

Aus dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie
und Informatik der Medizinischen Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. Rafael Mikolajczyk)

Systematische Übersicht zum medizinischen Nutzen der Positronenemissionstomographie beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Christina Siggelkow
geboren am 03.08.1983 in Berlin

Gutachter:

Prof. Dr. rer. nat. Johannes Haerting

Prof. Dr. med. Patrick Michl

Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein, Universitätsklinik Ulm, Klinik für Innere Medizin I

08.11.2016

19.06.2017

Referat

Zielstellung: Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit untersucht den Nutzen der PET und PET/CT beim Adenokarzinom des Pankreas hinsichtlich der Kriterien Primärdiagnostik, Primärstaging und Rezidivdiagnostik im Vergleich zu einer konventionellen diagnostischen Strategie ohne PET.

Methoden: Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken sowie eine Handsuche potentieller Literatur bis 2010 ohne Einschränkung auf die publizierte Sprache. Das Screening der Literatur erfolgte in doppelter und unabhängiger Ausführung. Die methodische Qualität und Übertragbarkeit auf die aktuelle Gesundheitsversorgung wurden evaluiert.

Ergebnisse: Es wurden 35 prospektiv-geplante Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte der ¹⁸F-FDG-PET bzw. PET/CT in die systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen. Primärliteratur mit Vorliegen eines prospektiv kontrolliert- (randomisierten) Studiendesigns zu patientenrelevanten Endpunkten wurde nicht ermittelt. Die in der Primärdiagnostik ermittelten Daten beziehen sich größtenteils auf die PET bzw. PET/CT ohne Vergleichsdiagnostik. In einer bivariaten Meta-Analyse basierend auf 12 Primärstudien wurde für die PET eine gepoolte Sensitivität und Spezifität von 89% [84%, 93%] und 84% [77%, 90%] ermittelt. Eine bivariate Meta-Analyse für die PET/CT ohne vergleichende diagnostische Strategie ergab keine präzisen Schätzer. Daten zum Vergleich zwischen PET bzw. PET/CT mit der CT berichten 16/35 Studien. In einer Meta-Analyse konnte eine größere Testgüte der PET im direkten Vergleich mit der CT festgestellt werden. Der gepoolte Schätzer für die Sensitivität der PET liegt bei 92% [87%, 96%] und für die CT bei 84% [76%, 89%]. Der gepoolte Schätzer für die Spezifität der PET liegt bei 86% [79%, 90%] und für die CT bei 62% [52%, 71%]. Nur 6 von 35 Studien untersuchen die diagnostische Güte der FDG-PET bzw. PET/CT beim Staging und 3 von 35 Studien in der Rezidivdiagnostik des Pankreaskarzinoms. Nachteile der Studien: unterschiedliche, teils kleine Patientenkollektive, Variation bezüglich Prüf- und Vergleichsdiagnostik und vorausgegangener Therapien. Dementsprechend liegt ein hohes Verzerrungspotential vor. Es kann kein Vorteil für die PET bzw. PET/CT beim Staging und der Rezidivdiagnostik abgeleitet werden.

Schlussfolgerung: Aufgrund der unzureichenden Datenlage muss der Stellenwert der PET, insbesondere als integrierte PET/CT-Diagnostik, in zukünftigen Studien mit besserer Studienqualität evaluiert werden. Da die prognostische Aussagekraft der diagnostischen Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität begrenzt ist, sollten randomisierte kontrollierte Studiendesigns gewählt werden, um einen patientenrelevanten Nutzen der PET beim Pankreaskarzinom zu evaluieren.

Siggelkow, Christina: Systematische Übersichtsarbeit zum medizinischen Nutzen der Positronenemissionstomographie beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas, Halle (Saale) Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2016

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Hintergrund.....	1
1.1	Projektbeschreibung.....	1
1.2	Das duktales Adenokarzinom des Pankreas.....	2
1.2.1	Stadieneinteilung und Diagnostik.....	3
1.2.2	Therapieverfahren und Prognose.....	4
1.3	Positronenemissionstomographie.....	4
1.3.1	Der Tracer 2-(¹⁸ F)-Fluordeoxyglucose.....	5
1.3.2	Bildbeurteilung der PET.....	5
2.	Material und Methoden.....	5
2.1	Studienziel und Indikationen für den Einsatz der PET.....	5
2.2	Evidenzstufen.....	6
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	7
2.4	Literaturrecherche.....	7
2.5	Literaturauswahl.....	8
2.6	Ergebnisdarstellung.....	8
2.7	Qualitätsbewertung.....	9
2.7.1	Bewertung der internen Validität.....	9
2.7.2	Bewertung der externen Validität.....	12
3.	Ergebnisse.....	13
3.1	Literaturrecherche.....	13
3.2	Untersuchte Studienziele.....	14
3.3	Charakteristika der Studienpopulation.....	15
3.4	Charakteristika der verwendeten Prüfdiagnostik und Referenzdiagnostik.....	16
3.5	Bewertung des Verzerrungspotentials.....	18
3.6	Bewertung der Übertragbarkeit der Studien.....	20
3.7	Effektschätzer der diagnostischen Parameter.....	22
3.7.1	Diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT in der Primärdiagnostik ohne Vergleichsdiagnostik.....	22

3.7.2	Diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT in der Primärdiagnostik mit Vergleichsdiagnostik.....	25
3.7.3	Diagnostischen Güte der PET/CT bzw. PET im Primärstaging.....	32
3.7.4	Diagnostische Güte der PET/CT bzw. PET in der Rezidivdiagnostik	34
4.	Diskussion	36
5.	Zusammenfassung.....	49
6.	Literaturverzeichnis der eingeschlossenen Primärstudien.....	55
7.	Literaturverzeichnis Sekundärliteratur	58
8.	Thesen.....	64
9.	Anhang	66
9.1	Literaturrecherche	66
9.2	Tabellen Bewertung der Studienqualität	66
9.3	Übersicht eingeschlossene Primärstudien: Design, Studienziel, Patientencharakteristik	67
9.4	Übersicht eingeschlossene Primärstudien: Indextest, Referenztest, Diagnose.....	67
9.5	Bewertung der internen Validität der eingeschlossenen Primärstudien	68
9.6	Bewertung der externen Validität der eingeschlossenen Primärstudien.....	70
9.7	Effektschätzerdarstellung der eingeschlossenen Primärstudien	72
10.	Lebenslauf.....	a
11.	Selbständigkeitserklärung	b
12.	Erklärung über frühere Promotionsversuche	c
13.	Danksagung.....	d

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm Literaturselektion.....	14
Abbildung 2: Qualitätskriterien interne Validität.....	19
Abbildung 3: Qualitätskriterien externe Validität.....	21

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Evidenzstufen des G-BA zur Klassifikation der Unterlagen zu diagnostischen Methoden.....	6
Tabelle 2: Bewertungsbogen der internen Validität von Primärstudien	10
Tabelle 3: Bewertungsbogen der externen Validität von Primärstudien.....	12
Tabelle 4: Übersicht der eingeschlossenen Primärstudien: Design, Studienziel, Patientencharakteristik	16
Tabelle 5: Übersicht der eingeschlossenen Primärstudien: Indextest, Referenzdienst, Diagnose ...	16
Tabelle 6: Bewertung der internen Validität der eingeschlossenen Primärstudien.....	18
Tabelle 7: Bewertung der externen Validität der eingeschlossenen Primärstudien	20
Tabelle 8: Effektschätzerdarstellung der eingeschlossenen Primärstudien.....	22
Tabelle 9: Effektschätzer PET ohne Vergleich für retrospektiv-semiquantitative Trennwerte	24
Tabelle 10: Subgruppenanalysen der eingeschlossenen Primärstudien	32

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

AAES	American Association of Endocrine Surgeons
ASCO	American Society of Clinical Oncology
bzw.	beziehungsweise
^{11}C -Acetat	Radiotracer für PET- Diagnostik
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen (Tumormarker)
CEA	Carcinoembryonales Antigen (Tumormarker)
CRP	C-Reaktives Protein
DAR	Differential-Uptake-Ratio
DAV	Differential-Akkumulation-Value
EANM	European Association of Nuclear Medicine
ECO	European Cancer Organization
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
ESES	European Society of Endocrine Surgeon
ESMO	European Society of Medical Oncology
EUS	Endosonographie
^{18}F – FDG	Radiotracer 2 – (^{18}F) - Fluorodeoxyglucose für PET- Diagnostik
FNA	Feinnadelaspiration
FN	Falsch negativ
FP	Falsch positiv
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IAES	International Association of Endocrine Surgeons
IMEBI	Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther- Universität Halle-Wittenberg
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV	Intravenös
k.A.	keine Angaben
KI	Konfidenzintervalle
KM	Kontrastmittel
MBq	Megabecquerel

MDCT	Multidetektor-Computertomographie
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
n.n.b.	nicht näher bezeichnet
OP	Operation
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Kombination der PET mit der Computertomographie
RN	Richtig negativ
RP	Richtig positiv
SUV	Standardized - Uptake -Value
SUR	Standardized - Uptake – Ratio
TN	True negative (dt. Richtig negativ)
TNM	Klassifikation zum Staging von Tumoren (T= Tumor, N= Nodus, M= Metastasen)
TP	True positive (dt. Richtig positiv)
UICC	Union International Contre le Cancer
US	Ultraschall abdominell
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies

1. Einleitung und Hintergrund

Das Pankreaskarzinom kennzeichnet sich durch unspezifische Frühsymptome, späte Diagnostik, begrenzte Therapieoptionen und schlechte Prognose. Eine Früherkennung für Gesunde besteht bislang nicht. Umso wichtiger ist daher die Anwendung von sensitiven Untersuchungsmethoden, die auch kleine Raumforderungen des Pankreas sicher darstellen und eine genaue Unterscheidung von gut- und bösartigen Pankreastumoren ermöglichen können. Des Weiteren spielt die präoperative Ausbreitungsdiagnostik eine entscheidende Rolle für die weitere Therapie und Prognose der Patienten. Die konventionellen Untersuchungsmethoden variieren stark hinsichtlich dieser Anforderungen. Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein neues nichtinvasives Verfahren, mit deren Hilfe erhöhte Stoffwechselprozesse im Tumorgewebe dargestellt werden können. Durch Kombination der PET mit der Computertomographie (PET/CT) können zusätzlich Aussagen zur anatomischen Lage der Läsionen gemacht werden. Ziel dieser systematischen Übersicht ist die Evaluation des Nutzens der PET und PET/CT bei der Diagnostik von Patienten mit Verdacht auf ein duktales Pankreaskarzinom im Vergleich zu konventionellen diagnostischen Verfahren. Dafür wurde die Bewertung der diagnostischen Güte für die Primärdiagnostik, das Primärstaging und die Rezidivdiagnostik untersucht.

1.1 Projektbeschreibung

Bösartige Tumorerkrankungen zählen zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland. Laut einer Pressemitteilung des statistischen Bundesamtes vom Februar 2015 bleibt Krebs die zweithäufigste Todesursache nach Herz-Kreislaufkrankungen (1). Deshalb besteht ein hohes gesellschaftliches Interesse, Fortschritte bei der frühen Diagnostik von Krebserkrankungen zu erzielen und einzuführen.

In Deutschland spielt die PET bzw. PET/CT als diagnostisches Bildgebungsverfahren in der Tumordiagnostik aktuell keine bedeutende Rolle und bleibt weiterhin Gegenstand gesundheitspolitischer Diskussion. Gründe sind die Kostenintensivität des Verfahrens sowie das Fehlen an evidenzbasierten Daten, die einen klinischen Zusatznutzen im Vergleich zur Standarddiagnostik zeigen. Die Kostenübernahme der PET bzw. PET/CT durch die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) erfolgt bisher nur für wenige Indikationen wie der Diagnostik des primären Lungenkarzinoms, der Charakterisierung von Lungenrundherden sowie zu speziellen Fragestellungen des malignen Lymphoms. Im Bereich der Tumordiagnostik beim Pankreaskarzinom besteht aktuell keine Kostenübernahme für die PET bzw. PET/CT durch die GKV.

Für neue Diagnose- und Therapieverfahren entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob diese den genannten Anforderungen genügen und somit von der gesetzlichen Krankenversiche-

nung erbracht werden können (2). Unter anderem bestimmt er in Form von Richtlinien den Leistungskatalog GKV für mehr als 70 Millionen Versicherte und legt damit fest, welche Leistungen der medizinischen Versorgung von der GKV erstattet werden (3).

Zwecks einer eindeutigen Beurteilung von bereits vorhandenen, aber mehrdeutigen wissenschaftlichen Arbeiten, hat der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Dezember 2006 mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Nutzens zur PET und PET/CT bei 14 verschiedenen Tumorerkrankungen, u.a. dem Adenokarzinom des Pankreas, beauftragt (4).

Für die Bearbeitung der verschiedenen Krankheitsbilder hat das IQWiG, nach einer öffentlichen Ausschreibung der Projekte, externe Sachverständige in das Forschungsprojekt eingebunden. Der Teilauftrag „PET und PET/CT beim Adenokarzinom des Pankreas“ sowie „PET und PET/CT beim Schilddrüsenkarzinom“ wurde an das Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (IMEBI) vergeben. Im September 2009 wurde jeweils ein Teilauftrag als Promotionsthema für Studierende der Humanmedizin ab dem 6. Semester ausgeschrieben. Unter der Projektleitung von Prof. Dr. J. Haerting¹ war die Autorin eingetragene Sachverständige im Auftrag des IQWiG für die Untersuchung des Nutzens der PET bzw. PET/CT beim Adenokarzinom des Pankreas. Auf Grundlage dieses Projekts wurde die systematische Übersichtsarbeit zum Nutzen der PET und PET/CT beim Adenokarzinom des Pankreas als Promotionssthema von der Autorin bearbeitet. Weiterhin waren Herr Prof. Dr. med. T. Seufferlein² und Prof. Dr. med. M. Bähre³ als externe Sachverständige an der Projektarbeit involviert.

1.2 Das duktales Adenokarzinom des Pankreas

Im Jahr 2011 erkrankten in Deutschland ca. 16.700 Menschen an einem Pankreaskarzinom (5). In 85-95% der Fälle handelt es sich um das duktales Adenokarzinom des Pankreas, welches vom exokrinen Anteil des Pankreas ausgeht und die aggressivste Form des Pankreaskarzinoms darstellt (6). Das Pankreaskarzinom nimmt bei den Frauen den 6. Platz und bei den Männern den 10. Platz der häufigsten Krebsneuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2012 ein (7). Das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2010 liegt für Männer bei 71 und für Frauen bei 75 Jahren (8). Die Prognose des Pankreaskarzinoms ist ungünstig. Die meisten Patienten versterben innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung. Damit gehört das Pankreaskarzinom zu der vierthäufigsten Ursache aller Krebstodesfälle (7). Eine mögliche Erklärung für diese Daten liegt bei den fehlenden bzw. unspezifischen Symptomen in den frühen Stadien der Erkrankung. Ferner spielt die frühe Metastasierung in regionäre Lymphknoten sowie die hämatogene Streuung vor allem in Leber und Lunge eine wichtige Rolle für

¹ Direktor vom Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik (1996 – 09/2106)

² Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I (2008-2012)

³ Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Nuklearmedizin (2009-06/2016)

die schlechte Prognose (9). Oft kann der Tumor erst spät im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden, in dem eine kurative Behandlung meist nicht mehr möglich ist. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate des Pankreaskarzinoms liegt für Männer und Frauen bei 8% und zählt zu der niedrigsten Überlebensrate aller Krebsarten in Deutschland (5). Für eine Übersicht der Risikofaktoren sowie der Symptomatik des duktales Pankreaskarzinoms wird auf die Fachliteratur verwiesen (10).

1.2.1 Stadieneinteilung und Diagnostik

Die Klassifikation des Pankreaskarzinoms erfolgt nach dem TNM-System, welches durch die UICC (Union international contre le cancer) in der aktuellen Version im Jahr 2010 festgelegt wurde (11). Für eine Übersicht der TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung wird auf die aktuelle Literatur verwiesen (12).

Legt die klinische Symptomatik den Verdacht auf ein Pankreaskarzinom nahe, werden zur Sicherung der Verdachtsdiagnose verschiedene diagnostische Verfahren herangezogen. Zur Standarddiagnostik zählt neben der Erhebung der Anamnese und klinischer Untersuchung die Durchführung der Oberbauchsonographie. Durch diese Untersuchung lassen sich Raumforderungen im Bereich des Pankreas sowie sekundäre Tumorzeichen (Gallengangsobstruktionen, Lymphknoten- und Lebermetastasen, Aszites) darstellen. Der abdominelle Ultraschall (US) ist eine schnelle und kostengünstige Untersuchung, die zudem breit verfügbar ist. Zu den Nachteilen zählen die eingeschränkte Beurteilbarkeit durch Luftüberlagerung der Darmschlingen und Fettleibigkeit, sowie die schlechte Darstellbarkeit von kleinen Tumoren. Die Sensitivitäten der Oberbauchsonographie liegen im Bereich von 75-100% (13) (14) (15). Die beiden sensitivsten diagnostischen Verfahren zur Detektion des Pankreaskarzinoms sind die Multidetektor-Computertomographie (MDCT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) (6). Zusätzlich lässt sich parallel zur MRT-Untersuchung eine MR-Angiographie (MRA) zur Gefäßdarstellung und eine MR-Cholangiopankreatikographie (MRCP) zur Darstellung der Pankreas- und Gallengänge durchführen. Die Grenzen der diagnostischen Treffsicherheit für moderne CT- beziehungsweise MRT-Verfahren liegen bei einer Tumorgöße von 3 bis 5 mm (6).

Die Endosonographie erreicht, in Abhängigkeit von der Untersucherqualifikation, ebenfalls hohe Sensitivitäten von über 90 Prozent beim Nachweis eines Pankreaskarzinoms (14) (16). Dabei handelt es sich um eine invasive Untersuchungsmethode, die sich durch ihre hohe Ortsauflösung besonders zum Nachweis von kleinen Tumoren, lokalen Lymphknotenmetastasen und Gefäßinfiltrationen in Pfortader und Milzvene eignet. Ein weiterer Vorteil liegt in der Möglichkeit der endoskopischen Feinnadelpunktion zur histologischen Untersuchung bei unklaren Befunden. Die diagnostische Güte der endosonographisch-gesteuerten Feinnadelaspirationszytologie zum Nachweis eines Pankreaskarzinoms wird in der Literatur mit Sensitivitäten von 80% beschrieben (6) (17). Die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) allein wird nicht zur Diagnostik eines duktales Adenokarzinoms empfohlen, da sie lediglich Gangveränderungen nachweist (18). Auch die Durchführung einer Bürstenzytologie aus dem Pankreas- oder Gallengang wird aufgrund zu geringer

Sensitivitäten nicht in den aktuellen Leitlinien zum exokrinen Pankreaskarzinom empfohlen (19). Bei unklaren Befunden kann die ERCP als Zusatzdiagnostik eingesetzt werden oder als therapeutisches Verfahren zur Einlage von Stents im Rahmen tumorbedingter Gallengangs-Obstruktionen angewendet werden (19).

Weder PET noch PET/CT nehmen aktuell einen bedeutenden Stellenwert in der Primärdiagnostik des Pankreaskarzinoms ein. Als Zusatzverfahren werden PET bzw. PET/CT in der Ausbreitungsdiagnostik von Fernmetastasen sowie im Rahmen der Tumorrezidivdiagnostik eingesetzt (6).

Das Pankreaskarzinom metastasiert sehr früh hämatogen in Leber und Lunge sowie in die umliegenden Lymphknoten. Im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik wird neben der Oberbauchsonographie auch ein konventionelles Röntgenbild des Thorax angefertigt. Bei unklaren Ergebnissen können zusätzlich CT-Untersuchungen von Abdomen und Thorax notwendig sein. Die Staging-Laparoskopie wird bei Verdacht auf eine Peritonealkarzinose durchgeführt (6).

Die Sicherung der Verdachtsdiagnose erfolgt durch histopathologische Untersuchung des operativ-gewonnenen Tumorresektates. Wenn eine primäre Tumorresektion nicht möglich ist, kann eine Biopsie-Gewinnung durch CT- bzw. ultraschallgesteuerte Feinnadelpunktion durchgeführt werden. Patienten mit einem potentiell kurativ resektablen Pankreastumor sollten primär einer operativen Tumorresektion zugeführt werden (20).

1.2.2 Therapieverfahren und Prognose

Die chirurgisch-operative Therapie ist derzeit das einzige kurative Therapieverfahren bei Patienten mit Pankreaskarzinom. Eine Resektabilität in kurativer Absicht ist jedoch nur bei ca. 10-20 % der Patienten möglich (21). Eine Übersicht der Therapieoptionen für das kurativ-operable, das lokal fortgeschrittene- und metastasierte duktales Pankreaskarzinom sowie deren Prognose wird in der aktuellen Literatur dargeboten (22).

1.3 Positronenemissionstomographie

Die PET ist ein nuklearmedizinisches Bildgebungsverfahren, welches vor allem in der Onkologie, aber auch in der Neurologie und Kardiologie zur Darstellung von Gewebepfusion sowie Stoffwechselprozessen eingesetzt wird. Im Gegensatz zu radiologischen bzw. morphologischen Untersuchungsmethoden erfassen nuklearmedizinische Bildgebungsverfahren die Funktionalität des Organismus aus In-Vivo Studien mittels Emissionsmessungen (23). Durch radioaktiven Zerfall eines radioaktiven Isotops (z.B. ^{18}F) wird ein Positron emittiert, das mit einem Elektron zusammengetroffen in zwei entgegengesetzt gerichtete 511-keV Vernichtungsphotonen resultiert (23). Die Registrierung der emittierten Vernichtungsphotonen erfolgt durch ringförmige, den Patienten umgebene Detektoren. Für eine detaillierte Übersicht der Grundlagen der PET wird auf die Fachliteratur verwiesen (24).

1.3.1 Der Tracer 2-(¹⁸F)-Fluordeoxyglucose

Das Radiopharmakon 2-(¹⁸F)-Fluordeoxyglucose (¹⁸F-FDG) ist einer der am häufigsten verwendeten Tracer für die Durchführung der PET bei onkologischen Fragestellungen. Tumorzellen des Pankreaskarzinoms zeigen eine Überexpression von GLUT-1 Transportern sowie eine erhöhte Glucosemetabolisation (25). Analog zu Glucose wird das Radiopharmakon ¹⁸F-FDG über Glucosetransporter in die Zelle aufgenommen und dort durch das Enzym Hexokinase phosphoryliert (26). Als „falscher Metabolit“ kann ¹⁸F-FDG-6-Phosphat nicht an den weiterfolgenden Prozessen des intrazellulären Glucoseabbaus (Glykolyse) teilnehmen und wird in der Zelle akkumuliert (26). Die intrazelluläre Anhäufung der Glucose erfolgt in Abhängigkeit zahlreicher Faktoren, wie z.B. der Tumorentität und Gewebsbeschaffenheit des Tumors. Beim Pankreaskarzinom kann das Vorhandensein von stroma-reichem und zellarmen Tumorgewebe zu einer verminderten FDG-Aufnahme führen (27).

1.3.2 Bildbeurteilung der PET

Die Anreicherung des Tracers im Gewebe kann visuell-qualitativ oder durch semiquantitative Berechnung der regionalen Reaktivitätskonzentrationen erfolgen. Für die visuelle Bildbeurteilung wird die fokale Akkumulation des Tracers mit der des umliegenden Gewebes verglichen. Um eine gewisse Standardisierung der Bildbeurteilung zu ermöglichen, kann der Standardized-Uptake-Value (SUV) berechnet werden. In der Literatur finden sich bedeutungsgleiche Bezeichnungen wie Differential-Akkumulation-Value (DAV), Differential-Uptake-Ratio (DAR) und Standardized-Uptake-Ratio (SUR). Der SUV-Wert gibt die regional gemessene Traceraktivität in Abhängigkeit der applizierten Gesamtaktivität und des Patientengewichts wieder (25). Er unterliegt zahlreichen Einflussfaktoren wie Gerätedesign, Schwächungskorrektur, Bildrekonstruktionsmethode und Patientengröße (25) (26). Der SUV-Wert kann bei der Unterscheidung zwischen bösartigem und gutartigem Gewebe behilflich sein.

2. Material und Methoden

Im Rahmen der Projektzusammenarbeit mit dem IQWiG beruht die Methodik dieser systematischen Übersichtsarbeit auf dem Berichtsplan Version 1.0 des IQWiG zur PET und PET/CT beim Adenokarzinom des Pankreas sowie weiteren 6 Tumorentitäten vom 12.07.2010 (28).

2.1 Studienziel und Indikationen für den Einsatz der PET

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit untersucht die Fragestellung, ob sich durch den Einsatz der PET bzw. PET/CT die diagnostische Güte hinsichtlich der Diagnostik des Primärtumors, des Stagings sowie der Rezidivdiagnostik beim Adenokarzinom des Pankreas verbessert im Vergleich zu den konventionell im klinischen Alltag verwendeten diagnostischen Verfahren. Zu diesen zählen

CT, MRT bzw. MRCP und MRA, abdomineller US, EUS sowie die ERCP. Folgende Fragestellungen werden untersucht:

- PET bzw. PET/CT in der Primärdiagnostik mit oder ohne Vergleichsdiagnostik
- PET bzw. PET/CT beim Primärstaging mit oder ohne Vergleichsdiagnostik
- PET bzw. PET/CT in der Rezidivdiagnostik mit oder ohne Vergleichsdiagnostik

Zur Verifizierung der diagnostischen Testgenauigkeit von Prüf- und Vergleichsdiagnostik sollten entweder eine histopathologische Untersuchung der gewonnenen Gewebe oder eine Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten als Goldstandard vorliegen.

2.2 Evidenzstufen

Die Aussagekraft einer systematischen Übersichtsarbeit ist grundlegend abhängig von der methodischen Qualität der eingeschlossenen Primärstudien. Evidenzstufen geben einen Anhalt auf die interne Validität einer Studie. Die interne Validität einer Studie beschreibt die Wahrscheinlichkeit, inwieweit die Ergebnisse einer Studie die „wahren Effekte“ einer Intervention wiedergeben, also frei sind von Verzerrung (29). Systematische Fehler im Studiendesign können die Ergebnisse einer Studie sowie deren klinische Aussagekraft relevant verzerren. Je nach Fragestellung kann das angewendete Studiendesign einen Anhalt auf das Vorhandensein von Verzerrung geben. Im Rahmen dieser Übersichtsarbeit erfolgte die Evidenzeinstufung der Primärliteratur auf Grundlage der Evidenzklassifikation des G-BA (30).

Tabelle 1: Evidenzstufen des G-BA zur Klassifikation der Unterlagen zu diagnostischen Methoden

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

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Studienselektion erfolgte auf der Grundlage folgender Einschlusskriterien:

E1: Einschluss von Studien, welche den Nutzen der PET oder der PET/CT bei Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem Adenokarzinom des Pankreas untersuchen. Die Fallzahl soll mindestens 10 Patienten umfassen. Des Weiteren soll sich die untersuchte Fragestellung auf mindestens 80% der Studienpopulation beziehen.

E2: Verwendung einer Vollring-PET bzw. Vollring-PET/CT als Prüfdiagnostik. Es besteht keine Einschränkung auf bestimmte Tracer.

E3: Die Auswertung der Ergebnisse muss patientenbezogen erfolgen. Zur Beurteilung der diagnostischen Güte sollen Daten zu den Häufigkeiten der richtig-negativen (RN), richtig-positiven (RP), falsch-negativen (FN) oder falsch-positiven (FP) Testergebnisse sowie zur Sensitivität und Spezifität in der Studie ableitbar und in einer 4-Felder-Tafel darstellbar sein.

E4: Die Datenanalyse soll primär anhand von randomisierten-kontrollierten Studien erfolgen. Bei unzureichender Datenlage ist der Einschluss von prospektiv geplanten Querschnitts- und Kohortenstudien möglich.

E5: Die Auswertung der eingeschlossenen Studien soll keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation beinhalten.

E6: Die relevante Literatur ist als Vollpublikation verfügbar.

Ausgeschlossen wird Primärliteratur zu Tumorentitäten wie neuroendokrinen Tumoren des Pankreas, da sie sich hinsichtlich der Ätiologie, Pathogenese und Therapie vom duktalem Adenokarzinom unterscheiden.

2.4 Literaturrecherche

Auf Grundlage gemeinsamer Diskussion entwickelten das IQWiG und die externen Sachverständigen des IMEBI eine gemeinsame Suchstrategie und definierten die Suchbegriffe für die systematische Literaturrecherche. Die Suchstrategie ist im Anhangskapitel 9.1 abgebildet. Die Suche nach relevanter Literatur wird ohne Einschränkung auf die publizierte Sprache durchgeführt. Berücksichtigt wird jede Publikation von 1950 bis Februar 2010. Die Durchführung einer systematischen Literaturrecherche erfolgte durch Sachverständige des IQWiG in den medizinischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie der Cochrane Library. Zusätzlich führte die Autorin eine Handsuche in den Kongressbänden American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Association of Nuclear Medicine (EANM), European Cancer Organization (ECO), European Society of Medical Oncology (ESMO), American Association of Endocrine Surgeons (AAES), International Association of Endocrine Surgeons (IAES) und European Society of Endocrine Surgeon (ESES) durch. Hinzufügend erfolgte eine Literatursuche in den Registern:

- www.controlled-trials.com
- www.clinicaltrials.gov
- www.eotec.be

Die Handsuche potentieller Publikationen in Kongressbänden und Kongressregistern wurde für die Jahrgänge 2006 - 2010 durchgeführt.

2.5 Literatursauswahl

In einem ersten Schritt werden die durch die Literaturrecherche identifizierten Titel und Abstracts mit Hilfe eines Excel-Screening-Tools gesichtet und bewertet. Die Sichtung der potentiell relevanten Literatur erfolgte in doppelter und unabhängiger Durchführung durch Reviewer A⁴ und Reviewer B⁵. Diskrepante Ergebnisse in der Literaturbewertung werden durch gemeinsame Diskussion geklärt. Die Bewertung der Literatur wird auf Grundlage der definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt, wobei das Einschlusskriterium E3 erst mit Bestellung der Volltexte abschließend geklärt werden kann. Die gefundene Literatur wird in „potentiell relevant“ und „nicht relevant“ eingeteilt. Die als „potential relevant“ beurteilte Literatur wird anschließend als Vollpublikation bestellt. Ist eine eindeutige Zuordnung aufgrund der Titel und Zusammenfassungen nicht möglich, wird diese ebenfalls als Vollpublikation bestellt. In einem zweiten Schritt sichten und bewerten beide Reviewer unabhängig voneinander die relevanten Primärstudien. Nicht in Englisch verfasste ausländische Primärstudien, werden vorab ins Deutsche übersetzt. Der Ein- bzw. Ausschluss der gesichteten Primärstudien in die systematische Übersichtsarbeit erfolgt auf Grundlage der a priori definierten Kriterien.

2.6 Ergebnisdarstellung

Die Studiencharakteristika und Studieneffekte der eingeschlossenen Primärstudien werden unter Verwendung von standardisierten Extraktionsbögen von der Autorin dokumentiert und tabellarisch zusammengefasst. In der tabellarischen Darstellung der Studiencharakteristika werden Angaben zum Studiendesign, Studienziel, Patientenkollektiv, Prüf- und Vergleichsdiagnostik sowie zur Referenzdiagnostik extrahiert. Die Daten der berichteten Studieneffekte von Prüf- und Vergleichsdiagnostik werden einander gegenüber gestellt und zusammen mit dem verwendeten Referenzstandard tabellarisch aufgetragen. Primär erfolgt die Darstellung der diagnostischen Testgenauigkeit anhand von Studien, welche zwei oder mehr diagnostischen Strategien (Indextests) im gleichen Patientenkollektiv untersuchen. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass die vergleichende Darstellung weniger Verzerrungspotential durch Confounder wie Studiendesign und Patientencharakteristika mit Einfluss auf die diagnostische Testgenauigkeit bietet (31). Die Ergebnisse jeder eingeschlossenen Studie

⁴ Frau Dr. rer.nat. Christine Lautenschläger vom IMEBI

⁵ Doktorandin Christina Siggelkow

werden patientenbezogen anhand von Vierfeldertafeln dargestellt. In der Vierfeldertafel wird die Anzahl der richtig-negativen (RN), richtig-positiven (RP), falsch-negativen (FN) und falsch-positiven (FP) Testergebnisse sowie die Effektschätzer Sensitivität und Spezifität mit den dazu gehörenden 95%-Konfidenzintervallen aufgetragen. Die graphische Darstellung der Effektschätzer der eingeschlossenen Primärstudien sowie deren 95%-Konfidenzintervalle erfolgt in Forest Plots (32). Die Konstruktion der Forest Plots wurde mit Hilfe des Programmes “Rev Man 5“ durchgeführt, welches auf der Homepage der Cochrane Collaboration zur Verfügung gestellt wird (33).

Liegt eine Vergleichbarkeit der Primärstudien hinsichtlich des untersuchten Studienziels und Studiencharakteristik mit ausreichend Daten vor, wird innerhalb einer statistischen Meta-Analyse ein gepoolter Studieneffekt für Sensitivität und Spezifität mit 95% Konfidenzintervall angegeben. Zur Schätzung der gepoolten Effekte wird die SAS-Prozedur PROC GLIMMIX verwendet (34) (35). Diese Prozedur schätzt lineare gemischte Modelle für bivariate Random-Effekt-Metaanalysen. Mit Hilfe der Berechnung gepoolter bivariater Schätzer über gemischte lineare Modelle mit zufälligen Effekten kann eine Streuung der Studienergebnisse sowohl innerhalb der Studien aufgrund von unterschiedlich gewählten Trennwerten, als auch zwischen den Studien durch Unterschiede in der Patientencharakteristik, den technischen Details und in der Ausführung der Tests mit einbezogen werden.

Die extrahierten Daten aller eingeschlossenen Primärstudien werden an das IQWiG übermittelt. Eine unabhängige Überprüfung der extrahierten Daten erfolgt durch einen Sachverständigen des IQWiG. Diskrepanzen in den Bewertungen der Studienergebnisse werden im gemeinsamen Gespräch diskutiert und geklärt. Die abschließende Erstellung des Vorberichts zur PET und PET/CT beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas vom 24.06.2013 (28) erfolgte ohne Abstimmung mit den Auftragnehmern. Es wird verabredet, dass sowohl die Universität Halle als auch die Doktorandin das Anrecht auf eine eigenständige und von einem potentiellen Abschlussbericht des IQWiG abweichende Darstellung der Ergebnisse in der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit haben.

2.7 Qualitätsbewertung

2.7.1 Bewertung der internen Validität

Die methodische Qualität der in die systematische Übersichtsarbeit eingeschlossenen Primärstudien wird unter Verwendung eines standardisierten Instruments bewertet. Dieses Instrument wurde, in Anlehnung an die QUADAS-Kriterien, vom IQWiG (4) entwickelt und beinhaltet 16 Kriterien zur Bewertung der internen und externen Validität der Studien. Beim QUADAS-Instrument handelt es sich um eine evidenz-basierte Methode zur Einschätzung der Qualität von systematischen Übersichtsarbeiten sowie Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte (36).

Um zu beurteilen, welchen Einfluss systematische Fehler auf die Verzerrung der Studienergebnisse haben, wird die interne Validität anhand von 10 Prüfkriterien untersucht.

Tabelle 2: Bewertungsbogen der internen Validität von Primärstudien

im Anhangskapitel 9.2 veranschaulicht die Bewertung für die interne Validität mit allen 10 Qualitätskriterien. Jedes einzelne Qualitätskriterium wird mit „Ja“ = Kriterium erfüllt, „Nein“ = Kriterium nicht erfüllt oder „Unklar“ = das Kriterium kann nicht beurteilt werden, bewertet. Folgende Qualitätskriterien wurden für die Beurteilung des Verzerrungspotentials analysiert:

1. Der Referenztest bestätigt die An- oder Abwesenheit der Erkrankung (entspricht QUADAS Kriterium 3). Der Referenztest kann den wahren Gesundheitsstatus mit hoher Wahrscheinlichkeit bestätigen oder ausschließen. Im Rahmen einer Konsenssitzung beschließen die Sachverständigen des IQWiG und des IMEBI neben der Histologie eine Erfassung aller tumorrelevanten Ereignisse in einer Nachbeobachtungszeit von mindestens sechs Monaten als adäquaten Referenztest anzusehen.
2. Wird das Zeitintervall zwischen Prüfdiagnostik und Referenzdiagnostik adäquat gewählt, um eine Änderung des Krankheitsstatus auszuschließen (entspricht QUADAS Kriterium 4)? Mit diesem Kriterium soll untersucht werden, ob es durch ein zu lang gewähltes Zeitintervall zu einer Krankheitsprogression und damit zu einer Verzerrung der Testergebnisse kommen kann. Die Sachverständigen des IQWiG und des IMEBI einigen sich darauf, dass bei diagnostischen Querschnittsstudien mit PET bzw. PET/CT und Verifizierung durch Histologie die Zeitspanne adäquat ist, auch wenn detaillierte Angaben in den Studien fehlen.
3. Wird eine Interdependenz der Tests adäquat berücksichtigt? Besteht ein Einfluss der Prüfdiagnostik auf die Testgüte der Referenzdiagnostik oder umgekehrt? Mit diesem Kriterium wird evaluiert, ob z.B. die Verwendung von zwei unterschiedlichen PET-Tracern einen Einfluss auf die Anreicherung der Tracer im Gewebe hat.
4. Partielle Verifikation: Wird die gesamte Stichprobe oder eine Zufallsauswahl mit der Referenzdiagnostik untersucht (entspricht QUADAS Kriterium 5)?
5. Differentielle Verifikation: Wird bei allen Patienten das Zielkriterium mit dem gleichen Referenztest untersucht? Wird bei einem positiven Testergebnis ein genauerer Referenztest gewählt (entspricht QUADAS Kriterium 7)? Dieses Kriterium untersucht das Vorliegen verzerrter Testergebnisse, da Art und Durchführung des Referenztests von den Ergebnissen der Prüfdiagnostik beeinflusst werden kann. Wird z.B. bei PET-Positiven eine genauere bzw. invasivere Referenzdiagnostik gewählt (Histologie) und bei den PET-Negativen ein weniger exakter Referenztest (Nachbeobachtung) angewendet?
6. Ist die Prüfdiagnostik ein Teil des Referenzstandards (entspricht QUADAS Kriterium 7)? Dieses Qualitätskriterium untersucht das Vorliegen eines Incorporation Bias. Ein Incorporation Bias liegt vor, wenn Prüfdiagnostik und Referenzdiagnostik nicht unabhängig voneinander

durchgeführt werden. Wird die PET- Diagnostik als Verlaufsdiagnostik im Rahmen der Nachbeobachtung verwendet, könnte die Validität der PET überschätzt werden.

7. Erfolgte eine Verblindung bei der Interpretation der Testergebnisse von Prüf- und Referenzdiagnostik (entspricht QUADAS Kriterien 10 und 11)? Dieses Qualitätskriterium untersucht das Vorliegen eines Review Bias. Ein Diagnostic Review Bias liegt vor, wenn der Referenztest in Kenntnis der Testergebnisse der Prüfdiagnostik ausgewertet wird. Ein Test Review Bias besteht, wenn die Ergebnisse des Referenztests bei Interpretation der Prüfdiagnostik vorliegen. Da die Dokumentation innerhalb der Studien, ob eine Verblindung der Untersucher des Referenztests durchgeführt wurde, mangelhaft ist, beschließen die Sachverständigen des IQWiG und des IMEBI, dass eine Bewertung mit „Unklar“ = das Kriterium kann nicht beurteilt werden, in der Gesamtbewertung nur untergeordnet ins Gewicht fällt.
8. Werden Studienabbrüche berichtet? Haben fehlende Werte einen Einfluss auf das Verzerrungspotential der Studienergebnisse (entspricht QUADAS Kriterien 13 und 14)? Die Vermeidung eines Verlustbias setzt voraus, dass eine vollständige Beschreibung von Studienabbrüchen und fehlenden Werten berichtet wird. Häufig wird die Dokumentation des Patientenflusses nur unzureichend dokumentiert. Die Sachverständigen des IQWiG und des IMEBI einigen sich darauf, dass eine Bewertung mit „Unklar“ = das Kriterium kann nicht beurteilt werden, in der Gesamtbewertung nur untergeordnet ins Gewicht fällt.
9. Wird die Darstellung der Testergebnisse unabhängig von Optimalitätskriterien durchgeführt? Erfolgte die Festlegung der Trennwerte für einen diagnostischen Nachweis a priori oder in Kenntnis der Testergebnisse? Die Verwendung einer nachträglich definierten, optimalen Trennschwelle bei der Testinterpretation kann zu einer Überschätzung und damit zur Verzerrung der diagnostischen Testgüte führen. Die Sachverständigen des IQWiG und des IMEBI einigen sich darauf, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ein hohes Verzerrungspotential in der Gesamtbewertung der Studie zur Folge hat.
10. Gibt es weitere Einflussfaktoren, die das Verzerrungspotential beeinflussen? Dieses Kriterium evaluiert, ob ausreichende Informationen zur Studienpopulation, Ein- und Ausschlusskriterien, Krankheitsprävalenz, Krankheitsschwere und Selektionsprozess berichtet werden, um einem Spektrumbias vorzubeugen. Technologische Weiterentwicklung der Geräte, Unterschiede in der Testdurchführung oder die Verwendung unterschiedlicher Prüfgeräte können ebenfalls einen Einfluss auf die Testergebnisse haben und sollten adäquat berücksichtigt werden.

Auf Grundlage eines Projektmeetings zwischen den externen Sachverständigen des IMEBI und der Projektführung des IQWiG werden die Bewertungskriterien der internen Validität wie folgt festgelegt: Jede eingeschlossene Primärstudie wird mit dem Bewertungsbogen für die interne Validität beurteilt. Die abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials erfolgt in “Niedrig” oder “Hoch”.

Wenn mindestens zwei der zehn Qualitätskriterien mit „Unklar“ oder eines von zehn Qualitätskriterium mit „Nein“ bewertet wird, kann mit größerer Wahrscheinlichkeit von einer hohen Verzerrung der Studienergebnisse ausgegangen werden. Primärstudien mit einem hohen Verzerrungspotential werden nicht aus der systematischen Übersichtsarbeit ausgeschlossen (4). Vielmehr sollen die Variabilität der Studienvalidität und deren Einfluss auf die diagnostische Testgüte dargelegt werden und als Diskussionsgrundlage dienen (4).

2.7.2 Bewertung der externen Validität

Unter der externen Validität versteht man die Generalisierbarkeit oder die Verallgemeinbarkeit der Studienergebnisse auf die Routineversorgung (37).

Tabelle 3: Bewertungsbogen der externen Validität von Primärstudien im Anhangskapitel 9.2 veranschaulicht die Bewertung für die externen Validität.

Insgesamt wurden sechs Kriterien für die Erfassung der externen Validität untersucht:

1. Die Repräsentativität des Patientenspektrums: Für die Bewertung dieses Kriteriums waren Informationen aus den Studien zu Charakteristika wie Prävalenz und Schweregrad der Erkrankung, Alter und Geschlecht der Patienten, Selektionsprozess der Patienten sowie die Nennung der Einschluss- und Ausschlusskriterien relevant.
2. Die Übertragbarkeit von Prüfdiagnostik und Referenzstandard: Mit diesem Kriterium wurde untersucht, ob ausreichend Details zu der Anwendungsbeschreibung der Tests aus den Primärstudien entnommen werden konnten.
3. Der Entscheidungsprozess bei der Testinterpretation: Mit diesem Kriterium wurde untersucht, ob aus der Studie ausreichend Details zur Entscheidungsfindung der Untersucher extrahiert werden konnten. Wurde die Entscheidung durch einen Untersucher allein oder im Konsens mit anderen Untersuchern getroffen? Waren die Untersucher untereinander und hinsichtlich anderer diagnostischer Ergebnisse verblindet? Beruht der Entscheidungsprozess auf eine Verknüpfung von Entscheidungskriterien?
4. Die Übertragbarkeit der Hintergrundinformationen: Dieses Kriterium untersucht, ob den Untersuchern der diagnostischen Tests vergleichbare klinische Daten bei der Testinterpretation vorliegen, wie im Versorgungskontext. Erfolgt die Befundung der Testergebnisse in Kenntnis der patientenspezifischen Krankheitsanamnese und Komorbiditäten? Liegen Laboruntersuchungen und Zusatzdiagnostik vor oder werden die Untersucher hinsichtlich dieser Informationen verblindet?
5. Vergleichbare technologische Entwicklung: Dieses Qualitätskriterium evaluiert, ob die verwendeten diagnostischen Verfahren mit denen der Routineversorgung vergleichbar sind. Hat seit

der Durchführung der Studie eine Weiterentwicklung der verwendeten Technologien stattgefunden hinsichtlich bedeutender Kriterien wie Scannerdesign, Bildrekonstruktionsmethode und Auflösungsvermögen?

6. Vergleichbare Untersucherqualifikation: Mit diesem Kriterium soll festgestellt werden, ob die Expertise der Untersucher mit jenen in der Routineversorgung vergleichbar ist. Besonders bei nicht-vollautomatisierten Verfahren kann die Interpretation der Testergebnisse und somit die diagnostische Testgüte von den Fähigkeiten und der Erfahrung der Untersucher abhängen.

Die Beurteilung der Übertragbarkeit der Ergebnisse erfolgt auf Grundlage der sechs untersuchten Kriterien. Jedes einzelne Qualitätskriterium wird mit „Ja“ = Kriterium erfüllt, „Nein“ = Kriterium nicht erfüllt oder „Unklar“ = das Kriterium kann nicht beurteilt werden, bewertet. Erfolgt die Bewertung der einzelnen Kriterien mit „Ja“, oder „Unklar“, kann von einer Verallgemeinerung der Studienergebnisse auf die Routineversorgung ausgegangen werden. Die Beantwortung eines Kriteriums mit „Nein“ liefert Anhaltspunkte für eine eingeschränkte Übertragbarkeit. Das mehrmalige Beantworten der Untersuchungskriterien mit „Nein“ weist auf eine fehlende Übertragbarkeit der Studienergebnisse hin.

3. Ergebnisse

3.1 Literaturrecherche

Mit der a priori definierten Suchstrategie konnten insgesamt 1183 Treffer in den medizinischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie der Cochrane Library ermittelt werden. Die unabhängige Sichtung der Titel und Abstracts durch Reviewer A⁶ und Reviewer B⁷ führte zum Ausschluss von insgesamt 1042 Publikationen entsprechend den festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien. 141 potentiell relevante Literaturstellen konnten als Vollpublikationen bestellt werden, welche in doppelter und unabhängiger Durchführung durch beide Reviewer gesichtet und bewertet wurden. Nach Ausschluss von weiteren 106 Publikationen konnten 35 Primärstudien zur Untersuchung der diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas in die systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen werden. Aus jeder einzelnen Primärstudie wurden Daten zur Studiencharakteristik extrahiert, eine Bewertung der methodischen Qualität vorgenommen sowie die Studieneffekte in Vierfeldertafeln dargestellt.

Eine von Hand durchgeführte Suche in 7 internationalen Kongressbänden ergab 9 potentiell relevante Literaturstellen von insgesamt 323 Treffern. Davon fanden sich 3 potentiell relevante Abstracts im Kongressband der American Society of Clinical Oncology (ASCO), 1 potentiell relevanter Abstract

⁶ Dr.rer.nat.Christine Lautenschläger vom IMEBI

⁷ Doktorandin Christina Siggelkow

im Kongressband der European Cancer Organisation (ECO) und 5 potentiell relevante Publikationen im Kongressband der European Association of Nuclear Medicine (EANM). Die gefundenen Abstracts lagen nicht als Vollpublikation vor und konnten daher nicht in der Auswertung berücksichtigt werden. Im Rahmen der Literaturrecherche in internationalen Studienregistern konnten insgesamt 138 potentielle Treffer erzielt, jedoch keine weitere relevante Literatur identifiziert werden. Die eingeschlossenen Primärstudien wurden im Zeitraum zwischen 1993 und 2009 veröffentlicht. Abbildung 1 zeigt das Flussdiagramm zum Prozess der Studienselektion.

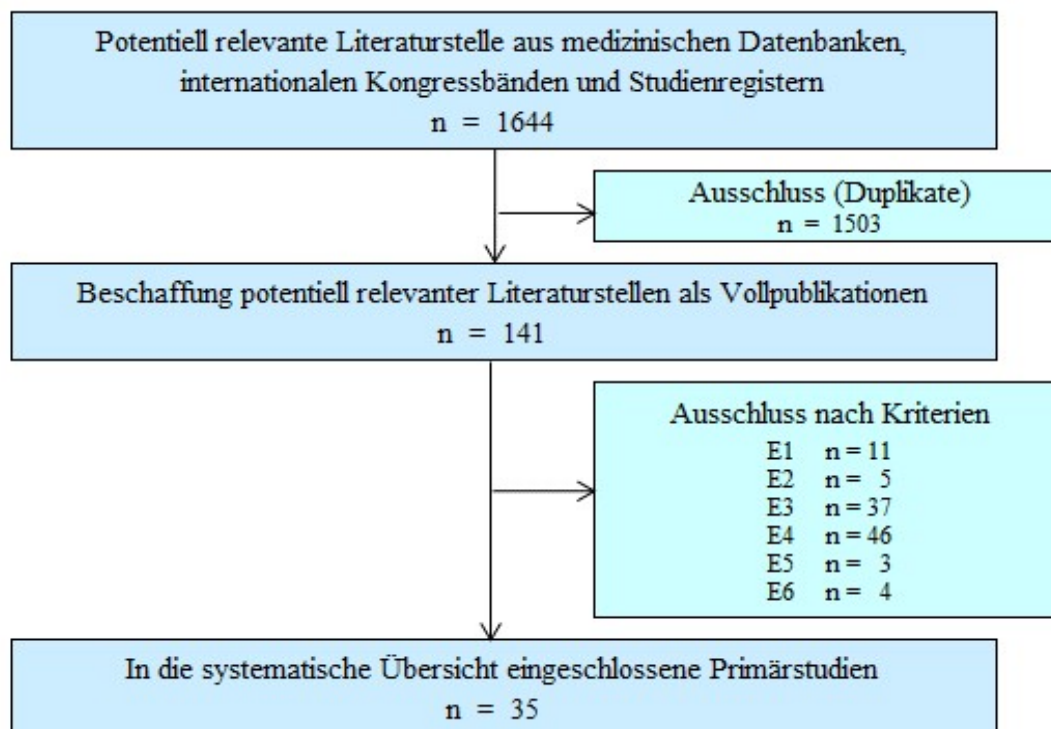


Abbildung 1: Flussdiagramm Literaturselektion

3.2 Untersuchte Studienziele

Bei allen 35 identifizierten Primärstudien handelt es sich um prospektiv geplante Querschnittsstudien mit oder ohne anschließender Nachbeobachtung. Sie entsprechen der Evidenzstufe II b in der Klassifikation der Studienvalidität diagnostischer Studien des G-BA (Tabelle 1).

Sämtliche 35 ermittelten Primärstudien evaluieren die diagnostische Güte der ^{18}F FDG-PET und der ^{18}F FDG-PET/CT in der Diagnostik des duktales Adenokarzinoms des Pankreas in der klinischen Beobachtungssituation. Primärliteratur mit Vorliegen eines prospektiv kontrolliert-randomisierten oder prospektiv kontrollierten Studiendesigns zur Bestimmung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT konnten nicht ermittelt werden.

Die diagnostische Testgenauigkeit der ^{18}F FDG-PET und der ^{18}F FDG-PET/CT in der Primärdiagnostik des duktales Adenokarzinoms des Pankreas untersuchen insgesamt 32 Studien, das Primärstaging analysieren 6 Studien und die Rezidivdiagnostik wird in 3 Studien evaluiert.

Von den 32 Primärstudien in der Primärdiagnostik liefern 15 Primärstudien Daten, ohne weitere vergleichende diagnostische Strategien anzuführen. Von diesen berichten insgesamt 3 Studien über Daten zur diagnostischen Testgüte der kombinierten PET/CT und 12 Studien zur konventionellen PET. In 2 Studien wird die diagnostische Güte der ¹⁸FDG-PET/CT mit der ¹⁸FDG-PET verglichen. Des Weiteren werden ¹⁸FDG-PET und ¹⁸FDG-PET/CT in 18 Studien anderen diagnostischen Verfahren gegenübergestellt. Es berichten 17 Studien zum Vergleich mit CT, 2 Studien zum Vergleich mit MRT/MRCP- bzw. MRT/MRCP/MRA-Diagnostik, 6 Studien zum Vergleich mit US, 3 Studien zum Vergleich mit EUS, 5 Studien zum Vergleich mit ERCP und eine Studie mit dem Tumormarker CA 19-9.

Daten zum Primärstaging konnten aus insgesamt 6 Studien extrahiert werden, davon untersuchten 4 Studien die diagnostische Testgenauigkeit der ¹⁸FDG-PET und ¹⁸FDG-PET/CT beim Staging von Lymphknotenmetastasen. In 3 von 4 Studien erfolgte kein Vergleich mit einem anderen diagnostischen Verfahren. Das Primärstaging von Lebermetastasen evaluierten 4 Studien, wobei 3 von 4 Studien ebenfalls keinen Vergleich mit anderen diagnostischen Verfahren liefern. 2 Studien untersuchten das Primärstaging von Fernmetastasen und vergleichen die Ergebnisse mit CT- und MRT-Diagnostik.

Aus insgesamt 3 der 35 identifizierten Studien konnten Daten zur Rezidivdiagnostik erhoben werden, von denen 2 Studien die Testgüte der ¹⁸FDG-PET/CT mit CT und eine Studie die ¹⁸FDG-PET/CT mit der ¹⁸FDG-PET verglichen. Eine weitere Studie berichtet über die Testgüte der ¹⁸FDG-PET im Vergleich mit CT bzw. MRT.

3.3 Charakteristika der Studienpopulation

Die 35 eingeschlossenen Studien umfassten insgesamt 2546 Patienten. Dabei waren minimal 14 bis maximal 211 Patienten in den einzelnen Primärstudien eingeschlossen. In 5 von 35 Studien fehlt eine Beschreibung zur Geschlechterverteilung. Aus 30 Primärstudien konnte das Geschlechterverhältnis von 1655 Patienten bestimmt werden, davon waren 1019 Männer (62%) und 636 Frauen (38%). Daten zur Altersverteilung der Studienpopulation waren nur unzureichend dokumentiert. Weiterhin differierte die Beschreibung der Altersangaben in den Studien. Neben Daten zum Median wurden auch arithmetisches Mittel und Spannweite in Jahren erfasst. Die Dokumentation von Nebendiagnosen und Schweregrad der Erkrankung beim eingeschlossenen Patientenkollektiv erfolgte nur in 6 von 35 Studien anhand von deskriptiven Tabellen mit Zuordnung der Krankheitsdiagnose entsprechend dem UICC Klassifikationssystem für Pankreaskarzinome.

Die Kriterien der Patientenselektion wurden nur unzureichend in der Primärliteratur beschrieben. Mehr als die Hälfte der Studien (18 von 35 Studien) berichteten keine Einschlussfaktoren in der Studienmethodik. Als Einschlusskriterien wurden das Vorliegen einer verdächtigen pankreatischen Raumforderung und/ oder veränderter Gallen- oder Pankreasgänge in der bildgebenden Diagnostik,

das Vorhandensein klinischer Symptome (z.B. Gewichtsverlust, abdominelle Schmerzen, Rückenschmerzen, Ikterus) sowie abnorme Laborparameter (erhöhte Tumormarker CEA und/oder CA 19-9) genannt.

Die Beschreibung der Ausschlusskriterien war ebenfalls insuffizient. Nur 16 von 35 Studien berichteten von Ausschlusskriterien. 5 von 16 Studien führten erhöhte Blutzuckerwerte der Patienten (zwischen 110-270mg/dl) als Ausschlusskriterium an, 4 Studien das Vorliegen einer akuten Pankreatitis (Labor mit erhöhten Werten der Serum-Amylase, klinische Symptomatik) oder steigende Entzündungszeichen (Labor, klinische Symptomatik). Insgesamt 3 Studien gaben die histologisch-verifizierte Diagnose des Pankreaskarzinoms und 2 Studien das Vorhandensein von Tumormetastasen als Ausschlussgrund an. Weitere Ausschlussgründe waren insuffiziente Referenzdiagnostik, Undurchführbarkeit der Prüf- oder Vergleichsdiagnostik, Lebenserwartung < 3 Monate, Schwangerschaft, Alter < 18 Lebensjahre und mentale Retardierung.

Insgesamt konnten aus 3 Studien Daten zu Subgruppenanalysen extrahiert werden. **Zimny 1997** untersuchte die diagnostische Güte der ^{18}F FDG-PET in der Primärdiagnostik des Pankreaskarzinoms bei normoglykämischen und hyperglykämischen Patienten, wobei sich der Autor auf Blutzuckerwerte des gebräuchlichen Referenzbereiches bezieht. **Diederichs 2000** vergleicht die Testgüte der ^{18}F FDG-PET bei Patienten mit normalen versus erhöhten Blutzuckerwerten (Blutzucker >130 mg/dl) sowie normalen versus erhöhten Entzündungswerten (CRP > 4mg/l). **Diederichs 1999** analysiert in einer Subgruppe den Einfluss von erhöhtem CRP auf die Testgüte der ^{18}F FDG-PET. Als Trennwert wird von den Autoren ein CRP-Wert > 10 mg/l angegeben.

Eine zusammenfassende Darstellung zum Design, Studienziel und Patientencharakteristik aller eingeschlossenen Primärstudien zeigt Tabelle 4: „Übersicht der eingeschlossenen Primärstudien: Design, Studienziel, Patientencharakteristik“ im Anhangskapitel 9.3.

3.4 Charakteristika der verwendeten Prüfdiagnostik und Referenzdiagnostik

Eine Übersicht aller verwendeten PET- und PET/CT-Geräte sowie der zugehörigen Referenzdiagnostik wird im Anhangskapitel 9.4 der Dissertation in

Tabelle 5: „Übersicht der eingeschlossenen Primärstudien: Indextest, Referenzdienst, Diagnose“ dargestellt.

Die Untersuchungszeiträume der eingesetzten PET- bzw. PET/CT-Geräte erstrecken sich von 1990 bis 2008. Über die Verwendung der PET berichten 28 der 35 eingeschlossenen Studien. Die Herstellertypen der Geräte variieren stark. Zudem mangelt es an detaillierten Beschreibungen des Scanner Designs, der Bildrekonstruktionsmethode sowie des Auflösungsvermögens der PET, so dass ein Vergleich der Geräte kaum möglich und deren Einfluss auf die diagnostische Testgenauigkeit nur schwer abschätzbar ist. Die integrierte Prüfdiagnostik PET/CT wurde vor allem ab dem Jahr 2001 angewen-

det und in 7 der 35 Studien evaluiert. Auch hier differieren die Herstellertypen der Geräte. Die Applikation des Tracers ^{18}F -FDG erfolgte in allen Studien, entweder in fixen Dosierungen oder gewichtsadaptiert. **Rasmussen 2004** untersuchte zusätzlich zum Tracer ^{18}F -FDG die diagnostische Güte der ^{11}C -Acetat-PET bei einem Patientenkollektiv von 20 Patienten. Ziel der Untersuchung war die Bestimmung der diagnostischen Testgüte beider Verfahren zur Unterscheidung zwischen chronischer Pankreatitis und des Adenokarzinoms des Pankreas. Aufgrund fehlender Daten war eine Konstruktion einer Vierfeldertafel und somit eine Auswertung der Effektschätzer für die ^{11}C -Acetat-PET nicht möglich.

Über das Vorliegen einer prädiagnostischen Nüchternheit der Patienten berichteten insgesamt 14 Studien. Die Dauer der Nüchternheit variierte zwischen 4-12 Stunden vor Beginn der PET- bzw. PET/CT-Diagnostik. Aus 21 Studien konnten Daten zu Blutzuckerbestimmungen und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus extrahiert werden. Innerhalb der Studien variieren die Grenzwerte des Blutzuckerspiegels sehr stark, so dass eine zusammenfassende Übersicht nicht möglich ist. Das Vorhandensein erhöhter Blutzuckerspiegel wurde in 4 Studien als Ausschlusskriterium dokumentiert. Als Grenzwerte zählten Blutzuckerwerte $> 110\text{mg/dl}$ (Lemke 2004), $> 200\text{mg/dl}$ (Nishiyama 2005), $> 250\text{ mg/dl}$ (Sendler 2000) und Blutzuckerwerte $> 270\text{ mg/dl}$ (Van Kouwen 2005). Die Auswertung der PET- bzw. PET/CT-Bilder erfolgte entweder visuell und/oder durch quantitative Berechnung der regionalen Radioaktivitätskonzentrationen. Die visuelle Bildinterpretation der PET wurde in 7 von 35 Studien angewendet. Dabei wurde eine fokale FDG-Anreicherung, vergleichend zum angrenzenden Gewebe oder zum Leberparenchym, als pathologisch gewertet.

Eine visuell-semiquantitative Bildanalyse wurde in insgesamt 28 Studien durchgeführt. Als semi-quantitativer Berechnungsindex für den FDG-Metabolismus ist hauptsächlich der Standard Uptake Value (SUV) in Gebrauch. Bedeutungsgleiche Bezeichnungen wie Differential Accumulation Value (DAR), Differential Uptake Ratio (DAR) und Standardized Uptake Ratio (SUR) werden in 6 Studien verwendet. Im Rahmen der semiquantitativen Auswertung verwenden 9 der 28 Studien einen festgelegten SUV-Wert als Trennwert für Malignität. Dieser variiert innerhalb der Studien zwischen $\text{SUV} > 2,1$ und $\text{SUV} > 4$. Eine retrospektiv-semiquantitative PET-Auswertung führten 6 von 9 Studien durch, indem sie den Trennwert für Malignität in Kenntnis der akquirierten Daten definierten. **Ho 1996**, **Imdahl 1999** und **Ruf 2006** berichten als einzige Studien von a priori festgelegten SUV-Trennwerten zur Bestimmung der diagnostischen Testgüte der PET. **Wang 2007** untersucht den Trennwert $\text{SUV} > 2,5$ als Entscheidungskriterium für einen pathologischen Befund. Jedoch kann aufgrund fehlender Berichterstattung nicht eindeutig geklärt werden, ob der Trennwert a priori oder retrospektiv gewählt wurde. **Delbeke 1999** untersucht die semiquantitativen Indices $\text{SUV} \geq 2,0$ und $\text{SUV} \geq 3,0$ als Trennwert für Malignität. In der Beschreibung bleibt unklar, ob die Trennwerte in Kenntnis der Daten festgelegt wurden.

Die Validierung der diagnostischen Testgenauigkeit der PET und PET/CT wurde mittels Referenzdiagnostik vorgenommen. Die Referenzdiagnostik variiert innerhalb der Studien. In 28 von 35 Studien ist der Referenztest mittels histologischer Untersuchung sowie klinischer bzw. klinisch-radiologischer Nachbeobachtung durchgeführt worden. In 7 Studien wurde die Diagnose ausnahmslos durch histologische und zytologische Analyse verifiziert. Die Gewinnung des Gewebematerials erfolgte histologisch nach operativer Resektion, durch Biopsie oder zytologisch nach Feinnadelaspiration oder Bürstenabstrich. Insgesamt 7 von 35 Studien berichten von zytologischer Materialgewinnung als Teil des Referenzstandards. Die Nachbeobachtungszeit wurde entweder klinisch oder klinisch-radiologisch durchgeführt. Oft fehlten detaillierte Beschreibungen zu den Verlaufskontrollen in der Nachbeobachtungszeit. Im Rahmen der klinisch-radiologischen Nachbeobachtung fanden verschiedene diagnostische Verfahren sowie die Bestimmung des Tumormarkers CA 19-9 Anwendung. In 2 Studien wurde die PET bzw. PET/CT als Teil der Referenzdiagnostik eingesetzt. Die Nachbeobachtungszeit schwankte innerhalb der Studien zwischen mindestens 6 Monaten und 3 Jahren.

3.5 Bewertung des Verzerrungspotentials

Jede der 35 eingeschlossenen Primärstudien wurde auf potentiell verzerrte Ergebnisse mittels eines standardisierten Bewertungsbogens untersucht. Abschließend wurden 32 Studien als hoch verzerrt eingestuft. Lediglich 3 Studien (**Friess 1995**, **Inokuma 1995**, **Kauhanen 2009**) konnten mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet werden. **Kauhanen 2009** nimmt dabei eine Sonderstellung ein. Die Ergebnisse der visuellen Bildanalyse der PET werden als gering verzerrt eingeschätzt. Jedoch resultieren die Testergebnisse der semiquantitativen Bildanalyse aus der Verwendung eines retrospektiv gewählten Trennwerts als Entscheidungskriterium für Malignität. Daher wird für die semiquantitative Testinterpretation ein hohes Verzerrungspotential abgeleitet.

Das gestapelte Balkendiagramm in Abbildung 2 veranschaulicht die Ergebnisse der untersuchten Qualitätskriterien für die Bewertung des Verzerrungspotentials aller eingeschlossenen Primärstudien. Die zugrunde liegenden Daten der Graphik stammen aus der Tabelle im Anhangskapitel 9.5. :

Tabelle 6: Bewertung der internen Validität der eingeschlossenen Primärstudien

Jedem Balken ist ein Qualitätskriterium zugeordnet.

Dabei zeigt die dunkelblaue Markierung die Bewertung mit „Ja“ = „Kriterium erfüllt“, die hellblaue Markierung mit „Nein“ = „Kriterium nicht erfüllt“ und die graue Markierung mit „Unklar“ = „das Kriterium kann nicht beurteilt werden“. Zusätzlich wird die Anzahl der Studien als absolute Zahl innerhalb des Balkens wiedergegeben.

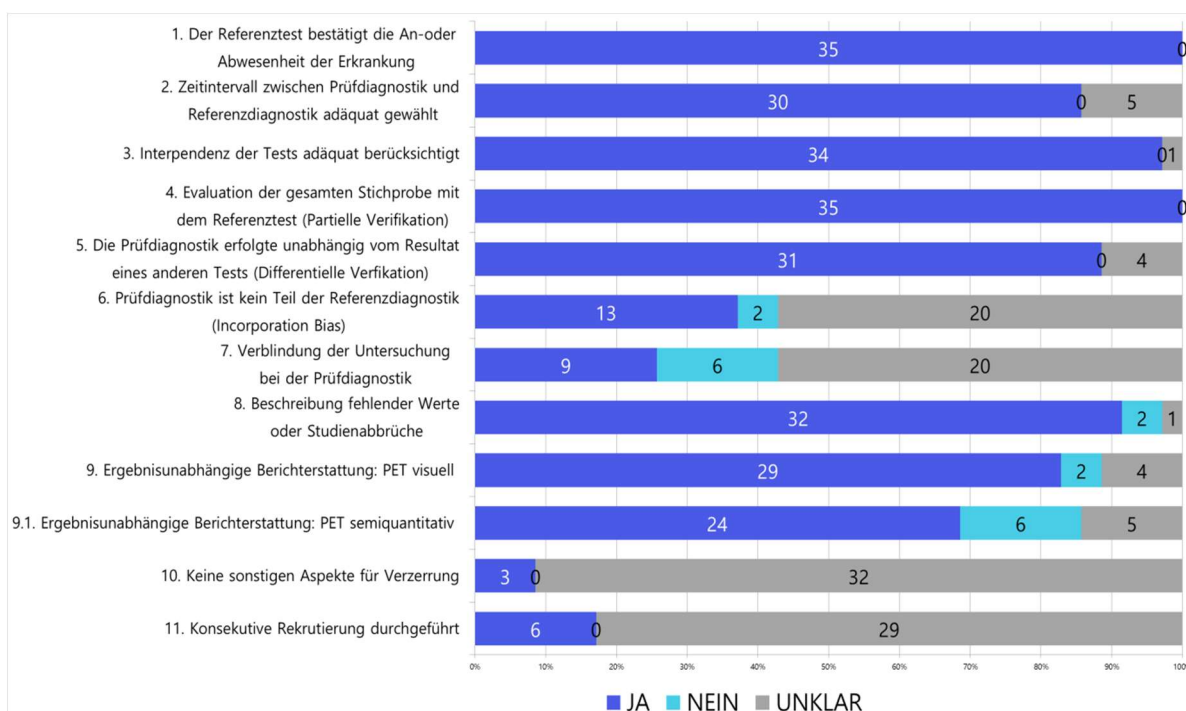


Abbildung 2: Qualitätskriterien interne Validität

Der Referenztests wurde in allen 35 Studien adäquat gewählt. Die Verifizierung der Testergebnisse erfolgte durch Histologie und/ oder anschließender Nachbeobachtungzeit. Das Zeitintervall zwischen Prüfdiagnostik und Referenzdiagnostik konnte in 30 von 35 Studien als adäquat beurteilt werden. 5 Studien machten keine Angaben zum Nachbeobachtungsintervall. Eine Interdependenz der Tests berücksichtigten 34 von 35 Studien. Eine unklare Interpendenz besteht bei **Rasmussen 2004**. Diese Studie untersuchte die diagnostische Güte der PET mittels zwei unterschiedlicher Tracer ^{18}F -FDG und ^{11}C -Acetat. Ein Einfluss des einen Tracers auf die Gewebsanreicherung des zweiten Tracers kann nicht eindeutig beurteilt werden. Das Vorliegen eines partiellen Verifikationsbias konnte in keiner der 35 Primärstudien identifiziert werden. Die Differentielle Verifikation untersucht, ob verzerrte Testergebnisse vorliegen, weil die Art und Durchführung des Referenztests von den Ergebnissen der Prüfdiagnostik beeinflusst wird. Aus 5 Studien konnte keine eindeutige Zuordnung erfolgen. Das Verhältnis der PET-Positiven und PET-Negativen zu der Anzahl der Patienten mit Histologie/ Nachbeobachtung lässt das Vorkommen eines Verifikationsbias vermuten, kann aber nicht mit Sicherheit attestiert werden. In 2 Studien wurde ein Incorporation Bias festgestellt. **Kitajima 2009** verwendete die PET/CT als Verlaufsdagnostik in der Nachbeobachtungszeit bei 14 von 45 Patienten. **Nishiyama 2005** nutzte verschiedene diagnostische Verfahren wie PET, CT und MRT in der klinisch-radiologischen Nachbeobachtung. Eine unzureichende Beschreibung der Nachbeobachtung lag in 20 Studien vor, so dass nur bei 13 Studien ein Incorporation Bias ausgeschlossen werden konnte. Beschreibungen zur Verblindung der Untersucher bei der Interpretation der Testergebnisse waren ungenügend. Nur 9 von 35 Studien erfüllen das Kriterium hinsichtlich der Verblindung der Prüf- und Vergleichsdiagnostik. Keine der Studien berichtet, ob die Interpretation des Referenztests

in Kenntnis der Ergebnisse der Prüfdiagnostik durchgeführt wurde. 6 Studien führten die Testinterpretation explizit ohne Verblindung aus. Die Berichterstattung von Studienabbrüchen war bis auf 3 Studien zufriedenstellend. **Stollfuss 1995** untersuchte die diagnostische Testgüte der FDG-PET und CT in der Primärdiagnostik des Pankreaskarzinoms. Die Auswertung der PET-Ergebnisse war vollständig, jedoch erfolgte die Auswertung der CT-Ergebnisse nur für 68 der 73 eingeschlossenen Patienten. Eine Begründung der fehlenden Werte wurde nicht beschrieben. **Tlostanova 2008** berichtet von 168 Patienten, die in die Untersuchung eingeschlossen wurden. Eine Auswertung der Testergebnisse erfolgte jedoch nur für 113 Patienten. **Diederichs 2000** evaluierte die diagnostische Güte der ¹⁸F-FDG-PET in der Primärdiagnostik und beim Primärstaging des Pankreaskarzinoms im Vergleich mit CT und ERCP. Die Auswertung erfolgte gruppenweise in Abhängigkeit vom Blutzucker- und CRP-Wert. Insgesamt 123 Patienten wurden der zweiten Gruppe zugeordnet, jedoch nicht vollständig für ERCP (n= 101), CT (n= 103) und PET (n= 122) ausgewertet. Keine der 3 Studien berücksichtigte fehlende Werte im Rahmen einer Intention-To-Treat Analyse. Die Testinterpretation der PET bzw. PET/CT erfolgte visuell und/ oder semiquantitativ. Im Rahmen der visuellen Testinterpretation der PET bzw. PET/CT berichten zwei Studien (**Lemke 2004, Nakamoto 2000**) von einer ergebnisgesteuerten retrospektiven Wahl der Trennwerte nach "optimaler Signifikanz". 4 weitere Studien lieferten keine eindeutigen Beschreibungen. Eine semiquantitative Bildanalyse führten 6 Studien (**Kauhanen 2009, Koyama 2001, Lemke 2004, Nakamoto 2000, Nishiyama 2005, Zimny 1997**) unter Verwendung einer optimalen Trennschwelle durch. Des Weiteren gab es zahlreiche Einflussfaktoren, die das Verzerrungspotential der Studien beeinflussen. Bis auf drei Studien (**Friess 1995, Inokuma 1995, Kauhanen 2009**) mangelte es an ausreichenden Informationen zur Studienpopulation, Ein- und Ausschlusskriterien, Krankheitsprävalenz, Krankheitsschwere und Selektionsprozess. Zusätzlich wurde in 6 Studien von der Verwendung unterschiedlicher Prüf- bzw. Vergleichsgeräte berichtet. Daten zum konsekutiven Einschluss der Studienpopulation liefern nur 6 Studien. Die restlichen 29 Studien machten keine Beschreibung zum Patienteneinschluss.

3.6 Bewertung der Übertragbarkeit der Studien

Das gestapelte Balkendiagramm in Abbildung 3 veranschaulicht die Ergebnisse der insgesamt sechs untersuchten Kriterien für die Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse aller eingeschlossenen Primärstudien. Die Daten beruhen auf den Ergebnissen des Bewertungsbogens für die externe Validität in folgender Tabelle im Anhangskapitel 9.6.:

Tabelle 7: Bewertung der externen Validität der eingeschlossenen Primärstudien

Jedem Balken im Diagramm ist ein Bewertungskriterium zugeordnet. Die dunkelblaue Markierung zeigt die Bewertung mit „Ja“, die hellblaue Markierung mit „Nein“ und die graue Markierung mit „Unklar“. Zusätzlich wird die Anzahl der Studien als absolute Zahl innerhalb des Balkens wieder-

gegeben. Insgesamt kann bei 28 Studien von einer Verallgemeinerung der Studienergebnisse ausgegangen werden. 5 Studien liefern Anhaltspunkte für eine eingeschränkte Übertragbarkeit. Die Auswertung zweier Studien weist auf eine fehlende Übertragbarkeit der Studienergebnisse hin.

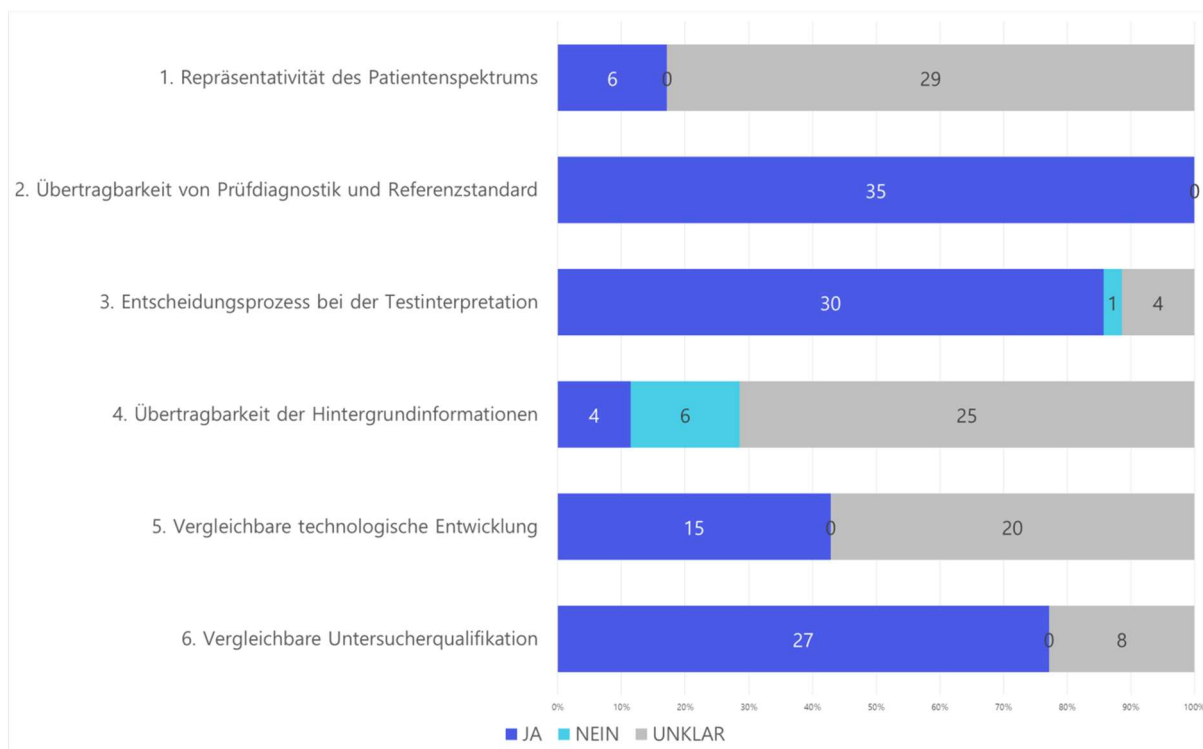


Abbildung 3: Qualitätskriterien externe Validität

Hinsichtlich der Repräsentativität des Patientenspektrums fehlen in 29 der 35 Studien detaillierte Informationen zu den Studiencharakteristika wie Prävalenz, Schweregrad der Erkrankung, Nebenerkrankungen, Alter und Geschlecht der Patienten oder die Nennung der Einschluss- und Ausschlusskriterien. Nur 6 Studien berichten über Nebendiagnosen und/oder dem Schweregrad der Erkrankung beim eingeschlossenen Patientenkollektiv. Die Übertragbarkeit der Prüf- und Referenzdiagnostik kann in allen Studien angenommen werden. Lediglich in 8 Studien fehlen ausreichende Details zu Geräten und Anwendung der Vergleichsdiagnostik. Ausreichend Details zur Entscheidungsfindung der Untersucher konnten aus 30 Studien extrahiert werden. **Tlostanova 2008** bewertete die Bilder der FDG-PET in Abhängigkeit der Testergebnisse der ¹¹C-Acetat-PET. Dieses Vorgehen findet in der Allgemeinversorgung keine Anwendung. 4 weitere Studien lieferten nur unzureichende Beschreibungen zum Entscheidungsprozess. Die Beschreibung der Verfügbarkeit von Hintergrundinformationen war unzureichend. In 25 Studien konnte dieses Kriterium nur mit „Unklar“ bewertet werden. Insgesamt 6 Studien berichten über das Vorliegen von Zusatzdiagnostik bei der Befundung der Testergebnisse der PET. Die Herstellertypen der Geräte variieren stark. Zudem mangelt es an detaillierten Beschreibungen des Scannerdesigns, der Bildrekonstruktionsmethode sowie des Auflösungsvermögens der PET, so dass eine Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit der Geräte auf die Routineversorgung nur schwer abschätzbar ist. Die integrierte Prüfdiagnostik PET/CT wurde vor allem

ab dem Jahr 2001 angewendet und in 7 der 35 Studien evaluiert. Die Dokumentation der klinischen Expertise der Untersucher erfolgte nur in 27 der 35 Studien. Von einer Vergleichbarkeit der Untersucherqualifikation mit jenem der Routineversorgung ist jedoch trotz der unzureichenden Studienbeschreibung auszugehen.

3.7 Effektschätzer der diagnostischen Parameter

Die Darstellung der diagnostischen Testgüteparameter Sensitivität und Spezifität mit den zugehörigen Konfidenzintervallen aller eingeschlossenen Primärstudien werden detailliert anhand von Vierfeldertafeln im Anhangskapitel 9.7 in

Tabelle 8: „Effektschätzerdarstellung der eingeschlossenen Primärstudien“ veranschaulicht.

Die Darstellung der untersuchten Zielgrößen erfolgt zunächst für die Primärdiagnostik, gefolgt von Primärstaging und Rezidivdiagnostik des duktales Adenokarzinoms des Pankreas.

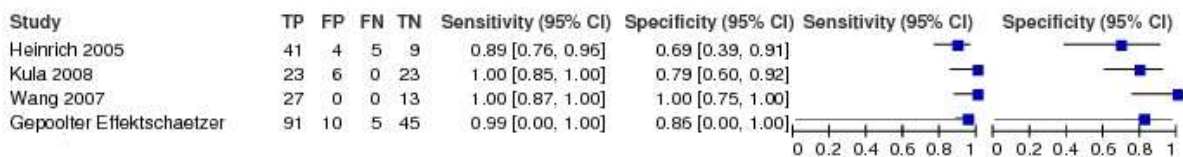
Für das untersuchte Studienziel Primärdiagnostik werden die Effektschätzer der PET und/oder PET/CT zunächst ohne Vergleichsdiagnostik in Forest Plots aufgetragen. Anschließend werden die Vergleiche der PET bzw. PET/CT mit zusätzlicher durchgeführter bildgebender Diagnostik aufgeführt. Die Ergebnisse einer retrospektiv-semiquantitativen Bildinterpretation werden getrennt von den Ergebnissen einer visuellen und prospektiv-semiquantitativen Bildanalyse dargestellt, da durch die Verwendung optimierter Trennwerte die wahren Ergebnisse stark verzerrt und die diagnostische Testgüte der PET bzw. PET/CT überschätzt werden können.

3.7.1 Diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT in der Primärdiagnostik ohne Vergleichsdiagnostik

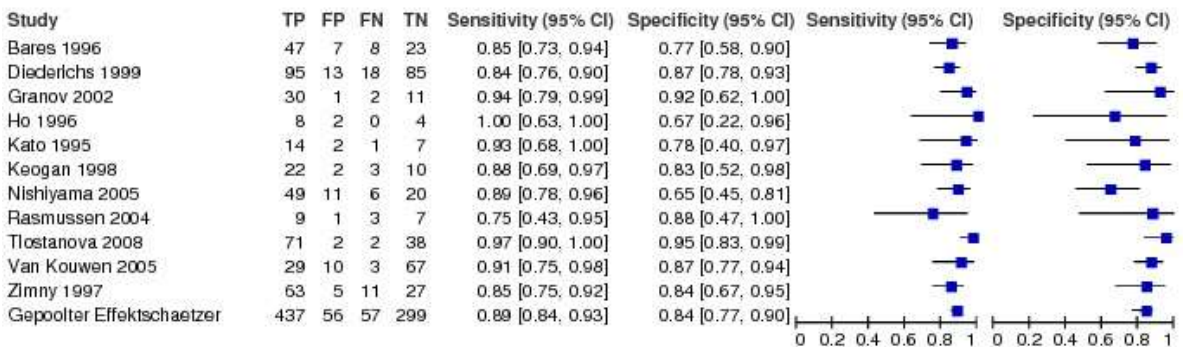
Insgesamt berichten 15 von 35 Primärstudien über diagnostische Testgüteparameter der ^{18}F -FDG-PET und PET/CT in der Primärdiagnostik, ohne weitere vergleichende diagnostische Strategien anzuführen. Von diesen 15 Primärstudien berichten 3 Studien über Daten zur diagnostischen Testgüte der kombinierten PET/CT und 12 Studien zur konventionellen PET.

Die in den Forest-Plots aufgetragenen diagnostischen Testgüteparameter beruhen auf visuelle oder prospektiv-semiquantitativ festgelegte Trennwerte in der Bildanalyse. Neben diesen berichteten **Nishiyama 2005** und **Zimny 1997** von Testergebnissen auf der Grundlage eines retrospektiv-semiquantitativ gewählten Trennwerts für Malignität. Diese Ergebnisse werden nicht im Forest-Plot aufgeführt, jedoch in der Effektschätzerdarstellung aller eingeschlossenen Primärstudien in Tabelle 8 berücksichtigt. Die Ergebnisse von **Nakamoto 2000** basieren ausschliesslich auf semiquantitativ-retrospektiv gewählte Trennwerte in der Bildanalyse und werden nicht im Forest-Plot aufgeführt.

FDG-PET/CT ohne direkten Vergleich



FDG-PET ohne direkten Vergleich



Der gepoolte Schätzer für die Sensitivität der PET/CT liegt bei 99% [0%, 100%] und für die FDG-PET bei 89% [84%, 93%]. Der gepoolte Schätzer für die Spezifität der PET/CT liegt bei 86% [0%, 100%] und für die FDG-PET bei 84% [77%, 90%]. Aufgrund der geringen Anzahl an relevanten Primärstudien für die PET/CT mit kleinen Patientenzahlen liegen den gepoolten Effektschätzern Sensitivität und Spezifität große Konfidenzintervalle mit geringer Präzision zu Grunde.

Im Folgenden werden die zu Grunde liegenden Primärstudien näher charakterisiert. **Heinrich 2005** berichtet über eine prospektive Studie bei 59 Patienten mit Verdacht auf ein Pankreas malignom. Sie untersuchten die diagnostische Güte der PET/CT in der Primärdiagnostik und der Detektion von Fernmetastasen. Die Bestätigung der Ergebnisse erfolgte durch Histologie und einer Nachbeobachtung von 6-18 Monaten. Die Bildanalyse wurde visuell durch simultane Beurteilung der PET-, CT- und PET/CT-Bilder durch mindestens zwei Nuklearmediziner und Radiologen durchgeführt. Über das Vorliegen klinischer Daten während der Bildbeurteilung konnte keine Informationen in den Studien ermittelt werden. **Kula 2008** bestimmte ebenfalls die Testgüte der PET/CT. Insgesamt 52 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, bei denen die konventionelle Bildgebung eine verdächtige Pankreasläsion zeigte. Als Referenztest dienten die histopathologische Untersuchung operativer Resektate oder Biopsien sowie eine Nachbeobachtung von 14-31 Monaten. Die Interpretation der PET/CT Befunde erfolgte visuell. Informationen zur Verblindung oder dem Vorliegen klinischer Daten bei der Befundung fehlten. **Wang 2007** untersuchte die Testgüte der PET/CT in der Differenzierung zwischen entzündlicher Pankreasläsion und Pankreaskarzinom bei 40 Patienten. Die Bestätigung der Testergebnisse erfolgte entweder durch Histopathologie nach operativer Resektion bzw. Biopsie oder einer klinischen Nachbeobachtung ≥ 12 Monate. Die Interpretation der Bilder wurde visuell und semiquantitativ durch zwei erfahrene Kliniker durchgeführt. In der semiquantitativen Analyse diente der SUV max. $> 2,5$ als Entscheidungskriterium für einen pathologischen Befund.

Aufgrund fehlender Berichterstattung kann nicht eindeutig geklärt werden, ob der Trennwert a priori oder retrospektiv gewählt wurde. Im Forest Plot werden daher nur die Ergebnisse der visuellen Test-ergebnisse dargestellt.

Eine Zusammenfassung der Studien mit retrospektiv-semiquantitativen Trennwerten zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9: Effektschätzer PET ohne Vergleich für retrospektiv-semiquantitative Trennwerte

Studie	Indextest	Beurteilung	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [95 % - KI]	Spezifität [95 % - KI]
Nakamoto 2000	FDG-PET SUV 1h	Semiquantitativ, retrospektiver Trennwert SUV ≥ 2.8	26	1	5	15	0.96 [0.81, 0.99]	0.75 [0.51, 0.91]
	FDG-PET SUV 2	Semiquantitativ, retrospektiver Trennwert SUV ≥ 2.3	27	0	5	15	1.00 [0.87, 1.00]	0.75 [0.51, 0.91]
	FDG-PET SUV 2 h	Semiquantitativ, retrospektiver Trennwert SUV ≥ 2.3 , sowie RI ^u mit Cut-Off -15	27	0	4	16	1.00 [0.87, 1.00]	0.80 [0.56, 0.94]
Nishiyama 2005	PET SUV 1h	Semiquantitativ, retrospektiver Trennwert SUV >3.5	49	6	9	22	0.89 [0.78, 0.96]	0.71 [0.52, 0.86]
	PET SUV 2h	Semiquantitativ, retrospektiver Trennwert SUV >3.5	51	4	9	22	0.93 [0.82, 0.98]	0.71 [0.52, 0.86]
Zimny 1997	FDG-PET	Semiquantitativ, retrospektiver Trennwert SUV > 2.9	66	8	15	17	0.89 [0.80, 0.95]	0.53 [0.34, 0.71]
	FDG-PET Euglykämie	Semiquantitativ, retrospektiver Trennwert SUV $> 2,9$	43	4	12	13	0.91 [0.80, 0.98]	0.52 [0.31, 0.72]
	FDG-PET Hyperglykämie	Semiquantitativ, retrospektiver Trennwert SUV $> 3,1$	23	4	2	5	0.85 [0.66, 0.96]	0.71 [0.29, 0.96]

Nakamoto 2000 untersuchte den Nutzen der verzögerten PET-Bildgebung zur Unterscheidung von benignen und malignen Pankreasläsionen bei 47 Patienten mit vermutetem Pankreaskarzinom. Die erste PET-Bildgebung erfolgte 1 Stunde nach FDG-Injektion, die verzögerte Bildgebung nach 2 Stunden. Als Referenzstandard dienten Histologie und eine Nachbeobachtung von unbekannter Dauer. Die Ergebnisse der Bildanalyse basieren jedoch ausschliesslich auf semiquantitativ-retrospektive Daten. **Nishiyama 2005** untersuchte ebenfalls den diagnostischen Nutzen einer verzögerten PET-Bildgebung bei insgesamt 86 Patienten mit Verdacht auf ein Pankreaskarzinom. Die verzögerten PET-Aufnahmen wurden 1h und 2h nach FDG-Tracerapplikation durchgeführt. Die Ergebnisse wurden entweder mit Hilfe der Histologie bzw. Zytologie oder einer Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten verifiziert. Zwei erfahrene Nuklearmediziner führten die visuelle und semiquantitative Bildanalyse in Kenntnis der CT- und MRT-Bilder durch. Der retrospektiv gewählte Trennwert SUV $> 3,5$ zählte als Entscheidungskriterium für einen pathologischen Befund. Eine Verblindung erfolgte nur gegenüber klinischer Daten der Patienten. **Zimny 1997** untersuchte die diagnostische

Güte der PET in der Differenzierung von gut- und bösartigen Pankreasläsionen anhand von 122 Patienten. Referenzstandard waren Histologie und eine Nachbeobachtung von mindestens 12 Monaten. Die Bildanalyse erfolgte visuell und semiquantitativ. Im Rahmen der semiquantitativen Bildanalyse verwendeten die Autoren den Trennwert $SUV \geq 2,9$ als Malignitätskriterium bei der Auswertung aller Patienten sowie in einer Subgruppe von normoglykämischen Patienten. Des Weiteren untersuchten die Autoren den Trennwert $SUV \geq 3,1$ in einer Subgruppe von hyperglykämischen Patienten.

3.7.2 Diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT in der Primärdiagnostik mit Vergleichsdiagnostik

Insgesamt berichten 18 Studien zum Vergleich der ^{18}F -FDG-PET bzw. ^{18}F -FDG PET/CT mit einer konventionellen diagnostischen Strategie in der Primärdiagnostik des duktales Adenokarzinoms des Pankreas. In allen Studien wurde die PET bzw. PET/CT mit dem Tracer ^{18}F -FDG durchgeführt. Vergleichend dargestellt werden PET/CT mit PET in 2 Studien, PET und PET/CT mit CT in 16 Studien, PET und PET/CT mit abdominellem Ultraschall in 6 Studien, PET und PET/CT mit Endosonographie in 3 Studien, PET und PET/CT mit ERCP in 5 Studien, PET und PET/CT mit MRT/ MRCP/ MRA in 2 Studien sowie PET mit dem Tumormarker CA 19-9 in einer Studie.

PET /CT im Vergleich zu PET

Daten zum Vergleich der PET/CT mit PET konnten lediglich aus 2 Studien extrahiert werden.

Lemke 2004 führten eine prospektive Studie durch, in der 104 Patienten mit verdächtiger Läsion des Pankreas eingeschlossen wurden. Ziel der Untersuchung war die Bewertung der diagnostischen Güte in der Diagnostik des Primärkarzinoms sowie der Detektion von Lymphknotenmetastasen. Alle Patienten erhielten eine CT- und PET- Untersuchung. Die Daten für die PET/CT wurden nachträglich durch Bildfusion aus getrennter PET und CT Diagnostik ermittelt. Da eine Bildfusion beider Verfahren für 4 Personen technisch nicht möglich war, erfolgte die Ergebnisauswertung für 100 Patienten. Die Verifizierung der Ergebnisse erfolgte durch histologische Aufarbeitung von Operationspräparaten, FNA-Biopsie und einer Nachbeobachtung von mindestens 12 Monaten. Beschreibungen zur Verblindung fehlten. Als Malignitätskriterium in der Bildanalyse wurde ein retrospektiver Trennwert $SUV > 3,5$ gewählt, aufgrund dessen die ermittelten Testgüteparameter potentiell verzerrt und nicht im Forest-Plot dargestellt werden. Die Punktschätzer der Sensitivität liegen für die PET/CT bei 89% (zugehörige Spezifität 64%) und für die PET bei 84% (zugehörige Spezifität 61%).

Casneuf 2007 berichtete als einzige Studie über Daten zur intergrierten PET/CT im direkten Vergleich zur PET in der Primärdiagnostik. In der Studie wurden insgesamt 46 Patienten mit Verdacht auf ein Pankreaskarzinom eingeschlossen. Die Verifizierung der Testergebnisse erfolgte mittels Histologie und klinischer Nachbeobachtung. Die visuelle Beurteilung der PET/CT-, PET- und CT-Bilder wurde in 2 Schritten durchgeführt: zunächst eine unabhängige und verblindete Beurteilung

der PET- und CT-Bilder von jeweils einem Nuklearmediziner und einem Radiologen; nach ≥ 8 Wochen gemeinsame Beurteilung der PET/CT-Bilder in Kenntnis klinischer Daten. Die Entscheidung wurde abschließend im Konsens durch die Untersucher getroffen. Die Punktschätzer der Sensitivität liegen für die PET/CT bei 92% (zugehörige Spezifität 90%) und für die PET bei 79% (zugehörige Spezifität 90%).

PET /CT bzw. PET im Vergleich zu CT

Der direkte Vergleich zwischen PET/CT bzw. PET und CT wurde in insgesamt 16 Studien untersucht. 2 von 16 Studien verglichen die PET/CT mit der CT (**Casneuf 2007**, **Kauhanen 2009**). 14 von 16 Studien berichteten zum Vergleich zwischen PET und CT.

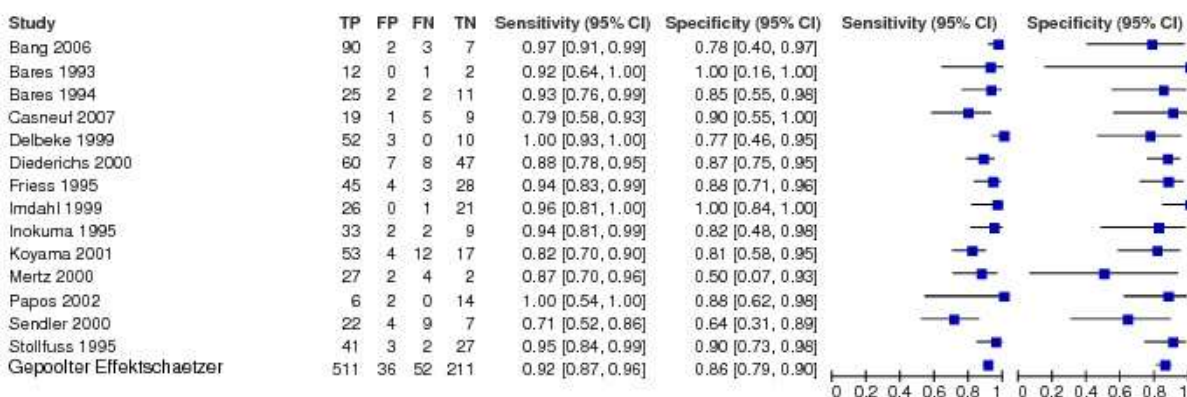
Die von **Lemke 2004** publizierten Testergebnisse für PET/CT und PET werden nicht im Forest-Plot dargestellt, da diese auf retrospektiv-semiquantitative Trennwerte in der Bildanalyse basieren. **Kauhanen 2009** und **Koyama 2001** führten sowohl eine visuelle als auch semiquantitative Bildanalyse der PET durch. Die Daten der semiquantitativen Bildanalyse beruhen jedoch auf retrospektiv gewählte Trennwerte als Entscheidungskriterium für Malignität. Deshalb werden für diese Studien nur die Testergebnisse auf Basis der visuellen Bildinterpretation im Forest-Plot wiedergegeben.

Die Punktschätzer der Sensitivitäten liegen für die PET/CT mit prospektivem Trennwert zwischen 92% (zugehörige Spezifität 90%) und 85% (zugehörige Spezifität 94%). Eine vergleichbar hohe Sensitivität konnte für die PET im Rahmen einer bivariaten Meta-Analyse festgestellt werden. Die gepoolte Sensitivität der PET liegt bei 92% [87%, 96%] und für die CT bei 84% [76%, 89%]. Bezüglich der Spezifität liegen die Punktschätzer für die PET/CT zwischen 90% (zugehörige Sensitivität 92%) und 94% (zugehörige Sensitivität 85%). Die gepoolte Spezifität der PET liegt etwas niedriger bei 86% [79%, 90%], die der CT bei 62% [52%, 71%]. Diese Ergebnisse basieren allerdings auf Primärstudien mit überwiegend hohem Verzerrungspotential. Zusammenfassend ist daher keine eindeutige Bewertung der diagnostischen Testgenauigkeit der PET/CT bzw. PET im Vergleich zur CT in der Primärdiagnostik des duktaalen Adenokarzinoms des Pankreas möglich.

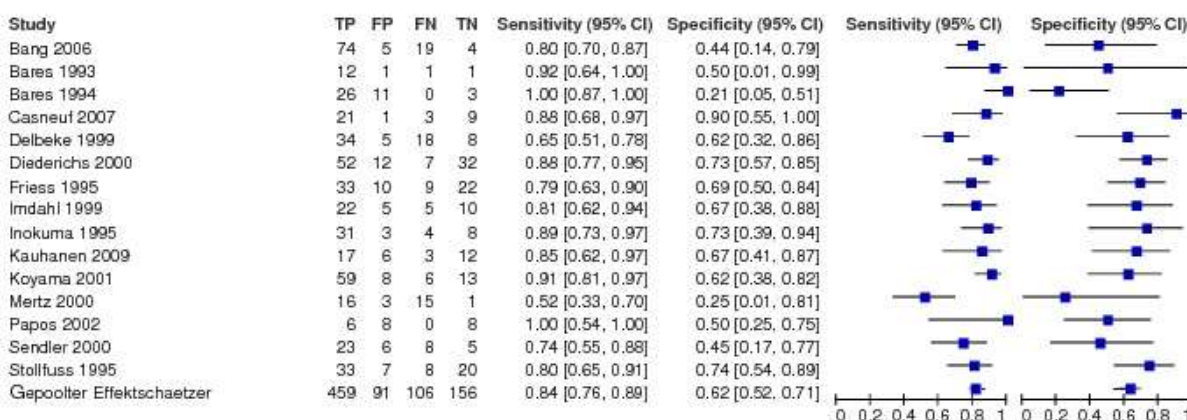
FDG-PET/CT



FDG- PET



CT



PET /CT bzw. PET im Vergleich zum abdominellen Ultraschall

Insgesamt 6 Studien verglichen die PET bzw. PET/CT mit dem abdominellen Ultraschall (US). Als einzige der sechs Studien evaluierte **Schick 2008** die diagnostische Güte der PET/CT bei der Untersuchung von unklaren soliden Läsionen des Pankreas vergleichend zu US, EUS und ERCP anhand von 46 Patienten. Als Referenzstandard diente entweder die histologische Beurteilung nach operativer Resektion, FNA bzw. Bürstenzytologie oder eine klinische Nachbeobachtung von mindestens 12 Monaten. Jeweils ein erfahrener Nuklearmediziner und Radiologe führten die Bildanalyse in Kenntnis der klinischen Daten und verblindet gegenüber anderer Untersuchungsbefunde durch.

Der Vergleich der gepoolten Effektschätzer zwischen PET und abdominellem US zeigt eine höhere Sensitivität und Spezifität zugunsten der PET. Jedoch basieren diese Ergebnisse auf eine geringe Anzahl von Primärstudien mit jeweils kleinen Patientenkollektiven zwischen 15 bis 46 Patienten. Den Effektschätzern Sensitivität und Spezifität liegen teilweise große Konfidenzintervalle mit geringer Präzision zu Grunde. Mit Ausnahme von **Inokuma 1995** handelt es sich um Primärstudien von geringer methodischer Qualität. Zusammenfassend ist daher keine belastbare Gesamtaussage für den Vergleich PET bzw. PET/CT und US möglich.

FDG-PET/CT

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Schick 2008	24	5	3	14	0.89 [0.71, 0.98]	0.74 [0.49, 0.91]		

FDG-PET

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bares 1993	12	0	1	2	0.92 [0.64, 1.00]	1.00 [0.16, 1.00]		
Bares 1994	25	2	2	11	0.93 [0.76, 0.99]	0.85 [0.55, 0.98]		
Inokuma 1995	33	2	2	9	0.94 [0.81, 0.99]	0.82 [0.48, 0.98]		
Papos 2002	6	2	0	14	1.00 [0.54, 1.00]	0.88 [0.62, 0.98]		
Sandler 2000	22	4	9	7	0.71 [0.52, 0.86]	0.64 [0.31, 0.89]		
Gepoolter Effektschaetzer	98	10	14	43	0.91 [0.65, 0.98]	0.82 [0.54, 0.95]		

Ultraschall

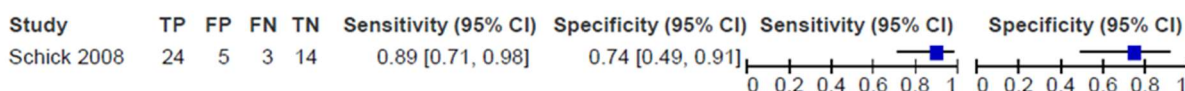
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bares 1993	11	1	2	1	0.85 [0.55, 0.98]	0.50 [0.01, 0.99]		
Bares 1994	18	9	6	4	0.75 [0.53, 0.90]	0.31 [0.09, 0.61]		
Inokuma 1995	31	6	4	5	0.89 [0.73, 0.97]	0.45 [0.17, 0.77]		
Papos 2002	6	8	0	7	1.00 [0.54, 1.00]	0.47 [0.21, 0.73]		
Schick 2008	21	3	5	16	0.81 [0.61, 0.93]	0.84 [0.60, 0.97]		
Sandler 2000	18	5	14	5	0.56 [0.38, 0.74]	0.50 [0.19, 0.81]		
Gepoolter Effektschaetzer	105	32	31	38	0.80 [0.60, 0.91]	0.53 [0.29, 0.76]		

PET/CT bzw. PET im Vergleich zu Endosonographie

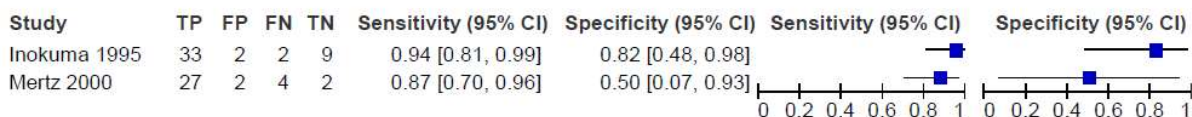
Lediglich 3 Studien berichteten zum Vergleich der PET bzw. PET/CT mit der Endosonographie (EUS). **Schick 2008** verglich als einzige Studie die PET/CT mit der EUS. **Inokuma 1995** untersuchte die diagnostische Güte der FDG-PET in der Detektion von primären Pankreastumoren vergleichend zur CT, US und EUS anhand von 46 Patienten. Histopathologie nach operativer Resektion und klinische Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten dienten als Referenz. Drei unabhängige Nuklearmediziner interpretierten die PET-Bilder visuell und semiquantitativ. Eine Verblindung der Untersucher gegenüber anderer Untersuchungsbefunde wurde durchgeführt. **Mertz 2000** bestimmte die diagnostische Güte der PET, CT und EUS sowohl in der Primärdiagnostik als auch beim Staging des Adenokarzinom des Pankreas. Insgesamt wurden 36 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen. Als Referenztest dienten Histologie nach operativer Resektion, FNA-Zytologie und klinisch-radiologische Nachbeobachtung. Ein erfahrener Nuklearmediziner befundete die PET-Bilder in Kenntnis der klinischen Daten und der CT-Ergebnisse. Ein vorab festgelegter Trennwert diente als Entscheidungshilfe in der semiquantitativen Bildanalyse.

Aufgrund der geringen Anzahl an relevanten Primärstudien mit kleinen Patientenzahlen liegen den Effektschätzern Sensitivität und Spezifität teilweise große Konfidenzintervalle mit geringer Präzision zu Grunde. Den Studien **Mertz 2000** und **Schick 2008** wurde weiterhin ein hohes Verzerrungspotential in der methodischen Qualitätsbewertung attestiert. Eine abschließende Einschätzung zur diagnostischen Testgenauigkeit der EUS im Vergleich zur PET bzw. PET/CT ist nicht möglich.

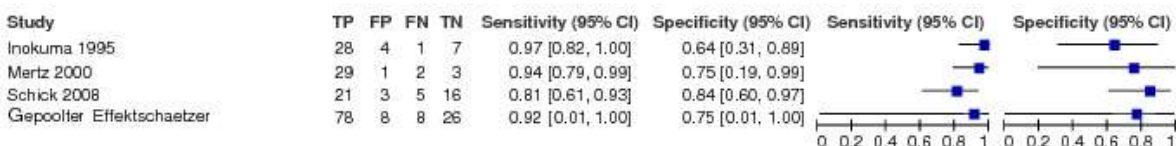
FDG-PET/CT



FDG-PET



Endosonographie



PET/CT bzw. PET im Vergleich zu ERCP

Insgesamt verglichen 5 Studien die PET bzw. PET/CT mit der ERCP. Von diesen Studien untersuchte **Schick 2008** als einzige die Testgüte der PET/CT mit der ERCP. **Bares 1993** bestimmte die diagnostische Güte der ¹⁸F-FDG-PET in der Differentialdiagnostik benigner und maligner Pankreasläsionen vergleichend zu CT, US und ERCP anhand eines sehr kleinen Patientenkollektivs von nur 15 Personen. Als Referenz diente die Histopathologie nach operativer Resektion. Es wurde eine visuelle und semiquantitative Analyse der PET-Bilder durchgeführt. Angaben zu Anzahl und Expertise der Untersucher, Verblindung und dem Vorliegen klinischer Daten bei der Bildinterpretation wurden nicht berichtet. **Diederichs 2000** evaluierte die diagnostische Güte der ¹⁸F-FDG-PET in der Primärdiagnostik und beim Primärstaging des Pankreaskarzinoms im Vergleich zu CT und ERCP. Neben klinischer Nachbeobachtung erfolgte die Verifizierung der Testergebnisse mittels Histopathologie nach operativer Resektion oder Biopsie. Drei Untersucher führten eine visuelle und semiquantitative PET-Analyse durch. Diskordante Befunde wurden durch Konsensusbildung entschieden. Das Vorliegen klinischer Daten ist unbekannt. Die Auswertung der Testergebnisse erfolgte in Abhängigkeit von Blutzucker- und CRP-Werten. Aus der Studie konnten Testergebnisse für eine Subgruppe mit normwertigen Blutzucker- und CRP-Werten extrahiert werden (BZ < 130mg/dl, CRP < 3mg/dl). **Imdahl 1999** beurteilte die Testgenauigkeit der FDG-PET in der Detektion von primären Pankreastumoren anhand von 48 Patienten. Als Referenz dienten histologische und zytologische Gewebsuntersuchungen. Die Befundung der PET-Bilder erfolgte verblindet durch zwei unabhängige Untersucher ohne Kenntnis der klinischen Daten. Ein vorab festgelegter Trennwert diente als Entscheidungshilfe in der semiquantitativen Bildanalyse. **Papos 2002** verglich die Testgenauigkeit der ¹⁸F-FDG-PET in der Primärdiagnostik des Pankreaskarzinoms mit CT, US, ERCP und dem Tumormarker CA-19-9. Das Patientenkollektiv umfasste 22 Patienten. Die Verifizierung der Testergebnisse erfolgte durch

Histologie und klinischer Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten. Drei klinische Experten führten die Bildanalyse unverblindet in Kenntnis der CT- und/ oder US-Bilder durch.

Die in der Meta-Analyse berechneten gepoolten Effektschätzer für PET und ERCP zeigen vergleichbar hohe Sensitivitäten (92% vs. 90%) und Spezifitäten (92% vs. 88%). Allerdings liegen diesen Ergebnissen lediglich 5 Primärstudien mit kleinen Patientenkollektiven zwischen 15 bis 101 Patienten zu Grunde. Allen Studien wurde ein hohes Verzerrungspotential in der methodischen Qualitätsbewertung attestiert. Eine eindeutige Bewertung der diagnostischen Testgenauigkeit der PET bzw. PET/CT vergleichend zur ERCP in der Primärdiagnostik des duktales Adenokarzinom des Pankreas ist daher nicht möglich.

FDG-PET/CT

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Schick 2008	24	5	3	14	0.89 [0.71, 0.98]	0.74 [0.49, 0.91]		

FDG- PET

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bares 1993	12	0	1	2	0.92 [0.64, 1.00]	1.00 [0.16, 1.00]		
Diederichs 2000	60	7	8	47	0.88 [0.78, 0.95]	0.87 [0.75, 0.95]		
Imdahl 1999	26	0	1	21	0.96 [0.81, 1.00]	1.00 [0.84, 1.00]		
Papos 2002	6	2	0	14	1.00 [0.54, 1.00]	0.88 [0.62, 0.98]		
Gepoolter Effektschaetzer	104	9	10	84	0.92 [0.65, 0.99]	0.92 [0.47, 0.99]		

ERCP

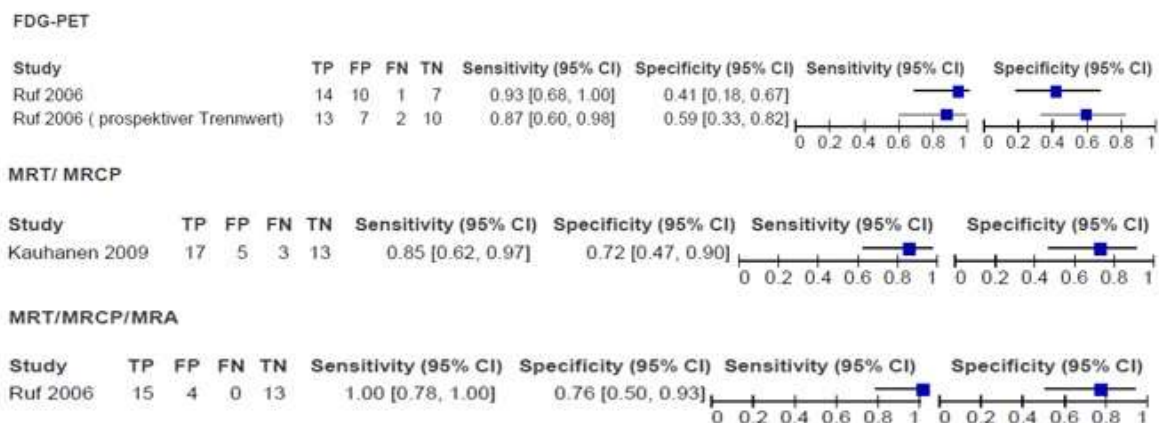
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bares 1993	13	1	0	1	1.00 [0.75, 1.00]	0.50 [0.01, 0.99]		
Diederichs 2000	53	4	3	41	0.95 [0.85, 0.99]	0.91 [0.79, 0.98]		
Imdahl 1999	17	3	3	13	0.85 [0.62, 0.97]	0.81 [0.54, 0.96]		
Papos 2002	3	1	2	12	0.60 [0.15, 0.95]	0.92 [0.64, 1.00]		
Schick 2008	20	2	3	14	0.87 [0.66, 0.97]	0.88 [0.62, 0.98]		
Gepoolter Effektschaetzer	106	11	11	81	0.90 [0.75, 0.97]	0.88 [0.72, 0.95]		

PET/CT bzw. PET im Vergleich zu MRT/ MRCP/ MRA

Lediglich 2 Studien berichteten über Testergebnisse der PET bzw. PET/CT im Vergleich zu MRT/ MRCP bzw. MRT/MRCP/MRA. **Kauhanen 2009** bestimmte die diagnostische Güte der ¹⁸F-FDG-PET/CT in der Primärdiagnostik des Pankreaskarzinoms und verglich die Testergebnisse mit denen der MRT/MRCP-Diagnostik. 38 Patienten mit verdächtiger pankreatischer Läsion in US und/ oder CT oder verdächtiger Gallengangsstruktur im ERCP wurden in die Studie eingeschlossen. Klinische Nachbeobachtung und histologische Gewebeuntersuchungen dienten als Referenz. Zwei Untersucher führten eine visuelle Bildanalyse durch. Die Untersucher waren hinsichtlich der Ergebnisse der anderen Bildgebung verblindet. **Ruf 2006** evaluierte die Testgenauigkeit der FDG-PET sowie der MRT/MRCP/MRA in der Primärdiagnostik und beim Staging von insgesamt 32 Patienten. Die Verifizierung der Testergebnisse wurde histologisch und durch klinisch-radiologische Nachbeobachtung mittels CT und MRT durchgeführt. Die Bildanalyse der PET erfolgte sowohl visuell als auch

semiquantitativ durch zwei klinische Experten. Ein vorab festgelegter Trennwert diene als Entscheidungshilfe in der semiquantitativen Bildanalyse. Die Interpretation der PET-Bilder erfolgte in Kenntnis der MRT-Befunde. Die Entscheidungsfindung erfolgte durch Konsensusbildung.

Da die diagnostischen Testgütekriterien lediglich auf 2 Studien mit kleinen Patientenkollektiven von geringer methodischer Qualität basieren, kann keine bedeutsame Schlussfolgerung im Vergleich PET zur MRT/MRCP bzw. MRT/MRCP/ MRA getroffen werden.



PET im Vergleich zum Tumormarker CA 19-9

Einzig **Papos 2002** berichtet zum Vergleich der PET mit dem Tumormarker CA 19-9. Die Testgüte beider diagnostischer Verfahren wurde anhand eines kleinen Patientenkollektivs von 22 Patienten durchgeführt. CA 19-9 Werte > 37 U/l dienten als Indikator für Malignität. Die Punktschätzer der Sensitivitäten liegen für die PET bei 100% [54%, 100%] und für den Tumormarker CA 19-9 bei 80% [28%, 99%]. Bezüglich der Spezifität liegen die Punktschätzer für die PET bei 88% [62%, 98%] und für den Tumormarker CA 19-9 bei 73% [45%, 92%].

Durchgeführte Subgruppenanalysen in der Primärdiagnostik

Diederichs 1999, **Diederichs 2000** und **Zimny 1997** führten Subgruppenanalysen durch. **Diederichs 1999** und **Diederichs 2000** untersuchen den Einfluss des Entzündungsparameters CRP, **Diederichs 2000** sowie **Zimny 1995** den Einfluss des Blutzuckerwertes auf die diagnostische Güte der PET.

Diederichs 1999 untersuchte die diagnostische Testgüte der PET in Abhängigkeit vom CRP-Wert innerhalb von drei Gruppen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Spezifität der PET für Patienten mit erhöhten CRP-Werten ($\text{CRP} > 10\text{mg/l}$) signifikant niedriger ist als in der Gruppe mit unbekanntem oder normalen CRP-Werten ($\text{CRP} \leq 10\text{mg/l}$) (38). Der Unterschied der Sensitivitäten zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant. Als häufigste Ursache für falsch-positive Testergebnisse nannten die Autoren akute Entzündungsprozesse im Pankreasgewebe (38). Denn der Tracer FDG wird abgesehen von Tumorzellen auch von aktivierten Entzündungszellen vermehrt metabolisiert. **Diederichs 2000** berichtete, dass sowohl erhöhte Plasmaglukosespiegel ($\text{BZ} > 130\text{mg/dl}$) als auch erhöhte CRP-

Werte (CRP > 4 mg/l) einen Einfluss auf die diagnostische Testgüte der PET haben. Die Subgruppenanalyse zeigte einerseits eine abnehmende Sensitivität der PET bei erhöhten Plasmaglukosespiegeln. Andererseits führten erhöhte CRP-Werte im Rahmen des inflammatorischen Prozesses zu einem höheren Anteil an falsch-positiven Testergebnissen, welches eine reduzierte Spezifität der PET zur Folge hatte (39). Abschliessend folgerten die Autoren, dass die Spezifität nicht durch erhöhte Blutzuckerwerte beeinflusst wird und erhöhte CRP-Werte keinen Einfluss auf die Sensitivität haben (39). **Zimny 1997** berichteten ebenfalls über den Einfluss des Serumglukosespiegels auf die Sensitivität der PET. Tumorzellen von Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus oder von Patienten unter oraler antidiabetischer Therapie zeigten eine signifikant geringere FDG-Aufnahme als bei normoglykämien Patienten ($P < 0,01$) (40). Die Sensitivität der PET bei hyperglykämien Patienten lag bei 63 % (zugehörige Spezifität 86 %) und bei normoglykämien Patienten bei 98 % (zugehörige Spezifität 84%). Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse werden in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Subgruppenanalysen der eingeschlossenen Primärstudien

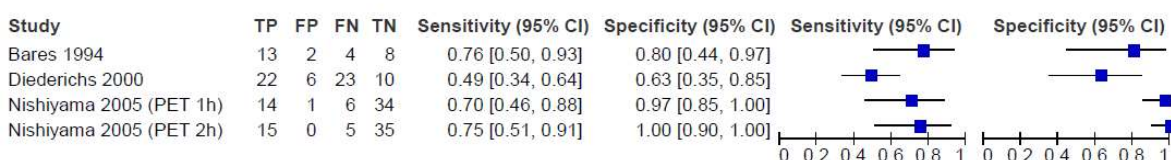
Studie	Untersuchtes Merkmal	Beurteilung	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [95 % - KI]	Spezifität [95 % - KI]
Diederichs 1999	CRP unbekannt	PET Visuell	95	18	13	85	0.84 [0.76, 0.90]	0.87 [0.78, 0.93]
	CRP ≤ 10mg/l	PET Visuell	27	13	4	27	0.68 [0.51, 0.81]	0.87 [0.70, 0.96]
	CRP > 10mg/l	PET Visuell	11	1	6	4	0.92 [0.62, 1.00]	0.40 [0.12, 0.74]
Diederichs 2000	BZ <130 mg/dl, CRP < 3mg/l (Gruppe 2)	Visuell und semi-quantitativ	60	8	7	47	0.88 [0.77, 0.95]	0.73 [0.57, 0.85]
	BZ >130 mg/dl, CRP > 4 mg/l (Gruppe 3)	Visuell und semi-quantitativ	13	8	5	10	0.62 [0.38, 0.82]	0.67 [0.38, 0.88]
	BZ >130mg/dl (Gruppe 3a)	Visuell und semi-quantitativ	3	7	1	6	0.30 [0.07, 0.65]	0.86 [0.42, 1.00]
	CRP > 4 mg/l (Gruppe 3b)	Visuell und semi-quantitativ	10	2	5	5	0.83 [0.52, 0.98]	0.50 [0.19, 0.81]
Zimny 1997	Euglykämie	Visuell	46	1	4	21	0.98 [0.89, 1.00]	0.84 [0.64, 0.95]
	Hyperglykämie	Visuell	17	10	1	6	0.63 [0.42, 0.81]	0.86 [0.42, 1.00]

3.7.3 Diagnostische Güte der PET/CT bzw. PET im Primärstaging

Insgesamt 6 Studien untersuchen das Studienziel Primärstaging beim Pankreaskarzinom. Von diesen analysierten 4 Studien die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT bei Lymphknotenmetastasen, 4 Studien die PET bei der Detektion von Lebermetastasen und 2 Studien die PET bei Fernmetastasen. Die untersuchten Patientenkollektive in den Unterfragestellungen sind klein. Vergleiche zwischen PET oder PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren werden kaum durchgeführt. Allen 6 Studien wurde ein hohes Verzerrungspotential attestiert.

Bares 1994, Diederichs 2000, Lemke 2004 und **Nishiyama 2005** untersuchten die diagnostische Testgüte der ¹⁸F-FDG-PET in der Erkennung von Lymphknotenmetastasen. Lediglich **Lemke 2004** führte einen Vergleich der PET/CT mit der PET und CT an einem Patientenkollektiv von 100 Patienten durch. Die Bildanalyse der PET wurde visuell und semiquantitativ durch zwei erfahrene Radiologen durchgeführt. Die Untersucher verwendeten einen retrospektiv-semiquantitativen Trennwert als Entscheidungshilfe, welcher aufgrund einer nachträglich durchgeführten ROC-Analyse bestimmt wurde. Die Beurteilung der PET/CT erfolgte durch eine nachträgliche Bildfusion aus PET und CT-Befunden. Die retrospektiven Testergebnisse sind mit hoher Wahrscheinlichkeit stark verzerrt und werden im Forest-Plot nicht aufgezeigt. Von den 100 untersuchten Patienten hatten 31 Patienten Lymphknotenmetastasen (Prävalenz 31%). Die ermittelte Sensitivität für die PET/CT liegt bei 32% (zugehörige Spezifität 75%), für die PET bei 26% (zugehörige Spezifität 75%) und für die CT bei 26% (zugehörige Spezifität 75%). **Bares 1994** führte eine prospektive Studie bei einem Patientenkollektiv von 27 Patienten durch. Als Referenzstandard dienten die Histopathologie nach operativer Resektion sowie eine klinisch-radiologische Nachbeobachtung von mindestens 12 Monaten. Die Bildanalyse wurde visuell durchgeführt. Angaben zur Konsekutivität, Anzahl, Expertise und Verblindung der Untersucher fehlten. Von den 26 untersuchten Patienten wurde bei 16 Patienten LK-Metastasen festgestellt (Prävalenz 62%). **Diederichs 2000** untersuchte die PET anhand von 61 Patienten. Angaben zu Prospektivität und Konsekutivität fehlten. Die Testergebnisse wurden mittels Histologie und klinischer Nachbeobachtung verifiziert. Drei Untersucher befundeten die PET-Bilder. Es fehlten Angaben zum Vorliegen klinischer Daten und der Durchführung einer Verblindung. Die Entscheidungsfindung erfolgte durch Konsensusbildung. Die Prävalenz an LK-Metastasen lag bei 74%. **Nishiyama 2005** führte verzögerte PET-Aufnahmen jeweils 1h und 2h nach FDG-Tracerapplikation an einem Patientenkollektiv von 55 Patienten durch. Angaben zu Prospektivität und Konsekutivität fehlten. Zwei erfahrene Nuklearmediziner führten die Bewertung der PET-Bilder in Kenntnis von CT- und MRT-Bildgebung durch. Die Untersucher wurden gegenüber klinischer Daten verblindet. Als Referenztest dienten Histologie und Nachbeobachtung, wobei die PET als Verlaufsbildgebung im Rahmen der Nachbeobachtung eingesetzt wurde. Die Prävalenz an LK-Metastasen lag bei 36 %.

FDG-PET: Staging Lymphknoten-Metastasen



Bares 1994, Diederichs 2000, Nishiyama 2005 und **Ruf 2005** evaluierten die diagnostische Güte der ¹⁸F-FDG-PET bei der Detektion von Leber-Metastasen. **Ruf 2005** bestimmte die Testgüte der FDG-PET beim Primärstaging von Leber- und Fernmetastasen sowie in der Rezidivdiagnostik bei insgesamt 31 Patienten. Als einzige Studie vergleicht sie die Testergebnisse der PET mit denen

der CT/MRT-Diagnostik, wobei die Daten für CT und MRT kombiniert in der Ergebnisauswertung dargestellt wurden. Angaben zu Prospektivität und Konsekutivität der Studie fehlten. Drei untereinander verblindete Nuklearmediziner führten die PET-Bildanalyse durch. Diskrepante Ergebnisse wurden im Konsens entschieden. Zur Verifizierung der Testergebnisse wurden Histologie und klinisch-radiologische Nachbeobachtung mittels CT und MRT durchgeführt. Die Prävalenz der Leber-Metastasen betrug 23 %.

FDG-PET: Staging Leber-Metastasen

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bares 1994	4	1	3	19	0.57 [0.18, 0.90]	0.95 [0.75, 1.00]		
Diederichs 2000	14	4	6	65	0.70 [0.46, 0.88]	0.94 [0.86, 0.98]		
Nishiyama 2005 (PET 1h)	11	0	7	37	0.61 [0.36, 0.83]	1.00 [0.91, 1.00]		
Nishiyama 2005 (PET 2h)	13	0	5	37	0.72 [0.47, 0.90]	1.00 [0.91, 1.00]		
Ruf 2005	4	1	3	22	0.57 [0.18, 0.90]	0.96 [0.78, 1.00]		

Daten zur Detektion von Fernmetastasen konnten lediglich aus 2 Studien extrahiert werden. **Heinrich 2005** führte eine prospektive Studie anhand von 59 Patienten durch. Ziel der Untersuchung war die Bestimmung der Testgüte der ¹⁸F-FDG-PET/CT im Vergleich zum Standardstaging (CT, US, EUS, Laparoskopie). Angaben zur Konsekutivität der Studie fehlten. Als Referenztest dienten Histologie und klinisch-radiologische Nachbeobachtung mittels CT, MRT oder FNA. Mindestens zwei Nuklearmediziner und Radiologen beurteilten simultan die PET-, CT- und PET/CT-Bilder. Die Punktschätzer der Sensitivitäten lagen für die PET/ CT bei 81 % (zugehörige Spezifität 100%) und für die konventionelle Diagnostik bei 56% (zugehörige Spezifität 95%).

Ruf 2005 evaluierte die diagnostische Güte der ¹⁸F-FDG-PET im Vergleich zu CT- und MRT-Diagnostik anhand von 31 Patienten. Die Punktschätzer der Sensitivitäten lagen für die PET bei 100% (zugehörige Spezifität 100%) und für die konventionelle Diagnostik bei 0% (zugehörige Spezifität 100 %). Die Prävalenz der Fernmetastasen betrug 6 %.

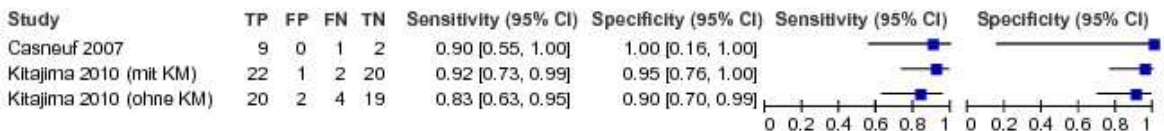
3.7.4 Diagnostische Güte der PET/CT bzw. PET in der Rezidivdiagnostik

Nur 3 Studien untersuchen die diagnostische Güte der ¹⁸F-FDG-PET bzw. PET/CT in Rezidivdiagnostik des Pankreaskarzinoms. Die Studien variierten in Bezug auf die Patientenkollektive, der verwendeten Prüf- und Vergleichsdiagnostik sowie der vorausgegangenen Therapien. Es handelte sich um Studien mit kleinen Patientenkollektiven von 12-45 Patienten, so dass die Punktschätzer der diagnostischen Güte weite Konfidenzintervalle und folglich nur eine geringe Präzision aufweisen. Zudem wurde allen Primärstudien ein hohes Verzerrungspotential zugeschrieben. Folglich kann keine bedeutsame Schlussfolgerung für die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT in der Rezidivdiagnostik gezogen werden.

Casneuf 2007 evaluierte die FDG-PET/CT in der Rezidivdiagnostik von Pankreastumoren anhand von 12 Patienten. Die Testergebnisse wurden mit denen der PET und CT verglichen. Der Studieneinschluss erfolgte konsekutiv. Angaben zu Einschlusskriterien, Krankheitsstadium und initialer

Therapie fehlten. Die Beurteilung der PET- und CT-Bilder erfolgte zunächst verblindet und unabhängig von jeweils einem Nuklearmediziner und einem Radiologen. Nach 8 Wochen wurde eine gemeinsame Beurteilung der PET/CT-Bilder in Kenntnis der klinischen Daten durchgeführt. Diskrepante Ergebnisse wurden durch Konsens entschieden. Von den 12 untersuchten Patienten hatten 10 Patienten ein Rezidiv (Prävalenz 83%). **Kitajima 2010** bestimmte ebenfalls die diagnostische Güte der FDG-PET/CT in der Rezidiverkennung von duktalem Pankreastumoren im Vergleich zu CT. Die PET/CT wurde mit und ohne Kontrastmittel durchgeführt und separat ausgewertet. Insgesamt wurden 45 Patienten mit steigendem Tumormarker CA 19-9, abnormen Veränderungen im CT oder MRT oder auffälliger klinischer Untersuchung, eingeschlossen. Alle Patienten hatten zuvor eine chirurgische Therapie erhalten. Verifiziert wurden die Ergebnisse der Bildgebung durch Histologie und radiologischer Nachbeobachtung (CT und PET/CT) für mindestens 6 Monate. Die Bildanalyse erfolgte verblindet gegenüber klinischer Daten und bildgebender Verfahren durch zwei erfahrene Radiologen. Von den 45 untersuchten Patienten hatten 24 Patienten ein Rezidiv (Prävalenz 53%). **Ruf 2005** bestimmte die Testgüte der FDG-PET in der Rezidiverkennung des Pankreaskarzinoms vergleichend zu CT (n= 14) oder MRT/MRCP (n= 17). Insgesamt wurden 31 Patienten, mit klinischer Symptomatik wie z.B. Gewichtsverlust, Schmerzen oder steigendem Tumormarker CA 19-9 in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten hatten zuvor eine Pankreatikoduodenektomie nach Whipple oder pyloruserhaltend erhalten. Die Interpretation von PET, MRT und CT wurde verblindet durchgeführt. Bestätigt wurden die Ergebnisse der Bildgebung durch klinische Nachbeobachtung und Biopsie. Alle eingeschlossenen Patienten hatten ein Tumorrezidiv (Lokalrezidiv, Tumormetastasen).

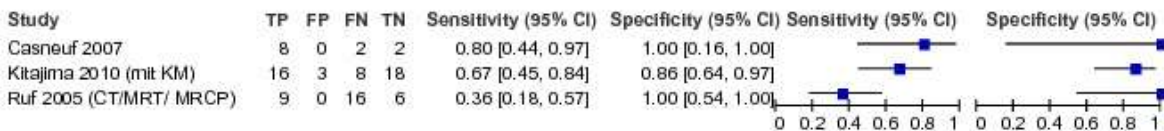
PET/CT



FDG- PET



CT



4. Diskussion

Seit Einführung der Positronenemissionstomographie als diagnostisches Verfahren zur Evaluation des Pankreaskarzinoms Anfang der 90er Jahre hat eine bedeutende technologische Weiterentwicklung der Geräte hin zu integrierten PET/CT-Geräten stattgefunden. Durch die Kombination eines Vollring-PET-Scanners mit einer Multidetektor-CT konnten metabolische und anatomische Bildgebung in einem Gerät vereint und infolgedessen die Bildqualität und Bildbeurteilung deutlich verbessert werden. Jedoch bleibt der Nutzen der PET bzw. PET/CT im Management des Pankreaskarzinoms weiterhin unklar.

Zwecks einer eindeutigen Beurteilung von bereits vorhandenen, aber mehrdeutigen wissenschaftlichen Arbeiten, hat der G-BA das IQWiG im Dezember 2006 mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Nutzens zur PET und PET/CT für 14 verschiedenen Tumorerkrankungen, u.a. dem Adenokarzinom des Pankreas, beauftragt (41). Unter der Projektleitung von Prof. Dr. J. Haerting war die Autorin eingetragene Sachverständige im Auftrag des IQWiG für die Untersuchung des Nutzens der PET bzw. PET/CT beim Adenokarzinom des Pankreas. Auf Grundlage dieses Projekts wurde eine systematische Übersichtsarbeit zum Nutzen der PET und PET/CT beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas hinsichtlich der Kriterien Primärdiagnostik, Primärstaging und Rezidivdiagnostik, vergleichend zu einer konventionellen diagnostischen Strategie ohne PET, als Promotionsthema von der Autorin bearbeitet.

Im Folgenden soll die abweichende Ergebnisdarstellung zwischen Dissertation und dem unter der Autorenschaft des IQWiG publizierten Vorbericht für die Untersuchung des Nutzens der PET bzw. PET/CT beim Adenokarzinom des Pankreas erläutert werden.

Im Vorbericht des IQWiG vom 23.6.2013 werden zwei Fragestellungen untersucht (28). Primär soll der patientenrelevante Nutzen der PET bzw. PET/CT für die Indikationen Primärdiagnose, Staging und Rezidivdiagnose beim Adenokarzinom des Pankreas ermittelt werden. Bei unzureichender Datenlage sollte zusätzlich eine Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT für die Indikationen Primärdiagnose, Staging und Rezidivdiagnose auf Basis publizierter Evidenzsynthesen vorgenommen werden. Für den Zeitraum und die Indikationen, welche die Evidenzsynthesen nicht abdecken, sollte zusätzlich relevante Primärliteratur durch Ergänzungsrecherchen identifiziert werden (28).

Die vorliegende Dissertation untersucht den patientenrelevanten Nutzen sowie die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT für die Indikationen Primärdiagnose, Staging und Rezidivdiagnose beim Adenokarzinom des Pankreas auf Basis von Primärliteratur. Evidenzsynthesen wurden nicht berücksichtigt. Weiterhin wurde die prognostische Güte der PET bzw. PET/CT beim Adenokarzinom des Pankreas nicht untersucht.

Das im Vorbericht auf Seite 40 dargestellte Flussdiagramm zum Studieneinschluss berücksichtigt sowohl Primärstudien aus Evidenzsynthesen, welche im Rahmen der Erstrecherche vom 16.2.2010 identifiziert wurden, als auch Primärstudien aus einer zweiten durchgeführten Ergänzungsrecherche vom 02.10.2012 (28). Abgesehen davon, wurden neben Studien zur diagnostischen Güte auch Studien zur prognostischen Güte im Vorbericht eingeschlossen (Anzahl der Prognosestudien n=5). Diese sind ebenfalls im Flussdiagramm des Vorberichtes enthalten und werden in der Dissertation nicht berücksichtigt.

Zusammenfassend konnten im Vorbericht des IQWiG 3 Evidenzsynthesen mit insgesamt 23 Primärstudien aus der Erstrecherche vom 16.02.2010 eingeschlossen werden, von denen 18 Primärstudien die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT untersuchen. Zusätzlich wurden 23 Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche vom 02.10.2012 für die Beurteilung der diagnostischen Güte eingeschlossen. Folglich handelt es sich um insgesamt 41 Primärstudien zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT beim Adenokarzinom des Pankreas. Davon untersuchen 32 Studien die Indikation Primärdiagnose, 7 Studien das Primärstaging und 3 Studien die Rezidivdiagnose (28).

Das IQWiG hat dem IMEBI die Treffer der Erstrecherche vom 16.02.2010 zum Screening der Titel und Abstracts in Form einer EXCEL-Datei zukommen lassen. Anhand dieser EXCEL-Datei wurden Literatursuche und Sichtung der relevanten Primärstudien durchgeführt. Folglich basieren alle Ergebnisse dieser systematischen Übersichtsarbeit auf den Daten dieser Datenbank (1183 Treffer in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library).

Im Jahr 2012 wurde eine Ergänzungsrecherche durch das IQWiG durchgeführt, über welche die Auftragnehmer des Sachverständigen-Auftrags am IMEBI nicht in Kenntnis gesetzt und auch nicht einbezogen wurden. Somit wurden die Studien, die nach 2010 in den Vorbericht untersucht worden sind, nicht in der Dissertation berücksichtigt (Anzahl der Studien n=5).

Die Autorin war unter Projektleitung von Prof. Dr. J. Haerting eingetragene Sachverständige im Auftrag des IQWiG. Die abschließende Erstellung des Vorberichts erfolgte ohne Abstimmung mit den Auftragnehmern. Daraus erklären sich Diskrepanzen zwischen der Dissertation und dem unter Autorenschaft des IQWiG publizierten Vorbericht. Im Detail liegen folgende Abweichungen zwischen Vorbericht des IQWiG und der Dissertation vor:

Berücksichtigung einer eindeutig retrospektiven Primärstudie von **Farma 2008** (42) im Vorbericht des IQWiG. Einschluss der Studie von **Maemura 2006** (43) im Vorbericht, obwohl die Studienergebnisse läsionsbezogen beschrieben werden und nicht in einer Vierfeldertafel ableitbar sind. Des Weiteren fehlt die Berücksichtigung der Studie **Van Kouwen 2005** im Vorbericht, obwohl diese in den Zeitraum der eingeschlossenen Evidenzsynthesen fällt und allen weiteren Einschlusskriterien entspricht. Ausschluss der Studien **Granov 2002** und **Bares 1996** im Vorbericht auf Grundlage des Ausschlusskriteriums E3 (Zielgrößen nicht ableitbar: Vierfeldertafel, patientenbezogenen Auswer-

tung), obwohl diese Daten aus den Primärstudien zu extrahieren sind. Des Weiteren wurden die Studien **Diederichs 1999**, **Diederichs 2000** und **Wang 2007** im Vorbericht auf Grundlage des Ausschlusskriteriums E4 (Studienmethodik: prospektiv geplante Querschnittsstudie ggf. mit klinischer Nachbeobachtung) ausgeschlossen, obwohl keine eindeutige Retrospektivität vorliegt. Weiterhin wurden die Studien **Bares 1993** und **Stollfuss 1995** im Vorbericht mit dem Ausschlusskriterium E5 (Vorliegen von Mehrfachpublikationen) ausgeschlossen, obwohl keine eindeutigen Daten für das Vorliegen von Mehrfachpublikationen aus der Primärliteratur ableitbar sind. Die Studie von **Keith 2003** wurde in der Dissertation nicht berücksichtigt, da die Fallzahl für die Auswertung der Primärdiagnostik kleiner 10 Patienten umfasst (Ausschlusskriterium E1) (44). Ebenfalls wurde die Studie **Herrmann 2008** mit dem Kriterium E3 (Zielgrößen nicht ableitbar: keine patientenbezogenen Auswertung) ausgeschlossen (45).

Die Ergebnisse der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit basieren auf der Absprache mit dem IQWiG, dass sowohl die Universität Halle als auch die Doktorandin das Anrecht auf eine eigenständige und von einem potentiellen Abschlussbericht des IQWiG abweichende Darstellung der Ergebnisse haben.

Der Vorbericht des IQWiG vom 23.6.2013 berichtet über die Durchführung einer bivariaten Meta-Analyse zum Vergleich der PET mit der CT in der Primärdiagnostik. Für die PET wurde eine signifikant höhere gepoolte Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur CT festgestellt (28). Der gepoolte Schätzer für die Sensitivität der PET liegt bei 92% [86%, 95%] und für die CT bei 82% [72%, 89%]. Der gepoolte Schätzer für die Spezifität der PET liegt bei 81% [72%, 88%] und für die CT bei 61% [50%, 70%]. Diese Ergebnisse basieren auf Daten aus 12 Primärstudien und sind vergleichbar mit denen dieser Arbeit, welche im Folgenden erläutert werden.

In der vorliegenden Übersichtsarbeit erfolgte eine systematische Auswertung international veröffentlichter Studien mit dem Ziel, den medizinischen Nutzen der PET beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas zu untersuchen und Schlussfolgerungen für den praktischen Einsatz zu ziehen. Es wurden insgesamt 1183 potentiell relevante Titel und Abstracts ermittelt und begutachtet, von denen letztendlich 35 Primärstudien auswertbare Ergebnisse beinhalteten.

Patientenrelevanter Nutzen

Sämtliche der 35 ermittelten Primärstudien evaluieren die Güte der ^{18}F -FDG-PET und ^{18}F -FDG-PET/CT in der Diagnostik des duktalem Adenokarzinoms des Pankreas. Primärliteratur mit Vorliegen eines prospektiv kontrolliert-randomisierten oder prospektiv kontrollierten Studiendesigns zur Bestimmung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT beim Pankreaskarzinom konnte nicht ermittelt werden.

Diagnosestudien können Auskunft über eine Verbesserung diagnostischer Testparameter wie Sensitivität und Spezifität geben. Jedoch dienen diese lediglich als Surrogat-Parameter für patientenrelevante Endpunkte (46). Tests zur diagnostischen Genauigkeit zeigen jedoch nicht, ob die Patienten

durch ein sensitiveres bzw. spezifischeres Verfahren tatsächlich vom Testergebnis profitieren, indem eine Verbesserung der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität erzielt wird (47). Aktuelle Empfehlungen aus klinischen Leitlinien basieren auf der Evidenz aus randomisiert-kontrollierten Studien (46). Diese Entwicklung deutet darauf hin, dass der zukünftige Stellenwert der PET bzw. PET/CT abhängig sein wird von empirisch nachgewiesener Wirksamkeit auf patientenrelevante Endpunkte, um valide Rückschlüsse für den Nutzen von diagnostischen Testverfahren zu ziehen (48).

Primärdiagnostik

In der primären Diagnostik des Pankreaskarzinoms empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ die Oberbauchsonographie, Endosonographie, Multidetektor-CT sowie MRT in Kombination mit der MRCP, als bildgebende Verfahren der ersten Wahl (Empfehlungsgrad B) (19). Das geeignete diagnostische Verfahren soll dabei nach Verfügbarkeit in der jeweiligen Einrichtung sowie nach Expertise der Untersucher ausgewählt werden. Für die PET bzw. PET/CT wird in der Primärdiagnostik aktuell keine Empfehlung formuliert.

In der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit fand sich ein Großteil der Ergebnisse zur FDG-PET/CT und FDG-PET in der Primärdiagnostik des duktales Adenokarzinoms des Pankreas, ohne einen Vergleich mit weiteren diagnostischen Strategien anzuführen (15/35 Studien). In einer bivariaten Meta-Analyse basierend auf 12 Primärstudien wurde für die FDG-PET eine gepoolte Sensitivität und Spezifität von 89% [84%, 93%] und 84% [77%, 90%] ermittelt. Eine bivariate Meta-Analyse für die PET/CT ohne vergleichende diagnostische Strategie ergab keine präzisen Schätzer.

16 von 35 Studien konnten für einen direkten Vergleich der PET bzw. PET/CT mit der CT herangezogen werden, da in diesen Studien alle Patienten beide bildgebende Verfahren erhielten. Für die bildgebenden Verfahren PET und CT konnte eine Berechnung der gemeinsamen, gepoolten Effektschätzer durchgeführt werden. In der Meta-Analyse konnte eine höhere diagnostische Testgüte für die PET im Vergleich zur CT in der Primärdiagnostik des Pankreaskarzinoms festgestellt werden. Der gepoolte Schätzer für die Sensitivität der PET liegt bei 92% [87%, 96%] und für die CT bei 84% [76%, 89%]. Der gepoolte Schätzer für die Spezifität der PET liegt bei 86% [79%, 90%] und für die CT bei 62% [52%, 71%].

Mit Ausnahme von zwei Studien liegen diesen Ergebnissen jedoch Primärstudien von geringer methodischer Qualität zugrunde, so dass von einer hohen Unsicherheit der Effektschätzer auszugehen ist. Im direkten Vergleich der PET bzw. PET/CT mit abdominellem Ultraschall, Endosonographie, ERCP, MRT sowie dem Tumormarker CA 19-9 können aufgrund der geringen Zahl an relevanten Primärstudien mit geringen Patientenzahlen und potenziell hoch verzerrten Primärstudien keine aussagekräftigen Ergebnisse abgeleitet werden.

Die ermittelte hohe Sensitivität und Spezifität für die FDG-PET wurde zwischenzeitlich in anderen Studien bestätigt. Im Jahr 2013 publizierte **Wang et al.** eine Meta-Analyse zum Nutzen der ¹⁸F-FDG-

PET im Bereich Primärdiagnostik, Staging und Prognose beim Pankreaskarzinom, in der 30 Primärstudien mit insgesamt 1582 Patienten untersucht wurden (49). Die Literaturrecherche erfolgte unabhängig von der Sprache bis zum Jahr 2012. Die gepoolte Sensitivität und Spezifität der PET lagen bei 91% und 81%. In einer Subgruppenanalyse wurde der Vergleich zwischen prospektivem vs. retrospektivem Studiendesign durchgeführt. Für die PET ergab sich eine gepoolte Sensitivität von 89% vs. 90% und eine gepoolte Spezifität von 84% vs. 75%.

Vergleichbare Ergebnisse zeigte auch **Rijkers et al.** 2014 in einer Meta-Analyse zum Nutzen der ¹⁸F-FDG-PET und PET/CT in der Primärdiagnostik des vermuteten Pankreaskarzinoms (50). 35 Primärstudien konnten in die Meta-Analyse eingeschlossen werden, von denen 19 Studien Daten zur FDG-PET und 9 Studien zur FDG-PET/CT lieferten. In der Primärdiagnostik des vermuteten Pankreaskarzinoms lagen die ermittelten gepoolten Sensitivitäten und Spezifitäten sowohl für die FDG-PET/CT als auch bei der FDG-PET bei 90% und 76%. Die Datenextraktion wurde durch 2 unabhängige Untersucher durchgeführt. Die Bewertung der methodischen Qualität erfolgte mittels des QUADAS-Fragebogens sowie eines PET-Protokolls entsprechend der Leitlinien der European Association of Nuclear Medicine (EANM). Es wurden nur Primärstudien in englischer Sprache eingeschlossen.

Die Studienergebnisse von **Wang et al.** und **Rijkers et al.** bekräftigen, dass sowohl FDG-PET/CT als auch FDG-PET hoch sensitive und spezifische Verfahren zur Detektion des primären Pankreaskarzinoms sind. Jedoch machen beide Autoren auf die begrenzte Aussagekraft der Studienergebnisse durch Heterogenität im Bereich der Studiencharakteristik und Gerätetechnik aufmerksam.

Zur Klärung der Fragestellung, ob PET bzw. PET/CT einen Zusatznutzen zur bestehenden konventionellen Diagnostik aufweisen, ist ein Vergleich der Testergebnisse mit denen von EUS, MRT, CT und US von besonderem Interesse. Ein Vergleich zum Nutzen der ¹⁸F-FDG-PET, ¹⁸F-FDG-PET/CT und EUS in der Primärdiagnostik des Pankreaskarzinoms untersuchte **Tang et al.** in einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2009 (51). Im Recherchezeitraum von 1966 bis 2009 konnten 55 relevante Primärstudien mit prospektivem und retrospektivem Studiendesign eingeschlossen werden. Die in der Meta-Analyse ermittelte gepoolte Sensitivität der PET/CT (90 %) war signifikant höher als die der PET (88%) und EUS (81 %). Die ermittelte gepoolte Spezifität war für die EUS (93 %) signifikant höher als die der PET (83 %) und PET/CT (80 %) wobei die Heterogenitätstestung ein hohes Verzerrungspotential für die Testergebnisse der EUS zeigte. Als ursächliche Faktoren nannten die Autoren die Variabilität im Bereich der Studiencharakteristik sowie den technischen Details der bildgebenden Verfahren. In einer Subgruppenanalyse wurde der Vergleich zwischen prospektivem vs. retrospektivem Studiendesign durchgeführt. Für die PET ergab sich eine gepoolte Sensitivität von 87% vs. 89% und für die EUS 88% vs. 80%. Die gepoolte Spezifität lag für die PET bei 86% vs. 82%; für die EUS bei 84% vs. 94%. Die Autoren folgerten aus den Ergebnissen, dass die FDG-

PET/CT ein hoch sensitives und die EUS ein hoch-spezifisches bildgebendes Verfahren in der Primärdiagnostik des Pankreaskarzinoms darstellen.

Einen Datenvergleich zwischen FDG-PET/CT und diffusionsgewichteten MRT in der primären Diagnostik des Pankreaskarzinoms führte **Wu et al.** durch (52). In einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2012 wurden 16 Primärstudien aus den Jahren 1995-2011 infolge systematischer Literaturrecherche eingeschlossen. Dabei wurden nur englischsprachige Studien berücksichtigt. Die gepoolte Sensitivität und Spezifität der PET/CT lag bei 87% und 83%. Für die diffusionsgewichteten MRT lag die ermittelte, gepoolte Sensitivität bei 85%, die Spezifität bei 91%. Eine Subgruppenanalyse zum Vergleich kontrastmittelverstärkte (Sn 91%, Sp 88%) vs. nicht kontrastmittelverstärkte PET/CT (Sn 84%, Sp 81%) zeigte sensitivere und spezifischere Werte für die kontrastmittelverstärkte PET/CT, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p > 0.05$). In einer bivariaten Datenanalyse konnte kein signifikanter Einfluss des Studiendesigns (prospektiv vs. retrospektiv) auf die diagnostischen Testgüteparameter Sensitivität und Spezifität festgestellt werden. Auch in dieser Analyse wird die Aussagekraft der diagnostischen Testergebnisse von PET/CT und MRT durch bestehende Heterogenität eingeschränkt. Als Faktoren für die Heterogenität nennen die Autoren Unterschiede in der Studiencharakteristik sowie der diagnostischen Bildgebung. In einer Subgruppenanalyse konnten Tumorgröße und Studiendesign als Einflussfaktoren auf die diagnostische Testgüte evaluiert werden. Limitiert werden die Ergebnisse zusätzlich durch den Sprachenbias, da nur englischsprachige Literatur in der systematischen Recherche berücksichtigt wurde.

Bipat et al. führte 2005 eine weitere Meta-Analyse zum diagnostischen Nutzen der CT, MRT und US in der primären Diagnostik und zur Resektabilitätsbeurteilung des Adenokarzinoms des Pankreas durch (53). Jedoch wurde kein Vergleich mit der PET bzw. PET/CT vorgenommen. In der systematischen Literaturrecherche wurden englisch und deutsch verfasste Studien im Zeitraum von 1990 bis 2003 berücksichtigt. Insgesamt konnten 68 Primärstudien eingeschlossen werden. In der Primärdiagnostik lagen die gepoolten Sensitivitäten für Spiral-CT, konventionelles CT, MRT und US bei 91%, 86%, 84%, und 76%, die Spezifitäten lagen bei 85%, 79%, 82% und 75%. Die Sensitivitäten von MRT und US waren signifikant niedriger im Vergleich zur Spiral-CT. Nichtkonsekutiver Patienteneinschluss (57%), unverblindete Durchführung der Testinterpretation (56%) und retrospektives Studiendesign (25%) wurden als Kriterien für die Heterogenität der Ergebnisse genannt. Zusammenfassend folgerten die Autoren, dass die Spiral-CT als bevorzugtes diagnostisches Verfahren bei der Primärdiagnostik des Pankreaskarzinoms zum Einsatz kommen sollte. Die Qualitätsbewertung bescheinigte den Testergebnissen eine moderate Heterogenität.

Schlussfolgernd konnte in der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit eine bivariate Meta-Analyse für den Vergleich FDG-PET und CT in der Primärdiagnostik berechnet werden. Der gepoolte Schätzer für die Sensitivität der PET liegt bei 92% [87%, 96%] und für die CT bei 84% [76%, 89%]. Der gepoolte Schätzer für die Spezifität der PET liegt bei 86% [79%, 90%] und für die CT bei

62% [52%, 71%]. Unter Berücksichtigung der Studien ohne Vergleichsdiagnostik konnte eine gepoolte Sensitivität und Spezifität von 89% und 84% für die FDG-PET ermittelt werden.

Diese Ergebnisse konnten in den oben diskutierten Studien bestätigt werden.

Die für die PET berechneten gepoolten Sensitivitäten liegen zwischen 88% - 91% und die gepoolten Spezifitäten zwischen 76% - 83%. Für die PET/CT liegen die gepoolten Sensitivitäten zwischen 87% - 90% und für die Spezifität zwischen 76% - 83%. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen der CT und MRT (53). Jedoch wird die Aussagekraft der diagnostischen Testergebnisse durch bestehende Heterogenität eingeschränkt. Als Faktoren für die Heterogenität nennen die Autoren Unterschiede in Studiencharakteristik und diagnostischer Bildgebung, so dass von einer hohen Unsicherheit der Effektschätzer auszugehen ist. Basierend auf der aktuellen Datenlage kann für die FDG-PET und FDG-PET/CT als primäres diagnostisches Verfahren kein Vorteil zur bestehenden Standarddiagnostik beim Pankreaskarzinom aufgezeigt werden. Die PET/CT könnte jedoch bei unklaren Befunden nach negativer CT oder MRT als Zusatzdiagnostik zur Entscheidungsfindung beitragen.

Staging

Eine präzise präoperative Beurteilung ist bedeutend für den Entscheid über das weitere Behandlungsregime des Pankreaskarzinoms. Beim Pankreaskarzinom stellt die vollständige chirurgische Resektion des Tumors (R0-Resektion) die einzige potenziell kurative Therapie dar (54). Dies gelingt jedoch nur bei circa 10% der Patienten, da der Primärtumor zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht mehr lokal resezierbar ist oder bereits Fernmetastasen vorliegen (55).

Die präoperative Bildgebung dient der Einteilung des Pankreaskarzinoms in resezierbar, borderline resezierbar, lokal fortgeschritten und metastasiert (56). Zielgebend ist es, die Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom und einer primär kurativen operativen Therapie von denen mit nicht resektablem Pankreaskarzinom zu selektieren, um unnötige chirurgische Prozeduren zu vermeiden. Die Beurteilung der Resektabilität des Pankreaskarzinoms ist abhängig vom Vorliegen von Metastasen und der Tumordinfiltration in die grossen umliegenden Gefäße (56). Metastasen treten am Häufigsten in Lymphknoten, Leber, Peritoneum sowie in Lungen und Knochen auf. Die Detektion von Metastasen, vor allem regionaler LK-Metastasen ist schwierig. Insbesondere bei kleinen Läsionen stoßen konventionelle bildgebende Verfahren an ihre Grenzen. Die CT kann Lymphadenopathien detektieren, jedoch ist eine Vergrößerung der LK nicht tumorspezifisch und kann auch durch Entzündungsprozesse verursacht werden. Weiterhin erkennen morphologische diagnostische Verfahren wie CT und MRT LK-Metastasen erst ab einem Durchmesser über 8-10 mm. Kleine Tumore mit Durchmessern von < 5mm führten sowohl bei PET/CT mit KM als auch PET/CT ohne KM zum Unter-Stagen der Patienten (57).

In der aktuellen S3 Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ werden zur präoperativen Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung bzw. zur Beurteilung der Resektabilität bevorzugt die Multidetektor-

CT und Endosonographie empfohlen (Empfehlungsgrad A) (19). Die Kombination von transabdominellem und endoskopischem Ultraschall kann ähnliche diagnostische Informationen liefern, jedoch ist die bildliche Dokumentation sonographischer Verfahren aus chirurgischer Sicht oft nicht ausreichend und die sonographischen und endosonographischen Verfahren untersucherabhängig (19). Die Kernspintomographie wird aufgrund ihrer höheren Kosten nur fakultativ zur primären Untersuchung der lokalen Tumorausbreitung herangezogen (19). Die PET-Untersuchung ist zu aufwändig und zu teuer und hat aktuell keinen Stellenwert in der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik (19). Die in der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit herausgearbeiteten Ergebnisse zur Indikation Staging beim duktalem Adenokarzinom der Pankreas sind heterogen und erlauben keine Aussage zur diagnostischen Güte von PET bzw. PET/CT. Es handelt sich um lediglich 6 Primärstudien mit kleinen Patientenkollektiven und methodischen Schwächen. Die in dieser Übersichtsarbeit identifizierten Sensitivitäten der FDG-PET für die Detektion von LK-Metastasen lagen zwischen 49% und 76%. Die Spezifitäten zwischen 63% und 100%. Für die Detektion von Lebermetastasen lagen Sensitivität und Spezifität zwischen 57% und 72%, respektive 94 % und 100%.

Vergleichbare Ergebnisse zeigte eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2013. **Wang et al.** evaluierte die diagnostische Güte der FDG-PET beim Staging des Pankreaskarzinoms (49). Insgesamt wurden 4 Studien mit 101 Patienten zum LK-Staging ausgewertet. Die ermittelte gepoolte Sensitivität war 64%, die gepoolte Spezifität 81%. Die diagnostische Güte der PET bei der Detektion von Lebermetastasen wurde anhand von 7 Studien mit insgesamt 316 Patienten untersucht. Die ermittelte gepoolte Sensitivität lag bei 67%, die gepoolte Spezifität bei 96%. Die Autoren folgern aus den nicht eindeutigen Ergebnissen, dass der Nutzen der FDG-PET beim Staging des Pankreaskarzinoms unbestimmt bleibt.

Bezüglich der diagnostischen Testgüte der FDG-PET/CT konnte in der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit lediglich eine Studie identifiziert werden. **Lemke et al.** führte einen Vergleich der PET mit der PET/CT und CT bei der Detektion von LK-Metastasen anhand von 100 Patienten durch. Jedoch beruhen die Ergebnisse auf einen retrospektiv gewählten Trennwert, welcher in Kenntnis der Daten akquiriert wurde und daher mit hoher Wahrscheinlichkeit verzerrt vorliegt. Die ermittelte Sensitivität für die PET/CT lag bei 32% (zugehörige Spezifität 75%), für die PET bei 26% (zugehörige Spezifität 75%) und für die CT bei 26% (zugehörige Spezifität 75%).

Zu deutlich besseren Testergebnissen kamen **Yoneyama et al.** Die Autoren berichten, dass durch die kontrastmittelverstärkte PET/CT eine präzisere Beurteilung von LK und Fernmetastasen bei Patienten mit Pankreaskarzinom möglich sei (58). In dieser Studie von 2013 verglichen sie die diagnostische Testgenauigkeit der ¹⁸F-FDG PET/CT mit KM (CE PET/CT) und ohne KM (non CE PET/CT) beim Staging von 95 Patienten mit primärem Pankreaskarzinom. Die korrekte Detektion von Lymphknotenmetastasen erfolgte durch die CE PET/CT in 38 Patienten (88%) und durch die non-CE PET/CT in 35 Patienten (87%). Die Ergebnisse zeigten, dass mit der CE PET/CT Fernmetastasen

und peritoneale Metastasen signifikant besser korrekt erfasst wurden (91%) verglichen zur non-CE PET/CT (81%) ($p < 0.05$). Einen möglichen Vorteil der PET/CT verglichen zur CT beim Staging des Pankreaskarzinoms bestätigen **Asagi et al.** in ihrer prospektiven Studie aus dem Jahr 2013. Die Autoren zeigten, dass die Detektionsraten der abdominalen kontrastmittelverstärkten CT für LK-Metastasen und Peritonealmetastasen signifikant tiefer sind als die der PET/CT. Die Detektionsraten beider Modalitäten waren für die hepatischen Metastasen vergleichbar (59).

Neben den diagnostischen Testergebnissen der FDG-PET und der FDG-PET/CT konnten keine weiteren Studien zum Vergleich mit konventioneller diagnostischer Verfahren in der vorliegenden Übersichtsarbeit identifiziert werden.

Ergebnisse zu dieser Fragestellung liefert eine Meta-Analyse zum präoperativen Staging von Pankreaskarzinomen mittels endoskopischem Ultraschall und Computertomographie. Diese ergab eine etwas höhere Sensitivität für den endoskopischen Ultraschall (60). In der Analyse der Primärstudien zeigten sich jedoch deutliche methodische Schwächen, die Studien zeigten sich heterogen bezüglich Design, Qualität und Ergebnissen.

Zur Beurteilung der lokalen Resektabilität des Pankreaskarzinoms veröffentlichte **Bipat et al.** eine Meta-Analyse, in welcher der abdominalen US mit der CT und MRT verglichen wurde. Die Ergebnisse zeigten eine signifikant niedrigere Spezifität des abdominalen Ultraschalls im Vergleich zur Spiral-CT (53). Die gepoolten Spezifitäten waren für Spiral-CT, konventionelles CT, MRT und US 82%, 76%, 78% und 63%. Die Sensitivitäten für Spiral-CT, konventionelles CT, MRT und US waren untereinander vergleichbar (81%, 82%, 82% und 83%). Die Autoren bemerkten, dass neben der lokalen Resektabilitätsbewertung weitere Faktoren wie das Vorhandensein von Lebermetastasen und der Lymphknotenstatus eine Rolle spielen, welche in dieser Studie nicht untersucht wurden und eine Unterschätzung der Testergebnisse zur Folge haben könnte.

Im Jahr 2013 führte **Matsumoto et al.** eine retrospektive Analyse von 232 konsekutiv untersuchten Patienten mit Verdacht auf ein Pankreaskarzinom durch (61). Laut den Autoren sei der Nutzen der FDG-PET für die Detektion von frühen Tumorstadien mit kleinen Tumorgrößen (< 20 mm) sowie kleinen Metastasen beim duktalem Pankreaskarzinom limitiert. Die Detektionsraten der PET unterschieden sich signifikant innerhalb der Gruppen pTis (50%), pT1 (71,4%), pT2 (0%), pT3 (92%) und pT4 (100%) entsprechend der UICC-T-Klassifikation ($p = 0,023$). In der Metastasen-Diagnostik erkannten MDCT (60%) und MRT (60%) signifikant mehr Lebermetastasen als die FDG-PET (38%). Die Detektionsraten paraortaler LK-Metastasen waren bei allen 3 Modalitäten gering. Die Autoren schlussfolgerten aus den Ergebnissen, dass der Einsatz der FDG-PET keinen Vorteil in der Detektion von Fernmetastasen vergleichend zur CT und MRT hat. Jedoch beruhen diese Ergebnisse auf retrospektive Daten, deren Effektschätzer potentiell mit einer hohen Unsicherheit behaftet sind.

Zusammenfassend sind die in der aktuellen Literatur vorliegenden Daten zum Staging beim Pankreaskarzinom unzureichend, um einen Nutzen der FDG- PET bzw. PET/CT bei der Ausbreitungsdiagnostik abzuleiten. Die FDG-PET allein ohne Zusatzdiagnostik kann jedoch nur limitierte Aussagen zu anatomischen Details geben, wodurch eine präzise Bestimmung der Resektabilität des Tumors eingeschränkt ist. Die integrierte PET/CT kann sowohl anatomische als auch metabolische Informationen in einer einzigen Untersuchung vermitteln. Durch Verbesserung hin zu leistungsfähigeren PET/CT Scannern mit höherem Auflösungsvermögen könnte die PET/CT eine zukünftige Rolle beim Staging sowie als Zusatzdiagnostik bei unklaren Befunden spielen.

Rezidivdiagnostik

Trotz operativer Therapie in kurativer Intention, liegt das Langzeitüberleben nach Tumorresektion immer noch unter 20 % (54). Ursächlich für das geringe Langzeitüberleben ist das Auftreten von Tumorrezidiven sowie von Fernmetastasen. Am Häufigsten treten die Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach Tumorresektion auf. Eine strukturierte Tumornachsorge zur Rezidiverkennung und Prognoseverbesserung ist für beschwerdefreie Patienten (Wohlbefinden, keine Schmerzen, keine Gewichtsabnahme) nach einer Pankreasresektion bisher nicht etabliert. Bisher gibt es keine Evidenz, ob die Rezidiv-Früherkennung eine Verlängerung der Überlebenszeit zur Folge hat (55). Auch in der aktuellen S3 Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ bestehen keine differenzierten Empfehlungen zur Rezidivdiagnostik beim Pankreaskarzinom in Bezug auf die verschiedenen Bildgebungsmodalitäten (19).

Die in der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit herausgearbeiteten Ergebnisse zur Unterfragestellung Rezidivdiagnostik beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas sind ebenfalls heterogen und erlauben keine Aussage zur diagnostischen Güte von PET bzw. PET/CT. Lediglich 3 Primärstudien untersuchen die diagnostische Güte der ¹⁸F-FDG-PET bzw. PET/CT in der Rezidivdiagnostik des Pankreaskarzinoms. Die Studien variieren in Bezug auf die Patientenkollektive, der verwendeten Prüf- und Vergleichsdiagnostik sowie der vorausgegangenen Therapien. Die in dieser Übersichtsarbeit identifizierten Sensitivitäten für die Detektion von Tumorrezidiven lagen für die FDG-PET/CT zwischen 83 - 92%, für die FDG- PET zwischen 88 - 90% und für die CT bei 36 - 80%. Die Spezifitäten der FDG-PET/CT, FDG-PET und CT lagen bei 90 - 100%, 100% und 86 - 100%. Die hohen Sensitivitäten und Spezifitäten der PET/CT und FDG- PET weisen auf einen möglichen Vorteil in der Rezidivdiagnostik des Pankreaskarzinoms hin, jedoch sind die Ergebnisse heterogen.

Ähnliche Ergebnisse wurden erst kürzlich publiziert durch **Jung et al.** Die Autoren untersuchten den klinischen Nutzen der FDG-PET/CT in der Nachbeobachtung von 110 Patienten nach kurativer Pankreaskarzinomresektion (62). Dabei wurde die diagnostische Testgenauigkeit der PET/CT mit denen der Abdomen-CT und der Serumkonzentration des Tumormarkes CA 19-9 verglichen. Ein Tumorrezidiv trat bei insgesamt 84 von 110 Patienten auf (76%). Die Ergebnisse deuten auf eine höhere

Sensitivität der PET-CT im Vergleich zur CT hin (85% vs. 75%). Auch die Spezifitäten waren für die PET/CT deutlich höher (85% vs. 73%). In der Detektion von Fernrezidiven zeigte die PET-CT ebenfalls eine höhere Sensitivität als die CT (83% vs. 68%). Die Fernrezidive von 19 der 110 Patienten wurden lediglich durch die PET/CT detektiert, da diese außerhalb des Scanbereichs der CT lagen oder nicht im CT zu identifizieren waren. Auf Grundlage dieser Ergebnisse leiten die Autoren einen Vorteil der PET/CT für die Rezidiverkennung des Pankreaskarzinoms ab.

Im Allgemeinen werden neben der klinischen Untersuchung auch Tumormarker wie CA 19-9 und CEA als Rezidivindikator und Verlaufsparemeter für die Nachbetreuung nach Pankreaskarzinom-Resektion eingesetzt. Der Tumormarker CA 19-9 ist in der Rezidivdiagnostik des Pankreaskarzinoms zwar sensitiv aber relativ unspezifisch (63). Erhöhte Werte können zudem keine Angabe zur Lokalisation des möglichen Tumorrezidivs machen, so dass eine weiterführende bildgebende Diagnostik notwendig ist. Das Abdomen-CT wird häufig als Diagnostik der Wahl durchgeführt. Jedoch stellt die Unterscheidung zwischen Lokalrezidiv und benigner postoperativer Veränderung eine Herausforderung in der CT-Beurteilung dar.

Eine im Jahr 2013 publizierte retrospektive Studie von **Jaharomi et al.** zeigt den Nutzen des Tumormarkers CA 19-9 bei der Detektion eines Tumorrezidivs anhand von 122 Patienten mit initial CA 19-9 positivem Pankreaskarzinom (64). Die Kombination von CA 19-9 mit der Multidetektor-CT oder FDG-PET/CT zeigte eine 100% diagnostische Testgenauigkeit für die Rezidivdiagnostik beim Pankreaskarzinom. Die Sensitivitäten und Spezifitäten für die einzelnen diagnostischen Testverfahren lagen für die MDCT bei 82% und 100%, für FDG-PET/CT 82% und 100% und für den Tumormarker CA 19-9 bei 94% und 100%. Der Unterschied zwischen den bildgebenden Modalitäten war nicht signifikant. Die Autoren folgern daher, dass der Tumormarker CA 19-9 in Kombination mit der MDCT oder FDG- PET/CT ein verlässliches Verfahren in der Diagnostik von Tumorrezidiven bei CA 19-9 positiven primären Pankreastumoren darstellt.

Aufgrund der insuffizienten Datenlage zur Rezidivdiagnostik beim Pankreaskarzinom sowie der methodischen Mängel der eingeschossenen und untersuchten Primärstudien kann keine bedeutsame Schlussfolgerung für die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT in der Rezidivdiagnostik gezogen werden. Jedoch kann die Verwendung einer kontrastmittelverstärkten PET/CT hoch auflösende anatomische Informationen für die chirurgische und radiologische Therapieplanung ermöglichen sowie als Ganzkörperuntersuchung zur Detektion von Fernrezidiven beitragen. Ob die Rezidiv-Früherkennung mittels PET/CT oder PET eine Verbesserung hin zur Verlängerung der Überlebenszeit zur Folge hat, muss in prospektiven randomisierten Studien gezeigt werden.

Allgemeine methodische Aspekte

Zur Minimierung des Selektionsbias erfolgte die systematische Literaturrecherche unter Verwendung der großen medizinischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie der Cochrane Library.

Zusätzlich wurde eine Handsuche in etablierten Kongressbänden und Kongressregistern durchgeführt. Die Suche nach relevanter Literatur wurde ohne Einschränkung auf die publizierte Sprache durchgeführt, so dass der Sprachenbias weitestgehend ausgeschlossen werden kann. Verzerrung durch Subjektivität der Reviewer wurde durch doppelte und unabhängige Sichtung und Beurteilung der potentiell relevanten Literatur berücksichtigt. Die Datenextraktion erfolgte mittels eines standardisierten Fragebogens in Anlehnung an die QUADAS-Kriterien.

Die Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Primärstudien ergab für 32 von 35 Diagnosestudien ein hohes Verzerrungspotential. Als wesentliches Problem stellte sich die mangelhafte Dokumentation der methodischen Details in der Studiauswertung dar. Angaben zur Prospektivität des Studiendesigns machten nur 40% (14 von 35) der eingeschlossenen Primärstudien. Lediglich 17% der untersuchten Studien berichten zum konsekutiven Patienteneinschluss, so dass ein systematischer Fehler durch eine ungewollte Selektion zu Studienbeginn möglich sein könnte (Selektionsbias). Hinsichtlich des Patientenspektrums fehlen in 83% (29 von 35 Studien) detaillierte Informationen zu den Studiencharakteristika wie Prävalenz, Schweregrad der Erkrankung und Nebenerkrankungen beim eingeschlossenen Patientenkollektiv. Die Nennung der Einschluss- und Ausschlusskriterien war ebenfalls unzureichend. Die Interpretierbarkeit der Ergebnisse wurde weiterhin erschwert durch unzureichende Dokumentation zur Verblindung der Untersucher bei der Interpretation der Testergebnisse. Lediglich 9 von 35 Studien (26 %) berichteten darüber.

Welchen Einfluss das Studiendesign auf das Auftreten von systematischen Fehler bei Diagnosestudien hat, untersuchte **Lijmer et al.** in einer systematischen Analyse. Die Analyse zeigte, dass Studien mit geringer methodischer Qualität, insbesondere bei Verwendung unterschiedlicher Referenztests und nicht-repräsentativer Patientenkollektive dazu neigen, die diagnostische Güte des Tests zu überschätzen. Ebenfalls führt die unzureichende Beschreibung der Studienpopulation sowie die unzureichende Dokumentation der diagnostischen Verfahren zu einer Überschätzung der diagnostischen Testgenauigkeit (65).

In zukünftigen Studien nimmt daher die adäquate Planung und Dokumentation der Studienmethodik einen besonders hohen Stellenwert ein. Zu berücksichtigen sind insbesondere die Auswahl eines ausreichend großen Stichprobenumfangs, detaillierte Beschreibungen zur Studienpopulation, Durchführung einer konsekutiven Patientenrekrutierung, Verblindung bzgl. der Ergebnisse alternativer Testergebnisse und des Referenztests, Vergleich der Prüfdiagnostik mit dem Goldstandard und Verwendung a priori definierter Endpunkte.

Einfluss der diagnostischen Testparameter auf die Beurteilung der Testgüte

Eine detaillierte Auswertung der in dieser systematischen Übersichtsarbeit verwendeten PET bzw. PET/CT-Geräte zeigt sehr heterogene Ergebnisse. Von der Verwendung der FDG-PET berichten 28 der 35, von der FDG-PET/CT insgesamt 7 der 35 untersuchten Primärstudien. Die Scanner differie-

ren stark nach Herstellertypen. Aufgrund unzureichender Beschreibungen wichtiger Geräteparameter wie Scanner-Design, Bildrekonstruktionsmethode und räumliches Auflösungsvermögen, war eine Stratifizierung der Studien hinsichtlich der technischen Details nicht möglich. Der Untersuchungszeitraum der eingesetzten PET- bzw. PET/CT-Geräte erstreckt sich von 1990 bis 2008.

Innerhalb dieser Zeitspanne von 20 Jahren hat seit Einführung der ersten Positronenemissionstomographen eine bedeutende technologische Weiterentwicklung der Geräte stattgefunden. Von initial verwendeten Partialring-Tomographen, welche nur über eine geringe Effizienz und langen Messzeiten verfügten (23), erfolgte die Entwicklung hin zu Vollring-Tomographen. Erste Modelle waren mit nur einem Detektorring ausgestattet. Die Verwendung von mehreren aneinander gebrachten Detektorringen konnte das örtliche Auflösungsvermögen von 5-8 mm auf heute 3-4 mm verbessern. Des Weiteren konnte durch die Einführung schnellerer Kristallmaterialien die Zählrate der PET gesteigert werden (23). In Deutschland sind seit 2001 kombinierte PET/CT-Geräte im klinischen Einsatz. Durch die Integration von PET und CT in einem Gerät, konnten räumliche Auflösung und Bildqualität verbessert und die Untersuchungszeit deutlich reduziert werden. Seit 2006 verdrängen die kombinierten PET/CT-Geräte reine PET-Scanner fast vollständig auf dem Gerätemarkt (66).

Im ursächlichen Zusammenhang steht diese Entwicklung mit den Vorteilen der kombinierten PET/CT gegenüber konventioneller PET-Geräte. Konventionelle PET-Geräte können anatomische Details nur unscharf abbilden. Folglich kann eine mögliche Tumorinvasion in Nachbarorgane nicht adäquat beurteilt werden. Auch die Lokalisation von Lymphknoten ist für Chirurgen nicht leveladäquat beurteilbar (23). Die fehlende Aussagemöglichkeit zur Operabilität stellt dadurch eine wesentliche Limitation der PET dar (67). Die Verwendung von mehrphasigen Kontrastmittelprotokollen in Kombination mit modernen PET/CT-Integrationsgeräten perfektioniert die anatomisch-metabolische Diagnostik, da neben der Tumoralvitalität auch umliegende Gewebestrukturen hochauflösend dargestellt werden können (67). Jedoch stellen hohe Kostenintensivität und limitierter Zugang zu diesem Verfahren begrenzende Faktoren dar.

Neben der integrierten Akquisition und Bildbeurteilung durch die kombinierte PET/CT, können die Daten auch aus getrennter PET- und CT-Diagnostik durch nachträgliche Bildfusion mittels Software berechnet werden (23). Für die Bildüberlagerung dienen gemeinsame Referenzpunkte wie Knochenstrukturen oder externe Positionsdaten (23). Probleme der nachträglichen Bildfusion können beim mathematischem Abgleich der Algorithmen sowie durch Unterschiede in Hydratation, Darmfüllung, Patientenlagerung und Bewegungsartefakte auftreten und eine schlechtere Bildqualität zur Folge haben (23).

Um eine sensitive Diagnostik des Pankreaskarzinoms zu ermöglichen, spielt eine gut eingestellte Blutglucosekonzentration bei Patienten mit Diabetes mellitus eine wichtige Rolle (67). Denn Tumorzellen zeigen eine signifikant geringere FDG-Aufnahme bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus und erhöhtem Nüchtern-Plasmaglucoese Spiegel als bei normoglykämischen Patienten (40). Durch

Hyperglykämie wird FDG weniger stark in Tumorzellen akkumuliert, so dass die Aussagekraft der FDG-PET zum Nachweis des Pankreaskarzinoms erheblich abnimmt (68).

Problematisch gestaltet sich die Differenzierung einer Raumforderung, wenn ein akuter entzündlicher Schub einer chronischen Pankreatitis vorliegt (67). Dieses ist im Allgemeinen laborchemisch durch Erhöhung des CRP und durch eine moderate Leukocytose nachweisbar (67). Aktivierte Leukozyten weisen aufgrund einer bis zu 20-fach aufregulierten Glucoseoxidation eine hohe FDG-Aufnahme auf, so dass akut entzündliche Prozesse nur schwer oder unmöglich vom Pankreaskarzinom unterschieden werden können (67). Den Einfluss der akuten Inflammation auf die Bildbeurteilung der PET konnte auch **Diederichs et. al.** nachweisen. Die Spezifität der PET war bei Patienten mit Pankreaskarzinom und erhöhten CRP-Werten signifikant niedriger als bei Patienten mit normwertigen oder unbekanntem CRP-Werten (69).

Der Einfluss der diagnostischen Testparameter von CT, MRT, EUS und US auf die Testgenauigkeit kann in dieser systematischen Übersichtsarbeit nicht beurteilt werden. Wichtige Protokollparameter wurden weitestgehend unvollständig bzw. gar nicht dokumentiert. Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie zum Pankreaskarzinom wird für die Verwendung der CT eine Multidetektor-CT mit biphasischen Kontrastmittelprotokoll (Pankreasparenchymphase und portalvenöse Phase) und einer Schichtdicke ≤ 3 mm empfohlen (19). Die MRT/MRCP sollte mit einer Feldstärke von mindestens 1,5 Tesla und Standardwichtungen (T1 und T2 inklusive MRCP) durchgeführt werden und die Schichtdicke 5–7 mm betragen (19).

5. Zusammenfassung

Zielsetzung:

In Deutschland spielt die PET bzw. PET/CT als bildgebendes Verfahren in der Tumordiagnostik eine untergeordnete Rolle und bleibt weiterhin Gegenstand gesundheitspolitischer Diskussion. Gründe sind die Kostenintensivität des Verfahrens sowie das Fehlen an evidenzbasierten Daten, die einen klinischen Zusatznutzen im Vergleich zur Standarddiagnostik zeigen. Das IQWiG wurde mit der Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Nutzens zur PET und PET/CT für 14 verschiedene Krankheitsbilder durch den G-BA beauftragt. Der Teilauftrag „PET und PET/CT beim Adenokarzinom des Pankreas“ wurde an das IMEBI vergeben und als Promotionsthema von der Autorin bearbeitet. Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit untersucht den Nutzen der PET allein sowie als Kombinationsgerät mit der Computertomographie (PET/CT) in der Diagnostik des duktaalen Adenokarzinoms des Pankreas vergleichend zu einer diagnostischen Strategie ohne PET bzw. PET/CT. Dafür wurde die Bewertung der diagnostischen Güte im Bereich der Primärdiagnostik, des Primärstaging und in der Rezidivdiagnostik untersucht.

Methoden:

Es wurde eine systematische Übersichtsarbeit, basierend auf dem Methodenpapier des Berichtsplanes Version 1.0 des IQWiG zur PET und PET/CT beim Adenokarzinom des Pankreas sowie weiteren 6 Tumorentitäten vom 12.07.2010, erstellt (41). Entsprechend einer a priori definierten Suchstrategie wurde eine systematische Literaturrecherche in den medizinischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane durchgeführt, sowie eine Ergänzungsrecherche in medizinischen Registern und Kongressbänden ohne Einschränkung auf die publizierte Sprache gemacht. Die Sichtung und Bewertung der identifizierten Literatur erfolgte entsprechend der definierten Ein- und Ausschlusskriterien in doppelter und unabhängiger Durchführung⁸. Zusätzlich extrahierte die Autorin aus jeder relevanten Primärstudie Daten zur Studiencharakteristik und führte eine Bewertung der methodischen Qualität mittels eines standardisierten Instruments in Anlehnung an QUADAS vor. Die Anzahl der richtig-negativen (RN), richtig-positiven (RP), falsch-negativen (FN) und falsch-positiven (FP) Testergebnisse sowie die Effektschätzer Sensitivität und Spezifität mit den dazu gehörenden 95%- Konfidenzintervallen werden patientenbezogen für jede einzelne Studie in Vierfeldertafeln aufgetragen und mit Hilfe des Programmes "Rev Man 5" graphisch in Forest Plots dargestellt. Des Weiteren wurde die Berechnung einer Meta-Analyse nach dem Standardverfahren als logistisches Regressionsmodell mit bivariater Zielgröße und zufälligem Studieneffekt durchgeführt. Zur Schätzung der gepoolten Effekte wird die SAS-Prozedur PROC GLIMMIX verwendet (34) (35). Die extrahierten Daten aller eingeschlossenen Primärstudien wurden an das IQWiG übermittelt. Die abschließende Erstellung des Vorberichts zur PET und PET/CT beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas vom 24.06.2013 (28) erfolgte ohne Abstimmung mit den Auftragnehmern. Es wurde verabredet, dass sowohl die Universität Halle als auch die Doktorandin das Anrecht auf eine eigenständige und von einem potentiellen Abschlussbericht des IQWiG abweichende Darstellung der Ergebnisse in der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit haben.

Ergebnisse:

Literaturrecherche

Mit der a priori definierten Suchstrategie konnten insgesamt 1183 Treffer in den medizinischen Datenbanken ermittelt werden. In der Ergänzungsrecherche in medizinischen Registern und Kongressbänden konnten potentiell relevante Abstracts gefunden werden, welche jedoch nicht als Vollpublikation verfügbar waren. Nach doppelter und unabhängiger Sichtung und Bewertung der Literatur⁸, konnten insgesamt 35 prospektive geplante Querschnittsstudien mit oder ohne anschließender Nachbeobachtung in die systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen werden. Primärliteratur mit Vorliegen eines prospektiv kontrolliert-randomisierten oder prospektiv kontrollierten Studiendesigns zur

⁸ Dr. Christine Lautenschläger, Doktorandin Christina Siggelkow

Bestimmung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT konnten nicht ermittelt werden.

Studiencharakteristika

Die diagnostische Testgenauigkeit der ^{18}F -FDG-PET und der ^{18}F -FDG-PET/CT in der Primärdiagnostik des duktales Adenokarzinoms des Pankreas untersuchen insgesamt 32 Studien, das Primärstaging analysieren 6 Studien und die Rezidivdiagnostik wird in 3 Studien evaluiert. Insgesamt konnten 2546 Patienten eingeschlossen werden. Eine Zusammenfassung der Charakteristika der eingeschlossenen Studien enthält Tabelle 4. Aus 30 Primärstudien konnte das Geschlechterverhältnis von 1655 Patienten bestimmt werden, davon waren 1019 Männer (62%) und 636 Frauen (38%). Daten zur Altersverteilung, Nebendiagnosen und Schweregrad der Erkrankung der Studienpopulation waren nur unzureichend dokumentiert. Die Kriterien der Patientenselektion wurden nur unzureichend in der Primärliteratur beschrieben. Weniger als die Hälfte der Studien berichteten von Einschluss- und Ausschlussfaktoren.

Prüf- und Referenzdiagnostik

Die Untersuchungszeiträume der eingesetzten PET- bzw. PET/CT-Geräte erstrecken sich von 1990 bis 2008. Die detaillierte Darstellung der verwendeten PET- und PET/CT-Geräte sowie der zugehörigen Referenzdiagnostik erfolgt in Tabelle 5. Die integrierte Prüfdiagnostik PET/CT wurde vor allem ab dem Jahr 2001 angewendet und in 7 der 35 Studien evaluiert. Die Herstellertypen der Geräte differieren stark. Die Applikation des Tracers ^{18}F -FDG erfolgte in allen Studien, entweder in fixen Dosierungen oder gewichtsadaptiert. Die Auswertung der PET bzw. PET/CT-Bilder erfolgte entweder visuell-qualitativ (7/35 Studien) und/ oder durch quantitative Berechnung regionaler Radioaktivitätskonzentrationen (28/35 Studien). Als semiquantitativer Berechnungsindex für den FDG-Metabolismus ist hauptsächlich der SUV in Gebrauch. 9 der 28 Studien verwendeten einen festgelegten SUV-Wert als Trennwert für Malignität. Dieser variiert innerhalb der Studien zwischen $\text{SUV} > 2,1$ und $\text{SUV} > 4$. Eine retrospektiv-semiquantitative PET-Auswertung führten 6 von 9 Studien durch, indem sie den Trennwert für Malignität in Kenntnis der akquirierten Daten definierten. Details zu der Anzahl, Expertise und Durchführung der Bildinterpretation waren unzureichend und uneinheitlich dokumentiert. In 9/35 Studien erfolgte die Bildinterpretation der PET bzw. PET/CT in Kenntnis anderer bildgebender Verfahren (CT, MRT, US). Nur 11/35 Studien berichten von einer Verblindung der Untersucher bei der Bildbeurteilung.

Die Validierung der diagnostischen Testgenauigkeit der PET und PET/CT wurde mittels Referenzdiagnostik vorgenommen. Die Referenzdiagnostik variiert innerhalb der Studien. In 28 von 35 Studien ist der Referenztest mittels histologischer Untersuchung sowie klinischer- bzw. klinisch-radiologischer Nachbeobachtung durchgeführt worden. In 7 Studien wurde die Diagnose ausnahmslos durch histologische und zytologische Analyse verifiziert. Die Nachbeobachtungszeit schwankte innerhalb der Studien zwischen mindestens 6 Monaten und 3 Jahren.

Verzerrungspotential

In der Bewertung des Verzerrungspotentials wurden 32 Studien als hoch verzerrt eingestuft. Lediglich 3 Studien (Friess 1995, Inokuma 1995, Kauhanen 2009) konnten mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet werden. Die Daten beruhen auf den Ergebnissen des Bewertungsbogens für die interne Validität in Tabelle 6. Insgesamt kann bei 28 Studien von einer Verallgemeinerung der Studienergebnisse ausgegangen werden. 5 Studien liefern Anhaltspunkte für eine eingeschränkte Übertragbarkeit. Die Auswertung zweier Studien weist auf eine fehlende Übertragbarkeit der Studienergebnisse hin. Ergebnisse der insgesamt sechs untersuchten Kriterien für die Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse aller eingeschlossenen Primärstudien werden in Tabelle 7 veranschaulicht.

Diagnostische Testgüte

Die Darstellung der diagnostischen Testgüteparameter Sensitivität und Spezifität mit den zugehörigen Konfidenzintervallen aller eingeschlossenen Primärstudien werden detailliert anhand von Vierfeldertafeln in Tabelle 8 im Anhang dargestellt.

Primärdiagnostik

Es berichten 15 von 35 Primärstudien über diagnostische Testgüteparameter der ^{18}F -FDG-PET (12/15 Studien) und PET/CT (3/15 Studien) in der Primärdiagnostik, ohne weitere vergleichende diagnostische Strategien anzuführen. Allen Studien wurde ein hohes Verzerrungspotential zugeschrieben. In einer bivariaten Meta-Analyse basierend auf 12 Primärstudien wurde für die PET eine gepoolte Sensitivität und Spezifität von 89% [84%, 93%] und 84% [77%, 90%] ermittelt. Eine bivariate Meta-Analyse für die PET/CT ergab keine präzisen Schätzer.

Insgesamt berichten 18 Studien zum Vergleich der ^{18}F -FDG-PET bzw. ^{18}F -FDG PET/CT mit einer konventionellen diagnostischen Strategie in der Primärdiagnostik. 16 von 35 Studien konnten für einen direkten Vergleich der PET bzw. PET/CT mit der CT herangezogen werden, da in diesen Studien alle Patienten beide bildgebende Verfahren erhielten. Für die bildgebenden Verfahren PET und CT konnte eine Berechnung der gemeinsamen, gepoolten Effektschätzer durchgeführt werden. In der Meta-Analyse konnte eine höhere diagnostische Testgüte für die PET im Vergleich zur CT in der Primärdiagnostik des Pankreaskarzinoms festgestellt werden. Der gepoolte Schätzer für die Sensitivität der PET liegt bei 92% [87%, 96%] und für die CT bei 84% [76%, 89%]. Der gepoolte Schätzer für die Spezifität der PET liegt bei 86% [79%, 90%] und für die CT bei 62% [52%, 71%].

Daten zum Vergleich der PET/CT mit PET konnten lediglich aus 2 Studien extrahiert werden. **Lemke 2004** verwendete einen retrospektiven Trennwert, der in Kenntnis der Daten bestimmt wurde. Die Punktschätzer der Sensitivität liegen für die PET/CT bei 89% (zugehörige Spezifität 64%) und für die PET bei 84% (zugehörige Spezifität 61%). **Casneuf 2007** ermittelte eine Sensitivität für die PET/CT von 92% (zugehörige Spezifität 90%) und für die PET von 79% (zugehörige Spezifität 90%).

Insgesamt 6 Studien vergleichen die PET bzw. PET/CT mit dem abdominellen Ultraschall (US). Als einzige der sechs Studien evaluierten **Schick 2008** die diagnostische Güte der PET/CT. Der Vergleich der gepoolten Effektschätzer zwischen PET und abdominellem US zeigt eine höhere Sensitivität (91% vs. 80%) und Spezifität (82% vs. 53%) zugunsten der PET. Neben der geringen Anzahl an Primärstudien umfassen die untersuchten Studien lediglich kleine Patientenkollektive von 15 bis 46 Patienten. Den gemessenen Effektschätzern Sensitivität und Spezifität liegen große Konfidenzintervalle mit geringer Präzision zu Grunde. Mit Ausnahme von **Inokuma 1995** handelt es sich um Primärstudien von geringer methodischer Qualität. Zusammenfassend ist daher keine belastbare Gesamtaussage im Vergleich PET bzw. PET/CT und US möglich.

5 Studien vergleichen die PET bzw. PET/CT mit der ERCP. Als einzige dieser Studien evaluiert **Schick 2008** die diagnostische Güte der PET/CT. Eine bivariate Meta-Analyse für die PET und ERCP konnte vergleichbare gepoolte Sensitivitäten (92% vs. 90%) und Spezifitäten (92% vs. 88%) zeigen. Neben der geringen Anzahl an Primärstudien umfassen auch die untersuchten Patientenkollektive nur 15 bis 101 Patienten. Allen Studien wurde ein hohes Verzerrungspotential in der methodischen Qualitätsbewertung attestiert. Eine eindeutige Bewertung der diagnostischen Testgenauigkeit der PET bzw. PET/CT vergleichend zur ERCP ist daher nicht möglich.

Lediglich 3 Studien (**Schick 2008**, **Inokuma 1995**, **Mertz 2000**) berichten zum Vergleich der PET bzw. PET/CT und EUS. Aufgrund der geringen Anzahl an relevanten Primärstudien mit geringen Patientenzahlen ist eine abschließende Einschätzung zur diagnostischen Testgenauigkeit der EUS im Vergleich zur PET bzw. PET/CT nicht möglich.

Aus 2 Studien (**Kauhanen 2009**, **Ruf 2006**) lassen sich Testergebnisse der PET bzw. PET/CT im Vergleich zu MRT/MRCP bzw. MRT/MRCP/MRA evaluieren. Nur **Papos 2002** berichtet Daten zum Vergleich der PET mit dem Tumormarker CA 19-9. Da die diagnostischen Testgütekriterien auf wenige Studien mit kleinen Patientenkollektiven von geringer methodischer Qualität basieren, ist keine bedeutsame Schlussfolgerung möglich.

Subgruppenanalysen führten 3 Studien (**Diederichs 1999**, **Diederichs 2000**, **Zimny 1997**) durch. **Diederichs 1999** und **Diederichs 2000** untersuchen den Einfluss des Entzündungsparameters CRP, **Diederichs 2000** sowie **Zimny 1995** den Einfluss des Blutzuckerwertes auf die diagnostische Güte der PET. In den Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl erhöhte Plasmaglukosespiegel als auch erhöhte CRP-Werte einen Einfluss auf die diagnostische Testgüte der PET haben. Die Autoren berichten, dass einerseits die Sensitivität der PET bei erhöhten Plasmaglukosespiegeln abnimmt. Andererseits führten erhöhte CRP-Werte zu einer Reduktion der Spezifität.

Ausbreitungsdiagnostik/ Staging

Insgesamt 6 Studien untersuchen das Studienziel Primärstaging beim Pankreaskarzinom. Von diesen analysieren 4 Studien die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT bei Lymphknotenmetastasen, 4 Studien die PET bei der Detektion von Lebermetastasen und 2 Studien die PET bei Fernmetastasen.

Die untersuchten Patientenkollektive in den Unterfragestellungen sind klein. Vergleiche zwischen PET oder PET/CT mit anderen diagnostischen Verfahren werden nur in 2 Studien durchgeführt. Alle Daten basieren auf Studien mit hohem Verzerrungspotential. Aufgrund der begrenzten Datenlage kann kein Vorteil für die PET bzw. PET/CT beim Staging abgeleitet werden.

Rezidivdiagnostik

Nur 3 Studien (**Casneuf 2007**, **Kitajima 2010**, **Ruf 2005**) untersuchen die diagnostische Güte der ^{18}F -FDG-PET bzw. PET/CT in Rezidivdiagnostik des Pankreaskarzinoms. Die Studien variieren in Bezug auf die Patientenkollektive, der verwendeten Prüf- und Vergleichsdiagnostik sowie der vorausgegangenen Therapien. Es handelt sich um Studien mit kleinen Patientenkollektiven von 12 - 45 Patienten, so dass die Punktschätzer der diagnostischen Güte weite Konfidenzintervalle und folglich nur eine geringe Präzision aufweisen. Zudem wurde allen Primärstudien ein hohes Verzerrungspotential zugeschrieben. Aufgrund der limitierten Datenlage kann kein Vorteil für die PET bzw. PET/CT in der Rezidivdiagnostik abgeleitet werden.

Limitationen:

Insgesamt konnten nur 35 Primärstudien für die in dieser systematischen Übersichtsarbeit definierten Studienziele identifiziert werden. Durch die Gliederung in Unterfragestellungen und Verwendung verschiedener Prüf- und Vergleichstest können nur kleine Patientenpopulationen untersucht werden. Den Effektschätzern liegen teilweise weite Konfidenzintervalle mit folglich geringer Präzision zugrunde. Weiterhin ist die Generalisierbarkeit der Untersuchungsergebnisse aufgrund der methodischen Schwächen der Primärstudien deutlich eingeschränkt. Mangelhafte Dokumentationen liegen im Bereich der Patientenselektion, bei der Nennung von Patientencharakteristika mit Schweregrad der Erkrankung und Nebendiagnosen sowie bei den Ein- und Ausschlusskriterien vor. Die Untersuchungszeiträume der eingesetzten PET- bzw. PET/CT-Geräte erstrecken sich von 1990 bis 2008. Die Herstellertypen der Geräte variieren stark. Zudem mangelt es an detaillierten Beschreibungen des Scanner-Designs, der Bildrekonstruktionsmethode sowie des Auflösungsvermögens der PET, so dass ein Vergleich der Geräte kaum möglich und deren Einfluss auf die diagnostische Testgenauigkeit nur schwer abschätzbar ist. Eine Verbesserung der technologischen Entwicklung der PET im Verlauf der letzten 20 Jahre ist anzunehmen. Aufgrund dessen können die Ergebnisse der systematischen Übersicht nur sehr zurückhaltend interpretiert werden.

Der Stellenwert der Positronenemissionstomographie, insbesondere als integrierte PET/CT-Diagnostik, muss in zukünftigen Studien von besserer Studienqualität evaluiert werden. Da die klinische Aussagekraft der diagnostischen Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität begrenzt ist, sollten randomisiert-kontrollierte Studiendesigns gewählt werden, um einen patientenrelevanten Nutzen der PET beim Pankreaskarzinom zu zeigen.

6. Literaturverzeichnis der eingeschlossenen Primärstudien

Bang S, Chung HW, Park SW, Chung JB, Yun M, Lee JD et al. The clinical usefulness of 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis, staging, and response evaluation after concurrent chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(10): 923-929.

Bares R, Klever P, Hellwig D, Hauptmann S, Fass J, Hambuechen U et al. Pancreatic cancer detected by positron emission tomography with 18F-labelled deoxyglucose: method and first results. *Nucl Med Commun* 1993; 14(7): 596-601.

Bares R, Klever P, Hauptmann S, Hellwig D, Fass J, Cremerius U et al. F-18 fluorodeoxyglucose PET in vivo evaluation of pancreatic glucose metabolism for detection of pancreatic cancer. *Radiology* 1994; 192(1): 79-86.

Bares R, Dohmen BM, Cremerius U, Faß J, Teusch M, Büll U. Ergebnisse der Positronenemissionstomographie mit Fluor-18-markierter Fluordesoxyglukose bei Differentialdiagnose und Staging des Pankreaskarzinoms. *Radiologe* 1996; 36(5): 435-440.

Casneuf V, Delrue L, Kelles A, Van Damme N, Van Huysse J, Berrevoet F et al. Is combined 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography superior to positron emission tomography or computed tomography alone for diagnosis, staging and restaging of pancreatic lesions? *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70(4): 331-338.

Delbeke D, Rose DM, Chapman WC, Pinson CW, Wright JK, Beauchamp RD et al. Optimal interpretation of FDG PET in the diagnosis, staging and management of pancreatic carcinoma. *J Nucl Med* 1999; 40(11): 1784-1791.

Diederichs CG, Staib L, Glasbrenner B, Guhlmann A, Glatting G, Pauls S et al. F-18 Fluorodeoxyglucose (FDG) and C-Reactive Protein (CRP). *Clin Positron Imaging* 1999; 2(3): 131-136.

Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Glasbrenner B, Glatting G, Brambs HJ et al. Values and limitations of 18F-fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography with preoperative evaluation of patients with pancreatic masses. *Pancreas* 2000; 20(2): 109-116.

Friess H, Langhans J, Ebert M, Beger HG, Stollfuss J, Reske SN et al. Diagnosis of pancreatic cancer by 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Gut* 1995; 36(5): 771-777.

Granov AM, Tiutin LA, Ryzhkova DV, Kostenikov NA, Fadeev NP, Savello VE et al. Capacities of 18FDG PET for diagnosis of pancreatic tumors. *Vesti Rentgenol Radiol* 2002; (2): 18-22.

Heinrich S, Goerres GW, Schäfer M, Sagmeister M, Bauerfeind P, Pestalozzi BC et al. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg* 2005; 242(2): 235-243.

Ho CL, Dehdashti F, Griffeth LK, Buse PE, Balfe DM, Siegel BA. FDG-PET evaluation of indeterminate pancreatic masses. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20(3): 363-369.

Imdahl A, Nitzsche E, Krautmann F, Högerle S, Boos S, Einert A et al. Evaluation of positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for the differentiation of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Br J Surg* 1999; 86(2): 194-199.

- Inokuma T, Tamaki N, Torizuka T, Magata Y, Fujii M, Yonekura Y et al. Evaluation of pancreatic tumors with positron emission tomography and F-18 fluorodeoxyglucose: comparison with CT and US. *Radiology* 1995; 195(2): 345-352.
- Kato T, Fukatsu H, Ito K, Tadokoro M, Ota T, Ikeda M et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pancreatic cancer: an unsolved problem. *Eur J Nucl Med* 1995; 22(1): 32-39.
- Kauhanen SP, Komar G, Seppanen MP, Dean KI, Minn HR, Kajander SA et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ann Surg* 2009; 250(6): 957-963.
- Keogan MT, Tyler D, Clark L, Branch MS, McDermott VG, DeLong DM et al. Diagnosis of pancreatic carcinoma: role of FDG PET. *Am J Roentgenol* 1998; 171(6): 1565-1570.
- Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y, Shimoda M, Kubota K et al. Performance of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in the diagnosis of recurrent pancreatic cancer: comparison with integrated FDG-PET/non-contrast-enhanced CT and enhanced CT. *Mol Imaging Biol* 2010; 12(4): 452-459.
- Koyama K, Okamura T, Kawabe J, Nakata B, Chung KH, Ochi H et al. Diagnostic usefulness of FDG PET for pancreatic mass lesions. *Ann Nucl Med* 2001; 15(3): 217-224.
- Kula Z, Malkowski B, Pietrzak T, Szefer J. The clinical value of PET/CT imaging in differential diagnosis of pancreatic tumours: analysis of 52 cases [Polnisch]. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2008; 3(4): 185-191.
- Lemke AJ, Niehues SM, Hosten N, Amthauer H, Boehmig M, Stroszczyński C et al. Retrospective digital image fusion of multidetector CT and 18F-FDG PET: clinical value in pancreatic lesions; a prospective study with 104 patients. *J Nucl Med* 2004; 45(8): 1279-1286.
- Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD. EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2000; 52(3): 367-371.
- Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, Tamaki N, Kogire M, Doi R et al. Delayed 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scan for differentiation between malignant and benign lesions in the pancreas. *Cancer* 2000; 89(12): 2547-2554.
- Nishiyama Y, Yamamoto Y, Monden T, Sasakawa Y, Tsutsui K, Wakabayashi H et al. Evaluation of delayed additional FDG PET imaging in patients with pancreatic tumour. *Nucl Med Commun* 2005; 26(10): 895-901.
- Papós M, Takács T, Trón L, Farkas G, Ambrus E, Szakáll S Jr et al. The possible role of F-18 FDG positron emission tomography in the differential diagnosis of focal pancreatic lesions. *Clin Nucl Med* 2002; 27(3): 197-201.
- Rasmussen I, Sörensen J, Långström B, Haglund U. Is positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-acetate valuable in diagnosing indeterminate pancreatic masses? *Scand J Surg* 2004; 93(3): 191-197.
- Ruf J, Lopez Hänninen E, Oettle H, Plotkin M, Pelzer U, Stroszczyński C et al. Detection of recurrent pancreatic cancer: comparison of FDG-PET with CT/MRI. *Pancreatology* 2005; 5(2-3): 266-272.
- Ruf J, Lopez Hänninen E, Böhmig M, Koch I, Denecke T, Plotkin M et al. Impact of FDGPET/MRI image fusion on the detection of pancreatic cancer. *Pancreatology* 2006; 6(6): 512-519.

Schick V, Franzius C, Beyna T, Oei ML, Schnekenburger J, Weckesser M et al. Diagnostic impact of ^{18}F -FDG PET-CT evaluating solid pancreatic lesions versus endosonography, endoscopic retrograde cholangio-pancreatography with intraductal ultrasonography and abdominal ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(10): 1775-1785.

Sendler A, Avril N, Helmberger H, Stollfuss J, Weber W, Bengel F et al. Preoperative evaluation of pancreatic masses with positron emission tomography using ^{18}F fluorodeoxyglucose: diagnostic limitations. *World J Surg* 2000; 24(9): 1121-1129.

Stollfuss JC, Glatting G, Friess H, Kocher F, Berger HG, Reske SN. 2-(fluorine-18)-fluoro-2deoxy-D-glucose PET in detection of pancreatic cancer: value of quantitative image interpretation. *Radiology* 1995; 195(2): 339-344.

Tlostanova MS, Tiutin LA, Ryzhkova DV, Pavlovskii AV, Popov SA. Role of ^{18}F -FDG PET scan in the differential diagnosis of large pancreatic masses [Russisch]. *Vopr Onkol* 2008; 54(4): 439-444.

Van Kouwen MCA, Jansen JBMJ, Van Goor H, De Castro S, Oyen WJG, Drenth JPH. FDGPET is able to detect pancreatic carcinoma in chronic pancreatitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(4): 399-404.

Wang X, Yu LJ. ^{18}F -FDG PET/CT in detection of pancreatic cancer: value of synthetic analysis interpretation [Chinesisch]. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology* 2007; 23(11): 1709-1712.

Zimny M, Bares R, Fass J, Adam G, Cremerius U, Dohmen B et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma: a report of 106 cases. *Eur J Nucl Med* 1997; 24(6): 678-682.

7. Literaturverzeichnis Sekundärliteratur

1. Statistisches Bundesamt. Statistisches Bundesamt. Krebs war 2013 die zweithäufigste Todesursache. [Online] [Riportato: 06 04 2015.]
https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2015/02/PD15_034_232pdf.pdf?__blob=publicationFile.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Leistungskatalog der Krankenversicherung. [Online] [Riportato: 17 08 2015.]
<http://www.bmg.bund.de/themen/krankenversicherung/leistungen/leistungskatalog.html>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Institution. Gemeinsamer Bundesausschuss. [Online] 09 03 2015. <https://www.g-ba.de/>.
4. IQWiG. D06-01E_Vorbericht_PET-und-PET-CT-bei-Pankreaskarzinom. [Online] 12 07 2012. [Riportato: 30 03 2015.] S.142. https://www.iqwig.de/download/D06-01E_Vorbericht_PET-und-PET-CT-bei-Pankreaskarzinom.pdf.
5. Robert Koch-Institut. Bauchspeicheldrüsenkrebs. Zentrum für Krebsregisterdaten. [Online] 13 12 2014.
http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs_node.html.
6. De la Santa LG, Retortillo JA, Miguel AC, et al. Radiology of pancreatic neoplasms: An update. World J Gastrointest Oncol. 2014, Vol. 6, p. 330-334.
7. Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten- Krebs in Deutschland 2011/2012. Krebs gesamt C00-97. [Online] 17 12 2015.
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c00_97_krebs_gesamt.pdf?__blob=publicationFile.
8. Robert-Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten, Krebs in Deutschland. Krebs in Deutschland, Bauchspeicheldrüse. [Online] 13 12 2013.
http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/kid_2013_c25_bauchspeicheldruese.pdf?__blob=publicationFile.
9. Beger HG, Büchler MW, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF. Erkrankungen des Pankreas : Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf. Berlin Heidelberg : Springer, 2013. p. 376.
10. Beger HG, Büchler MW, Dralle H, Lerch MM, Malferth. Erkrankungen des Pankreas : Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf. Berlin Heidelberg : Springer, 2013. p. 334,340-349.
11. UICC. TNM classification of malignant tumours . [Online] 2016. [Riportato: 01 08 2016.]
<http://www.uicc.org/resources/tnm>.

12. Beger HG, Büchler MW, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF. Erkrankungen des Pankreas : Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf. Berlin Heidelberg : Springer, 2013. p. 329-331.
13. Bares R, Klever P, Hauptmann S, Hellwig D, Fass J, Cremerius U et al. F-18 fluorodeoxyglucose PET in vivo evaluation of pancreatic glucose metabolism for detection of pancreatic cancer. *Radiology* . 1994, 192(1): 79-86.
14. Inokuma T, Tamaki N, Torizuka T, Magata Y, Fujii M, Yonekura Y et al. Evaluation of pancreatic tumors with positron emission tomography and F-18 fluorodeoxyglucose: comparison with CT and US. *Radiology* . 1995, 195(2): 345-352.
15. Papos M, Takacs T, Tron L, Farkas G, Ambrus E, Szakall S, Jr. et al. The possible role of F-18 FDG positron emission tomography in the differential diagnosis of focal pancreatic lesions. . *Clinical Nuclear Medicine* . 202, 27(3): 197-201.
16. Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD. EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointestinal Endoscopy* . 2000, 52(3): 367-371.
17. De Angelis C, Brizzi RF, Pellicano R.) Endoscopic ultrasonography for pancreatic cancer: current and future perspectives. *J Gastrointest Oncol*. 2013, 4: 220–230.
18. Adamek, H.E., et al. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. . *Lancet*. 2000, 356(9225): p. 190-193.
19. AWMF online. Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom. [Online] 31 10 2013. [Riportato: 03 03 2016.] http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0100LI_S3_Exokrines_Pankreaskarzinom_21112013.pdf.
20. Beger HG, Büchler MW, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF. Erkrankungen des Pankreas : Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf. Berlin Heidelberg : Springer, 2013. p. 363-365.
21. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 2004, 363: 1049–57.
22. Beger HG, Büchler MW, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF. Erkrankungen des Pankreas : Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf. Berlin Heidelberg : Springer, 2013. p. 363-366, 373-407.
23. Mohnike W, Hör G, Schelbert H. PET/ CT - Atlas. Berlin, Heidelberg : 2. Auflage, Springer Verlag, 2011. p. 8.
24. Mohnike W, Hör G, Schelbert H. PET/ CT - Atlas. Berlin Heidelberg : 2. Auflage, Springer Verlag, 2011. p. 11- 39.

25. Reske SN, Grillenberger KG, Glatting G, Port M, Hildebrandt M, Gansauge F, Berger HG. Overexpression of glucose transporter 1 and increased FDG uptake in pancreatic carcinoma. *J Nucl Med*. 1997, 38:1344-1348.
26. Farwell MD, Pryma DA, Mankoff DA. PET/CT Imaging in Cancer: Current Applications and Future Directions. *Cancer*. 2014, 120:3433-45.
27. Higashi T1, Saga T, Nakamoto Y, Ishimori T, Fujimoto K, Doi R, Imamura M, Konishi J. PubMed. Diagnosis of pancreatic cancer using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET) --usefulness and limitations in "clinical reality". [Online] [Riportato: 01 12 2015.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932109>.
28. IQWiG. D06-01E Vorbericht PET-und-PET/CT beim Pankreaskarzinom. [Online] 1.0, 24 06 2013. [Riportato: 13 12 2015.] S.38-42. https://www.iqwig.de/download/D06-01E_Vorbericht_PET-und-PET-CT-bei-Pankreaskarzinom.pdf.
29. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Klinische Epidemiologie: Grundlagen und Anwendung*, Deutsche Ausgabe adaptiert und herausgegeben von J. Haerting, C.Rink und A. Stang. Bern : Ullstein Medical, 2007. p. 17-18.
30. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Fassung vom 18. Dezember 2008 . [Online] [Riportato: 12 12 2015.] https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
31. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks J,. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*, Chapter 10 Analysing and Presenting Results. [Online] Version 1.0, 23 12 2010. [Riportato: 04 04 2016.] p.36. <http://methods.cochrane.org/sdt/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/uploads/Chapter%2010%20-%20Version%201.0.pdf>.
32. Lewis, S. & Clarke, M. Forest plots: trying to see the wood and the trees. *BMJ*. 2001, 322:1479-1480.
33. The Cochrane Collaboration. *Review Manager (RevMan)* [Computer program]. [Online] Version 5.3, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014. <http://tech.cochrane.org/revman/download>.
34. Harbord RM1, Deeks JJ, Egger M, Whiting P, Sterne JA. A unification of models for meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Biostatistics*. 2007, Apr;8(2):239-51.
35. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med*. 2010, 49(1):54-62.
36. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2003, p. 3-25.

37. Weiß C. Basiswissen medizinische Statistik. Heidelberg : Springer Medizin Verlag, 2010. p. 259.
38. Diederichs CG, Staib L, Glasbrenner B, Guhlmann A, Glatting G, Pauls S et al. F-18 Fluorodeoxyglucose (FDG) and C-Reactive Protein (CRP). *Clin Positron Imaging* . 1999, 1999; 2(3): 132-133.
39. Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Glasbrenner B, Glatting G, Brambs HJ et al. Values and limitations of 18F-fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography with preoperative evaluation of patients with pancreatic masses. *Pancreas* . 2000, 20(2): 109-116.
40. Zimny M, Bares R, Fass J, Adam G, Cremerius U, Dohmen B et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma: a report of 106 cases. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1997, 24(6): 678-682.
41. IQWiG. Berichtsplan PET bei onkologischen Indikationen. [Online] 1.0, 12 07 2010. [Riportato: 10 04 2015.] https://www.iqwig.de/download/D06-01_E-K_Berichtsplan_PET_bei_onkologischen_Indikationen_.pdf.
42. Farma JM, Santillan AA, Melis M, Walters J, Belinc D, Chen DT et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. 2008, p. 15(9): 2465-2471.
43. Maemura K, Takao S, Shinchi H, Noma H, Mataka Y, Kurahara H et al. Role of positron emission tomography in decisions on treatment strategies for pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006, p. 13(5): 435-441.
44. Keith CJ, Miles KA, Wong D. Pancreatic cancer: preliminary experience with sodium iodide fluorodeoxyglucose positron emission tomography in Australia. *Australas Radiol*. 2003, 47(1):17-21.
45. Herrmann K, Eckel F, Schmidt S, Scheidhauer K, Krause BJ, Kleeff J et al. In vivo characterization of proliferation for discriminating cancer from pancreatic pseudotumors. *J Nucl Med* . 2008, 49(9): 1437-1444.
46. Schünemann HJ1, Oxman AD, Brozek J,. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008, 336(7653):1106-1110.
47. Lord SJ, Irwig L, Simes RJ. When is measuring sensitivity and specificity sufficient to evaluate a diagnostic test, and when do we need randomized trials? *Ann Intern Med*. 2006, 144: 850-855.
48. Scheibler F, Zumbé P, Janssen I. Randomized Controlled Trials on PET: A systematic Review of Topics, Design, and Quality. *J Nucl Med*. 2012, 53: 1016-1025.
49. Wang Z, Chen JQ, Liu JL, et al. FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* . 2013, 19(29): 4808-4817 .

50. Rijkers AP, Valkema R, Duivenvoorden HJ, van Eijck CHJ. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: A meta-analysis. *EJSO*. 2014, 40: 794-804.
51. Tang S, Huang G, Liu J et al. Usefulness of 18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and EUS in diagnosing primary pancreatic carcinoma: a meta-analysis. . *Eur. J. Radiol*. 2009, 78:142–50.
52. Wu LM, Hu JN, Hua J, Liu MJ, Chen J. et al. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging compared with fluoro-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for pancreatic malignancy: A meta-analysis using a hierarchical regression model. *J Gastroenterol. Hepatol*. 2012, 27(6): 1027–1035.
53. Bipat S. Ultrasonography, Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Diagnosis and Determining Resectability of Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. *J Comput Assist Tomogr*. 2005, 29: 438-445.
54. Wagner, M., et al.,. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. . *Br J Surg*. 2004, 91(5): p. 586-94.
55. Keim V, Klar E, Poll M, Schoenberg MH. Postoperative Care Following Pancreatic Surgery—Surveillance and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2009, 106(48): 789-794.
56. Pietryga JA, Morgan DE. Imaging preoperatively for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2015, 6(4): 343-357.
57. Wang XY, Yang F, Jin C. Utility of PET/CT in diagnosis, staging, assessment of resectability and metabolic response of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 , 20(42):15580-15589 .
58. Yoneyama T, Tateishi U, Endo I, et al. Staging accuracy of pancreatic cancer: comparison between non- contrast and contrast- enhanced PET/CT. *Eur J Radiol*. 2014, 83: 1734-1739.
59. Asagi A, Ohta K, Nasu J, et al. Utility of Contrast-Enhanced FDG-PET/CT in the Clinical Management of Pancreatic Cancer: Impact on Diagnosis, Staging, Evaluation of Treatment Response, and Detection of Recurrence. *Pancreas*. 2013, *Pancreas* 2013 Jan; 42(1): 11-9.
60. Dewitt, J., et al. Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review. . *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006, 4(6): 717-25.
61. Matsumoto I, Shirakawa S, Shinzeki M et al. 18- Fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not aid in diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013, 11: 712-718.
62. Jung W, Jang JY, Kang MJ, Chang YR, Shin YC, Chang , Kim SW. The clinical usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) in follow-up of curatively resected pancreatic cancer patients. *HPB (Oxford)*. 2016 , 18(1):57-64.

63. Delbrück H. Krebsnachbetreuung: Nachsorge, Rehabilitation und Palliation. Berlin Heidelberg : Springer Verlag, 2003. S.191.
64. Jahromi AH, Sangster G, Zibari G, Martin B, Chu Q, Takalkar A, Shi R, Amiri HS. Accuracy of multi-detector computed tomography, fluorodeoxyglucose positron emission tomography, and CA 19-9 levels in detecting recurrent pancreatic adenocarcinoma. JOP . 2013, 24: 466-468.
65. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, et al. Empirical evidence of designrelated bias in studies of diagnostic tests. JAMA. 1999 (282):1061–1066.
66. Townsend DW. The Journal of Nuclear Medicine. Dual-Modality Imaging: Combining Anatomy and Function. [Online] 2008. [Riportato: 14 12 2015.] <http://jnm.snmjournals.org/content/49/6/938.full.pdf+html>.
67. Reske SN. PET und PET/CT maligner Tumoren des exokrinen Pankreas. Radiologe. 2009, 49: 131-136.
68. Diederichs CG, Staib L. F-18 Fluorodeoxyglucose (FDG) and C-Reactive Potein (CRP). Clinical Positron Imaging. 1999, 2 (3):131-136.
69. Diederichs CG, Staib L, Glatting G, Beger HG, Reske SN. FDG PET: elevated plasma glucose reduces both uptake and detection rate of pancreatic malignancies. J Nucl Med. 1998, 39(6):1030-3.
70. Siggelkow, Christina. Übersicht der Studien zur Untersuchung des medizinischen Nutzens der PET beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas. ownCloud der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg. [Online] 21 07 2016. <https://cloud.uni-halle.de/index.php/s/1KwgaqwmPBdDdrN>.

8. Thesen

1. Die Positronemissionstomographie (PET) ist ein neues nichtinvasives Verfahren, welches erhöhte Stoffwechselprozesse im Tumorgewebe darstellen kann. In Kombination mit der Computertomographie (PET/CT) können zusätzlich Aussagen zur anatomischen Lage der Läsionen gemacht werden. Aktuell spielt die PET bzw. PET/CT in der Tumordiagnostik in Deutschland keine bedeutende Rolle und ist Gegenstand gesundheitspolitischer Diskussion.
2. Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit untersucht den Nutzen der PET und PET/CT beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas. 1644 potentiell relevante Titel und Abstracts wurden in Datenbanken, Kongressbänden und Studienregistern ermittelt und begutachtet, von denen 35 prospektiv geplante Primärstudien auswertbare Ergebnisse beinhalteten. Dagegen wurde keine Primärliteratur mit Vorliegen eines prospektiv kontrolliert-randomisierten oder prospektiv kontrollierten Studiendesigns zur Bestimmung des patientenrelevanten Nutzen der PET bzw. PET/CT ermittelt. Sämtliche der 35 ermittelten Primärstudien evaluieren die diagnostische Güte der ^{18}F -FDG-PET und der ^{18}F -FDG-PET/CT in der Diagnostik des duktalem Adenokarzinoms des Pankreas. Daten zur Unterfragestellung Primärdiagnostik lieferten 32 Studien, 6 Studien analysieren das Primärstaging und 3 Studien die Rezidivdiagnostik.
3. Die Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Primärstudien ergab für 32 Studien ein hohes Verzerrungspotential. Als wesentliches Problem stellte sich die mangelhafte Dokumentation der methodischen Details wie Prospektivität, Patienteneinschluss, Patientencharakteristika, Einschluss- und Ausschlusskriterien sowie Verblindung heraus. Von einer Verallgemeinbarkeit der Studienergebnisse kann bei 28/35 Studien ausgegangen werden. 5 Studien liefern Anhaltspunkte für eine eingeschränkte Übertragbarkeit. Bei 2 Studien bestehen Anhaltspunkte für eine fehlende Übertragbarkeit.
4. In der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit fand sich ein Großteil der Ergebnisse zur FDG-PET/CT und FDG-PET in der Primärdiagnostik des duktalem Adenokarzinoms des Pankreas, ohne einen Vergleich mit weiteren diagnostischen Strategien anzuführen (15/35 Studien). In einer bivariaten Meta-Analyse basierend auf 12 Primärstudien wurde für die PET eine gepoolte Sensitivität und Spezifität von 89% [84%, 93%] und 84% [77%, 90%] ermittelt. Eine bivariate Meta-Analyse für die PET/CT ohne vergleichende diagnostische Strategie ergab keine präzisen Schätzer.
5. Darüber hinaus bezieht sich ein großer Anteil der Ergebnisse auf den Vergleich der PET bzw. PET/CT mit der CT (16/35 Studien). Für die bildgebenden Verfahren PET und CT konnte eine Berechnung der gemeinsamen, gepoolten Effektschätzer durchgeführt werden. In der Meta-Analyse konnte eine höhere diagnostische Testgüte für die PET im Vergleich zur CT in der Primärdiagnostik des Pankreaskarzinoms festgestellt werden. Der gepoolte Schätzer für die Sensitivität

- der PET liegt bei 92% [87%, 96%] und für die CT bei 84% [76%, 89%]. Der gepoolte Schätzer für die Spezifität der PET liegt bei 86% [79%, 90%] und für die CT bei 62% [52%, 71%].
6. Im direkten Vergleich der PET bzw. PET/CT mit dem abdominellen Ultraschall, ERCP, MRT, Endosonographie sowie dem Tumormarker CA 19-9 gibt es aufgrund der geringen Anzahl an relevanten Primärstudien mit geringen Patientenzahlen und potenziell hoch verzerrten Primärstudien keine aussagekräftigen Ergebnisse.
 7. Die Analysen der Studien bekräftigen, dass sowohl FDG-PET/CT und PET hoch sensitive und spezifische Verfahren zur Detektion des primären Pankreaskarzinoms sind. Jedoch ist die Aussagekraft der Studienergebnisse begrenzt aufgrund der Heterogenität im Bereich der Studiencharakteristik sowie der technischen Details. Folglich kann für die FDG-PET und FDG-PET/CT kein Vorteil zur bestehenden Standarddiagnostik bei der primären Diagnostik des duktaalen Pankreaskarzinoms abgeleitet werden. Die PET/CT könnte jedoch bei unklaren Befunden nach negativer CT oder MRT als Zusatzdiagnostik zur Entscheidungsfindung beitragen.
 8. Die Ergebnisse zur Unterfragestellung Staging und Rezidivdiagnostik beim duktaalen Adenokarzinom des Pankreas sind ebenfalls heterogen und erlauben keine Aussage zur diagnostischen Güte von PET bzw. PET/CT. Lediglich 6/35 Primärstudien untersuchen die diagnostische Güte der ¹⁸F-FDG-PET bzw. PET/CT in der Unterfragestellung Staging und 3/35 Primärstudien die Unterfragestellung Rezidivdiagnostik. Neben methodischen Schwächen variieren die Studien in Bezug auf die Patientenkollektive sowie der verwendeten Prüf- und Vergleichsdiagnostik.
 9. Die FDG-PET allein ohne Zusatzdiagnostik kann nur limitierte Aussagen zu anatomischen Details geben, wodurch eine präzise Bestimmung der Resektabilität des Tumors eingeschränkt ist. Die integrierte PET/CT kann sowohl anatomische als auch metabolische Informationen in einer einzigen Untersuchung liefern. Leistungsfähigere PET/CT Scanner mit höherem Auflösungsvermögen könnten die Rolle der PET/CT beim Staging sowie als Zusatzdiagnostik bei unklaren Befunden erhöhen.
 10. Diagnosestudien können generell Auskunft über eine Verbesserung diagnostischer Testparameter wie Sensitivität und Spezifität geben. Jedoch dienen diese lediglich als Surrogat-Parameter für patientenrelevante Endpunkte. Der Stellenwert der PET, insbesondere als integrierte PET/CT-Diagnostik, muss in zukünftigen Studien von besserer Studienqualität evaluiert werden. Da die klinische Aussagekraft der diagnostischen Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität begrenzt ist, sollten randomisierte kontrollierte Studiendesigns gewählt werden, um einen patientenrelevanten Nutzens der PET beim Pankreaskarzinom zu zeigen.

9. Anhang

9.1 Literaturrecherche

EMBASE (Suchoberfläche: Ovid), MEDLINE (Suchoberfläche: Ovid), Pub Med (Suchoberfläche: NLM), The Cochrane Library (Suchoberfläche: Wiley)

Suchzeitraum: 1950 to 16.02.2010

#	Searches
1	exp Pancreatic Neoplasms/
2	(pancrea* adj6 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or disease)).ab,ti.
3	or/1-2 [Pankreas]
7	Positron-Emission Tomography/
8	Fluorodeoxyglucose F18/du
9	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
10	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
11	or/7-10
12	and/3,11 [Pankreas]

9.2 Tabellen Bewertung der Studienqualität

Tabelle 2: Bewertungsbogen der internen Validität von Primärstudien

	Kriterien interne Validität	JA	NEIN	UN- KLAR
1.	Der Referenztest bestätigt die An- oder Abwesenheit der Erkrankung (QUADAS Item 3)			
2.	Wird das Zeitintervall zwischen Prüfdiagnostik und Referenzdiagnostik adäquat gewählt, um eine Änderung des Krankheitsstatus auszuschliessen? (QUADAS Item 4)			
3.	Wird eine Interdependenz der Tests adäquat berücksichtigt? Besteht ein Einfluss der Prüfdiagnostik auf die die Testgüte des Referenzdiagnostik oder umgekehrt?			
4.	Partielle Verifikation: Wird die gesamte Stichprobe oder eine Zufallsauswahl mit der Referenzdiagnostik untersucht? (QUADAS Item 5)			
5.	Differentielle Verifikation: Wird bei allen Patienten das Zielkriterium mit dem gleichen Referenztest untersucht? Wird bei einem positiven Testergebnis ein genauere Referenztest gewählt? (QUADAS Item 7)			
6.	Incorporation Bias: Ist die Prüfdiagnostik ein Teil des Referenzstandards? (QUADAS Item 7)			
7.	Erfolgte eine Verblindung bei der Interpretation der Testergebnisse von Prüf- und Referenzdiagnostik? (QUADAS Item 10 und 11)			
8.	Werden Studienabbrüche berichtet? Haben fehlende Werte einen Einfluss auf das Verzerrungspotential der Studienergebnisse? (QUADAS Item 13 und 14)			
9.	Wird die Berichterstattung unabhängig von den Ergebnissen durchgeführt? Erfolgte die Festlegung der Trennwerte a priori oder in Kenntnis der Testergebnisse?			

10.	Gibt es weitere Einflussfaktoren, die das Verzerrungspotential beeinflussen? (Angaben zur Studienpopulation, Ein- und Ausschlusskriterien, Selektionsprozess, Verwendung unterschiedlicher Prüf- oder Vergleichsgeräte, Durchführungszeiträume) Erfolgte die Festlegung der Trennwerte a priori oder in Kenntnis der Testergebnisse?			
-----	---	--	--	--

Tabelle 3: Bewertungsbogen der externen Validität von Primärstudien

	Kriterien externe Validität	JA	NEIN	UN- KLAR
1.	Repräsentiert das Patientenspektrum der Studie die Patientenpopulation der Routineversorgung (QUADAS Item 1 und 2)			
2.	Besteht eine Anwendungsbeschreibung für Prüf- und Referenztest? (QUADAS Item 8 und 9)			
3.	Ist der Entscheidungsprozess bei der Interpretation der Tests auf den Versorgungskontext übertragbar?			
4.	Entsprechen die klinischen Hintergrundinformationen in der Studie jenen der zur Verfügung stehenden Informationen im Versorgungskontext? (QUADAS Item 12)			
5.	Sind die in der Studie verwendeten Geräte und ihre Bedienung vergleichbar mit denen im Versorgungskontext?			
6.	Sind die in der Studie beschriebenen Untersucherqualifikationen vergleichbar mit denen im Versorgungskontext?			

9.3 Übersicht eingeschlossene Primärstudien: Design, Studienziel, Patientencharakteristik

Das Anhangskapitel 9.3 ist zu umfangreich, um es in die gedruckte Version der Dissertation aufzunehmen. Es ist daher öffentlich zugänglich in der OwnCloud der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg unter dem Link <https://cloud.uni-halle.de/index.php/s/1KwgaqwmPBdDdrN> (70) als Tabelle 4: Übersicht eingeschlossene Primärstudien: Design, Studienziel, Patientencharakteristik. Dieser Link ist auch unter dem Alias <http://bit.ly/2cBoNdc> erreichbar.

9.4 Übersicht eingeschlossene Primärstudien: Indextest, Referenztest, Diagnose

Das Anhangskapitel 9.4 ist zu umfangreich, um es in die gedruckte Version der Dissertation aufzunehmen. Es ist daher öffentlich zugänglich in der OwnCloud der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg unter dem Link: <https://cloud.uni-halle.de/index.php/s/1KwgaqwmPBdDdrN> (70) als Tabelle 5: Übersicht eingeschlossene Primärstudien: Indextest, Referenztest, Diagnose.

Dieser Link ist auch unter dem Alias <http://bit.ly/2cBoNdc> erreichbar.

9.5 Bewertung der internen Validität der eingeschlossenen Primärstudien

Tabelle 6: Bewertung der internen Validität der eingeschlossenen Primärstudien

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungs- potential der Ergebnisse
Bang 2006	+	+	+	+	+	?	?	+	+	-	hoch
Bares 1993	+	+	+	+	+	+	?	+	+	-	hoch
Bares 1994	+	+	+	+	+	+	?	+	+	-	hoch
Bares 1996	+	+	+	+	+	+	?	+	+	-	hoch
Casneuf 2007	+	+	+	+	+	?	?	+	+	-	hoch
Delbeke 1999	+	?	+	+	+	?	?	+	?	-	hoch
Diederichs 1999	+	?	+	+	+	?	?	+	?	-	hoch
Diederichs 2000	+	+	+	+	+	+	?	-	?	-	hoch
Friess 1995	+	+	+	+	+	+	+/? ¹	+	+	+/- ^b	Niedrig/ hoch ^b
Granov 2002	+	+	+	+	+	+	?	+	+	-	hoch
Heinrich 2005	+	+	+	+	+	?	?	+	+	-	hoch
Ho 1996	+	+	+	+	+	?	?	+	+	-	hoch
Imdahl 1999	+	+	+	+	+	+	+/? ^c	+	+	-	hoch
Inokuma 1995	+	+	+	+	+	?	+/? ^d	+	+	+/- ^e	Niedrig/ hoch ^e
Kato 1995	+	+	+	+	+	?	-	+	+	-	hoch
Kauhanen 2009	+	+	+	+	+	?	+/? ^f	+	+/- ^g	+	Niedrig/ hoch ^g
Keogan 1998	+	+	+	+	+	+	+/? ^h	+	+	-	hoch
Kitajima 2010	+	+	+	+	?	-	+/? ⁱ	+	+	-	hoch
Koyama 2001	+	+	+	+	+	?	?/- ^j	+	+/- ^k	-	hoch
Kula 2008	+	+	+	+	+	+	?	+	+	-	hoch
Lemke 2004	+	+	+	+	+	?	?	+	-	-	hoch
Mertz 2000	+	+	+	+	+	?	-	+	+	-	hoch
Nakamoto 2000	+	?	+	+	+	?	-	+	-	-	hoch
Nishiyama 2005	+	+	+	+	?	-	?	+	+/- ^l	-	hoch
Papos 2002	+	+	+	+	?	?	-	+	+	-	hoch
Rasmussen 2004	+	+	?	+	+	+	-	+	+	-	hoch
Ruf 2005	+	+	+	+	+	+	?	+	+	-	hoch
Ruf 2006	+	+	+	+	+	?	-	+	+	-	hoch
Schick 2008	+	+	+	+	+	?	+/? ^m	+	+	-	hoch
Sendler 2000	+	+	+	+	+	?	+/? ⁿ	+	+	-	hoch
Stollfuss 1995	+	+	+	+	+	+	+/? ^o	?	+	-	hoch
Tlostanova 2008	+	+	+	+	+	+	?	-	?	-	hoch

Van Kouwen 2005	+	?	+	+	?	?	?	+	+	-	hoch
Wang 2007	+	?	+	+	+	?	?	+	+/? ^p	-	hoch
Zimny 1997	+	+	+	+	+	?	?	+	+/- ^q	-	hoch

„+“ Kriterium erfüllt, „-“ Kriterium nicht erfüllt, „?“ Das Kriterium kann aufgrund fehlender Angaben in der Primärliteratur nicht beantwortet werden.

^l Fehlende Angaben zur Verblindung der CT und des Referenztests.

^b Fehlende Angaben zu den Gerätedetails, Anzahl und Expertise der Befunder der CT. Ableitung eines hohen Verzerrungspotentials für die Beurteilung mittels CT.

^c Die Bewertung dieses Kriterium fällt bei der Gesamtbewertung des Verzerrungspotentials nicht so stark ins Gewicht. Die Beurteilung der PET-Resultate erfolgte verblindet. Fehlende Angaben zur Verblindung des Referenztests.

^d Die Bewertung dieses Kriterium fällt bei der Gesamtbewertung des Verzerrungspotentials nicht so stark ins Gewicht. Die Beurteilung der PET-Resultate erfolgte verblindet. Fehlende Angaben für die Verblindung des Referenztests.

^e Verwendung zwei verschiedener CT- Geräte ohne Angabe von Gerätedetails. Ableitung eines hohen Verzerrungspotentials für die Beurteilung der diagnostischen Güte mittels CT.

^f Die Bewertung dieses Kriterium fällt bei der Gesamtbewertung des Verzerrungspotentials nicht so stark ins Gewicht. Die Beurteilung der PET-Resultate erfolgte verblindet. Fehlende Angaben für die Verblindung des Referenztests.

^g Bewertung des Items F9 mit „nein“ in Bezug auf die semiquantitative Beurteilung der FDG- PET/CT. Daraus Ableitung eines hohen Verzerrungspotentials

^h Die Bewertung dieses Kriterium fällt bei der Gesamtbewertung des Verzerrungspotentials nicht so stark ins Gewicht. Die Beurteilung der PET-Resultate erfolgte verblindet. Fehlende Angaben zur Verblindung des Referenztests

ⁱ Die Bewertung dieses Kriterium fällt bei der Gesamtbewertung des Verzerrungspotentials nicht so stark ins Gewicht. Die Beurteilung der PET-, CT- und PET/CT- Resultate erfolgte verblindet. Fehlende Angaben zur Verblindung des Referenztests

^j Verblindung bei der qualitativen Bewertung der PET-Testergebnisse unklar. Quantitative Bewertung der PET mit Berechnung des SUV-Wertes in Kenntnis der MR-und/oder CT- Daten.

^k Bewertung des Items F9 mit „nein“ in Bezug auf die semiquantitative Beurteilung der FDG- PET. Daraus Ableitung eines hohen Verzerrungspotentials

^l Bewertung des Items F9 mit „nein“ in Bezug auf die semiquantitative Beurteilung der FDG- PET. Daraus Ableitung eines hohen Verzerrungspotentials

^m Fehlende Angaben zur Verblindung der EUS, ERCP, US und des Referenztests

ⁿ Die Bewertung dieses Kriterium fällt bei der Gesamtbewertung des Verzerrungspotentials nicht so stark ins Gewicht. Die Beurteilung der Testergebnisse von PET, CT und US erfolgten verblindet. Fehlende Angaben zur Verblindung des Referenztests

^o Fehlende Angaben zur Verblindung der CT-Diagnostik und des Referenztests

^p Bewertung des Items F9 mit „unklar“ in Bezug auf die semiquantitative Beurteilung der FDG- PET

^q Bewertung des Items F9 mit „nein“ in Bezug auf die semiquantitative Beurteilung der FDG- PET. Daraus Ableitung eines hohen Verzerrungspotentials

9.6 Bewertung der externen Validität der eingeschlossenen Primärstudien

Tabelle 7: Bewertung der externen Validität der eingeschlossenen Primärstudien

Studie	F1	F2	F 3	F4	F5	F6	Übertragbarkeit der Ergebnisse
Bang 2006	?	+/? ¹	+	?	+	+	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Bares 1993	?	+	+	?	?	?	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Bares 1994	?	+/? ^b	+	?	?	?	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Bares 1996	?	+	+	?	?	?	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Casneuf 2007	?	+	+	?	+	+	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Delbeke 1999	?	+	+	?	?	+	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Diederichs 1999	+	+	+	?	?	+	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Diederichs 2000	?	+/? ^c	+	?	+	+	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Friess 1995	+	+/? ¹	+/? ¹	?	?	+	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Granov 2002	?	+	+	?	?	?	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Heinrich 2005	?	+	+	?	+	+	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Ho 1996	?	+/? ¹	+	?	?	+	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Imdahl 1999	?	+	+	?	?	+	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Inokuma 1995	+	+	+	?	?	+	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Kato 1995	?	+	+	- ^d	?	+	Es bestehen Anhaltspunkte für eine eingeschränkte Übertragbarkeit
Kauhanen 2009	+	+	+	+	+	+	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Keogan 1998	?	+	+	+	?	+	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Kitajima 2010	?	+	+	+	+	+	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Koyama 2001	?	+	+	?	?	?	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	Übertragbarkeit der Ergebnisse
Kula 2008	?	+	+	?	+	?	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Lemke 2004	?	+	+	?	+	+	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Mertz 2000	?	+	+	- ^e	?	+	Es bestehen Anhaltspunkte für eine eingeschränkte Übertragbarkeit
Nakamoto 2000	?	+	+	- ^f	?	+	Es bestehen Anhaltspunkte für eine eingeschränkte Übertragbarkeit
Nishiyama 2005	?	+	+	- ^g	+	+	Es bestehen Anhaltspunkte für eine eingeschränkte Übertragbarkeit
Papos 2002	?	+/? ^h	+	- ⁱ	?	+	Es bestehen Anhaltspunkte für eine eingeschränkte Übertragbarkeit
Rasmussen 2004	?	+	- ^j	- ^j	?	+	Es bestehen Anhaltspunkte für fehlende Übertragbarkeit
Ruf 2005	+	+	+	?	+	+	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Ruf 2006	?	+	+	?	+	+	Es bestehen Anhaltspunkte für fehlende Übertragbarkeit
Schick 2008	?	+	+	+	+	+	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Sendler 2000	?	+	?	?	+	+	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Stollfuss 1995	+	+? ^a	?	?	?	+	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Tlostanova 2008	?	+/? ^k	?	?	?	?	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Van Kouwen 2005	?	+	+	?	+	+	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Wang 2007	?	+	?	?	+	+	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden
Zimny 1997	?	+	+	?	?	?	Es kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden

¹ Fehlende Gerätedetails der CT

^b Fehlende Gerätedetails der CT und US

^c Fehlende Gerätedetails der CT und ERCP

^d Die Interpretation der PET-Bilder erfolgte in Kenntnis der CT und/ oder MRT- Bilder.

^e Die Interpretation der PET-Bilder erfolgte durch einen Experten in Kenntnis der klinischen Daten und CT-Bilder

^f Die Interpretation der PET-Bilder erfolgte durch 3 klinische Experten in Kenntnis der CT-Daten

^g Die Interpretation der PET-Bilder erfolgte durch 2 klinische Experten in Kenntnis der CT und/ oder MRT- Daten.

^h Fehlende Angaben zu den Gerätedetails der CT, US und ERCP

ⁱ Die visuelle Interpretation der PET-Bilder erfolgte durch 3 klinische Experten in Kenntnis der CT und/ oder US- Daten

^j Die Bewertung der diagnostischen Güte der FDG-PET erfolgte in Kenntnis der 11C- Acetat PET Bilder. Die Daten der 11C- Acetat

^k Fehlende Gerätedetails der CT, MRT und US

9.7 Effektschätzerdarstellung der eingeschlossenen Primärstudien

Tabelle 8: Effektschätzerdarstellung der eingeschlossenen Primärstudien

Studie	Pat n	Indikation	Indextest	Bildanalyse	Referenztest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [95 % - KI]	Spezifität [95 % - KI]
Bang 2006	102	Primärdiagnostik	FDG-PET	Visuell und semi-quantitativ	Histopathologie (n=83) nach OP (n=27/83), Biopsie (n=7/83), FNA-Zytologie (n= 42/83), Bürstenbiopsie (n=7/83), Follow-up (n=19) ≥ 1.5 j	90	3	2	7	0.97 [0.91, 0.99]	0.78 [0.40, 0.97]
	102	Primärdiagnostik	CT	Visuell	Histopathologie.(n=83) nach OP, Biopsie, FNA-Zytologie, Bürstenbiopsie Follow-up (n=19) ≥ 1.5 Jahre	74	19	5	4	0.80 [0.70, 0.87]	0.44 [0.14, 0.79]
Bares 1993	15	Primärdiagnostik	FDG- PET	Visuell und semi-quantitativ	Histopathologie nach OP (n=15)	12	1	0	2	0.92 ^a [0.64, 1.00]	1.00 ^a [0.16, 1.00]
	15	Primärdiagnostik	CT	Visuell	Histopathologie nach OP (n=15)	12	1	1	1	0.92 ^a [0.64, 1.00]	0.50 ^a [0.01, 0.99]
	15	Primärdiagnostik	US	Visuell	Histopathologie nach OP (n=15)	11	2	1	1	0.85 ^a [0.55, 0.98]	0.50 ^a [0.01, 0.99]
	15	Primärdiagnostik	ERCP	Visuell	Histopathologie nach OP (n=15)	13	0	1	1	1.00 ^a [0.75, 1.00]	0.50 ^a [0.01, 0.99]
Bares 1994	40	Primärdiagnostik	PET	Visuell und semi-quantitativ	Histopathologie (n=37) Follow-up > 12 Monate (n=3)	25 ^b	2	2	11	0.93 [0.76, 0.99]	0.85 [0.55, 0.98]
	40	Primärdiagnostik	CT	Visuell	Histopathologie (n=37) Follow-up > 12 Monate (n=3)	26	0	11 ^c	3 ^c	1.00 [0.87, 1.00]	0.23 [0.05, 0.51]
	37	Primärdiagnostik	US	Visuell	Histopathologie (n=37) Follow-up > 12 Monate (n=3)	18	6	9 ^c	4 ^c	0.75 [0.53, 0.90]	0.33 ^d [0.09, 0.61]
	27	LK- Metastasen	PET	Visuell und semi-quantitative	Histopathologie	13	4	2	8	0.77 ^e [0.50, 0.93]	0.80 ^e [0.44, 0.97]
	27	Leber-Metastasen	PET	Visuell und semi-quantitativ	Histopathologie	4	3	1	19	0.57 ^e [0.18, 0.90]	0.95 ^e [0.75, 1.00]
Bares 1996	85	Primärdiagnostik	FDG- PET	Visuell und semi-quantitativ	Histopathologie	47	8	7	23	0.85 [0.73, 0.94]	0.77 [0.58, 0.90]
Casneuf 2007	34 ^f	Primärdiagnostik	FDG- PET/ CT	Visuell	Histopathologie (n= 31), Follow- up: 16-33 Monate (n=3)	22	2	1	9	0.92 ^g [0.73, 0.99]	0.90 ^g [0.55, 1.00]
	34 ^f	Primärdiagnostik	FDG- PET	Visuell	Histopathologie (n= 31), Follow- up: 16-33 Monate (n=3)	19	5	1	9	0.79 ^g [0.58, 0.93]	0.90 ^g [0.55, 1.00]

Studie	Pat n	Indikation	Indextest	Bildanalyse	Referenztest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [95 % - KI]	Spezifität [95 % - KI]
	34 ^f	Primärdiagnostik	CT	Visuell	Histopathologie (n= 31), Follow- up: 16-33 Monate (n=3)	21	3	1	9	0.88 ^g [0.68, 0.97]	0.90 ^g [0.55, 1.00]
	12 ^f	Rezidivdiagnostik	FDG- PET/CT	Visuell	Follow- up bis Rezidiv (n= 12)	9	1	0	2	0.90 [0.55, 1.00]	1.00 [0.16, 1.00]
	12 ^f	Rezidivdiagnostik	FDG- PET	Visuell	Follow- up bis Rezidiv (n= 12)	9	1	0	2	0.90 [0.55, 1.00]	1.00 [0.16, 1.00]
	12 ^f	Rezidivdiagnostik	CT	Visuell	Follow- up bis Rezidiv (n= 12)	8	2	0	2	0.80 [0.44, 0.97]	1.00 [0.16, 1.00]
Delbeke 1999	65	Primärdiagnostik	FDG- PET	Visuell	OP (n= 33/56), FNA-Biopsie (n=20/56), Bürstenzytologie (n=3/56), Follow-up > 6 Monate (n=9)	52	0	3	10	1.00 [0.93, 1.00]	0.77 [0.46, 0.95]
	65	Primärdiagnostik	FDG- PET	Semiquantitativ, Trennwert SUV ≥ 2.0	Histopathologie (n=56) Follow-up > 6 Monate (n=9)	52	0	3	10	1.00 [0.93, 1.00]	0.77 [0.46, 0.95]
	65	Primärdiagnostik	FDG- PET	Semiquantitativ, Trennwert SUV ≥ 3.0	Histopathologie (n=56) Follow-up > 6 Monate (n=9)	48	4	2	11	0.92 [0.82, 0.98]	0.85 [0.54, 0.98]
	65	Primärdiagnostik	CT	Visuell	Histopathologie.(n=56) Follow-up > 6 Monate (n=9)	34	18	5	8	0.65 [0.51, 0.78]	0.62 [0.32, 0.86]
Diederichs 1999	211 ^h	Primärdiagnostik CRP unbekannt	FDG- PET	Visuell	Histopathologie (n= 256) Follow-up ⁱ (n=48)	95	18	13	85	0.84 [0.76, 0.90]	0.87 [0.78, 0.93]
	71 ^h	Primärdiagnostik CRP ≤ 10 mg/l	FDG- PET	Visuell	Histopathologie (n= 256) Follow-up ⁱ (n=48)	27	13	4	27	0.68 [0.51, 0.81]	0.87 [0.70, 0.96]
	22 ^h	Primärdiagnostik CRP > 10mg/l	FDG- PET	Visuell	Histopathologie (n= 256) Follow-up ⁱ (n=48)	11	1	6	4	0.92 [0.62, 1.00]	0.40 [0.12, 0.74]
Diederichs 2000	101 ^j	Primärdiagnostik (BZ <130mg/dl, CRP < 3mg/l)	ERCP	Visuell	Histopathologie nach OP (n=120), FNA-Biopsie (n=3) Follow-up (n=39) 14-54 Monate	53	3	4	41	0.95 [0.85, 0.99]	0.91 [0.79, 0.98]
	103 ^j	Primärdiagnostik (BZ <130mg/dl, CRP < 3mg/l)	CT	Visuell	Histopathologie/ Zytologie Follow-up (14-54 Mo)	52	7	12	32	0.88 [0.77, 0.95]	0.73 [0.57, 0.85]
	122 ^j	Primärdiagnostik (BZ <130mg/dl, CRP < 3mg/l)	FDG- PET	Visuell und semi- quantitativ	Histopathologie/ Zytologie Follow-up (14-54 Mo)	60	8	7	47	0.88 [0.78, 0.95]	0.87 [0.75, 0.95]
	36	Primärdiagnostik (BZ >130mg/dl + CRP > 4 mg/l)	FDG-PET	Visuell und semi- quantitativ	Histopathologie/ Zytologie Follow-up (14-54 Mo)	13	8	5	10	0.62 [0.38, 0.82]	0.67 [0.38, 0.88]

Studie	Pat n	Indikation	Indextest	Bildanalyse	Referenztest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [95 % - KI]	Spezifität [95 % - KI]
	17	Primärdiagnostik (BZ >130mg/dl)	FDG-PET	Visuell und semi- quantitativ	Histopathologie/ Zytologie Follow-up (14-54 Mo)	3	7	1	6	0.30 [0.07, 0.65]	0.86 [0.42, 1.00]
	22	Primärdiagnostik (CRP > 4 mg/l)	FDG-PET	Visuell und semi- quantitativ	Histopathologie/ Zytologie Follow-up (14-54 Mo)	10	2	5	5	0.83 [0.52, 0.98]	0.50 [0.19, 0.81]
	89	Leber-Metastasen	FDG-PET	Visuell und semi- quantitativ	Histopathologie, Follow-up (CT ≥ 6 Monate)	14	6	4	65	0.70 [0.46, 0.88]	0.94 [0.86, 0.98]
	61	LK-Metastasen	FDG-PET	Visuell und semi- quantitativ	Histopathologie, Zytologie	22	23	6	10	0.49 [0.34, 0.64]	0.63 [0.35, 0.85]
Friess 1995	80	Primärdiagnostik	FDG-PET	Visuell und semi- quantitative	Histopathologie nach OP oder FNA- Biopsie (n=80) Follow-up (n=32): 7-25 Monate	45	3	4	28	0.94 [0.83, 0.99]	0.88 [0.71, 0.96]
	74 ^k	Primärdiagnostik	CT	Visuell	Histopathologie (n=80) Follow-up (n=32): 7-25 Monate	33	9	10	22	0.79 [0.63, 0.90]	0.69 [0.50, 0.84]
Granov 2002	44	Primärdiagnostik	FDG-PET	Visuelle und semi- quantitative	Histopathologie nach OP oder Biopsie (n=44)	30	2	1	11	0.94 [0.79, 0.99]	0.92 [0.62, 1.00]
Heinrich 2005	59	Primärdiagnostik	FDG- PET/CT	Visuell	Histopathologie (n=52) Follow-up (n=7): 6-18 Monate	41	5	4	9	0.89 [0.76, 0.96]	0.69 [0.39, 0.91]
	59	Fernmetastasen	Standard – Staging(CT, EUS, LSK)	Visuell	Histopathologie (n=52) Follow-up (n=7): 6-18 Monate	9	7	2	41	0.56 [0.30, 0.80]	0.95 [0.84, 0.99]
	59	Fernmetastasen	FDG-PET/CT	Visuell	Histopathologie(n=52) Follow-up (n=7): 6-18 Monate	13	3	0	43	0.81 [0.54, 0.96]	1.00 [0.92, 1.00]
Ho 1996	14	Primärdiagnostik	FDG-PET	Visuell und semi- quantitativ, Trenn- wert SUV > 2.5	Histopathologie (n=12) Follow-up (n=2) ≥ 12 Monate	8	0	2	4	1.00 [0.63, 1.00]	0.67 [0.22, 0.96]
Imdahl 1999	48	Primärdiagnostik	FDG-PET	Visuell und semi- quantitativ, Trenn- wert SUV > 4.0	Histopathologie nach OP oder FNA- Zytologie (n= 48)	26	1	0	21	0.96 [0.81, 1.00]	1.00 [0.84, 1.00]
	42 ^l	Primärdiagnostik	CT	Visuell	Histopathologie (n=48)	22	5	5	10	0.81 [0.62, 0.94]	0.67 [0.38, 0.88]
	36 ^l	Primärdiagnostik	ERCP	Visuell	Histopathologie (n=48)	17	3	3	13	0.85 [0.62, 0.97]	0.81 [0.54, 0.96]
Inokuma 1995	46	Primärdiagnostik	FDG- PET	Visuell und semi- quantitativ	Histopathologie (n=41) Follow- up (n=5) > 6 Monate	33	2	2	9	0.94 [0.93, 1.00]	0.82 [0.46, 0.9]

Studie	Pat n	Indikation	Indextest	Bildanalyse	Referenztest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [95 % - KI]	Spezifität [95 % - KI]
	46	Primärdiagnostik	CT	Visuell	Histopathologie (n=41) Follow-up (n=5) > 6 Monate	31	4	3	8	0.89 [0.73, 0.97]	0.73 [0.39, 0.94]
	46	Primärdiagnostik	US	Visuell	Histopathologie (n=41) Follow-up (n=5) > 6 Monate	31	4	6	5	0.89 [0.73, 0.97]	0.45 [0.17, 0.77]
	40 ^m	Primärdiagnostik	EUS	Visuell	Histopathologie (n=41) Follow-up (n=5) > 6 Monate	28	1	4	7	0.97 [0.82, 1.00]	0.64 [0.31, 0.89]
Kato 1995	24	Primärdiagnostik	FDG-PET	Visuell und semi- quantitativ	Histopathologie (n=21) Follow-up (n=4) > 3 Jahre	14	1	2	7	0.93 ⁿ [0.68, 1.00]	0.78 ⁿ [0.40, 0.97]
Kauhanen 2009	38 ^o	Primärdiagnostik	FDG-PET/CT	Visuell	Histopathologie, Follow-Up ≥ 12 Monate	17	3	1	17	0.85 [0.62, 0.97]	0.94 [0.73, 1.00]
	35	Primärdiagnostik	FDG-PET/CT	Semiquantitativ, ret- rospektiver Trenn- wert SUV ≥ 2.6	Histopathologie, Follow-Up ≥ 12 Monate	14	3	2	16	0.83 [0.66, 1.00]	0.87 [0.70, 1.00]
	38 ^o	Primärdiagnostik	CT	Visuell	Histologie, Follow-Up ≥ 12 Monate	17	3	6	12	0.85 [0.62, 0.97]	0.67 [0.41, 0.87]
	38 ^o	Primärdiagnostik	MRT/ MRCP	Visuell	Histopathologie, Follow-Up ≥ 12 Monate	17	3	5	13	0.85 [0.62, 0.97]	0.72 [0.47, 0.90]
Keogan 1998	37	Primärdiagnostik	FDG-PET	Visuell und semi- quantitative	Histopathologie nach OP, Biopsie FNA-Zytologie (n=37), Follow-up (n=4) > 2 Jahre	22	3	2	10	0.88 [0.69, 0.97]	0.83 [0.52, 0.98]
Kitajima 2010	45 ^p	Rezidivdiagnostik	PET/CT (mit KM)	Visuell	Histopathologie (n=21) Follow-Up (n=24) ≥ 6 Monate	22	2	1	20	0.92 [0.81, 0.99]	0.95 [0.86, 0.99]
	45 ^p	Rezidivdiagnostik	PET/CT (ohne KM)	Visuell	Histopathologie (n=21) Follow-Up (n=24) ≥ 6 Monate	20	4	2	19	0.83 [0.68, 0.98]	0.91 [0.78, 0.99]
	45 ^p	Rezidivdiagnostik	CT	Visuell	Histopathologie (n=21) Follow-Up > 6 Mo (n=24)	16	8	3	18	0.67 [0.48, 0.85]	0.86 [0.70, 0.99]
Koyama 2001	86	Primärdiagnostik	FDG-PET	Visuell	Histologie/Zytologie (n= 55), Follow- up (n= 31) ≥ 12 Monate	53	12 ^q	4 ^q	17	0.82 [0.70, 0.90]	0.81 [0.58, 0.95]
	86	Primärdiagnostik	FDG-PET	Semiquantitativ, ret- rospektiver Trenn- wert SUV ≥ 2.1	Histopathologie (n= 55), Follow-up (n= 31) ≥ 12 Monate	58	7	16	5	0.89 [0.79, 0.96]	0.76 [0.53, 0.92]
	86	Primärdiagnostik	CT	Visuell	Histopathologie (n= 55) Follow-up (n= 31) ≥ 12 Monate	59	6	8	13	0.91 [0.81, 0.97]	0.62 [0.38, 0.82]

Studie	Pat n	Indikation	Indextest	Bildanalyse	Referenztest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [95 % - KI]	Spezifität [95 % - KI]
Kula 2008	52	Primärdiagnostik	FDG-PET/CT	Visuell und semi-quantitativ	Histologie, (n= 46),medianes Follow-up \geq 18 Monate (n= 6)	23	0	6	23	1.00 [0.85, 1.00]	0.79 [0.60, 0.92]
Lemke 2004	100 ^r	Primärdiagnostik	FDG-PET/CT	Visuell und semi-quantitativ, retrospektiver Trennwert SUV > 3.5	Histopathologie (n= 94) Follow- up (n= 10): 12 Monate	57	7	13	23	0.89 [0.79, 0.95]	0.64 [0.46, 0.79]
	100 ^r	Primärdiagnostik	FDG-PET	Visuell und semi-quantitativ, retrospektiver Trennwert SUV > 3.5	Histopathologie (n= 94) Follow-up (n= 10): 12 Monate	54	10	14	22	0.84 [0.73, 0.92]	0.61 [0.43, 0.77]
	100 ^r	Primärdiagnostik	CT	Visuell	Histopathologie (n= 94) Follow-up (n= 10): 12 Monate	49	15	13	23	0.77 [0.64, 0.86]	0.64 [0.46, 0.79]
	100 ^r	LK-Metastasen	FDG-PET	Visuell und semi-quantitativ	Histopathologie (n = 31) Follow- up	8	23	17 ^s	52 ^s	0.26 [0.12, 0.45]	0.75 [0.64, 0.85]
	100 ^r	LK-Metastasen	CT	Visuell	Histopathologie (n = 31) Follow-up	8	23	17 ^s	52 ^s	0.26 [0.12, 0.45]	0.75 [0.64, 0.85]
	100 ^r	LK-Metastasen	FDG-PET/CT	Visuell und semi-quantitativ	Histopathologie (n = 31) Follow-up	10	21	17 ^s	52 ^s	0.32 [0.17, 0.51]	0.75 [0.64, 0.85]
Mertz 2000	35	Primärdiagnostik	FDG-PET	Visuelle und semi-quantitativ, Trennwert SUV 2.8	Histopathologie, Zytologie (n= 34), Klinisches Follow-up: 12 Monate (n=1)	27	4	2	2	0.87 [0.70, 0.96]	0.50 ^t [0.07, 0.93]
	35	Primärdiagnostik	CT	Visuell	Histopathologie, Zytologie (n= 34), Klinisches Follow-up:12 Monate (n=1)	16	15	3	1	0.53 [0.33, 0.70]	0.25 ^t [0.01, 0.81]
	35	Primärdiagnostik	EUS	Visuell	Histopathologie, Zytologie (n= 34), Follow-up:12 Monate (n=1)	29	2	1	3	0.93 [0.79, 0.99]	0.75 ^t [0.19, 0.99]
Nakamoto 2000	47	Primärdiagnostik	FDG-PET SUV 1h	Semiquantitativ, retrospektiver Trennwert SUV \geq 2.8	Histopathologie (n= 31) Follow-up ^v (n=16)	26	1	5	15	0.96 [0.81, 0.99]	0.75 [0.51, 0.91]
	47	Primärdiagnostik	FDG-PET SUV 2 h	Semiquantitativ, retrospektiver Trennwert SUV \geq 2.3	Histopathologie (n= 31) Follow-up ^v (n=16)	27	0	5	15	1.00 [0.87, 1.00]	0.75 [0.51, 0.91]
	47	Primärdiagnostik	FDG-PET SUV 2 h	Semiquantitativ, retrospektiver Trenn-	Histopathologie (n= 31) Follow-up ^v (n=16)	27	0	4	16	1.00 [0.87, 1.00]	0.80 [0.56, 0.94]

Studie	Pat n	Indikation	Indextest	Bildanalyse	Referenztest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [95 % - KI]	Spezifität [95 % - KI]
				wert SUV ≥ 2.3 , So- wie RI ^u mit Cut-Off -15							
Nishiyama 2005	86	Primärdiagnostik	PET visuell	Visuell	Histopathologie, Zytologie (n= 50), Follow-up ≥ 6 Monate, (n= 36)	49	6	11	20	0.89 [0.78, 0.96]	0.65 [0.45, 0.81]
	86	Primärdiagnostik	PET SUV 1h	Semiquantitativ, ret- rospektiver Trenn- wert SUV >3.5	Histopathologie, Zytologie (n= 50), Follow-up ≥ 6 Monate, (n= 36)	49	6	9	22	0.89 [0.78, 0.96]	0.71 [0.52, 0.86]
	86	Primärdiagnostik	PET SUV 2h	Semiquantitativ, ret- rospektiver Trenn- wert SUV >3.5	Histopathologie, Zytologie (n= 50), Follow-up ≥ 6 Monate (n= 36)	51	4	9	22	0.93 [0.82, 0.98]	0.71 [0.52, 0.86]
	55	LK-Metastasen	PET visuell 1h	Visuell	Histopathologie/ Zytologie Follow-up	14	6	1	34	0.70 [0.45, 0.88]	0.97 [0.85, 0.99]
	55	LK-Metastasen	PET visuell 2h	Visuell	Histopathologie/ Zytologie Follow-up	15	5	0	35	0.75 [0.51, 0.91]	1.00 [0.90, 1.00]
	55	Leber-Metastasen	PET visuell 1h	Visuell	Follow-up	11	7	0	37	0.61 [0.36, 0.82]	1.00 [0.91, 1.00]
	55	Leber-Metastasen	PET visuell 2h	Visuell	Follow-up	13	5	0	37	0.72 [0.47, 0.90]	1.00 [0.91, 1.00]
Papos 2002	22	Primärdiagnostik	FDG-PET	Visuell	Histopathologie (n=9) Follow- up ≥ 6 Monate (n=13)	6	0	2	14	1.00 [0.54, 1.00]	0.88 [0.62, 0.98]
	22	Primärdiagnostik	CT	Visuell	Histopathologie (n=9) Follow- up ≥ 6 Monate (n=13)	6	0	8	8	1.00 [0.54, 1.00]	0.50 [0.25, 0.75]
	21 ^w	Primärdiagnostik	US	Visuell	Histopathologie (n=9) Follow- up ≥ 6 Monate (n=13)	6	0	8	7	1.00 [0.54, 1.00]	0.47 [0.21, 0.73]
	18 ^x	Primärdiagnostik	ERCP	Visuell	Histopathologie (n=9) Follow- up ≥ 6 Monate (n=13)	3	2	1	12	0.60 [0.15, 0.95]	0.92 [0.64, 1.00]
	20 ^y	Primärdiagnostik	CA- 19-9	Laborchemisch, pa- thologischer Wert $>$ 37 U/L	Histopathologie (n=9) Follow- up ≥ 6 Monate (n=13)	4	1	4	11	0.80 [0.28, 0.99]	0.73 [0.45, 0.92]
Rasmussen 2004	20	Primärdiagnostik	FDG- PET	Visuell und semi- quantitativ, (Trenn- wert SUV >3.0)	Histologie (OP n= 15, Biopsie n= 5)	9	3	1	7	0.75 [0.43, 0.95]	0.88 [0.47, 1.00]

Studie	Pat n	Indikation	Indextest	Bildanalyse	Referenztest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [95 % - KI]	Spezifität [95 % - KI]
Ruf 2005	31	Rezidivdiagnostik	FDG- PET	Visuell und semi- quantitativ	Histologie (n=2) Follow- up: 11 Monate (n=29)	22	3	0	6	0.88 ^A [0.69, 0.97]	1.00 ^A [0.54, 1.00]
	31	Rezidivdiagnostik	CT/ MRT	Visuell	Histologie (n=2) Follow- up: 11 Monate (n= 29)	9	16	0	6	0.36 ^A [0.18, 0.58]	1.00 ^A [0.54, 1.00]
	31 ^z	Leber-Metastasen	FDG- PET	Visuell und semi- quantitativ	Follow- up: 11 Monate	4	3	1	22	0.57 ^A [0.18, 0.90]	0.96 ^A [0.78, 1.00]
	31	Leber-Metastasen	CT/ MRT	Visuell	Follow- up: 11 Monate	6	1	0	23	0.86 ^A [0.42, 1.00]	1.00 ^A [0.86, 1.00]
	31	Fernmetastasen	FDG- PET	Visuell und semi- quantitativ	Follow- up: 11 Monate	2	0	0	29	1.00 [0.16, 1.00]	1.00 [0.88, 1.00]
	31	Fernmetastasen	CT/ MRT	Visuell	Follow- up: 11 Monate	0	2	0	29	0.00 [0.00, 0.84]	1.00 [0.88, 1.00]
Ruf 2006	32	Primärdiagnostik	FDG- PET	Visuell	Histopathologie (n= 30) Follow- up > 2 Jahre (n= 2)	14	1	10	7	0.93 [0.68, 1.00]	0.41 [0.18, 0.67]
	32	Primärdiagnostik	FDG- PET	Visuell und semi- quantitativ, Trenn- wert SUV > 3.5	Histopathologie (n= 30) Follow- up > 2 Jahre (n= 2)	13	2	7	10	0.87 [0.60, 0.98]	0.59 [0.32, 0.82]
	32	Primärdiagnostik	MRT/MRCP/ MRA	Visuell	Histopathologie (n= 30), Follow- up > 2 Jahre (n= 2)	15	0	4	13	1.00 [0.78, 1.00]	0.76 [0.50, 0.93]
Schick 2008	46	Primärdiagnostik	FDG- PET/ CT	Visuell und semi- quantitativ	Histologie/ Zytologie (n= 43) Follow- up ≥ 12 Monate (n= 3)	24	3	5	14	0.89 [0.71, 0.98]	0.74 [0.49, 0.91]
	45 ^B	Primärdiagnostik	EUS	Visuell	Histologie/ Zytologie (n=43) Follow- up ≥ 12 Monate (n= 3)	21	5	3	16	0.81 [0.61, 0.93]	0.84 [0.60, 0.97]
	39 ^C	Primärdiagnostik	ERCP	Visuell	Histologie/ Zytologie (n= 43), Follow- up ≥ 12 Monate (n= 3)	20	3	2	14	0.87 [0.66, 0.97]	0.88 [0.62, 0.98]
	38 ^D	Primärdiagnostik	US (Abdo- men)	Visuell	Histologie/Zytologie (n= 43) Follow- up ≥ 12 Monate (n= 3)	19	3	2	14	0.86 [0.65, 0.97]	0.88 [0.62, 0.98]
Sendler 2000	42	Primärdiagnostik	FDG-PET	Visuell und semi- quantitativ	Histopathologie (n= 38) Follow- up ≥ 24 Monate (n= 4)	22	9	4	7	0.71 [0.55, 0.86]	0.67 ^E [0.31, 0.89]
	42	Primärdiagnostik	CT	Visuell	Histopathologie (n= 38) Follow- up ≥ 24 Monate (n= 4)	23	8	6 ^E	5 ^E	0.74 [0.55, 0.88]	0.46 ^E [0.17, 0.77]
	42	Primärdiagnostik	US	Visuell	Histopathologie (n= 38) Follow- up ≥ 24 Monate (n= 4)	18 ^E	14 ^E	5 ^E	5 ^E	0.56 ^E [0.38, 0.74]	0.50 ^E [0.19, 0.81]

Studie	Pat n	Indikation	Indextest	Bildanalyse	Referenztest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität [95 % - KI]	Spezifität [95 % - KI]
Stollfuss 1995	73	Primärdiagnostik	FDG-PET	Visuell	Histopathologie (n= 73)	41	2	3	27	0.95 [0.84, 0.99]	0.90 [0.73, 0.98]
	68 ^F	Primärdiagnostik	CT	Visuell	Histopathologie (n= 73)	33	8	7	20	0.80 [0.65, 0.91]	0.74 [0.54, 0.89]
Tlostanova 2008	113 ^G	Primärdiagnostik	FDG-PET	Visuell und semi- quantitativ	Histopathologie (n= 113)	71	2	2	38	0.97 [0.90, 1.00]	0.95 [0.83, 0.99]
Van Kou- wen 2005	109	Primärdiagnostik	FDG-PET	Visuell	Histopathologie (n= 22) Follow- up (n= 87): 5.6 - 46 Monate	29	3	10	67	0.91 [0.75, 0.98]	0.87 [0.77, 0.94]
Wang 2007	40	Primärdiagnostik	FDG-PET/ CT	Visuell	Histopathologie (n= 8) Follow- up \geq 8 Monate (n= 32)	27	0	0	13	1.00 [0.87, 1.00]	1.00 [0.75, 1.00]
	40	Primärdiagnostik	FDG-PET/ CT	Semiquantitativ, Trennwert SUV > 2.5	Histopathologie (n= 8) Follow- up \geq 8 Monate (n= 32)	26	1	3	10	0.96 [0.81, 1.00]	0.77 [0.46, 0.95]
Zimny 1997	106 ^H	Primärdiagnostik	FDG-PET	Visuell	Histopathologie (n= 106) , Follow- up \geq 12 Monate (n= 14)	63	11	5	27	0.85 [0.75, 0.92]	0.84 [0.67, 0.95]
	106 ^H	Primärdiagnostik	FDG-PET	Semiquantitativ, ret- rospektiver Trenn- wert SUV > 2.9	Histopathologie und Follow- up \geq 12 Monate	66	8	15	17	0.89 [0.80, 0.95]	0.53 [0.34, 0.71]
	72	Primärdiagnostik (Euglykämie)	FDG-PET	Visuell	Histopathologie und Follow- up \geq 12 Monate	46	1	4	21	0.98 [0.89, 1.00]	0.84 [0.64, 0.95]
	72	Primärdiagnostik (Euglykämie)	FDG-PET	Semiquantitativ, ret- rospektiver Trenn- wert SUV > 2.9	Histopathologie und Follow- up \geq 12 Monate	43	4	12	13	0.91 [0.80, 0.98]	0.52 [0.31, 0.72]
	34	Primärdiagnostik (Hyperglykämie)	FDG-PET	Visuell	Histopathologie und Follow- up \geq 12 Monate	17	10	1	6	0.63 [0.42, 0.81]	0.86 [0.42, 1.00]
	34	Primärdiagnostik (Hyperglykämie)	FDG-PET	Semiquantitativ, ret- rospektiver Trenn- wert SUV > 3.1	Histopathologie und Follow- up \geq 12 Monate	23	4	2	5	0.85 [0.66, 0.96]	0.71 [0.29, 0.96]

^a Werte selbst berechnet aus Angaben für RP, FN, RN, FP (Bares 1993, Tabelle 2, S.598)

^b Widersprüchliche Angaben im Abstract (n=25) und der Tabelle 3 (n=24) für die Anzahl der RP (Bares 1994, Tabelle 3, S.84)

^c Werte selbst berechnet aus Angaben für die Spezifität (Bares 1994, Tabelle 3, S.84)

^d Angabe für Spezifität aus Tabelle 3, berechneter Wert SP= 4/13= 31% (Bares 1994, Tabelle 3, S.84)

^e Werte selbst berechnet aus Daten s.Tabelle 1 (Bares 1994, S.80)

- ^f Es wurden 46 Patienten in die Studie eingeschlossen. Innerhalb der Studie erfolgte die Einteilung in 2 Gruppen. Primär-diagnostik und Staging bei 34/ 46 Patienten in der Gruppe 1. Rezidivdiagnostik bei 12/46 Patienten mit bekanntem Pankreaskarzinom. (Casneuf et al, 2007, S.332)
- ^g Berechnung der Werte für SN und SP aus den Angaben für RP, FN, FP, RN. (Casneuf et al., 2007, S.334)
- ^h Die 304 eingeschlossenen Patienten wurden in 3 Gruppen in Abhängigkeit vom Vorliegen der CRP- Werte unterteilt. Gruppe 1 ohne präoperative Bestimmung des CRP- Werts (n= 211). 2. Gruppe: Patienten mit CRP-Werten ≤ 10 mg/l (n= 71). Gruppe 3: Patienten mit CRP- Werten > 10 mg/l (n= 22). (Diederichs et al., 1999, S.132)
- ⁱ In der Primärstudie wurden keine Angaben zur Dauer des Follow-up gemacht (Diederichs et al.1999)
- ^j Ursprünglich 334 Patienten, bei denen aber nur 189 Patienten mit PET untersucht werden konnten. Von den 189 Patienten erhielten 162 Patienten eine Referenzdiagnostik mit CT und ERCP. 3 Patienten konnten nicht eindeutig diagnostiziert werden, so dass die Auswertung für insgesamt 159 Patienten erfolgte. Einteilung der Patienten in 3 Gruppen in Abhängigkeit vom Blutzucker- und CRP- Wert. Darstellung der Ergebnisse aus Gruppe 2 (n= 123) unter Ausschluss von unklaren oder technisch nicht durchführbaren Untersuchungen . Die Gruppe 3 Umfasste 36 Patienten. (Diederichs 2000, S.110)
- ^k Von den 80 eingeschlossenen Patienten konnten nur 74 Patienten anhand einer Vierfeldertafel für die Primärdiagnostik mit CT ausgewertet werden. (Friess 1995)
- ^l Die CT-Untersuchung wurde bei allen Patienten durchgeführt, außer der Kontrollgruppe (n=6). Angaben für Sensitivität und Spezifität aus Tabelle 2. Die ERCP wurde nicht bei allen Patienten durchgeführt (Imdahl et al., 1999, S. 196).
- ^m Bei insgesamt 6/46 Patienten wurde keine ERCP durchgeführt (Inokuma 1995, Tabelle 1, S.346)
- ⁿ Werte für SN und SP aus Angaben für RP, FN, FP und RN selbst berechnet. (Kato 1995, Tabelle 1)
- ^o Ursprünglich 40 Patienten, Ausschluss von 2 Patienten aufgrund nicht durchführbarer MRT- Untersuchung und Detektion eines hepatozellulären Karzinoms (Kauhanen 2009)
- ^p Ursprünglich 50 Patienten, zu 5 Patienten gab es ein unzureichendes Follow-up (Kitajima 2009)
- ^q Werte selbst berechnet aus Angaben von RP, FN, FP, RN in der Studie (Koyama 2001, S-221-222)
- ^r Ursprünglich 104 Patienten, bei 4 Patienten konnte eine PET/CT Bildfusion nicht durchgeführt werden, so dass die Auswertung für 100 Patienten erfolgte (Lemke 2004, S. 1281)
- ^s Werte selbst berechnet aus Angaben für die Spezifität (Lemke 2004, Tabelle 2, S.1283)
- ^t Werte für Spezifität selbst berechnet aus den Angaben für RN und FP. (Mertz 2000, S.369)
- ^u $RI = \text{Retentionsindex} = ((SUV \text{ (at 2 hours)} - SUV \text{ (at 1 hour)}) / SUV \text{ (at 1 hour)}) \times 100$ (Nakamoto 2000, S.2548)
- ^v Dauer des Follow-up nicht genannt (Nakamoto 2000, S.2548)
- ^w Ein Patient konnte nicht mittels US untersucht werden, aufgrund erfolgloser Darstellung des Pankreas (Papos 2001, Tabelle1, S 198)
- ^x Eine ERCP- Untersuchung konnte bei 4/22 Patienten nicht durchgeführt werden, aufgrund einer Duodenalstenose bei 2 Patienten sowie einem Pankreas anulare und erfolgloser Darstellung des Pankreasganges bei je einem Patienten (Papos 2001, Tabelle1, S 198)
- ^y Bei 2 Patienten wurde keine Laborwertkontrolle des Tumormarkers CA-19-9 durchgeführt (Papos 2001, Tabelle1, S 198).
- ^z Ursprünglich 31 Patienten, bei einem Patienten fehlende Angabe zum Follow-up (Tabelle 1, S.268, Ruf 2005)
- ^A Werte für SN und SP selbst berechnet (Tabelle 1, S.268, Ruf 2005)
- ^B Im Rahmen der Endosonographie wurden nur 45/ 46 Patienten untersucht und ausgewertet, da bei einem Patienten ein Pankreaskarzinom mittels ERCP und PET/CT zweifelsfrei dargestellt werden konnten. (Schick et al., 2008, S.1780)
- ^C Im Rahmen der ERCP wurden nur 40/ 46 Patienten untersucht und ausgewertet, da bei 5 Patienten eine eindeutige Diagnose mittels Endosonographie und bei einem Patienten keine Darstellung des Ductus pancreaticus möglich war. (Schick et al., 2008, S.1780)
- ^D Im Rahmen des Abdomen- Ultraschalls wurden nur 38/ 46 Patienten untersucht und ausgewertet, da bei 8 Patienten eine Beurteilung durch Gasbildung in den Darmschlingen erschwert war. (Schick et al., 2008, S.1780)
- ^E Diskrepante Angaben in Tabelle 4 und Text der Primärpublikation (Vgl. Sendler et al. 2000, Tabelle 4, S. 2223)
- ^F Die Auswertung der CT-Ergebnisse erfolgte nur für 68 der 73 eingeschlossenen Patienten. Es fehlen Angaben, warum für 5 Patienten keine Auswertung erfolgte. (Stollfuss 1995, S. 341)
- ^G Von den 168 eingeschlossenen Patienten konnten nur 113 Patienten anhand einer Vierfeldertafel ausgewertet werden (Tlostanova 2008)
- ^H Von den 122 eingeschlossenen Patienten konnten nur 106 Patienten anhand einer Vierfeldertafel ausgewertet werden. Ausschluss von 2 verstorbenen Patienten ohne histologische Untersuchung. Sowie Ausschluss von 14 Patienten mit nicht epithelialen Tumoren sowie nicht primären Pankreastumoren. (Zimny 1997, Tabelle 1, S. 679)

10. Lebenslauf

Christina Siggelkow
Burstwiesenstrasse 72
CH- 8055 Zürich
E-Mail: christina.siggelkow@gmx.ch

Persönliche Angaben

Geburtsdatum: 03.08.1983
Geburtsort: Berlin
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: Deutschland

Schulische Laufbahn

bis 06/2003 Adam-Kraft-Gymnasium Schwabach / Bayern
Abitur (Schwerpunkte: Englisch, Deutsch, Biologie, Erdkunde)

Berufsausbildung

04/2004 – 10/2006 Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin an der
Universität Erlangen/Nürnberg
05/2006- 06/2006 Auslandspraktikum am University Hospital of North Staffordshire /
England (Tätigkeit im Bereich Urologie)
01.10.2006 Abschluss zur Krankenpflegehelferin

Studium

seit 10/2006 Studium der Humanmedizin an der Universität Halle-Wittenberg
17.09.2008 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
14.12.2012 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Erlangung der Approbation

Praktische Erfahrung

04/2013-06/2014 Spitäler Schaffhausen, Abteilung für Anästhesie, Assistenzärztin
08/2014- 11/2015 Universitätsspital Zürich, Institut für Anästhesiologie, Assistenz-
Ärztin
Seit 01.01.2016 Kantonsspital Aarau, Abteilung Anästhesie, Assistenzärztin

Besondere Kenntnisse

Sprachkenntnisse: Deutsch – Muttersprache
Englisch – neunjährige Schulkenntnisse mit Aufenthalten in
GB und USA
Französisch – dreijährige Schulkenntnisse
Latein – fünfjährige Schulkenntnisse mit Latinum
Führerschein Klasse B, M, L

Zürich, 22.09.2016



11. Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.



.....

Christina Siggelkow

Zürich, den 22.09.2016

12. Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich versichere, dass von mir, Christina Siggelkow, keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation erfolgt sind. Es wurde nur dieser Antrag auf Eröffnung eines Promotionsverfahrens eingereicht.



Christina Siggelkow

Zürich, den 22.09.2016

13. Danksagung

Nach einigen Jahren intensiver Arbeit liegt sie nun vor Ihnen: meine Dissertation.

Ich halte es für den richtigen Zeitpunkt, mich bei denjenigen zu bedanken, die mich in dieser herausfordernden, aber auch lohnenden Phase meiner akademischen Laufbahn begleitet haben.

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. J. Haerting für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Weiterhin gilt mein Dank meiner Betreuerin Frau Dr. Ch. Lautenschläger, die mich bei der Bearbeitung der Dissertation stets durch fachliche Ratschläge und Anmerkungen sowie anhaltender Hilfestellung begleitet und unterstützt hat.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Seufferlein für das Vertrauen, mich für dieses Promotionsthema zu empfehlen, sowie die fachlichen Ratschläge bei medizinischen Fragestellungen. Eine herausragende Stellung in jeglicher Hinsicht nimmt meine Familie ein. Ohne ihre liebevolle Fürsorge und Motivation wäre diese Arbeit heute nicht, was sie ist.