-</b>  Abwertung aufgrund von Inkonsistenz



Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>for treatment response assessment or restaging after treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ review articles, letters, comments, editorials, conference proceedings</li> <li>● case reports or small case series.</li> </ul> <p>Search in 3 databases</p> <p>N=9 (1 RCT, 2 prospective, 6 retrospective)</p> <p>1 multicenter, 8 single center</p> <p>n=791 patients (23 to 309)</p> <p>median age: 58 to 69.6 years</p> <p>males: 22 to 90 %</p> <p><u>Quality assessment</u> (QUADAS-2 (4)):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● bias in reference standard judged as high in 6 studies</li> <li>● bias in patient selection high in 3 studies with no explanations</li> </ul>	<p>further imaging, or clinical /biochemical follow-up</p>	<p><u>secondary outcomes:</u></p> <p><b>Diagnostic accuracy</b></p> <p><b>Survival</b></p>		
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b></p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> “ 18F-FDG PET/CT is a very useful imaging method in staging SCLC patients, as it may change the binary SCLC stage, resulting in change of therapeutic management, in ~15% of cases. Further well-designed studies on the use of this hybrid imaging method for SCLC staging are needed.”</p>						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Systematische Übersicht mit geringen Einschränkungen der Qualität (Registrierung des Protokolls erst bei Einreichung, keine Beschreibung des Vorgehens bei Datenextraktion und Qualitätsbewertung, Schwierigkeit der Interpretation von Tests auf Publikationsbias bei 6 Studien), welche Therapieänderungen und diagnostische Güte einer PET-CT-Untersuchung zur Differenzierung zwischen limited (confined to the ipsilateral hemithorax including contralateral mediastinal and ipsilateral supraclavicular lymph nodal metastases and can be included within a radiation field). und extended stage disease (spread beyond the ipsilateral hemithorax including hematogenous metastases and malignant pleural or pericardial effusion) beschreibt. Die Übersichtsarbeit schließt insgesamt 9 Studien ein (davon 1 RCT und 2 weitere prospektive Kohortenstudien). In die Metaanalyse zur Häufigkeit des Therapiewechsels gehen Ergebnisse aus 6 Studien ein, deren moderate Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien nur teilweise erklärt werden konnte (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenz).</p>						
<p><b>Mitchell 2016</b> (25) Search from 2000 to 06/2015</p>	<p><b>Systematic Review</b> assessment for the efficacy and diagnostic performance of different imaging modalities for the pre-treatment staging of SCLC</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ full-text article in a peer-reviewed, published 2000 to 2014</li> <li>○ <u>diagnostic performance:</u> comparison to a common reference standard.</li> <li>○ <u>comparative effectiveness:</u> different tests or test strategies must have been given to separate groups of patients.</li> <li>○ ≥ 85% of patients must have been undergoing staging for SCLC.</li> <li>○ ≥ 85% of patients must have been ≥ 18 (or separate reporting)</li> <li>○ CT performed on a multidetector scanner.</li> <li>○ PET/CT must have been performed on an integrated PET/CT device</li> </ul>	<p><b>Any direct comparisons of imaging tests or any combination:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MDCT</li> <li>• PET/CT</li> <li>• MRI</li> <li>• PET/MRI</li> <li>• EBUS</li> <li>• EUS-FNA</li> <li>• Bone scintigraphy</li> </ul>	<p><b>Test concordance</b></p> <p><b>diagnostic accuracy:</b> <b>Sensitivity</b> <b>Specificity</b> <b>Positive-predictive value, Negative-predictive value</b> <b>Positive or negative likelihood ratio</b></p> <p><b>Choice of treatment (eg, surgery, chemotherapy, or radiation)</b></p> <p><b>Timeliness of treatment</b></p> <p><b>Tumor response</b></p> <p><b>Harms due to overtreatment or undertreatment</b></p>	<p><b>Presence of metastases to osseous structures:</b></p> <p><u>PET-CT vs. scintigraphy</u> (N=2 with moderate risk of bias, n=123, GRADE: low):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivity: favours PET/CT: 100 (95%-CI 88 to 100) vs. 37 % (95%-CI 22 to 55), but no difference in second study</li> <li>• Specificity: no difference in first study, favours PET-CT in second study: 100 (95%-CI 83 to 100) vs. 58% (95%-CI 26 to 77)</li> <li>• PET/CT is more sensitive than scintigraphy</li> </ul> <p><u>PET-CT vs. CT</u> (N=1 with moderate risk of bias, n=29, GRADE: low):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivity: favours PET/CT: 80 (95%-CI 49 to 94) vs. 30 (95%-CI 11 to 60)</li> <li>• specificity = 100% in both groups</li> <li>• PET/CT more sensitive than CT</li> </ul> <p><b>Presence of any distant metastases:</b></p> <p><u>PET/CT vs. standard staging</u> (N=1 with high risk of bias, n=73):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivity: 92 (95%-CI 76 to 98) vs. 46 % (29 to 65)</li> </ul>	<p><b>2a</b> Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und geringer Präzision</p>

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≥ 10 patients per imaging test or test strategy participated.</li> <li>○ Data reported for ≥ 50% of the patients initially enrolled.</li> <li>○ <u>diagnostic performance</u>: sufficient data to allow calculation of sensitivity and specificity with their 95%-CI</li> <li>○ <u>comparative effectiveness</u>: the choice and/or timeliness of treatment or the outcomes of treatment must be reported for each study group.</li> </ul> <p><u>Exclusion criteria</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Studies for the staging of recurrent SCLC</li> <li>○ Data on imaging tests performed after any form of treatment</li> </ul> <p>Search in 3 databases</p> <p>N=7</p> <p><u>Quality assessment</u> (modified QUADAS-2 (4)):</p>		<p><b>Survival</b></p> <p><b>Quality of life</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Specificity: 96 (95%-CI 92 to 100) vs. 100 % (95%-CI 86 to 99)</li> <li>• Standard staging plus PET/CT is more sensitive than standard staging alone (GRADE: low)</li> </ul>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		presence of metastases to osseous structures				
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b>						
<p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> "First, compared to MDCT and bone scintigraphy (imaging modalities commonly used for staging), FDGPET/CT is more sensitive for detecting osseous metastases in patients with SCLC.  Second, for patients with SCLC who have undergone standard staging, the addition of FDGPET/CT increases sensitivity for detecting distant metastases.  Due to the sparse evidence available, we were unable to draw conclusions about the comparative specificity of FDGPET/CT compared to these other modalities. "  ..."Our results suggest potential resource implications. Although FDG-PET/CT may be more expensive than CT and bone scintigraphy, some patients may undergo all three tests when being evaluated for osseous and other distant metastases outside the brain. Based on the current review of literature, we determine that eliminating routine use of bone scintigraphy from SCLC staging protocols in favor FDG-PET/CT could potentially result in significant cost savings without loss of sensitivity."</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Systematische Übersicht mit geringen Einschränkungen der methodischen Qualität, welche sich aus der sehr breiten Fragestellung (Bildgebung zum Staging vor der Behandlung bei SCLC) ergeben (geringe Anzahl von Studien zu heterogenen Themen). Es lagen ausschließlich Ergebnisse zur diagnostischen Genauigkeit vor, von diesen wurden die Ergebnisse extrahiert, aus denen sich Schlussfolgerungen zum Einsatz einer PET-CT ergeben. Ergebnisse zur Differenzierung von limited und extended disease wurden nicht extrahiert, da die Studie in Maticci 2020 eingeschlossen wurde. Die Autoren bewerten den Evidenzgrad mit low (2 Abwertungsstufen). Abwertungen basieren auf dem moderaten Verzerrungspotential in den Studien und der geringen Präzision der Ergebnisse.</p>						
Wu 2017 (26) Search until 01/2017	<b>Systematic Review</b> diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for the detection of adrenal metastasis in lung cancer	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>studies or subsets in studies on the diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in the assessment of adrenal mass in lung cancer</li> <li>studies that used histopathologic examination and/or close clinical and radiologic follow-up for ≥ 6 months as the reference standard for confirmation of</li> </ul>	<b>18F-FDG PET/CT</b> For diagnostic accuracy of adrenal mass in lung cancer  vs.  <b>Biopsy/ Radiological Follow-Up</b>	<b>Sensitivity</b>  <b>Specificity</b>  <b>Positive likelihood ratio</b>  <b>Negative likelihood ratio</b>  <b>Diagnostic odds ratio</b>	<b>Sensitivity:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>range from 71 to 97 % with a pooled value of 88.7 % (95%-CI 85.2 to 91.7) and substantial heterogeneity between results of different studies (<math>I^2=80.8</math> %)</li> <li>and no differences depending on sample size, consecutive patient recruitment or QUADAS-score</li> </ul> <b>Specificity:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>range from 81 to 100 % with a pooled value of 90.8 % (95%-CI 87.5 to 93.4) and small heterogeneity between results of different studies (<math>I^2=26.4</math> %)</li> </ul>	<b>2a</b> Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und Inkonsistenzen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>malignant or benign adrenal masses</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• for per-lesion statistics, sufficient information to calculate the true-positive (TP), false-positive (FP), true-negative (TN), and false-negative (FN) values</li> </ul> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• non-original research articles with limited data, such as letters, case reports, reviews, comments, and conference abstracts</li> <li>• studies with potentially overlapping data</li> <li>• studies with &lt; 10 analyzable lesions</li> </ul> <p>Search in 5 databases</p> <p>Inclusion of N=9 studies ( 1 prospective, 8 retrospective, 3 with consecutive recruitment)</p> <p>n=707 patients (with n=810 adrenal masses from lung</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• and no differences depending on sample size, consecutive patient recruitment or QUADAS-score</li> </ul> <p><b>Positive Likelihood Ratio:</b> 8.552 (95%-CI 6.197–11.802) and small heterogeneity between results of different studies (<math>I^2=9.7\%</math>)</p> <p><b>Negative Likelihood Ratio:</b> 0.090 (95%- CI 0.039–0.211) and substantial heterogeneity between results of different studies (<math>I^2=83.9\%</math>)</p> <p><b>Diagnostic odds ratio:</b> 96.825 (95%-CI 40.402 to 232.05)</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Indextest Referenztest	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (Index vs. Referenztest); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		cancer; benign: 50.7%; metastatic: 49.3%  <u>Quality assessment</u> (QUADAS (28)): QUADAS scores > 10: N=6 no conclusive evidence of a threshold effect for 18F- FDG PET/CT				
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b></p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> „Our study showed that 18F-FDG PET/CT plays a vital role in the differentiation of adrenal metastasis from a benign adrenal mass in lung cancer patients, with excellent diagnostic performance. The literature focusing on the use of 18F-FDG PET/CT in this setting still remains limited to retrospective studies and prospective studies are needed in future.“</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Systematische Übersichtsarbeit mit geringer Einschränkung der Qualität (kein Studienprotokoll, unklare doppelte Studienextraktion, keine Ausführliche Darstellung des Verzerrungsrisikos der eingeschlossenen Studien, trotz Nutzung eines passenden Tools). Die Anwendbarkeit von 18F-FDG PET/CT für die Diagnose und Differenzierung von benignen und metastatischen Nebennierentumoren bei Lungenkarzinom wurde bewertet. Es wurden 9 Studien (davon 8 retrospektiv) mit 707 Patienten und 810 Proben eingeschlossen. 18F-FDG PET/CT stellt mit einer Sensitivität von 89 % (95%-KI 85 - 92) und einer Spezifität von 91 (95%-KI 88 - 93) ein gutes Mittel zur Diagnostik dar, wobei die Ergebnisse der Studien eine bedeutsame Heterogenität aufweisen (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen) Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von Studienlimitationen da die Ergebnisse zum Großteil auf retrospektiven Studien basieren und genauere Angaben zum Verzerrungsrisiko fehlen.</p> <p>CI: confidence interval; DWI: Diffusion weighted imaging; CT: N: number of studies; n: number of participants; NSCLC: Non-small cell lung cancer; OR: Odds Ratio; RoB: Risk of bias; RR: Relatives Risiko</p>						

## Referenzen

1. Medicine OCfE-b. Levels of Evidence 2009 [Available from: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> (assessed 13 July 2020).
2. Higgins JPT, Green Se. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration  
[www.handbook.cochrane.org2011](http://www.handbook.cochrane.org2011) [
3. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
4. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36.
5. Bradley SH, Abraham S, Callister ME, Grice A, Hamilton WT, Lopez RR, et al. Sensitivity of chest X-ray for detecting lung cancer in people presenting with symptoms: a systematic review. *Br J Gen Pract*. 2019;69(689):e827-e35.
6. Kim JH, Lee KH, Kim KT, Kim HJ, Ahn HS, Kim YJ, et al. Comparison of digital tomosynthesis and chest radiography for the detection of pulmonary nodules: systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2016;89(1068):20160421.
7. Neal RD, Barham A, Bongard E, Edwards RT, Fitzgibbon J, Griffiths G, et al. Immediate chest X-ray for patients at risk of lung cancer presenting in primary care: randomised controlled feasibility trial. *Br J Cancer*. 2017;116(3):293-302.
8. Ali MS, Sethi J, Taneja A, Musani A, Maldonado F. Computed Tomography Bronchus Sign and the Diagnostic Yield of Guided Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Lesions. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(8):978-87.
9. Sainz Zuniga PV, Vakil E, Molina S, Bassett RL, Jr., Ost DE. Sensitivity of Radial Endobronchial Ultrasound-Guided Bronchoscopy for Lung Cancer in Patients With Peripheral Pulmonary Lesions: An Updated Meta-analysis. *Chest*. 2020;157(4):994-1011.
10. Korevaar DA, Colella S, Spijker R, Bossuyt PM, Konge L, Clementsen PF, et al. Esophageal Endosonography for the Diagnosis of Intrapulmonary Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration*. 2017;93(2):126-37.
11. Kuijvenhoven JC, Leoncini F, Crombag LC, Spijker R, Bonta PI, Korevaar DA, et al. Endobronchial Ultrasound for the Diagnosis of Centrally Located Lung Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration*. 2020;99(5):441-50.
12. Labarca G, Folch E, Jantz M, Mehta HJ, Majid A, Fernandez-Bussy S. Adequacy of Samples Obtained by Endobronchial Ultrasound with Transbronchial Needle Aspiration for Molecular Analysis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(10):1205-16.
13. Layfield LJ, Pearson L, Walker BS, White SK, Schmidt RL. Diagnostic Accuracy of Fine-Needle Aspiration Cytology for Discrimination of Squamous Cell Carcinoma from Adenocarcinoma in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Cytol*. 2018;62(5-6):318-26.
14. Mondoni M, Sotgiu G, Bonifazi M, Dore S, Parazzini EM, Carlucci P, et al. Transbronchial needle aspiration in peripheral pulmonary lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016;48(1):196-204.
15. Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. Endosonography Versus Mediastinoscopy in Mediastinal Staging of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(5):1747-55.
16. Navani N, Nankivell M, Lawrence DR, Lock S, Makker H, Baldwin DR, et al. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with

conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):282-9.

17. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Bmj*. 2016;355.
18. Chen GX, Wang MH, Zheng T, Tang GC, Han FG, Tu GJ. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the detection of metastatic lymph nodes in patients with lung cancer: A meta-analysis. *Molecular and Clinical Oncology*. 2017;6(3):344-54.
19. Peerlings J, Troost EG, Nelemans PJ, Cobben DC, de Boer JC, Hoffmann AL, et al. The Diagnostic Value of MR Imaging in Determining the Lymph Node Status of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Radiology*. 2016;281(1):86-98.
20. Shen G, Hu S, Deng H, Kuang A. Performance of DWI in the Nodal Characterization and Assessment of Lung Cancer: A Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;206(2):283-90.
21. Shen G, Lan Y, Zhang K, Ren P, Jia Z. Comparison of 18F-FDG PET/CT and DWI for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(3):e0173104.
22. Brea TP, Ravina AR, Villamor JMC, Gomez AG, de Alegria AM, Valdes L. Use of Magnetic Resonance Imaging for N-Staging in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. A Systematic Review. *Arch Bronconeumol*. 2019;55(1):9-16.
23. Li Y, Jin G, Su D. Comparison of Gadolinium-enhanced MRI and 18FDG PET/PET-CT for the diagnosis of brain metastases in lung cancer patients: A meta-analysis of 5 prospective studies. *Oncotarget*. 2017;8(22):35743-9.
24. Martucci F, Pascale M, Valli MC, Pesce GA, Froesch P, Giovannella L, et al. Impact of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in Staging Patients With Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:336.
25. Mitchell MD, Aggarwal C, Tsou AY, Torigian DA, Treadwell JR. Imaging for the Pretreatment Staging of Small cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Acad Radiol*. 2016;23(8):1047-56.
26. Wu Q, Luo W, Zhao Y, Xu F, Zhou Q. The utility of 18F-FDG PET/CT for the diagnosis of adrenal metastasis in lung cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2017;38(12):1117-24.
27. Gambazzi F, Frey LD, Bruehlmeier M, Janthur WD, Graber SM, Heuberger J, et al. Comparing Two Imaging Methods for Follow-Up of Lung Cancer Treatment: A Randomized Pilot Study. *Ann Thorac Surg*. 2019;107(2):430-5.
28. 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 medical research methodology*. 2003;3(1):25.



## Anhang

### Anhang 1: Suchstrategien für elektronische Datenbanken

Tabelle 19: Suche in Medline (Ovid) am 15.06.2020

	Suchbegriffe (15.6.2020)	Treffer
1	(Cancer or carcinoma or neoplasm\$ or Tumor\$ or tumour\$ or sarcoma\$).ti	1 646 566
2	(lung or pulmonary or broncial or bronchogenic or respiratory).ti	595 579
3	1 and 2	120 236
4	exp Lung Neoplasms/	230 953
5	<b>3 or 4</b>	<b>242 232</b>
6	Exp Tomography, X-Ray/	433 231
7	(chest radiography or chest x-ray or CXR).ti,ab.	25 010
8	*Cytodiagnosis/	7806
9	Biopsy, Needle/	65 854
10	Bronchoscopy/	25 038
11	pulmon\$ cytolog\$.ti,ab.	103
12	sputum cytolog\$.ti,ab.	729
13	bronchoscop\$.ti,ab.	23 393
14	(transthorac\$ needle aspirat\$ or TTNA).ti,ab.	268
15	fine-needle Aspiration.ti,ab.	23 849
16	transthoracic needle biops\$.ti,ab.	420
17	radiolog\$ guided biops\$.ti,ab.	19
18	CT-guided biops\$.ti,ab.	904
19	Exp Ultrasonography/	434 840
20	(ultrasound or sonograph\$).ti,ab.	249 006
21	Exp Magnetic Resonance Imaging/	449 296
22	(magnetic resonance Imaging or MRI).ti,ab.	321 039
23	Exp Positron-Emission Tomography/	60 171
24	(Fluorodeoxyglucose positron emission tomograph\$ or PET-CT).ti,ab.	26 435
25	or/6-24	1 463 221
26	randomized controlled trial.pt.	506 727

27	(randomized or randomised or randomly).ti,ab.	796 927
28	systematic review.ti.	104 419
29	Systematic review.pt.	128 259
30	(meta-analy* or metaanaly*).ti.	96 430
31	Meta analysis.pt.	115 448
33	or/26-32	1 082 140
34	5 and 25 and 33	1284
36	35 not (comment or editorial).pt.	1269
37	<b>limit 36 to yr="2015 -Current"</b>	<b>491</b>

*Tabelle 20: Suchstrategie in CENTRAL am 15.06.2020*

	<b>Suchbegriffe (15.6.2020)</b>	<b>Treffer</b>
1	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] this term only	6909
2	MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray Computed] explode all trees	4880
3	MeSH descriptor: [Biopsy, Needle] explode all trees	1181
4	MeSH descriptor: [Bronchoscopy] explode all trees	669
5	<b>MeSH descriptor: [Ultrasonography, Doppler] this term only</b>	<b>575</b>
6	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] this term only	6665
7	MeSH descriptor: [Positron-Emission Tomography] explode all trees	959
8	bone scintigraphy	319
9	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	14281
10	#1 and #9	428
11	<b>with Publication Year from 2015 to 2020, with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to Jun 2020, in Trials</b>	<b>136</b>

## Anhang 2: Liste der eingeschlossenen Studien (mit Themengebieten)

### Eingeschlossene Studien: Fragestellung 1

1. Bradley SH, Abraham S, Callister ME, Grice A, Hamilton WT, Lopez RR, et al. Sensitivity of chest X-ray for detecting lung cancer in people presenting with symptoms: a systematic review. *Br J Gen Pract.* 2019;69(689):e827-e35.
2. Kim JH, Lee KH, Kim KT, Kim HJ, Ahn HS, Kim YJ, et al. Comparison of digital tomosynthesis and chest radiography for the detection of pulmonary nodules: systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol.* 2016;89(1068):20160421.
3. Neal RD, Barham A, Bongard E, Edwards RT, Fitzgibbon J, Griffiths G, et al. Immediate chest X-ray for patients at risk of lung cancer presenting in primary care: randomised controlled feasibility trial. *Br J Cancer.* 2017;116(3):293-302.

### Eingeschlossene Studien: Fragestellung 2

1. Ali MS, Sethi J, Taneja A, Musani A, Maldonado F. Computed Tomography Bronchus Sign and the Diagnostic Yield of Guided Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Lesions. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(8):978-87.
2. Korevaar DA, Colella S, Spijker R, Bossuyt PM, Konge L, Clementsen PF, et al. Esophageal Endosonography for the Diagnosis of Intrapulmonary Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration.* 2017;93(2):126-37.
3. Kuijvenhoven JC, Leoncini F, Crombag LC, Spijker R, Bonta PI, Korevaar DA, et al. Endobronchial Ultrasound for the Diagnosis of Centrally Located Lung Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration.* 2020;99(5):441-50.
4. Labarca G, Folch E, Jantz M, Mehta HJ, Majid A, Fernandez-Bussy S. Adequacy of Samples Obtained by Endobronchial Ultrasound with Transbronchial Needle Aspiration for Molecular Analysis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(10):1205-16.
5. Layfield LJ, Pearson L, Walker BS, White SK, Schmidt RL. Diagnostic Accuracy of Fine-Needle Aspiration Cytology for Discrimination of Squamous Cell Carcinoma from Adenocarcinoma in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Cytol.* 2018;62(5-6):318-26.
6. Mondoni M, Sotgiu G, Bonifazi M, Dore S, Parazzini EM, Carlucci P, et al. Transbronchial needle aspiration in peripheral pulmonary lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2016;48(1):196-204.
7. Navani N, Nankivell M, Lawrence DR, Lock S, Makker H, Baldwin DR, et al. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):282-9.
8. Sainz Zuniga PV, Vakil E, Molina S, Bassett RL, Jr., Ost DE. Sensitivity of Radial Endobronchial Ultrasound-Guided Bronchoscopy for Lung Cancer in Patients With Peripheral Pulmonary Lesions: An Updated Meta-analysis. *Chest.* 2020;157(4):994-1011.
9. Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. Endosonography Versus Mediastinoscopy in Mediastinal Staging of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(5):1747-55.

### Eingeschlossene Studien: Fragestellung 3

Es konnten keine geeigneten Studien identifiziert werden.

### Eingeschlossene Studien: Fragestellung 4

1. Chen GX, Wang MH, Zheng T, Tang GC, Han FG, Tu GJ. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the detection of metastatic lymph nodes in patients with lung cancer: A meta-analysis. *Molecular and Clinical Oncology*. 2017;6(3):344-54.
2. Peerlings J, Troost EG, Nelemans PJ, Cobben DC, de Boer JC, Hoffmann AL, et al. The Diagnostic Value of MR Imaging in Determining the Lymph Node Status of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Radiology*. 2016;281(1):86-98.
3. Shen G, Hu S, Deng H, Kuang A. Performance of DWI in the Nodal Characterization and Assessment of Lung Cancer: A Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;206(2):283-90.
4. Shen G, Lan Y, Zhang K, Ren P, Jia Z. Comparison of 18F-FDG PET/CT and DWI for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(3):e0173104.

### Eingeschlossene Studien: Fragestellung 5

Es konnten keine geeigneten Studien identifiziert werden.

### Eingeschlossene Studien: Fragestellung 6

Li Y, Jin G, Su D. Comparison of Gadolinium-enhanced MRI and 18FDG PET/PET-CT for the diagnosis of brain metastases in lung cancer patients: A meta-analysis of 5 prospective studies. *Oncotarget*. 2017;8(22):35743-9.

### Eingeschlossene Studien: Fragestellung 7

1. Gambazzi F, Frey LD, Bruehlmeier M, Janthur WD, Graber SM, Heuberger J, et al. Comparing Two Imaging Methods for Follow-Up of Lung Cancer Treatment: A Randomized Pilot Study. *Ann Thorac Surg*. 2019;107(2):430-5.
2. Martucci F, Pascale M, Valli MC, Pesce GA, Froesch P, Giovannella L, et al. Impact of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in Staging Patients With Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:336.
3. Mitchell MD, Aggarwal C, Tsou AY, Torigian DA, Treadwell JR. Imaging for the Pretreatment Staging of Small cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Acad Radiol*. 2016;23(8):1047-56.
4. Wu Q, Luo W, Zhao Y, Xu F, Zhou Q. The utility of 18F-FDG PET/CT for the diagnosis of adrenal metastasis in lung cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2017;38(12):1117-24.

### Eingeschlossene Studien: Fragestellung 8

Es konnten keine geeigneten Studien identifiziert werden.

## Anhang 3: Liste der ausgeschlossenen Studien (mit Gründen)

### Ausgeschlossene Studien: Fragestellung 1

Es wurden keine Studien ausgeschlossen.

### Ausgeschlossene Studien: Fragestellung 2

#### *Anderes Design (N=1)*

Deng CJ, Dai FQ, Qian K, Tan QY, Wang RW, Deng B, et al. Clinical updates of approaches for biopsy of pulmonary lesions based on systematic review. *BMC pulm.* 2018;18(1):146.

#### *Nicht geplanter Vergleich (N=9)*

Ali MS, Trick W, Mba BI, Mohananeey D, Sethi J, Musani AI. Radial endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2017;22(3):443-53.

Bo L, Li C, Pan L, Wang H, Li S, Li Q, et al. Diagnosing a solitary pulmonary nodule using multiple bronchoscopic guided technologies: A prospective randomized study. *Lung Cancer.* 2019;129:48-54.

Giri S, Pathak R, Yarlagadda V, Karmacharya P, Aryal MR, Martin MG. Meta-analysis of 21- versus 22-G aspiration needle during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2015;22(2):107-13.

Han Y, Kim HJ, Kong KA, Kim SJ, Lee SH, Ryu YJ, et al. Diagnosis of small pulmonary lesions by transbronchial lung biopsy with radial endobronchial ultrasound and virtual bronchoscopic navigation versus CT-guided transthoracic needle biopsy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2018;13(1):e0191590.

Hylton DA, Turner J, Shargall Y, Finley C, Agzarian J, Yasufuku K, et al. Ultrasonographic characteristics of lymph nodes as predictors of malignancy during endobronchial ultrasound (EBUS): A systematic review. *Lung Cancer.* 2018;126:97-105.

Iftikhar IH, Musani AI. Narrow-band imaging bronchoscopy in the detection of premalignant airway lesions: a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Therap.* 2015;9(5):207-16.

Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Agarwal R. Impact of Rapid On-Site Cytological Evaluation (ROSE) on the Diagnostic Yield of Transbronchial Needle Aspiration During Mediastinal Lymph Node Sampling: Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2018;153(4):929-38.

Tanner NT, Yarmus L, Chen A, Wang Memoli J, Mehta HJ, Pastis NJ, et al. Standard Bronchoscopy With Fluoroscopy vs Thin Bronchoscopy and Radial Endobronchial Ultrasound for Biopsy of Pulmonary Lesions: A Multicenter, Prospective, Randomized Trial. *Chest.* 2018;154(5):1035-43.

Wolters C, Darwiche K, Franzen D, Hager T, Bode-Lesniewska B, Kneuert PJ, et al. A Prospective, Randomized Trial for the Comparison of 19-G and 22-G Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Aspiration Needles; Introducing a Novel End Point of Sample Weight Corrected for Blood Content. *Clin Lung Cancer.* 2019;20(3):e265-e73.

#### *Anderer Endpunkt (N=2)*

Heerink WJ, de Bock GH, de Jonge GJ, Groen HJ, Vliegenthart R, Oudkerk M. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017;27(1):138-48.

Wang T, Luo L, Zhou Q. Risk of Pleural Recurrence in Early Stage Lung Cancer Patients after Percutaneous Transthoracic Needle Biopsy: A Meta-analysis. *Sci.* 2017;7:42762.

#### *In eingeschlossenen Übersichtsarbeiten enthalten (N=4)*

Asano F, Ishida T, Shinagawa N, Sukoh N, Anzai M, Kanazawa K, et al. Virtual bronchoscopic navigation without X-ray fluoroscopy to diagnose peripheral pulmonary lesions: a randomized trial. *BMC pulm.* 2017;17(1):184.

Dooms C, Vander Borgh S, Yserbyt J, Testelmans D, Wauters E, Nackaerts K, et al. A Randomized Clinical Trial of Flex 19G Needles versus 22G Needles for Endobronchial Ultrasonography in Suspected Lung Cancer. *Respiration.* 2018;96(3):275-82.

Oki M, Saka H, Ando M, Asano F, Kurimoto N, Morita K, et al. Ultrathin Bronchoscopy with Multimodal Devices for Peripheral Pulmonary Lesions. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(4):468-76.

Trisolini R, Cancellieri A, Tinelli C, de Biase D, Valentini I, Casadei G, et al. Randomized Trial of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration With and Without Rapid On-site Evaluation for Lung Cancer Genotyping. *Chest.* 2015;148(6):1430-7.

#### *Ausgeschlossene Studien: Fragestellung 3*

Es wurden keine Studien zu Fragestellung 3 geprüft.

#### *Ausgeschlossene Studien: Fragestellung 4*

##### *Anderes Design (N=1)*

Brea TP, Ravina AR, Villamor JMC, Gomez AG, de Alegria AM, Valdes L. Use of Magnetic Resonance Imaging for N-Staging in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. A Systematic Review. *Arch Bronconeumol.* 2019;55(1):9-16.

#### *Ausgeschlossene Studien: Fragestellung 5*

##### *Andere Population (N=7)*

1. Bonifazi M, Tramacere I, Zuccatosta L, Mei F, Sediari M, Paonessa MC, et al. Conventional versus Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for the Diagnosis of Hilar/Mediastinal Lymph Adenopathies: A Randomized Controlled Trial. *Respiration.* 2017;94(2):216-23.
2. Bousema JE, van Dorp M, Noyez V, Dijkgraaf MGW, Annema JT, van den Broek FJC. Unforeseen N2 Disease after Negative Endosonography Findings with or without Confirmatory Mediastinoscopy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol.* 2019;14(6):979-92.
3. Franke KJ, Hein M, Domanski U, Nilius G, Schroeder M, Wohlschlaeger J, et al. Transbronchial Catheter Aspiration and Transbronchial Needle Aspiration in the Diagnostic Workup of Peripheral Lung Lesions. *Lung.* 2015;193(5):767-72.
4. Ge X, Guan W, Han F, Guo X, Jin Z. Comparison of Endobronchial Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Video-Assisted Mediastinoscopy for Mediastinal Staging of Lung Cancer. *Lung.* 2015;193(5):757-66.
5. Jiang L, Huang W, Liu J, Harris K, Yarmus L, Shao W, et al. Endosonography with lymph node sampling for restaging the mediastinum in lung cancer: A systematic review and pooled data analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159(3):1099-108.e5.
6. Labarca G, Aravena C, Ortega F, Arenas A, Majid A, Folch E, et al. Minimally Invasive Methods for Staging in Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pulm Med.* 2016;2016:1024709.

7. Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Agarwal R. Efficacy of Endosonographic Procedures in Mediastinal Restaging of Lung Cancer After Neoadjuvant Therapy: A Systematic Review and Diagnostic Accuracy Meta-Analysis. *Chest*. 2018;154(1):99-109.

Ausgeschlossene Studien: Fragestellung 6

Es wurden keine Studien ausgeschlossen.

Ausgeschlossene Studien: Fragestellung 7

*Anderes Design (N=2)*

Ng TL, Morgan RL, Patil T, Baron AE, Smith DE, Ross Camidge D. Detection of oligoprogressive disease in oncogene-addicted non-small cell lung cancer using PET/CT versus CT in patients receiving a tyrosine kinase inhibitor. *Lung Cancer*. 2018;126:112-8.

Skougaard K, Ostrup O, Gulbrandsen K, Sorensen B, Meldgaard P, Saghir Z, et al. Surveillance With PET/CT and Liquid Biopsies of Stage I-III Lung Cancer Patients After Completion of Definitive Therapy: A Randomized Controlled Trial (SUPER). *Clin Lung Cancer*. 2020;21(2):e61-e4.

*Andere Patienten (N=7)*

Basso Dias A, Zanon M, Altmayer S, Sartori Pacini G, Henz Concatto N, Watte G, et al. Fluorine 18-FDG PET/CT and Diffusion-weighted MRI for Malignant versus Benign Pulmonary Lesions: A Meta-Analysis (Tumorstadium?). *Radiology*. 2019;290(2):525-34.

Dong M, Liu J, Sun X, Xing L. Prognostic significance of SUV<sub>max</sub> on pretreatment <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in early-stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy: A meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2017;61(5):652-9.

Jiang Y, Hou G, Cheng W. The utility of 18F-FDG and 68Ga-DOTA-Peptide PET/CT in the evaluation of primary pulmonary carcinoid. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(10):e14769.

Kepka L, Socha J. PET-CT use and the occurrence of elective nodal failure in involved field radiotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review. *Radiother Oncol*. 2015;115(2):151-6.

Pak K, Park S, Cheon GJ, Kang KW, Kim IJ, Lee DS, et al. Update on nodal staging in non-small cell lung cancer with integrated positron emission tomography/computed tomography: a meta-analysis. *Ann Nucl Med*. 2015;29(5):409-19.

Ruilong Z, Daohai X, Li G, Xiaohong W, Chunjie W, Lei T. Diagnostic value of 18F-FDG-PET/CT for the evaluation of solitary pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2017;38(1):67-75.

Shen G, Lan Y, Zhang K, Ren P, Jia Z. Comparison of 18F-FDG PET/CT and DWI for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(3):e0173104.

*Andere Intervention (N=1)*

Cremonesi M, Gilardi L, Ferrari ME, Piperno G, Travaini LL, Timmerman R, et al. Role of interim <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT for the early prediction of clinical outcomes of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) during radiotherapy or chemo-radiotherapy. A systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(11):1915-27.

### *Anderer Vergleich (N=8)*

Frood R, Prestwich R, Tsoumpas C, Murray P, Franks K, Scarsbrook A. Effectiveness of Respiratory-gated Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Radiotherapy Planning in Patients with Lung Carcinoma - A Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018;30(4):225-32.

Im HJ, Pak K, Cheon GJ, Kang KW, Kim SJ, Kim IJ, et al. Prognostic value of volumetric parameters of (18)F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2):241-51.

Liu J, Dong M, Sun X, Li W, Xing L, Yu J. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0146195.

Lococo F, Muoio B, Chiappetta M, Nachira D, Petracca Ciavarella L, Margaritora S, et al. Diagnostic Performance of PET or PET/CT with Different Radiotracers in Patients with Suspicious Lung Cancer or Pleural Tumours according to Published Meta-Analyses. *Contrast Media Mol Imaging*. 2020;2020:5282698.

Ma J, Wu X, Li J, Wang Z, Wang Y. Prognostic value of early response assessment using (18F)FDG-PET in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with tyrosine-kinase inhibitors. *J Investig Med*. 2017;65(5):935-41.

Nie K, Zhang YX, Nie W, Zhu L, Chen YN, Xiao YX, et al. Prognostic value of metabolic tumour volume and total lesion glycolysis measured by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2019;63(1):84-93.

Wang Z, Wang Y, Sui X, Zhang W, Shi R, Zhang Y, et al. Performance of FLT-PET for pulmonary lesion diagnosis compared with traditional FDG-PET: A meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2015;84(7):1371-7.

Zhu D, Wang Y, Wang L, Chen J, Byanju S, Zhang H, et al. Prognostic value of the maximum standardized uptake value of pre-treatment primary lesions in small-cell lung cancer on 18F-FDG PET/CT: a meta-analysis. *Acta Radiol*. 2018;59(9):1082-90.

Ausgeschlossene Studien: Fragestellung 8