

# **Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT beim Adenokarzinom des Pankreas**

**Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)**

Auftrag: D06-01E  
Version: 1.0  
Stand: 24.06.2013

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT beim Adenokarzinom des Pankreas

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

21.12.2006

**Interne Auftragsnummer:**

D06-01E

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 (0)221 - 35685-0

Fax: +49 (0)221 - 35685-1

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

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

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

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xii</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>xv</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Definition des Krankheitsbildes</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Ursache der Erkrankung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.4 Verlauf der Erkrankung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.5 Klassifikation</b> .....	<b>2</b>
<b>1.6 Diagnostische Verfahren</b> .....	<b>3</b>
<b>1.7 Derzeit übliche therapeutische Verfahren</b> .....	<b>5</b>
<b>1.8 Nachsorge von Patienten nach primärer Therapie eines Adenokarzinoms des Pankreas</b> .....	<b>7</b>
<b>1.9 PET und PET/CT</b> .....	<b>7</b>
<b>1.10 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Adenokarzinomen des Pankreas</b> .....	<b>9</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung</b> .....	<b>10</b>
<b>3 Projektbearbeitung</b> .....	<b>12</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>12</b>
<b>3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf</b> .....	<b>13</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>15</b>
<b>4.1 Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT</b> .....	<b>17</b>
4.1.1 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Evidenzsynthesen .....	<b>17</b>
4.1.2 Einschlusskriterien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET bzw. PET/CT anhand von Primärstudien.....	<b>17</b>
4.1.2.1 Populationen .....	<b>17</b>
4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsinterventionen.....	<b>17</b>
4.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte .....	<b>18</b>
4.1.2.4 Studientypen .....	<b>19</b>
4.1.2.5 Sonstige Studiencharakteristika.....	<b>19</b>
4.1.2.6 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Nutzenstudien“) .....	<b>20</b>

<b>4.2</b>	<b>Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT .....</b>	<b>20</b>
4.2.1	Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Evidenzsynthesen .....	21
4.2.1.1	Populationen .....	21
4.2.1.2	Prüftechnologien, Vergleichstechnologien (Komparatoren) und Referenztest .....	21
4.2.1.3	Zielgrößen .....	21
4.2.1.4	Den Evidenzsynthesen zugrunde liegende Studientypen .....	22
4.2.1.5	Sonstige Charakteristika der Evidenzsynthesen .....	23
4.2.1.6	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte) .....	23
4.2.2	Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Primärstudien (Ergänzungsrecherche) .....	24
4.2.2.1	Populationen .....	24
4.2.2.2	Prüftechnologien, Vergleichstechnologien (Komparatoren) und Referenztest .....	24
4.2.2.3	Zielgrößen .....	24
4.2.2.4	Studientypen .....	24
4.2.2.5	Sonstige Studiencharakteristika .....	24
4.2.2.6	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (Ergänzungsrecherche nach Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte) .....	24
4.2.3	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	25
<b>4.3</b>	<b>Informationsbeschaffung .....</b>	<b>25</b>
4.3.1	Bibliografische Literaturrecherche .....	25
4.3.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien .....	26
4.3.2.1	Evidenzsynthesen .....	26
4.3.2.2	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen .....	26
4.3.2.3	Öffentlich zugängliche Studienregister .....	26
4.3.2.4	Kongressbände .....	27
4.3.2.5	Informationen aus der Anhörung .....	27
4.3.2.6	Suche in den Datenbanken der Leitlinienanbieter .....	27
4.3.3	Selektion relevanter Studien und Evidenzsynthesen .....	27
4.3.4	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien und Evidenzsynthesen aus Autorenanfragen .....	28
<b>4.4</b>	<b>Informationsbewertung .....</b>	<b>28</b>
4.4.1	Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden .....	28

4.4.2	Bewertung von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte .....	29
4.4.3	Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte .....	30
<b>4.5</b>	<b>Informationssynthese und -analyse .....</b>	<b>30</b>
4.5.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Primärstudien.....	31
4.5.1.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse von Primärstudien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens.....	31
4.5.1.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	32
4.5.1.3	Gegenüberstellung der Ergebnisse von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche) .....	32
4.5.1.4	Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Evidenzsynthesen und der Ergänzungsrecherche (Robustheitsprüfung).....	32
4.5.2	Meta-Analysen .....	33
4.5.2.1	Meta-Analysen für vergleichende Interventionsstudien.....	33
4.5.2.2	Meta-Analysen für Prognosestudien.....	33
4.5.2.3	Meta-Analysen für Diagnosestudien .....	34
4.5.3	Sensitivitätsanalyse .....	35
4.5.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	35
<b>4.6</b>	<b>Änderungen der Methodik.....</b>	<b>36</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>38</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>38</b>
5.1.1	Bibliografische Literaturrecherche.....	38
5.1.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	40
5.1.2.1	Evidenzsynthesen .....	40
5.1.2.2	Unterlagen des G-BA .....	41
5.1.2.3	Öffentlich zugängliche Studienregister .....	41
5.1.2.4	Kongressbände.....	41
5.1.2.5	Informationen aus der Anhörung.....	41
5.1.2.6	Suche in den Datenbanken der Leitlinienanbieter .....	41
5.1.3	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen.....	41
5.1.4	Resultierender Studienpool .....	42
5.1.4.1	Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens.....	42
5.1.4.2	Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte.....	42
5.1.4.3	Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche) .....	42
<b>5.2</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>46</b>

5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Evidenzsynthesen .....	46
5.2.2	Qualitätsbewertung der Evidenzsynthesen.....	47
5.2.3	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Primärstudien ....	50
5.2.4	Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Primärstudien .....	51
5.2.4.1	Qualitätsbewertung der Studien aus den Evidenzsynthesen.....	51
5.2.4.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien zur diagnostischen Güte aus der Ergänzungsrecherche.....	51
5.2.4.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien zur prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche) .....	54
5.2.4.4	Bewertung der Übertragbarkeit der Studien zur diagnostischen Güte aus der Ergänzungsrecherche.....	56
5.2.4.5	Bewertung der Übertragbarkeit der Studien zur prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche) .....	57
<b>5.3</b>	<b>Teilziel 1: Patientenrelevanter Nutzen der PET oder PET/CT .....</b>	<b>59</b>
<b>5.4</b>	<b>Teilziel 2: Diagnostische und prognostische Güte der PET und PET/CT.....</b>	<b>60</b>
5.4.1	Teilziel 2a: Diagnostische Güte der PET oder PET/CT bei der Primärdiagnose .....	61
5.4.1.1	Studien zur Primärdiagnose aus den Evidenzsynthesen.....	61
5.4.1.2	Charakterisierung der Studien zur Primärdiagnose aus der Ergänzungsrecherche .....	61
5.4.1.3	Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen Güte bei der Primärdiagnose (Evidenzsynthesen und Ergänzungsrecherche) .....	63
5.4.2	Teilziel 2b: Diagnostische Güte der PET oder PET/CT beim Primärstaging .....	72
5.4.2.1	Charakterisierung der Studien zum Primärstaging.....	72
5.4.2.2	Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte beim Primärstaging .....	73
5.4.3	Teilziel 2c: Diagnostische Güte der PET oder PET/CT bei der Rezidivdiagnose .....	76
5.4.3.1	Charakterisierung der Studien zur Rezidivdiagnose.....	76
5.4.3.2	Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte bei der Rezidivdiagnose ....	77
5.4.4	Teilziel 2d: Prognostische Güte der PET oder PET/CT (indikationsübergreifend) .....	78
5.4.4.1	Charakterisierung der Studien zur prognostischen Güte .....	78
5.4.4.2	Ergebnisse der Studien zur prognostischen Güte .....	79
5.4.5	Managementänderungen (indikationsübergreifend).....	81
5.4.5.1	Managementänderungen anhand der Evidenzsynthesen .....	81
5.4.5.2	Managementänderungen anhand der Studien aus der Ergänzungsrecherche .....	82
<b>5.5</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse .....</b>	<b>83</b>
<b>6</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>86</b>

<b>6.1</b>	<b>Patientenrelevanter Nutzen.....</b>	<b>86</b>
<b>6.2</b>	<b>Diagnostische Güte.....</b>	<b>87</b>
6.2.1	Primärdiagnose .....	89
6.2.2	Primärstaging.....	91
6.2.3	Rezidivdiagnose .....	93
6.2.4	Allgemeine methodische Aspekte .....	94
6.2.5	Aspekte des Strahlenschutzes.....	96
<b>7</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>97</b>
<b>8</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien .....</b>	<b>98</b>
<b>8.1</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Evidenzsynthesen .....</b>	<b>98</b>
<b>8.2</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Primärstudien (aus Evidenzsynthesen und Ergänzungsrecherche) .....</b>	<b>98</b>
<b>9</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>103</b>
<b>Anhang A</b>	<b>– Suchstrategien .....</b>	<b>117</b>
<b>Anhang B</b>	<b>– Liste der ausgeschlossenen Evidenzsynthesen nach Ausschlussgründen ..</b>	<b>122</b>
<b>Anhang C</b>	<b>– Liste der ausgeschlossenen Primärstudien nach Ausschlussgründen.....</b>	<b>125</b>
<b>Anhang D</b>	<b>– Liste der ausgeschlossenen Dokumente nach Ausschlussgründen, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens an den G-BA übersandt wurden (für das Krankheitsbild Adenokarzinom des Pankreas) .....</b>	<b>139</b>
<b>Anhang E</b>	<b>– Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen und Primärstudien.....</b>	<b>140</b>
E.1	– Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach den Kriterien von Oxman und Guyatt .....	140
E.2	– Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt .....	141
E.3	– Bewertung des Verzerrungspotenzials von Diagnosestudien auf Basis von QUADAS-Kriterien .....	142
E.4	– Bewertung des Verzerrungspotenzials von Prognosestudien .....	143
E.5	– Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse von Diagnose – und Prognosestudien .....	145
<b>Anhang F</b>	<b>– Studiencharakteristika der eingeschlossenen Primärstudien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche) .....</b>	<b>146</b>
<b>Anhang G</b>	<b>– Studiencharakteristika der eingeschlossenen Primärstudien zur prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche).....</b>	<b>170</b>
<b>Anhang H</b>	<b>– Ergebnistabelle zur diagnostischen Güte (Teilziele 2a-c) .....</b>	<b>176</b>
<b>Anhang I</b>	<b>– Ergebnisse der Studien zur prognostischen Güte .....</b>	<b>187</b>
<b>Anhang J</b>	<b>– Managementänderungen in den Studien der Ergänzungsrecherche.....</b>	<b>189</b>
<b>Anhang K</b>	<b>– Autorenanfragen.....</b>	<b>191</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms.....	3
Tabelle 2: Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms .....	3
Tabelle 3: ECOG-WHO-Skala zur Bewertung des Allgemeinzustandes und Korrelation der ECOG-Skala mit der Karnofsky-Skala .....	7
Tabelle 4: Indikationen für den Einsatz der PET im Rahmen der Diagnostik von Adenokarzinomen des Pankreas.....	11
Tabelle 5: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren.....	16
Tabelle 6: Evidenzklassifizierung des G-BA für Unterlagen zu diagnostischen Methoden....	16
Tabelle 7: Einschlusskriterien für Primärstudien zur Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT.....	20
Tabelle 8: Einschlusskriterien für Evidenzsynthesen zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT.....	23
Tabelle 9: Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Ergänzungsrecherche).....	25
Tabelle 10 Übersicht der eingeschlossenen Primärstudien (n = 41) zur diagnostischen und prognostischen Güte (Evidenzsynthesen und Ergänzungsrecherche).....	44
Tabelle 11: Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt.....	47
Tabelle 12: Methodik der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT.....	48
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial der Studien aus der Ergänzungsrecherche (Übersicht aller Studien für Teilziele 2a-c).....	53
Tabelle 14: Verzerrungspotenzial der Prognosestudien (Ergänzungsrecherche).....	55
Tabelle 15: Übertragbarkeit der Diagnosestudien (Teilziele 2a-c, Ergänzungsrecherche).....	57
Tabelle 16: Übertragbarkeit der Prognosestudien (Ergänzungsrecherche).....	58
Tabelle 17: Geschätzte Sensitivität und Spezifität aus der bivariaten Meta-Analyse für den Vergleich der PET mit der CT zur Primärdiagnose .....	69
Tabelle 18: Geschätzte Sensitivität und Spezifität aus der bivariaten Meta-Analyse für den Vergleich der PET oder PET/CT mit der CT.....	70
Tabelle 19: Design, primäres Studienziel und Zielgröße der eingeschlossenen Primärstudien zur diagnostischen Güte.....	146
Tabelle 20: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche).....	150
Tabelle 21: Patientenkollektiv der eingeschlossenen Primärstudien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche).....	163
Tabelle 22: Design, primäres Studienziel und Zielkriterien der eingeschlossenen Studien zur prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche).....	170

Tabelle 23: Indextest und Zielgröße der eingeschlossenen Studien zur prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche) .....	172
Tabelle 24: Charakteristika der Patientenpopulation der eingeschlossenen Studien zur prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche).....	174
Tabelle 25: Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen Güte (Teilziele 2a-c) .....	176
Tabelle 26: Prognostische Merkmale und Ergebnisse der Studien zur prognostischen Güte	187
Tabelle 27: PET- oder PET/CT-getriggerte Managementänderungen in den Studien der Ergänzungsrecherche .....	189
Tabelle 28: Übersicht zu Autorenanfragen .....	191

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings .....	40
Abbildung 2: Forest Plots der Studien ohne direkte Vergleiche (Primärdiagnose) .....	64
Abbildung 3: Forest Plots der Studien mit direkten Vergleichen (Primärdiagnose).....	66
Abbildung 4: Darstellung der direkten Vergleiche der PET vs. CT zur Primärdiagnose. Durchmesser der Kreise sind proportional zur jeweiligen Studiengröße.....	68
Abbildung 5: 95 %-Konfidenzregionen und Punktschätzer für Sensitivität und Spezifität aus der bivariaten Meta-Analyse zur Primärdiagnose.....	69
Abbildung 6: Darstellung der direkten Vergleiche der PET/CT und CT zur Primärdiagnose. Durchmesser der Kreise sind proportional zur jeweiligen Studiengröße.....	70

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AETS	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
CA 19-9	Tumormarker
CCT	controlled clinical trial
CEA	carcinoembryonales Antigen
CEBM	Centre for Evidence-based Medicine (Oxford)
CMS	Centers for Medicare and Medicaid Services
CRM	circumferential resection margin
CT	Computertomographie
EANM	European Association of Nuclear Medicine
ECCO	European Cancer Organisation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	epidermal growth factor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie
ESMO	European Society for Medical Oncology
EUS	Endosonografie
FDG	2-[18F]Fluor-Deoxy-D-Glukose
FDG-PET	Positronenemissionstomographie, durchgeführt mit FDG
FLT	[18F]-Fluor-Thymidin
FLT-PET	Positronenemissionstomographie, durchgeführt mit FLT
5-FU	5-Fluorouracil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-I-N	Guidelines International Network
HR	hazard ratio
HTA	health technology assessment
IPMN	intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KM	Kontrastmittel
LK	Lymphknoten
LRT	Likelihood-Ratio-Test
MD-CT	Multidetektor-Computertomographie
MRA	Magnetresonanzangiografie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
OP	Operation
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Integration von PET und CT in einem Untersuchungsgerät
PICO	patient, intervention, control (Vergleichsintervention), outcome (patientenrelevanter Endpunkt)
PPV	Positiver Vorhersagewert
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RI	Retentionsindex
ROC	receiver operating characteristic (Methode zur Bewertung und Optimierung von Analyse-Strategien)
S3-Leitlinie	Leitlinie der Stufe 3 (konsensbasierte Leitlinie)
SF-36	Krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SN	Sensitivität
SP	Spezifität
SUV	standardized uptake value
SUVmax	Maximaler SUV einer Läsion
SUVmean	Durchschnittlicher SUV in einer definierten „region of interest“
SUV1h	SUV nach 1 Stunde Anreicherungszeit
SUV2h	SUV nach 2 Stunden Anreicherungszeit
TNM-Klassifikation	Tumorstadieneinteilung nach Tumorausdehnung (T = Tumor), Lymphknotenbefall (N = Nodi lymphatici) und Metastasierung (M = Metastase)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VOPT	verification of only positive testers

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
VTAP	Veterans Affairs Technology Assessment Programme
WHO	World Health Organization

## **Kurzfassung**

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

## **Fragestellung**

Der vorliegende Bericht verfolgte 2 Ziele:

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

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

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

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

## **Methoden**

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

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

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCTs und im Rahmen der Ergänzungsrecherche nach Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte in den folgenden Datenbanken durchgeführt: EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Zur Ermittlung von Evidenzsynthesen wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken recherchiert: Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 16.02.2010 (Evidenzsynthesen) bzw. 18.06.2012 (Primärstudien). Eine Aktualisierung der Recherche ist für den Zeitraum nach der Publikation des Vorberichts geplant.

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

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

## **Ergebnisse**

### **Patientenrelevanter Nutzen**

Durch die systematische Recherche nach publizierter Literatur konnte für keine der im vorliegenden Bericht geprüften Indikationen eine vergleichende Interventionsstudie identifiziert werden, die eine Aussage zum patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen der PET bzw. PET/CT im Krankheitsbild des Pankreaskarzinoms ermöglicht hätte. Auch die Suche in Studienregistern lieferte keine Hinweise auf noch laufende vergleichende Studien.

### **Diagnostische Güte**

Es wird hier nur auf die Ergebnisse aus Studien mit direkten Vergleichen der PET oder PET/CT zu anderen diagnostischen Verfahren eingegangen, da das Ziel des Berichts eine Aussage zur möglichen Verbesserung der diagnostischen Güte ist.

### **Diagnostische Güte bei der Primärdiagnose**

Die überwiegende Anzahl von Studien fand sich zum Vergleich der PET (n = 12) oder PET/CT (n = 5) mit einer konventionellen diagnostischen CT. In der bivariaten Meta-Analyse zu den 12 PET-Studien zeigte sich eine statistisch signifikant unterschiedliche Testgüte, wobei die 2-dimensionale grafische Darstellung eine höhere Testgüte der PET vermuten lässt. Inwieweit die Sensitivität und / oder die Spezifität hierzu beitragen, lässt sich daraus nicht

verlässlich ablesen. Eine Meta-Analyse der 5 PET/CT-Studien lieferte keine präzisen Schätzer, sodass für diese Modalität keine separate Aussage getroffen werden kann. Hingegen kam eine gemeinsame Meta-Analyse von PET-Studien und PET/CT-Studien im Vergleich mit der CT zu demselben Ergebnis wie die der PET-Studien allein. Diese Ergebnisse beruhen allerdings auf Studien mit überwiegend hohem Verzerrungspotenzial.

Zur Frage der Heterogenität der bivariaten Ergebnisse und der Beeinflussung der Ergebnisse durch erklärende Faktoren (beispielsweise Gerätetyp oder Verzerrungspotenzial) konnten keine statistischen Aussagen gemacht werden.

Da eine Meta-Analyse zum Vergleich der PET vs. abdominellen US sowie zum Vergleich der PET bzw. PET/CT mit der EUS nicht sinnvoll möglich war, kann im vorliegenden Bericht keine Aussage dazu getroffen werden, ob sich die diagnostische Güte hierbei statistisch signifikant unterscheidet. Auch zu Vergleichen der PET oder PET/CT mit anderen Verfahren ließen sich auf der Basis weniger Studien mit geringen Patientenzahlen und hohem Verzerrungspotenzial keine belastbaren Aussagen treffen.

### **Diagnostische Güte beim Primärstaging**

Die Datengrundlage in dieser Fragestellung ist deutlich kleiner als die zur Primärdiagnose. Es konnten einerseits nur 7 Studien identifiziert werden, andererseits teilen sich die Ergebnisse noch nach Kategorien der jeweils ausgewerteten Metastasenlokalisationen auf und schließlich enthalten nur 4 Studien Daten zu direkten Vergleichen.

**Lymphknotenmetastasen:** In der Beurteilung von Lymphknotenmetastasen konnte nur eine Studie mit direkten Vergleichen identifiziert werden, in der die PET, MRT und CT bei der Beurteilung der paraaortalen Lymphknoten jeweils keine der histologisch verifizierten Metastasen erkannten. Die Spezifitäten der PET und MRT waren dabei hoch bis sehr hoch, die der CT niedrig bis hoch bei insgesamt weiten Konfidenzintervallen. Auf Basis einer einzelnen potenziell hoch verzerrten Studie, in der einschränkend nur die radikal operierten und am histologischen Präparat verifizierten Patienten ausgewertet wurden, kann keine belastbare Aussage zum Stellenwert der PET beim Lymphknotenstaging abgeleitet werden.

**Lebermetastasen:** Von 3 Studien mit selektiven Daten zur Detektion von Lebermetastasen lieferte nur eine Daten zu einem direkten Vergleich von PET und MRT im Sinne eines VOPT-Designs („verification of only positive testers“). Die Auswertung beruht auf lediglich 9 Patienten mit Positivbefunden und bietet daher keine Grundlage für eine belastbare Aussage. Die Detektion von Lebermetastasen ist darüber hinaus auch in den Studien enthalten, die die diagnostische Güte bei der Erkennung von Fernmetastasen als Gesamtheit ausgewertet haben.

**Fernmetastasen:** Zum Fernmetastasenstaging lagen 3 weitere Studien vor, von denen 2 direkte Vergleiche beinhalteten. Eine davon lässt jedoch bei einem Diskordanzdesign und sehr geringer Fallzahl keine statistische Aussage zu. Die verbleibende Studie basiert auf 42

Patienten und fand keinen statistisch signifikanten Unterschied der Sensitivitäten zwischen der PET/CT und dem zusammengefassten Ergebnis des konventionellen Stagings mit CT, Endosonografie und Laparoskopie. Eine belastbare Gesamtaussage lässt sich daraus ebenfalls nicht ableiten.

### **Diagnostische Güte bei der Rezidivdiagnose**

Noch limitierter als beim Primärstaging ist die Datenlage für die Rezidiverkennung, wo nur insgesamt 3 kleine Studien mit unterschiedlichen Patientenkollektiven identifiziert werden konnten. Eine belastbare Gesamtaussage ist damit nicht möglich.

### **Prognostische Güte**

In insgesamt 5 Studien wurde der Einfluss von SUV-Parametern oder daraus abgeleiteten Größen auf Outcome-Variablen wie Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben oder Rezidivraten festgestellt. Allerdings wurden alle Trennwerte, mit denen die potenziell prognostischen Größen analysiert wurden, retrospektiv daten- oder gar ergebnisgesteuert gewählt, sodass alle Ergebnisse lediglich explorativen Charakter haben.

### **Einfluss auf das Patientenmanagement**

Die in den Bericht aufgenommenen Daten zum Einfluss der PET oder PET/CT auf das Patientenmanagement wurden lediglich jenen Studien entnommen, die zur Testgüte den Einschlusskriterien entsprechende Angaben machten oder wurden aus einer der drei Evidenzsynthesen extrahiert. Aufgrund hohen Verzerrungspotenzials und teils hypothetischer Angaben sind die Ergebnisse außerdem mit großer Unsicherheit behaftet.

Die Angaben zum Anteil aller Patienten mit PET-basierten Änderungen lagen im Bereich von 7 bis 40 %. Bei den Angaben zu konkreten Fällen mit zusätzlich identifizierten Metastasen, vermiedenen Operationen bzw. Umstellungen des Therapiekonzepts (Kuration vs. Palliation) rangierten die Werte zwischen 5 und 22 %.

### **Fazit**

Der patientenrelevante (Zusatz-)Nutzen der PET oder PET/CT beim Adenokarzinom des Pankreas kann aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden. Zum einen konnten keine Studien identifiziert werden, die direkt den patientenrelevanten Nutzen evaluierten, zum anderen lassen sich aus den identifizierten Studien zur diagnostischen Güte keine verlässlichen Rückschlüsse auf patientenrelevante Endpunkte ziehen.

Bei der Bewertung der diagnostischen Güte konnte zur Indikation Primärdiagnose in einer bivariaten Meta-Analyse und mittels grafischer Vergleiche anhand der Daten aus 15 von insgesamt 32 Primärstudien im direkten Vergleich mit der CT ein statistisch signifikanter Unterschied in der Testgüte und eine vermutlich höhere Testgüte der alleinigen PET bzw. der „PET oder PET/CT“ festgestellt werden. Den Daten lag jedoch ein fast ausschließlich hohes Verzerrungspotenzial zugrunde und diagnostische Strategien sowie Patientenkollektive waren

unzureichend definiert. Dies bedeutet, dass eine Übertragung des Ergebnisses auf den klinischen Versorgungskontext unter Vorbehalt gestellt werden muss.

Auf Basis weniger Studien mit hohem Verzerrungspotenzial können bezüglich der Indikationen Primärstaging und Rezidivdiagnose zum Vergleich der PET mit konventionellen Verfahren und auch zu einem direkten Vergleich der PET vs. PET/CT in allen betrachteten Indikationen keine belastbaren Aussagen zur Testgüte abgeleitet werden. Die Daten von 5 Studien zu PET-basierten Prognosefaktoren sind aufgrund des jeweils hohen Verzerrungspotenzials als explorativ anzusehen.

Wie sich die in der Primärdiagnose ermittelte vermutlich höhere Testgüte der PET auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt, bleibt unklar. Die in manchen Studien angeführten Managementänderungen, die mit patientenrelevanten Endpunkten in Zusammenhang stehen, sind mit großer Unsicherheit behaftet. Eine verlässliche quantitative Schätzung der erwarteten Effekte ist daher nicht möglich.

Ergebnisse eindeutig prospektiver vergleichender Studien mit definierten Kollektiven und Strategien zum Einsatz der PET oder PET/CT sind erforderlich, um spezifischere Aussagen zu den Indikationsbereichen machen und die mit einer veränderten Testgüte verknüpften patientenrelevanten Konsequenzen verlässlich bewerten zu können.

**Schlagwörter:** Positronenemissionstomographie, Computertomographie, Pankreaskarzinom, Staging, Rezidiv, systematische Übersicht

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

## **1 Hintergrund<sup>1</sup>**

### **1.1 Definition des Krankheitsbildes**

Das Pankreas ist eine Drüse mit endokriner und exokriner Funktion. Die häufigsten Tumoren des Pankreas finden sich im exokrinen Anteil und sind duktale Adenokarzinome. Selten kommen Zystadenokarzinome, Azinuszellkarzinome, adenosquamöse Karzinome, muzinöse Karzinome und Karzinome vom Riesenzelltyp vor. Daten aus größeren Studien gibt es nur für duktale Adenokarzinome. Zystische Tumoren finden sich in 10 % der Pankreaszysten und stellen 1 % der Pankreaskarzinome dar. Zu den zystischen Tumoren des Pankreas zählen die muzinös-zystischen Neoplasien, papillär-zystischen Tumoren, zystischen Inselzelltumoren und intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMNs). Letztere zeigen über längere Zeit ein intraduktales Wachstum, bevor sie in etwa 20 bis 40 % der Fälle invasiv werden. Es werden vom Hauptgang und von den Seitengängen ausgehende IPMNs unterschieden.

Die Mehrzahl der Pankreaskarzinome ist im Pankreaskopf lokalisiert, gefolgt von Pankreaskorpus und Pankreasschwanz.

### **1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast**

In Deutschland sind aktuell etwa 15 000 neue Pankreaskarzinomfälle pro Jahr zu verzeichnen. Die Anzahl der Sterbefälle ist vergleichbar groß. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren bei Männern und 76 Jahren für Frauen. In der Statistik der Krebsneuerkrankungen belegt das Pankreaskarzinom bei Männern den neunten, bei Frauen den siebten Platz [2]. Das Pankreaskarzinom ist der dritthäufigste Tumor des Verdauungstraktes.

Die Prognose des Tumors ist ungünstig, da der Tumor aufgrund seiner retroperitonealen Lage oft erst in fortgeschrittenen Stadien symptomatisch wird, typische Frühsymptome fehlen und auftretende Beschwerden wie z. B. Bauch- oder Rückenschmerzen oft unspezifisch sind. Das Pankreaskarzinom wird daher häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die Zahl der in einem Jahr neuerkrankten und am Pankreaskarzinom verstorbenen Patienten ist in etwa gleich. Das Pankreaskarzinom belegt Platz 4 der Krebstodesursachenstatistik [2]. Ein Langzeitüberleben von Patienten mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas ist die Ausnahme, die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt für Männer bei 8 %, für Frauen bei 7 % [2].

### **1.3 Ursache der Erkrankung**

Die genaue Ursache des Pankreaskarzinoms ist unklar. Für das duktale Pankreaskarzinom wurde eine Reihe genetischer Veränderungen beschrieben, u. a. aktivierende Mutationen im K-ras-Protoonkogen (v. a. im Kodon 12 auf Chromosom 9p21) und inaktivierende Mutationen in den Tumorsuppressorgenen DPC4/SMAD4, p53, CDKN2 und BRCA2 [3].

---

<sup>1</sup> Der Autor dieses Hintergrundkapitels ist Koautor der (aktuell in Überarbeitung befindlichen) deutschen S3-Leitlinie zum "Exokrinen Pankreaskarzinom" [1]. Der Text stützt sich daher im Wesentlichen auf die Inhalte dieser Leitlinie.

Anhand morphologischer Kriterien wurde ein Progressionsmodell des duktales Pankreaskarzinoms mit Vorläuferläsionen, den sogenannten pankreatischen intraepithelialen Neoplasien oder PanIns, beschrieben. Dieses Modell integriert die Akkumulation genetischer Defekte, die beim Pankreaskarzinom beobachtet werden [4].

Neben genetischen Faktoren wurden bestimmte Verhaltensweisen identifiziert, die das Risiko für ein Pankreaskarzinom erhöhen können. Dazu gehören der Verzehr geräucherter oder gegrillter Speisen in größeren Mengen [5], ein erhöhter Alkoholkonsum [6], Tabakkonsum [7] und Übergewicht (BMI 25 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup>) [8].

Ein erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom geht u. a. auch mit den chronischen Erkrankungen hereditäre Pankreatitis [9], Peutz-Jeghers-Syndrom, chronische Pankreatitis [10] und Diabetes mellitus [11] einher.

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

Wenn bei Lage des Karzinoms im Pankreaskopf der Gallengang frühzeitig komprimiert wird, kann anhand des auftretenden Ikterus manchmal ein noch kleiner, resektabler Tumor entdeckt werden. Eine lokale Tumorausbreitung kann eine Duodenalstenose und eine Magenentleerungsstörung zur Folge haben.

Aufgrund der späten Diagnose und der Tendenz des Pankreaskarzinoms zur lokalen Tumorausbreitung in umgebende Nerven- und Gefäßstrukturen, aber auch aufgrund seiner frühen Metastasierung ist die Mehrzahl der Pankreaskarzinome bei Diagnose nicht mehr in kurativer Intention operabel. In Studien überleben nur etwa 9 % der R0-resezierten Patienten 5 Jahre, wenn sie keine zusätzliche Therapie erhalten [12]. Generell spricht das Pankreaskarzinom schlecht auf eine Chemotherapie und / oder Strahlentherapie an.

#### **1.5 Klassifikation**

Die Klassifikation des Pankreaskarzinoms erfolgt nach der aktuell gültigen TNM-Klassifikation, die von der International Union Against Cancer (UICC) 2009 neu aufgelegt wurde (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2) [13].

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms

<b>pT</b>	<b>Primärtumor</b>
pTx	Primärtumor kann nicht untersucht werden
pT0	kein Primärtumor nachweisbar
pTis	Carcinoma in situ
pT1	größter Durchmesser des Primärtumors $\leq 2$ cm; Tumor innerhalb des Pankreas
pT2	größter Durchmesser des Primärtumors $> 2$ cm; Tumor innerhalb des Pankreas
pT3	Primärtumor wächst ein in peripankreatisches Gewebe
pT4	Primärtumor infiltriert angrenzende große Gefäße (Truncus coeliacus, A. mesenterica superior, V. lienalis, V. portae, V. cava inferior)
pN	Regionäre Lymphknoten
pNX	regionäre Lymphknoten können nicht untersucht werden
pN0	keine nachweisbaren regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	regionäre Lymphknotenmetastasen
pM	Fernmetastasen
pMX	Fernmetastasen können nicht untersucht werden
pM0	keine nachweisbaren Fernmetastasen
pM1	nachweisbare Fernmetastasen

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms

<b>TNM-Stadiengruppierung [13]</b>			
<b>Stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
II	T3	N0	M0
III	T1-3	N1	M0
IVA	T4	jedes N	M0
IVB	jedes T	jedes N	M1

## 1.6 Diagnostische Verfahren

Das Pankreaskarzinom ist schwer zu diagnostizieren, und unspezifische Symptome bzw. andere Erkrankungen können ein Hinweis auf das Vorliegen eines bisher nicht diagnostizierten Pankreaskarzinoms sein. Neu aufgetretene Oberbauch- und Rückenschmerzen, ein

neu aufgetretener schmerzloser Ikterus und eine akute Pankreatitis unklarer Ätiologie ab dem 50. Lebensjahr sollten diagnostische Maßnahmen zur Abklärung eines möglichen Pankreaskarzinoms auslösen. Dies gilt nicht für einen neu aufgetretenen oder bestehenden Diabetes mellitus bei fehlenden weiteren Symptomen im Sinne eines Pankreaskarzinoms [1].

Die Bestimmung des Tumormarkers CA 19-9 ist zur Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms ungeeignet [1].

Zur *Primärdiagnostik / Klärung eines Tumorverdachtes* wird die Oberbauchsonografie, bei einer Pankreatitis auch die Endosonografie empfohlen. Als weiterführende Untersuchung bei bestehendem Verdacht wird die Multidetektor-Computertomographie (MD-CT) mit pankreasspezifischem bi- oder triphasischem Kontrastmittelprotokoll oder die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie (MRCP) eingesetzt. Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie (ERCP) ist als alleinige Diagnostik nicht ausreichend, da sie nicht die Raumforderung selbst darstellt [1,14,15].

Zur *präoperativen Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung bzw. zur Beurteilung der Resektabilität* werden MD-CT, MRT und Endosonografie empfohlen. Fakultativ kann bei Aszites oder massiv erhöhten CA-19-9-Werten eine Staging-Laparotomie durchgeführt werden [1,16].

Die *systemische Tumorausbreitung* wird mittels Abdomensonografie und Röntgen Thorax beurteilt, speziell etwaige Lebermetastasen können auch im Rahmen der bereits zur Primärdiagnose erfolgten MD-CT bzw. MRT evaluiert werden. Ggf. kommt weitere Schnittbildgebung zum Einsatz. Endosonografie, ERCP und MRCP werden dagegen nicht zum Tumorstaging herangezogen [1].

Zur *Differenzialdiagnose zystischer Prozesse* können Oberbauchsonografie, MD-CT, MRT mit MRCP sowie Endosonografie und ERCP eingesetzt werden [1]. Als abklärungsbedürftig eingeschätzte Zysten sollten endosonografisch gesteuert punktiert werden. Aus dem Punktat können eine Punktionszytologie sowie die Bestimmung von Muzinen, CA 19-9 und Carcinoembryonalem Antigen (CEA) durchgeführt werden [1,17].

Das Restaging im Verlauf einer palliativen Chemotherapie sollte prinzipiell mit einer Oberbauchsonografie durchgeführt werden, bei besonderen Erfordernissen, z. B. im Rahmen von Studien, auch mittels MD-CT [1].

Zytologische und histologische Diagnostik: Bürstenzytologien aus Gallengang und Pankreasgang werden zur Pankreaskarzinomdiagnostik wegen niedriger Sensitivität nicht empfohlen. Eine endosonografisch gesteuerte Biopsie wird nur empfohlen, wenn sich durch das Ergebnis das therapeutische Vorgehen ändert, ansonsten sollten alle potenziell resektablen karzinomverdächtigen Raumforderungen im Pankreas primär reseziert werden. Vor Beginn einer palliativen Therapie ist eine bioptische Diagnosesicherung obligat [1,18,19].

## 1.7 Derzeit übliche therapeutische Verfahren

### Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms

Die chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms ist das einzige kurative Verfahren. Ziel ist die kurative, also eine R0-Resektion. Lediglich Komorbidität, nicht aber Patientenalter ist ein medizinisches Kriterium, eine in kurativer Intention durchführbare Pankreaskarzinomresektion nicht durchzuführen. Eine erweiterte Lymphknotenresektion hat keinen Vorteil. Eine R0-Resektion kann auch bei Infiltration von Nachbarorganen (inkl. Vena portae und Vena mesenterica superior) möglich sein. Dagegen erlaubt eine Infiltration des Truncus coeliacus und der Arteria mesenterica superior in der Regel keine R0-Resektion [1,20-24].

Alle potenziell malignen Tumorentitäten des Pankreas werden prinzipiell in gleicher Zielsetzung und mit gleichem Resektionsausmaß operiert wie das duktales Pankreaskarzinom [1]. Bei den intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMNs), die vom Seitengang ausgehen, auf diesen beschränkt sind, < 2 cm im Durchmesser sind und keine Knötchen in der Wand aufweisen, können eine regelmäßige Befundkontrolle und eine Resektion bei Befundänderung ausreichen. Allerdings entwickeln Patienten mit Seitenast-IPMN häufiger als die Normalbevölkerung ein duktales Pankreaskarzinom (6,9 % in 5 Jahren) und bedürfen auch aus diesem Grund einer engmaschigen Überwachung [25-27].

Bei Nachweis von Fernmetastasen verbessert die Resektion des Primärtumors die Prognose der Patienten nicht [28-30]. In Einzelfällen kann die Resektion des Pankreas trotz nachgewiesener Metastasierung zur Schmerzkontrolle durchgeführt werden. Auch im Falle von erst intraoperativ nachweisbaren Fernmetastasen sollte eine Resektion trotz gegebener Resektabilität unterbleiben [30-34]. Zur Metastasenresektion bei Patienten mit limitierter Metastasierung erlaubt die Datenlage derzeit noch keine Empfehlung.

Anhand des Operationspräparates und der Gesamtsituation des Patienten wird der Resektionsstatus definiert („R0“ für tumorfreie Schnittränder und fehlenden Anhalt für weitere Tumormanifestationen, „R1“ für Tumorzellen am definitiven Schnittrand und „R2“ in Kenntnis von in situ belassenen Tumorresten oder Metastasen). Um der schwierigen Beurteilbarkeit der Schnittränder Rechnung zu tragen, wurde das Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrandes (CRM) vorgeschlagen. Es differenziert bei R0-Situationen zwischen „R0 wide“ (Tumorzellen mehr als 1 mm vom Resektionsrand entfernt, CRM-negativ) und „R0 narrow“ (Tumorzellen weniger als 1 mm entfernt, CRM positiv) [35-37]. Für die Angabe pN0 sollten mindestens 10 Lymphknoten untersucht werden [1,38-40].

### Medikamentöse Therapie des Pankreaskarzinoms

*Adjuvante Therapie* des Pankreaskarzinoms: Nach einer R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms soll in den UICC-Stadien I bis III und bei einem Performancestatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 bis 2 (Tabelle 3) eine adjuvante Chemotherapie ohne Altersbeschränkung durchgeführt werden. Bei ECOG 3 wird die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie individuell gestellt [12,41,42].

Gemcitabin wird als adjuvante Standardtherapie für 6 Monate empfohlen, eine Therapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) ist ebenfalls möglich, aber bei Bolusapplikation von 5-FU toxischer. Mit beiden Therapien wird der Prozentsatz von Patienten, die 5 Jahre nach Operation eines duktales Pankreaskarzinoms noch am Leben sind, von 9 auf etwa 20 % gesteigert. Die Therapie sollte innerhalb von 6 Wochen postoperativ eingeleitet werden. Bei R1-Resektionen sollte eine additive Therapie ebenfalls mit Gemcitabin über 6 Monate durchgeführt werden [12,42].

Nach R0-Resektion gibt es derzeit außerhalb von Studien keine Indikation für eine adjuvante Radiochemotherapie. Auch eine additive Radiochemotherapie nach R1-Resektion sollte außerhalb von randomisiert-kontrollierten Studien nicht durchgeführt werden [41-43].

*Neoadjuvante Therapie:* Eine neoadjuvante Chemotherapie, Radiochemotherapie oder Radiotherapie wird aktuell nicht standardmäßig durchgeführt und sollte vorzugsweise im Rahmen von Studienprotokollen erfolgen [1].

*Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms:* Beim metastasierten und lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinom besteht die Indikation für eine palliative Chemotherapie. Eventuell ist bei lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren eine Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Radiochemotherapie bei Tumoransprechen bzw. Stabilisierung ein Konzept, um Patienten zu identifizieren, die bei fehlender Fernmetastasierung von einer Radiochemotherapie profitieren [44,45]. Die palliative Chemotherapie sollte sofort nach Sicherung der Diagnose begonnen und bis zum Progress fortgeführt werden. Nur bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index < 70 %; ECOG < 2) (Tabelle 3) ist der Nutzen einer Chemotherapie fraglich. Gemcitabin gilt als Standard für die palliative systemische Behandlung. Nach neueren Daten stellt die Kombinationschemotherapie mit 5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin (FOLFIRINOX) eine Option für Patienten mit metastasierter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand dar, die eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei allerdings auch gesteigerter Toxizität gezeigt hat [46-48]. Ähnliche Daten wurden 2013 von der Therapie mit der Kombination aus nab-Paclitaxel und Gemcitabin berichtet [49].

*Kombinationen mit „Targeted Therapies“:* Die Kombination aus Gemcitabin und dem EGF-Rezeptortyrosinkinaseinhibitor Erlotinib zeigt einen geringen, statistisch signifikanten Unterschied im medianen Überleben in der Gesamtgruppe. Effektiv scheint diese Kombination vor allem bei den Patienten zu sein, die mit einem behandlungsbedürftigen, akneähnlichen Hautausschlag ( $\geq$  WHO-Grad 1; Grad 1 = vereinzelt stehende Papeln oder Pusteln) auf die Therapie reagieren. Weitere Kombinationen von Gemcitabin mit Targeted Therapies können aktuell nicht empfohlen werden [12,50-55].

*Zweitlinientherapie:* Bei Versagen der Erstlinientherapie kann insbesondere bei gutem Allgemeinzustand des Patienten, Patientenwunsch, ggf. insuffizienter Vorbehandlung oder gutem Tumoransprechen in der Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie, z. B. mit einer Kombination aus 5-FU und Oxaliplatin durchgeführt werden [56].

*Palliative Strahlentherapie / Strahlen-Chemotherapie:* Eine Indikation für eine palliative Strahlentherapie besteht bei symptomatischen Metastasen (insbesondere Knochen- und Hirnmetastasen). Zur Palliation lokaler Beschwerden durch einen inoperablen Primärtumor kann eine Radiotherapie oder Radiochemotherapie ebenfalls indiziert sein. Eine Radiochemotherapie ist beim metastasierten Pankreaskarzinom nicht indiziert [57-60].

Tabelle 3: ECOG-WHO-Skala zur Bewertung des Allgemeinzustandes und Korrelation der ECOG-Skala mit der Karnofsky-Skala

ECOG- / WHO-Skala	Bedeutung	Karnofsky-Index
0	volle Aktivität, normales Leben möglich	100
1	eingeschränkte Aktivität, leichte Arbeit möglich	90 oder 80
2	Selbstversorgung möglich, nicht arbeitsfähig, nicht bettlägerig, muss < 50 % der Tageszeit ruhen	70 oder 60
3	Selbstversorgung sehr eingeschränkt, > 50 % der Tageszeit ruhebedürftig, Pflege / Hilfe notwendig	50 oder 40
4	bettlägerig und völlig pflegebedürftig	30 oder 20

### 1.8 Nachsorge von Patienten nach primärer Therapie eines Adenokarzinoms des Pankreas

Angesichts fehlender Evidenz sind die aktuellen Leitlinien zurückhaltend mit Empfehlungen zur strukturierten Nachsorge von Patienten nach operativer Therapie. Genannt werden die Überwachung des Tumormarkers CA 19-9 (bei initialer Erhöhung) sowie Verlaufskontrollen mit CT mit Untersuchungsintervallen von 3 bis 6 Monaten für 2 Jahre und jährlich im weiteren Verlauf [1,61,62].

### 1.9 PET und PET/CT

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein nichtinvasives diagnostisches Verfahren, das freigesetzte Photonen registriert. Dazu werden radioaktive Substanzen (sogenannte Tracer) über eine Vene appliziert. Beim Zerfall des Tracers werden Positronen freigesetzt. Diese kollidieren mit Elektronen, wobei ein Photonenpaar in diametral entgegengesetzte Richtungen ausgesendet wird (Annihilation). Mittels ringförmig um die Patienten angeordneter Detektoren können diese Photonenpaare als koinzident registriert und daraus auf die räumliche und quantitative Verteilung des Tracers im Körper geschlossen werden.

In der Anfangszeit der PET wurden sogenannte Nichtvollringsysteme hergestellt. Die Empfindlichkeit der später entwickelten Vollring-PET-Systeme war derjenigen der ursprünglichen so stark überlegen, dass ausschließlich diese neueren Systeme eine breite Anwendung fanden. Die ersten Vollring-PET-Systeme hatten nur einen Detektorring; bei

modernen Systemen werden heute mehrere Ringe nebeneinander angeordnet, wodurch die Leistungsfähigkeit des Gesamtsystems noch weiter gesteigert wurde.

Im Gegensatz zu den klassischen bildgebenden Verfahren, bei denen in erster Linie Informationen über die anatomische Struktur und damit die Lokalisation von Läsionen erhoben werden (sogenannte morphologische Bildgebung), kann die PET Funktion und Metabolismus der Gewebe sichtbar machen (sogenannte metabolische Bildgebung).

Als Tracer finden unterschiedliche radioaktiv markierte Substanzen Verwendung, die bei verschiedenen Stoffwechselfvorgängen eine Rolle spielen. Je nach Fragestellung variiert die Auswahl des Tracers. Als häufigster Tracer für die PET wird derzeit die 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-Deoxy-D-Glukose (FDG) eingesetzt.

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

Die Aktivitätsanreicherungen bei der PET lassen sich anatomisch jedoch nicht immer präzise lokalisieren, da in PET-Bildern in erster Linie Stoffwechselprozesse abgebildet werden; hinzu kommt die im Vergleich zur CT geringere Ortsauflösung von etwa 3 bis 6 mm. Eine technische Weiterentwicklung stellt die Kombination der PET und der Computertomographie (CT) in einem Untersuchungsgerät (PET/CT) dar. Hier wird der Patient in einer Untersuchung durch die hintereinander angeordneten Ringsysteme von CT und PET gefahren. Die entstehenden Bilder können zur Befundung separat und fusioniert abgerufen werden. Mit dieser Methode wird die hohe Auflösung der CT (Ortsauflösung < 1 mm) mit den hochauflösenden Stoffwechselfinformationen der PET verknüpft. Die kombinierten PET/CT-Geräte sind seit dem Jahr 2001 auf dem Markt und verdrängen seitdem reine PET-Scanner bei den Neuschaffungen in deutschen Krankenhäusern [63].

Mittels moderner Software lässt sich eine Überlagerung von CT-Bildern und PET-Daten auch aus separaten Geräten realisieren (Soft-Fusion, Koregistrierung). Dies geschieht mithilfe gemeinsamer Referenzpunkte wie etwa Knochenstrukturen oder anhand externer Positionsdaten. Die Qualität dieser Überlagerung ist allerdings i. d. R. schlechter als die einer kombinierten PET/CT, da die Lagerung der Patienten bei den unterschiedlichen Untersuchungen mehr oder weniger stark voneinander abweichen kann.

### **1.10 Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Adenokarzinomen des Pankreas**

Die Onko-PET-Konsensuskonferenz empfiehlt im Krankheitsbild des Adenokarzinoms des Pankreas den Einsatz der PET in den Indikationen Differenzialdiagnostik eines Karzinoms versus eine chronische Pankreatitis (Klassifikation 1a), Rezidiv-Diagnostik (Klassifikation 1b), primäres Staging von Lymphknoten bzw. Fernmetastasen (Klassifikation 3) [64]. Dieses Gremium hat bislang keine Aktualisierung der Empfehlungen vorgelegt.

Die aktuelle S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ nimmt zur Rolle von PET-Untersuchungen bei der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik folgendermaßen Stellung: „Die FDG-PET-Untersuchung hat ebenso wie die Mikrometastasendiagnostik aus Vollblut aktuell keinen Stellenwert in der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik. Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 2b, Konsens“ [1]. Der Kommentar zu dieser Aussage stellt fest: „Die PET-Untersuchung ist zu aufwendig und zu teuer, auch wenn vereinzelt Äquipotenz zu anderen Untersuchungsmethoden dargestellt wurde. Der Stellenwert des neuen PET-CT-Verfahrens muss in zukünftigen Studien evaluiert werden.“ Weitergehende Stellungnahmen zur PET werden in der Leitlinie nicht getroffen. Anzumerken ist, dass sich die Leitlinie aus dem Jahr 2007 derzeit in Überarbeitung befindet.

Die NCCN-Taskforce konstatierte 2009 in einem speziell dem Einsatz der PET gewidmeten Bericht, dass die PET bei der Primärdiagnose von Adenokarzinomen des Pankreas möglicherweise eine hilfreiche Ergänzung sein könnte in den Fällen, in denen sich die Ergebnisse der CT und der Biopsie widersprechen. Bezüglich des Stagings wird konstatiert, dass die PET möglicherweise hilfreich sein könnte, da sie mit einer höheren Sicherheit Metastasen entdecke. Bezüglich der Diagnostik von Rezidiven wird der Einsatz der PET bzw. PET/CT nicht empfohlen mit der Begründung, dass in diesen Fällen kaum therapeutische Alternativen zur Verfügung stünden [65]. Die aktuelle NCCN-Leitlinie hält hingegen fest, dass die Rolle der PET/CT unklar bleibe. Die PET/CT könne nach einer diagnostischen CT mit dezidiertem Pankreasprotokoll für Hochrisiko-Patienten in Betracht kommen, um zusätzliche Metastasen zu detektieren. Sie ersetze nicht die qualitativ hochwertige kontrastmittelverstärkte CT [62].

## 2 Ziele der Untersuchung

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

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

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

Folgende Technologievergleiche wurden betrachtet:

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

Unter konventioneller diagnostischer Strategie wird im vorliegenden Bericht jegliche diagnostische Strategie ohne Einsatz der PET bzw. PET/CT verstanden, z. B. die CT, MRT/MRCP/MR-Angiografie, Röntgendiagnostik, (Endo-)Sonografie oder ERCP. Es sollten aber darüber hinaus alle in den gefundenen Studien angestellten diagnostischen Vergleiche dargestellt werden.

Es erfolgte keine Eingrenzung der Fragestellungen auf bestimmte Tracer.

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

Unter „patientenrelevantem Nutzen und Schaden“ werden Veränderungen verstanden, die für den Patienten fassbare Konsequenzen haben, wie z. B. die Auswirkung auf die Mortalität, Morbidität (darunter auch das Auftreten erneuter Rezidive) und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Mit dem Begriff „Nutzen“ werden kausal begründete positive Effekte, mit dem Begriff „Schaden“ kausal begründete negative Effekte einer medizinischen Intervention auf patientenrelevante Endpunkte (siehe Abschnitt 4.1.2.3) bezeichnet. Der Begriff „Nutzenbewertung“ bezeichnet den gesamten Prozess der Evaluation medizinischer Interventionen hinsichtlich ihrer kausal begründeten positiven und negativen Effekte im Vergleich mit einer klar definierten anderen Intervention, einem Placebo oder keiner Intervention [66].

### **Allgemeine Voraussetzungen für Studien zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte**

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

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

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

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

Tabelle 4: Indikationen für den Einsatz der PET im Rahmen der Diagnostik von Adenokarzinomen des Pankreas

<b>Erkrankung</b>	<b>Indikation</b>			
	Primär- diagnostik	Primär- staging	Restaging <sup>a</sup>	Rezidiv- diagnostik
Adenokarzinom des Pankreas	X	X	–	X

a: Das Restaging umfasst auch die Interims-PET.

### 3 Projektbearbeitung

#### 3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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

Der dem vorliegenden Vorbericht zugrunde liegende Berichtsplan bezog sich auf den Teilauftrag zu 7 onkologischen Krankheitsbildern (23 Indikationen beim Adenokarzinom des Pankreas, malignen Melanom, Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und bei Knochen- und Weichteiltumoren) [67].

Die endgültigen Konkretisierungsunterlagen wurden dem Institut mit dem Schreiben des G-BA vom 11.03.2008 übersandt. In die Bearbeitung der Projekte wurden externe Sachverständige eingebunden.

Zur Erstellung des für die o. g. 7 Krankheitsbilder gemeinsamen Berichtsplans wurden am 04.09.2009 Patientenvertreter konsultiert: Für das Krankheitsbild des Adenokarzinoms des Pankreas konnten jedoch keine Patientenvertreter für die Konsultation im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte gewonnen werden.

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

Auf Basis des Berichtsplans wurde die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird im vorliegenden Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und/oder Ergänzungen des Berichts führen. Der Vorbericht kann zusätzlich einem externen Review unterzogen werden. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht.

Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

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

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

In Tabelle 9 wurde der Einschlussgrund E7c „Publikationszeitraum oder Indikation ist durch die Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nicht abgedeckt“ hinzugefügt. Dieser Fall ergibt sich folgerichtig aus der ursprünglichen Methodik, wurde aber initial nicht formuliert, sodass die Ergänzung nur redaktionellen Charakter hat.

In Kapitel 1 (Hintergrund) wurden die Abschnitte 1.8 „Nachsorge von Patienten nach primärer Therapie eines Adenokarzinoms des Pankreas“ sowie 1.9 „PET und PET/CT“ ergänzt und die Abschnitte 1.2 ,1.6 sowie 1.7 aktualisiert.

Folgende Änderungen methodischer Aspekte werden auch unter Abschnitt 4.6 erläutert:

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

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

Abschnitt 4.1.2.3 zu den patientenrelevanten Endpunkten wurde bezüglich der Managementänderungen spezifiziert.

Die Abschnitte 4.5.1.2 sowie 4.5.1.3 wurden bezüglich der Erfassung von Managementänderungen ergänzt.

In den Abschnitten 4.5.2, 4.5.3 und 4.5.4 wurde das Vorgehen bei der bivariaten Meta-Analyse präzisiert.

#### **Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan**

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan Version 1.0 hatten sich in den für den vorliegenden Bericht relevanten Abschnitten folgende Änderungen bzw. Ergänzungen ergeben:

- Kapitel 2, Absatz 10 und Tabelle 21: Es wurde ergänzt, dass das Restaging auch die Interims-PET umfasst.
- Abschnitt 4.1.2.3: Erläuterungen zu den Managementänderungen wurden ergänzt.
  - Absatz 2: Der letzte Satz wurde als weitere Erläuterung eingefügt.

- Absatz 6: Folgender Absatz wurde zur weiteren Erläuterung ergänzt:

„Für den Einschluss in den Bericht wird lediglich gefordert, dass Änderungen im Management, gleichzeitig mit den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität und Lebensqualität erfasst werden, wobei die gleichzeitige Erfassung der Mortalität eine Mindestvoraussetzung darstellt.“
- Abschnitt 4.2.1.2: Der folgende Absatz wurde zur weiteren Erläuterung des Referenztests ergänzt:

„Obwohl in vielen Fällen der Bewertung der diagnostischen Güte lediglich der individuelle Krankheitsverlauf als Referenzstandard vorliegt, muss konstatiert werden, dass dieser häufig mit systematischen Verzerrungen einhergeht (Disease progression bias, Differential verification bias). In vielen Fällen ist beispielsweise schwer zu beurteilen, was ein adäquater Zeitraum zwischen Index- und Referenztest ist.“
- Abschnitt 4.2.1.3: Dieser Abschnitt wurde zur besseren Verständlichkeit weiter präzisiert:

„Es werden systematische Übersichten eingeschlossen, deren Ergebnisse auf Primärstudien beruhen, die relevante Angaben zu folgenden Zielgrößen enthalten:

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

## 4 Methoden

In der Vergangenheit verband man mit dem Denken über die Bewertung von diagnostischen Tests primär die Beschreibung der technischen Merkmale des Tests und die Evaluation seiner diagnostischen Güte, d. h. seiner Fähigkeit, kranke von gesunden Personen zu unterscheiden [68]. Damit verband man die Erwartung, dass sich eine bessere diagnostische Güte automatisch in eine bessere Patientenversorgung übersetzen würde. Seitdem hat sich das Denken über den Stellenwert diagnostischer Tests im therapeutischen Management weiterentwickelt, wobei neben der verbesserten diagnostischen Güte die Konsequenzen, die aus dem diagnostischen Test für den Arzt, die Patienten und die Gesellschaft resultieren, in das Zentrum der Betrachtung rücken [69,70]. Fryback und Thornbury haben dazu in ihrer Publikation „The efficacy of diagnostic imaging“ von 1991 [69] 6 Stufen identifiziert, die von den technischen Auswirkungen („technical efficacy“) als unterste Stufe über die diagnostische Güte („diagnostic accuracy efficacy“) als 2. Stufe bis hin zu den therapeutischen Effekten („therapeutic efficacy“) als 4. Stufe und den patientenrelevanten Auswirkungen („patient outcome efficacy“) als 5. Stufe reichen. Als oberste Stufe betrachten sie schließlich die gesellschaftlichen Konsequenzen („societal efficacy“) der diagnostischen Technologie (siehe auch Tabelle 5).

Diese erweiterte Betrachtungsweise findet zunehmend ihren Niederschlag in der klinischen Forschung, wo vermehrt die Auswirkungen eines neuen Tests auf die Entscheidungsfindung des Arztes, auf eine verbesserte Behandlung für die Patienten und auf die Konsequenzen für die Gesellschaft empirisch untersucht werden. Die Mehrzahl der westlichen Gesundheitssysteme zieht Überlegungen zu den Konsequenzen und dem Nutzen und Schaden diagnostischer Tests für Arzt, Patient und Gesellschaft in Betracht, wenn sie über den Wert eines diagnostischen Verfahrens nachdenkt. Auch der G-BA hat sich in seiner Verfahrensordnung bei der Bewertung diagnostischer Tests (2. Kapitel, § 11 Abs. 2) dieser Sichtweise angeschlossen [71]. In Tabelle 5 sind verschiedene Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren einander gegenübergestellt. Neben der Einteilung von Fryback und Thornbury und der Evidenzklassifizierung des G-BA (siehe Tabelle 6) wurde auch das Phasenschema nach Köbberling et al. [70] mit aufgenommen.

Tabelle 5: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren

	Köbberling et al. [70]	Fryback & Thornbury [69]	Evidenzklassifizierung G-BA [71]
Patientenrelevante Zielgrößen	Phase 4: Wirksamkeit	6. Stufe: Auswirkung auf Systemebene 5. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte	Evidenzstufe I
Surrogatzielgröße (Management-änderung)		4. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das therapeutische Denken des Behandelnden 3. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das (differenzial-)diagnostische Denken („Nachtstwahrscheinlichkeit“)	Evidenzstufe II
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR), prädiktive Werte	Phase 3: Diagnostische Genauigkeit bei nicht bekanntem Krankheitsstatus	2. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf Diskriminationsfähigkeit	Evidenzstufe III
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR)	Phase 2: Diagnostische Genauigkeit bei bekanntem Krankheitsstatus		Evidenzstufe III
Analytische Sensitivität, Spezifität, Reproduzierbarkeit	Phase 1: Technische Voruntersuchungen	1. Stufe: Technische Auswirkungen	Evidenzstufe IV

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

Evidenzklasse nach G-BA [71]	Kriterien
I a	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b
I b	Randomisierte kontrollierte Studien
I c	Andere Interventionsstudien
II a	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit der Evidenzstufe II b
II b	Querschnitt- und Kohortenstudien, aus denen sich alle diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, positiver und negativer prädiktiver Wert) berechnen lassen
III	Andere Studien, aus denen sich die diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse) berechnen lassen
IV	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. Ä.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen

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

Um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der PET bzw. PET/CT für die Behandlung von Patienten mit Verdacht auf bzw. gesichertem Adenokarzinom des Pankreas zu bewerten, genügt es grundsätzlich nicht festzustellen, inwieweit die PET bzw. die PET/CT den gängigen diagnostischen Methoden hinsichtlich einer korrekten Identifizierung des Tumors oder des Rezidivs (bzw. seiner Ausbreitung im Körper) überlegen ist. Vielmehr geht es bei einer erweiterten Bewertung darum festzustellen, inwieweit sich eine präzisere Diagnosestellung auf die Behandlung und das weitere Management der Patienten auswirkt und inwieweit, in letzter Konsequenz, das veränderte Management patientenrelevante Endpunkte wie z. B. Mortalität, Morbidität oder die Lebensqualität beeinflusst. Einschätzungen zum Nutzen lassen sich beispielsweise durch Studien untersuchen, in denen Patienten mit diskrepanten PET-Befunden randomisiert entweder der bisherigen, von der PET unabhängigen Standardtherapie oder einer aufgrund des diskrepanten PET-Befundes adaptierten Therapie zugeteilt werden oder durch Studien, bei denen per Randomisation nur eine Gruppe der PET-basierten Strategie zugeführt wird. Aber auch andere Studiendesigns kommen infrage [72].

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

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

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

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

###### **4.1.2.1 Populationen**

Studien zu Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem primärem oder rezidiviertem Adenokarzinom des Pankreas wurden eingeschlossen.

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

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

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

Verschiedene (randomisierte) Vergleiche nach einer vorherigen Diagnostik mit der PET bzw. PET/CT (z. B. Randomisierung der diskordanten Ergebnisse der PET und CT) waren ebenfalls möglich [72].

#### **4.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte**

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

- Mortalität
- krankheitsfreies Überleben (oder ein vergleichbarer Endpunkt)
- Morbidität, z. B. Rezidive, unerwünschte Ereignisse durch aggressivere / weniger aggressive Behandlung (behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse)
- Funktionalität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine Änderung im Patientenmanagement allein (ohne Verknüpfung zu den oben genannten Zielgrößen) stellte keine patientenrelevante Zielgröße im Sinne dieses Berichts dar und wurde daher nur ergänzend betrachtet. In Ausnahmefällen kann eine Managementänderung allein Patientenrelevanz entfalten, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

- Sie wirkt sich unmittelbar auf patientenrelevante Endpunkte aus. Beispiele für solche Managementänderungen können die Vermeidung von unwirksamen chirurgischen Eingriffen und die Vermeidung von unnötiger invasiver Diagnostik sein.
- Mit der Managementänderung dürfen bezüglich der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte keine inakzeptablen Verschlechterungen einhergehen.

Für den Einschluss in den Bericht wurde daher gefordert, dass Änderungen im Management gleichzeitig mit den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität und Lebensqualität erfasst werden.

Patientenberichtete Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validierten Messinstrumenten (zum Beispiel SF-36) erfasst worden sind.

#### **4.1.2.4 Studientypen**

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

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

Falls sich auch in der zweiten Kategorie (CCTs) keine ausreichenden Daten finden sollten, so sollten gegebenenfalls auch verfügbare prospektive Studien ohne Zuteilung zu den Diagnosegruppen durch die Untersuchungsleiter (sogenannte Beobachtungsstudien) mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen herangezogen werden, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Auch diese Studien können die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber gegebenenfalls bestärken.

Dieses Vorgehen schien für die zugrunde liegende Fragestellung gerechtfertigt, da sich erst sehr langsam der Paradigmenwechsel in der Bewertung diagnostischer Verfahren hin zu vergleichenden Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vollzieht. Zudem können möglicherweise nicht randomisierten kontrollierten Interventionsstudien Informationen entnommen werden, die bei der Ausgestaltung zukünftiger aussagekräftigerer Studien nützlich sein können.

#### **4.1.2.5 Sonstige Studiencharakteristika**

Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

#### 4.1.2.6 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien („Nutzenstudien“)

In die Nutzenbewertung sollten alle Studien einbezogen werden, die nachfolgende Einschlusskriterien vollständig erfüllen.

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

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1a	Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem, primärem oder rezidiviertem Adenokarzinom des Pankreas, wie unter 4.1.2.1 beschrieben
E2a	Vergleich von 2 diagnostischen Strategien wie unter 4.1.2.2 beschrieben
E3a	Patientenrelevante Endpunkte wie unter Abschnitt 4.1.2.3 beschrieben (z. B. Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität)
E4a	Randomisierte kontrollierte Studien (Bei nicht hinreichend auf randomisierten kontrollierten Studien basierender Datenlage sollten gegebenenfalls prospektive nicht randomisierte kontrollierte Studien mit und ohne experimentelle Gruppenzuteilung, wie in Abschnitt 4.1.2.4 beschrieben, eingeschlossen werden.)
E5a	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
E6a	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [73] oder des TREND-Statements [74] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Design	

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

In den orientierenden Vorrecherchen fanden sich Evidenzsynthesen, die Teilaspekte der Indikationen zur diagnostischen Güte der PET oder PET/CT beim Krankheitsbild des Pankreaskarzinoms untersuchten. Mit dem Ziel einer möglichst raschen Ergebnisgewinnung und Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz auf höchster Evidenzstufe sollte die Bewertung der diagnostischen Güte der PET und PET/CT primär auf der Grundlage von Evidenzsynthesen erfolgen, sofern sichergestellt war, dass sie bestimmte Mindestanforderungen erfüllten. Falls sich keine geeignete Evidenzsynthese zu einer Indikation finden sollte, sollten die diagnostische und die prognostische Güte anhand von Primärstudien beurteilt werden. Für den Zeitraum oder die Indikationen, die nicht durch die Evidenzsynthesen abgedeckt waren, wurde relevante Primärliteratur recherchiert und im Bericht berücksichtigt („Ergänzungsrecherche“).

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

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

### **4.2.1.1 Populationen**

Die Evidenzsynthesen mussten Angaben zu Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem primärem oder rezidiertem Adenokarzinom des Pankreas enthalten.

### **4.2.1.2 Prüftechnologien, Vergleichstechnologien (Komparatoren) und Referenztest**

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

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

Indextest I und gegebenenfalls Indextest II mussten zu einem Referenztest (der besten zur Verfügung stehenden Strategie) in Beziehung gebracht worden sein, der für eine adäquate Interpretation der Ergebnisse unabhängig vom Index- und Vergleichstest erhoben worden war, da es anderenfalls zu Verzerrungen der Güte- und / oder Variabilitätsschätzer kommen konnte (sogenannter Verifikationsbias oder Inkorporationsbias) [75-79].

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

### **4.2.1.3 Zielgrößen**

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

- Beschreibung der diagnostischen Güte mittels Sensitivität / Spezifität (gegebenenfalls ROC-Kurven [Receiver Operating Characteristic]) oder positiven / negativen Likelihood-Quotienten, daraus abgeleitet gegebenenfalls prädiktive Aussagen mittels z. B. positiven / negativen prädiktiven Werts. Dabei mussten die patientenbezogenen Vierfeldertafel-Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte der Primärstudien ableitbar sein.

- Prognostische Aussagen (Wahrscheinlichkeit) hinsichtlich zukünftiger klinischer Ereignisse (z. B. Überleben, Rezidiv) anhand geeigneter statistischer Maßzahlen (z. B. aus Kaplan-Meier-Schätzungen). Es sollten dazu adäquate Maßnahmen zur Berücksichtigung von Störgrößen durchgeführt worden sein.

#### 4.2.1.4 Den Evidenzsynthesen zugrunde liegende Studientypen

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

- Diagnostische Güte

Prospektive Querschnittstudien, gegebenenfalls mit klinischer Nachbeobachtung, durchgeführt in der Anwendungssituation (gemäß Phase 3 nach Köbberling et al.[70])

- Prognostische Güte

Prospektive Kohortenstudien: Um die prognostische Güte der PET bzw. PET/CT möglichst unverzerrt bestimmen zu können, sollte eine Gruppe von Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt rekrutiert und mit der PET bzw. PET/CT untersucht wurden, im zeitlichen Verlauf untersucht worden sein (Longitudinalstudie). Dabei waren zum einen ein konsekutiver Einschluss der Patienten und die Dokumentation aller fehlenden Werte notwendig. Zum anderen sollte die betreffende untersuchte Kohorte vollständig (unabhängig vom PET- bzw. PET/CT-Ergebnis und von der Behandlung) nachbeobachtet worden sein. Historische oder indirekte Vergleiche oder der Vergleich positiver und negativer Ergebnisse aus unterschiedlichen Patientenkollektiven liefern keine verlässlichen Daten. Im Idealfall sollte die weitere Behandlung dieser Patienten ohne das Wissen um die Ergebnisse der PET erfolgt sein (Verblindung).

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

- Diskordanzstudien und VOPT-Design

Falls die Datenlage aus Studien, in denen alle Ergebnisse der diagnostischen Verfahren mit dem Referenztest verifiziert wurden, unzureichend war, konnten Evidenzsynthesen auf Basis von Studien, die lediglich die im Vergleich der Verfahren diskordanten Befunde untersuchten, herangezogen werden. Solche Diskordanzstudien mussten so konzipiert worden sein, dass alle diskordanten Befunde mit dem gleichen, validen Referenztest untersucht worden waren (siehe Abschnitt 4.2.1.2). Eine Abwandlung der Diskordanzstudien stellt das VOPT-Design („verification of only positive testers“) dar, in welchem alle Ergebnisse, die in mindestens einem der beiden Indextests positiv sind, mit dem Referenztest untersucht werden [80].

#### 4.2.1.5 Sonstige Charakteristika der Evidenzsynthesen

Neben den genannten Charakteristika mussten die Evidenzsynthesen folgende Kriterien erfüllen:

- Es musste sich um Evidenzsynthesen handeln, die auf systematische, reproduzierbare und transparente Weise Ergebnisse von Primärstudien zusammenfassend dargestellt und bewertet hatten. Daher mussten die Publikationen auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt mindestens 5 von 7 möglichen Punkten erreichen [81-83].
- Die jeweilige Forschungsfrage musste als sogenannte PICO-Frage formuliert sein, die die Population, den Indextest I, gegebenenfalls den Indextest II, den Referenztest und die Endpunkte explizit benannte, oder die PICO-Fragestellung musste sich der Publikation eindeutig entnehmen lassen.
- Ein möglicherweise in den Primärstudien zu konstatierendes Verifikations- bzw. Inkorporationsbias (siehe Abschnitt 4.2.1.2) sollte adressiert worden sein.
- Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung, die Kerninformationen über die Population und die Ergebnisse einer jeden Studie sollten transparent und vergleichbar abgebildet worden sein und die Daten sollten eindeutig mit den zugehörigen Studien verknüpft werden können.

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

Es wurden alle Evidenzsynthesen einbezogen, die nachfolgende Einschlusskriterien (siehe Tabelle 8) vollständig erfüllten.

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

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1b	Patienten wie in Abschnitt 4.2.1.1 beschrieben
E2b	Prüftechnologie: Vollring-PET bzw. -PET/CT, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben
E3b	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.2.1.3 beschrieben
E4b	Evidenzsynthesen aus prospektiv geplanten Querschnitt- oder Kohortenstudien wie in den Abschnitten 4.2.1.4 und 4.2.1.5 beschrieben
E5b	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E6b	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des PRISMA-Statements [84] oder des MOOSE-Statements [85] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte. CT = Computertomographie, PET = Positronenemissionstomographie	

#### **4.2.2 Einschlusskriterien zur Ermittlung der diagnostischen und prognostischen Güte anhand von Primärstudien (Ergänzungsrecherche)**

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

##### **4.2.2.1 Populationen**

Studien zu Patienten wie in Abschnitt 4.2.1.1 beschrieben.

##### **4.2.2.2 Prüftechnologien, Vergleichstechnologien (Komparatoren) und Referenztest**

Prüftechnologie war die Vollring-PET bzw. -PET/CT. Vergleichstechnologie, Referenztest und Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben.

##### **4.2.2.3 Zielgrößen**

Für die Zielgrößen der Primärstudien aus der Ergänzungsrecherche galten dieselben Einschlusskriterien wie für die Zielgrößen der Primärstudien in den Evidenzsynthesen (siehe Abschnitt 4.2.1.3).

##### **4.2.2.4 Studientypen**

Für die Primärstudien der Ergänzungsrecherche galten dieselben Einschlusskriterien wie für die in den Evidenzsynthesen enthaltenen Primärstudien (siehe Abschnitt 4.2.1.4).

##### **4.2.2.5 Sonstige Studiencharakteristika**

Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

##### **4.2.2.6 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien (Ergänzungsrecherche nach Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte)**

Es wurden alle Studien einbezogen, die nachfolgende Einschlusskriterien vollständig erfüllten.

Tabelle 9: Einschlusskriterien für die Primärliteratur zur Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Ergänzungsrecherche)

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1c	Patienten wie in Abschnitt 4.2.1.1 beschrieben
E2c	Prüftechnologie: Vollring-PET bzw. -PET/CT, Evaluierung wie in Abschnitt 4.2.1.2 beschrieben
E3c	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.2.1.3 beschrieben
E4c	Prospektive Querschnitt- oder Kohortenstudien wie in Abschnitt 4.2.1.4 beschrieben
E5c	Keine Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E6c	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
E7c	Publikationszeitraum oder Indikation ist durch die Literatursuche der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nicht abgedeckt
<p>a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des STARD-Statements [86] oder STROBE-Statements [87] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte.</p> <p>CT = Computertomographie, PET = Positronenemissionstomographie</p>	

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

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

Ebenfalls eingeschlossen wurden Studien, die bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten den Indextest I und gegebenenfalls den Indextest II angewendet haben.

### **4.3 Informationsbeschaffung**

#### **4.3.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Publikationen wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten Evidenzsynthesen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of

Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database  
(Technology Assessments)

Falls relevante HTA-Berichte gefunden wurden, welche die Einschlusskriterien für Evidenzsynthesen erfüllten, wurden die jeweiligen HTA-Organisationen zu eventuellen Aktualisierungen befragt.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die letzte Suche nach Evidenzsynthesen erfolgte am 16.02.2010, die Suche nach Primärstudien wurde am 18.06.2012 durchgeführt.

#### **4.3.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien**

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, wurden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse wurden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.3.3 „Selektion relevanter Studien und Evidenzsynthesen“).

##### **4.3.2.1 Evidenzsynthesen**

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

##### **4.3.2.2 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen**

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

##### **4.3.2.3 Öffentlich zugängliche Studienregister**

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden nach Nutzenstudien durchsucht:

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

Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 01.07.2010 statt.

#### **4.3.2.4 Kongressbände**

Es wurde eine Suche nach Nutzenstudien in Abstractbänden bzw. auf den Websites folgender internationaler Kongresse durchgeführt.

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

Die Suche fand für die Jahre 2006 bis 2010 statt.

#### **4.3.2.5 Informationen aus der Anhörung**

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

#### **4.3.2.6 Suche in den Datenbanken der Leitlinienanbieter**

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

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

Die letzte Suche nach Leitlinien fand am 11.10.2012 statt.

### **4.3.3 Selektion relevanter Studien und Evidenzsynthesen**

#### **Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche**

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 7, Tabelle 8 und Tabelle 9) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen wurden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

### **Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen**

Informationen aus den folgenden Suchquellen wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen
- Kongressbände
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan eingereichte Informationen

Die identifizierten potenziell relevanten Evidenzsynthesen wurden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wird.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

#### **4.3.4 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien und Evidenzsynthesen aus Autorenanfragen**

Es war geplant, Anfragen an die Autoren der Publikationen zu stellen, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten ließen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren und keine Sponsoren, i. d. R. die Hersteller einer der geprüften Therapieoptionen, zu einer Studie identifizierbar waren.

### **4.4 Informationsbewertung**

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

#### **4.4.1 Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden**

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

#### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sollte für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt.

Dazu sollten insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet werden:

**A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

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

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

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

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

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

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

#### **4.4.2 Bewertung von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte**

Es wurde eine Übersicht über die in den Evidenzsynthesen jeweils eingeschlossenen Studien mit den wesentlichen Studiencharakteristika in tabellarischer Form erstellt. Die Ergebnisse der zugrunde liegenden Primärstudien wurden dabei in die Technologien Indextest I, gegebenenfalls Indextest II und Referenztest und in die Studientypen aufgeteilt.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Evidenzsynthese erfolgte anhand der Kriterien von Oxman und Guyatt [82,83]. Diese Kriterien wurden um die Angabe von Interessenkonflikten ergänzt (siehe E.1 und E.2). Die Bewertung erfolgte immer für die gesamte Evidenzsynthese und ist daher für mehrere Indikationen einer Synthese immer gleich.

#### **4.4.3 Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte**

Die Studien wurden nach Studientypen (Diagnose, Prognose) aufgeteilt und separat dargestellt. Die Angaben zu den Studienpopulationen, verglichenen Technologien, methodischen Aspekten und Ergebnissen einzelner Studien wurden tabellarisch dargestellt.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Primärstudien zur diagnostischen Güte wurde mithilfe eines adaptierten QUADAS-Instruments durchgeführt [78]. Dieses wurde um ein Item zur Interdependenz von Index- und Referenztest sowie um ein generelles Item zur ergebnisgesteuerten Berichterstattung ergänzt (siehe E.3). Außerdem wurde ein Fragenblock zur Übertragbarkeit hinzugefügt (siehe E.5).

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials von Prognosestudien war zusätzlich zum QUADAS-Instrument die adäquate Berücksichtigung von möglichen Störgrößen als ein weiteres Qualitätskriterium vorgesehen [88]. Im Zuge der Berichtsbearbeitung erwies sich dieses Instrument für die Bewertung von Prognosestudien jedoch nicht als geeignet. Auf Grundlage der Arbeiten von Hayden et al. [88] und Altman et al. [89] wurde daher ein neues Instrument entwickelt (siehe E.4 und E.5) [90].

Das Verzerrungspotenzial der Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

#### **4.5 Informationssynthese und -analyse**

Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich, wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge (Meta-Analyse, Sensitivitäts- und Subgruppenanalyse) eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall. Die Ergebnisse der Evidenzsynthesen wurden entsprechend den Darstellungen in den Publikationen berichtet. In jedem Fall erfolgte eine Darstellung der Ergebnisse der darin enthaltenen Primärstudien. Zusammenfassende Ergebnisse der Evidenzsynthesen wurden ebenfalls berichtet.

#### **4.5.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Primärstudien**

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

In bestimmten Fällen sollten einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung oder Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte einbezogen werden. Dies traf insbesondere zu, wenn Daten zu vieler Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt waren. Ergebnisse flossen i. d. R. nicht ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, d. h., wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Ausfallraten größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [91]. Die Festlegung der Grenze auf 30 % kann daher als vergleichsweise liberal angesehen werden. Die Ergebnisse wurden auch dann nicht in die Nutzenbewertung oder Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 % war.

Ausnahmen von dieser Regel sollten z. B. dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden, obwohl dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [92].

##### **4.5.1.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse von Primärstudien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens**

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

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

#### **4.5.1.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse von Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte**

Bei der Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte sollten zunächst die zu der Fragestellung vorhandenen Ergebnisse der Evidenzsynthesen abgebildet werden. Die Ergebnisse aus den zugrunde liegenden Primärstudien sollten dabei – soweit notwendig und möglich – zunächst nach den Indikationen und Ordnungskriterien „Indextest I“ (z. B. PET), „Indextest II“ (z. B. PET/CT) und „Referenztest“ klassifiziert und qualitativ zusammengefasst werden. Zudem sollte eine Abschätzung der Heterogenität der Ergebnisse innerhalb dieser Gruppen erfolgen. Beim Vorliegen inkonsistenter Ergebnisse zu einer Indikation sollten mögliche Erklärungen für die beobachtete Heterogenität (z. B. Unterschiede bei der Berücksichtigung eines möglichen Verifikations- oder Inkorporationsbias) beschrieben werden [93]. Falls die eingeschlossenen Evidenzsynthesen Ergebnisse zu Managementänderungen berichteten, sollten diese ebenfalls extrahiert und tabellarisch zusammengefasst werden.

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

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

Bei der Beurteilung der diagnostischen und prognostischen Güte wurden die zu der Fragestellung vorhandenen Ergebnisse der Primärstudien abgebildet. Die Studien wurden dabei nach den Indikationen und Technologien Indextest I, Indextest II tabellarisch gelistet. Für jeden Indextest wurden dann der verwendete Referenztest sowie die verifizierten Testergebnisse in Form einer Vierfeldertafel dargestellt. Es wurden zugehörige Werte für Sensitivität und Spezifität mit den jeweiligen 95 %-Konfidenzintervallen berechnet. Die Punktschätzer und Konfidenzintervalle für Sensitivität und Spezifität wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Bei prognostischen Primärstudien wurden auch die Angaben zu potenziellen Störgrößen und – soweit durchgeführt – multifaktorielle Analysen präsentiert. Falls die eingeschlossenen Primärstudien Ergebnisse zu Managementänderungen berichteten, wurden diese ebenfalls extrahiert und tabellarisch zusammengefasst.

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

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

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

Im vorliegenden Bericht konnten die aggregierten Ergebnisse der Evidenzsynthesen nicht verwendet werden, da ein großer Teil der darin eingeschlossenen Primärstudien nicht den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprach (z. B. retrospektive Studien). Deshalb wurden die Ergebnisse der geeigneten Studien extrahiert, analog den Studien aus der Ergänzungsrecherche dargestellt und mit deren Ergebnissen aggregiert.

## **4.5.2 Meta-Analysen**

### **4.5.2.1 Meta-Analysen für vergleichende Interventionsstudien**

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

Die Meta-Analysen sollten auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten (engl.: random-effects model) erfolgen [94]. In begründeten Ausnahmefällen sollten Modelle mit festen Effekten (engl.: fixed-effects model) eingesetzt werden. Falls Studien eingeschlossen wurden, in denen die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, sollten diese nach Möglichkeit anhand der vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt werden. Bei Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden sollte für kontinuierliche Variablen die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollten Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio und beim Vergleich von Überlebenszeiten anhand des Hazard Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen konnten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollten mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend sollte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität erfolgen [95]. In den Fällen, in denen die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam war ( $p > 0,2$  für Heterogenitätstest), sollte der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollten die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem sollte untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.5.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.5.4).

### **4.5.2.2 Meta-Analysen für Prognosestudien**

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

#### 4.5.2.3 Meta-Analysen für Diagnosestudien

Die Punktschätzer und die dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [96] aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Außerdem wurde, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt waren, für die Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität eine bivariate Meta-Analyse durchgeführt [97]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgte über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [98,99]. Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzern führen, d. h. zu Schätzern mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzregionen. Auch kann der Algorithmus ggf. keine Schätzer liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert. In beiden Fällen fehlen brauchbare Schätzer. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Sind die resultierenden Schätzer unpräzise, werden die Ergebnisse der bivariaten Meta-Analysen in der Regel nicht dargestellt. Wenn zu wenige vergleichende Studien für eine bestimmte Technologie vorlagen, wurden Technologien in den bivariaten Meta-Analysen zusammengelegt, falls die Analyse eine sinnvolle Interpretation zuließ.

Falls die bivariate Meta-Analyse präzise Schätzer lieferte, so wurden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität zweidimensional grafisch dargestellt. Ergebnisse verschiedener Technologien, die aus derselben Studie stammen, wurden durch eine Verbindungslinie gekennzeichnet. Des Weiteren wurden die aus der bivariaten Meta-Analyse gewonnenen Schätzer für die Erwartungswerte als gepoolte Paare der Sensitivität und der Spezifität mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzregionen dargestellt [99,100].

Es wurde auf einen Unterschied in der diagnostischen Güte zwischen 2 Technologien mit dem Likelihood-Ratio-Test (LRT) getestet (Test auf Gleichheit der Erwartungswerte von Sensitivität und Spezifität der beiden Technologien). Die Differenzierung zwischen einer „höheren diagnostischen Güte“ und einer „vermutlich höheren diagnostischen Güte“ wurde anhand der grafischen Darstellungen vorgenommen.

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

Das Vorliegen von Heterogenität wurde anhand von Sensitivitätsanalysen untersucht.

### 4.5.3 Sensitivitätsanalyse

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ sollte hierfür verwendet werden. Dies sollte sowohl Primärstudien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden als auch jene zur diagnostischen und prognostischen Güte betreffen. Beim Einschluss von mehreren Evidenzsynthesen sollten, wenn möglich, Sensitivitätsanalysen anhand der Beurteilung mit dem Index von Oxman und Guyatt [82,83] durchgeführt werden (Stufe 5 versus 6 versus 7; alle < 5 wurden ausgeschlossen). Weitere methodische Faktoren konnten aus den im Rahmen der Informationsbewertung aufgefallenen Merkmalen abgeleitet werden, z. B. die Festlegung von Cut-off-Werten und Erhebungszeitpunkten oder die Wahl des Effektmaßes.

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

Bei Studien zur diagnostischen Güte wurden 95 %-Prädiktionsregionen für den Erwartungswert einer neuen Studie bestimmt, um Ausreißer zu identifizieren. Sensitivitätsanalysen nach dem Leave-one-out-Prinzip wurden durchgeführt, um den Einfluss jeder einzelnen Studie auf das Ergebnis zu bewerten.

Bei Studien zur diagnostischen oder prognostischen Güte können die Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen den Aussagen der Primäranalyse ([vermutlich] vorhandene oder nicht vorhandene unterschiedliche oder höhere Güte) widersprechen, ihnen nicht widersprechen oder sie unterstützen. Es muss individuell entschieden werden, ob die Ergebnisaussage verändert wird.

### 4.5.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für Studien zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden und für Prognosestudien sollten die Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.5.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen war hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken.

Für den Nachweis unterschiedlicher Effekte sollte die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung sein. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren sollten die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen werden. Außerdem sollten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter

Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

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

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

Für Studien zur diagnostischen Güte wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Da Diagnosestudien keine Effektschätzer für den Unterschied zwischen zwei diagnostischen Technologien liefern, kann der in der univariaten Meta-Analyse verfolgte Ansatz zur Untersuchung von Effektmodifikation mittels Meta-Regression und Homogenitäts- bzw. Interaktionstests nicht auf den bivariaten Fall übertragen werden. In der Literatur findet sich kein etablierter Ansatz zur Untersuchung der Modifikation von diagnostischer Güte.

#### **4.6 Änderungen der Methodik**

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

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

Nach Erstellung des Berichtsplans wurde in Anlehnung an andere Berichte des Instituts der Abschnitt 4.2.3 „Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen“ ergänzt und prospektiv für alle weiteren PET-Berichte festgelegt. Die Grenze zur Erfüllung der Einschlusskriterien von 80 % ist willkürlich festgelegt, erscheint jedoch vergleichsweise liberal, da bei einer noch größeren Durchmischung der Populationen bzw. Interventionen eine externe Übertragbarkeit der Ergebnisse nicht mehr gewährleistet wäre.

Abschnitt 4.1.2.3 zu den patientenrelevanten Endpunkten wurde bezüglich der Managementänderungen spezifiziert.

Die Abschnitte 4.5.1.2 sowie 4.5.1.3 wurden bezüglich der Erfassung von Managementänderungen ergänzt.

In den Abschnitten 4.5.2, 4.5.3 und 4.5.4 wurde das Vorgehen bei der bivariaten Meta-Analyse präzisiert.

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

#### **5.1.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Die systematische bibliografische Literaturrecherche umfasste 2 Bereiche: zum einen die Suche nach Primärstudien, wobei hier sowohl nach Studien zum patientenrelevanten Nutzen als auch nach Studien zur diagnostischen und prognostischen Güte gesucht wurde, zum anderen die Suche nach Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte. Die Ergebnisse dieser beiden Bereiche werden in den folgenden Abschnitten jeweils im Hinblick auf die genannten Fragestellungen beschrieben. Abbildung 1 zeigt das Ergebnis dieser Literaturrecherche sowie des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss.

#### **Suche nach Primärstudien zum patientenrelevanten Nutzen**

In der Recherche nach Primärstudien wurden insgesamt 2805 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss von 681 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 2124 zu screenenden Treffern.

1940 Treffer wurden von beiden Reviewern nach der Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 184 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden.

Zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT konnte keine vergleichende Primärstudie identifiziert werden. Zum Einschluss von Studien zur diagnostischen oder prognostischen Güte siehe übernächsten Absatz zur Ergänzungsrecherche.

#### **Suche nach Evidenzsynthesen zur diagnostischen und prognostischen Güte**

Durch die Suche nach Evidenzsynthesen wurden für die Projekte D06-01E–K insgesamt 1479 Treffer identifiziert. Eine indikationsunabhängige Suche nach der PET in der Health Technology Assessment Database (Technology Assessments) identifizierte weitere 148 Treffer. Nach Ausschluss von 348 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 1279 zu screenenden Treffern. 1256 Treffer wurden von beiden Reviewern nach der Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit für das Krankheitsbild Pankreaskarzinom 23 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 19 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

Die verbliebenen 4 Publikationen zu 3 Evidenzsynthesen erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Vorbericht definierten Einschlusskriterien.

Anfragen an die Agenturen der eingeschlossenen HTA-Berichte ergaben keine Hinweise auf Aktualisierungen.

### **Ergänzungsrecherche zur diagnostischen und prognostischen Güte**

Die 3 eingeschlossenen Evidenzsynthesen (AHRQ 2004, AETS 2006 und AHRQ 2008) zielten jeweils auf alle drei der in diesem Bericht zu bearbeitenden diagnostischen Fragestellungen ab. Bei einem ersten Abgleich der Daten aus den Evidenzsynthesen mit den in der Ergänzungsrecherche identifizierten Studien fiel jedoch in den Bereichen Primärstaging und Rezidivdiagnostik eine z. T. unvollständige Datenextraktion in den Evidenzsynthesen auf, so dass zu Beginn des Screenings entschieden wurde, nur die Indikation Primärdiagnose von Pankreaskarzinomen primär auf Basis von Evidenzsynthesen zu bearbeiten. Die somit erforderliche Ergänzungsrecherche nach Primärstudien beinhaltete keine zeitliche Einschränkung bezüglich des Publikationsdatums.

Zur ergänzenden Identifikation von Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte wurden alle Vollpublikationen als relevant bewertet, die die Einschlusskriterien erfüllten und Daten zum Primärstaging oder zur Rezidivdiagnostik lieferten oder Studien mit Daten zur Primärdiagnostik, die nach dem Zeitraum publiziert wurden, der von den eingeschlossenen Evidenzsynthesen bereits abgedeckt wurde (Einschlusskriterium E7c, siehe Tabelle 9). Außerdem wurden Prognosestudien unabhängig vom Publikationsdatum eingeschlossen, da die Evidenzsynthesen diese Fragestellung nicht adressierten.

Aus der bibliografischen Literaturrecherche (siehe Absatz zur Suche nach Studien zum patientenrelevanten Nutzen) verblieben 184 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 161 aufgrund fehlender Relevanz sicher ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang C. Zur Fragestellung der diagnostischen und prognostischen Güte wurden im Rahmen der Ergänzungsrecherche 23 Primärstudien identifiziert.

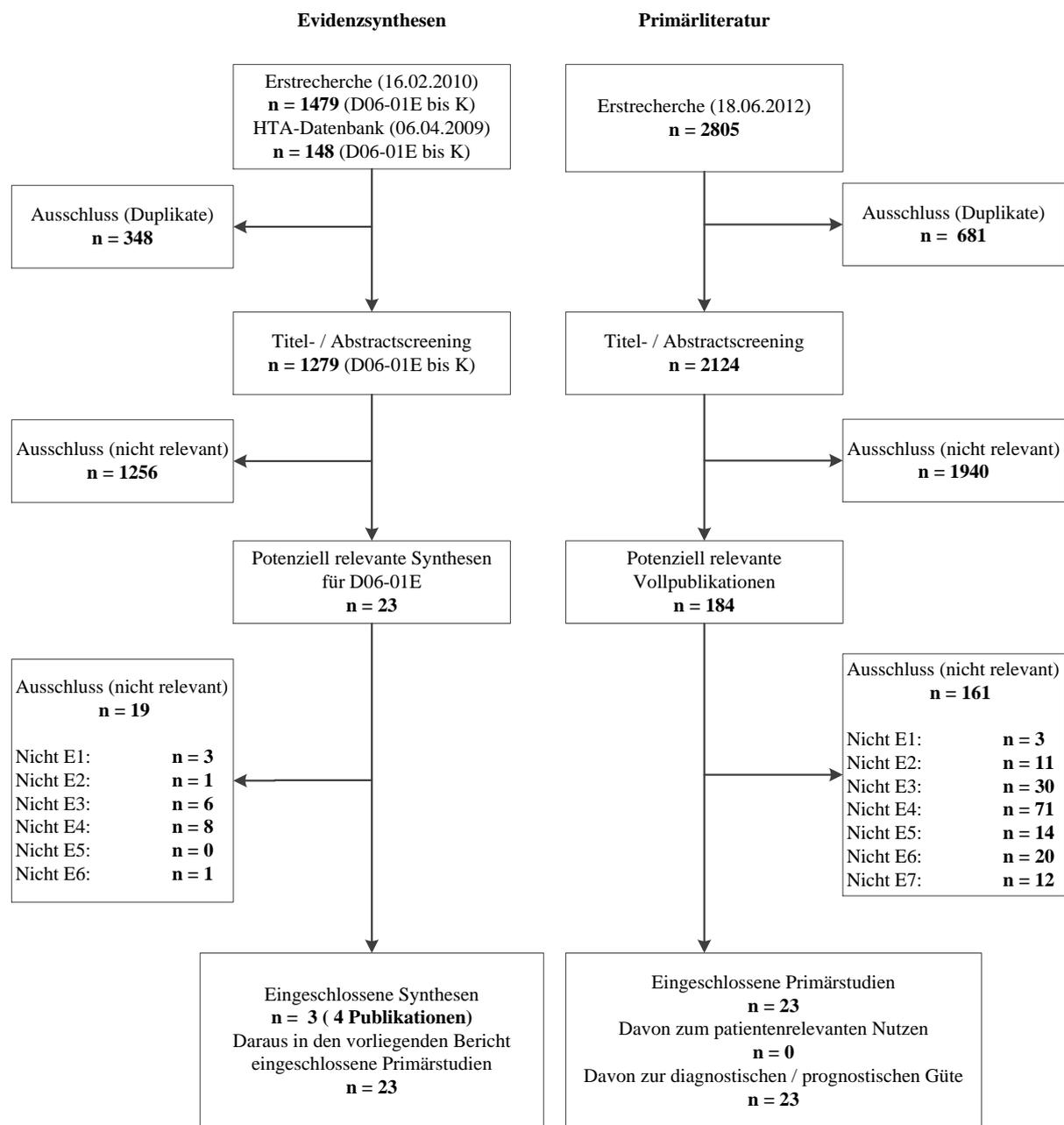


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

## 5.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

### 5.1.2.1 Evidenzsynthesen

Im Rahmen des Screenings der bibliografischen Literaturrecherche wurden 4 potenziell relevante Evidenzsynthesen identifiziert, nach den Kriterien von Oxman und Guyatt [82,83] geprüft und mit mindestens 5 / 7 Punkten bewertet (siehe E.2). 3 dieser Evidenzsynthesen (4 Publikationen) wurden bereits im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche als relevant

eingeschlossen und darin enthaltene Primärstudien erfasst. Im Studienpool der verbleibenden, nicht eingeschlossenen Evidenzsynthese von Tang et al. 2011 [101] fanden sich keine weiteren relevanten Publikationen bzw. Primärstudien, die nicht über andere Rechenschritte bereits identifiziert wurden.

#### **5.1.2.2 Unterlagen des G-BA**

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens, das zu Beginn der Themenberatung vom G-BA durchgeführt wurde, wurden 290 Publikationen benannt. Alle diese Publikationen wurden im Volltext beschafft und auf ihre Relevanz für die jeweiligen Berichtsfragestellungen überprüft. Von den 23 der 290 Publikationen, die sich mit dem Krankheitsbild des Pankreaskarzinoms befassen, waren 11 bereits im Rahmen der systematischen Recherche identifiziert worden. Die verbleibenden 12 Publikationen wurden von beiden Reviewern im Rahmen der Volltextsichtung nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen als nicht relevant ausgeschlossen. Eine Liste der ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang D.

#### **5.1.2.3 Öffentlich zugängliche Studienregister**

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt 4.3.2.3 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden keine relevanten Nutzenstudien identifiziert.

#### **5.1.2.4 Kongressbände**

Es wurden keine Nutzenstudien identifiziert, die die für diesen Vorbericht definierten Einschlusskriterien erfüllten.

#### **5.1.2.5 Informationen aus der Anhörung**

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

#### **5.1.2.6 Suche in den Datenbanken der Leitlinienanbieter**

Eine Recherche in den Datenbanken unterschiedlicher Leitlinienanbieter (AWMF, G-I-N und NGC) ergab keine Leitlinie, die auf Basis einer Evidenzsynthese erstellt wurde bzw. deren Methodik und Ergebnisse entsprechend den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts dokumentiert wurden.

### **5.1.3 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen**

Für die vorliegende Bewertung wurden für 3 Studien Autorenanfragen versendet. Diese sind in Tabelle 28 in Anhang K dargestellt. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

## **5.1.4 Resultierender Studienpool**

### **5.1.4.1 Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens**

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

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

Es wurden 3 Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte eingeschlossen (AHRQ 2004 [102], AETS 2006 [103] und AHRQ 2008 [104]), die jeweils die 3 diagnostischen Fragestellungen des vorliegenden Berichts zum Gegenstand hatten. Zum Bericht AHRQ 2004 haben Orlando et al. eine weitere Publikation mit Sekundärauswertungen veröffentlicht [105]. In den Bereichen Primärstaging und Rezidivdiagnostik erfolgte in den Evidenzsynthesen jedoch eine z. T. unvollständige Datenextraktion, sodass nur die Indikation Primärdiagnose von Pankreaskarzinomen primär auf Basis von Evidenzsynthesen bearbeitet wurde.

### **5.1.4.3 Primärstudien zur diagnostischen und prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)**

Zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT fanden sich im Rahmen der Ergänzungsrecherche 18 Primärstudien. Zusammen mit den aus den Evidenzsynthesen extrahierten Primärstudien (n = 23) zur diagnostischen Güte berichten insgesamt 32 Studien Ergebnisse zur Primärdiagnose, 7 Studien Ergebnisse zum Primärstaging und lediglich 3 Studien Ergebnisse zur Rezidivdiagnose. Die prognostische Bedeutung der PET bzw. PET/CT war Gegenstand von weiteren 5 Primärstudien. In Tabelle 10 sind alle 41 berücksichtigten Primärstudien (6 Studien lieferten Daten zu je zwei Indikationen) nach Indikation sowie Herkunft im Rahmen der Recherche und mit Angabe der Qualitätsbewertung aufgelistet. Die Studien, die aus der Ergänzungsrecherche stammen, werden in Abschnitt 5.4 unter den jeweiligen Teilzielen weiter beschrieben.

Da zur Indikation Primärstaging und Rezidivdiagnose jeweils nur eine geringe Anzahl relevanter Studien identifiziert wurde, wurden dort auch Studien des in Abschnitt 4.2.1.4 beschriebenen VOPT- und Diskordanzdesigns berücksichtigt.

Die Studie Schwarz 2001 [106] war zunächst als relevant zur Primärdiagnose vorgesehen. Die Studie musste aber dann im Rahmen der Datenextraktion ausgeschlossen werden, da sich aus den Angaben zur Sensitivität, Spezifität und Accuracy mangels Angaben zur Prävalenz in den jeweiligen Testgruppen keine Vierfeldertafeln rekonstruieren ließen. Bei den Indikationen Primärstaging und Rezidivdiagnose waren die Studien Delbeke 1999, Farma 2008, Kauhanen 2009, Keogan 1998, Lemke 2004 und Mertz 2000 zunächst auch als relevant eingeschätzt, im Rahmen der Datenextraktion erwiesen sich die geforderten Zielgrößen jedoch aufgrund unvollständiger Angaben als nicht ableitbar, sodass die Studien letztlich zu dieser Indikation

nicht berücksichtigt, d. h. in Bezug auf die Ergänzungsrecherche ausgeschlossen wurden. Die entsprechenden Referenzen wurden in der Liste der ausgeschlossenen Studien mit dem Ausschlussgrund E3 (und nicht E7) versehen.

Tabelle 10 Übersicht der eingeschlossenen Primärstudien (n = 41) zur diagnostischen und prognostischen Güte (Evidenzsynthesen und Ergänzungsrecherche)

eingeschlossene Primärstudien		Einschluss über				zusammenfassende Qualitätsbewertung <sup>d</sup>
Studien (nach Veröffentlichungsjahr und Indikation geordnet)	Referenz	AHRQ 2004 (QB) <sup>a</sup>	AETS 2006 (QB) <sup>b</sup>	AHRQ 2008 (QB) <sup>c</sup>	Ergänzungsrecherche	
<i>Primärdiagnose</i>						
Herrmann 2012	[107]				x	-
Buchs 2011	[108]				x	-
Kysučan 2010	[109]				x	-
Kauhanen 2009	[110]				x	+/- <sup>e</sup>
Farma 2008	[111]				x	-
Herrmann 2008	[112]				x	-
Kula 2008	[113]				x	-
Schick 2008	[114]				x	-
Tlostanova 2008	[115]				x	-
Casneuf 2007	[116]			x (B)		-
Bang 2006	[117]			x (B)		-
Maemura 2006	[118]			x (B)		-
Ruf 2006	[119]			x (B)		-
Heinrich 2005	[120]			x (B)		-
Nishiyama 2005a	[121]		x (4)	x (B)		-
Lemke 2004	[122]		x (4)	x (C)		-
Rasmussen 2004	[123]		x (2b)	x (B)		-
Keith 2003	[124]		x (4)			-
Papos 2002	[125]	x (6/7)	x (4)			-
Koyama 2001	[126]	x <sup>f</sup> (4/7)	x (3b)			-
Mertz 2000	[127]	x <sup>f</sup> (6/7)				-
Nakamoto 2000	[128]	x <sup>f</sup> (5/7)				-
Sendler 2000	[129]	x (6/7)				-
Delbeke 1999	[130]	x (4/7)				-
Imdahl 1999	[131]	x (5/7)				-
Keogan 1998	[132]	x (6/7)				+
Zimny 1997	[133]	x <sup>f</sup> (4/7)				-
Ho 1996	[134]	x (5/7)				-
Friess 1995	[135]	x <sup>f</sup> (7/7)				+
Inokuma 1995	[136]	x (5/7)				-
Kato 1995	[137]	x (5/7)				-
Bares 1994	[138]	x (6/7)				-

(Fortsetzung)

Tabelle 10 Übersicht der eingeschlossenen Primärstudien (n = 41) zur diagnostischen und prognostischen Güte (Evidenzsynthesen und Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

eingeschlossene Primärstudien		Einschluss über				zusammenfassende Qualitätsbewertung <sup>d</sup>
Studien (nach Veröffentlichungsjahr und Indikation geordnet)	Referenz	AHRQ 2004 (QB) <sup>a</sup>	AETS 2006 (QB) <sup>b</sup>	AHRQ 2008 (QB) <sup>c</sup>	Ergänzungsrecherche	
<b>Primärstaging</b>						
Barber 2011	[139]				x	-
Imai 2010	[140]				x	-
Kysučan 2010	[109]				x	-
Ruf 2006	[119]				x	-
Heinrich 2005	[120]				x	-
Nishiyama 2005a	[121]				x	-
Bares 1994	[138]				x	-
<b>Rezidivdiagnose</b>						
Kitajima 2010	[141]				x	-
Casneuf 2007	[116]				x	-
Ruf 2005	[142]				x	-
<b>Prognose</b>						
Topkan 2011	[143]				x	-
Okamoto 2011	[144]				x	-
Lyshchik 2005	[145]				x	-
Nakata 2001	[146]				x	-
Zimny 2000	[147]				x	-
<p>QB = Qualitätsbewertung:</p> <p>a: AHRQ 2004: Score aus 7 Punkten: Repräsentativität der Stichprobe, Definition des Settings und der Pat.-Selektion, Studiendesign, Angabe zu Geräteeigenschaften, Befundungskriterien und Referenztest, Verblindung</p> <p>b: AETS 2006: Nach Evidenzgraden des CEBM für diagnostische Studien [148]</p> <p>c: AHRQ 2008: Nach Evidenzgraden des VTAP [149]: (A)=prospektiv, weite Generalisierbarkeit, keine signifikanten method. Mängel, (B)=prospektiv, eingeschränkte Generalisierbarkeit, wenige definierbare Mängel, (C)=einige methodische Mängel, (D)=mehrere methodische Mängel - methodische Qualität nach SIGN-Assessment-Tool (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) (Angaben in Klammern) [150]</p> <p>d: Zusammenfassende Qualitätsbewertung: Falls sich die Bewertungen des Verzerrungspotenzials einer Studie zwischen mehreren Evidenzsynthesen unterschieden, wurde immer der Bewertung durch die AHRQ-Berichte gefolgt, da diese die umfassendsten Bewertungskriterien verwendeten, die darüber hinaus am ehesten den QUADAS-Kriterien entsprachen. Bei Studien aus der Ergänzungsrecherche erfolgte die Qualitätsbewertung anhand der in E.3 und E.4 beschriebenen Instrumente. Resultierende Einschätzung des Verzerrungspotenzials: „+“ = niedriges Verzerrungspotenzial „-“ = hohes Verzerrungspotenzial</p> <p>e: In Bezug auf die Ergebnisse der semiquantitativen Auswertung hohes Verzerrungspotenzial</p> <p>f: Die Studie war im Bericht AHRQ 2004 als retrospektiv bewertet, wurde i. R. der Ergänzungsrecherche jedoch als prospektiv identifiziert.</p> <p>k. A.: keine Angaben</p>						

## 5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

### 5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen Evidenzsynthesen

Die eingeschlossenen 3 Evidenzsynthesen hatten folgende Autoren, Zielsetzungen und Daten Grundlagen:

Im Auftrag der „Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)“ hat die US-amerikanische Agentur **AHRQ** im Jahre **2004** einen vom Duke University Evidence-based Practice Center erstellten Bericht zum Einsatz der FDG-PET bei Krebserkrankungen von Hirn, Gebärmutterhals, Lunge (kleinzellig), Eierstock und Pankreas veröffentlicht [102]. Allgemein sollte die diagnostische Güte der PET als Adjunkt („Add-on“) im Vergleich zu konventioneller Bildgebung bewertet werden. In Bezug auf Pankreaskarzinome waren drei Fragestellungen formuliert: 1. die diagnostische Güte bei der Primärdiagnose und beim Primärstaging, 2. die Frage nach möglichen Subpopulationen, die von einer zusätzlich zur konventionellen Bildgebung durchgeführten PET im Hinblick auf die Metastasensuche profitieren und 3. die diagnostische Güte der PET im Vergleich zur konventionellen Bildgebung bei der Frage nach Tumorresiduen oder einem Rezidiv nach Primärtherapie. Es wurden keine Einschränkungen bzw. Vorgaben im Hinblick auf die Patientenpopulation gemacht. Datengrundlage waren Studien aus den Jahren 1996 bis 2003 und da sowohl prospektive als auch retrospektive Studien enthalten waren, konnten die zusammengefassten Ergebnisse nicht für die weitere Auswertung verwendet werden. Es wurden folglich nur Daten zu denjenigen Primärstudien aus der Evidenzsynthese extrahiert, die den im vorliegenden Bericht geforderten Kriterien entsprachen. Eine weitere Publikation zu diesem HTA-Bericht widmete sich dem Vergleich der Ergebnisse der FDG-PET unter Berücksichtigung einer vorangegangenen CT-Untersuchung mit den Ergebnissen der alleinigen CT-Untersuchung [105].

Ebenfalls im Auftrag der CMS veröffentlichte **AHRQ** im Jahr **2008** [104] einen weiteren Bericht, den das Evidence-based Practice Center der Universität Alberta, USA, erstellte, und der eine Evaluation der PET bei Krebserkrankungen der Blase, des Hirns, des Gebärmutterhalses, der Niere, der Eierstöcke, des Pankreas, der Prostata, der Lunge (kleinzellig) sowie des Hodens durchführte. Komplementär zum Bericht aus dem Jahr 2004 lieferten Studien aus dem Zeitraum 2003 bis 2008 die Datengrundlage. Die konkreten Fragestellungen zur FDG-PET bzw. PET/CT in den Bereichen Primärdiagnose, Staging, Restaging und Therapieansprechen waren 1. die diagnostische Güte, 2. der Einfluss auf das diagnostische Denken, 3. der Stellenwert in der Patienten-Managementstrategie und die Kosteneffektivität. Bezüglich der Studiena Auswahl gab es wie in der Vorgängerarbeit nur wenige Einschränkungen, sodass auch hier lediglich Daten aus denjenigen Primärstudien extrahiert wurden, die die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts erfüllten. Teilweise waren Ergebnisse der Primärstudien zur Primärdiagnose und zum Primärstaging in derselben Vierfeldertafel zusammengefasst, und die Ergebnisse zu Vergleichstests wurden grundsätzlich nicht als Vierfeldertafel dargestellt.

Der HTA-Bericht der spanischen Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (**AETS**) aus dem Jahr **2006** [103], die zum Ziel hatte, zu untersuchen, ob die PET bzw. PET/CT im Vergleich zu den herkömmlichen Methoden in den Bereichen Primärdiagnose und Primär- bzw. Restaging eine bessere diagnostische Information liefert und ob sie Auswirkungen auf das therapeutische Management der Patienten hat. Datengrundlage waren Studien aus dem Zeitraum 2001 bis 2006 zu den Krebserkrankungen von Pankreas, Eierstock, Magen, Brust und Hoden. Da die Autoren auch retrospektive Studien ausgewertet hatten, konnten auch hier lediglich die Daten derjenigen Primärstudien extrahiert werden, die die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts erfüllten.

Eine tabellarische Gegenüberstellung methodischer Grundzüge der eingeschlossenen Evidenzsynthesen gibt Tabelle 12.

### 5.2.2 Qualitätsbewertung der Evidenzsynthesen

Die Qualitätsbewertung der Evidenzsynthesen nach dem Instrument von Oxman und Guyatt [82,83] (siehe E.1) ist Tabelle 11 zu entnehmen. Alle 3 Arbeiten erreichten mindestens 5 / 7 Punkte. Der Bericht des AHRQ 2004 erfuhr dabei trotz Verletzung des 2. Kriteriums (Literatursuche) keine relevante Abwertung, da das mögliche Defizit durch die Beschränkung der Recherche auf eine einzige Datenbank durch einen Abgleich des Studienpools mit zeitlich überlappenden Evidenzsynthesen und darüber hinaus im Rahmen der zeitlich nicht limitierten Ergänzungsrecherche kontrollierbar war. Hierzu wurde neben dem eingeschlossenen Bericht der AETS 2006 auch die nicht eingeschlossene aber qualitativ hochwertige Evidenzsynthese von Tang et al. 2011 [101] herangezogen. Darüber hinaus lieferte auch die zeitlich nicht limitierte Ergänzungsrecherche keine zusätzlich relevanten Studien aus dem Zeitraum, der von den Evidenzsynthesen abgedeckt werden sollte.

Tabelle 11: Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt [82,83]

Evidenzsynthese	OG1	OG2	OG3	OG4	OG5	OG6	OG7	OG8	OG9	Gesamtpunkte
AHRQ 2004	+	- <sup>a</sup>	+	+	+	+	+	+	+	6
AETS 2006	+	+	+	?	+	+	+	+	+	5
AHRQ 2008	+	+	+	-	+	+	+	+	+	5

a: Dieses Item wird nicht erfüllt, da nur in der Datenbank MEDLINE recherchiert wurde. Es erfolgte jedoch keine maßgebliche Abwertung, da dieser Aspekt durch Abgleich des Studienpools mit denen anderer Übersichten (AHRQ 2004 und Tang 2011) kontrolliert werden kann.

„+“ : Kriterium erfüllt; „-“ : Kriterium nicht erfüllt; „?“ : unklar  
 OG1 bis OG9: Qualitätskriterien nach Oxman und Guyatt [82,83] (siehe E.1)

Tabelle 12: Methodik der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT

Evidenzsynthese [Ref]	Literaturrecherche	Ein- / Ausschlusskriterien, Studienselektion	Studienbewertung	Informationssynthese
<b>AHRQ 2004</b> [102]	<u>Quellen:</u> MEDLINE über Ovid <u>Suchstrategie:</u> selbst entwickelt basierend auf MeSH-Begriffen und Textwortsuche, Verwendung von Publikations- und allg. Filtern <u>Zeitraum:</u> bis 04/2003	<u>Einschlusskriterien:</u> englischsprachige Vollpublikationen in Zeitschriften mit Peer Review, Fryback/Thornbury Level $\geq 2$ , $\geq 12$ Patienten, alle mit Referenztest, Angaben zu Population, Bildgebungsverfahren inkl. Kriterien für Positiv-Befund, Sensitivität, Spezifität und Prävalenz <u>Ausschlusskriterien:</u> k. A. <u>Selektion:</u> k. A.	2 Reviewer (Konsens), Score aus 7 Punkten: Repräsentativität der Stichprobe, Definition des Settings und der Pat.-Selektion, Studiendesign, Angabe zu Geräteeigenschaften, Befundungskriterien und Referenztest, Verblindung [151]	Meta-Analyse und Funnelplots (Identifikation von Publikationsbias) mit STATA 8.8
<b>AETS 2006</b> [103]	<u>Quellen:</u> Primärlit.: MEDLINE, EMBASE, CancerLit, SciSearch, Sekundärlit.: Cochrane Library, DARE, NHSEED, HTA-Database, NCI-Database, IME, IBECs, LILAC <u>Suchstrategie:</u> selbst entwickelt basierend auf Thesaurus- und Textwortsuche <u>Zeitraum:</u> 01/2001 bis 01/2006	<u>Einschlusskriterien:</u> Primästudien jeglicher Sprache in Zeitschriften mit Peer Review, $\geq 12$ Pat., PET oder PET/CT bei u. a. Pankreaskarzinom, Ergebnisse zur Wirksamkeit („eficacia“) und klinischen Effektivität („efectividad clínica“) oder zu Managementänderungen. <u>Ausschlusskriterien:</u> Mehrfachpublikationen, mangelhafte Angaben zum Patientenkollektiv oder zum Untersuchungsprotokoll, technische Studien ohne klinischen Bezug, Tierstudien. <u>Selektion:</u> k. A.	2 unabhängige Reviewer nach Evidenzgraden des CEBM für diagnostische Studien [148] <sup>2</sup>	Meta-Analyse mit MetaDiSc

(Fortsetzung)

<sup>2</sup> Hier ist die aktuell verfügbare Online-Version (Aktualisierung 2009) referenziert. Die Autoren von AETS bezogen sich auf eine frühere Version (Zugriffsdatum 24.11.2003)

Tabelle 12: Methodik der Evidenzsynthesen zur diagnostischen Güte der PET bzw. PET/CT (Fortsetzung)

<b>AHRQ 2008</b> [104]	<p><u>Quellen:</u> MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, NHSEED, Scopus Handsuche in Datenbanken von ClinicalTrials.gov, NICE, NIH, WHO, Kongressbände von ASCO, ASTRO, EANM Eur. Congress of Radiology, Soc. of Nuclear Medicine</p> <p><u>Suchstrategie:</u> selbst entwickelt basierende auf Thesaurus- und Textwortsuche, keine Studienfilter, jede Krebsart separat</p> <p><u>Zeitraum:</u> 2003 bis 03/2008</p>	<p><u>Einschlusskriterien:</u> englischsprachige Vollpublikation, <math>\geq 12</math> Pat., u. a. Pankreaskarzinom, quantitative Daten zu mind. einer Fragestellung, Vergleichstest bzw. Referenzstandard, Fryback/Thornbury Level <math>\geq 2</math></p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Mehrfachpublikationen</p> <p><u>Selektion:</u> ein Reviewer im Titel-/Abstractsreening, Volltextscreening mit 2 unabhängigen Reviewern (Konsens)</p>	<p>Nach Evidenzgraden des VTAP [149]:</p> <p>(A)=prospektiv, weite Generalisierbarkeit, keine signifikanten method. Mängel, (B)=prospektiv, eingeschränkte Generalisierbarkeit, wenige definierbare Mängel, (C)=einige methodische Mängel, (D)=mehrere methodische Mängel</p> <p>methodische Qualität mit SIGN-Assessment-Tool (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) [150]</p>	<p>Meta-Analysen auf Basis der positiven und negativen Likelihood-Ratios nach der Methode von DerSimonian und Laird (Modell mit zufälligen Effekten)</p>
<p>DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effects; NHSEED: National Health Service Economic Evaluation Database; IME: Índice Médico Español; IBECs: Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud; LILAC: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud</p>				

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

#### **Studien aus den Evidenzsynthesen**

Da im Rahmen der gewählten Methodik soweit wie möglich auf die Ergebnisse der Evidenzsynthesen zurückgegriffen werden sollte, erfolgte für die aus den Evidenzsynthesen berücksichtigten Primärstudien keine eigene Erfassung von Studiencharakteristika. Die Autoren des Berichts von AHRQ 2004 geben eine über die in Tabelle 10 aufgeführten Qualitätskategorien hinaus gehende zusammenfassende Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ab. Die Studienpatienten seien demnach im Allgemeinen repräsentativ für die relevante Population, jedoch seien diesbezüglich nur spärliche Detailinformationen gegeben. Im Falle von direkten Vergleichen erlaubten die Studiendesigns i. d. R. einen Vergleich der PET als Adjunkt zu konventioneller Bildgebung, in einigen Studien sei die Evaluation als ersetzendes Verfahren („Substitute“) erfolgt. Eine Auswertung von Subgruppen sei u. a. wegen fehlender oder lückenhafter Informationen zu den Patientenpopulationen und Tumorcharakteristika kaum möglich gewesen.

#### **Studien aus der Ergänzungsrecherche**

Eine Charakterisierung der Studien gemäß Abschnitten 4.4.3 und 4.5.1.3 erfolgt jeweils nur für die Studien aus der Ergänzungsrecherche, d. h. für alle Studien zur Indikation „Primärstaging“ und „Rezidiv“ und zur prognostischen Güte, sowie für diejenigen Studien, die Daten zur diagnostischen Güte bei der Primärdiagnose lieferten und nicht bereits über die Evidenzsynthesen identifiziert wurden.

Eine fokussierte Beschreibung der Primärstudien erfolgt jeweils in den Unterkapiteln der Teilziele 2a-d in den Abschnitten 5.4.1 bis 5.4.4. Darüber hinaus findet sich eine systematische Charakterisierung der Diagnosestudien in Tabelle 19, Tabelle 20 und Tabelle 21 in Anhang F.

Vor dem Hintergrund einer Einteilung von Diagnosestudien nach dem verwendeten Studiendesign bzw. Einsatz des zu prüfenden bzw. zu vergleichenden Testverfahrens wie von Bossuyt et al. [152] vorgeschlagen, war eine systematische Einteilung der Studien nicht möglich, da viele Autoren keine expliziten Angaben hierzu machten. Im jeweiligen Kontext kann aber grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass die PET bzw. PET/CT als ein der konventionellen Diagnostik nachgeschaltetes Verfahren evaluiert wurde (Adjunkt, „Add-on“). In Bezug auf die Studiendurchführung wurde der Add-on-Test jedoch teilweise verblindet, teilweise in Kenntnis der Vordiagnostik ausgewertet und auch die klinischen Informationen waren den Befundern nicht in allen Studien bekannt. Eine korrekte Zuordnung der einzelnen Studien zu bestimmten Designs oder auch zu den von Fryback und Thornbury [69] definierten Evaluationsebenen war daher oft nicht möglich. Auf diese Problematik wird in der Diskussion der Ergebnisse noch weiter eingegangen. Alle Studien verwendeten ein gepaartes Design, d. h., grundsätzlich erhielten alle eingeschlossenen Patienten auch alle zu evaluierenden Untersuchungen. Die summierten Testgüteergebnisse wurden nur in wenigen Studien und

wenn, dann meist unvollständig, durch Angaben zur Korrelation der Testergebnisse auf Patientenebene ergänzt.

## **5.2.4 Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Primärstudien**

### **5.2.4.1 Qualitätsbewertung der Studien aus den Evidenzsynthesen**

Für die Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien wurden in den eingeschlossenen Evidenzsynthesen unterschiedliche Instrumente herangezogen. Der Bericht des AHRQ von 2004 [102] benutzt einen individuellen 7-Punkte-Score mit Studiendesignkriterien zur Ermittlung möglichst unverzerrter diagnostischer Güteparameter (Sensitivität und Spezifität) in Anlehnung an Rothman und Greenland [151]. Von den 14 für den vorliegenden Bericht berücksichtigten Studien erreichte eine Studie 7 / 7 Punkten, jeweils 5 Studien 6 / 7 bzw. 5 / 7 und 3 Studien 4 / 7 Punkten. Der AHRQ-Bericht von 2008 nimmt zum einen eine Einteilung in Evidenzgrade nach dem Veterans Affairs Technology Assessment Programme (VTAP) [149] (Stufen A bis D, siehe Tabelle 12) vor. Dabei erhielten 7 Studien die Kategorie B (= prospektive Studien geringerer Generalisierbarkeit und mit wenigen Schwachpunkten) und eine Studie die Kategorie C (= Studien mit mehreren methodischen Schwächen, wie z. B. kleiner Stichprobe oder retrospektivem Design). Zum anderen erfolgte die Beurteilung der methodischen Qualität nach dem Instrument des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (14 Items, siehe Tabelle 12). Dabei wurden für die 5 Studien, die alleinig die diagnostische Güte evaluierten, lediglich die Einzelbewertung aller Kriterien dargestellt, ohne eine zusammenfassende Beurteilung zu geben. Von den 4 Studien zum Einfluss der PET auf das diagnostische Denken („diagnostic thinking impact“) gaben die Autoren zusammenfassende Bewertungen an: Die methodische Qualität der Studie Nishiyama 2005a wurde als hoch und die der Studien Bang 2006, Heinrich 2005 und Ruf 2006 als moderat eingestuft. Der Bericht der AETS von 2006 [103] klassifiziert auf der Basis der Evidenzstufen-Einteilung des CEBM [148] die Studie von Rasmussen et al. 2004 in die Stufe 2b (= frühe Validierungsstudie mit gutem Referenzstandard, abteilungs- oder kohortenspezifisch etablierte klinische Entscheidungsregeln), die von Koyama et al. 2001 in die Stufe 3b (= kein konsekutiver Patienteneinschluss oder kein konsistenter Referenzstandard) und die Studien Keith 2003, Lemke 2004, Nishiyama 2005a und Papos 2002 jeweils in die Stufe 4 (= diagnostische Fall-Kontroll-Studie oder schlechter bzw. nicht unabhängiger Referenzstandard). Eine darüber hinausgehende Qualitätsbewertung wurde nicht getroffen. Die in den Evidenzsynthesen berichteten Ergebnisse der Qualitätsbewertung der einzelnen Studien sind in Tabelle 10 dargestellt.

### **5.2.4.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien zur diagnostischen Güte aus der Ergänzungsrecherche**

Die im Rahmen der Ergänzungsrecherche identifizierten Studien wurden, wie unter Abschnitt 4.4.3 beschrieben, hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials beurteilt. Insgesamt wurden demnach 17 / 18 Studien als hoch verzerrt eingeschätzt. Lediglich der Studie Kauhanen 2009 konnte mit Ausnahme der Ergebnisse zur semiquantitativen Befundung ein

niedriges Verzerrungspotenzial attestiert werden. Eine Übersicht der Einschätzungen ist in Tabelle 13 dargestellt.

Ein wesentliches Defizit nahezu aller Studien bestand in der mangelhaften Beschreibung der Patientenselektion (Kriterium F10 zugeordnet). Insbesondere haben nur 5 von 18 bewerteten Diagnosestudien einen konsekutiven Patienteneinschluss formuliert (siehe Tabelle 19 in Anhang F). Unklar blieben häufig auch der quantitative Anteil der Vordiagnostik mit konventioneller Bildgebung an der Patientenrekrutierung und die Frage, inwieweit nur verdächtige Befunde, unklare Befunde oder beispielsweise jeglicher auffällige Befund (z. B. alle detektierten Raumforderungen) als Einschlusskriterium dienten. Grundsätzlich sind in Abhängigkeit dieser Frage unterschiedliche Vor-Test-Wahrscheinlichkeiten und damit unterschiedliche Ergebnisse der diagnostischen Güte anzunehmen. Die Ergebnisse sind dann potenziell verzerrt (Selektionsbias und Spektrumbias). Ebenso waren häufig die Angaben zur Verblindung (F7) der befundenden Ärzte gegenüber den Ergebnissen der jeweils anderen Tests unpräzise. In Bezug auf die PET-Befundung wäre diese Angabe zur Einordnung der Anwendungssituation („Add-on“ oder „Replacement“) wichtig. Im Falle der klinischen und bildgebenden Verlaufsbeurteilung als Referenzstandard wäre eine Verblindung gegenüber den Ergebnissen der zu evaluierenden Tests wünschenswert. Es wurde jedoch davon ausgegangen, dass insbesondere zur Verifikation von primär benigne imponierenden Bildbefunden ein Beobachtungsintervall von mindestens 6 Monaten eine ausreichend valide Beurteilung gewährleistet. Entsprechend hatte das Kriterium F5 (differenzielle Verifikation), das formal häufig als unklar oder nicht erfüllt bewertet wurde, keinen starken Einfluss auf die Gesamtbewertung, wenn es sich um die Verifikation negativer Bildbefunde mittels ausreichend langer Nachbeobachtung handelte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial der Studien aus der Ergänzungsrecherche (Übersicht aller Studien für Teilziele 2a-c)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Barber 2011	+	?	+	+	- <sup>a</sup>	+	- <sup>b</sup>	-	+	-	hoch
Bares 1994	+	? <sup>a</sup>	+	+	+	- <sup>a</sup>	?	+	+	-	hoch
Buchs 2011	+	? <sup>a</sup>	+	+	- <sup>a</sup>	+	?	+	+	-	hoch
Casneuf 2007	+	+	+	+	?	?	?	+	+	-	hoch
Farma 2008	+	+	+	+	+	+	?	+	+	-	hoch
Heinrich 2005	+	+	+	+	- <sup>a</sup>	+	?	+	+	-	hoch
Herrmann 2008	+	?	+	+	- <sup>a</sup>	+	?	+	+/- <sup>c</sup>	-	hoch
Herrmann 2012	+	+	+	+	+	+	+	? <sup>d</sup>	?	-	hoch
Imai 2010	+	?	+	+	+	+	-	+ <sup>e</sup>	+	-	hoch
Kauhanen 2009	+	+	+	+	- <sup>a</sup>	? <sup>a</sup>	+	+	+/- <sup>c</sup>	+	niedrig / hoch <sup>c</sup>
Kitajima 2010	+	? <sup>a</sup>	+	+	? <sup>a</sup>	-	?	+	+	-	hoch
Kula 2008	+	?	+	+	- <sup>a</sup>	+	?	+	+	-	hoch
Kysučan 2009	+	?	+	-	- <sup>a</sup>	-	+	+	+	-	hoch
Nishiyama 2005	+	? <sup>a</sup>	+	+	- <sup>a</sup>	-	?	+	+/- <sup>c</sup>	-	hoch
Ruf 2005	+	+	+	+	+	? <sup>a</sup>	?	+	+	-	hoch
Ruf 2006	+	+	+	+	? <sup>a</sup>	+	?	+	+	-	hoch
Schick 2008	+	?	+	+	- <sup>a</sup>	+	+/? <sup>f</sup>	+	+	-	hoch
Tlostanova 2008	+	?	+	+	- <sup>a</sup>	+	?	?	+	-	hoch

a: Aus diesem Kriterium heraus wurde in der konkreten Studie kein hohes Verzerrungspotenzial für die Studie abgeleitet.

b: Diese Frage ist bei einem Add-on-Einsatz des Verfahrens formal mit nein zu beantworten, trägt aber nicht zum Verzerrungspotenzial bei.

c: Zusätzliches Verzerrungspotenzial bei der semiquantitativen Auswertung mit retrospektiv gewähltem Trennwert.

d: Es bleibt unklar, ob die Subgruppe n = 31 auf Zufallsbasis zu Stande gekommen ist, daher wird für den direkten Vergleich aller Verfahren ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert.

e: Von 119 eingeschlossenen Patienten wurden nur 71 ausgewertet, die eine komplette paraaortale Lymphknotendissektion als Referenzstandard hatten (siehe auch Bemerkung zu gesonderten Berücksichtigung dieser Studie unter Abschnitt 5.4.2.2).

f: Keine Angaben zur Verblindung bei den Komparatoren EUS, ERCP und abdominelle US.

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

„+“ : Kriterium erfüllt; „-“ : Kriterium nicht erfüllt; „?“ : unklar

#### **5.2.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien zur prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)**

Die im Rahmen der Ergänzungsrecherche identifizierten Studien wurden, wie unter Abschnitt 4.4.3 beschrieben, hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials beurteilt.

Eine konsekutive Rekrutierung wird nur in der Studie **Lyschik 2005** erwähnt, bei **Nakata 2001** und **Zimny 2000** ist das Patientenkollektiv nicht ausreichend definiert, da Angaben zu Einschlusskriterien und zum Zeitpunkt der Untersuchung in Bezug zur Erkrankungsphase fehlen. Allen Studien gemeinsam ist die retrospektive Wahl der Trennwerte für die prognostische Größe (SUV oder Retentionsindex), die entweder als Median (datengesteuert), Mittelwert oder nach optimaler prognostischer Güte (ergebnisgesteuert) festgelegt wurden. Ein weiterer wesentlicher Aspekt war die Adjustierung für andere Einflussgrößen im multifaktoriellen Modell. Hier war die Auswahl z. T. nicht klar oder potenziell relevante Faktoren wurden außer Acht gelassen. Die vollständige Berücksichtigung aller potenziellen Faktoren ist allerdings bei den vorliegenden kleinen Patientenkollektiven statistisch ebenfalls problematisch, sodass hier grundsätzlich ein Dilemma aufgrund geringer Fallzahlen besteht. Eine detaillierte Übersicht zu den Einzelbewertungen gibt Tabelle 14.

Tabelle 14: Verzerrungspotenzial der Prognosestudien (Ergänzungsrecherche)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10 <sup>a</sup>	F11	F12	F13 <sup>b</sup>	F14	F15	F16	F17	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse
Lyshchik 2005	+	-	+	+	?	?	+	+	+	?	+	+	?	+	?	-	-	hoch
Nakata 2001	-	+	?	+	?	?	+	+	+	?	+	+	?	+	?	+	-	hoch
Okamoto 2010	-	+	?	+	+	+	+	+	+	?	+	?	?	?	-	+	-	hoch
Topkan 2011	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	?	-	?	+	-	hoch
Zimny 2000	-	?	?	+	+	+	+	+	?	?	+	+	?	-	?	+	-	hoch

a: Formal wurde dieses Kriterium mangels textlicher Erwähnung bei allen Studien mit „?“ bewertet. Da alle Studien retrospektiv einen SUV-Wert als prognostischen Faktor untersuchten, wurde dieses Kriterium aber bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials generell als erfüllt angesehen.

b: Eine verblindete Outcome-Erhebung wird jedoch für die Studien mit der Zielgröße Gesamtüberleben als nicht relevant angesehen

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

„+“ : das Kriterium gilt als erfüllt; „-“ : das Kriterium gilt als verletzt; „?“ : Kriterium ist unklar

#### **5.2.4.4 Bewertung der Übertragbarkeit der Studien zur diagnostischen Güte aus der Ergänzungsrecherche**

Die im Rahmen der Ergänzungsrecherche identifizierten Studien wurden wie unter Abschnitt 4.4.3 beschrieben hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beurteilt.

Bei 11 / 18 Studien waren, wie bereits im Zusammenhang mit dem Verzerrungspotenzial erwähnt, die Patienten-Einschlusskriterien unklar. Als einschränkender Aspekt der Übertragbarkeit kam hinzu, dass bei einigen Studien die Befundung explizit ohne Kenntnis der klinischen Patientensituation erfolgte, was einem Studiendesign der Stufe 2 nach Fryback und Thornbury entspräche (siehe Tabelle 5 in Kapitel 4). Die Adäquatheit der angewandten Testverfahren (Geräteigenschaften, Untersuchungsprotokolle) wurde nur ansatzweise in die Bewertung einbezogen, z. B. wenn die CT mit einer alleinigen venösen Kontrastmittelphase durchgeführt wurde. Die naheliegende Annahme, dass der technologische Fortschritt im Bereich der Mehrzeilen-CT-Detektoren mit einer Verbesserung der Auflösung und damit wohl auch der diagnostischen Güte dieses Komparators einhergehen müsste und daher Studien aus den 90er- und frühen 2000er-Jahren per se schlechtere Daten liefern sollten, wurde hierbei zunächst nicht verfolgt. Ebenso war die Frage der Auswirkungen des technologischen Fortschritts der PET- bzw. integrierten PET/CT-Geräte auf die diagnostische Güte in Anbetracht der großen Anzahl verschiedener Parameter und in diesem Bereich schwer abzuschätzen. Die Problematik wird in Abschnitt 4.5.4 und in der Diskussion (Abschnitt 6.2) erneut aufgegriffen. Bei der Frage der Übertragbarkeit der Hintergrundinformationen (F4) wurde davon ausgegangen, dass dem befundenden Arzt grundsätzlich die im Rahmen der jeweiligen Untersuchungsanforderung üblicherweise gelieferten klinischen Informationen zur Verfügung stehen sollten. Viele Studien machten hierzu keine Angaben bzw. führten die PET-Befundung komplett verblindet durch. Keine Einschränkungen wurden bei der Vergleichbarkeit der Untersucherqualifikation und der Gerätequalität gesehen. Eine Übersicht der Einschätzungen ist in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Übertragbarkeit der Diagnosestudien (Teilziele 2a-c, Ergänzungsrecherche)

Studie	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Barber 2011	?	+	+	+	+	+	+	Übertragbarkeit wird angenommen
Bares 1994	?	+	+	?	?	+	+	Übertragbarkeit wird angenommen
Buchs 2011	+	+	+	?	+	+	+	Übertragbarkeit wird angenommen
Casneuf 2007	?	- <sup>a</sup>	+	?	+	+	+	Übertragbarkeit wird angenommen <sup>a</sup>
Farma 2008	?	+	+	?	+	+	+	Übertragbarkeit wird angenommen
Heinrich 2005	+	+	+	?	+	+	+	Übertragbarkeit wird angenommen
Herrmann 2008	+	+	+	-	+	+	+	Indizien für Nicht-Übertragbarkeit
Herrmann 2012	+	+	+	+	+	+	+	Übertragbarkeit wird angenommen
Imai 2010	+ <sup>b</sup>	+	+	+	+	+	+	Übertragbarkeit wird angenommen <sup>b</sup>
Kauhanen 2009	+	+	+	+	+	+	+	Übertragbarkeit wird angenommen
Kitajima 2010	?	+	+	-	+	+	+	Indizien für Nicht-Übertragbarkeit
Kula 2008	?	+	+	?	+	+	+	Übertragbarkeit wird angenommen
Kysučan 2009	?	?	?	-	+	+	+	Indizien für Nicht-Übertragbarkeit
Nishiyama 2005	?	+	+	-	+	+	+	Indizien für Nicht-Übertragbarkeit
Ruf 2005	+	+	+	?	+	+	+	Übertragbarkeit wird angenommen
Ruf 2006	?	+	+	?	+	+	+	Übertragbarkeit wird angenommen
Schick 2008	?	+	+	+	+	+	+	Übertragbarkeit wird angenommen
Tlostanova 2008	?	-	?	?	?	?	+	Übertragbarkeit wird angenommen

a: Die CT als Komparator i. S. einer diagnostischen CT wird mit einer alleinigen venösen KM-Phase nicht als adäquat angesehen. Daher werden die Ergebnisse dieses Vergleichs aber als eingeschränkt übertragbar angesehen.

b: Von 119 eingeschlossenen Patienten wurden nur 71 ausgewertet, die eine komplette paraaortale Lymphknotendissektion als Referenzstandard hatten (siehe auch Bemerkung zu gesonderten Berücksichtigung dieser Studie unter Kap. 5.4.2). Alle Aussagen können daher nur für ein vergleichbares Kollektiv gelten.

F1: Repräsentativität Patientenspektrum, F2: Übertragbarkeit Index- und Referenztest, F3: übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation, F4: übertragbare Hintergrundinformation, F5: technologische Entwicklung, F6: Untersucherqualifikation, F7: Qualität der Geräte  
 „+“ : Kriterium erfüllt; „-“ : Kriterium nicht erfüllt; „?“ : unklar

#### 5.2.4.5 Bewertung der Übertragbarkeit der Studien zur prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)

Die im Rahmen der Ergänzungsrecherche identifizierten Studien wurden wie unter Abschnitt 4.4.3 beschrieben hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beurteilt.

Bei 4 der 5 Studien bestand eine gewisse Unklarheit, ob die Ergebnisse auf den Kontext der Routineversorgung in Deutschland übertragbar sind. Der bei **Lyschik 2005** benutzte Retentionsindex setzt eine dynamische Messung mit einer zweiten Bildregistrierung nach 2 Stunden voraus. Die Repräsentativität der Patientenpopulation kann für **Nakata 2001** und

**Zimny 2000** mangels Angaben nicht beurteilt werden. In der Studie **Topkan 2011** wird die zweite PET-Untersuchung zur Beurteilung des Ansprechens nach Radiochemotherapie 12 Wochen nach der Therapie durchgeführt, mit dem Hinweis, dass diese Wahl nicht medizinischen Überlegungen, sondern Aspekten der Kostenerstattung folgte. Das Zeitintervall erscheint für eine Responsebewertung relativ lang, da Empfehlungen der EORTC zur Responsebeurteilung lediglich ein Mindestintervall von 1 bis 2 Wochen vorschlagen [153]. Für **Okamoto 2010** wurden hingegen keine Einschränkungen gesehen. Eine Übersicht zu den Einzelbewertungen gibt Tabelle 16.

Tabelle 16: Übertragbarkeit der Prognosestudien (Ergänzungsrecherche)

Studie	F1	F2	F3	F4 <sup>a</sup>	F5	F6	F7	Generelle Einschätzung der Übertragbarkeit
Lyshchik 2005	+	?	+	?	+	+	+	Übertragbarkeit wird angenommen
Nakata 2001	?	+	+	?	+	+	+	Übertragbarkeit wird angenommen
Okamoto 2010	+	+	+	?	+	+	+	Übertragbarkeit wird angenommen
Topkan 2011	+	?	+	?	+	+	+	Übertragbarkeit wird angenommen
Zimny 2000	?	+	+	?	+	+	+	Übertragbarkeit wird angenommen

a: Dieser Teilaspekt wird jedoch für die Studien als nicht relevant angesehen

F1: Repräsentativität Patientenspektrum, F2: Übertragbarkeit Index- und Referenztest, F3: übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation, F4: übertragbare Hintergrundinformation, F5: technologische Entwicklung, F6: Untersucherqualifikation, F7: Qualität der Geräte  
 „+“ : das Kriterium gilt als erfüllt; „-“ : das Kriterium gilt als verletzt; „?“ : Kriterium ist unklar

### **5.3 Teilziel 1: Patientenrelevanter Nutzen der PET oder PET/CT**

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

#### **5.4 Teilziel 2: Diagnostische und prognostische Güte der PET und PET/CT**

Die im Rahmen der Informationsbeschaffung identifizierten Evidenzsynthesen hatten jeweils prinzipiell die drei für den vorliegenden Bericht interessierenden Indikationsbereiche Primärdiagnose, Primärstaging und Rezidivdiagnose zum Gegenstand. Da alle Evidenzsynthesen bezüglich ihrer Primärstudienauswahl von den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts abwichen, konnten jedoch nur Daten aus den jeweils relevanten Studien in die Beurteilung einfließen. Demzufolge kommen in diesem Abschnitt keine zusammenfassenden Ergebnisse der Evidenzsynthesen zur Darstellung. Auf diese wird in der Diskussion vergleichend mit den Ergebnissen der Primärstudien eingegangen (siehe Abschnitt 6.2).

Ferner wurden durch die Ergänzungsrecherche mehrere Studien identifiziert, die zwar in den Evidenzsynthesen enthalten waren, deren Daten zu den Indikationsbereichen Primärstaging und Rezidivdiagnose dort jedoch nicht vollständig extrahiert wurden. Daher stützte sich die Analyse dieser Bereiche (Teilziele 2b und c) alleinig auf Primärstudien, die im Rahmen der Ergänzungsrecherche identifiziert wurden. Auch diese Ergebnisse werden in der Diskussion den Aussagen der Evidenzsynthesen gegenübergestellt. Zu Teilziel 2a wurden die Ergebnisse der Primärstudien aus den Evidenzsynthesen gemeinsam mit denen der Studien aus der Ergänzungsrecherche ausgewertet.

#### **5.4.1 Teilziel 2a: Diagnostische Güte der PET oder PET/CT bei der Primärdiagnose**

Insgesamt wurden 32 Primärstudien mit Daten zur Primärdiagnose als relevant identifiziert (23 aus den Evidenzsynthesen und 9 aus der Ergänzungsrecherche). 17 Studien liefern Auswertungen mit direkten Vergleichen der PET oder PET/CT und anderer diagnostischer Verfahren: 15 Studien zum Vergleich der PET oder PET/CT mit der CT, 4 Studien zum Vergleich der PET mit der abdominalen Sonografie, 2 Studien zum Vergleich der PET mit der Endosonografie bzw. 1 Studie zum Vergleich der PET/CT mit der Endosonografie, 2 Studien zum Vergleich der PET oder PET/CT mit der MRT (+/- MRCP/MR-Angiografie), 2 Studien zum Vergleich der PET mit der ERCP, und eine Studie zum Vergleich der PET mit dem Tumormarker CA 19-9. Aus zwei Studien waren Daten zum Vergleich PET vs. PET/CT extrahierbar.

##### **5.4.1.1 Studien zur Primärdiagnose aus den Evidenzsynthesen**

23 Studien mit Auswertungen zu insgesamt 1160 Patienten konnten aus den HTA-Berichten eingeschlossen werden (siehe Tabelle 10).

Die entsprechenden Publikationen wurden zwischen 1994 und 2007 veröffentlicht. Die Erfassung der jeweiligen Testverfahren (Indextests und Referenztests) sowie der Ergebnisse zur Testgüte in Form der Vierfeldertafel erfolgte zusammen mit den Studien der Ergänzungsrecherche tabellarisch in Tabelle 25 (Anhang H). Die Studien werden im Einzelnen nicht weiter charakterisiert. Die Qualitätsbewertung der Primärstudien aus den Evidenzsynthesen wurde bereits in Abschnitt 5.1.4, Tabelle 10 zitiert.

##### **5.4.1.2 Charakterisierung der Studien zur Primärdiagnose aus der Ergänzungsrecherche**

Aus dem Zeitraum, der nicht durch die eingeschlossenen Evidenzsynthesen abgedeckt wird, wurden weitere 9 Studien mit Daten zur Primärdiagnose eingeschlossen und nach den in Abschnitten 4.4.3 und 4.5.1.3 beschriebenen Vorgehensweisen ausgewertet. Deren Charakteristika sind systematisch in den Tabelle 19, Tabelle 20 und Tabelle 21 in Anhang F dargestellt. Wie in Abschnitt 5.2.4.3 dargestellt, wurde 8/9 Studien ein hohes Verzerrungspotenzial und der Studie Kauhanen 2009 ein niedriges Verzerrungspotenzial attestiert.

Die Studie **Buchs 2011** untersuchte chirurgische Patienten mit malignomverdächtiger Raumforderung in Sonografie oder CT oder mit suspekter Gangstriktur in der ERCP im Hinblick auf den Stellenwert der PET/CT in der präoperativen Abklärung. Von 90 Patienten, die diese Kriterien erfüllten, wurden aufgrund von weiteren Ausschlusskriterien (Hyperglykämie, eindeutige bzw. massive Metastasierung, funktionelle Inoperabilität, fehlende Einwilligung) lediglich 45 in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten hatten eine Referenzdiagnostik mittels Histopathologie des OP-Präparates bzw. einer Biopsie. Es fehlten Angaben zur Verblindung der Befunder. In 80 % der Fälle handelte es sich um ein Malignom, ein relativ hoher Anteil der Patienten (56 %) wurde in kurativer Absicht operiert.

Eine Münchner Arbeitsgruppe aus der Nuklearmedizin führte 2 Studien zum Einsatz des Tracers <sup>18</sup>F-Fluorothymidin (FLT) bei Verdacht auf Pankreaskarzinom bzw. insbesondere zur Differenzierung von chronischen raumfordernden Pankreatitiden durch: In der Untersuchung **Herrmann 2008** kam ein dezidiertes PET-Gerät zum Einsatz und es wurden keine Vergleichstestergebnisse evaluiert. Die Patienten rekrutierten sich aus internistischer und chirurgischer Ambulanz, 68 % hatten ein Malignom, 38 % wurden in kurativer Absicht operiert. Die Befundung erfolgte verblindet gegenüber anderer Bildgebung und klinischen Informationen. In der Studie **Herrmann 2012** wurden ausschließlich chirurgische Patienten zur Differenzialdiagnose eines Pankreaskarzinoms vs. chronische Pankreatitis untersucht. Hierbei kam der Tracer FLT in einem PET-Scanner im Vergleich zur FDG-PET/CT und zur diagnostischen CT zum Einsatz. Der direkte Vergleich aller drei Modalitäten konnte aber nur an einem Subkollektiv ausgewertet werden. Die Befundung erfolgte verblindet. Der Anteil an Malignomen betrug in dieser Stichprobe 76 %.

Den Einfluss der PET/CT auf das klinische Management und deren diagnostische Güte im Vergleich zu MRT und CT untersuchte **Kauhanen 2009** an 40 konsekutiv eingeschlossenen chirurgischen Patienten mit Verdacht auf Pankreastumor in Ultraschall und / oder CT bzw. mit verdächtiger Striktur des Gangsystems in der ERCP. Die diagnostische CT erfolgte dabei im Rahmen der PET/CT unter Verwendung eines dezidierten Pankreas-Protokolls. Die Befundung erfolgte verblindet. Der Anteil der Pankreaskarzinome lag bei nur 45 %, 3 /17 (18 %) davon wurden radikal operiert. PET-Aufnahmen erfolgten jeweils nach einer Anreicherungszeit von 60 und 110 min, wobei keine Angaben dazu gemacht wurden, inwieweit die späten Aufnahmen in die Befundungsergebnisse eingeflossen sind. Die berichteten Managementänderungen sind teils hypothetischer Natur, teils tatsächlich auf Basis der PET/CT-Befunde erfolgt.

In der Studie **Kula 2008** wurden 52 Patienten mittels PET/CT untersucht. Als Kriterium der Patientenselektion wurde lediglich der Nachweis eines Tumors „von massivem Charakter“ unklarer Ätiologie in vorausgegangener Abdomen-Sonografie, CT oder MRT beschrieben. Angaben zur Verblindung fehlten. Die Patienten hatten alle Tumoren > 2 cm, der Anteil maligner Befunde war mit 44 % jedoch relativ gering. Ergebnisse zu anderen Bildgebungsverfahren wurden nicht im Vergleich dargestellt. Insofern ließen sich trotz der 100-%igen Sensitivität der PET keine konkreten Angaben zu Managementänderungen extrahieren.

**Kysučan 2009** evaluierte im Zeitraum 2007 bis 2008 die diagnostische Güte der PET/CT zum Nachweis eines Primärtumors und im präoperativen Primärstaging bei insgesamt 195 Patienten an einer tschechischen Universitätsklinik. Es werden keine Angaben bezüglich der Konsekutivität des Patienteneinschlusses gemacht. Der Anteil maligner Tumoren betrug 78,5 %. Vergleiche zu anderen diagnostischen Verfahren wurden nicht ausgewertet. Bei der verblindeten Befundung war nicht klar angegeben, welchen Stellenwert die semiquantitative Beurteilung hatte. Außerdem waren die Ärzte sowohl gegenüber Befunden der vorangegangenen Bildgebung als auch gegenüber klinischen Patienteninformationen verblindet (Köbberling Stufe II).

Den diagnostischen Einfluss der PET/CT bei 46 internistischen Patienten mit soliden Pankreasraumforderungen  $\geq 1$  cm unklarer Dignität evaluierte die Studie von **Schick 2008**. Eine im Vorfeld bekannte Metastasierung war folgerichtig Ausschlussgrund. Es wurde eine 2-phasig kontrastverstärkte CT-Komponente eingesetzt, andere Bildgebungsbefunde waren den Befundern nicht bekannt. Der Anteil von Patienten mit Malignom betrug 59 %. Die Befundung erfolgte verblindet gegenüber den Ergebnissen der vorangegangenen Bildgebung.

Die Studie **Tlostanova 2008** hat über den Zeitraum 2003 bis 2008 168 Patienten mit Raumforderungen des Pankreas, davon 12 zur Frage nach einem Rezidiv, in einem wissenschaftlichen Zentrum in Russland rekrutiert und die diagnostische „Effektivität“ der PET untersucht. Zur Frage der Prospektivität wurde keine Angabe gemacht, es ist jedoch auffällig, dass keine nicht-pankreatischen Tumoren diagnostiziert wurden. Auswertbar für den vorliegenden Bericht waren schließlich nur 113 der 168 Fälle, da sich für die Patienten mit Rezidivverdacht und für die 43 Patienten, die eine PET-Untersuchung nach Langzeit-Protokollen (240 min Anreicherungszeit bzw. dynamische 4-Stunden-Messung) erhalten hatten, keine Vierfeldertafeln extrahieren ließen. Angaben zur Verblindung fehlten, direkte Vergleiche waren mangels vollständiger Vierfeldertafeln und Unterschieden von  $> 15$  % in der Anzahl der Patienten pro Untersuchungsverfahren nicht darstellbar.

#### **5.4.1.3 Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen Güte bei der Primärdiagnose (Evidenzsynthesen und Ergänzungsrecherche)**

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Studien aus Evidenzsynthesen und aus der Ergänzungsrecherche gemeinsam dargestellt. Die diagnostischen Güteparameter Sensitivität und Spezifität sind im Folgenden zur Übersicht univariat in Forest Plots dargestellt und zwar zunächst die Ergebnisse der Studien ohne direkten Vergleich, gefolgt von denen mit direkten Vergleichen. Eine Auflistung nach Index- und Referenztest sowie die entsprechenden Vierfeldertafeln sind der alphabetisch nach Studienautoren geordneten Tabelle 25 in Anhang H zu entnehmen. Falls Studien neben Ergebnissen der visuellen Befundung auch Daten zur semi-quantitativen Auswertung der PET enthielten, wurden diese ebenfalls im Forest Plot dargestellt, wenn sie auf prospektiv definierten SUV-Trennwerten beruhten. Ergänzende Daten zu retrospektiven Trennwerten wurden jedoch ausschließlich in Tabelle 25 aufgenommen.

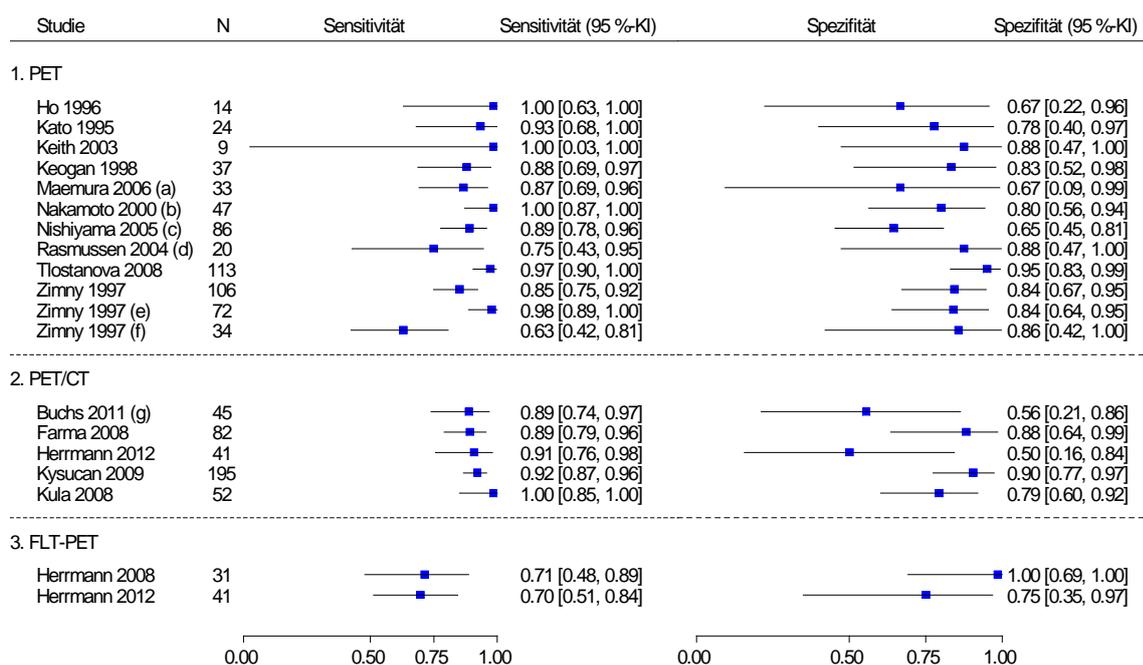
Bei den Studien aus dem Bericht AHRQ 2008 wurden alle Ergebnisse zu den Vergleichstests nachträglich aus den Primärstudien extrahiert, da die Evidenzsynthese jeweils nur Daten zur PET bzw. PET/CT aufführte.

#### **Studien ohne direkte Vergleiche**

Insgesamt haben 15 der 32 Studien Daten zur PET bzw. PET/CT zur Primärdiagnose geliefert, ohne diese mit anderen diagnostischen Verfahren zu vergleichen. Die Ergebnisse im Forest Plot zeigt Abbildung 2. Zu **Herrmann 2012** sind in Tabelle 25 auch Ergebnisse zu insgesamt 41 Patienten erfasst, die eine FDG-PET/CT bzw. eine FLT-PET erhielten. Da im vorliegenden Bericht aber die direkten Vergleiche zu konventionellen Diagnoseverfahren von vorrangigem Interesse sind, wurde in diesem Abschnitt nur das Kollektiv aus 31 Patienten

dargestellt, das sowohl FLT-PET bzw. FDG-PET/CT als auch eine CT erhalten hatte. Die Studie **Nakamoto 2000** lieferte nur Ergebnisse zur retrospektiv-semiquantitativen PET-Auswertung. Von **Nishiyama 2005** wurde nur das Ergebnis nach 1 Stunde Anreicherungszeit dargestellt, da die 2-Stunden-Auswertung identisch war. Bei **Zimny 1997** ist neben den Ergebnissen für das Gesamtkollektiv auch der Subgruppenvergleich zwischen euglykämien und hyperglykämien Patienten im Forest Plot enthalten. Dieser lieferte laut Autoren einen statistisch signifikanten Unterschied der Sensitivitäten in der Gruppe der euglykämien Patienten im Vergleich zu den hyperglykämien Patienten.

Die ermittelten Punktschätzer der Sensitivitäten liegen für die PET zwischen 75 % (zugehörige Spezifität 88 %) und 100 % (zugehörige Spezifitäten 67 %, 80 % und 88 %) und für die PET/CT zwischen 89 % (zugehörige Spezifität 56 % bzw. 88 %) und 100 % (zugehörige Spezifität 79 %). Die Punktschätzer der Spezifitäten lagen für die PET zwischen 65 % (zugehörige Sensitivität 89 %) und 95 % (zugehörige Sensitivität 97 %) und für die PET/CT zwischen 56 % (zugehörige Sensitivität 89 %) und 90 % (zugehörige Sensitivität 92 %). Die FLT-PET erreichte Werte von 71 bzw. 70 % bei der Sensitivität mit zugehörigen Spezifitäten von 100 % bzw. 75 %.



a: semiquantitativ und dynamisch

b: semiquantitativ mit retrospektiven Trennwerten für SUV<sub>2h</sub> und Retentionsindex

c: Auswertung nach 1 oder 2 Stunden Anreicherungszeit lieferten dieselben Ergebnisse

d: mit FDG und C-Acetat, kombiniert visuell und dynamisch

e: Subgruppe euglykämie Patienten (kein Blutzucker-Grenzwert angegeben)

f: Subgruppe hyperglykämie Patienten (kein Blutzucker-Grenzwert angegeben)

g: mit Kontrastmittel

Abbildung 2: Forest Plots der Studien ohne direkte Vergleiche (Primärdiagnose)

### **Studien mit direkten Vergleichen**

Insgesamt 17 der 32 Studien werteten die diagnostische Güte der PET bzw. PET/CT im Vergleich mit anderen diagnostischen Verfahren aus. In 15 Studien war unter anderem der Vergleich mit der CT enthalten. Auf diesen wird im nächsten Abschnitt „bivariate Meta-Analyse“ eingegangen.

#### ***PET vs. abdominalen US***

Der Vergleich PET vs. abdominalen Ultraschall war in **Bares 1994**, **Inokuma 1995**, **Papos 2002** und **Sendler 2000** auszuwerten. Die Sensitivitäten der PET lagen zwischen 71 % (zugehörige Spezifität 64 %) und 100 % (zugehörige Spezifität 88 %), die Spezifitäten zwischen 64 % (zugehörige Sensitivität 71 %) und 91 % (zugehörige Sensitivität 97 %). Beim Ultraschall wurden Sensitivitäten zwischen 58 % (zugehörige Spezifität 55 %) und 100 % (zugehörige Spezifität 53 %) und Spezifitäten zwischen 27 % (zugehörige Sensitivität 75 %) und 55 % (zugehörige Sensitivität 58 %) berichtet. Eine bivariate Meta-Analyse für diesen Vergleich lieferte keine präzisen Schätzer und wird hier nicht dargestellt.

#### ***PET bzw. PET/CT vs. Endosonografie***

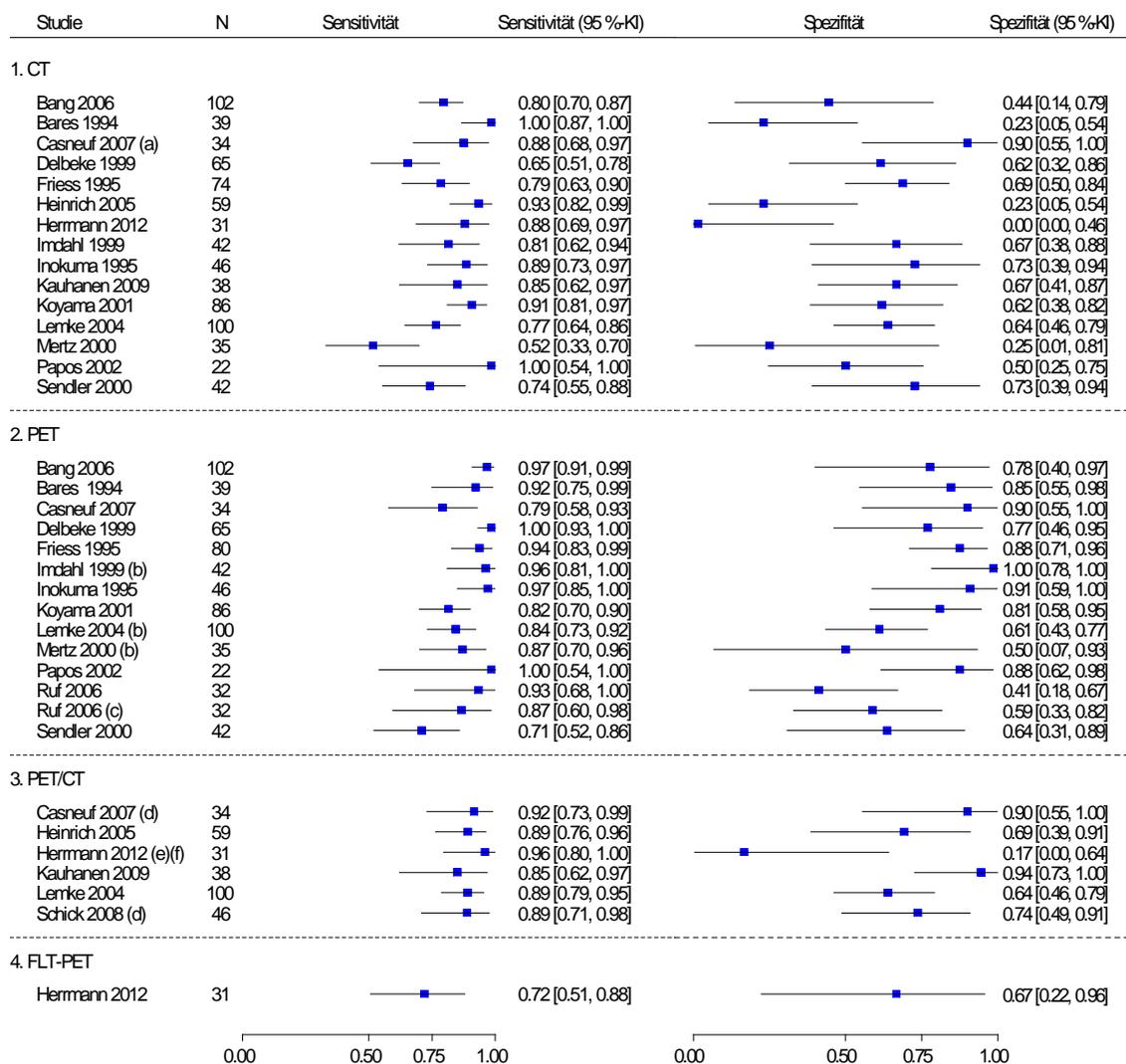
3 Studien lieferten Daten für den Vergleich der PET (**Inokuma 1995**, **Mertz 2000**) bzw. der PET/CT (**Schick 2008**) zur Endosonografie. Für die PET bzw. PET/CT lagen die Sensitivitäten zwischen 87 % (zugehörige Spezifität 50 %) und 97 % (zugehörige Spezifität 91 %) und die Spezifitäten zwischen 50 % (zugehörige Sensitivität 87 %) und 91 % (zugehörige Sensitivität 97 %). Bei der Endosonografie wurden Sensitivitäten zwischen 81 % (zugehörige Spezifität 84 %) und 97 % (zugehörige Spezifität 64 %) sowie Spezifitäten zwischen 64 % (zugehörige Sensitivität 97 %) und 84 % (zugehörige Sensitivität 81 %) festgestellt. Eine bivariate Meta-Analyse für diesen Vergleich lieferte keine präzisen Schätzer und wird hier nicht dargestellt.

#### ***andere Vergleiche***

Die Daten zum Vergleich der PET mit der ERCP (**Imdahl 1999** und **Papos 2002**) sowie zum Vergleich der PET mit der MRT/MRCP (**Kauhanen 2009**) bzw. der PET/CT mit der MRT/MRCP/MRA (**Ruf 2006**) sowie der PET mit dem Tumormarker CA 19-9 (**Papos 2002**) erlaubten angesichts der wenigen und potenziell hoch verzerrten Studien und zu weniger Patienten in den Studien ebenfalls keine belastbaren Aussagen.

#### ***PET vs. PET/CT***

Ein direkter Vergleich von Ergebnissen von PET vs. PET/CT ließ sich aus 2 Studien extrahieren. Während **Lemke 2004** den Komparator „PET/CT“ als Bildfusion aus zwei getrennten Geräten (dezidierter PET-Scanner und konventionelles diagnostisches CT) konstruierten, wurde in der Studie **Casneuf 2007** primär eine integrierte PET/CT-Untersuchung durchgeführt, deren CT-Komponente mit nur einer venösen Kontrastmittelphase aber nicht als vollwertige diagnostische CT angesehen werden kann. Daher lassen sich aus den Ergebnissen keine repräsentativen Schlussfolgerungen ziehen.



a: mit KM i. R. der PET/CT

b: kombiniert visuell und semiquantitativ

c: Anreicherungszeit 1 h

d: Anreicherungszeit 2 h

e: semiquantitativ

f: mit KM

e: FDG-PET/CT teils mit low-dose-CT und teils mit high-dose-KM-CT

f: nur Subgruppe des direkten Vergleichs mit CT und FLT-PET

Abbildung 3: Forest Plots der Studien mit direkten Vergleichen (Primärdiagnose)

(Fortsetzung)

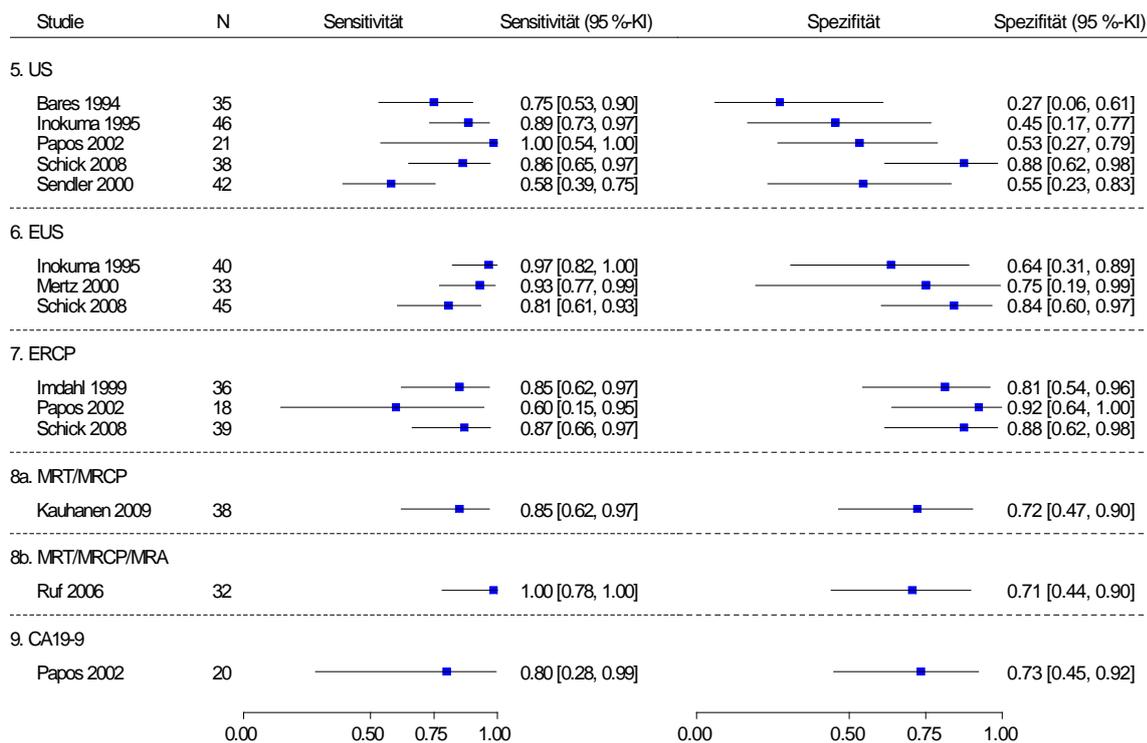


Abbildung 3: Forest Plots der Studien mit direkten Vergleichen (Primärdiagnose)  
 (Fortsetzung)

### Bivariate Meta-Analyse

Für den Vergleich PET vs. CT bei der Primärdiagnose lagen insgesamt 12 Studien vor, 5 Studien berichteten einen Vergleich der PET/CT vs. CT. In Abbildung 4 und Abbildung 6 sind die in diesen Studien ermittelten Paare aus Sensitivität und Spezifität zweidimensional dargestellt. Die in Abbildung 3 unter dem Komparator „PET“ bzw. „PET/CT“ enthaltenen Studien Ruf 2006 und Schick 2008 haben nicht den Komparator „CT“ untersucht und sind daher nicht Bestandteil der Meta-Analysen.

### Bivariate Meta-Analyse PET versus CT

Anhand der grafischen Darstellung (Abbildung 4) lässt sich eine vergleichende Einschätzung der Lagebeziehungen treffen: Unter Berücksichtigung der zahlenmäßigen Unterschiede der Punktschätzer ließe sich augenscheinlich bei 6 / 12 Studien sowohl eine Verbesserung der Sensitivität als auch der Spezifität registrieren. Bei je 1 Studie ergäbe sich eine höhere Spezifität bei unveränderter Sensitivität bzw. eine höhere Sensitivität bei unveränderter Spezifität. Bei 2 Studien wäre die Spezifität erhöht bei jedoch niedrigerer Sensitivität und bei je 1 Studie zeigte sich eine geringere Spezifität bei unveränderter Sensitivität bzw. eine geringere Sensitivität bei unveränderter Spezifität.

Die in der bivariaten Metaanalyse ermittelten Punktschätzer [95 %-Konfidenzintervalle] lagen für die PET bei 92 % [86; 95] für die Sensitivität und bei 81 % [72; 88] für die Spezifität. Entsprechend ergaben sich für die CT eine gepoolte Sensitivität von 82 % [72; 89] und eine gepoolte Spezifität von 61 % [50; 70] (siehe Tabelle 17). Die grafische Lage der Punktschätzer und ihrer 95 %-Konfidenzregionen sind in Abbildung 5 dargestellt. In der bivariaten Meta-Analyse zu diesen 12 Studien zeigte sich eine statistisch signifikant unterschiedliche Testgüte (p-Wert 0,0024 im Likelihood-Ratio-Test), wobei die 2-dimensionale grafische Darstellung eine höhere Testgüte der PET vermuten lässt (siehe Abbildung 4). In wie weit die Sensitivität und / oder die Spezifität hierzu beitragen, lässt sich daraus nicht verlässlich ablesen. An dieser Stelle ist auch noch einmal darauf hinzuweisen, dass diese Ergebnisse auf Studien mit überwiegend hohem Verzerrungspotenzial beruhen.

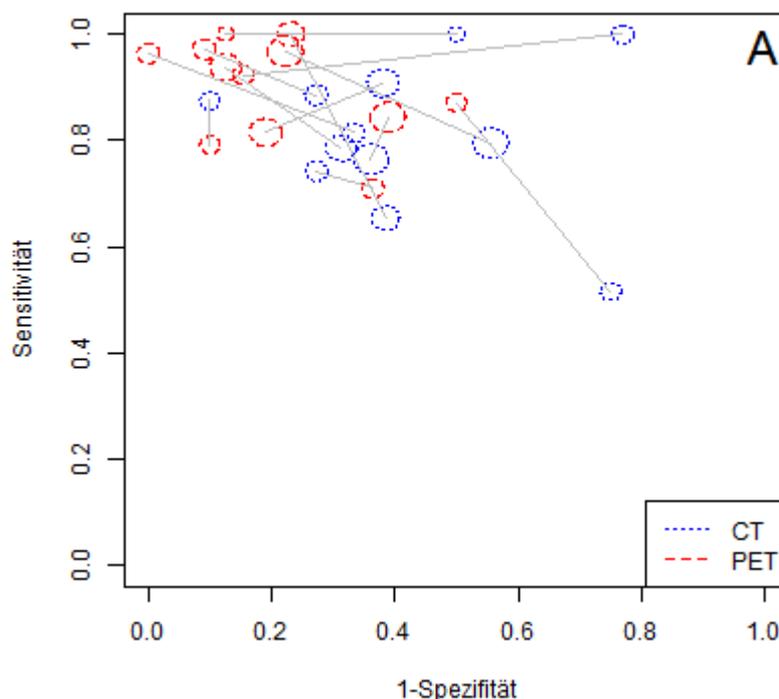


Abbildung 4: Darstellung der direkten Vergleiche der PET vs. CT zur Primärdiagnose. Durchmesser der Kreise sind proportional zur jeweiligen Studiengröße.

Tabelle 17: Geschätzte Sensitivität und Spezifität aus der bivariaten Meta-Analyse für den Vergleich der PET mit der CT zur Primärdiagnose

Test	Parameter	Schätzer	95 %-KI
PET	Sensitivität	0,92	[0,86; 0,95]
	Spezifität	0,81	[0,72; 0,88]
CT	Sensitivität	0,82	[0,72; 0,89]
	Spezifität	0,61	[0,50 , 0,70]

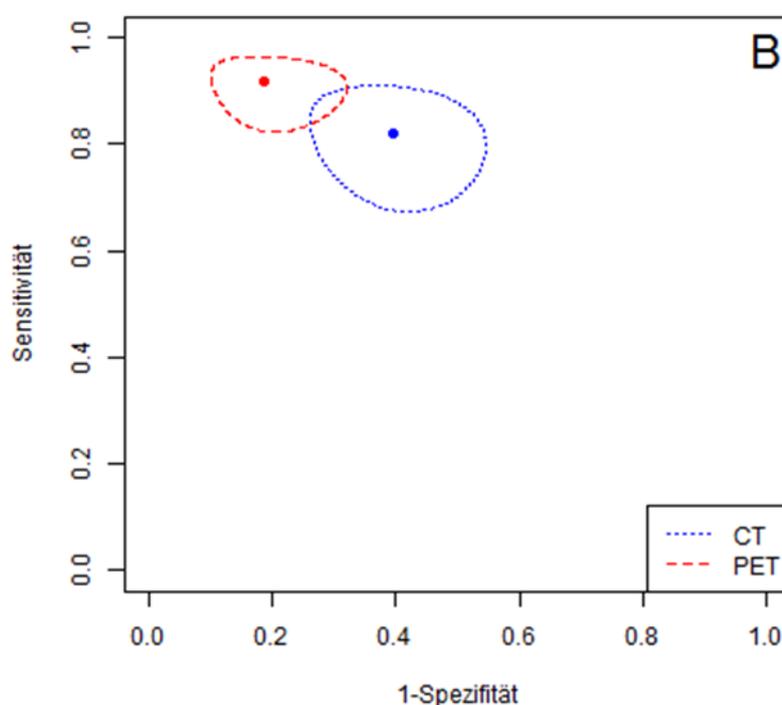


Abbildung 5: 95 %-Konfidenzregionen und Punktschätzer für Sensitivität und Spezifität aus der bivariaten Meta-Analyse zur Primärdiagnose

***Bivariate Meta-Analyse PET/CT versus CT***

Anhand der grafischen Darstellung (Abbildung 6) lässt sich kaum eine vergleichende Einschätzung der Lagebeziehungen treffen: Eine vorherrschende Orientierung und Gruppierung der Vergleichspaare lässt sich weniger postulieren. Unter Berücksichtigung der zahlenmäßigen Unterschiede der Punktschätzer ließe sich augenscheinlich bei einer Studie sowohl eine höhere Sensitivität als auch eine höhere Spezifität ausmachen, bei 2 Studien eine höhere Spezifität bei vergleichbarer Sensitivität, bei 1 Studie eine erhöhte Sensitivität bei vergleichbarer Spezifität und bei 1 Studie jeweils vergleichbare Sensitivität und Spezifität.

Die bivariate Meta-Analyse lieferte für den Vergleich PET/CT vs. CT keine präzisen Schätzer. Weitere Daten sowie die Konfidenzintervalle und Prädiktionsregionen werden daher nicht dargestellt.

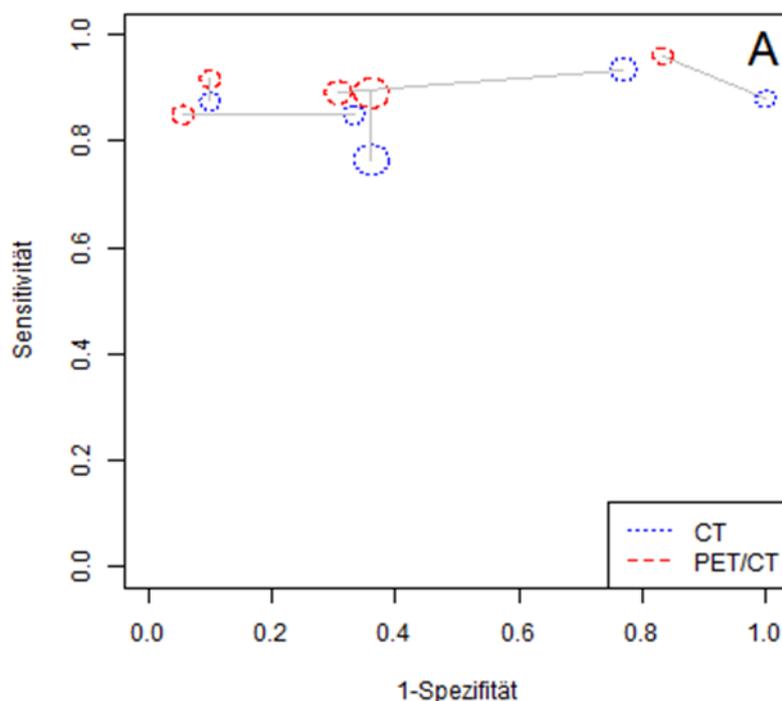


Abbildung 6: Darstellung der direkten Vergleiche der PET/CT und CT zur Primärdiagnose. Durchmesser der Kreise sind proportional zur jeweiligen Studiengröße.

### ***Bivariate Meta-Analyse „PET oder PET/CT“ versus CT***

In Ermangelung präziser Schätzer zum Vergleich der PET/CT vs. CT wurden zusätzlich die Studien zur PET/CT mit denen der PET gemeinsamen im Vergleich zur CT in einer bivariaten Meta-Analyse ausgewertet. Die ermittelten Punktschätzer sind in Tabelle 18 aufgeführt. Für diese Analyse ergab sich analog zum Vergleich PET vs. CT ein statistisch signifikanter Unterschied in der Testgüte. Der Likelihood-Ratio-Test ergab einen p-Wert von weniger als 0,001. Auf eine grafische Darstellung der gepoolten Schätzer mit Konfidenzregionen und der resultierenden Prädiktionsregionen wurde an dieser Stelle verzichtet.

Tabelle 18: Geschätzte Sensitivität und Spezifität aus der bivariaten Meta-Analyse für den Vergleich der PET oder PET/CT mit der CT

Test	Parameter	Schätzer	95 %-KI
PET, PET/CT	Sensitivität	0,92	[0,88; 0,95]
	Spezifität	0,80	[0,70; 0,87]
CT	Sensitivität	0,84	[0,76; 0,89]
	Spezifität	0,56	[0,44; 0,67]

### **Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen**

Da von keiner der Studien, die in die Meta-Analyse eingeschlossen wurden, Ergebnisse zu einer Subgruppe beschrieben wurden, konnte eine Beeinflussung der diagnostischen Güte durch Patientencharakteristika nicht untersucht werden.

Zur Prüfung der Robustheit des Ergebnisses der Meta-Analyse sollten Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Für eine statistische Beurteilung von Heterogenität standen für bivariate Ergebnisse keine etablierten Verfahren zur Verfügung. Im Rahmen der angewandten bivariaten Meta-Analyse konnten keine zusätzlichen erklärenden Faktoren wie z. B. die Verblindung oder der technische Stand der Geräte berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.5.4). Eine Sensitivitätsanalyse anhand niedrig verzerrter Studien war nicht möglich, da es nur 2 solche gab. Sensitivitätsanalysen anhand anderer Faktoren waren aufgrund lückenhafter Angaben und geringer Studienzahl nicht möglich.

Demgegenüber wurden Sensitivitätsanalysen für die bivariate Meta-Analyse nach dem „Leave-one-out“-Prinzip durchgeführt. Zusammenfassend konnten keine relevanten Unterschiede zu der Hauptanalyse festgestellt werden. Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen anhand der 95 %-Prädiktionsregionen wurden keine Ausreißer identifiziert (Ergebnisse nicht dargestellt).

## 5.4.2 Teilziel 2b: Diagnostische Güte der PET oder PET/CT beim Primärstaging

Diese Fragestellung wurde komplett anhand von den in der Ergänzungsrecherche identifizierten Primärstudien bearbeitet, da bereits im Rahmen der Informationsbeschaffung festgestellt wurde, dass entsprechende Daten in den Evidenzsynthesen zum Teil unvollständig waren (siehe Abschnitt 5.1.1). Dabei wurden insgesamt 7 Studien eingeschlossen, die unterschiedliche Fragestellungen im Rahmen des Primärstaging untersucht. Systematisch erfasste Studiencharakteristika sind der Tabelle 19, Tabelle 20 und Tabelle 21 im Anhang F zu entnehmen. Alle Studien wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet (siehe Abschnitt 5.2.4.2).

### 5.4.2.1 Charakterisierung der Studien zum Primärstaging

4 Studien machen Angaben zum Lymphknotenstaging: Die Studien **Bares 1994** und **Nishiyama 2005** berichten Ergebnisse der PET, wobei als Referenzstandard Histologie oder Nachbeobachtung infrage kamen und keine Vergleichsverfahren beurteilt wurden. Die Studie von Bares et al. war explizit prospektiv, zur Konsekutivität und zur Verblindung der Befunder wurden jedoch keine Angaben gemacht. Nishiyama et al. bewerteten die Bilder ohne Kenntnis der klinischen Information, aber unter Zuhilfenahme der CT- und MRT-Bildgebung und verwendeten die PET auch als Verlaufsbildgebung im Rahmen des Referenzstandards. Der eingesetzte SUV-Trennwert war retrospektiv festgelegt. **Kysučan 2009** ermittelte explizit prospektiv die diagnostische Güte der PET/CT ebenfalls ohne Vergleiche mit anderen Tests, wobei der Referenzstandard für alle Patienten der histopathologische Befund nach radikaler Operation war. Die Befundung erfolgte verblindet. Ebenfalls bei Patienten, die zu einer radikalen Operation vorgesehen waren und demnach alle eine histopathologische Verifikation hatten, betrachtete **Imai 2010** die diagnostische Güte der PET im Vergleich zur CT und MRT mit der Frage nach paraaortalen Lymphknotenmetastasen. Den befundenden Ärzten standen die vorausgegangene Bildgebung und die klinische Information zur Verfügung. Eine Aussage zur Prospektivität der Studie wurde nicht gemacht. Durch die Wahl des ausschließlich histologischen Referenzstandards beziehen sich die Ergebnisse beider Studien auf ein Kollektiv von radikal inklusive paraaortaler Lymphknotendissektion operierten Patienten, was die Übertragbarkeit entsprechend einschränkt.

Die Erkennung von Lebermetastasen wurde von **Bares 1994** und **Nishiyama 2005** jeweils für die PET ohne Vergleiche und von **Ruf 2006** für die PET im Vergleich mit der MRT untersucht. Ruf et. al. machten keine Angaben zur Prospektivität ihrer Studie und zur Verblindung.

Schließlich werteten 3 Studien die diagnostische Güte der PET/CT bei der Detektion von Fernmetastasen aus und zwar im Vergleich zum konventionellen Staging mittels CT, Endosonografie und diagnostischer Laparoskopie (**Heinrich 2005**, explizit prospektiv), im Vergleich zum konventionellen Staging mittels CT, selektiver Abdomensonografie (bei 4 Patienten), Endosonografie (bei einem Patienten) oder MRT (bei 2 Patienten) (**Barber 2011**, explizit prospektiv) und ohne Vergleich mit anderen Verfahren (**Kysučan 2009**). Während bei

Kysučan et al. die Befundung verblindet erfolgte, waren die Ergebnisse vorangegangener Bildgebung bei Barber et al. bekannt. Heinrich et al. machten hierzu keine Angaben.

#### 5.4.2.2 Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte beim Primärstaging

Die Studienergebnisse gliedern sich in verschiedene Unterfragestellungen auf und beinhalten zudem auch verschiedene Index- bzw. Vergleichstests. Ferner sind die Punktschätzer der diagnostischen Güteparameter aufgrund kleiner Studienpopulationen bzw. geringer Prävalenzen von einer so geringen Präzision, dass auf eine grafisch zusammenfassende Darstellung in Forest Plots verzichtet wurde. Die Datenlage war zusätzlich durch hohes Verzerrungspotenzial bei allen Studien und wenige direkte Vergleiche mit anderen Verfahren limitiert. Auf dieser Basis ließen sich keine belastbaren Gesamtaussagen über eine unterschiedliche diagnostische Güte der PET oder PET/CT beim Primärstaging im Vergleich zu konventionellen Verfahren treffen. Die strukturierten Daten zu Indikation, Testverfahren, Referenztests und Vierfeldertafeln sind in der alphabetisch nach Studienautoren geordneten Tabelle 25 in Anhang H enthalten. Im Einzelnen waren folgende Ergebnisse zu extrahieren:

##### Lymphknotenmetastasen

In der Studie von **Bares 1994** erreichte die PET bei 23 Patienten mit Pankreas- und 3 Patienten mit Gallengangkarzinom, die gemeinsam ausgewertet wurden, eine Sensitivität [95 %-KI] von 75,0 % [47,6; 92,7] und eine Spezifität von 80,0 % [44,4; 97,5]. Die Prävalenz von LK-Metastasen betrug 16/26 (61,5 %).

Demgegenüber erzielte die PET bei **Nishiyama 2005** unter 55 Patienten mit maligner Pankreasdiagnose und 1 Stunde Anreicherungsphase eine Sensitivität [95 %-KI] von 70,0 % [45,7; 88,1] und eine Spezifität von 97,1 % [85,1; 99,9]. Korrespondierende Werte für eine 2-stündige Anreicherungszeit betragen 75,0 % [50,9; 91,3] bzw. 100 % [90,0; 100]. Die Prävalenz von LK-Metastasen betrug hier lediglich 20/55 (36,4 %).

**Kysučan 2009** ermittelte anhand der 51 radikal operierten Patienten (von insgesamt 153 mit Malignom) für die PET/CT eine Sensitivität [95 %-KI] von 51,9 % [31,9; 71,3] und eine Spezifität von 58,3 % [36,6; 77,9]. Die Prävalenz von pathologisch nachgewiesenen LK-Metastasen betrug hier 27/51 (52,9 %).

Als einzige vergleichende Studie betrachtete **Imai 2010** ebenfalls nur Patienten mit radikaler Operation und folglich histologischem Referenzstandard anhand von 71 von insgesamt 119 Malignompatienten. PET, CT und MRT erkannten jeweils keinen der insgesamt 6 Patienten (Prävalenz 8,5 %) mit nachgewiesenen LK-Metastasen (95 %-KI der Sensitivität für PET, CT und MRT jeweils [0; 45,9]). Die Spezifität [95 %-KI] betrug für die PET 98,5 % [91,7; 100], für die CT 80,0 % [68,2; 88,9] und für die MRT 96,9 % [89,3; 99,6].

##### Lebermetastasen

In der Studie von **Bares 1994** erreichte die PET bei 23 Patienten mit Pankreas- und 3 Patienten mit Gallengangkarzinom, die gemeinsam ausgewertet wurden, eine Sensitivität

[95 %-KI] von 57,1 % [18,4; 90,1] und eine Spezifität von 94,7 % [74,0; 99,9]. Die Prävalenz von Lebermetastasen betrug 7/26 (26,9 %).

Bei **Nishiyama 2005** erzielte die PET unter 55 Patienten mit maligner Pankreasdiagnose nach 1 Stunde Anreicherungsphase eine Sensitivität [95 %-KI] von 61,1 % [35,7; 82,7] und eine Spezifität von 100 % [90,5; 100]. Korrespondierende Werte für ein 2-stündiges Anreicherungsintervall betragen 72,2 % [46,5; 90,3] bzw. 100 % [90,5; 100]. Die Prävalenz von Lebermetastasen betrug hier 18/55 (32,7 %).

Einen direkten Vergleich von PET- und MRT-Ergebnissen zur Lebermetastasendetektion lieferte die Studie von **Ruf 2006**. Hier wurden i. S. eines VOPT-Designs („verification of only positive testers“) jedoch nur 9 von 32 Patienten ausgewertet, die einen verdächtigen Befund in mindestens einem der beiden Verfahren hatten. Hieraus lässt sich keine Sensitivität und Spezifität für die einzelnen Verfahren konstruieren. Von 9 Patienten mit Positiv-Befunden hatten 7 verifizierbare Lebermetastasen und 2 keine Metastasen. Die PET lieferte 3 Richtig-Positive, 1 Falsch-Positiven und 4 Falsch-Negative, die MRT 5 Richtig-Positive, 2 Falsch-Positive und 2 Falsch-Negative. Angesichts der geringen Patientenzahl wurde im Rahmen des vorliegenden Berichts darauf verzichtet, hieraus Größen wie die Detektionswahrscheinlichkeit oder den positiv prädiktiven Wert zu errechnen und miteinander zu vergleichen.

### **Fernmetastasen**

Zur Detektion von Fernmetastasen, d. h. aller Metastasen (inkl. Lebermetastasen), die nicht zu den lokoregionären Lymphknotenmetastasen zählen, fanden sich darüber hinaus Daten bei **Heinrich 2005**. Bei 46 Patienten mit Malignom hatten 16 Fernmetastasen (Prävalenz 34,8 %). Die PET/CT erreichte eine Sensitivität [95 %-KI] von 81,3 % [54,4; 96,0] und eine Spezifität von 100 % [88,4; 100], die Verfahren des konventionellen Stagings zusammen eine Sensitivität von 56,3 % [29,9; 80,2] und eine Spezifität von 96,7 % [82,8; 99,9]. Die Autoren stellten für diesen Vergleich mittels McNemar-Test jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied fest ( $p = 0,22$  beim Vergleich Standardstaging vs. PET/CT und  $p = 0,06$  beim Vergleich Standardstaging vs. Standardstaging gefolgt von PET/CT im Sinne einer „Add-on“-Anwendung).

**Kysučan 2009** ermittelten für die PET/CT anhand von 153 Malignompatienten eine Sensitivität [95 %-KI] von 82,8 % [71,3; 91,1] und eine Spezifität von 97,8 % [92,1; 99,7]. Die Prävalenz von Fernmetastasen betrug 64/153 (41,8 %).

**Barber 2011** enthält Daten zum Fernmetastasenstaging für die 15 Patienten mit Malignom, aus denen sich zwar keine Vierfeldertafel ableiten ließ, jedoch eine Auswertung im Sinne eines Diskordanzdesigns möglich war. Das bedeutet, dass nur die zwischen PET und konventionellem Staging diskrepanten Ergebnisse mit einem Referenztest untersucht und betrachtet wurden. PET und konventionelles Staging lieferten in 10 von 15 Fällen übereinstimmende Ergebnisse (9 mit M0-Status, 1 mit M1-Status). In 4 Fällen wurde mit der

PET „M1“ diagnostiziert, während das konventionelle Staging „M0“ diagnostizierte. In 3 dieser Fälle war das Ergebnis der PET korrekt, bei einem lag kein Referenztest vor. Bei einem Patienten wurde mit der PET „M0“ diagnostiziert, während mit dem konventionellen Staging „M1“ diagnostiziert wurde. In diesem Fall war das Ergebnis des konventionellen Stagings korrekt. Eine inferenzstatistische Untersuchung war in der Publikation nicht angegeben und wurde im Rahmen der Berichterstellung aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht durchgeführt.

### 5.4.3 Teilziel 2c: Diagnostische Güte der PET oder PET/CT bei der Rezidivdiagnose

Diese Fragestellung wurde komplett anhand von den in der Ergänzungsrecherche identifizierten Primärstudien bearbeitet, da bereits im Rahmen der Informationsbeschaffung festgestellt wurde, dass entsprechende Daten in den Evidenzsynthesen zum Teil unvollständig waren (siehe Abschnitt 5.1.1). Nur 3 Studien lieferten Ergebnisse zur diagnostischen Güte bei der Rezidiverkennung. Systematisch erfasste Studiencharakteristika sind Tabelle 19, Tabelle 20 und Tabelle 21 im Anhang F zu entnehmen. Allen Studien wurde ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert (siehe Abschnitt 5.2.4.2).

#### 5.4.3.1 Charakterisierung der Studien zur Rezidivdiagnose

**Casneuf 2007** untersuchte an einer sehr kleinen Stichprobe von 12 Patienten den additiven Stellenwert der PET/CT gegenüber der alleinigen PET bzw. der CT beim „Screening“ auf Rezidive bzw. „Krankheitsprogression“ (nicht-lokale Rezidive wurden hierbei von den Studienautoren offenbar als Krankheitsprogression bezeichnet). Es bleibt unklar, inwiefern ein klinisch oder bildgebend begründeter Verdacht Einschlusskriterium war, wobei sich in der Diskussion der Hinweis findet, dass manche Patienten aufgrund von unklaren Befunden der konventionellen Bildgebung zugewiesen wurden. Außerdem fehlen Angaben zum primären Krankheitsstadium, der initialen oder laufenden Therapie und zum zeitlichen Abstand der Erstdiagnose bzw. -behandlung. Außerdem entspricht das im Rahmen der PET/CT verwendete CT-Protokoll mit nur venöser Kontrastmittelphase und seitlicher Armlagerung nicht dem Standard einer diagnostischen CT, weshalb die Autoren selbst eine potenzielle Unterschätzung dieses Komparators vermuten.

In der Studie **Kitajima 2010** wurden 45 Patienten nach operativer Therapie mit Verdacht auf ein Rezidiv (lokal, lokoregionär oder Metastasen), basierend auf Tumormarkeranstieg (CA 19-9) und / oder auffälliger MRT- und / oder CT-Bildgebung und / oder körperlicher Untersuchung ausgewertet. Vorausgegangen waren entweder alleinige Operation (n = 14), OP + Chemotherapie (n = 28) oder OP + Radiochemotherapie (n = 3), und das Zeitintervall der PET/CT zur vorangegangenen Therapie betrug im Mittel 9 Monate (Spanne 4 bis 20 Monate). Die verwendete PET/CT wurde sowohl mit einer Low-dose-nativ-CT als auch mit einer Full-dose 3-Phasen-Kontrastmittel-CT durchgeführt, die jeweils auch als separate Vergleichstests ausgewertet wurden. Die Befunder waren sowohl gegenüber den jeweils anderen Bildbefunden als auch gegenüber der klinischen Information verblindet.

**Ruf 2005** verglich die diagnostische Güte der PET mit dem Komparator „CT oder MRT/MRCP“ (14 Pat. erhielten eine CT, 17 Pat. eine MRT/MRCP) an 31 Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Rezidiv (z. B. Schmerzsymptomatik, Gewichtsverlust; n = 10) oder Tumormarkeranstieg (CA 19-9) (n = 21) im Mittel 12 Monate (Spanne 1 bis 67 Monate) nach initialer Pankreatikoduodenektomie (nach Whipple oder pyloruserhaltend). Die CT wurde nach einem 3-phasigen Kontrastmittelprotokoll durchgeführt. Die Befunder waren verblindet, es wird jedoch nicht klar, inwieweit sich dies nur auf andere Bildbefunde oder auch auf die klinischen Informationen bezog.

### 5.4.3.2 Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte bei der Rezidivdiagnose

Da sich die Studienergebnisse auf verschiedenartige bzw. unzureichend definierte Patientenkollektive beziehen, die verwendeten Protokolle von Index- bzw. Vergleichstests differierten und die Punktschätzer der diagnostischen Güteparameter aufgrund kleiner Studienpopulationen von geringer Präzision sind, wurde auf eine grafisch zusammenfassende Darstellung in Forest Plots verzichtet. Es liegen lediglich 3 Studien mit hohem Verzerrungspotenzial vor. Eine der Studien basiert auf nur 12 Patienten, auch die beiden anderen Studien sind nur mäßig größer und ergeben zum Teil sehr weite Konfidenzintervalle. Eine belastbare zusammenfassende Gesamtaussage zur diagnostischen Güte der PET in der Rezidiverkennung ist aus den drei Studien nicht ableitbar. Die strukturierten Daten zu Indikation, Testverfahren, Referenztests und Vierfeldertafeln sind in der alphabetisch nach Studienautoren geordneten Tabelle 25 in Anhang H zu entnehmen. Im Einzelnen wurden folgende Ergebnisse berichtet:

Bei **Casneuf 2007** schnitten alle 3 Modalitäten (PET, CT, PET/CT) mit einer Sensitivität [95 %-KI] von 90 % [55,5; 99,7] ab, und es ergab sich eine sehr unpräzise Schätzung für die Spezifität mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 15,8 bis 100 %. Von den 12 ausgewerteten Patienten hatten 10 ein Rezidiv (Prävalenz 83,3 %).

**Kitajima 2010** ermittelten bei einer Prävalenz von 53 % für die PET/CT ohne Kontrastmittel eine Sensitivität [95 %-KI] von 83,3 % [62,6; 95,3] und eine Spezifität von 90,5 % [69,6; 98,8], für die PET/CT mit Kontrastmittel eine Sensitivität von 91,7 % [73,0; 99,0] und eine Spezifität von 95,2 % [76,2; 99,9]. Für die CT wurde eine Sensitivität von 66,7 % [44,7; 84,4] und eine Spezifität von 85,7 % [63,7; 97,0] angegeben. Laut Autoren ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Cochrane-Q-Test) zwischen CT, PET/CT mit KM und PET/CT ohne KM bei der Sensitivität und Accuracy, nicht jedoch bei der Spezifität. Im nachgelagerten paarweisen McNemar-Test stellten sie einen signifikanten Unterschied in der Sensitivität und Accuracy zwischen CT und PET/CT (mit oder ohne KM) fest.

In der Studie **Ruf 2005** werden separat Ergebnisse zu Lokalrezidiven, Leberrezidiven, sonstigen Rezidiven und Fernmetastasenrezidiven berichtet. Bei den Lokalrezidiven erreichte die PET eine höhere Sensitivität [95 %-KI] von 88 % [68,8; 97,5] als „CT oder MRT/MRCP“ mit 36 % [18,0; 57,5]. Die Spezifitäten waren jeweils gleich mit 100 % [54,1; 100]. Die Ergebnisse zu Leber-, sonstigen abdominellen und Fernrezidiven haben aufgrund sehr geringer Prävalenzen und entsprechend weiter Konfidenzintervalle nur geringe Aussagekraft (siehe Tabelle 25 in Anhang H). Die Autoren haben keine inferenzstatistische Auswertung berichtet.

#### 5.4.4 Teilziel 2d: Prognostische Güte der PET oder PET/CT (indikationsübergreifend)

Die 5 Studien, die Ergebnisse zu prognostischen Aussagen entsprechend den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts lieferten, untersuchten den Zusammenhang zwischen einzelnen SUV-Parametern ( $SUV_{mean}$ ,  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{1h}$ ,  $SUV_{2h}$ ) oder daraus abgeleiteten Größen (Retentionsindex, SUV-Differenz) und einer Outcome-Variable. Die Parameter bezogen sich in 3 Studien auf eine Messung vor Primärtherapie, in einer Studie war der Zeitpunkt unklar und in der verbleibenden Studie wurde das metabolische Ansprechen unter Radiochemotherapie abgebildet. Dabei unterschied sich das Patientenspektrum allerdings in den Studien in Bezug auf die Krankheitsstadien und die erfolgten Therapien (kurative oder palliative Operation, palliative Chemotherapie, Radiochemotherapie). Systematisch erfasste Studiencharakteristika sind den Tabelle 22, Tabelle 23 und Tabelle 24 in Anhang G zu entnehmen. Alle Studien wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet (siehe Abschnitt 5.2.4.3).

##### 5.4.4.1 Charakterisierung der Studien zur prognostischen Güte

**Lyschik 2005** hat ausgehend von PET-Aufnahmen nach 1 und 2 Stunden Anreicherungszeit an 65 konsekutiven Patienten mit primärem Pankreaskrebs der Stadien I bis IV und nach operativer oder konservativer Therapie den Zusammenhang der Parameter SUV nach 1 Stunde, SUV nach 2 Stunden sowie Retentionsindex  $RI = (SUV_1 - SUV_2) / SUV_1$  mit der Überlebenszeit der Patienten untersucht. Im ersten Schritt wurden die Größen neben 10 weiteren klinischen Faktoren einfaktoriell geprüft. Dabei kamen als Trennwerte für die SUV-Werte die aus den gemessenen Daten bestimmten Medianwerte und für den Retentionsindex ein ergebnisoptimierter Wert (10 %) zur Anwendung. Im multifaktoriellen Modell wurden der  $SUV_1$ -Wert sowie der Retentionsindex analysiert. Eine Adjustierung erfolgte für Alter, Geschlecht, Tumorgröße und -lokalisierung, TNM-Stadium, Behandlung (Tumorresektion, IORT, externe Radiotherapie, Chemotherapie) sowie Tumormarker (CEA).

In der Studie **Nakata 2001** wurden Patienten mit primärem duktalem Adenokarzinom des Pankreas der Stadien I bis IV nach kurativ oder palliativ intendierter Operation bzw. ohne operative Therapie nachbeobachtet. Eine Angabe zur Prospektivität wurde nicht gemacht. Die Autoren analysierten den Zusammenhang des präoperativen  $SUV_{mean}$ -Wertes mit dem Überleben. Dabei wurde die Stichprobe in Patienten mit resektablen und nicht resektablen Tumoren geteilt. Als Trennwert für den Faktor  $SUV_{mean}$  diente der retrospektiv aus den gemessenen Daten bestimmte mediane  $SUV_{mean}$  (3,0). Für die Gruppe der Patienten mit nicht resektablen Tumoren wurde eine multifaktorielle Prüfung adjustiert nach TNM-Stadium und Behandlung (OP, Gastrojejunostomie, Choledochojejunostomie, IORT, Radiotherapie, Chemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil) durchgeführt.

Bei **Okamoto 2011** wurde der Zusammenhang des präoperativen  $SUV_{max}$ -Wertes mit dem Auftreten eines Rezidivs binnen 6 Monaten nach Operation untersucht. Es wurde keine Angabe zur Prospektivität oder zur Konsekutivität des Patienteneinschlusses gemacht. Alle Patienten hatten ein duktales Pankreaskarzinom und waren für eine radikale Operation

vorgesehen. 42 von insgesamt 56 Patienten erhielten auch eine adjuvante Chemotherapie. Der Faktor  $SUV_{max}$  wurde durch den Median (5,5) dichotomisiert. Welche der 13 weiteren Faktoren auch im multivariaten Modell analysiert wurden, war nicht beschrieben.

**Topkan 2011** untersuchte an 32 Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem aber nicht fernmetastasiertem Pankreaskarzinom den Zusammenhang des metabolischen Ansprechens 12 Wochen nach Radiochemotherapie mit dem Gesamtüberleben, progressionsfreien Überleben und lokoregionär progressionsfreien Überleben. Auch hierbei wurde der Faktor  $SUV_{max}$ -Differenz (vor und nach Therapie) durch den Median (63,7 %) dichotomisiert. Es wurden Alter, Geschlecht, ECOG-Status, N-Status, Hämoglobin, Tumormarker CA 19-9 und CEA, Gewichtsverlust und Tumorlokalisation berücksichtigt, wobei unklar blieb, welche Faktoren ausgewählt und welche im finalen Modell enthalten waren. Die unterschiedliche Anzahl an Chemotherapiezyklen wird nicht weiter erläutert und war nicht Bestandteil der Adjustierung. Das lange Zeitintervall von 12 Wochen nach Therapie war laut Autoren nicht medizinischen Überlegungen, sondern Aspekten der Kostenerstattung geschuldet.

**Zimny 2000** untersuchte an 52 Patienten mit Pankreaskarzinom der Stadien II bis IV den Zusammenhang des  $SUV_{mean}$  mit dem Überleben. Die Mehrheit der Patienten befand sich im Stadium IV ( $n = 32$ ), es wurden aber keine Einschlusskriterien berichtet. Eine Angabe zur Prospektivität fehlte ebenso. Der zeitliche Einsatz der PET in Bezug auf die Krankheitsgeschichte blieb ebenso unklar. Die Mehrzahl der Patienten hatten eine palliative Operation ( $n = 28$ ), nur 7 Patienten erhielten eine Radiotherapie und ein Patient eine Chemotherapie. Der Faktor  $SUV_{mean}$  wurde durch den Median der gemessenen  $SUV_{mean}$ -Werte (6,1) dichotomisiert. Die multifaktorielle Analyse war adjustiert nach  $SUV$ , UICC-Stadien und Tumormarker (CA 19-9).

#### 5.4.4.2 Ergebnisse der Studien zur prognostischen Güte

In Anhang I (Tabelle 26) sind die in den 5 Studien auf ihre prognostische Bedeutung untersuchten PET-basierten Faktoren mit Ergebnissen der einfaktoriellen und multifaktoriellen Analyse tabellarisch dargestellt. Die vorliegenden Studien sind alle potenziell hoch verzerrt. Insbesondere aufgrund der daten- bzw. ergebnisgesteuert gewählten Trennwerte haben alle Ergebnisse explorativen Charakter. Aus diesen Gründen lassen die Daten für die untersuchten Faktoren keine belastbare Gesamtaussage zu. Im Folgenden wird nur auf die Ergebnisse der multifaktoriellen Analysen eingegangen, da zur Untersuchung eines klinisch prognostischen Faktors die Berücksichtigung möglicher Störgrößen zu fordern ist.

In der Studie **Lyschik 2005** wurde multifaktoriell (Cox-Regression) für den datengesteuert in Form des geometrischen Mittels des  $SUV$ -Wertes im Kollektiv gewählten Trennwert für die Größen  $SUV_1$  (1 Stunde Anreicherung) bzw.  $SUV_2$  (2 Stunden Anreicherung) kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben gefunden. Einen statistisch signifikanten Einfluss zeigte der Retentionsindex ( $p < 0,01$ ) im Sinne eines längeren Überlebens bei einem Retentionsindex  $< 10\%$ , wobei hier der Trennwert ergebnisgesteuert optimiert wurde.

**Nakata 2001** fand für den datengesteuert gewählten  $SUV_{\text{mean}}$ -Trennwert von 3,0 (Median der gemessenen  $SUV_{\text{mean}}$ -Werte) nach multifaktorieller Analyse (Cox Regression) einen positiven Einfluss bei  $SUV_{\text{mean}}$ -Werten  $< 3,0$  auf das Gesamtüberleben (HR 4,91; 95 %-KI [1,19; 20,18]) in der Gruppe der inoperablen Patienten. Adjustiert wurde für die zwei o. g. Faktoren. Für die Patienten mit operablen Tumoren erfolgte keine multifaktorielle Analyse. Inwiefern die Betrachtung der beiden Subgruppen a priori geplant war, ist der Publikation nicht zu entnehmen.

**Okamoto 2011** ermittelte für den Faktor  $SUV_{\text{max}}$  mit dem datengesteuert als Median der im Kollektiv gemessenen Werte gewählten Trennwert 5,5 in multifaktorieller Analyse (Logistische Regression) einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Rezidivrate innerhalb der ersten 6 Monate nach Operation, und zwar im Sinne höherer Rezidivraten in der Gruppe mit  $SUV > 5,5$ . Welche von den untersuchten sonstigen Faktoren in das Modell eingeflossen sind ging aus der Arbeit jedoch nicht hervor. Daher ist eine Aussage zur Adäquatheit der Adjustierung zusätzlich erschwert. Das angegebene Odds Ratio [95 %-KI] für den Faktor  $SUV_{\text{max}} > 3,0$  betrug 4,31 [1,34; 13,82].

Die Studie **Topkan 2011** hat den Einfluss des Faktors  $SUV_{\text{max}}$ -Differenz aus Werten vor und nach Radiochemotherapie auf die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und lokoregionär progressionsfreies Überleben multifaktoriell (Cox Regression) untersucht und für alle 3 Endpunkte einen statistisch signifikanten Zusammenhang festgestellt ( $p$ -Werte 0,007 bzw. 0,008 bzw. 0,018). Patienten mit größerer  $SUV$ -Abnahme hatten durchschnittlich längere Überlebenszeiten. Dabei war jedoch unklar, welche der Faktoren im finalen Modell enthalten waren, was die Beurteilung der Adäquatheit der Adjustierung zusätzlich erschwert. Der Trennwert für die  $SUV_{\text{max}}$ -Differenz wurde datengesteuert als Median der beobachteten Werte gewählt.

**Zimny 2000** zeigte in ihrem Kollektiv adjustiert nach  $SUV$ , UICC-Stadien und Tumormarker CA 19-9 mittels Cox-Regression einen statistisch signifikanten Zusammenhang des  $SUV_{\text{mean}}$  mit dem Gesamtüberleben ( $p = 0,023$ ) und zwar im Sinne längeren Überlebens bei  $SUV$ -Werten unterhalb des Trennwerts von 6,1. Dieser war datengesteuert als Median der gemessenen Werte gewählt.

### **5.4.5 Managementänderungen (indikationsübergreifend)**

Angaben zu Managementänderungen wurden sowohl anhand der Evidenzsynthesen (basierend auf 4 Studien) als auch in Studien aus der Ergänzungsrecherche (6 Studien) identifiziert, wobei 1 Studie (Heinrich 2005) sowohl über die Evidenzsynthesen als auch im Rahmen der Ergänzungsrecherche identifiziert wurde. Der Anteil von Patienten mit PET-bedingten Änderungen wurde dabei pauschal mit Werten von 7 bis 40 % angegeben, eine Umstellung des grundsätzlichen Therapiekonzepts (überwiegend von kurativ zu palliativ) wurde je nach Studie für 5, 10, 12, 13 bzw. 22 % der Fälle sowie vermiedene Operationen in 5, 8, 10, 16 bzw. 20 % postuliert. Allein durch die PET identifizierte Metastasen wurden in unterschiedlichen Studien mit 7, 8, 14, 15, 18 bzw. 20 % der Fälle ausgewiesen. Die Fallzahlen der Studien bewegten sich zwischen 15 und 153 Patienten. Vor dem Hintergrund des hohen Verzerrungspotenzials der Studien und da die Angaben zum Teil nur hypothetischer Natur und nicht immer anhand konkreter Managementkategorien nachvollziehbar waren, sind die Ergebnisse mit einer großen Unsicherheit behaftet. Nachfolgend werden die Ergebnisse der insgesamt 9 Studien im Einzelnen dargestellt (auf die Studie Heinrich 2005 wird im Abschnitt 5.4.5.2 eingegangen).

#### **5.4.5.1 Managementänderungen anhand der Evidenzsynthesen**

**AHRQ 2008** berichtet über Managementänderungen aus insgesamt 5 Studien (Bang 2006, Heinrich 2005, Nishiyama 2005b [154], Ruf 2006 und Sperti 2007 [155]). Sperti 2007 erfüllte nicht die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts, da nur Patienten mit Verdacht auf eine intraduktale papilläre muszinöse Neoplasie (IPMN) eingeschlossen waren. Zu Bang 2006 wurde ein PET-bedingter Wechsel des Behandlungsmanagements durch geänderten Resektionsstatus bei 20 der 93 Patienten festgehalten (22 %), der in 17 Fällen (18 %) auf der zusätzlichen Identifikation von Metastasen beruhte und eine Vermeidung einer geplanten Operation bedeutet hätte. Bei den verbliebenen 3 Patienten (3 %) sei ein Down-Staging von zuvor als irresektabel eingeschätzten Stadien hin zu einem „behandelbaren“ Stadium erfolgt. Die aus Nishiyama 2005b zitierten Managementänderungen sollen hier erwähnt werden, da die Studie zwar im Rahmen der Ergänzungsrecherche wegen einer Überschneidung des Patientenkollektivs mit Nishiyama 2005a [121] nicht eingeschlossen wurde, letztere aber keine Managementänderungen beschrieben hatte. Demzufolge hätten 5 / 42 Patienten (12 %) eine Therapieumstellung erfahren, 3 (7 %) von kurativer auf palliative Intention und 2 (5 %) von einem palliativen auf ein kuratives Konzept. Bei Ruf 2006 habe die durch die PET-MRT-Bildfusion verbesserte topografische Zuordnung von Befunden das Management in 1 / 32 Patienten (3 %) in dem Sinne geändert, dass eine Resektion mit kurativer Intention durchgeführt wurde. Die Autoren hätten die niedrige Rate an Änderungen aber auf die geringe Patientenzahl und mehrheitlich fortgeschrittenen und damit von vornherein irresektablen Stadien zurückgeführt. Die Studie Heinrich 2005 wurde im Rahmen der Ergänzungsrecherche identifiziert und ausgewertet, sodass die Daten im folgenden Abschnitt dargestellt werden.

Die Daten aus Bang 2006 bezogen sich auf Ergebnisse, die im Rahmen der Ergänzungsrecherche zur Indikation Primärstaging ebenfalls geprüft wurden. Hierbei blieb unklar, wie die diagnostische Strategie definiert war, d. h. wie die „post-PET“-Diagnose gebildet wurde

(„made with 18FDG -PET and subsequent studies“). Ob die zunächst verblindet erhobene PET-Diagnose lediglich mit vorausgegangener und zusätzlich veranlasster Bildgebung zu einer abschließenden Diagnose kombiniert wurde oder ob die Diagnose „post-PET“ das Resultat einer Verifikation mit dem Referenzstandard war, wurde nicht beschrieben. Zusätzlich waren keine Vierfeldertafel und insbesondere keine Angaben zu falsch-positiven PET-Befunden ableitbar. Daher sind auch die vor diesem Kontext berichteten Managementänderungen nur bedingt interpretierbar.

Die beiden anderen Evidenzsynthesen beinhalteten keine Daten zu Managementänderungen.

#### **5.4.5.2 Managementänderungen anhand der Studien aus der Ergänzungsrecherche**

Aus den zu den Fragestellungen der Teilziele 2a-c im Rahmen der Ergänzungsrecherche eingeschlossenen Studien wurden Daten zur Änderung des Patientenmanagements extrahiert. Dabei sollten die von den Autoren genannten Fälle bezüglich der Art der vollzogenen Managementänderungen nachvollziehbar sein. Es wurde unterschieden in tatsächlich vollzogene und nur hypothetisch geäußerte Änderungen. Im Anhang J (Tabelle 27) sind diese anhand von drei Kategorien tabellarisch erfasst.

In der Studie **Barber 2011** wurden hypothetische Managementänderungen bei 6 von 15 Patienten (40 %) angegeben. **Farma 2008** wies 3 (5 %) konkret nachvollziehbare Managementänderungen aus. In **Heinrich 2005** wurden Managementänderungen für 15 / 46 Fälle (33 %) postuliert, wobei im Vergleich dazu bereits das konventionelle Staging Änderungen bei 9 / 46 Patienten (20 %) ergab. Aus diesen Gesamtzahlen ließ sich also nicht ohne Weiteres eine Differenz im Sinne von Fällen mit zusätzlichen Managementänderungen durch die PET/CT ableiten. Auch die von **Kauhanen 2009** genannten hypothetischen Summen von 10 bzw. 11 von 38 Patienten (26 bzw. 29 %) mit Behandlungsänderungen im Vergleich zu den Konsequenzen aus der MRT- bzw. CT-Bildgebung waren nicht in dieser Weise interpretierbar. Konkret waren 2 tatsächlich vermiedene und 6 hypothetisch vermeidbare Operationen erfassbar. Die Angaben bei **Kysučan 2009** zur Gesamtzahl der Managementänderungen erschienen bezüglich der Fälle mit Ausschluss eines Malignoms widersprüchlich im Verhältnis zu den Ergebnissen der diagnostischen Güte. Einerseits wurde der PET-basierte Ausschluss eines Malignoms bei 42 Patienten postuliert, die diagnostischen Ergebnisse der PET waren aber nur in 38 Fällen als richtig-negativ und demgegenüber in 12 Fällen als falsch-negativ beschrieben. Bei 15 / 153 Patienten (10 %) konnten nach Angaben der Autoren Operationen vermieden werden. Die Studie **Ruf 2006** wurde bereits im Kontext der Evidenzsynthesen erwähnt. Sie adressierte zwar Managementänderungen, bezog diese jedoch nur auf den Vergleich durch Hinzunahme einer fusionierten MRT zur PET und wird daher hier nicht weiter aufgeführt. Die aus der Studie **Schick 2008** extrahierbaren Zahlen sind ebenfalls gesondert zu betrachten, da sie sich auf den speziellen Vergleich der PET/CT mit abdominaler Sonografie, Endosonografie und ERCP beziehen und bei der PET/CT eine vollwertige kontrastverstärkte CT zum Einsatz kam. Dabei konnten 2 Fälle identifiziert werden, bei denen die PET/CT zusätzliche Befunde von Zweitmalignomen mit daraus resultierender therapeutischer Konsequenz erbrachte.

## **5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse**

### **Patientenrelevanter Nutzen**

Durch die systematische Recherche nach publizierter Literatur konnte für keine der im vorliegenden Bericht geprüften Indikationen eine vergleichende Interventionsstudie identifiziert werden, die eine Aussage zum patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen der PET bzw. PET/CT im Krankheitsbild des Pankreaskarzinoms ermöglicht hätte. Auch die Suche in Studienregistern lieferte keine Hinweise auf noch laufende vergleichende Studien.

### **Diagnostische Güte**

Es wird hier nur auf die Ergebnisse aus Studien mit direkten Vergleichen der PET oder PET/CT zu anderen diagnostischen Verfahren eingegangen, da das Ziel des Berichts eine Aussage zur möglichen Verbesserung der diagnostischen Güte ist.

#### **Diagnostische Güte bei der Primärdiagnose**

Die überwiegende Anzahl von Studien fand sich zum Vergleich der PET (n = 12) oder PET/CT (n = 5) mit einer konventionellen diagnostischen CT. In der bivariaten Meta-Analyse zu den 12 PET-Studien zeigte sich eine statistisch signifikant unterschiedliche Testgüte, wobei die 2-dimensionale grafische Darstellung eine höhere Testgüte der PET vermuten lässt. Inwieweit die Sensitivität und / oder die Spezifität hierzu beitragen, lässt sich daraus nicht verlässlich ablesen. Eine Meta-Analyse der 5 PET/CT-Studien lieferte keine präzisen Schätzer, sodass für diese Modalität keine separate Aussage getroffen werden kann. Hingegen kam eine gemeinsame Meta-Analyse von PET-Studien und PET/CT-Studien im Vergleich mit der CT zu demselben Ergebnis wie die der PET-Studien allein. Diese Ergebnisse beruhen allerdings auf Studien mit überwiegend hohem Verzerrungspotenzial.

Zur Frage der Heterogenität der bivariaten Ergebnisse und der Beeinflussung der Ergebnisse durch erklärende Faktoren (beispielsweise Gerätetyp oder Verzerrungspotenzial) konnten keine statistischen Aussagen gemacht werden.

Da eine Meta-Analyse zum Vergleich der PET vs. abdominellen US sowie zum Vergleich der PET bzw. PET/CT mit der EUS nicht sinnvoll möglich war, kann im vorliegenden Bericht keine Aussage dazu getroffen werden, ob sich die diagnostische Güte hierbei statistisch signifikant unterscheidet. Auch zu Vergleichen der PET oder PET/CT mit anderen Verfahren ließen sich auf der Basis weniger Studien mit geringen Patientenzahlen und hohem Verzerrungspotenzial keine belastbaren Aussagen treffen.

#### **Diagnostische Güte beim Primärstaging**

Die Datengrundlage in dieser Fragestellung ist deutlich kleiner als die zur Primärdiagnose. Es konnten einerseits nur 7 Studien identifiziert werden, andererseits teilen sich die Ergebnisse noch nach Kategorien der jeweils ausgewerteten Metastasenlokalisationen auf und schließlich enthalten nur 4 Studien Daten zu direkten Vergleichen.

**Lymphknotenmetastasen:** In der Beurteilung von Lymphknotenmetastasen konnte nur eine Studie mit direkten Vergleichen identifiziert werden, in der die PET, MRT und CT bei der Beurteilung der paraaortalen Lymphknoten jeweils keine der histologisch verifizierten Metastasen erkannten. Die Spezifitäten der PET und MRT waren dabei hoch bis sehr hoch, die der CT niedrig bis hoch bei insgesamt weiten Konfidenzintervallen. Auf Basis einer einzelnen potenziell hoch verzerrten Studie, in der einschränkend nur die radikal operierten und am histologischen Präparat verifizierten Patienten ausgewertet wurden, kann keine belastbare Aussage zum Stellenwert der PET beim Lymphknotenstaging abgeleitet werden.

**Lebermetastasen:** Von 3 Studien mit selektiven Daten zur Detektion von Lebermetastasen lieferte nur eine Daten zu einem direkten Vergleich von PET und MRT im Sinne eines VOPT-Designs („verification of only positive testers“). Die Auswertung beruht auf lediglich 9 Patienten mit Positivbefunden und bietet daher keine Grundlage für eine belastbare Aussage. Die Detektion von Lebermetastasen ist darüber hinaus auch in den Studien enthalten, die die diagnostische Güte bei der Erkennung von Fernmetastasen als Gesamtheit ausgewertet haben.

**Fernmetastasen:** Zum Fernmetastasenstaging lagen 3 weitere Studien vor, von denen 2 direkte Vergleiche beinhalteten. Eine davon lässt jedoch bei einem Diskordanzdesign und sehr geringer Fallzahl keine statistische Aussage zu. Die verbleibende Studie basiert auf 42 Patienten und fand keinen statistisch signifikanten Unterschied der Sensitivitäten zwischen der PET/CT und dem zusammengefassten Ergebnis des konventionellen Stagings mit CT, Endosonografie und Laparoskopie. Eine belastbare Gesamtaussage lässt sich daraus ebenfalls nicht ableiten.

### **Diagnostische Güte bei der Rezidivdiagnose**

Noch limitierter als beim Primärstaging ist die Datenlage für die Rezidiverkennung, wo nur insgesamt 3 kleine Studien mit unterschiedlichen Patientenkollektiven identifiziert werden konnten. Eine belastbare Gesamtaussage ist damit nicht möglich.

### **Prognostische Güte**

In insgesamt 5 Studien wurde der Einfluss von SUV-Parametern oder daraus abgeleiteten Größen auf Outcome-Variablen wie Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben oder Rezidivraten festgestellt. Allerdings wurden alle Trennwerte, mit denen die potenziell prognostischen Größen analysiert wurden, retrospektiv daten- oder gar ergebnisgesteuert gewählt, sodass alle Ergebnisse lediglich explorativen Charakter haben.

### **Einfluss auf das Patientenmanagement**

Die in den Bericht aufgenommenen Daten zum Einfluss der PET oder PET/CT auf das Patientenmanagement wurden lediglich jenen Studien entnommen, die zur Testgüte den Einschlusskriterien entsprechende Angaben machten oder wurden aus einer der drei Evidenzsynthesen extrahiert. Aufgrund hohen Verzerrungspotenzials und teils hypothetischer Angaben sind die Ergebnisse außerdem mit großer Unsicherheit behaftet.

Die Angaben zum Anteil aller Patienten mit PET-basierten Änderungen lagen im Bereich von 7 bis 40 %. Bei den Angaben zu konkreten Fällen mit zusätzlich identifizierten Metastasen, vermiedenen Operationen bzw. Umstellungen des Therapiekonzepts (Kuration vs. Palliation) rangierten die Werte zwischen 5 und 22 %.

## 6 Diskussion

### 6.1 Patientenrelevanter Nutzen

Da keine Studien zur Evaluation patientenrelevanter Endpunkte in Abhängigkeit des Einsatzes der PET oder PET/CT identifiziert wurden, kann an dieser Stelle zum Nutzen keine Aussage getroffen werden.

Die Frage, ob sich anhand der vorliegenden Daten zur diagnostischen Güte im Vergleich zu konventionellen Verfahren ein patientenrelevanter (Zusatz-)Nutzen ableiten lässt, kann nur diskutiert werden, wenn aus einer geänderten Diagnose oder aufgrund einer höheren diagnostischen Güte eines Testverfahrens eine als zwingende Konsequenz ableitbare Änderung des Managements resultiert, die wiederum unmittelbaren Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte hat.

In der konkreten Indikation Primärdiagnose könnte dies theoretisch die Vermeidung einer invasiven Biopsie durch einen sicheren bildgebenden Ausschluss eines Malignoms sein. Hierzu müsste der verwendete Test eine hundertprozentige Sensitivität besitzen oder einen vorab zu definierenden Schwellenwert an Sicherheit erreichen, damit das Risiko eines falsch negativen Ergebnisses gegen die Risiken einer invasiveren Methode (Biopsie oder gar einer Operation) gegenüber den Nachteilen durch ein Fortschreiten einer nicht erkannten Erkrankung abgewogen werden kann. Eine 100-prozentige Sensitivität bzw. ein entsprechend hoher negativ prädiktiver Wert ist aus den in den vorliegenden Studien mit direkten Vergleichen berichteten Sensitivitäten (Spanne von 71 % bis 100 %) und aus dem in der bivariaten Meta-Analyse ermittelten Konfidenzintervall für den geschätzten Erwartungswert der Sensitivität (88 % bis 95 %) jedoch nicht zu erwarten. Es ist also im konkreten Fall vielmehr von einer Situation auszugehen, bei der die o. g. Risikokabwägung individuell zu treffen wäre, für die aber aussagekräftige Studien auf der Basis einer definierten diagnostisch-therapeutischen Strategie wie sie im folgenden Abschnitt 6.2 noch näher ausgeführt wird, fehlen.

Von einem verlässlicheren Stagingergebnis wäre potenziell eine Optimierung des Therapiekonzepts zu erwarten. Insbesondere die Befundänderungen durch die PET, die eine geplante radikale Operation infrage stellen würden, sind gegebenenfalls auch unmittelbar mit einem patientenrelevanten Nutzen verbunden, wenn kein Zweifel daran besteht, dass die ohne PET geplante Therapie keinen positiven Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte haben wird und demgegenüber die Vermeidung der Operation keinen Schaden mit sich bringen könnte. In Anbetracht der Therapieleitlinien für das Pankreaskarzinom stellt die Identifikation okkultes Fernmetastasen bei ansonsten operablen Tumoren eine solche Situation dar. Die leitliniengerechte Therapie würde den Verzicht auf eine Operation und die Einleitung einer palliativen Chemotherapie bedeuten, da von einer Operation bei Nachweis von Fernmetastasen kein Überlebensvorteil erwartet wird. Die Unterlassung einer ausgedehnten Operation wäre dann als unmittelbar resultierender Vorteil für den Patienten anzunehmen. Konsequenterweise müsste an dieser Stelle jedoch hinterfragt werden, ob eine

Stadieneinteilung nach konventioneller Diagnostik eine andere prognostische Bedeutung hätte, als eine PET-basierte, d. h. ob die etablierte stadienadaptierte Therapieempfehlung ihre Gültigkeit in Bezug auf okkulte, jedoch von der PET erkannte Metastasen behielte. Eine Managementänderung für Patienten mit zusätzlich identifizierten Metastasen wäre jedoch für beide Fälle zu vermuten (Wechsel auf palliatives Konzept oder intensivierte Chemotherapie nach Operation oder in Einzelfällen auch Metastasenresektion), es sei denn, man würde davon ausgehen, dass auch im Falle einer okkulten Metastasierung die alleinige radikale Primärtumorresektion (unter Belassung der Metastase) die bessere Option sein könnte. Dies erscheint angesichts der ausgesprochen schlechten Prognose des Pankreaskarzinoms aber sehr unrealistisch.

Unter der Annahme, dass für jeden Patienten mit zusätzlich erkannter Fernmetastasierung ein prinzipieller Nutzen zu postulieren wäre, müsste diesem aber auch der potenzielle Schaden für diejenigen Fälle mit falsch positiven PET-Metastasenbefunden gegenüber gestellt werden, der aus einer invasiven Befundverifikation oder gar zu unrecht geänderter Therapie (Palliation statt Kuration) resultieren würde. Spätestens an dieser Stelle zeigt sich aber, dass eine weitere Diskussion dieser Nutzenableitung schwierig ist, da keine umfassenden und verlässlichen Daten zur diagnostischen Güte in dieser Indikation vorliegen um

- a) die Anzahl der zu erwartenden Patienten mit zusätzlich detektierten Metastasen und ansonsten resektablem Befund (Sensitivität im Vergleich zur konventionellen Diagnostik) und
- b) die Notwendigkeit zusätzlicher (invasiver) diagnostischer Maßnahmen zum Ausschluss falsch positiver PET-Befunde (positiv prädiktiver Wert, Spezifität) und den damit verbundenen potenziellen Schaden abschätzen zu können.

Die Informationen zu Punkt a) müssen vor allem im Hinblick auf die Exklusivität der inkurablen Befunde geprüft werden, da zusätzliche Metastasen auch häufig in Patienten detektiert werden, bei denen bereits andere Faktoren zur Irresektabilität führten. Eindrucksvoll illustriert dies eine retrospektive Auswertung von 103 konsekutiven Patienten, die präoperativ eine CT und eine PET erhielten. Darin fanden Izuishi et al. 2010 [156] insgesamt 26 Fälle mit jeweils nur einem inkurablen Befund, von denen aber keiner alleinig durch die PET detektiert wurde, während jedoch alleinig PET-detektierte Metastasenbefunde bei 22 Patienten zu verzeichnen waren. Welche Konsequenz Managementänderungen letztlich auf die patientenrelevanten Endpunkte (z. B. Rezidivraten, Mortalität und Lebensqualität) haben, kann zuverlässig nur in prospektiv geplanten vergleichenden Interventionsstudien ermittelt werden.

## 6.2 Diagnostische Güte

Die Interpretation der Ergebnisse erfolgt anhand der jeweiligen Indikationen. Übergeordnet sollen jedoch einige methodische Aspekte vorangestellt werden:

Bei der Evaluation eines diagnostischen Tests in der klinischen Anwendungssituation (Phase 3 nach Köbberling [70]) sollte möglichst im Vorfeld der Studie eine Vorstellung dazu existieren, welche Funktion und welche Position der Test in einer diagnostischen bzw. diagnostisch-therapeutischen Kette einnehmen kann [152]. In Abhängigkeit davon ist das Studiendesign so zu gestalten, dass aus den Ergebnissen eine für die Anwendungssituation verwertbare Aussage abgeleitet werden kann. Bei der Einordnung eines neuen Verfahrens in die bestehende Kette kann zwischen einer Vorselektion („Triage“), dem Ersatz eines bestehenden Tests („Replacement“) oder einem zusätzlichen Test („Add-on“) differenziert werden. Diese Einordnung hat dann Konsequenzen für das zu wählende Studiendesign. So ist im Hinblick auf einen „Replacement“-Test eine faire Vergleichssituation zu fordern, entweder durch Randomisierung der Testverfahren oder indem bei gepaarter Stichprobe (alle Patienten erhalten beide Tests) eine gegeneinander verblindete Testerhebung gewährleistet wird. Bei einem Add-on-Konzept entspricht hingegen die Kenntnis der vorangegangenen Befunde im Allgemeinen der Anwendungssituation und es muss eine diagnostische Strategie definiert sein. Hierzu zählen Kriterien, welche Patienten den Add-on-Test erhalten und wie die Ergebnisse des „Add-on“-Tests mit denen der vorangegangenen Verfahren zu einem resultierenden Ergebnis kombiniert werden.

Bei den im vorliegenden Bericht ausgewerteten Studien fehlt die explizite Definition einer solchen diagnostischen bzw. diagnostisch-therapeutischen Strategie und speziell einer der PET darin zgedachten Rolle. Bis auf wenige Ausnahmen wird jeweils die diagnostische Güte der PET mit einem oder mehreren Vergleichstests anhand der Ergebnisse für das Gesamtkollektiv verglichen. Die Befundung der PET erfolgte dabei größtenteils verblindet gegenüber der vorangegangenen Diagnostik. Damit wird eine Situation geschaffen, die formal als Design für einen „Replacement“-Test interpretiert werden könnte. Unter Berücksichtigung der beim Pankreaskarzinomverdacht etablierten Diagnostik ist jedoch von einem „Add-on“-Tests auszugehen, der in diesem Fall aber losgelöst von der diagnostischen Kette und den Kontextinformationen, die sinnvollerweise zur Verfügung stehen sollten, evaluiert wird (Level 2 nach Fryback und Thornbury [69]). Auf dieser Stufe können Erkenntnisse zur Entwicklung einer PET-basierten Diagnose- bzw. diagnostisch-therapeutischen Strategie generiert werden, beispielsweise die Frage, ob eine PET für alle Patienten oder nur für Subgruppen sinnvoll erscheint und wie das PET-Ergebnis mit dem der vorangegangenen Testergebnisse mit dem Ziel einer Verbesserung der diagnostischen Güte der Gesamtstrategie kombiniert werden könnte (Algorithmus zum Umgang mit diskrepanten Befunden). Hierbei sollten aber auch Informationen über alle im Rahmen der untersuchten neuen Strategie anfallenden Zusatzmaßnahmen (PET-getriggerte invasive und nicht invasive Zusatzdiagnostik) bekannt sein, um auch den potenziell entstehenden Schaden abschätzen zu können. Valide und übertragbare Informationen können dann jedoch erst aus der Evaluation einer vorab definierten Strategie erhoben werden (Fryback-Thornbury-Level 3). Daher war es nicht Gegenstand dieses Berichts, eine explorative Auswertung von Studien des oben beschriebenen Levels durchzuführen.

Einen Hinweis darauf, dass die Leistungsfähigkeit eines Testverfahrens von der gewählten Einsatzstrategie abhängt, gibt die dem AHRQ-Bericht 2004 assoziierte Publikation von Orlando et al. 2004 [105]. Die Autoren konnten 9 von 17 Studien identifizieren, in denen gepaarte Testergebnisse für die PET und die CT vorlagen. Die gepoolte Sensitivität und Spezifität [95 %-KI] der PET bei positivem CT-Befund waren 92 % [87; 95] bzw. 68 % [51; 81] und bei negativem CT-Befund 73 % [50; 88] bzw. 86 % [75; 93]. Statistisch konnte dieses Ergebnis nur als starke Tendenz für eine schlechtere Testgüte der PET bei Patienten mit negativer CT gewertet werden. Es ist jedoch prinzipiell davon auszugehen, dass das Ergebnis der Vordiagnostik Einfluss auf die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen oder die Abwesenheit einer Erkrankung hat. Vor diesem Hintergrund wäre die Beurteilung des klinischen Einflusses eines (adjunkten) Testverfahrens zum einen von der gegebenen Vortestwahrscheinlichkeit und zum anderen von der Frage abhängig, ob die resultierende Nachtestwahrscheinlichkeit über bzw. unter einen Schwellenwert für das jeweilige Handeln (Biopsie, Operation) gebracht werden könne.

Anhand der im vorliegenden Bericht durchgeführten bivariaten Meta-Analyse lassen sich zwar ein Unterschied und eine vermutlich höhere Testgüte der PET im Vergleich zur CT postulieren, inwiefern dies den diagnostisch-therapeutischen Prozess allerdings tatsächlich beeinflussen würde, lässt sich nur durch Einordnung in den klinischen Kontext erschließen. Dies soll im Folgenden für die jeweiligen Indikationen diskutiert werden. Eine strikte Trennung ist allerdings nicht möglich, da die zu vergleichenden Verfahren nicht in allen Indikationen Informationen liefern und daher ggf. nur in Teilbereichen miteinander konkurrieren oder aber mehrere Indikationen gleichzeitig abdecken. Resultierende Empfehlungen müssen daher immer vor dem Hintergrund eines kompletten Diagnosealgorithmus gebildet werden. Erschwerend kommt dabei hinzu, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studien überwiegend auf schlecht definierten Patientenkollektiven basieren und die Abhängigkeit des Einsatzes der PET von vorangegangenen Befunden nicht ausreichend beschrieben wurde. Die bereits erwähnten Ergebnisse der Meta-Analyse von Orlando et al. 2004 [105] legen daher eine an dieser Stelle nicht weiter aufdeckbare Heterogenität der Ergebnisse nahe.

### **6.2.1 Primärdiagnose**

Gemäß den aktuellen Leitlinienempfehlungen zum diagnostischen Vorgehen bei einem Verdacht auf ein Adenokarzinom des Pankreas [1,61,62] soll zur initialen Evaluation – ggf. nach Erhärtung eines Anfangsverdachts durch eine abdominelle Sonografie – eine CT oder alternativ eine MRT jeweils nach pankreasspezifischen Untersuchungsprotokollen durchgeführt werden. Eine CT nach nicht pankreasspezifischem Protokoll könne bei entsprechend guter Qualität auch ausreichen [62]. Eine histologische Sicherung der Diagnose sei des Weiteren nur erforderlich, wenn keine primäre Resektion geplant sei, d. h. vor der Einleitung einer palliativen Therapie oder dem Beginn einer neoadjuvanten Behandlung. Unklare aber in der konventionellen Bildgebung resektabel erscheinende Befunde sollten

ebenfalls reseziert werden [1]. Keine der 3 Leitlinien formuliert einen Stellenwert der PET bei der Primärdiagnose.

Daraus folgt, dass ein zusätzliches bzw. neues Verfahren im Hinblick auf die Beurteilung eines karzinomverdächtigen Pankreasbefundes vor allem dann hilfreich wäre, wenn es unklare Befunde als sicher benigne identifiziert (OP-Vermeidung, falls der benigne Befund nicht trotzdem einer operativen Sanierung bedarf). Überlegungen zur Frage, ob die PET oder PET/CT die etablierten Verfahren bei der Primärdiagnose sinnvoll ersetzen könnten, sind nicht losgelöst von weiteren Fragestellungen in der primären Krankheitsabklärung (Resektabilität und N- bzw. M-Staging) zu führen. Der deutlich höhere Aufwand für eine PET oder PET/CT spricht jedoch primär für eine Evaluation als Zusatzdiagnostikum (Adjunkt, „Add-on“).

Zur Indikation Primärdiagnose konnten im Rahmen des vorliegenden Berichts direkte Vergleichsdaten lediglich für die Gegenüberstellung von PET vs. CT bzw. „PET oder PET/CT“ vs. CT statistisch interpretierbar ausgewertet werden. Die in der bivariaten Meta-Analyse errechneten Punktschätzer für die kombinierten Sensitivitäten und Spezifitäten waren signifikant verschieden und lassen eine höhere Testgüte der PET oder PET/CT vermuten.

Im Hinblick auf die klinische Situation der Abklärung eines Pankreaskarzinomverdachts und die Frage, ob durch die PET oder PET/CT Operationen oder invasive Abklärungen vermeidbar wären, müsste konkret angesichts von negativ prädiktiven Werten in den Einzelstudien zwischen 33 % und 100 % und einem 95 %-Konfidenzintervall der gepoolten Sensitivität zwischen 88 % und 95 % eine Aussage darüber getroffen werden, ob der Nutzen der Fälle mit zu Recht vermiedener Operation den Schaden von fälschlicherweise vermiedenen Operationen rechtfertigen würde. Hierfür fehlt jedoch ein allgemein definierter Schwellenwert, und auch vor dem Hintergrund der vermuteten Heterogenität der Daten wäre eine solche Aussage sehr unsicher.

Eine Aussage zu vermeidbaren OPs oder Biopsien anhand von Parametern der diagnostischen Güte ist prinzipiell von hypothetischer Natur, da nicht alle Einflussfaktoren der realen Entscheidungssituation erfasst werden können. Verlässliche Ergebnisse können nur in hochwertigen prospektiven Studien mit einem Vergleich zweier definierter diagnostisch-therapeutischer Strategien und a priori festgelegten Endpunkten (vermiedene Interventionen in Kombination mit validen Zielgrößen in Bezug auf den Krankheitsverlauf) erzielt werden. Der festzustellende Effekt wäre dann z. B. auch um solche Patienten bereinigt, bei denen trotz einer benignen Diagnose eine OP-Indikation gestellt würde (z. B. bestimmte Formen der Pankreatitis).

In den eingeschlossenen Evidenzsynthesen fanden sich zur Primärdiagnose im Vergleich dazu folgende Einschätzungen zum Einsatz der PET:

**AHRQ 2004:** Als zusammenfassende Bewertung von 18 Studien wurde der PET eine allgemein leicht verbesserte Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu anderen Verfahren attestiert. Die Ergebnisse einer einzelnen Studie (Kalady et al. 2002 [157], retrospektiv) würden andeuten, dass der klinische Einfluss im Vergleich zur CT insofern gemischt wäre, als es sowohl zusätzliche richtig-positive PET-Befunde als auch Fälle gäbe, in denen die CT richtig-positiv war und die PET falsch-negativ. Ferner hätten sich keine Subgruppen identifizieren lassen, die von einer PET über- oder unterdurchschnittlich profitierten.

**AETS 2006:** Eine univariate Meta-Analyse zur Sensitivität und Spezifität der PET im Vergleich zur CT wurde sowohl für alle Fragestellungen gemischt als auch separat nur für die Differenzialdiagnose des Primärtumors durchgeführt. Letztere lieferte vergleichbare Werte der Sensitivität und eine bessere Spezifität der PET (Punktschätzer [95 %-KI] für die PET von 83 % [77; 87] als Sensitivität und 81 % [74; 86] als Spezifität im Vergleich zu 84 % [78; 88] und 73 % [65; 79] für die CT). Die Autoren ziehen keine Schlussfolgerungen für die klinische Praxis.

**AHRQ 2008:** Die Evidenzsynthese beruht ausschließlich auf Datenextraktion der PET- bzw. PET/CT-Ergebnisse ohne Berücksichtigung von direkten Vergleichen aus insgesamt 17 Studien. Bei der Bestimmung der diagnostischen Güte wurden außerdem die Ergebnisse für die Indikationen Primärdiagnose und Primärstaging aggregiert ausgewertet. Eine Meta-Analyse hatte positive und negative Likelihood Ratios als Zielgröße. Daher sind die Daten schwer mit denen des vorliegenden Berichts vergleichbar. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Studienergebnisse einen sinnvollen Einsatz der PET bzw. PET/CT zur Primärdiagnose und zum Primärstaging nahelegten. Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse und der damit verbundenen Unsicherheit der Schätzer könne keine Aussage zum Vergleich der PET mit der PET/CT gemacht werden. Außerdem stellten die Autoren eine „gewisse Evidenz“ zum Einfluss auf das „diagnostic thinking“ fest, da der Managementplan in einer bedeutenden Zahl der Fälle durch PET bzw. PET/CT geändert worden sei, und zwar häufiger hin zu einem konservativ-palliativen Konzept (OP-Vermeidung). Daraus wurde gefolgert, dass PET und PET/CT zu einer besseren Patientenselektion für Operationen und zur korrekteren Identifikation von Metastasen herangezogen werden könnten. Der Stellenwert in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte wurde jedoch als unklar bezeichnet.

### 6.2.2 Primärstaging

Die Ergebnisse des Primärstagings sind für die Wahl der Therapie entscheidend, wobei grundsätzlich resektable, grenzwertig resektable und irresektable Stadien zu differenzieren sind. Die Resektabilität wird von zwei Faktoren bestimmt:

- 1) Die lokale Ausdehnung des Primärtumors und sein Bezug zu umliegenden Strukturen. Dies entscheidet über die lokale Resektabilität des Tumors.
- 2) Das Vorhandensein von Fernmetastasen inklusive Vorhandensein maligner Zellen in der Flüssigkeit der Bauchhöhle. Im M1-Stadium wird keine Operation empfohlen.

Die Leitlinienempfehlungen zum Staging von Pankreaskarzinomen [1,61,62] räumen der CT einen zentralen Stellenwert ein, da sie in optimaler Ausführung die Beurteilung der Gefäßinvasion (lokale Resektabilität) sowie eine Detektion von Lebermetastasen bis zu einer Größe von 3 bis 5 mm erlauben. Die (in Überarbeitung befindliche) deutsche S3-Leitlinie stellt noch die Abdomen-Sonografie als obligate Basisdiagnostik voran, die aber bei fehlendem Metastasennachweis durch eine anschließende Staging-CT ergänzt werden müsse. Zur lokalen Resektabilitätsbeurteilung sehen die Leitlinien alternativ bzw. komplementär die MRT und Endosonografie vor, wobei die Endosonografie sich vor allem bei der Notwendigkeit einer Biopsie eigne.

Für die zu analysierende Anwendungssituation ist also davon auszugehen, dass aus den zur Frage der Primärdiagnose dargelegten Gegebenheiten bei allen Patienten bereits eine hochwertige CT vorliegt. Damit würde der Einsatz einer PET oder PET/CT zu Stagingzwecken von vorn herein als zusätzliches Verfahren zu evaluieren sein. Da ferner die PET bzw. PET/CT keinen Stellenwert in der Beurteilung der lokalen Resektabilität hat, hing deren Stellenwert also im Wesentlichen von der Identifizierung zusätzlicher Metastasen ab.

Die ermittelten Daten zu lokoregionären Lymphknotenmetastasen sind uneinheitlich, wobei anzumerken ist, dass die Ergebnisse der beiden Studien mit rein histologischem Referenzstandard auf eine deutlich geringere diagnostische Güte hindeuten als die beiden Studien mit gemischtem Referenztest (Histologie und Nachbeobachtung), was womöglich die Adäquatheit einer Verlaufsbeurteilung zur Verifikation von Lymphknotenmetastasen infrage stellt. Allerdings ist auch die klinische Relevanz geringer als bei der Detektion von Fernmetastasen, die in der Regel die Umstellung auf ein palliatives Konzept zur Folge haben. Hier ist jedoch die Datenlage zur diagnostischen Güte auf Basis der identifizierten Studien nicht ausreichend, um eine valide Aussage treffen zu können. Insbesondere fehlen ausreichend große Studien zum direkten Vergleich der PET oder PET/CT mit der CT oder MRT. Im Hinblick auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte ist die Metastasendetektion allein auch schwer interpretierbar, da Therapieänderungen (OP-Verzicht, intensivierete Chemotherapie) von weiteren Faktoren abhängen (lokale Resektabilität, Allgemeinzustand). Die Studie Heinrich 2005 war die einzige mit auswertbaren Ergebnissen zu einem direkten Vergleich im Fernmetastasenstaging, die auch Managementänderungen angab. Die resultierende Zahl von Patienten, die aufgrund zusätzlich zum konventionellen Staging identifizierter Metastasen keine Operation erhielten, wurde mit 5/46 (11 %) ermittelt. Gleichzeitig konnte aber kein statistisch signifikanter Unterschied in der diagnostischen Güte gezeigt werden.

Die im Rahmen der Managementänderungen extrahierten Angaben zur Detektion zusätzlicher Metastasen lagen zwischen 7 und 20 % und müssten mit einer höheren Sensitivität der PET oder PET/CT einhergehen. Wie bereits ausgeführt, sind diese Daten aber mit einer großen Unsicherheit behaftet.

Die zurückhaltenden Empfehlungen der Leitlinien zur PET oder PET/CT stehen im Einklang mit diesen Ergebnissen. Während die S3-Leitlinie von 2006 der FDG-PET keinen Stellenwert in der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik einräumt, bemerken die Autoren der ESMO-Gruppe, dass für die PET derzeit keine routinemäßige Empfehlung ausgesprochen werden könne. Die NCCN-Leitlinie beschreibt die PET/CT als Zusatz-Diagnostik zum potenziellen Upstaging, deren Stellenwert sich noch entwickle und die ggf. für Hochrisiko-Patienten in Betracht gezogen werden könne. Sie sei explizit nicht als Ersatz für eine qualitativ hochwertige CT oder MRT anzusehen.

In den eingeschlossenen Evidenzsynthesen fanden sich demgegenüber folgende Einschätzungen:

**AHRQ 2004:** Basierend auf der Auswertung von 9 Studien wird eine Tendenz zu einer höheren Sensitivität der PET im Vergleich mit konventioneller Bildgebung gesehen, der ein Trend zu einer leicht niedrigeren Spezifität gegenüber stehe. Eine definitive Beurteilung sei erst anhand von künftigen, größeren Studien möglich.

**AETS 2006:** Die Autoren haben keine Wertung der diagnostischen Güte beim Primärstaging abgegeben.

**AHRQ 2008:** Die Autoren haben die Indikationen Primärdiagnose und Primärstaging gemeinsam ausgewertet. Hierauf wurde im Abschnitt 6.2.1 bereits eingegangen.

### 6.2.3 Rezidivdiagnose

Für Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Rezidiv geben die 3 betrachteten Leitlinien keine differenzierten Empfehlungen in Bezug auf verschiedene Bildgebungsmodalitäten. Lediglich die ESMO- und NCCN-Leitlinien erwähnen die Kontrolle des Tumormarkers CA 19-9 (falls initial erhöht) sowie eine Abdomen-CT in 3- bis 6-monatigen Intervallen als Nachsorgediagnostik. Die Detektion eines Rezidivs ist offenbar von geringerer Relevanz, da im Falle eines Rezidivs keine Heilungsmöglichkeit gesehen wird und es keine Evidenz für einen Überlebensvorteil bei früherer Diagnosestellung gäbe [61].

Für den vorliegenden Bericht konnten zu dieser Indikation auch nur 3 kleine Studien mit direkten Vergleichen zwischen der PET bzw. PET/CT und der CT bzw. einer CT oder MRT eingeschlossen werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden als nicht ausreichend angesehen, um verlässliche Aussagen zur vergleichenden diagnostischen Güte zu machen.

In den eingeschlossenen Evidenzsynthesen fand sich im Einklang dazu nur in einem Fall eine vorläufige Einschätzung:

**AHRQ 2004:** Zur Detektion von residuellen oder rezidivierenden Pankreaskarzinomen schlossen die Autoren eine einzige Studie von Rose et al. 1999 [158] ein, die nach den Kriterien des vorliegenden Berichts als retrospektiv beurteilt wurde und in der die PET sowohl zur Primärdiagnose als auch (in 9 Fällen) zur Responseanalyse nach neoadjuvanter

Radiochemotherapie und in 8 Fällen bei einem Rezidivverdacht evaluiert wurde. Die Ergebnisse seien als Hinweis auf eine bessere Detektion mittels PET im Vergleich zur CT zu interpretieren.

**AETS 2006:** Die Autoren haben keine Wertung zur diagnostischen Güte bei der Rezidiv-erkennung abgegeben.

**AHRQ 2008:** Zur Rezidiv-erkennung wurde keine Schlussfolgerung abgeleitet, da nur Einzelstudienresultate vorlagen.

#### **6.2.4 Allgemeine methodische Aspekte**

Die Qualitätsbewertung der Studien aus der Ergänzungsrecherche ergab für 17/18 Diagnosestudien und für alle 5 Prognosestudien ein hohes Verzerrungspotenzial. Die Übertragbarkeit wurde für 14 Diagnosestudien als gegeben und für 4 Studien als nicht gegeben bewertet. Bei den Prognosestudien wurde bei allen Studien eine Übertragbarkeit angenommen. Die Qualitätsbewertung der Primärstudien aus den Evidenzsynthesen konnte diesen Kategorien nicht direkt zugeordnet werden, da unterschiedliche Instrumente zum Einsatz kamen und nicht für alle Studien zusammenfassende Wertungen abgegeben wurden. Die Mehrzahl der Studien wurden dort jedoch einer Kategorie moderater und nur wenige Studien minderer oder hoher Qualität zugeordnet.

Ein wesentliches Problem bei der Auswertung nahezu aller Studien war die unzureichende Beschreibung von Kriterien für den Patienteneinschluss. Insbesondere der quantitative Anteil vorangegangener Bildgebung und die Abhängigkeit von deren Ergebnissen (z. B. nur unklare vs. alle Befunde) waren nicht ausreichend nachvollziehbar. Außerdem machte die Hälfte aller Studien keine Angabe bezüglich der Prospektivität des Studiendesigns und bei 12 / 18 Studien fehlte eine Aussage zur konsekutiven Rekrutierung. Diese Mängel trugen maßgeblich zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials bei.

Die Interpretierbarkeit der Ergebnisse wurde außerdem dadurch erschwert, dass die Befundungsbedingungen der PET oder PET/CT in den Studien in Bezug auf die Verblindung gegenüber Ergebnissen anderer Bildgebungsverfahren und auch z. T. gegenüber der klinischen Information zu den Patienten uneinheitlich gehandhabt wurde bzw. auch hier keine oder unpräzise Angaben gemacht wurden. Die davon berührte Problematik der Zuordnung zu einer realen Anwendungssituation wurde in Abschnitt 6.2 bereits dargelegt.

Unklar blieb auch der Umgang der Studienautoren mit der Kategorie unklarer Befunde, die in allen Studien bei der Ergebnisdarstellung ohne weitere Erklärungen offenbar als positive oder negative Befunde eingeordnet wurden.

In diesem Zusammenhang steht auch die Frage, welche Rolle die Vordiagnostik bei der Patientenselektion eingenommen hat, und insbesondere dann, wenn ein direkter Vergleich dieser Verfahren mit dem Indextest vorgenommen wurde. Wenn das Ergebnis eines

vorgeschalteten Verfahrens als stetige Größe i. S. einer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Erkrankung angenommen würde, so kann dieser Test je nach Anwendung eines Schwellenwertes sowohl die Funktion einer auf Sensitivität ausgerichteten „Triage“ (Erfassung aller auffälligen Befunde) als auch den Anspruch auf eine Diagnoseaussage (benigne vs. maligne) haben. Die z. B. häufig als Bestandteil der Einschlusskriterien innerhalb der Studien verwendete auffällige CT-Untersuchung kann demnach einerseits als Einschlusskriterium (Triage mit niedrigem Schwellenwert) und andererseits als Test mit dem Ziel einer möglichst richtigen Diagnoseaussage (mit entsprechend verändertem Schwellenwert) zur Auswertung kommen. Dieses zweite Ergebnis kann dann mit dem der PET verglichen werden, was dem klinischen Szenario vor der Entscheidung über weitere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen entspricht. Bei der methodischen Umsetzung dieser „Add-on“-Testkonstellation sind, wie bereits in Abschnitt 6.2 erwähnt, viele der vorliegenden Studien jedoch intransparent in Bezug auf die Definition der CT-basierten Einschlusskriterien und inkonsequent in Bezug auf die Umsetzung der „Add-on“-Situation, wenn die Befunder der PET gegenüber den CT-Befunden verblindet wurden. Die Anwendbarkeit der aggregierten Daten muss vor diesem Hintergrund unter einen weiteren Vorbehalt gestellt werden.

### **Möglicher Einfluss technischer Parameter**

Die technischen Parameter der PET-Bildrekonstruktion waren nicht einheitlich bzw. unvollständig dokumentiert, z. B. in Bezug auf die räumliche Auflösung und Bildrekonstruktion, und angesichts des komplexen Zusammenspiels von Faktoren, die die Untersuchungsqualität beeinflussen, konnte keine diesbezügliche Stratifizierung der Studien durchgeführt werden. Auch für den Vergleichstest CT waren maßgebliche Protokollparameter nicht in allen Studien ausreichend beschrieben. Anhand der für die Studien aus der Ergänzungsrecherche erhobenen Angaben ist jedoch anzumerken, dass nicht alle Untersuchungen nach einem pankreasspezifischen Kontrastmittelprotokoll durchgeführt wurden. Unter der Hypothese, dass viele Studien keine nach heutigen Standards adäquate Schichtdicke, spezifische Kontrastmittelphasen und 3-D-Rekonstruktionsmöglichkeiten einsetzten, muss von einer potenziellen Unterschätzung der diagnostischen Güte der CT ausgegangen werden. Dazu kommt, dass in einigen Studien die CT unter Bedingungen des klinischen Routinebetriebs und teilweise auch außerhalb der Studieninstitution durchgeführt wurde. Einzelne Autoren haben diese Limitierung selbst zu bedenken gegeben [116,129,130,132,138]. Eine andere Hypothese für die augenscheinlich fehlende Abhängigkeit der Studienergebnisse vom Publikationsdatum könnte man auf die Vermutung von Higashi et al. 2003 [159] stützen. Die technologische Verbesserung der konventionellen Diagnostik könne dazu führen, dass die als unklare Fälle einer PET-Untersuchung zugeführten Befunde auch immer schwieriger zu diagnostizieren seien. Dies könnte dann erklären, warum trotz technologischer Fortschritte der PET deren diagnostische Güte unverändert bliebe.

### **6.2.5 Aspekte des Strahlenschutzes**

Aus der Verbindung geltender Leitlinienvorgaben mit den im vorliegenden Bericht ermittelten Daten erscheint die Evaluation der PET oder PET/CT als Zusatzdiagnostik („Add-on“) sinnvoll. Insofern würde sich auch die Strahlenbelastung in jedem Fall addieren. Die von einzelnen Autoren vorgeschlagene PET/CT mit vollwertiger kontrastverstärkter CT-Komponente im Sinne einer universellen einzeitigen Untersuchung („one-stop shop“) kommt einer zeitlichen und räumlichen Zusammenlegung zweier eigenständiger Diagnostikverfahren gleich und würde in Bezug auf die Strahlenexposition daher ebenfalls eine Addition bedeuten.

Von Relevanz ist die diagnostische Strahlenbelastung vor allem für diejenigen Patienten, bei denen ein Malignom ausgeschlossen werden kann. Im Gegensatz dazu beläuft sich die Lebenserwartung vieler Patienten mit einem Pankreaskarzinom in einem Zeitrahmen, der die potenzielle Bedrohung durch strahleninduzierte Zweitmalignome vernachlässigbar erscheinen lässt. Eine Datengrundlage für eine zuverlässige Identifizierung gutartiger Befunde durch einen primären Einsatz der PET liefern die vorliegenden Studien jedoch nicht, und vor einer operativen Abklärung ist gemäß Leitlinien eine vollwertige CT- oder MRT-Untersuchung erforderlich.

## 7 Fazit

Der patientenrelevante (Zusatz-)Nutzen der PET oder PET/CT beim Adenokarzinom des Pankreas kann aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden. Zum einen konnten keine Studien identifiziert werden, die direkt den patientenrelevanten Nutzen evaluierten, zum anderen lassen sich aus den identifizierten Studien zur diagnostischen Güte keine verlässlichen Rückschlüsse auf patientenrelevante Endpunkte ziehen.

Bei der Bewertung der diagnostischen Güte konnte zur Indikation Primärdiagnose in einer bivariaten Meta-Analyse und mittels grafischer Vergleiche anhand der Daten aus 15 von insgesamt 32 Primärstudien im direkten Vergleich mit der CT ein statistisch signifikanter Unterschied in der Testgüte und eine vermutlich höhere Testgüte der alleinigen PET bzw. der „PET oder PET/CT“ festgestellt werden. Den Daten lag jedoch ein fast ausschließlich hohes Verzerrungspotenzial zugrunde und diagnostische Strategien sowie Patientenkollektive waren unzureichend definiert. Dies bedeutet, dass eine Übertragung des Ergebnisses auf den klinischen Versorgungskontext unter Vorbehalt gestellt werden muss.

Auf Basis weniger Studien mit hohem Verzerrungspotenzial können bezüglich der Indikationen Primärstaging und Rezidivdiagnose zum Vergleich der PET mit konventionellen Verfahren und auch zu einem direkten Vergleich der PET vs. PET/CT in allen betrachteten Indikationen keine belastbaren Aussagen zur Testgüte abgeleitet werden. Die Daten von 5 Studien zu PET-basierten Prognosefaktoren sind aufgrund des jeweils hohen Verzerrungspotenzials als explorativ anzusehen.

Wie sich die in der Primärdiagnose ermittelte vermutlich höhere Testgüte der PET auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt, bleibt unklar. Die in manchen Studien angeführten Managementänderungen, die mit patientenrelevanten Endpunkten in Zusammenhang stehen, sind mit großer Unsicherheit behaftet. Eine verlässliche quantitative Schätzung der erwarteten Effekte ist daher nicht möglich.

Ergebnisse eindeutig prospektiver vergleichender Studien mit definierten Kollektiven und Strategien zum Einsatz der PET oder PET/CT sind erforderlich, um spezifischere Aussagen zu den Indikationsbereichen machen und die mit einer veränderten Testgüte verknüpften patientenrelevanten Konsequenzen verlässlich bewerten zu können.

## 8 Liste der eingeschlossenen Studien

### 8.1 Liste der eingeschlossenen Evidenzsynthesen

Agency for Healthcare Research and Quality. Positron emission tomography for nine cancers (bladder, brain, cervical, kidney, ovarian, pancreatic, prostate, small cell lung, testicular): technology assessment report; project ID: PETC1207 [online]. 01.12.2008 [Zugriff: 27.05.2013]. URL: <http://www.cms.gov/determinationprocess/downloads/id54TA.pdf>.

Matchar DB, Kulasingam SL, Havrilesky L, Mann LO, Myers ER, McCrory DC et al. Positron emission testing for six cancers (brain, cervical, small cell lung, ovarian, pancreatic and testicular) [online]. 12.02.2004 [Zugriff: 27.05.2013]. URL: <http://www.cms.gov/determinationprocess/downloads/id21TA.pdf>.

Orlando LA, Kulasingam SL, Matchar DB. Meta-analysis: the detection of pancreatic malignancy with positron emission tomography. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(10): 1063-1070.

Rodriguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Alcazar Alcazar R. Use of FDG-PET in clinical situations not addressed in the monitorized use of this technology: IPE-06/49 [Spanisch]. Madrid: Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias; 2006. URL: [http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones\\_agencia/AETS\\_49.pdf](http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/AETS_49.pdf).

### 8.2 Liste der eingeschlossenen Primärstudien (aus Evidenzsynthesen und Ergänzungsrecherche)

Bang S, Chung HW, Park SW, Chung JB, Yun M, Lee JD et al. The clinical usefulness of 18-fluorodeoxyglucose 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.

Barber TW, Kalff V, Cherk MH, Yap KSK, Evans P, Kelly MJ. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT influences management in patients with known or suspected pancreatic cancer. *Intern Med J* 2011; 41(11): 776-783.

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.

Buchs NC, Buhler L, Bucher P, Willi JP, Frossard JL, Roth AD et al. Value of contrast-enhanced <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in detection and presurgical assessment of pancreatic cancer: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(4): 657-662.

Casneuf V, Delrue L, Kelles A, Van Damme N, Van Huysse J, Berrevoet F et al. Is combined  $^{18}\text{F}$ -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.

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. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(9): 2465-2471.

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

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.

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.

Herrmann K, Erkan M, Dobritz M, Schuster T, Siveke JT, Beer AJ et al. Comparison of 3'-deoxy-3'- $[^{18}\text{F}]$ fluorothymidine positron emission tomography (FLT PET) and FDG PET/CT for the detection and characterization of pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(5): 846-851.

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.

Imai H, Doi R, Kanazawa H, Kamo N, Koizumi M, Masui T et al. Preoperative assessment of para-aortic lymph node metastasis in patients with pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 2010; 15(3): 294-300.

Imdahl A, Nitzsche E, Krautmann F, Högerle S, Boos S, Einert A et al. Evaluation of positron emission tomography with  $2-[^{18}\text{F}]$ 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 <sup>18</sup>F-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.

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.

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.

Kysucan J, Lovecek M, Klos D, Tozzi I, Koranda P, Buriankova E et al. Benefit of PET/CT in the preoperative staging in pancreatic carcinomas [Tschechisch]. *Rozhl Chir* 2010; 89(7): 433-440.

Lemke AJ, Niehues SM, Hosten N, Amthauer H, Boehmig M, Stroszczynski C et al. Retrospective digital image fusion of multidetector CT and <sup>18</sup>F-FDG PET: clinical value in pancreatic lesions; a prospective study with 104 patients. *J Nucl Med* 2004; 45(8): 1279-1286.

Lyshchik A, Higashi T, Nakamoto Y, Fujimoto K, Doi R, Imamura M et al. Dual-phase <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography as a prognostic parameter in patients with pancreatic cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(4): 389-397.

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; 13(5): 435-441.

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 <sup>18</sup>F-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.

Nakata B, Nishimura S, Ishikawa T, Ohira M, Nishino H, Kawabe J et al. Prognostic predictive value of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography for patients with pancreatic cancer. *Int J Oncol* 2001; 19(1): 53-58.

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.

Okamoto K, Koyama I, Miyazawa M, Toshimitsu Y, Aikawa M, Okada K et al. Preoperative  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts early recurrence after pancreatic cancer resection. *Int J Clin Oncol* 2011; 16(1): 39-44.

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  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose and  $^{11}\text{C}$ -acetate valuable in diagnosing indeterminate pancreatic masses? *Scand J Surg* 2004; 93(3): 191-197.

Ruf J, Lopez Hänninen E, Böhmig M, Koch I, Denecke T, Plotkin M et al. Impact of FDG-PET/MRI image fusion on the detection of pancreatic cancer. *Pancreatology* 2006; 6(6): 512-519.

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.

Schick V, Franzius C, Beyna T, Oei ML, Schnekenburger J, Weckesser M et al. Diagnostic impact of  $^{18}\text{F}$ -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  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose: diagnostic limitations. *World J Surg* 2000; 24(9): 1121-1129.

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

Topkan E, Parlak C, Kotek A, Yapar AF, Pehlivan B. Predictive value of metabolic  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET response on outcomes in patients with locally advanced pancreatic carcinoma treated with definitive concurrent chemoradiotherapy. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 123.

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.

Zimny M, Fass J, Bares R, Cremerius U, Sabri O, Buechin P et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and the prognosis of pancreatic carcinoma. Scand J Gastroenterol 2000; 35(8): 883-888.

## 9 Literatur

1. Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, Brambs HJ, Feuerbach S, Grabenbauer G et al. S3-Leitlinie "Exokrines Pankreaskarzinom" 2007. *Z Gastroenterol* 2007; 45(6): 487-523.
2. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Baras N, Barnes B et al. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: Robert Koch-Institut; 2012. URL: [http://www.gekid.de/Doc/krebs\\_in\\_deutschland\\_2012.pdf](http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2012.pdf).
3. Bardeesy N, DePinho RA. Pancreatic cancer biology and genetics. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(12): 897-909.
4. Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Compton C, Garrett ES, Goodman SN et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(5): 579-586.
5. Anderson KE, Sinha R, Kulldorff M, Gross M, Lang NP, Barber C et al. Meat intake and cooking techniques: associations with pancreatic cancer. *Mutat Res* 2002; 506-507: 225-231.
6. Ye W, Lagergren J, Weiderpass E, Nyren O, Adami HO, Ekblom A. Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer. *Gut* 2002; 51(2): 236-239.
7. Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Kikuchi S, Motohashi Y et al. A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan. *Cancer Causes Control* 2002; 13(3): 249-254.
8. Nilsen TI, Vatten LJ. A prospective study of lifestyle factors and the risk of pancreatic cancer in Nord-Trøndelag, Norway. *Cancer Causes Control* 2000; 11(7): 645-652.
9. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(6): 442-446.
10. Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 51(6): 849-852.
11. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, De Andrade M, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129(2): 504-511.
12. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297(3): 267-277.
13. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Ed). TNM classification of malignant tumours. New York: Wiley-Blackwell; 2009.
14. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 2000; 356(9225): 190-193.

15. Hanninen EL, Rieke J, Amthauer H, Rottgen R, Bohmig M, Langrehr J et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: image quality, ductal morphology, and value of additional T2- and T1-weighted sequences for the assessment of suspected pancreatic cancer. *Acta Radiol* 2005; 46(2): 117-125.
16. Vollmer CM, Drebin JA, Middleton WD, Teefey SA, Linehan DC, Soper NJ et al. Utility of staging laparoscopy in subsets of peripancreatic and biliary malignancies. *Ann Surg* 2002; 235(1): 1-7.
17. Van der Waaij LA, Van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(3): 383-389.
18. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, Correa AM, Ho L. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(5): 844-850.
19. David O, Green L, Reddy V, Kluskens L, Bitterman P, Attal H et al. Pancreatic masses: a multi-institutional study of 364 fine-needle aspiration biopsies with histopathologic correlation. *Diagn Cytopathol* 1998; 19(6): 423-427.
20. Diener MK, Knaebel HP, Heukauf C, Antes G, Büchler MW, Seiler CM. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2007; 245(2): 187-200.
21. Fong Y, Blumgart LH, Fortner JG, Brennan MF. Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. *Ann Surg* 1995; 222(4): 426-434.
22. Li B, Chen FZ, Ge XH, Cai MZ, Jiang JS, Li JP et al. Pancreatoduodenectomy with vascular reconstruction in treating carcinoma of the pancreatic head. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; 3(4): 612-615.
23. Riediger H, Makowiec F, Fischer E, Adam U, Hopt UT. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg* 2006; 10(8): 1106-1115.
24. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Buchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 2004; 91(5): 586-594.
25. Salvia R, Fernandez-del Castillo C, Bassi C, Thayer SP, Falconi M, Mantovani W et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 2004; 239(5): 678-685.
26. Bassi C, Salvia R, Molinari E, Biasutti C, Falconi M, Pederzoli P. Management of 100 consecutive cases of pancreatic serous cystadenoma: wait for symptoms and see at imaging or vice versa? *World J Surg* 2003; 27(3): 319-323.

27. Hirano S, Kondo S, Ambo Y, Tanaka E, Morikawa T, Okushiba S et al. Outcome of duodenum-preserving resection of the head of the pancreas for intraductal papillary-mucinous neoplasm. *Dig Surg* 2004; 21(3): 242-245.
28. Takada T, Yasuda H, Amano H, Yoshida M, Uchida T. Simultaneous hepatic resection with pancreato-duodenectomy for metastatic pancreatic head carcinoma: does it improve survival? *Hepatogastroenterology* 1997; 44(14): 567-573.
29. Mann O, Strate T, Schneider C, Yekebas EF, Izbicki JR. Surgery for advanced and metastatic pancreatic cancer: current state and perspectives. *Anticancer Res* 2006; 26(1B): 681-686.
30. Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C, Weitz J, Hinz U, Esposito I et al. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(1): 118-127.
31. Nikfarjam M, Sehmbe M, Kimchi ET, Gusani NJ, Shereef S, Avella DM et al. Additional organ resection combined with pancreaticoduodenectomy does not increase postoperative morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(5): 915-921.
32. Michalski CW, Erkan M, Hüser N, Müller MW, Hartel M, Friess H et al. Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review. *Dig Surg* 2008; 25(6): 473-480.
33. Gleisner AL, Assumpcao L, Cameron JL, Wolfgang CL, Choti MA, Herman JM et al. Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified? *Cancer* 2007; 110(11): 2484-2492.
34. De Jong MC, Farnell MB, Scwabas G, Cunningham SC, Cameron JL, Geschwind JF et al. Liver-directed therapy for hepatic metastases in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a dual-center analysis. *Ann Surg* 2010; 252(1): 142-148.
35. Munding J, Uhl W, Tannapfel A. Aktuelle Daten zur R-Klassifikation des Pankreaskarzinoms: der Abstand zum Resektionsrand als unabhängiger Prognosefaktor? *Z Gastroenterol* 2011; 49(10): 1423-1427.
36. Janot MS, Kersting S, Belyaev O, Matuschek A, Chromik AM, Suelberg D et al. Can the new RCP R0/R1 classification predict the clinical outcome in ductal adenocarcinoma of the pancreatic head? *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397(6): 917-925.
37. Belyaev O, Munding J, Herzog T, Suelberg D, Tannapfel A, Schmidt WE et al. Histomorphological features of the pancreatic remnant as independent risk factors for postoperative pancreatic fistula: a matched-pairs analysis. *Pancreatology* 2011; 11(5): 516-524.
38. Compton CC, Henson DE. Protocol for the examination of specimens removed from patients with carcinoma of the exocrine pancreas: a basis for checklists. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121(11): 1129-1136.

39. Luttges J, Zamboni G, Kloppel G. Recommendation for the examination of pancreaticoduodenectomy specimens removed from patients with carcinoma of the exocrine pancreas: a proposal for a standardized pathological staging of pancreaticoduodenectomy specimens including a checklist. *Dig Surg* 1999; 16(4): 291-296.
40. Sakata E, Shirai Y, Yokoyama N, Wakai T, Sakata J, Hatakeyama K. Clinical significance of lymph node micrometastasis in ampullary carcinoma. *World J Surg* 2006; 30(6): 985-991.
41. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijn JH et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005; 92(8): 1372-1381.
42. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(12): 1200-1210.
43. Penberthy DR, Rich TA, Shelton CH 3rd, Adams R, Minasi JS, Jones RS. A pilot study of chronomodulated infusional 5-fluorouracil chemoradiation for pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2001; 12(5): 681-684.
44. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Das P et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007; 110(1): 47-55.
45. Huguet F, André T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007; 25(3): 326-331.
46. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(19): 1817-1825.
47. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(1): 23-29.
48. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011; 378(9791): 607-620.
49. Von Hoff DD, Ervin TJ, Arena FP, Chiorean EG, Infante JR, Moore MJ et al. Randomized phase III study of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). *J Clin Oncol* 2013; 31(4 Suppl): LBA148.
50. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15(6): 2403-2413.

51. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, Andre T et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3509-3516.
52. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schonekas H, Rost A et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(24): 3946-3952.
53. Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, Hainsworth J, Hochster H, Lenzi R et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21(18): 3402-3408.
54. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB 3rd. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002; 20(15): 3270-3275.
55. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(15): 1960-1966.
56. Tsavaris N, Kosmas C, Skopelitis H, Gouveris P, Kopterides P, Loukeris D et al. Second-line treatment with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil in gemcitabine-pretreated advanced pancreatic cancer: a phase II study. *Invest New Drugs* 2005; 23(4): 369-375.
57. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Engstrom PF, Moertel CG. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil; an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; 3(3): 373-378.
58. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80(10): 751-755.
59. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, Wolff RA, Ballo MT, Delclos M et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(5): 1293-1302.
60. Shinci H, Takao S, Noma H, Matsuo Y, Mataka Y, Mori S et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(1): 146-150.

61. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 7): vii33-vii40.
62. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: pancreatic adenocarcinoma; version 2.2012 [online]. 11.07.2012 [Zugriff: 13.02.2013]. URL: <http://www.nccn.org>.
63. Kotzerke J, Oehme L, Lindner O, Hellwig D. Positronenemissionstomographie 2008 in Deutschland: Ergebnisse der Erhebung und Standortbestimmung. *Nuklearmedizin* 2010; 49(2): 58-64.
64. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use: results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(11): 1707-1723.
65. Podoloff DA, Ball DW, Ben-Josef E, Benson AB 3rd, Cohen SJ, Coleman RE et al. NCCN Task Force: clinical utility of PET in variety of tumor types. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7(Suppl 2): S1-S26.
66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 09.03.2011 [Zugriff: 09.03.2011]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Entwurf\\_Methoden\\_Version\\_4-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Entwurf_Methoden_Version_4-0.pdf).
67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Adenokarzinom des Pankreas, malignem Melanom, Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und Knochen- und Weichteiltumoren: Berichtsplan; Auftrag D06-01E-K [online]. 05.07.2010 [Zugriff: 04.01.2011]. URL: [https://www.iqwig.de/download/D06-01\\_E-K\\_Berichtsplan\\_PET\\_bei\\_onkologischen\\_Indikationen\\_.pdf](https://www.iqwig.de/download/D06-01_E-K_Berichtsplan_PET_bei_onkologischen_Indikationen_.pdf).
68. How to read clinical journals; II: to learn about a diagnostic test. *Can Med Assoc J* 1981; 124(6): 703-710.
69. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991; 11(2): 88-94.
70. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 11.06.2013 [Zugriff: 17.06.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-711/VerfO\\_2013-06-11.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-711/VerfO_2013-06-11.pdf).
72. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.

73. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
74. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
75. Cheran SK, Herndon JE, Patz EF. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 44(3): 317-325.
76. Kirby AM, George MN. The role of FDG PET in the management of lymphoma: practical guidelines. *Nucl Med Commun* 2007; 28(5): 355-357.
77. Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. *Health Technol Assess* 2004; 8(25): 1-234.
78. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3: 25.
79. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Glas AS, Bossuyt PM, Kleijnen J. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140(3): 189-202.
80. Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. *Biostatistics* 2001; 2(3): 249-260.
81. Jadad AR, Murray WE. *Randomized controlled trials: questions, answers and musings*. Malden: Blackwell; 2007.
82. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
83. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA et al. Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(1): 91-98.
84. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151(4): 264-269, W64.
85. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA* 2000; 283(15): 2008-2012.
86. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44.

87. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
88. Hayden JA, Cote P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med* 2006; 144(6): 427-437.
89. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ* 2001; 323(7306): 224-228.
90. Wolff R, Westwood M, Scheibler F, Schröer-Günther M, Janßen I, Kleijnen J. Assessment of risk of bias in prognostic studies. In: Dellavalle R, Royle N, Noonan E (Ed). 2010 Joint Colloquium of the Cochrane and the Campbell Collaborations; 18.-22.10.2010; Keystone, USA. Chichester: Wiley; 2010. S. 23.
91. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
92. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
93. Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *CMAJ* 1997; 156(10): 1411-1416.
94. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
95. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
96. Leemis LM, Trivedi KS. A comparison of approximate interval estimators for the Bernoulli parameter. *Am Stat* 1996; 50(1): 63-68.
97. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990.
98. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332.
99. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-64.
100. Hotelling H. The generalization of student's ratio. *Ann Math Statist* 1931; 2(3): 360-378.
101. Tang S, Huang G, Liu J, Liu T, Treven L, Song S et al. Usefulness of <sup>18</sup>F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and EUS in diagnosing primary pancreatic carcinoma: a meta-analysis. *Eur J Radiol* 2011; 78(1): 142-150.

102. Matchar DB, Kulasingam SL, Havrilesky L, Mann LO, Myers ER, McCrory DC et al. Positron emission testing for six cancers (brain, cervical, small cell lung, ovarian, pancreatic and testicular) [online]. 12.02.2004 [Zugriff: 20.10.2010]. URL: <http://www.cms.gov/determinationprocess/downloads/id21TA.pdf>.
103. Rodriguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Alcazar Alcazar R. Use of FDG-PET in clinical situations not addressed in the monitored use of this technology: IPE-06/49 [Spanisch]. Madrid: Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias; 2006.
104. Agency for Healthcare Research and Quality. Positron emission tomography for nine cancers (bladder, brain, cervical, kidney, ovarian, pancreatic, prostate, small cell lung, testicular): technology assessment report; project ID: PETC1207 [online]. 01.12.2008 [Zugriff: 01.10.2010]. URL: <http://www.cms.gov/determinationprocess/downloads/id54TA.pdf>.
105. Orlando LA, Kulasingam SL, Matchar DB. Meta-analysis: the detection of pancreatic malignancy with positron emission tomography. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(10): 1063-1070.
106. Schwarz M, Pauls S, Sokiranski R, Brambs HJ, Glasbrenner B, Adler G et al. Is a preoperative multidagnostic approach to predict surgical resectability of periampullary tumors still effective? *Am J Surg* 2001; 182(3): 243-249.
107. Herrmann K, Erkan M, Dobritz M, Schuster T, Siveke JT, Beer AJ et al. Comparison of 3'-deoxy-3'-[<sup>18</sup>F]fluorothymidine positron emission tomography (FLT PET) and FDG PET/CT for the detection and characterization of pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(5): 846-851.
108. Buchs NC, Bühler L, Bucher P, Willi JP, Frossard JL, Roth AD et al. Value of contrast-enhanced <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in detection and presurgical assessment of pancreatic cancer: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(4): 657-662.
109. Kysucan J, Lovecek M, Klos D, Tozzi I, Koranda P, Buriankova E et al. Benefit of PET/CT in the preoperative staging in pancreatic carcinomas [Tschechisch]. *Rozhl Chir* 2010; 89(7): 433-440.
110. Kauhanen SP, Komar G, Seppanen MP, Dean KI, Minn HR, Kajander SA et al. A prospective diagnostic accuracy study of <sup>18</sup>F-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.
111. 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. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(9): 2465-2471.

112. 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.
113. 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.
114. Schick V, Franzius C, Beyna T, Oei ML, Schnekenburger J, Weckesser M et al. Diagnostic impact of  $^{18}\text{F}$ -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.
115. Tlostanova MS, Tiutin LA, Ryzhkova DV, Pavlovskiĭ AV, Popov SA. Role of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET scan in the differential diagnosis of large pancreatic masses [Russisch]. *Vopr Onkol* 2008; 54(4): 439-444.
116. Casneuf V, Delrue L, Kelles A, Van Damme N, Van Huysse J, Berrevoet F et al. Is combined  $^{18}\text{F}$ -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.
117. Bang S, Chung HW, Park SW, Chung JB, Yun M, Lee JD et al. The clinical usefulness of 18-fluorodeoxyglucose 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.
118. 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; 13(5): 435-441.
119. Ruf J, Lopez-Hänninen E, Böhmig M, Koch I, Denecke T, Plotkin M et al. Impact of FDG-PET/MRI image fusion on the detection of pancreatic cancer. *Pancreatol* 2006; 6(6): 512-519.
120. 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.
121. 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.
122. Lemke AJ, Niehues SM, Hosten N, Amthauer H, Boehmig M, Stroszczyński C et al. Retrospective digital image fusion of multidetector CT and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET: clinical value in pancreatic lesions; a prospective study with 104 patients. *J Nucl Med* 2004; 45(8): 1279-1286.

123. Rasmussen I, Sörensen J, Långström B, Haglund U. Is positron emission tomography using  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose and  $^{11}\text{C}$ -acetate valuable in diagnosing indeterminate pancreatic masses? *Scand J Surg* 2004; 93(3): 191-197.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, Tamaki N, Kogire M, Doi R et al. Delayed  $^{18}\text{F}$ -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.
129. Sandler A, Avril N, Helmberger H, Stollfuss J, Weber W, Bengel F et al. Preoperative evaluation of pancreatic masses with positron emission tomography using  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose: diagnostic limitations. *World J Surg* 2000; 24(9): 1121-1129.
130. 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.
131. Imdahl A, Nitzsche E, Krautmann F, Högerle S, Boos S, Einert A et al. Evaluation of positron emission tomography with 2- $^{18}\text{F}$ fluoro-2-deoxy-D-glucose for the differentiation of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Br J Surg* 1999; 86(2): 194-199.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. Friess H, Lanhans J, Ebert M, Beger HG, Stollfuss J, Reske SN et al. Diagnosis of pancreatic cancer by 2- $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Gut* 1995; 36(5): 771-777.

136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. Barber TW, Kalff V, Cherk MH, Yap KSK, Evans P, Kelly MJ. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT influences management in patients with known or suspected pancreatic cancer. *Intern Med J* 2011; 41(11): 776-783.
140. Imai H, Doi R, Kanazawa H, Kamo N, Koizumi M, Masui T et al. Preoperative assessment of para-aortic lymph node metastasis in patients with pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 2010; 15(3): 294-300.
141. 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.
142. 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.
143. Topkan E, Parlak C, Kotek A, Yapar AF, Pehlivan B. Predictive value of metabolic <sup>18</sup>F-FDG-PET response on outcomes in patients with locally advanced pancreatic carcinoma treated with definitive concurrent chemoradiotherapy. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 123.
144. Okamoto K, Koyama I, Miyazawa M, Toshimitsu Y, Aikawa M, Okada K et al. Preoperative <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts early recurrence after pancreatic cancer resection. *Int J Clin Oncol* 2011; 16(1): 39-44.
145. Lyshchik A, Higashi T, Nakamoto Y, Fujimoto K, Doi R, Imamura M et al. Dual-phase <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography as a prognostic parameter in patients with pancreatic cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(4): 389-397.
146. Nakata B, Nishimura S, Ishikawa T, Ohira M, Nishino H, Kawabe J et al. Prognostic predictive value of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for patients with pancreatic cancer. *Int J Oncol* 2001; 19(1): 53-58.
147. Zimny M, Fass J, Bares R, Cremerius U, Sabri O, Buechin P et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and the prognosis of pancreatic carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(8): 883-888.

148. Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine: levels of evidence (March 2009) [online]. 03.2009 [Zugriff: 19.02.2013]. URL: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
149. Flynn K, Adams E, Anderson D. Positron emission tomography [online]. 10.1996 [Zugriff: 23.05.2011]. URL: <http://www.va.gov/VATAP/docs/PositronEmissionTomography1996tporm.pdf>.
150. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Methodology checklist 5: studies of diagnostic accuracy [online]. 29.11.2012 [Zugriff: 13.02.2013]. URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/checklist5.html>.
151. Rothman KJ, Greenland S. Modern Epidemiology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
152. Bossuyt PM, Irwig L, Craig J, Glasziou P. Comparative accuracy: assessing new tests against existing diagnostic pathways. *BMJ* 2006; 332(7549): 1089-1092.
153. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. *Eur J Cancer* 1999; 35(13): 1773-1782.
154. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Yokoe K, Monden T, Sasakawa Y, Tsutsui K et al. Contribution of whole body FDG-PET to the detection of distant metastasis in pancreatic cancer. *Ann Nucl Med* 2005; 19(6): 491-497.
155. Sperti C, Bissoli S, Pasquali C, Frison L, Liessi G, Chierichetti F et al. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography enhances computed tomography diagnosis of malignant intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg* 2007; 246(6): 932-937.
156. Izuishi K, Yamamoto Y, Sano T, Takebayashi R, Masaki T, Suzuki Y. Impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the management of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2010; 14(7): 1151-1158.
157. Kalady MF, Clary BM, Clark LA, Gottfried M, Rohren EM, Coleman RE et al. Clinical utility of positron emission tomography in the diagnosis and management of periampullary neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(8): 799-806.
158. Rose DM, Delbeke D, Beauchamp RD, Chapman WC, Sandler MP, Sharp KW et al. <sup>18</sup>Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. *Ann Surg* 1999; 229(5): 729-737.
159. Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, Ishimori T, Fujimoto K, Doi R et al. Diagnosis of pancreatic cancer using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET): usefulness and limitations in "clinical reality". *Ann Nucl Med* 2003; 17(4): 261-279.

160. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

## Anhang A – Suchstrategien

### Primärstudien

#### 1. EMBASE

##### Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1980 to 2012 June 15

#	Searches
1	exp pancreas tumor/
2	Vater papilla carcinoma/
3	(pancrea* adj6 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or disease* or adeno*)).ab,ti.
4	((islet cell or beta-cell or alpha-cell or gastrin producing) adj6 (adenom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or disease)).ab,ti.
5	(Insulinoma* or Gastrinoma* or Glucagonoma* or Somatostatinoma* or Vipoma*).ab,ti.
6	or/1-5
7	positron emission tomography/
8	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
9	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
10	or/7-9
11	and/6,10
12	11 not medline*.cr.

#### 2. MEDLINE

##### Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to June Week 1 2012
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update June 15, 2012
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations June 15, 2012

#	Searches
1	exp Pancreatic Neoplasms/
2	(pancrea* adj6 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or disease* or adeno*)).ab,ti.
3	((islet cell or beta-cell or alpha-cell or gastrin producing) adj6 (adenom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or disease)).ab,ti.
4	(Insulinoma* or Gastrinoma* or Glucagonoma* or Somatostatinoma* or Vipoma*).ab,ti.

5	or/1-4
6	Positron-Emission Tomography/
7	Fluorodeoxyglucose F18/du
8	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
9	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
10	or/6-9
11	and/5,10
12	animals/ not (humans/ and animals/)
13	11 not 12

### 3. PubMed

#### Suchoberfläche: NLM

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

Search	Query
#1	Search pancrea* [TIAB] AND (tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR disease*[TIAB] OR adeno*[TIAB])
#2	Search (islet cell[TIAB] OR beta-cell[TIAB] OR alpha-cell[TIAB] OR gastrin producing [TIAB]) AND (adenom*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR disease[TIAB])
#3	Search Insulinoma*[TIAB] OR Gastrinoma*[TIAB] OR Glucagonoma*[TIAB] OR Somatostatinoma*[TIAB] OR Vipoma*[TIAB]
#4	Search #1 OR #2 OR #3
#5	Search pet[TIAB] OR petscan*[TIAB] OR positron[TIAB]
#6	Search (pet*[TIAB] OR tracer*[TIAB]) and (deoxy*[TIAB] OR de oxy*[TIAB] OR fluor*[TIAB] OR fdg*[TIAB] OR amino*[TIAB])
#7	Search #5 OR #6
#8	Search #4 AND #7
#9	Search #8 NOT medline[sb]

#### 4. The Cochrane Library

##### Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 6, June 2012
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 6, June 2012
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 2, June 2012
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 2, June 2012

ID	Search
#1	MeSH descriptor Pancreatic Neoplasms explode all trees
#2	(pancrea* NEAR/6 (tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or disease* or adeno*)):ab,ti
#3	((islet cell or beta-cell or alpha-cell or gastrin producing) NEAR/6 (adenom* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or cancer* or carcinom* or disease)):ab,ti
#4	(Insulinoma* or Gastrinoma* or Glucagonoma* or Somatostatinoma* or Vipoma*):ab,ti
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)
#6	MeSH descriptor Positron-Emission Tomography explode all trees
#7	MeSH descriptor Fluorodeoxyglucose F18 explode all trees with qualifier: DU
#8	(pet or petscan* or positron):ab,ti
#9	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)):ab,ti
#10	(#6 OR #7 OR #8 OR #9)
#11	(#5 AND #10)

#### Evidenzsynthesen

##### 1. EMBASE

##### Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1980 to 2010 February 12

Es wurde folgender Filter übernommen:

Systematische Übersichten: Wong 2006 [160] – High specificity strategies

#	Searches
1	positron emission tomography/
2	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
3	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)):ab,ti.
4	or/1-3

5	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
6	4 and 5

## 2. MEDLINE

### Suchoberfläche: Ovid

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

Es wurde folgender Filter übernommen:

Evidenzsynthesen: Wong 2006 [160] – High specificity strategy

#	Searches
1	Positron-Emission Tomography/
2	Fluorodeoxyglucose F18/du
3	(pet or petscan* or positron).ab,ti.
4	((pet* or tracer*) and (deoxy* or de oxy* or fluor* or fdg* or amino*)).ab,ti.
5	or/1-4
6	cochrane database of systematic reviews.jn.
7	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
8	meta analysis.pt.
9	or/6-8
10	and/5,9
11	animals/ not (animals/ and humans/)
12	10 not 11

## 3. Pubmed

### Suchoberfläche: NLM

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

Search	Most Recent Queries
#1	Search Pet[TIAB] or petscan*[TIAB] or positron[TIAB]
#2	Search ((pet*[TIAB] or tracer*[TIAB]) and (deoxy*[TIAB] or de oxy*[TIAB] or fluor*[TIAB] or fdg*[TIAB] or amino*[TIAB]))

#3	Search Search[TIAB] or MEDLINE[TIAB] or systematic review[TIAB]
#4	Search (#1 OR #2) AND #3
#5	Search in process[sb] OR publisher[sb]
#6	Search #4 AND #5

#### 4. The Cochrane Library

##### Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

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

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

##### Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)

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

- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

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

## **Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Evidenzsynthesen nach Ausschlussgründen**

### **E1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)**

Bradbury I, Bonell E, Boynton J, Cummins E, Facey K, Iqbal K et al. Positron emission tomography (PET) imaging in cancer management. Glasgow: Health Technology Board for Scotland; 2002. URL: [http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/pet\\_full\\_report.doc](http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/pet_full_report.doc).

Lassen U. Positron emissions tomography (PET) with 18-F-fluorodeoxyglucose (FDG): a literature review of evidence for clinical use in the fields of oncology, cardiology and neurology [Dänisch] [online]. 06.2001 [Zugriff: 27.05.2013]. URL: <http://www.cemtv.dk/publikationer/docs/PET/katalog.pdf>.

Rodriguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Gomez Martinez MV, Carreras Delgado JL, Martin Moreno JM. Positron emission tomography (PET) with <sup>18</sup>FDG on clinical oncology: IPE-01/30 [Spanisch]. Madrid: Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias; 2001. URL: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=19/10/2012-581d45027a>.

### **E2 (Keine Prüfung der PET bzw. PET/CT oder kein geeigneter Referenztest)**

Cuerva Carvajal A, Villegas Portero R. Positron Emission Tomography combined with Magnetic Resonance (PET/RM). Sevilla: Andalusian Agency for Health Technology Assessment; 2006. URL: [http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/164/2006\\_AETSA\\_F6\\_PETRM.pdf](http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/164/2006_AETSA_F6_PETRM.pdf).

### **E3 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)**

Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of PET (positron emission tomography): a systematic review; ICES investigative report [online]. 05.2001 [Zugriff: 13.05.2013]. URL: [http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file\\_collection/Health\\_Technology\\_Assessment-PET\\_May-2001.pdf](http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/Health_Technology_Assessment-PET_May-2001.pdf).

Medical Services Advisory Committee. Positron emission tomography [part 2(i)]: assessment report; MSAC reference 10. Canberra: MSAC; 2001. URL: [http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/\\$File/Ref%2010%20part%202i%20-%20PET%20Report.pdf](http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/Ref%2010%20part%202i%20-%20PET%20Report.pdf).

Medicare Services Advisory Committee. Positron emission tomography: MSAC assessment report. Canberra: MSAC; 2000. URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/\\$File/Ref%2002%20-%20Positron%20emission%20tomography%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/8FD1D98FE64C8A2FCA2575AD0082FD8F/$File/Ref%2002%20-%20Positron%20emission%20tomography%20Report.pdf).

Perez Lozano J, Briones Perez de la Blanca E. Positron emission tomography: research synthesis on effectiveness in specific indications; systematic review [Spanisch] [online]. 02.2000 [Zugriff: 27.05.2013]. URL:

[http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA\\_P\\_2000\\_PET.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_P_2000_PET.pdf).

Tang S, Huang G, Liu J, Liu T, Treven L, Song S et al. Usefulness of <sup>18</sup>F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and EUS in diagnosing primary pancreatic carcinoma: a meta-analysis. Eur J Radiol 2011; 78(1): 142-150.

Unidad de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias Agencia Lain Entralgo. Efficacy, safety and indications of hybrid PET-CT system [Spanisch] [online]. 10.2004 [Zugriff: 27.05.2013]. URL:

<http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobtable=MungoBlobs&blobcol=urldata&blobkey=id&blobheadervalue1=filename%3DPET-TAC.pdf&blobwhere=1158607783819&blobheadername1=Content-Disposition&ssbinary=true&blobheader=application%2Fpdf>.

#### **E4 (Keine Evidenzsynthese von ausreichender Qualität / Dokumentation)**

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. PET in non-neurological clinical oncology: IPE-97/11 [Spanisch]. Madrid: AETS; 1997. (Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias). URL:

[http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones\\_agencia/11PEToncologia.pdf](http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/11PEToncologia.pdf).

Bourguet P. Standards, options and recommendations 2002 for the use of positron emission tomography with [<sup>18</sup>F]-FDG (PET-FDG in cancerology (integral connection) [Französisch]. Bull Cancer (Paris) 2003; 90(Spec No): S5-S17.

Department of Science and Technology: Brazilian Health Technology Assessment General Coordination. 18-FDG positron emission tomography in oncology: HTA reports by international HTA agencies [Portugiesisch] [online]. 08.2004 [Zugriff: 27.05.2013]. URL:

<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relat%201%20PET%20-%20Sintese%20das%20Agencias%20Internacionais%20de%20ATS.pdf>.

Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health technology assessment of positron emission tomography in oncology: a systematic review; ICES investigative report; quarterly update September 2003 [online]. 09.2003 [Zugriff: 27.05.2013]. URL:

[http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file\\_collection/ACF17B.pdf](http://www.ices.on.ca/WebBuild/site/ices-internet-upload/file_collection/ACF17B.pdf).

Morland B. Positron emission tomography (PET): diagnostic and clinical use [Norwegisch]. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2003. (SMM-Rapports; Band 6/2003). URL: [ftp://ftp.nokc.no/SMM/SMM-Rapport\\_03-](ftp://ftp.nokc.no/SMM/SMM-Rapport_03-06_Positronemisjonstomografi%20(PET)%20og%20klinisk%20nytteverdi.pdf)

[06\\_Positronemisjonstomografi%20\(PET\)%20og%20klinisk%20nytteverdi.pdf](ftp://ftp.nokc.no/SMM/SMM-Rapport_03-06_Positronemisjonstomografi%20(PET)%20og%20klinisk%20nytteverdi.pdf).

Perleth M, Gerhardus A, Velasco-Garrido M. Positronen-Emissions-Tomographie: systematische Übersichten zur Wirksamkeit bei ausgewählten Indikationen. St. Augustin: Asgard-Verlag; 2003. (DIMDI Health Technology Assessments; Band 24). URL: [http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta060\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta060_bericht_de.pdf).

Reske SN, Bares R, Bull U, Guhlmann A, Moser E, Wannemacher MF. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. Nuklearmedizin 1996; 35(2): 42-52.

Rodriguez Garrido M, Conde Olasagasti J, Garcia Comas L, Alcaide JF. PET in non-neurological clinical oncology: IPE-97/11 [Spanisch]. Madrid: Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias; 1997. URL: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=19/10/2012-c074231767>.

### **E6 (Vollpublikation nicht verfügbar)**

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

## **Anhang C – Liste der ausgeschlossenen Primärstudien nach Ausschlussgründen**

### **E1 (Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien)**

Ambrosini V, Tomassetti P, Rubello D, Campana D, Nanni C, Castellucci P et al. Role of <sup>18</sup>F-dopa PET/CT imaging in the management of patients with <sup>111</sup>In-pentetreotide negative GEP tumours. Nucl Med Commun 2007; 28(6): 473-477.

Sperti C, Pasquali C, Fiore V, Bissoli S, Chierichetti F, Liessi G et al. Clinical usefulness of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with nonpancreatic periampullary neoplasms. Am J Surg 2006; 191(6): 743-748.

### **E2 (Keine Prüfung der PET bzw. PET/CT oder kein geeigneter Referenztest)**

Garrido-Laguna I, Tan AC, Uson M, Angenendt M, Ma WW, Villaroel MC et al. Integrated preclinical and clinical development of mTOR inhibitors in pancreatic cancer. Br J Cancer 2010; 103(5): 649-655.

Heinrich S, Pestalozzi BC, Schäfer M, Weber A, Bauerfeind P, Knuth A et al. Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. J Clin Oncol 2008; 26(15): 2526-2531.

Huguier M, Barrier A, Zacharias T, Valinas R. Positron emission tomography of gastrointestinal carcinomas [Französisch]. Bull Acad Natl Med 2006; 190(1): 75-84.

Lytras D, Connor S, Bosonnet L, Jayan R, Evans J, Hughes M et al. Positron emission tomography does not add to computed tomography for the diagnosis and staging of pancreatic cancer. Dig Surg 2005; 22(1-2): 55-61.

Maisey NR, Webb A, Flux GD, Padhani A, Cunningham DC, Ott RJ et al. FDG-PET in the prediction of survival of patients with cancer of the pancreas: a pilot study. Br J Cancer 2000; 83(3): 287-293.

Midha S, Shalimar S, Kumar A, Garg PK. Pancreatic head mass in chronic pancreatitis is mostly inflammatory in alcoholic pancreatitis and malignant in idiopathic pancreatitis. Pancreatology 2011; 11(Suppl 1): 31.

Midha S, Shalimar S, Kumar A, Garg PK. Pancreatic head mass in chronic pancreatitis is inflammatory in alcoholic pancreatitis and often malignant in idiopathic chronic pancreatitis. Gastroenterology 2011; 140(5 Suppl 1): S854.

Ramanathan RK, Abbruzzese J, Dragovich T, Kirkpatrick L, Guillen JM, Baker AF et al. A randomized phase II study of PX-12, an inhibitor of thioredoxin in patients with advanced cancer of the pancreas following progression after a gemcitabine-containing combination. Cancer Chemother Pharmacol 2011; 67(3): 503-509.

Rwigema JCM, Heron DE, Parikh SD, Zeh HJ 3rd, Moser JA, Bahary N et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy for resected pancreatic adenocarcinoma with close or positive margins. J Gastrointest Cancer 2012; 43(1): 70-76.

Saif MW, Cornfeld D, Modarresifar H, Ojha B.  $^{18}\text{F}$ -FDG positron emission tomography CT (FDG PET-CT) in the management of pancreatic cancer: initial experience in 12 patients. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 17(2): 173-178.

Xia T, Li H, Wang J, Wang Y, Li P, Chang D et al. Clinical outcome of hypofractionated radiation therapy for lung, liver, and pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(3 Suppl 1): S574-S575.

### **E3 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)**

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.

Brunner TB, Geiger M, Grabenbauer GG, Lang-Welzenbach M, Mantoni TS, Cavallaro A et al. Phase I trial of the human immunodeficiency virus protease inhibitor nelfinavir and chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(16): 2699-2706.

Buck AC, Schirrmeister HH, Guhlmann CA, Diederichs CG, Shen C, Buchmann I et al. Ki-67 immunostaining in pancreatic cancer and chronic active pancreatitis: does in vivo FDG uptake correlate with proliferative activity? *J Nucl Med* 2001; 42(5): 721-725.

Choi M, Heilbrun LK, Venkatramanamoorthy R, Lawhorn-Crews JM, Zalupski MM, Shields AF. Using  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography to monitor clinical outcomes in patients treated with neoadjuvant chemo-radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2010; 33(3): 257-261.

Daenen F, Hustinx R, Belhocine T, Focan C, Honoré P, Rigo P.  $^{18}\text{F}$ FDG-PET imaging of pancreatic adenocarcinoma [Französisch]. *Rev Med Liege* 2000; 55(2): 89-94.

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.

Franke C, Klapdor R, Meyerhoff K, Schauman M.  $^{18}\text{F}$ -FDG positron emission tomography of the pancreas: diagnostic benefit in the follow-up of pancreatic carcinoma. *Anticancer Res* 1999; 19(4A): 2437-2442.

Granov AM, Tiushin LA, Tlostanova MS, Kostenikov NA, Ryzhkova DV, Savello VE et al. The role of positron emission tomography with C18-Fluorodeoxyglucose in clinical oncology [Russisch]. *Vopr Onkol* 2003; 49(5): 563-573.

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

Heinrich S, Schäfer M, Weber A, Hany TF, Bhure U, Pestalozzi BC et al. Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity: results of a prospective phase II trial. *Ann Surg* 2008; 248(6): 1014-1022.

Higashi T, Sakahara H, Torizuka T, Nakamoto Y, Kanamori S, Hiraoka M et al. Evaluation of intraoperative radiation therapy for unresectable pancreatic cancer with FDG PET. *J Nucl Med* 1999; 40(9): 1424-1433.

Izuishi K, Yamamoto Y, Sano T, Takebayashi R, Masaki T, Suzuki Y. Impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the management of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2010; 14(7): 1151-1158.

Kasperk RK, Riesener KP, Wilms K, Schumpelick V. Limited value of positron emission tomography in treatment of pancreatic cancer: surgeon's view. *World J Surg* 2001; 25(9): 1134-1139.

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.

Kobayashi N, Fujita K, Fujisawa T, Takahashi H, Yoneda M, Abe Y et al. Which is the best monitoring study (tumor marker, computed tomography or <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography) to evaluate efficacy of chemotherapy on unresectable pancreatic cancer? [Japanisch]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2008; 35(1): 65-70.

Komar G, Kauhanen S, Liukko K, Seppänen M, Kajander S, Ovaska J et al. Decreased blood flow with increased metabolic activity: a novel sign of pancreatic tumor aggressiveness. *Clin Cancer Res* 2009; 15(17): 5511-5517.

Koranda P, Buriánková E, Formánek R, Kysučan J, Havlík R, Mysliveček M. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in pancreatic carcinoma: diagnosis and staging [Tschechisch]. *Ceská Radiologie* 2010; 64(3): 185-191.

Kuwatani M, Kawakami H, Eto K, Haba S, Shiga T, Tamaki N et al. Modalities for evaluating chemotherapeutic efficacy and survival time in patients with advanced pancreatic cancer: comparison between FDG-PET, CT, and serum tumor markers. *Intern Med* 2009; 48(11): 867-875.

Lemke AJ, Niehues SM, Hosten N, Amthauer H, Boehmig M, Stroszczyński C et al. Retrospective digital image fusion of multidetector CT and <sup>18</sup>F-FDG PET: clinical value in pancreatic lesions; a prospective study with 104 patients. *J Nucl Med* 2004; 45(8): 1279-1286.

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; 13(5): 435-441.

Mataka Y, Shinchi H, Kurahara H, Maemura K, Noma H, Natsugoe S et al. Clinical usefulness of FDG-PET for pancreatic cancer [Japanisch]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2009; 36(13): 2516-2520.

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, Saga T, Higashi T, Ishimori T, Kobayashi H, Ishizu K et al. Optimal scan time for evaluating pancreatic disease with positron emission tomography using F-18-fluorodeoxyglucose. *Ann Nucl Med* 2003; 17(5): 421-426.

Nakata B, Chung YS, Nishimura S, Nishihara T, Sakurai Y, Sawada T et al. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 1997; 79(4): 695-699.

Parlak C, Topkan E, Onal C, Reyhan M, Selek U. Prognostic value of gross tumor volume delineated by FDG-PET-CT based radiotherapy treatment planning in patients with locally advanced pancreatic cancer treated with chemoradiotherapy. *Radiat Oncol* 2012; 7: 37.

Tanimoto K, Yoshikawa K, Obata T, Ikehira H, Shiraishi T, Watanabe K et al. Role of glucose metabolism and cellularity for tumor malignancy evaluation using FDG-PET/CT and MRI. *Nucl Med Commun* 2010; 31(6): 604-609.

Topkan E, Yavuz AA, Aydin M, Onal C, Yapar F, Yavuz MN. Comparison of CT and PET-CT based planning of radiation therapy in locally advanced pancreatic carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2008; 27: 41.

Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, Laheru DA, Smith LS, Wood TE et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(34): 4548-4554.

Yoshioka M, Sato T, Furuya T, Shibata S, Andoh H, Asanuma Y et al. Role of positron emission tomography with 2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucose in evaluating the effects of arterial infusion chemotherapy and radiotherapy on pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2004; 39(1): 50-55.

#### **E4 (Studienmethodik entspricht nicht den Einschlusskriterien)**

FDG positron emission tomography in pancreatic cancer. *Tecnologica MAP Suppl* 2000: 14-16.

Aboagye EO, Saleem A, Cunningham VJ, Osman S, Price PM. Extraction of 5-fluorouracil by tumor and liver: a noninvasive positron emission tomography study of patients with gastrointestinal cancer. *Cancer Res* 2001; 61(13): 4937-4941.

Annovazzi A, Peeters M, Maenhout A, Signore A, Dierckx R, Van de Wiele C. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonendocrine neoplastic disorders of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 2003; 125(4): 1235-1245.

Asagi A, Ohta K, Nasu J, Tanada M, Nadano S, Nishimura R 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* 13.06.2012 [Epub ahead of print].

Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000; 41(8): 1369-1379.

Bjerregaard JK, Fischer BM, Vilstrup MH, Petersen H, Mortensen MB, Hansen CR et al. Feasibility of FDG-PET/CT imaging during concurrent chemo-radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Acta Oncol* 2011; 50(8): 1250-1252.

Blue Cross and Blue Shield Association. FDG positron emission tomography in pancreatic cancer. Chicago: BCBS; 2000. (TEC Assessments; Band 14(28)).

Bond-Smith G, Banga N, Hammond TM, Imber CJ. Pancreatic adenocarcinoma. *BMJ* 2012; 344: e2476.

Bourguet P. Standards, options and recommendations for the use of PET-FDG in cancerology: results in digestive system neoplasms [Französisch]. *Bull Cancer (Paris)* 2003; 90(Spec No): S56-S66.

Bourguet P, Planchamp F, Monteil J, Metges JP, Mitry E, Tubiana-Mathieu N. Recommendations for clinical practice: use of TEP-FDG in cancer of the esophagus, stomach, colon and rectum, anal canal, large intestine, pancreas and bile ducts, liver and endocrine tumors (digestive system) [Französisch]. *Bull Cancer (Paris)* 2007; 94(2): 212-218.

Buchs NC, Chilcott M, Poletti PA, Buhler LH, Morel P. Vascular invasion in pancreatic cancer: imaging modalities, preoperative diagnosis and surgical management. *World J Gastroenterol* 2010; 16(7): 818-831.

Cohade C, Wahl RL. PET scanning and measuring the impact of treatment. *Cancer J* 2002; 8(2): 119-134.

Dabizzi E, Assef MS, Raimondo M. Diagnostic management of pancreatic cancer. *Cancers* 2011; 3(1): 494-509.

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, 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): 1030-1033.

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

- Fischer MA, Nanz D, Hany T, Reiner CS, Stolzmann P, Donati OF et al. Diagnostic accuracy of whole-body MRI/DWI image fusion for detection of malignant tumours: a comparison with PET/CT. *Eur Radiol* 2011; 21(2): 246-255.
- Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH et al. Recommendations on the use of <sup>18</sup>F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008; 49(3): 480-508.
- Fröhlich A, Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Beger HG, Reske SN. Detection of liver metastases from pancreatic cancer using FDG PET. *J Nucl Med* 1999; 40(2): 250-255.
- Ghaneh P, Costello E, Neoptolemos JP. Biology and management of pancreatic cancer. *Postgrad Med J* 2008; 84(995): 478-497.
- Higashi T, Saga T, Ishimori T, Konishi J. Diagnostic value of FDG-PET in patients with pancreatic lesions [Japanisch]. *Rinsho Hoshasen* 2002; 47(9): 1113-1120.
- Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, Ishimori T, Fujimoto K, Doi R et al. Diagnosis of pancreatic cancer using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET): usefulness and limitations in "clinical reality". *Ann Nucl Med* 2003; 17(4): 261-279.
- Hu M, Yang WF, Yu JM. Advances in clinical research of dual-time-point <sup>18</sup>F-FDG PET imaging in evaluation of malignant lesions [Chinesisch]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2008; 15(11): 873-876.
- Hustinx R, Torigian DA, Namur G. Complementary assessment of abdominopelvic disorders with PET/CT and MRI. *PET Clin* 2008; 3(3): 435-449.
- Israel O, Mor M, Guralnik L, Hermoni N, Gaitini D, Bar-Shalom R et al. Is <sup>18</sup>F-FDG PET/CT useful for imaging and management of patients with suspected occult recurrence of cancer? *J Nucl Med* 2004; 45(12): 2045-2051.
- Jadvar H, Fischman AJ. Evaluation of pancreatic carcinoma with FDG PET. *Abdom Imaging* 2001; 26(3): 254-259.
- Kalady MF, Clary BM, Clark LA, Gottfried M, Rohren EM, Coleman RE et al. Clinical utility of positron emission tomography in the diagnosis and management of periampullary neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(8): 799-806.
- Katz MH, Savides TJ, Moossa AR, Bouvet M. An evidence-based approach to the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Pancreatology* 2005; 5(6): 576-590.
- 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.
- Kim JH, Park SH, Yu ES, Kim MH, Kim J, Byun JH et al. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations. *Radiology* 2010; 257(1): 87-96.

Kinney T. Evidence-based imaging of pancreatic malignancies. *Surg Clin North Am* 2010; 90(2): 235-249.

Krzakowski M, Rutkowski P, Jassem J, Zaucha R, Fijuth J, Słuszniaak J et al. Recommendations for the use of positron emission tomography in oncology [Polnisch]. *Nowotwory* 2011; 61(1): 57-69.

Kumar R, Chauhan A. Positron emission tomography: clinical applications in oncology; part 2. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6(4): 625-640.

Kwon RS, Sahani DV, Brugge WR. Gastrointestinal cancer imaging: deeper than the eye can see. *Gastroenterology* 2005; 128(6): 1538-1553.

Lan BY, Kwee SA, Wong LL. Positron emission tomography in hepatobiliary and pancreatic malignancies: a review. *Am J Surg* 2012; 204(2): 232-241.

Lan XL, Zhang YX, Wu ZJ, Jia Q, Wei H, Gao ZR. The value of dual time point <sup>18</sup>F-FDG PET imaging for the differentiation between malignant and benign lesions. *Clin Radiol* 2008; 63(7): 756-764.

Lee SM, Kim TS, Lee JW, Kim SK, Park SJ, Han SS. Improved prognostic value of standardized uptake value corrected for blood glucose level in pancreatic cancer using F-18 FDG PET. *Clin Nucl Med* 2011; 36(5): 331-336.

Martinelli M, Townsend D, Meltzer C, Villemagne VV. Survey of results of whole body imaging using the PET/CT at the University of Pittsburgh Medical Center PET facility. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(4): 161.

Matchar DB, Kulasingam SL, Havrilesky L, Mann LO, Myers ER, McCrory DC et al. Positron emission testing for six cancers (brain, cervical, small cell lung, ovarian, pancreatic and testicular) [online]. 12.02.2004 [Zugriff: 27.05.2013]. URL: <http://www.cms.gov/Medicare/Coverage/DeterminationProcess/downloads/id21TA.pdf>.

Moadel RM, Blaufox MD, Freeman LM. The role of positron emission tomography in gastrointestinal imaging. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31(3): 841-861.

Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, Tamaki N, Kogire M, Imamura M et al. Contribution of PET in the detection of liver metastases from pancreatic tumours. *Clin Radiol* 1999; 54(4): 248-252.

Nitzsche EU, Hoegerle S, Mix M, Brink I, Otte A, Moser E et al. Non-invasive differentiation of pancreatic lesions: is analysis of FDG kinetics superior to semiquantitative uptake value analysis? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(2): 237-242.

Okano K, Kakinoki K, Akamoto S, Hagiike M, Usuki H, Yamamoto Y et al. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of small pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17(2): 231-235.

Patel M, Hoffe S, Malafa M, Hodul P, Klapman J, Centeno B et al. Neoadjuvant GTX chemotherapy and IMRT-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2011; 104(2): 155-161.

Podoloff DA, Ball DW, Ben-Josef E, Benson AB 3rd, Cohen SJ, Coleman RE et al. NCCN task force: clinical utility of PET in a variety of tumor types. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7(Suppl 2): S1-S26.

Rabinowitz CB, Prabhakar HB, Sahani DV. Recent advances in imaging of pancreatic neoplasms. In: Blake MA, Kalra MK (Ed). *Imaging in oncology*. New York: Springer; 2008. S. 229-254. (Cancer Treatment and Research; Band 143).

Reske SN, Grillenberger KG, Glatting G, Port M, Hildebrandt M, Gansauge F et al. Overexpression of glucose transporter 1 and increased FDG uptake in pancreatic carcinoma. *J Nucl Med* 1997; 38(9): 1344-1348.

Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use: results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(11): 1707-1723.

Riepl RL. Diagnostik des Pankreaskarzinoms mit CT, EUS, MRCP, PET: what is best? *Z Gastroenterol* 2002; 40(4): 263-267.

Rose DM, Delbeke D, Beauchamp RD, Chapman WC, Sandler MP, Sharp KW et al. <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. *Ann Surg* 1999; 229(5): 729-737.

Sachelarie I, Kerr K, Ghesani M, Blum RH. Integrated PET-CT: evidence-based review of oncology indications. *Oncology* 2005; 19(4): 481-490.

Schellenberg D, Quon A, Minn AY, Graves EE, Kunz P, Ford JM et al. <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose PET is prognostic of progression-free and overall survival in locally advanced pancreas cancer treated with stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(5): 1420-1425.

Seo S, Doi R, Machimoto T, Kami K, Masui T, Hatano E et al. Contribution of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the diagnosis of early pancreatic carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15(6): 634-639.

Sharma C, Eltawil KM, Renfrew PD, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. *World J Gastroenterol* 2011; 17(7): 867-897.

Shin JU, Lee JK, Min SY, Kim KM, Lee KH, Lee KT et al. Distinguishing autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer based on the pancreas imaging. *Gastroenterology* 2011; 140(5 Suppl 1): S546.

Shreve PD. Focal fluorine-18 fluorodeoxyglucose accumulation in inflammatory pancreatic disease. *Eur J Nucl Med* 1998; 25(3): 259-264.

Sperti C, Pasquali C, Bissoli S, Chierichetti F, Liessi G, Pedrazzoli S. 18-FDG PET performs much better than CT in detecting tumor relapse after potentially curative pancreatic cancer resection and it may influence long-term outcomes. *Pancreatology* 2009; 9(4): 444.

Sperti C, Pasquali C, Bissoli S, Chierichetti F, Liessi G, Pedrazzoli S. Tumor relapse after pancreatic cancer resection is detected earlier by 18-FDG PET than by CT. *J Gastrointest Surg* 2010; 14(1): 131-140.

Sperti C, Pasquali C, Chierichetti F, Ferronato A, Decet G, Pedrazzoli S. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting survival of patients with pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2003; 7(8): 953-959.

Strobel K, Heinrich S, Bhure U, Soyka J, Veit-Haibach P, Pestalozzi BC et al. Contrast-enhanced <sup>18</sup>F-FDG PET/CT: 1-stop-shop imaging for assessing the resectability of pancreatic cancer. *J Nucl Med* 2008; 49(9): 1408-1413.

Syrota A, Duquesnoy N, Paraf A, Kellershohn C. The role of positron emission tomography in the detection of pancreatic disease. *Radiology* 1982; 143(1): 249-253.

Tamm EP, Balachandran A, Bhosale PR, Katz MH, Fleming JB, Lee JH et al. Imaging of pancreatic adenocarcinoma: update on staging/resectability. *Radiol Clin North Am* 2012; 50(3): 407-428.

Taylor M, Warnock GL, Powell J, Lillemoe K. Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons evidence based reviews in surgery; 22: the use of PET/CT scanning on the management of resectable pancreatic cancer. *Can J Surg* 2007; 50(5): 400-402.

Thomson BNJ. The role of pet imaging and EUS in pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2011; 13(Suppl 3): 23.

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

Wakabayashi H, Nishiyama Y, Otani T, Sano T, Yachida S, Okano K et al. Role of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in surgery for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14(1): 64-69.

Wang DL, Yu LJ, Wang X, Liang XY, Lu PO, Wang WZ. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging and diagnosis method of pancreatic carcinoma [Chinesisch]. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology* 2011; 27(1): 103-107.

Wang X, Yu LJ. <sup>18</sup>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.

Yamao K, Mizuno N, Sawaki A, Shimizu Y, Chang KJ. Risk factors for pancreatic cancer and early diagnosis of pancreatic cancer [Japanisch]. Japanese Journal of Gastroenterology 2008; 105(1): 8-16.

Yao J, Gan G, Farlow D, Laurence JM, Hollands M, Richardson A et al. Impact of F18-fluorodeoxyglycose positron emission tomography/computed tomography on the management of resectable pancreatic tumours. ANZ J Surg 2012; 82(3): 140-144.

Zhan HW, Xu W, Ye XJ, Zhao CL, Zhang H, Li J et al. Application of FDG-PET for detection of malignant lesions in patients with elevated blood tumor markers but without a history of malignancy. Mol Med Report 2009; 2(5): 837-842.

Zimny M, Buell U. <sup>18</sup>F-FDG-positron emission tomography in pancreatic cancer. Ann Oncol 1999; 10(Suppl 4): S28-S32.

### **E5 (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)**

Barber TW, Kalff V, Cherk MH, Yap KSK, Evans P, Kelly MJ. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT (PET/CT) influences management in patients with known or suspected pancreatic cancer. Intern Med J 2009; 39(Suppl 4): A114.

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

Izuishi K, Sano T, Takebayashi R, Okano K, Suzuki Y. Impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the management of pancreatic cancer. Pancreatology 2010; 10(Suppl 1): 124.

Jadvar H, Fischman A. Diagnostic utility of FDG-PET in the clinical management of patients with suspected recurrent pancreatic carcinoma after Whipple procedure. Clin Positron Imaging 2000; 3(4): 156.

Kauhanen SP, Komar G, Seppänen MP, Dean KI, Minn HR, Kajander SA et al. A prospective diagnostic accuracy study of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT), multidetector row computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI) in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. Pancreas 2009; 38(8): 1014.

Nishiyama Y, Yamamoto Y, Yokoe K, Monden T, Sasakawa Y, Tsutsui K et al. Contribution of whole body FDG-PET to the detection of distant metastasis in pancreatic cancer. Ann Nucl Med 2005; 19(6): 491-497.

Okamoto K, Koyama I, Miyazawa M, Toshimitsu Y, Aikawa M, Okada K. Preoperative <sup>18</sup>[F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts early recurrence after pancreatic cancer resection. Pancreatology 2010; 10(Suppl 1): 123.

Okano K, Kakinoki K, Izuishi K, Suzuki Y. Role of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography with dual time point evaluation in the diagnosis of small pancreatic cancer. *Pancreatology* 2010; 10(Suppl 1): 74.

Okano K, Sutou H, Kakinoki K, Izuishi K, Nishiyama Y, Suzuki Y. Role of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of early pancreatic cancer. *Pancreas* 2009; 38(8): 1034-1035.

Panagiotidis E, Skylakaki M, Rondogianni P, Skoura E, Exarhos D, Kalkanis D et al. High incidence of peritoneal implants in recurrence of intrabdominal cancer revealed by  $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT in patients with increased tumour markers and negative findings in conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(Suppl 2): S199.

Pehlivan B, Kötek A, Akkaneren S, Topkan E. Survival outcome in unresectable locally advanced pancreatic carcinoma patients treated with coregistered PET-CT based radiation therapy planning without elective nodal irradiation. *Radiother Oncol* 2010; 96(Suppl 1): S293.

Sendler A, Avril N, Roder JD, Schwaiger M, Siewert JR. Kann die Dignität von Pankreastumoren durch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sicher genug beurteilt werden? *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998; 115: 1485-1487.

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

Stollfuss JC, Grillenberger KG, Fries H, Glatting G, Beger HG, Büchler MW et al. Pathophysiological basis and clinical value of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in pancreatic adenocarcinoma. *Dig Surg* 1994; 11(3-6): 360-365.

#### **E6 (Keine Vollpublikation verfügbar)**

Alle V, Gurusamy KS, Kali A, Davidson BR. Role of positron emission tomography (PET) in pancreatic resection for suspected pancreatic and periampullary cancer. *Int J Surg* 2011; 9(5): 366.

Burge M, Houston KE, Francesconi A, O'Rourke N, Lee J, Macfarlane D et al. Does the addition of FDG-PET to the standard pre-operative work up of pancreatic cancer change management: a prospective study. *Eur J Cancer* 2011; 47(Suppl 1): S449.

Cattaneo GM, Passoni P, Longobardi B, Slim N, Di Muzio N, Riccardo C. 4D-CT and PET in target volume delineation and dose planning for pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2011; 99(Suppl 1): S225-S226.

Chuong MD, Hoffe SE, Shridhar R, Almhanna K, Weber J, Centeno BA et al. PET/CT response predicts histopathologic response after neoadjuvant therapy for borderline resectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(2 Suppl 1): S334-S335.

Eccles CL, Vallis KA, Brunner TB, McKenna WG. Comparison of locally advanced pancreatic cancer target definition methods on <sup>18</sup>F-FDG-PET images for radiotherapy treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(2 Suppl 1): S732.

Epelbaum R, Bar-Shalom R, Keidar Z, Gaitini D, Israel O. The role of PET/CT imaging in patients with suspected recurrence of pancreatic cancer. *EJC Supplements* 2009; 7(2): 387.

Hamzah F, Saunders C, Lam V, Pleass H, Farlow D. The role of F18-FDG PET-CT in pancreatic carcinoma: the Westmead experience. *Intern Med J* 2010; 40(Suppl 2): 5.

Jacobsen RL, Larsen AC, Fisker RV, Kubik M, Sall M, Iyer VW et al. Integrated PET/CT in diagnostic workup of pancreatic and biliary tract cancer. *HPB (Oxford)* 2011; 13(Suppl 2): 115.

Keir CH, Ocean AJ, Fahey TJ, Berman N, Wadke A, Kelly-Rossini L et al. Treatment of advanced, epithelial-derived cancer (AEC) with intraperitoneal implantation of agarose-agarose macrobeads (MB) containing mouse renal adenocarcinoma cells (RENCA). *J Clin Oncol* 2011; 29(15 Suppl 1): e13594.

Kumar R, Garg P, Midha S, Sharma R, Thulkar S, Shamim SA et al. Role of PET-CT in differentiating benign and malignant pancreatic mass lesions in patients with or without chronic pancreatitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(2 Suppl): S181.

Larsen AC, Jacobsen RL, Kubik M, Fisker RV, Ejstrup P, Iyer VW et al. The influence of ERCP in the interpretation of integrated PET-CT in pancreatic and bile duct cancers. *HPB (Oxford)* 2011; 13(Suppl 2): 117.

Liu RS. Clinical application of [C-11]acetate in oncology. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(4): 185.

Mataki Y, Shinchi H, Maemura K, Kurahara H, Noma H, Takao S et al. Significance of FDG-PET for the unresectable patients with pancreatic cancer who received chemo-radiation therapy. *Pancreatol* 2010; 10(Suppl 1): 79.

NHS Centre for Reviews and Dissemination. The impact of combined modality positron emission tomography with computerised tomography scanning (PET/CT) in the diagnosis and management of pancreatic cancer [online]. In: Health Technology Assessment Database. 21.04.2010 [Zugriff: 27.05.2013]. URL: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32010000373>.

Scott-Brown M, Cavallaro A, Brunner T. Response evaluation following chemoradiation with nelfinavir in pancreatic carcinoma: is FDG-PET CT reliable? *Radiother Oncol* 2010; 94(Suppl 1): S30.

Secchi MA, Rossi L, Quadrelli L, Torre JM, Cantaberta M. Pancreatic cancer: how to obtain best results. *HPB (Oxford)* 2011; 13(Suppl 2): 129.

Tanimoto K, Yoshikawa K, Shiraishi T, Inagaki E, Toubaru S, Ohashi S et al. Pre-surgery SUV and ADC as prognostic factor for outcome in pancreatic cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(Suppl 2): S276.

Tsugeno H, Nunoue T, Inokuchi T, Seki H, Kubota J, Miyoshi K et al. A comparison of the diagnostic capability between Magnetic Resonance Imaging (MRI) with Diffusion Weighted Imaging (DWI) and 18-fluoro-2-dglucose positron emission tomography (FDG-PET/CT) for pancreaticobiliary malignancies. *Gastroenterology* 2010; 138(5 Suppl 1): S509-S510.

Ueno M, Ohkawa S, Kawano T, Kobayashi S, Miyakawa K, Yoshida T. The usefulness of PET/CT and diffusion MRI in pancreatic cancer. *Pancreatology* 2010; 10(Suppl 1): 26.

Winner MD, Lee MK, DiNorcia J, Lee JA, Schrope B, Chabot JA et al. The utility of positron emission tomography scans in the diagnosis and management of pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2011; 140(5 Suppl 1): S1021-S1022.

Zhang WJ, Wu N, Zhou CW, Zheng R, Liu Y, Liang Y et al. Value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT and contrast-enhanced CT in staging of pancreatic cancer [Chinesisch]. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology* 2012; 28(4): 727-730.

### **E7 (Publikationsdatum fällt in den Einschlusszeitraum eingeschlossener Evidenzsynthesen)**

Bang S, Chung HW, Park SW, Chung JB, Yun M, Lee JD et al. The clinical usefulness of 18-fluorodeoxyglucose 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.

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

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-[<sup>18</sup>F]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.

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.

Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, Tamaki N, Kogire M, Doi R et al. Delayed <sup>18</sup>F-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.

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 <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose and <sup>11</sup>C-acetate valuable in diagnosing indeterminate pancreatic masses? *Scand J Surg* 2004; 93(3): 191-197.

Schwarz M, Pauls S, Sokiranski R, Brambs HJ, Glasbrenner B, Adler G et al. Is a preoperative multidagnostic approach to predict surgical resectability of periampullary tumors still effective? *Am J Surg* 2001; 182(3): 243-249.

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

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

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.

**Anhang D – Liste der ausgeschlossenen Dokumente nach Ausschlussgründen, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens an den G-BA übersandt wurden (für das Krankheitsbild Adenokarzinom des Pankreas)**

**E2 (Keine Prüfung der PET bzw. PET/CT oder kein geeigneter Referenztest)**

Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(6): 1386-1391.

Ishiguchi T, Ota T, Naganawa S, Fukatsu H, Itoh S, Ishigaki T. CT and MR imaging of pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2001; 48(40): 923-927.

Jacobs AD. Gemcitabine-based therapy in pancreas cancer: gemcitabine-docetaxel and other novel combinations. *Cancer* 2002; 95(4 Suppl): 923-927.

Lopez Hänninen E, Amthauer H, Hosten N, Ricke J, Böhmig M, Langrehr J et al. Prospective evaluation of pancreatic tumors: accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography. *Radiology* 2002; 224(1): 34-41.

Mortelé KJ, Lemmerling M, De Hemptinne B, De Vos M, De Bock G, Kunnen M. Postoperative findings following the Whipple procedure: determination of prevalence and morphologic abdominal CT features. *Eur Radiol* 2000; 10(1): 123-128.

Oettle H, Riess H. Gemcitabine in combination with 5-fluorouracil with or without folinic acid in the treatment of pancreatic cancer. *Cancer* 2002; 95(4 Suppl): 912-922.

Ponchon T, Pilleul F. Diagnostic ERCP. *Endoscopy* 2002; 34(1): 29-42.

Rosemurgy AS, Serafini FM. New directions in systemic therapy of pancreatic cancer. *Cancer Control* 2000; 7(5): 437-451.

Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, Beger HG. Prognostic value of CA 19-9 serum course in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1998; 45(19): 253-259.

Tada M, Komatsu Y, Kawabe T, Sasahira N, Isayama H, Toda N et al. Quantitative analysis of K-ras gene mutation in pancreatic tissue obtained by endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration: clinical utility for diagnosis of pancreatic tumor. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(9): 2263-2270.

Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, Burnett DA, Steplewski Z, Pour PM. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res* 1987; 47(20): 5501-5503.

**E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien)**

Barkin JS, Goldstein JA. Diagnostic approach to pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28(3): 709-722.

**Anhang E – Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen und Primärstudien**

**E.1 – Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach den Kriterien von Oxman und Guyatt [82,83]**

Item	Frage	ja	teilweise	nein	unklar
1	Wurde die Suchmethodik berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
2	Wurde eine umfassende Literatursuche durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	--	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Wurden die Einschlusskriterien für die Primärstudien benannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
4	Wurde Selektionsbias vermieden?	<input type="checkbox"/>	--	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Wurden die Kriterien, die zur Erfassung der Validität eingeschlossener Studien herangezogen wurden, berichtet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
6	Wurde die Validität der eingeschlossenen Studien angemessen bewertet?	<input type="checkbox"/>	--	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Wurden die Methoden, die zum Pooling verwendet wurden, berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
8	Wurden die Ergebnisse der Studien, auf denen die Schlussfolgerung beruht, angemessen gepoolt (in Bezug auf die primäre Fragestellung des Reviews)?	<input type="checkbox"/>	--	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Wurden die Schlussfolgerungen der Autoren für die Primärfrage durch die Daten und / oder die Analyse unterstützt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
Gesamtbewertung (1 - 7)		1 - 4 (keine adäquate Evidenzsynthese) 5 - 7 (adäquate Evidenzsynthese)			

**E.2 – Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung von Evidenzsynthesen nach Oxman und Guyatt [82,83]**

Evidenzsynthese	OG1	OG2	OG3	OG4	OG5	OG6	OG7	OG8	OG9	Gesamtpunkte
<i>eingeschlossen</i>										
AHRQ 2004	+	- <sup>a</sup>	+	+	+	+	+	+	+	6
AETS 2006	+	+	+	?	+	+	+	+	+	5
AHRQ 2008	+	+	+	-	+	+	+	+	+	5
<i>ausgeschlossen</i>										
Tang 2011	+	+	+	+	+	+	+	+	+	7
a: Dieses Item wird nicht erfüllt, da nur in der Datenbank Medline recherchiert wurde. Es erfolgte jedoch keine maßgebliche Abwertung, da dieser Aspekt durch Abgleich des Studienpools mit denen anderer Übersichten (AHRQ 2004 und Tang 2011) kontrolliert werden kann.  „+“ : Kriterium erfüllt; „-“ : Kriterium nicht erfüllt; „?“ : unklar OG1 bis OG9: Qualitätskriterien nach Oxman und Guyatt [82,83]										

Von den eingeschlossenen Evidenzsynthesen fanden sich bei zweien (AHRQ 2004 und AETS 2006) keine Angaben zu Interessenkonflikten. Die Autoren von AHRQ 2008 verneinten Interessenkonflikte.

**E.3 – Bewertung des Verzerrungspotenzials von Diagnosestudien auf Basis von QUADAS-Kriterien**

Item	Frage	QUADAS-Item	ja	nein	unklar
1	Referenztest akzeptabel?	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Adäquate Zeitspanne zwischen Referenz und Indextest?	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Interdependenz der Tests adäquat berücksichtigt?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Partielle Verifikation vermieden?	5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Differenzielle Verifikation vermieden?	6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Incorporation Bias?	7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Verblindung bei Interpretation der Testergebnisse?	10 und 11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Intention-To-Diagnose (ITD)-Analyse adäquat?	13 und 14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Ergebnisunabhängige Berichterstattung?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	--
<b>Gesamtbewertung des Verzerrungspotenzials</b>			hoch <input type="checkbox"/>	niedrig <input type="checkbox"/>	

**E.4 – Bewertung des Verzerrungspotenzials von Prognosestudien**

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

<b>Item</b>	<b>Frage</b>	<b>ja</b>	<b>nein</b>	<b>unklar</b>
17	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Gesamtbewertung des Verzerrungspotenzials</b>		hoch <input type="checkbox"/>	niedrig <input type="checkbox"/>	
a: Eine Follow up-Rate $\geq 80$ % wird als adäquat betrachtet.				

**E.5 – Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse von Diagnose – und Prognosestudien**

Item	Frage	QUADAS-Item	ja	nein	unklar
1	Repräsentativität des Patientenspektrums?	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Übertragbarkeit Index- und Referenztest?	8 und 9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Übertragbare Hintergrundinformationen?	12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Stand der Technik übertragbar?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Qualifikation der Untersucher übertragbar?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Qualität der Geräte übertragbar?	ergänzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Gesamtbewertung der Übertragbarkeit</b>		Die Übertragbarkeit wird als gegeben angesehen	<input type="checkbox"/>		
		Es gibt Anhaltspunkte für eine eingeschränkte Übertragbarkeit	<input type="checkbox"/>		

**Anhang F – Studiencharakteristika der eingeschlossenen Primärstudien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche)**

Tabelle 19: Design, primäres Studienziel und Zielgröße der eingeschlossenen Primärstudien zur diagnostischen Güte

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> wenn nicht anders beschrieben, monozentrische Querschnittsstudien	<b>Studienziel</b> [wie von den Autoren der Publikation berichtet]	<b>Zielkriterium</b> [für den vorliegenden Bericht relevanter Teilaspekt]	<b>Evi- denz- stufe<sup>a</sup></b>	<b>Verzer- rungs- potenzial</b>
Barber 2011	prospektiv: ja konsekutive Rekrutierung 10 / 2007 bis 09 / 2008 Krankenhaus der Maximal- versorgung, Australien	Bewertung des Stellenwerts der PET/CT in der Beurteilung und beim Management von Patienten mit gesichertem oder V. a. Pankreaskrebs	Diagnostische Güte (Primärstaging) Managementänderungen (vor PET vs. nach PET)	II b	hoch
Bares 1994	prospektiv: ja, k. A. zu konsekutiver Rekrutierung und zum Zeitraum Universitätsklinik Deutschland	Beurteilung der diagnostischen Güte der FDG-PET im Vergleich zur CT und Ultraschall bei Patienten mit V. a. Pankreaskrebs, insbesondere in der Differenzierung zwischen Malignomen und chronischer Pankreatitis.	Diagnostische Güte	II b	hoch
Buchs 2011	prospektiv: ja konsekutive Rekrutierung 05 / 2006 bis 01 / 2008 Universitätsklinik Schweiz	Beurteilung des Stellenwerts der PET/CT bei der Differentialdiagnose von Pankreastumoren und bei der präoperativen Abklärung potentiell resektabler Tumoren.	Diagnostische Güte	II b	hoch
Casneuf 2007	prospektiv: k. A. konsekutive Rekrutierung 10 / 2004 bis 04 / 2006 Universitätsklinik Belgien	Stellenwert der PET/CT mit KM im Vergleich mit PET und CT bei Diagnose, Staging und Restaging/Rezidiven von Pankreasläsionen	Diagnostische Güte	II b	hoch
Farma 2008	prospektiv: retrospektive Analyse prospektiver Daten, k. A. zu konsekutiver Rekrutierung, Zeitraum 01 / 2006 bis 12 / 2007 Comprehensive Cancer Center USA	Untersuchung, ob die Addition der PET/CT zum Standard-Staging mit CT den Behandlungsplan von Pat. mit einer Pankreas-Raumforderung verändert und speziell, ob die PET/CT die Detektion von okkulten Metastasen bei Pat. mit Pankreaskarzinom verbessert	Diagnostische Güte Managementänderungen	II b	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Design, primäres Studienziel und Zielgröße der eingeschlossenen Primärstudien zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> wenn nicht anders beschrieben, monozentrische Querschnittsstudien	<b>Studienziel</b> [wie von den Autoren der Publikation berichtet]	<b>Zielkriterium</b> [für den vorliegenden Bericht relevanter Teilaspekt]	<b>Evi- denz- stufe<sup>a</sup></b>	<b>Verzer- rungs- potenzial</b>
Heinrich 2005	prospektiv: ja konsekutive Rekrutierung 06 / 2001 bis 04 / 2004 Universitätsklinik Schweiz	Untersuchung des Einflusses der PET/CT auf das Management von Patienten mit V. a. resektables Pankreaskarzinom im Vergleich mit konventioneller Bildgebung sowie Kosten dieser Methode. Sekundär: Bewertung der diagnostischen Güte der PET/CT bei der Unterscheidung benigner und maligner pankreatischer Läsionen sowie der Detektion von Fernmetastasen.	Diagnostische Güte, Managementänderungen	II b	hoch
Herrmann 2008	prospektiv: ja k.A. zu konsekutiver Rekrutierung, Zeitraum 04 / 2006 bis (k. A.) Universitätsklinik, Deutschland	Detektion bzw. Differenzierung zwischen Pankreaskarzinom vs. raumfordernder chron. Pankreatitis mittels FLT-PET	Diagnostische Güte	II b	hoch
Herrmann 2012	prospektiv: ja k. A. zu konsekutiver Rekrutierung, Zeitraum 09 / 2008 bis 04 / 2009 Universitätsklinik Deutschland	Vergleich von FDG-PET/CT mit FLT-PET in der Differenzialdiagnostik malignomverdächtiger Pankreastumoren	Diagnostische Güte	II b	hoch
Imai 2010	prospektiv: k. A. k. A. zu konsekutiver Rekrutierung, Zeitraum 08 / 2005 bis 07 / 2008 Universitätsklinik, Japan	Detektion von paraaortalen LK-Metastasen mit der FDG-PET im Vergleich zu CT und MRT bei Patienten mit histologisch gesichertem Pankreaskarzinom	Diagnostische Güte	II b	hoch
Kauhanen 2009	prospektiv: ja, konsekutive Rekrutierung 09 / 2006 bis 10 / 2007 universitäres Zentrum Finnland	Untersuchung des Einflusses der FDG-PET/CT auf das klinische Management von Patienten mit V. a. Pankreaskrebs. Vergleich der FDG-PET/CT-Ergebnisse mit MRT und CT.	Diagnostische Güte Managementänderungen	II b	niedrig / hoch <sup>b</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Design, primäres Studienziel und Zielgröße der eingeschlossenen Primärstudien zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> wenn nicht anders beschrieben, monozentrische Querschnittsstudien	<b>Studienziel</b> [wie von den Autoren der Publikation berichtet]	<b>Zielkriterium</b> [für den vorliegenden Bericht relevanter Teilaspekt]	<b>Evi- denz- stufe<sup>a</sup></b>	<b>Verzer- rungs- potenzial</b>
Kitajima 2010	prospektiv: k. A. k. A. zu konsekutiver Rekrutierung, Zeitraum 04 / 2005 bis 07 / 2008 Universitätsklinik Japan	Bestimmung der diagnostischen Güte der FDG- PET/CT (mit KM) in der Nachsorge von Patienten mit behandeltem Pankreaskrebs im Vergleich zur FDG-PET/CT (ohne KM) und zur CT	Diagnostische Güte	II b	hoch
Kula 2008	prospektiv: k. A. k. A. zu konsekutiver Rekrutierung, Zeitraum 03 / 2003 bis 12 / 2006 Onkologisches Zentrum Polen	Bewertung der klinischen Wertigkeit der PET/CT in der Differenzialdiagnose von Pankreastumoren	Diagnostische Güte	II b	hoch
Kysučan 2009	prospektiv: ja k. A. zu konsekutiver Rekrutierung, Zeitraum 01 / 2007 bis 03 / 2009 Universitätsklinik, Tschechien	Stellenwert der PET/CT im präoperativen Staging des Pankreaskarzinoms im Vergleich mit konventionellen Verfahren	Diagnostische Güte Managementänderungen	II b	hoch
Nishiyama 2005	prospektiv: k. A. k. A. zu konsekutiver Rekrutierung, Zeitraum 06 / 2002 bis 02 / 2004 Universitätsklinik Japan	Stellenwert der verzögerten PET-Bildgebung bei der Differenzierung benigner und maligner Läsionen sowie bei der Detektion von Metastasen bei Patienten mit V. a. Pankreaskarzinom	Diagnostische Güte	II b	hoch
Ruf 2005	prospektiv: k. A., k. A. zu konsekutiver Rekrutierung und zum Zeitraum Universitätsklinik Deutschland	Untersuchung der Rolle der FDG-PET bei Patienten mit V. a. Rezidiv eines Pankreaskarzinoms im Vergleich zu CT und MRT.	Diagnostische Güte	II b	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Design, primäres Studienziel und Zielgröße der eingeschlossenen Primärstudien zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> wenn nicht anders beschrieben, monozentrische Querschnittsstudien	<b>Studienziel</b> [wie von den Autoren der Publikation berichtet]	<b>Zielkriterium</b> [für den vorliegenden Bericht relevanter Teilaspekt]	<b>Evi- denz- stufe<sup>a</sup></b>	<b>Verzer- rungs- potenzial</b>
Ruf 2006	prospektiv: k. A. k. A. zu konsekutiver Rekrutierung und zum Zeitraum Universitätsklinik Deutschland	Stellenwert der retrospektiven Bildfusion von PET und MRT bei Detektion, Differenzialdiagnose und Staging von Pankreaskrebs	Diagnostische Güte Managementänderungen	II b	hoch
Schick 2008	prospektiv: ja konsekutive Rekrutierung 07 / 2005 bis 02 / 2007 Universitätsklinik, Deutschland	Diagnostischer Einfluss der PET/CT bei soliden Pankreasraumforderungen $\geq 1$ cm im Vgl. zu konventioneller Bildgebung (EUS, ERCP/IDUS, US)	Diagnostische Güte Managementänderungen	II b	hoch
Tlostanova 2008	prospektiv: k. A. k. A. zu konsekutiver Rekrutierung, Zeitraum 2003 bis 2008 nationales wissenschaftliches Zentrum, Russland	nicht explizit formuliert: diagnostische Effektivität der FDG-PET (Standardprotokoll, 2-phasiges und 4-Stunden-dynamisches Protokoll) bei Tumoren des Pankreas	Diagnostische Güte	II b	hoch
<p>a: entspricht den Evidenzstufen des G-BA b: Die retrospektive semiquantitative Auswertung mit retrospektiv gewähltem Trennwert wird als hoch verzerrt eingeschätzt.</p> <p>chron: chronisch; CT: Computertomographie; ERCP: endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie; EUS: Endosonografie; FDG: 18F-Fluoro-deoxyglucose , FLT: 18F-Fluoro-thymidin; IDUS: intraductaler Ultraschall; k. A.: keine Angaben; KM: Kontrastmittel; LK: Lymphknoten; MRT: Magnetresonanztomographie; Pat: Patient; PET: Positronenemissionstomographie; US: Ultraschall; V. a.: Verdacht auf; Vgl.: Vergleich; vs.: versus</p>					

Tabelle 20: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche)

Studie	Indextest	Referenztest
Barber 2011	<p><u>1) PET/CT:</u> Philips Gemini (Allegro PET und dual slice CT MX 800)                      Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FDG / 5 MBq/kg KG (max. 400 MBq) / 45 min                      Scanbereich PET / CT: Schädelbasis bis Oberschenkel / idem                      Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): k. A.                      Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: Low-dose-CT / k. A.                      Auflösung: k. A.                      CT-Komponente: Low-dose-CT ohne Kontrastmittel                      Blutzucker / Entzündungslaborwerte: Werte &lt; 9,1 mmol/l bis auf eine Ausnahme (11,4 mmol/l / k. A.                      Bildinterpretation / Verblindung: erfahrene Nuklearmediziner, k. A. zum Befundungsmodus / Kenntnis der vorangegangenen Diagnostik</p> <p><u>2) konventionelle Bildgebung:</u> Alle Pat. hatten eine CT (21 mit und 1 ohne Kontrastmittel), 4 Pat. mit abdominellem Ultraschall, 1 Pat. mit EUS, 2 Pat. erhielten eine MRT, keine weiteren Angaben</p>	<p>Histopathologie (OP): 8 / 15<sup>a</sup>                      intraoperativer Befund: 1 / 15                      Nachbeobachtung inkl. Verlaufsbildgebung: 3 / 15,                      Nachbeobachtungszeit mind. 6 Monate                      fehlender Referenztest bei 3 Pat.</p>
Bares 1994	<p><u>1) PET:</u> Siemens ECAT 953/15                      Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FDG / 150 - 300 MBq / 45 min                      Scanbereich: obere Hälfte des Bauchraumes                      Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): 15 min (k. A.)                      Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: ja, Transmissionsscan / iterativ nach Shepp und Vardi (20 Iterationen)                      Auflösung: resultierend in-plane 9 mm (FWHM)                      Blutzucker / Entzündungslaborwerte: 12 Pat. mit bek. Diabetes, 3 Pat. insulinpflichtig, 4 Pat. mit Werten &gt; 8 mmol/l, 10 Pat mit Werten &gt; 6,1 mmol/l / k. A.                      Bildinterpretation / Verblindung: visuell / k. A.</p> <p><u>2) CT:</u> k. A.(Dritt- und Viert-Generations-Geräte in verschiedenen Institutionen)                      Kollimation / Pitch / rekonstruierte Schichtdicke: k. A. / k. A. / 4 – 8 mm                      Kontrastmittelphasen: k. A.                      Scanbereich: k. A.</p> <p><u>3) US:</u> 3,5- bzw. 5,0 MHz-Sonden, „state-of-the-art“-Geräte</p>	<p>Histopathologie (OP): 37 / 40                      Nachbeobachtung inkl. Verlaufsbildgebung: 3 / 37                      (Nachbeobachtungszeit mind. 12 Monate)</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
<p>Buchs 2011</p>	<p><u>1) PET/CT:</u> Siemens Biograph 64                      Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FDG /k. A. / ca. 60 min                      Scanbereich PET / CT: Schädel bis Oberschenkel / idem                      Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): k. A. (k. A.)                      Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: ja / k. A.                      Auflösung: 128 x 128 Matrix, keine weiteren Angaben                      CT-Komponente: low-dose (für alle Pat.); mit KM (für 31/45 Pat.) s. u.                      Blutzucker / Entzündungslaborwerte: Ausschluss von Pat. mit „unkontrollierter Hyperglykämie“ (nicht definiert) / k. A.                      Bildinterpretation / Verblindung: visuell / k. A., Befundung durch mind. einen Nuklearmediziner und einen Radiologen (Konsens)  <u>2) CT:</u> i. R. der PET/CT (64 Detektorzeilen)                      Kollimation / Pitch / rekonstruierte Schichtdicke: k. A. („high resolution contrast-enhanced CT and CT angiogramm“)                      Kontrastmittelphasen: arteriell und spät-venös                      Scanbereich: arteriell: Abdomen und Becken; spätvenös: Oberbauch</p>	<p>Histopathologie (OP): 28 / 45                      Feinnadelbiopsie / Zytologie: 17 / 45</p>
<p>Casneuf 2007</p>	<p><u>1) PET/CT:</u> Philips Gemini 16                      Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FDG / 4 MBq/kg KG / 60 min                      Scanbereich PET / CT: Orbitomeatalregion bis Oberschenkel / low-dose: Kopf bis Oberschenkel, high-dose: idem                      Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): 3 min (3d)                      Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: mittels Low-dose-CT / k. A.                      Auflösung: intrinsisch 8 mm                      CT-Komponente: low-dose und high-dose mit KM (eine venöse Phase mit 100s delay, Kollimation 3 mm, pitch 0,9 mm, rekonstr. Schichtdicke 5 mm                      Blutzucker / Entzündungslaborwerte: alle Werte &lt; 200 mg/dl /                      Bildinterpretation / Verblindung: visuell von je 1 Nuklearmediziner bzw. 1 Radiologen / Befundung der Einzelkomponenten ohne Kenntnis der jeweils anderen Ergebnisse (PET, CT) nach 8 Wochen gemeinsame Befundung der PET/CT, k. A. bezüglich klinischer Informationen  <u>2) CT:</u> siehe unter CT-Komponente der PET/CT (16 Detektorzeilen)</p>	<p><u>Primärdiagnose / Staging:</u>                      Histopathologie (OP): 15 / 34                      Biopsie: 16 / 34                      Nachbeobachtung ohne Angaben zu Verlaufsbildgebung: 6 / 10 Pat. mit benigner Biopsie, Nachbeobachtungszeit 16 - 33 Monate  <u>Rezidiv:</u>                      Nachbeobachtung ohne Angaben zu Verlaufsbildgebung: 12 / 12                      Nachbeobachtungszeit der 10 positiven Fälle 1 - 11 Monate, der 2 negativen Fälle 10 bzw. 15 Monate</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
Farma 2008	<p><u>1) PET/CT:</u> Siemens Biograph Classic PET/CT bzw. GE Discovery PET/CT Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FDG / 296 - 555 MBq / 90 min Scanbereich PET / CT: k. A. / k. A. Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): k. A. (k. A.) Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: k. A. / k. A. Auflösung: k. A. CT-Komponente: k. A. Blutzucker / Entzündungslaborwerte: k. A. / k. A. Bildinterpretation / Verblindung: k. A. / k. A.</p> <p><u>2) CT:</u> k. A. zum Gerät Kollimation / Pitch / rekonstruierte Schichtdicke: k. A. / k. A. / k. A. Kontrastmittelphasen: 3 Phasen (Pankreasprotokoll) Scanbereich: k. A.</p>	<p>präoperative Biopsie (perkutan oder endoskopisch): alle Patienten Nachbeobachtung inkl. Verlaufsbildgebung: k. A. zum Stellenwert i. R. des Referenztests</p>
Heinrich 2005	<p><u>1) PET/CT:</u> GE Discovery LS Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FDG / 350 – 450 MBq / ca. 60 min Scanbereich PET / CT: Schädelkalotte bis Beckenboden / idem Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): 4 min (k. A.) Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: Low-dose-CT / k. A. Auflösung: k. A. CT-Komponente: low-dose ohne KM Blutzucker / Entzündungslaborwerte: Ausschluss von Pat. mit „unkontrollierter Hyperglykämie“ (nicht definiert) / k. A. Bildinterpretation: visuell, mind. 2 Nuklearmediziner und Radiologen, keine Angaben zur Verblindung gegenüber klinischer Information und anderer Bildgebung</p> <p><u>2) CT:</u> k. A. Kollimation / Pitch / rekonstruierte Schichtdicke: k. A. / k. A. / k. A. Kontrastmittelphasen: k. A. Scanbereich: k. A.</p>	<p>Histopathologie (OP) / Biopsie: 52 / 59 Pat. Nachbeobachtung inkl. Verlaufsbildgebung (EUS, CT oder MRT): 7 / 59 Pat.; mediane NB-Zeit 15 Monate (Spanne 6 – 18 Monate)</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
Herrmann 2008	<p><u>1) PET</u>: Siemens ECAT HR+</p> <p>Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FLT / 270 - 340 MBq / 45 min</p> <p>Scanbereich: Thorax bis Becken</p> <p>Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): 8 min (k. A.)</p> <p>Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: ja / FBP</p> <p>Auflösung: transaxial / axial 8 / 5 mm FWHM, Matrix 128 x 128, Pixelgröße 4 x 4 mm</p> <p>Blutzucker / Entzündungslaborwerte: bei FLT-PET nicht relevant / k. A.</p> <p>Bildinterpretation / Verblindung: visuell von 2 Nuklearmedizinern, Konsensentscheid / verblindet gegenüber klinischer Information und anderer Bildgebung (aber CT-Bilder wurden zur Lokalisation benutzt)</p>	<p>Histopathologie (OP) / Biopsie: 23 / 31</p> <p>Zytologie und Nachbeobachtung: 5 / 31</p> <p>Nachbeobachtung inkl. Verlaufsbildgebung: 3 / 31</p> <p>keine Angabe zur Dauer der Nachbeobachtung („...to date...no evidence of malignant disease“)</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
Herrmann 2012	<p><u>1a) FDG-PET/CT: Siemens Sensation Biograph 16</u>  Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FDG / 300 - 400 MBq / 90 min  Scanbereich PET / CT: Schädelbasis bis Oberschenkel / idem  Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): 3 min (3d)  Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: mittels Low-dose-CT / iterativ (OSEM, 4 Iterationen, 8 Subsets)  Auflösung: 5 mm FWHM, keine weiteren Angaben  CT-Komponente: Low-dose-CT mit oralem verdünntem Kontrastmittel  Blutzucker / Entzündungslaborwerte: alle Werte &lt; 150 mg/dl / k. A.  Bildinterpretation / Verblindung: visuell / ja, nur Einschlusskriterien bekannt</p> <p><u>1b) FLT-PET: Siemens ECAT HR+</u>  Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FLT / ca. 300 MBq / 45 min  Scanbereich: k. A.  Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): k. A.  Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: ja / k. A.  Auflösung: transaxial 8 mm, axial 5 mm (FWHM), keine weiteren Angaben  Blutzucker / Entzündungslaborwerte: keine Relevanz / k. A.  Bildinterpretation / Verblindung: visuell / ja, nur Einschlusskriterien bekannt</p> <p><u>2) CT: k. A.</u>  Kollimation / Pitch / rekonstruierte Schichtdicke: k. A., die diagnostische Qualität der CTs wurde aber bedacht und nur bei 32 / 44 Pat. für ausreichend erachtet  Kontrastmittelphasen: arteriell und portalvenös  Scanbereich: k. A.</p>	<p>Histopathologie (OP): 33 / 44  Biopsie / Zytologie: 11 / 44</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
Imai 2010	<p><u>1) PET:</u> GE Advance                      Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FDG / 296 +/-74 MBq / 50 min                      Scanbereich: von Gesicht bis Oberschenkel                      Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): 3 min (k. A.)                      Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: k. A. / iterativ (ordered subsets expectation maximization (OSEM) mit 16 subsets und 3 Iterationen)                      Auflösung: Matrix 128x128 keine weiteren Angaben                      Blutzucker / Entzündungslaborwerte: k. A. / k. A.                      Bildinterpretation / Verblindung: visuell / konventionelle Bildgebung zur Lokalisation, klinische Information verfügbar</p> <p><u>2) CT:</u> Toshiba Aquilion (64 Detektorzeilen)                      Kollimation / Pitch / rekonstruierte Schichtdicke: 0,5 mm / k. A. / k. A.                      Kontrastmittelphasen: spät arteriell (25 s), Gleichgewichtsphase (60 s)                      Scanbereich: k. A.</p> <p><u>3) MRT:</u> Siemens Magnetom Symphony 1,5 T                      Sequenzen / Schichtdicken: T1 gradient echo, true FISP, T2 tse / 5 – 6 mm                      Kontrastmittel: k. A.</p>	<p>Histopathologie (OP) für alle 71 Patienten (die bezüglich der paraaortalen LK ausgewertet wurden)</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
Kauhanen 2009	<p><u>1) PET/CT:</u> GE Discovery STE Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FDG / 366 ± 15 MBq / 60 min und 110 min Scanbereich PET / CT: Augenbraue bis Oberschenkel / k. A. Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): 3 min (k. A.) Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: mittels Low-dose-CT / iterativ (3D-Algorithmus, 2 Iterationen, 28 subsets) Auflösung: 6 mm (FWHM), 128 x 128 Matrix CT-Komponente: low-dose, ultra-fast Blutzucker / Entzündungslaborwerte: Mittelwert 6,7 ± 1,8 (Spanne: 5 – 11) mmol/l / alle Werte im Normbereich Bildinterpretation / Verblindung: visuell und retrospektiv semiquant., unklar, inwiefern die Aufnahmen nach 110 Minuten in die Befundung eingeflossen sind / ja, bzgl. der Bildgebung, Zuweisungsinformation war bekannt</p> <p><u>2) CT:</u> GE PET/CT-Scanner(64 Detektorzeilen) Kollimation / Pitch / rekonstruierte Schichtdicke: nativ und venös: k. A./ k. A. / 5 mm; arteriell: 0,625 mm / k. A. / k. A. Kontrastmittelphasen: dezidiertes Pankreas-Protokoll (Oberbauch nativ, Oberbauch arteriell mit Arteriografie, Paranchymphase, venös), KM: Imerol 400 3,5 - 4 ml/s Scanbereich: Oberbauch (nativ und arteriell), Bauchraum und Becken (venös)</p> <p><u>3) MRT/MRCP:</u> Philips Gyroscan Interna Nova Dual 1,5 T, 4-Kanal-Oberflächenspule Sequenzen / Schichtdicken: nativ: T1 fast field dual echo, T2 fat saturated , turbo spin echo für 2d- und 3d-MRCP / k. A.; Kontrast: dynamisch (arteriell, parenchymal und venös) T1 fast field echo Kontrastmittel: Dotarem 0,2 ml/kg KG</p>	<p>intraoperativer Befund: 4 / 38 Pat. Histopathologie (OP): 19 / 38 Pat. perkutane Biopsie / Zytologie: 3 / 38 Pat. Nachbeobachtung inkl. Verlaufsbildgebung: 9 / 38 Pat. Nachbeobachtungszeit mindestens 12 Monate (im Mittel 19,2 ± 4,4 Monate) Autopsie: 3 / 38 Pat.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
Kitajima 2010	<p><u>1) PET/CT:</u> Siemens Biograph Sensation 16  Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FDG / 4,0 MBq/kg KG / ca. 55 min  Scanbereich PET / CT: Ohren bis Oberschenkel / idem  Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): 3 min (3d)  Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: mittels Low-dose-CT / iterativ (OSEM, 3 Iterationen)  Auflösung: Matrix 128 x 128, Pixelgröße 4,57 mm, keine weiteren Angaben  CT-Komponente: low-dose ohne KM und high-dose mit KM  Blutzucker / Entzündungslaborwerte: keine Werte &gt; 160 mg/dl / k. A.  Bildinterpretation / Verblindung: visuell, 2 unabhängige Radiologen, der PET-Befund war jeweils ausschlaggebend / ja, gegenüber Bildgebung und klinischen Informationen</p> <p><u>2) CT:</u> separate KM-CT-Komponente der PET/CT (16 Detektorzeilen), durch 2 erfahrene Radiologen ohne Kenntnis der übrigen Bildgebung oder klinischer Informationen  Kollimation / Pitch / rekonstruierte Schichtdicke: k. A. / k. A. / 2 mm  Kontrastmittelphasen: nach 45, 75 und 90 Sek., Iomeprole 300, 2,5 ml/s  Scanbereich: Ohren bis Oberschenkel</p>	<p>Histopathologie (OP oder Biopsie): 21 Pat.  Nachbeobachtung inkl. Verlaufsbildgebung:  - basierend auf CA 19-9 und CT-Bildgebung: 10 Pat.  - basierend auf CA 19-9 und PET/CT-Bildgebung (mit KM): 14 Pat.  Nachbeobachtungszeit mind. 6 Monate (im Mittel 18, Spanne 6 – 26 Monate)</p>
Kula 2008	<p><u>1) PET/CT:</u> Siemens Biograph LSO  Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FDG / 5 MBq/kg KG / 60 90 min  Scanbereich PET / CT: Orbita bis Oberschenkel / k. A.  Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): k. A.  Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: k. A. / k. A.  Auflösung: k. A.  CT-Komponente: k. A.  Blutzucker / Entzündungslaborwerte: alle Werte &lt; 8,4 mmol/l / k. A.  Bildinterpretation / Verblindung: visuell / k. A.</p>	<p>Histopathologie (OP): 22 / 52  Biopsie / Zytologie: 24 / 52  Nachbeobachtung inkl. Verlaufsbildgebung: 6 / 52,  mediane Nachbeobachtungszeit 18 Monate (14 - 31 Monate)</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
Kysučan 2009	<p><i>1) PET/CT:</i> Siemens Biograph Sensation 16  Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FDG / 370 - 555 MBq / ca. 60 min  Scanbereich PET / CT: Schädelbasis bis Oberschenkel / idem  Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): k. A.  Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: mittels Low-dose-CT / k. A.  Auflösung: k. A.  CT-Komponente: low-dose mit Kontrastmittel (keine Angaben zu den Phasen)  Blutzucker / Entzündungslaborwerte: keine Werte &gt; 8 mmol/l / k. A.  Bildinterpretation / Verblindung: visuell + semiquant. (allerdings k. A., was für den Befund ausschlaggebend war) / ja, inkl. klinischer Information  <u>andere Indextests (CT, MRT, ERCP und US):</u> k. A., bei einer unbekanntem Anzahl von Patienten wurde bei fehlender diagnostischer CT die Low-dose-CT der PET/CT herangezogen</p>	<p>perioperative Biopsie oder Histopathologie (OP): 81 / 195 Pat.  Feinnadel-Biopsie / Zytologie: 47 / 195 Pat.  Nachbeobachtung inkl. Verlaufsbildgebung: 67 / 195 Pat., mittlere Nachbeobachtungszeit 17 Monate (Spanne 5 - 20)</p>
Nishiyama 2005	<p><i>1) PET:</i> Siemens ECAT EXACT HR+  Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FDG / 3 MBq/kg KG / 60 und 120 min  Scanbereich: Kopf bis Becken  Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): 3 min (k. A.)  Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: mittels Transmission / iterativ (OSEM)  Auflösung: 4,6 mm in der Ebene, 3,5 mm axial (FWHM)  Blutzucker / Entzündungslaborwerte: Pat. mit Werten &gt; 200 mg/dl waren ausgeschlossen / Abhängigkeit der Spezifität vom CRP-Wert beschrieben  Bildinterpretation / Verblindung: visuell und semiquant. retrospektiv / ja, gegenüber klinischer Information, aber Kenntnis der CT bzw. MRT-Bildgebung zwecks Lokalisation</p>	<p>Histopathologie: 50 / 86  Nachbeobachtung inkl. Verlaufsbildgebung (unter Einbeziehung von PET-Befunden: 36 / 86)</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
Ruf 2005	<p><u>1) PET:</u> Siemens ECAT EXACT 921  Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FDG / 5 MBq/kg KG / 90 min  Scanbereich: k. A.  Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): 8 min (k. A.)  Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: mittels Transmissionsscan / iterativ (OSEM)  Auflösung: resultierende Auflösung isotrop 5,15 mm  Blutzucker / Entzündungslaborwerte: nach ggf. Insulingabe alle &lt; 110 mg/dl / k. A.  Bildinterpretation / Verblindung: visuell durch 3 erfahrene Nuklearmediziner im Konsens / ja (ohne differenzierte Angabe zu Bildgebung und klinischer Information)</p> <p><u>2) CT:</u> Siemens Somatom 4 Plus Volume Zoom (4 Detektorzeilen)  Kollimation / Pitch / rekonstruierte Schichtdicke: k. A. / k. A. / nativ und venös 5 mm, arteriell und portal-venös 3 mm  Kontrastmittelphasen: nativ, arteriell, portal-venös und venös (k. A. zu Delayzeiten)  Scanbereich: k. A. ; Interpretation durch 2 erfahrene Radiologen im Konsens, verblindet (ohne differenzierte Angabe zu Bildgebung und klinischer Information)</p> <p><u>3) MRT/MRCP:</u> Philips Gyroscan ACS-NT, 1,5 T  Sequenzen / Schichtdicken: T2 tse, T1 gradient echo mit u. ohne fat saturation, T1 mit KM / k. A.  Kontrastmittel: Magnevist 0,1 mmol/kg</p>	<p>Biopsie: 2 / 31  Nachbeobachtung inkl. Verlaufsbildgebung (2-monatliche CT / MRT): 29 / 31  Alle Patienten erlitten ein Rezidiv, Nachbeobachtungszeit für alle Pat. bis zur Feststellung des Rezidivs (im Mittel 4,5 ±3,2 Monate, Spanne 1 – 11 Monate), unklar, welcher Zeitpunkt als Referenz betrachtet wurde</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
Ruf 2006	<p><u>1) PET:</u> Siemens ECAT Exat 921/47  Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FDG / 5 MBq/kg KG / 90 min  Scanbereich: Schädel bis Oberschenkel  Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): 8 min (2d)  Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: mittels Transmission / iterativ (OSEM)  Auflösung: k. A.  Blutzucker / Entzündungslaborwerte: alle Werte &lt; 110 mg/dl / k. A.  Bildinterpretation / Verblindung: 1. visuell und 2. semiquantitativ (Trennwert <math>SUV_{max} &gt; 3,5</math>; Befunder: erfahrener Nuklearmediziner / k. A.)</p> <p><u>2) MRT/MRCP/MRA:</u> Philips Gyroscan 1,5 T mit Oberflächenspule  Sequenzen / Schichtdicken: T2 tse und T1 gradient echo mit u. ohne Fett-Sättigung / 6 mm; MRCP basierte auf T2 fast tse, MR-Angiografie mit und ohne KM  Kontrastmittel: Magnevist, 0,2 mmol/kg, 2 ml/s</p> <p><u>3) Fusion PET/MRT:</u> Semiautomatische Bildfusion mit Software MPI Tool (ATV Inc., Deutschland) anhand der T1-Sequenz und der schwächungskorrigierten PET-Bilder, visuelle Plausibilitätskontrolle  Konsensus-Befundung mit einem Radiologen und Nuklearmediziner</p>	<p>Histopathologie (OP): 27 / 32  Biopsie: 3 / 32  Nachbeobachtung (k. A. zur Verwendung von Verlaufsbildgebung): 2 / 32  Nachbeobachtungszeit 24 Monate</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
Schick 2008	<p><u>1) PET/CT:</u> Siemens Biograph Sensation 16  Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FDG / 4 MBq/kg KG / 60 min  Scanbereich PET / CT: „Ganzkörper-PET“ / Rumpf  Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): 4 min(k. A.)  Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: Low-dose-CT / iterativ  Auflösung: k. A.  CT-Komponente: low-dose zur Schwächungskorrektur und ebenfalls eine High dose-CT mit Kontrastmittel  Kollimation / Pitch / rekonstruierte Schichtdicke: k. A. / k. A. / 1 mm bzw. 2 mm  Kontrastmittelphasen: arterielle (keine Zeitangabe) und portal-venöser Phase (85 s), Kontrastmittel:  Iomeprol 300 4 ml/s  Scanbereich: Oberbauch arteriell, Bauch und Becken portal-venös  Blutzucker / Entzündungslaborwerte: k:A. / k: A.  Bildinterpretation / Verblindung: visuell bzw. qualitativ mit vergleichender SUV-Bestimmung / ja  (gegenüber anderer Bildgebung), klinische Information bekannt</p> <p><u>2) EUS:</u> Hitachi FG 38vx  <u>3) transkutane US:</u> Hitachi EUB-6500  <u>4) ERCP:</u> Endoskop Olympus JF 140R</p>	<p>Histopathologie oder Biopsie  (OP): 25 / 46  Feinnadelbiopsie: 18 / 46  Nachbeobachtung inkl.  Verlaufsbildgebung: 3 / 46  Nachbeobachtungszeit mindestens  12 Monate</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
Tlostanova 2008	<p><u>1) PET:</u> k. A. zum Gerätetyp Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FDG / k. A. MBq / 120 und 240 min Scanbereich: k. A. Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): k. A. Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: k. A. / k. A. Auflösung: k. A. Blutzucker / Entzündungslaborwerte: k. A. / k. A. Bildinterpretation / Verblindung: k. A. / k. A. <u>2) CT:</u> k. A. zu Gerätetypen (1- und Mehr-Zeilendetektoren) Kollimation / Pitch / rekonstruierte Schichtdicke: k. A. Kontrastmittelphasen: Untersuchungen mit Kontrastmittel nur bei 29,2 % der Fälle Scanbereich: k. A. <u>3) MRT:</u> k. A. (nur bei 66,9 % der Fälle) <u>4) US:</u> k. A.</p>	Histopathologie (OP) und / oder Stanzbiopsie: bei allen Fällen
a: es werden nur die 15 Patienten mit der Frage Primärdiagnose berücksichtigt, weitere 7 Untersuchungen wurden bei V. a. Rezidiv durchgeführt		
<p>CA: Karzinom; CRP: C-reaktives Protein; CT: Computertomographie; EUS: Endosonografie; FBP: filtered backprojection; FDG: <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose; FLT: <sup>18</sup>F-Fluorothymidin; FWHM: full width at half maximum; Gd: Gadolinium, HR= high resolution, inj.: injectionem; i.v.= intravenös, KG= Körpergewicht, KM: Kontrastmittel, MBq= Megabecquerel, mCi: Millicurie, MDCT: Multidetektor-Computertomographie; MHz: Megahertz; MIP: maximum intensity projection, MRA: Magnetresonanz-Angiografie; MRCP: Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie; MRT: Magnetresonanz-Tomographie, PO: Operation, OSEM: ordered subsets expectation maximization, Pat.: Patient; PET: Positronenemissionstomographie, US: abdomineller Ultraschall</p>		

Tabelle 21: Patientenkollektiv der eingeschlossenen Primärstudien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche)

Studie	Eingeschlossene Patienten	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (Median; arithm. Mittel; Spannweite) in Jahren	Einschlusskriterien	Diagnose und Behandlung
Barber 2011	1) Primär-diagnose / Staging: 15 2) Rezidiv: 7 (nicht berücksichtigt)	11 / 10	68; k. A.; 39 - 84	zu 1) Zugewiesene Patienten zur initialen Beurteilung (Differenzialdiagnose und Staging) von histologisch gesichertem oder V. a. Pankreaskarzinom zu 2) entfällt	indirekt aus Tab. 1 zu schließen: 12 maligne und ein benigner Tumor/en, kein Referenztest zu 2 Pat. (beide Verfahren werden jedoch als konkordant falsch gewertet) k. A. zu spezieller Histologie UICC-Stadien I, II, III, IV: 2, 0, 3 bzw. 5 Pat., fehlende Angaben bei 4 Pat. vor PET-Ergebnis: 7 palliativ, 8 kurativ nach PET-Ergebnis: 10 palliativ, 5 kurativ
Bares 1994	40	25/15	k.A.; 59; k.A.	Patienten mit V.a. Pankreaskarzinom entweder als verdächtige Raumforderung in der CT (n = 37) oder als wiederkehrende Beschwerden bei chronischer Pankreatitis (n = 3), inklusive Pat. mit singulärer Lebermetastase u./o. LK-Vergrößerung. Ausschluss von Pat. mit weit fortgeschittener Erkrankung (Lebenserwartung < 3 Monate).	37 maligne und 3 benigne Befunde 23 Pat. mit Adenokarzinom des Pankreas, 3 Pat. mit Gallengangkarzinom, 1 Pat. mit Ovarkarzinommetastase, 12 Pat. mit chronischer Pankreatitis, 1 Pat. mit Retroperitonealer Fibrose radikale/kurative OP: 10 Pat. (27 %)
Buchs 2011	45	29 / 16	k. A.; 69; 22 - 82	V. a. Pankreaskarzinom (Raumforderung in Sono u./o. CT oder V. a. maligne Gangstriktur in ERCP). Dieses Screeningkriterium erfüllten 90 Pat.; Ausschluss bei unkontrollierbarer (nicht näher definiert) Hyperglykämie (n = 6), bei klarer und massiver Metastasierung (n = 10) und bei funktioneller Inoperabilität (n = 13); 16 Pat. lehnten eine Teilnahme ab	36 maligne und 9 benigne Tumoren 29 Pat. mit Adeno-Ca. des Pankreas, 3 Pat. mit Chlangiozell. Ca., 2 Pat. mit endokrinen Tumoren, je 1 Pat. mit Gastrinom bzw. malignem Pseudopapillärem Tumor k. A. zur Stadienverteilung kurative OP: 20 Pat. (56 %); palliative OP: 8 Pat.

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Patientenkollektiv der eingeschlossenen Primärstudien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

Studie	Eingeschlossene Patienten	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (Median; arithm. Mittel; Spannweite) in Jahren	Einschlusskriterien	Diagnose und Behandlung
Casneuf 2007	1) Primär-diagnose / Staging: 34 2) Rezidiv: 12	23 / 23	62,5; k. A.; 33 – 79	1) V. a. „pancreatic disease“, zugewiesen zur Diagnose und Staging von Pankreasläsionen (S 333) 2) „Screening“ auf Rezidiv oder Progress eines Pankreaskrebses	1) 25 maligne und 9 benigne Tumoren  Adeno-Ca. bei 18 Pat. NET bei 4 Pat., 3 Malignome ohne histol. Diagnose  k. A. zu Stadienverteilung oder Anteil kurativer OPs 2) 10 bestätigte Rezidive, 2 benigne Diagnosen
Farma 2008	82	43 / 39	69; k. A.; 24 - 88	Patienten mit einer malignomverdächtigen Raumforderung des Pankreas. Es bleibt unklar, ob die Einschränkung auf „pancreatic lesions“ im histologischen oder topografischen Sinne gemeint war	65 Patienten mit Pankreaskarzinom und 17 Pat. mit IPMN (ohne weitere Angaben zur Art der IPMN), keine Pat. mit negativem Befund k. A. zur Stadienverteilung k. A. zum Anteil der kurativen OPs
Heinrich 2005	59	30 / 29	61; k.A.; 40 - 80	Patienten mit fokaler Pankreasläsion oder klinischem V. a. Pankreaskarzinom.	46 maligne und 13 benigne Befunde 43 Pat. mit Adeno-Ca. und je 1 Pat mit Azinuszellkarzinom bzw. neuroendokrinen Tumor, 1 Pat. mit Metastase eines Kolonkarzinoms, 3 Pat. mit chron. Pankreatitis, 10 Pat. mit anderer benigner Erkrankung (davon 7 ohne histologische Diagnose) 16 Pat. Stadium IV 25 Pat. mit kurativer OP (54 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Patientenkollektiv der eingeschlossenen Primärstudien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

Studie	Eingeschlossene Patienten	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (Median; arithm. Mittel; Spannweite) in Jahren	Einschlusskriterien	Diagnose und Behandlung
Herrmann 2008	31	22 / 9	k. A.; 61; 39 - 79	klinischer V.a. maligne Pankreaserkrankung (entweder durch Bildgebung wie US, EUS, MRT, CT, ERCP ggf. in Kombinationen, oder bei chron. Pankreatitis mit neu aufgetretenem Ikterus mit extrahepatischer Cholestase oder steigendem CA19-9 bzw. CEA)	21 maligne und 10 benigne Tumoren, 15 Pat. mit Adeno-Ca. und je 1 Pat. mit Plattenepithel-Ca. des Pankreas, . mit neuroendokrinem , Zystadenokarzinom bzw. undifferenziertem Tumor Stadium IV : 7 /21 Pat. mit Lebermetastasen kurative OP: 8 Pat. (38 %)
Herrmann 2012	44 (46) <sup>b</sup>	28 / 16	65; k. A.; 34 - 86	Pat. die zur OP wegen V.a. Pankreaskarzinom oder wegen symptomatischer Pankreatitis zugewiesen waren	34 maligne und 11 benigne Tumoren (in der Subgruppe n = 31 Verhältnis 25 / 6) k. A. zu spezieller Histologie, k. A. zu UICC-Stadien, aber keine OP wegen Stadium IV bei 8 Pat. insgesamt 33 OPs, k. A. zu Anteil resektabler Tumoren (in der Subgruppe n = 31: 24 OPs)
Imai 2010	71 (119) <sup>a</sup>	k. A. (bezogen auf 119: 58 / 61)	k. A. (bezogen auf 119: k. A.; 65; 32 – 85)	Patienten mit histologisch gesichertem invasiv-duktalem Adenokarzinom des Pankreas, bei denen eine Resektion einschließlich der paraaortalen LK erfolgte	alle Daten bezogen auf 119 Pat.: per Einschlusskriterium alle Pat. mit Adenokarzinom des Pankreas UICC-Stadien: 1a, 1b, IIa, IIb, III und IV mit je 1, 2, 36, 44, 4 und 32 Pat. (teils pyloruserhaltende) Pankreatikoduodenektomie bei 54 Pat., distale Pankreatektomie bei 23 Pat., totale Pankreatektomie bei 8 Pat.Palliativ-OP bzw. Probepanlaparotomie bei je 17 Pat. Paraaortale Lymphadenektomie bei 71 Pat. (60 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Patientenkollektiv der eingeschlossenen Primärstudien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

Studie	Eingeschlossene Patienten	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (Median; arithm. Mittel; Spannweite) in Jahren	Einschlusskriterien	Diagnose und Behandlung
Kauhanen 2009	40 <sup>d</sup>	19 / 19	k. A.; 62,6; 26 - 80	Pat. mit V. a. Pankreastumor in US und / oder CT bzw. verdächtige Strikturen des Gangsystems in der ERCP.	21 maligne und 17 benigne Tumoren 17 Pat. mit Pankreas-Ca., 3 Pat. mit NET (davon 2 low grade), 1 Pat. mit maligner zystischer Läsion, 8 Pat. mit Fibrose bzw. normalem Pankreas, 4 Pat. mit chron. raumfordernder Pankreatitis, 5 Pat. mit benignem zystischem Tumor 3 / 17 (18 %) radikale Operationen bei Pankreaskarzinompatienten
Kitajima 2010	50 <sup>e</sup>	k. A.	k. A.; 58; 45 - 81	Pat. mit Z. n. Operation eines histologisch nachgewiesenen Pankreaskarzinoms mit V. a. Rezidiv und / oder Metastasen (aufgrund von erhöhtem Tumormarker: 22 Pat., auffälliger konventioneller Bildgebung: 7 Pat., beides kombiniert: 12 Pat., auffällige körperliche Untersuchung: 4 Pat.)	Vorbehandlung: alleinige Operation bei 14 Pat., Operation + Chemotherapie bei 28 Pat., Operation + Radiochemotherapie bei 3 Pat. Im Mittel erfolgte die letzte Therapie 9 Monate (Spanne 4 – 20) vor der PET/CT bestätigtes Rezidiv bei 24 Pat. (histologisch: 19 Pat., Nachbeobachtung: 5 Pat.) kein Anhalt für Rezidiv bei 21 Pat. (histologisch: 2 Pat., Nachbeobachtung: 19 Pat.)
Kula 2008	52	28 / 24	k. A.; 54,5; 19 - 80	Patienten mit „massivem“ Pankreastumor unklarer Ätiologie, bei denen eine PET/CT durchgeführt wurde	23 maligne und 29 benigne Tumoren k. A. zu Tumorarten k. A. zur Stadienverteilung 22 Pat. erhielten eine OP, k. A. zum Anteil kurativer Resektionen

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Patientenkollektiv der eingeschlossenen Primärstudien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

Studie	Eingeschlossene Patienten	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (Median; arithm. Mittel; Spannweite) in Jahren	Einschlusskriterien	Diagnose und Behandlung
Kysučan 2009	195	103 / 92	k. A.; 66,7; 32 - 88	V.a. oder histologisch bestätigtes Pankreaskarzinom, diagnostiziert mittels US, CT, ERCP, EUS, ggf. FNA	153 maligne und 42 benigne Tumoren k. A. zu Tumorarten k. A. zur Stadienverteilung radikale OP bei 51 Pat. (33 %), Exploration oder palliative OP bei 30 Pat., bei 72 Pat. wurde bei Inoperabilität (lokal oder wegen Fernmetastasen) und bei 42 Pat. bei benignem Befunde keine OP-Indikation gestellt
Nishiyama 2005	86	64 / 22	k.A.; 62,4; 21 - 93	Pat. mit V. a. Pankreaskarzinom auf Basis konventioneller Bildgebung	55 maligne und 31 benigne Tumoren k. A. zu spezifischen Diagnosen, zur Stadienverteilung oder zum Anteil kurativer OPs
Ruf 2005	31	14 / 17	k.A.; 59; 36 - 79	Pat. mit V. a. Tumorrezidiv nach Resektion ausgehend von klinischer Symptomatik (n = 10) oder CA 19-9-Anstieg > 37 U/ml (n = 21)	Vorbehandlung: alle nach chirurgischer Therapie (Pankreatikoduodenektomie nach Whipple oder Pylorus-erhaltende Pancreatikoduodenektomie). Resektionsstatus R0 (n = 18) bzw. R1 (n = 13), initiale Stadien T2 - T4, Rezidivverdacht innerhalb von 1 – 67 (im Mittel 12 ± 13) Monaten nach OP Bei allen Patienten wurde im Verlauf ein Rezidiv nach 1 – 11 (im Mittel 4,5 ± 3,2) Monaten festgestellt. Lokalrezidiv bei 25 Pat., bei 7 Pat. hepatische Metastasen, bei 6 Pat. anderweitige Metastasen, davon 2 außerhalb des Scanbereichs der CT / MRT

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Patientenkollektiv der eingeschlossenen Primärstudien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

Studie	Eingeschlossene Patienten	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (Median; arithm. Mittel; Spannweite) in Jahren	Einschlusskriterien	Diagnose und Behandlung
Ruf 2006	32	20 / 12	k. A.; 56,6; 24 - 79	Pat. mit klinischem V. a. Pankreaskrebs (alle hatten vorab US-Diagnostik und wenige auch ein CT), Ausschluss von Pat. mit MRT-KM-Unverträglichkeit, mit bekannter Lebermetastasierung sowie mit mentaler Retardierung	15 maligne und 17 benigne Befunde Adenokarzinom bei 15 Pat. (davon 3 periampullär), Zystadenom bei 2 Pat. und chron. Pankreatitis bei 15 Pat. Stadium IV (aufgrund von Lebermetastasen) bei 9 Pat. k. A. zum Anteil kurativer OPs
Schick 2008	46	32 / 14	k. A.; 61,7; 31 - 87	Pat. mit unklaren soliden Tumoren von mind. 1 cm Durchmesser, Ausschluss bei bekanntem Pankreaskarzinom oder bekannter Metastasierung	27 maligne und 19 benigne Tumoren 22 Pat. mit duktalem Pankreaskarzinom, je 1 Pat. mit Cholangiozellulärem bzw. Ampullen-Karzinom, je 1 Pat. mit GIST bzw. neuroendokrinen Tumor, 1 Pat. mit Mamma-Ca.-Metastase, 14 Pat. mit chron. Pankreatitis, 2 Pat. mit nekrotischer Pseudozyste, 2 Pat. mit entzündlicher Gangstenose, 1 Pat mit Tuberkulose, k. A. zur Stadienverteilung 25 Pat. erhielten eine OP (Resektion oder Biopsie), k. A. zum Anteil radikaler Resektionen
Tlostanova 2008	113 (168) <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	Keine Einschlusskriterien formuliert, bei allen Pat. wurde zur Abklärung einer Pankreasraumforderung eine „komplexe Radiodiagnostik“ inkl. PET durchgeführt.	121 Pat. mit einem Pankreaskarzinom, 38 Pat. mit chronischer Pankreatitis, 9 Pat. mit exazerbierter chronischer Pankreatitis k. A. zur Stadienverteilung und zu Operationen

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Patientenkollektiv der eingeschlossenen Primärstudien zur diagnostischen Güte (Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

Studie	Eingeschlossene Patienten	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (Median; arithm. Mittel; Spannweite) in Jahren	Einschlusskriterien	Diagnose und Behandlung
<p>a: Von 119 eingeschlossenen Patienten wurden nur 71 ausgewertet, die eine komplette paraaortale Lymphknotendisektion als Referenzstandard hatten (siehe auch Bemerkung zu gesonderten Berücksichtigung dieser Studie unter Kap.5.4.2)</p> <p>b: In einem Fall wurde die Einwilligung zurückgezogen, in einem anderen Fall wurde wegen des histologischen Befundes eines Leiomyosarkoms ausgeschlossen.</p> <p>c: Von 168 Patienten erhielten 125 eine PET nach Standardprotokoll, weitere 38 bzw. 5 Pat. eine PET nach Zweiphasen-Protokoll bzw. in dynamischer Messung über 4 Std.. Von den 125 Pat. wiederum wurden 12 Patienten mit dem V. a. ein Tumorrezidiv untersucht, 113 bei primärem V. a. auf ein Pankreaskarzinom.</p> <p>d: Ursprünglich 40 Patienten, Ausschluss von 2 Patienten aufgrund nicht durchführbarer MRT-Untersuchung und Detektion eines hepatozellulären Karzinoms.</p> <p>e: Von ursprünglich 50 eingeschlossenen Pat. wurden 5 wegen insuffizienter Nachbeobachtungsdaten von der Auswertung ausgeschlossen.</p>					
<p>arithm.: arithmetisch; Ca.: Karzinom; CEA: Karzinoembryonales Antigen; CT: Computertomographie; ERCP: endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie; EUS: Endosonografie; FNA: Feinnadel-Aspiration; GIST: gastrointestinaler Stroma-Tumor; Gy: Gray; IPMN: intraduktale pankreatische muzinöse Neoplasie; k. A.: keine Angabe; KM: Kontrastmittel; LK: Lymphknoten; MRT: Magnetresonanztomographie; NET: neuroendokriner Tumor; OP: Operation; Pat.: Patient; PET: Positronenemissionstomographie; UICC: Union Internationale Contre le Cancer; US: (transkutaner) Ultraschall; V. a.: Verdacht auf; WHO: Weltgesundheitsorganisation; Z. n.: Zustand nach</p>					

**Anhang G – Studiencharakteristika der eingeschlossenen Primärstudien zur prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)**

Tabelle 22: Design, primäres Studienziel und Zielkriterien der eingeschlossenen Studien zur prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> (alle monozentrische Kohortenstudien)	<b>Studienziel</b> <b>[wie von den Autoren der Publikation berichtet]</b>	<b>Zielkriterium</b> <b>[für den vorliegenden Bericht relevanter Teilaspekt]</b>	<b>Evidenzstufe<sup>a</sup></b>	<b>Verzerrungspotenzial</b>
Lyshchik 2005	Prospektiv (Trennwert retrospektiv) Konsekutiver Einschluss Durchführung zwischen Dezember 1997 und Februar 2003 Universitätsklinik, Japan	Untersuchung der prognostischen Güte der 2-Phasen- FDG-PET bei Patienten diagnostiziertem Pankreaskarzinom.	Unabhängige Korrelation zwischen SUV <sub>1h</sub> , SUV <sub>2h</sub> oder Retentionsindex und Überlebenszeit	II b	hoch
Nakata 2001	k. A. zu Prospektivität (Trennwert retrospektiv) k. A. zu konsekutivem Pat.-Einschluss k. A. zum Rekrutierungs- und Untersuchungszeitraum Universitätsklinik, Japan	Untersuchung der prognostischen Güte der 18F-FDG-PET bei 37 Patienten mit diagnostiziertem Pankreaskarzinom. Einteilung in 2 Gruppen: Resektion/ keine Resektion. Bestimmung des Einflusses von klinisch-pathologischen Merkmalen und erhöhten Blutzuckerwerten auf den SUV-Wert.	Unabhängige Korrelation von SUV <sub>mean</sub> und Überlebenszeit	II b	hoch
Okamoto 2010	k. A. zu prospektiver Pat.-Selektion, Trennwert retrospektiv k. A. zu konsekutivem Pat.-Einschluss Rekrutierungszeitraum April 2007 bis Juni 2009 universitäres Comprehensive Cancer Center, Japan	Untersuchung der prognostischen Güte der präoperativen FDG-PET zur Vorhersage eines frühen Rezidives	Unabhängige Korrelation von SUV <sub>max</sub> und Rezidiven binnen 6 Monaten nach Operation	II b	hoch
Topkan 2011	prospektiver Patienteneinschluss, retrospektiver Trennwert k. A. zu konsekutivem Pat.-Einschluss k. A. zum Rekrutierungszeitraum Universitätsklinik, Türkei	Untersuchung der prognostischen Güte der metabolischen Response im Hinblick auf den klinischen Verlauf nach simultaner Radiochemotherapie bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem, nicht-resektablem aber nicht fernmetastasiertem Pankreaskarzinom.	Unabhängige Korrelation des SUV <sub>max</sub> mit Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und lokoregionär progressionsfreiem Überleben	II b	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Design, primäres Studienziel und Zielkriterien der eingeschlossenen Studien zur prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)  
(Fortsetzung)

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> (alle monozentrische Kohortenstudien)	<b>Studienziel</b> <b>[wie von den Autoren der Publikation berichtet]</b>	<b>Zielkriterium</b> <b>[für den vorliegenden Bericht relevanter Teilaspekt]</b>	<b>Evidenzstufe<sup>a</sup></b>	<b>Verzerrungspotenzial</b>
Zimny 2000	Prospektiv, retrospektiver Trennwert k. A. zu konsekutivem Pat.-Einschluss Durchführung zwischen 1991 und 1996 Universitätsklinik, Deutschland	Untersuchung der Fragestellung, ob der Glukosemetabolismus, gemessen durch FDG-PET, einen unabhängigen prognostischen Faktor bei Patienten mit diagnostiziertem Adenokarzinom des Pankreas darstellt.	Unabhängige Korrelation des SUV <sub>mean</sub> mit Gesamtüberlebenszeit.	II b	hoch
a: entspricht der Evidenzstufe des G-BA					
CT: Computertomographie; FDG: <sup>18</sup> F- Fluorodeoxyglukose; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; k. A.: keine Angabe; Pat.: Patient; PET: Positronenemissionstomographie; SUV: standardized uptake value.					

Tabelle 23: Indextest und Zielgröße der eingeschlossenen Studien zur prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)

Studie	Indextest	Zielgröße
Lyshchik 2005	<p><u>PET</u>: 1. Hitachi PCT 3600W (verwendet 1997 – 1999); 2. GE Advance (verwendet von 1999 – 2003)                      Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FDG / 370 MBq / 60 und 120 min                      Scanbereich PET: k. A.                      Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): zu 1.: 12 min; zu 2.: 3-4 min (k. A.)                      Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: ja, mittels Transmission bei beiden Geräten / zu 1.: FBP; zu 2.: „by ordered subsets expectation maximisation“                      Auflösung: zu 1.: effektiv ca. 10 mm (Voxelgröße 10 mm); zu 2.: effektiv 4,2 mm (Voxelgröße 4 mm)                      Blutzucker / Entzündungslaborwerte: 96,4±18,1 mg/dl; keine Hyperglykämie &gt; 150 mg / dl / k. A.                      prognostischer Faktor / Verblindung: SUV<sub>1h</sub>, SUV<sub>2h</sub> mit retrospektiv festgelegtem Trennwert (Mittelwert) sowie Retentionsindex der initialen PET mit retrospektiv ergebnisoptimiertem Trennwert / k. A.</p>	<p>Bestimmung der Überlebenszeit nach PET-Untersuchung bei 65 Patienten.                      Medianes Überleben aller eingeschlossenen Patienten lag bei 13,1 Monaten (2,6- 52,4 Monate)</p>
Nakata 2001	<p><u>PET</u>: Shimadzu Headtome IV                      Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FDG / 185 - 370 MBq / 55 min                      Scanbereich PET: k. A.                      Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): k. A.                      Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: k. A. / k. A.                      Auflösung: k. A.                      Blutzucker / Entzündungslaborwerte: 15 Pat. mit BZ ≤ 105 mg/dl, 22 Pat. mit BZ &gt; 105 mg/dl / k. A.                      prognostischer Faktor / Verblindung: SUV<sub>mean</sub> der initialen PET, retrospektiv festgelegter Trennwert (Median), k. A. zu ROI-Größe / CT- oder MRT-Bilder zur Lokalisation verwendet</p>	<p>Bestimmung der Überlebenszeit bei 37 Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas.                      Alle Patienten wurden im Median 6 Monate nach erfolgter PET-Untersuchung nachbeobachtet (1,5 – 68 Monate).</p>
Okamoto 2010	<p><u>PET/CT</u>: Siemens Biograph HIREZ                      Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FDG / 3,7 MBq/kg / 60 min                      Scanbereich PET / CT: k. A. / k. A.                      Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): k. A.                      Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: k. A. / k. A.                      Auflösung: k. A.                      CT-Komponente: k. A.                      Blutzucker / Entzündungslaborwerte: keine Werte &gt; 150 mg/dl / k. A.                      prognostischer Faktor / Verblindung: SUV<sub>max</sub> der initialen PET, retrospektiver Trennwert (Median) / k. A.</p>	<p>Bestimmung der rezidivfreien Überlebenszeit. K. A. zu Vollständigkeit und Dauer des Follow-ups.                      Bestimmung der Inzidenz von Frührezidiven binnen 6 Monaten postoperativ für alle 56 Patienten</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Indextest und Zielgröße der eingeschlossenen Studien zur prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche) (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Zielgröße
Topkan 2011	<p><b>PET/CT:</b> General Electric Discovery STE 8</p> <p>Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FDG / 370 – 555 MBq / 60 min</p> <p>Scanbereich PET / CT: Schädelbasis bis Beckenunterrand / siehe PET</p> <p>Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): 3 min (3d)</p> <p>Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: ja, mittels CT / k. A.</p> <p>Auflösung: k. A.</p> <p>CT-Komponente: 140 kV / 80mA mit iv. und oralem Kontrastmittel, keine Angabe zu KM-Phase</p> <p>Blutzucker / Entzündungslaborwerte: alle Werte &lt; 150 mg/dl / k. A.</p> <p>Bildinterpretation / Verblindung: zur Strahlentherapieplanung: GTV wird anhand PET-Bild und CT-Bild bestimmt, LK gelten als befallen bei einem Querdurchmesser <math>\geq 1,5</math> cm im CT u./o. falls auffällig in der PET (keine Angabe von PET-Kriterien) / k. A.</p> <p>prognostischer Faktor / Verblindung: metabolische Response mittels erneuter PET/CT 12 Wochen nach Radiochemotherapie und Bestimmung der Differenz von <math>SUV_{max}</math> als prognostische Variable (k. A. zur ROI-Definition), retrospektiver Trennwert (Median der prozentualen <math>SUV_{max}</math>-Veränderung) / Korrelation der PET-Befunde mit den CT-Bildern</p>	<p>Bestimmung von Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und lokoregionär progressionsfreiem Überleben</p> <p>mediane Nachbeobachtung 16,1 Monate (4,2 – 34,3)</p> <p>24 / 32 Pat. waren verstorben</p>
Zimny 2000	<p><b>PET:</b> Siemens ECAT 953/13</p> <p>Tracer / Aktivität / Zeitintervall post inj.: FDG / <math>185 \pm 59</math> (100-350) MBq / 45 min</p> <p>Scanbereich PET: Oberbauch</p> <p>Aquisitionszeit pro Tischposition (2d- / 3d-Modus): 15 min (k. A.)</p> <p>Schwächungskorrektur / Rekonstruktion: mittels <math>^{68}Ge</math>-/<math>^{68}Ga</math>-Transmissionsscan / iterativ</p> <p>Auflösung: 128 x 128 Matrix, Pixelgröße 3,9 mm,</p> <p>Blutzucker / Entzündungslaborwerte: k. A. / k. A.</p> <p>Prognostischer Faktor / Verblindung: <math>SUV_{mean}</math>, ROI autosegmentiert entlang 50 % des <math>SUV_{max}</math>-Wertes nach Subtraktion der Hintergrundaktivität, als Trennwert wird retrospektiv der Median gewählt / k. A.</p>	<p>Bestimmung der Überlebenszeit nach PET-Untersuchung bei 52 Patienten.</p> <p>Im Zeitraum von 1 bis 55 Monaten nach Primärdiagnose waren 50 Patienten verstorben. 2 Patienten waren zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben (56 Monate und 62 Monate nach Initialdiagnose).</p>
<p>BZ: Serum-Blutzuckerspiegel; CT: Computertomographie; FBP: filtered back projection; FDG: <math>^{18}F</math>- Fluor-Desoxyglukose; Gd: Gadolinium; GTV: gross tumour volume; inj.: injectionem; i.v: intravenös; k.A.: keine Angabe; KM: Kontrastmittel; kV: Kilovolt; LK: Lymphknoten; mA: Milliampère; MBq: Megabecquerel; mCi: Millicurie; MDCT: Multidetektor-Computertomographie; MRT: Magnetresonanztomographie; OP: Operation; Pat: Patient; PET: Positronenemissionstomographie; ROI: Region of Interest; SUV: standardized uptake value</p>		

Tabelle 24: Charakteristika der Patientenpopulation der eingeschlossenen Studien zur prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)

Studie	Eingeschlossene Patienten	Geschlecht (männlich / weiblich)	Alter (Median; ar. Mittel; Spannweite) in Jahren	Einschlusskriterien / Diagnose	Vorbehandlung / nachfolgende Behandlung
Lyshchik 2005	65	42 / 23	k. A.; 63,2 <sup>a</sup> ; 40 - 83	Pat. mit Pankreaskrebs; Pat. mit unklarer klinischer Diagnose waren ausgeschlossen / Pankreasmalignom (in 44 Fällen histologisch gesichert, in 21 Fällen klinische Diagnose) 3 Pat. Stadium Ia, 3 Pat. Stadium Ib, 10 Pat. Stadium IIa, 6 Pat. Stadium IIb, 2 Pat. Stadium III und 41 Pat. Stadium IV.	Keine Vorbehandlung / kurative OP bei 28 Pat., palliative OP oder Supportivtherapie bei 37 Pat., bei 34 Pat. Chemotherapie, bei 22 Pat. EBRT, bei 9 Pat. IORT
Nakata 2001	37	21 / 16	k. A.; 64; 50 - 79	Pat. mit primärem duktalem Adeno-Ca. des Pankreas / 3 Pat. Stadium I, 5 Pat. Stadium III, 14 Pat. Stadium IVa, 15 Pat. Stadium IVb	Keine Vorbehandlung / 24 Pat. hatten eine Operation, davon 13 kurativ (Pankreatoduodenektomie bei 8 Pat., distale Pankreatektomie bei 5 Pat.), 11 palliativ (Anastomosen-OP bei 9 Pat., explorative Laparotomie bei 2 Pat.) 13 Pat. wurden primär nicht operiert
Okamoto 2010	56	32 / 24	68,5; k. A.; 43 - 82	alle Pat. mit duktalem Pankreaskarzinom, die für eine radikale Operation vorgesehen waren, k. A. zur Stadienverteilung	Keine Vorbehandlung / 37 <sup>b</sup> Pankreatoduodenektomien, 16 distale Pankreatektomien, 2 totale Pankreatektomien mit LK-Dissektion (Gruppe 2 nach Japanischer Pankreasgesellschaft), 42 Pat. erhielten eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin, Pat. ≥ 75 Jahre erhielten keine Chemotherapie
Topkan 2011	32 <sup>c</sup>	23 / 9	58,2; k. A.; 37 - 69	Histologisch nachgewiesenes, lokal fortgeschrittenes, inoperables, nicht fernmetastasiertes Pankreaskarzinom, ECOG-Status 0-2, Alter 18-70 J., keine vorangegangene Radio- bzw. Chemotherapie. Ausschluss von 12 Pat., bei denen in der initialen PET/CT Fernmetastasen detektiert wurden	keine / Radiotherapie: PTV = GTV+2cm, Dosis (Photonen, EBRT) 50,4 Gy à 5x1,8 Gy/Woche, simultane Chemotherapie mit 5-FU 225 mg/m <sup>2</sup> /Tag, 7 Tage pro Woche, Erhaltungstherapie mit Gemcitabin 4-6 Zyklen alle 3 Wochen

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Charakteristika der Patientenpopulation der eingeschlossenen Studien zur prognostischen Güte (Ergänzungsrecherche)  
(Fortsetzung)

<b>Studie</b>	<b>Einge- schlossene Patienten</b>	<b>Geschlecht (männlich / weiblich)</b>	<b>Alter (Median; ar. Mittel; Spannweite) in Jahren</b>	<b>Einschlusskriterien / Diagnose</b>	<b>Vorbehandlung / nachfolgende Behandlung</b>
Zimny 2000	52	33/19	k. A.; 64; 45 - 79	Patienten mit Pankreaskarzinom, die eine PET zwischen 1991 und 1996 erhielten 11 Pat.im UICC - Stadium II, 8 Pat. im Stadium III und 32 Pat. im Stadium IV. (UICC 1997)	Unklar, ob die Therapie als Vorbehandlung oder im Rahmen der Studie erfolgte: komplette Tumorresektion bei 13 Pat., inkomplette Tumorresektion bei 4, palliative Bypass-OP bei 28 und keine OP oder nur explorative Laparotomie bei 7 Pat.. IORT bei 7 Pat., Chemotherapie mit 5- FU bei 1 Pat..
<p>a: Diskrepanze Angaben in Text und Tab. 1, es wurden die Werte aus dem Text extrahiert</p> <p>b: Die Studie hatte 56 Pat. eingeschlossen, die Autoren berichten im Text allerdings nur von 54 Operationen, und in Tab. 1 von 55 Operationen, die diskrepanze Zahl der Pankreatoduodenektomien wurde Tab. 1 entnommen .</p> <p>c: Die Autoren verwenden die Begriffe „geeignet“ und „eingeschlossen“ nicht konsistent. Von initial 44 Pat. mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom wurden im Verlauf 12 wegen festgestellter Metastasierung ausgeschlossen und die verbliebenen 32 ausgewertet.</p> <p>ar.: arithmetisch; Ca: Karzinom; EBRT: external beam radiotherapy; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GTV: gross tumour volume; Gy: Gray; IORT: intraoperative Radiotherapie; k. A.: keine Angabe; LK: Lymphknoten; OP: Operation; Pat.: Patient; PTV: Planungszielvolumen; UICC: Union Internationale Contre le Cancer; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>					

**Anhang H – Ergebnistabelle zur diagnostischen Güte (Teilziele 2a-c)**

Die Ergebnisse zur Primärdiagnose stammen für die Studien aus den Evidenzsynthesen grundsätzlich aus den Extraktionstabellen der Evidenzsynthesen. Wurden andere oder ergänzende Daten direkt aus den Primärpublikationen der Studien extrahiert, sind diese mit Fußnoten gekennzeichnet. Die Ergebnisse zu den anderen Indikationen sind grundsätzlich aus den Primärstudien extrahiert.

Tabelle 25: Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen Güte (Teilziele 2a-c)

Studie	Indikation	Index-Test	Befundung	Referenz-Test	Pat. n	RP	FP	FN	RN	Sensitivität % (95 %-KI) <sup>a</sup>	Spezifität % (95 %-KI) <sup>a</sup>
Bang 2006	Primärdiagnose	PET	visuell	Hist./NB/Ca-19-9 mit CT	102	90	2	3	7	96,8 (90,9; 99,3)	77,8 (40,0; 97,2)
	Primärdiagnose	CT <sup>c</sup>		Hist./NB/Ca-19-9 mit CT	102	74	5	19	4	79,6 (69,9; 87,2)	44,4 (13,7; 78,8)
Bares 1994	Primärdiagnose	PET	visuell	Hist./NB.	39 <sup>b</sup>	24	2	2	11	92,3 (74,9; 99,1)	84,6 (54,6; 98,1)
	Primärdiagnose	CT		Hist./NB.	39 <sup>b</sup>	26	10	0	3	100 (86,8; 100)	23,1 (5,0; 53,8)
	Primärdiagnose	US <sup>c</sup>		Hist./NB.	35 <sup>b</sup>	18	8	6	3	75,0 (53,3; 90,2)	27,3 (6,0; 61,0)
	LK-Metastasen	PET	visuell	Hist.	26 <sup>b</sup>	12	2	4	8	75,0 (47,6; 92,7)	80,0 (44,4; 97,5)
	Lebermetastasen	PET	visuell	Hist.	26 <sup>b</sup>	4	1	3	18	57,1 (18,4; 90,1)	94,7 (74,0; 99,9)
Buchs 2011	Primärdiagnose	PET/CT mit KM	visuell	Hist.	45	32	4	4	5	88,9 (73,9; 96,9)	55,6 (21,2; 86,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen Güte (Teilziele 2a-c) (Fortsetzung)

Studie	Indikation	Index-Test	Befundung	Referenz-Test	Pat. n	RP	FP	FN	RN	Sensitivität % (95 %-KI) <sup>a</sup>	Spezifität % (95 %-KI) <sup>a</sup>
Casneuf 2007	Primärdiagnose	PET	visuell	Hist./NB	34	19	1	5	9	79,2 (57,8; 92,9)	90,0 (55,5; 99,7)
	Primärdiagnose	CT (mit KM i. R. der PET) <sup>c</sup>		Hist./NB	34	21	1	3	9	87,5 (67,6; 97,3)	90,0 (55,5; 99,7)
	Primärdiagnose	PET/CT (mit KM) <sup>c</sup>	visuell	Hist./NB	34	22	1	2	9	91,7 (73,0; 99,0)	90,0 (55,5; 99,7)
	Rezidiv	PET <sup>c</sup>	visuell	Hist./NB	12	9	0	1	2	90,0 (55,5; 99,7)	100 (15,8; 100)
	Rezidiv	CT (mit KM i. R. der PET) <sup>c</sup>		Hist./NB	12	9 <sup>d</sup>	0	1 <sup>d</sup>	2	90,0 (55,5; 99,7)	100 (15,8; 100)
	Rezidiv	PET/CT (mit KM) <sup>c</sup>	visuell	Hist./NB	12	9	0	1	2	90,0 (55,5; 99,7)	100 (15,8; 100)
Delbeke 1999	Primärdiagnose	PET	visuell	Hist./NB	65	52	3	0	10	100 (93,2; 100)	76,9 (46,2; 95,0)
	Primärdiagnose	PET	semiquant. retrospektiv SUV $\geq 2,0$	Hist./NB	65	52	3	0	10	100 (93,2; 100)	76,9 (46,2; 95,0)
	Primärdiagnose	PET	semiquant. retrospektiv SUV $\geq 3,0$	Hist./NB	65	48	2	4	11	92,3 (81,5; 97,9)	84,6 (54,3; 98,1)
	Primärdiagnose	CT		Hist./NB	65	34	5	18	8	65,4 (50,9; 78,0)	61,5 (31,6; 86,1)
Farma 2008	Primärdiagnose	PET/CT	k. A.	Hist./Zyt.	82	58 <sup>e</sup>	2	7	15	89,2 (79,1; 95,6)	88,2 (63,6; 98,5)
Friess 1995	Primärdiagnose	PET	visuell	Hist./NB	80	45	4	3	28	93,8 (82,8; 98,7)	87,5 (71,0; 96,5)
	Primärdiagnose	CT		Hist./NB	80	33	10	9	22	78,6 (63,2; 89,7)	68,8 (50,0; 83,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen Güte (Teilziele 2a-c) (Fortsetzung)

Studie	Indikation	Index-Test	Befundung	Referenz-Test	Pat. n	RP	FP	FN	RN	Sensitivität % (95 %-KI) <sup>a</sup>	Spezifität % (95 %-KI) <sup>a</sup>
Heinrich 2005	Primärdiagnose <sup>g</sup>	PET/CT	visuell	Hist./NB	59	41	4	5	9	89,1 (76,4; 96,4)	69,2 (38,6; 90,9)
	Primärdiagnose <sup>g</sup>	CT		Hist./NB	59	43	10	3	3	93,5 (82,1; 98,6)	23,1 (5,0; 53,8)
	Fernmetastasen	PET/CT	visuell	Hist. / NB	46 <sup>h</sup>	13	0	3	30	81,3 (54,4; 96,0)	100 (88,4; 100)
	Fernmetastasen	konventionelles Staging	(CT, EUS, Laparoskopie)	Hist. / NB	46 <sup>h</sup>	9	1	7	29	56,3 (29,9; 80,2)	96,7 (82,8; 99,9)
Herrmann 2008	Primärdiagnose	FLT-PET	visuell	Hist. / NB	31	15	0	6	10	71,4 (47,8; 88,7)	100 (69,2; 100)
	Primärdiagnose	FLT-PET	semiquant. retrospektiv SUV <sub>max</sub> > 2,1 bzw. SUV <sub>mean</sub> > 1,8	Hist. / NB	31	17	0	4	10	81,0 (58,1; 94,6)	100 (69,2; 100)
Herrmann 2012	Primärdiagnose	FDG-PET/CT	visuell	Hist. / Zyt.	41	30	4	3	4	90,9 (75,7; 98,1)	50,0 (15,7; 84,3)
	Primärdiagnose	FDG-PET/CT	semiquant. retrospektiv, SUV <sub>max</sub> > 3,5	Hist. / Zyt.	41	32	3	1	5	97,0 (84,2; 99,9)	62,5 (24,5; 91,5)
	Primärdiagnose	FLT-PET	visuell	Hist. / Zyt.	41	23	2	10	6	69,7 (51,3; 84,4)	75,0 (34,9; 96,8)
	Primärdiagnose	FLT-PET	semiquant. retrospektiv, SUV <sub>max</sub> > 2,0	Hist. / Zyt.	41	23	3	10	5	69,7 (51,3; 84,4)	62,5 (24,5; 91,5)
	Primärdiagnose	FDG-PET/CT <sup>i</sup>	visuell	Hist. / Zyt.	31	24	5	1	1	96,0 (79,6; 99,9)	16,7 (0,4; 64,1)
	Primärdiagnose	FLT-PET <sup>i</sup>	visuell	Hist. / Zyt.	31	18	2	7	4	72,0 (50,6; 87,9)	66,7 (22,3; 95,7)
	Primärdiagnose	CT <sup>i</sup>		Hist. / Zyt.	31	22	6	3	0	88,0 (68,8; 97,5)	0,0 (0,0; 45,9)
Ho 1996	Primärdiagnose	PET	visuell	Hist./NB	14	8	2	0	4	100 (63,1; 100)	66,7 (22,3; 95,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen Güte (Teilziele 2a-c) (Fortsetzung)

Studie	Indikation	Index-Test	Befundung	Referenz-Test	Pat. n	RP	FP	FN	RN	Sensitivität % (95 %-KI) <sup>a</sup>	Spezifität % (95 %-KI) <sup>a</sup>
Imai 2010	paraaortale LK-Metastasen	PET	visuell	Hist.	71 <sup>j</sup>	0	1	6	64	0,0 (0,0; 45,9)	98,5 (91,7; 100)
	paraaortale LK-Metastasen	CT		Hist.	71 <sup>j</sup>	0	13	6	52	0,0 (0,0; 45,9)	80,0 (68,2; 88,9)
	paraaortale LK-Metastasen	MRT		Hist.	71 <sup>j</sup>	0	2	6	63	0,0 (0,0; 45,9)	96,9 (89,3; 99,6)
Imdahl 1999	Primärdiagnose	PET	kombiniert visuell und semiquant. SUV <sub>90min</sub> > 4,0	Hist.	42 <sup>k</sup>	26	0	1	15	96,3 (81,0; 99,9)	100 (78,2; 100)
	Primärdiagnose	CT		Hist.	42 <sup>k</sup>	22	5 <sup>k</sup>	5	10 <sup>k</sup>	81,5 (61,9; 93,7)	66,7 (38,4; 88,2)
	Primärdiagnose	ERCP		Hist.	36 <sup>l</sup>	17	3	3	13	85,0 (62,1; 96,8)	81,3 (54,4; 96,0)
Inokuma 1995	Primärdiagnose	PET	visuell	Hist./NB	46	34	1	1	10	97,1 (85,1; 99,9)	90,9 (58,7; 99,8)
	Primärdiagnose	CT		Hist./NB	46	31	3	4	8	88,6 (73,3; 96,8)	72,7 (39,0; 94,0)
	Primärdiagnose	US		Hist./NB	46	31	6	4	5	88,6 (73,3; 96,8)	45,5 (16,7; 76,6)
	Primärdiagnose	EUS		Hist./NB	40	28	4	1	7	96,6 (82,2; 99,9)	63,6 (30,8; 89,1)
Kato 1995	Primärdiagnose	PET	k. A.	Hist./NB	24	14	2	1	7	93,3 (68,1; 99,8)	77,8 (40,0; 97,2)
Kauhanen 2009	Primärdiagnose	PET/CT	visuell	Hist. / NB	38	17	1	3	17	85,0 (62,1; 96,8)	94,4 (72,7; 99,9)
	Primärdiagnose	CT		Hist. / NB	38	17	6	3	12	85,0 (62,1; 96,8)	66,7 (41,0; 86,7)
	Primärdiagnose	MRT / MRCP		Hist. / NB	38	17	5	3	13	85,0 (62,1; 96,8)	72,2 (46,5; 90,3)
Keith 2003	Primärdiagnose	PET	visuell	Hist. / NB	9	1	1	0	7	100 (2,5; 100)	87,5 (47,3; 99,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen Güte (Teilziele 2a-c) (Fortsetzung)

Studie	Indikation	Index-Test	Befundung	Referenz-Test	Pat. n	RP	FP	FN	RN	Sensitivität % (95 %-KI) <sup>a</sup>	Spezifität % (95 %-KI) <sup>a</sup>
Keogan 1998	Primärdiagnose	PET	visuell	Hist.	37	22	2	3	10	88,0 (68,8; 97,5)	83,3 (51,6; 97,9)
Kitajima 2010	Rezidiv (lokal u. / o. Fernmetastasen)	PET/CT (mit KM)	visuell	Hist. / NB	45 <sup>m</sup>	22	1	2	20	91,7 (73,0; 99,0)	95,2 (76,2; 99,9)
	Rezidiv (lokal u. / o. Fernmetastasen)	PET/CT (ohne KM)	visuell	Hist. / NB	45 <sup>m</sup>	20	2	4	19	83,3 (62,6; 95,3)	90,5 (69,6; 98,8)
	Rezidiv (lokal u. / o. Fernmetastasen)	CT (mit KM i. R. der PET)		Hist. / NB	45 <sup>m</sup>	16	3	8	18	66,7 (44,7; 84,4)	85,7 (63,7; 97,0)
Koyama 2001	Primärdiagnose	PET	visuell	Hist./NB	86	53	4	12	17	81,5 (70,0; 90,1)	81,0 (58,1; 94,6)
	Primärdiagnose	CT		Hist. / NB	86	59	8	6	13	90,8 (81,0; 96,5)	61,9 (38,4; 81,9)
Kysučan 2009 <sup>n</sup>	Primärdiagnose	PET/CT	k. A.	Hist. / NB	195	141	4	12	38	92,2 (86,7; 95,9)	90,5 (77,4; 97,3)
	LK-Metastasen	PET/CT	k. A.	Hist.	51 <sup>o</sup>	14	10	13	14	51,9 (31,9; 71,3)	58,3 (36,6; 77,9)
	Fernmetastasen	PET/CT	k. A.	Hist. / NB	153	53	2	11	87	82,8 (71,3; 91,1)	97,8 (92,1; 99,7)
Kula 2008	Primärdiagnose	PET/CT	visuell	Hist. / NB	52	23	6	0	23	100 (85,2; 100)	79,3 (60,3; 92,0)
Lemke 2004	Primärdiagnose	PET	kombiniert visuell + semiquant., SUV > 3,5	Hist. / NB	100	54	14	10	22	84,4 (73,1; 92,2)	61,1(43,5;76,9)
	Primärdiagnose	CT <sup>c</sup>		Hist. / NB	100	49	13	15	23	76,6 (64,3; 86,2)	63,9 (46,2; 79,2)
	Primärdiagnose	PET/CT <sup>c, p</sup>	k. A.	Hist. / NB	100	57	13	7	23	89,1 (78,8; 95,5)	63,9 (46,2; 79,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen Güte (Teilziele 2a-c) (Fortsetzung)

Studie	Indikation	Index-Test	Befundung	Referenz-Test	Pat. n	RP	FP	FN	RN	Sensitivität % (95 %-KI) <sup>a</sup>	Spezifität % (95 %-KI) <sup>a</sup>
Maemura 2006	Primärdiagnose	PET	semiquant. SUV <sub>max</sub> > 3,0 ohne Abfall nach 2 h	Hist. / NB	33	26	1	4	2	86,7 (69,3; 96,2)	66,7 (9,4; 99,2)
Mertz 2000	Primärdiagnose	PET	kombiniert visuell und semiquant. SUR > 2,8	Hist. / NB	35	27	2	4	2	87,1 (70,2; 96,4)	50,0 (6,8; 93,2)
	Primärdiagnose	CT		Hist. / NB	35	16	3	15	1	51,6 (33,1; 69,8)	25,0 (0,6; 80,6)
	Primärdiagnose	EUS		Hist. / NB	33	27	1	2	3	93,1 (77,2; 99,2)	75,0 (19,4; 99,4)
Nakamoto 2000	Primärdiagnose	PET	semiquant. retrospektiv SUV <sub>1h</sub> > 2,8 <sup>q</sup>	Hist. / NB	47	26	5	1	15	96,3 (81,0; 99,9)	75,0 (50,9; 91,3 )
	Primärdiagnose	PET	semiquant. retrospektiv SUV <sub>2h</sub> > 2,3 od. 2,4, RI > -15 <sup>r</sup>	Hist. / NB	47	27	4	0	16	100 (87,2; 100)	80,0 (56,3; 94,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen Güte (Teilziele 2a-c) (Fortsetzung)

Studie	Indikation	Index-Test	Befundung	Referenz-Test	Pat. n	RP	FP	FN	RN	Sensitivität % (95 %-KI) <sup>a</sup>	Spezifität % (95 %-KI) <sup>a</sup>
Nishiyama 2005	Primärdiagnose	PET	visuell, früh (1 h) <sup>c</sup>	Hist. / Zyt <sup>c</sup> / NB	86	49	11	6	20	89,1 (77,8; 95,9)	64,5 (45,4; 80,8)
	Primärdiagnose	PET	visuell spät (2 h) <sup>c</sup>	Hist. / Zyt / NB	86	49	11	6	20	89,1 (77,8; 95,9)	64,5 (45,4; 80,8)
	Primärdiagnose	PET	semiquant. o. A., ob a priori def., früh (1 h) <sup>c</sup>	Hist. / Zyt / NB	86	49	9	6	22	89,1 (77,8; 95,9)	71,0 (52,0; 85,8)
	Primärdiagnose	PET	semiquant. o. A., ob a priori def., spät (2 h) <sup>c</sup>	Hist. / Zyt / NB	86	51	9	4	22	92,7 (82,4; 98,0)	71,0 (52,0; 85,8)
	LK-Metastasen	PET	visuell (1 h)	Hist. / Zyt. / NB	55	14	1	6	34	70,0 (45,7; 88,1)	97,1 (85,1; 99,9)
	LK-Metastasen	PET	visuell (2 h)	Hist. / Zyt. / NB	55	15	0	5	35	75,0 (50,9; 91,3)	100 (90,0; 100)
	Lebermetastasen	PET	visuell (1 h)	NB	55	11	0	7	37	61,1 (35,7; 82,7)	100 (90,5; 100)
	Lebermetastasen	PET	visuell (2 h)	NB	55	13	0	5	37	72,2 (46,5; 90,3)	100 (90,5; 100)
Papos 2002	Primärdiagnose	PET	visuell	Hist. / NB	22	6	2	0	14	100 (54,1; 100)	87,5 (61,7; 98,4)
	Primärdiagnose	CT		Hist. / NB	22	6	8 <sup>s</sup>	0	8 <sup>s</sup>	100 (54,1; 100)	50,0 (24,7; 75,3)
	Primärdiagnose	US		Hist. / NB	21	6	7	0	8	100 (54,1; 100)	53,3 (26,6; 78,7)
	Primärdiagnose	CA19-9		Hist. / NB	20	4	4	1	11	80,0 (28,4; 99,5)	73,3 (44,9; 92,2)
	Primärdiagnose	ERCP		Hist. / NB	18	3	1	2	12	60,0 (14,7; 94,7)	92,3 (64,0; 99,8)
Rasmussen 2004	Primärdiagnose	PET (FDG und C-Acetat) <sup>c</sup>	kombiniert visuell und dynamisch <sup>c</sup>	Hist.	20	9	1	3	7	75,0 (42,8; 94,5)	87,5 (47,3; 99,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen Güte (Teilziele 2a-c) (Fortsetzung)

Studie	Indikation	Index-Test	Befundung	Referenz-Test	Pat. n	RP	FP	FN	RN	Sensitivität % (95 %-KI) <sup>a</sup>	Spezifität % (95 %-KI) <sup>a</sup>
Ruf 2005	Rezidiv (lokal)	PET <sup>c</sup>	visuell	Hist. / NB	31	22	0	3 <sup>t</sup>	6 <sup>t</sup>	88,0 (68,8; 97,5)	100 (54,1; 100)
	Rezidiv (lokal)	CT oder MRT/ MRCP <sup>c</sup>		Hist. / NB	31	9	0	16 <sup>t</sup>	6 <sup>t</sup>	36,0 (18,0; 57,5)	100 (54,1; 100)
	Rezidiv (Leber)	PET <sup>c</sup>	visuell	Hist. / NB	30 <sup>u</sup>	4	1	3	22	57,1 (18,4; 90,1)	95,7 (78,1; 99,9)
	Rezidiv (Leber)	CT oder MRT <sup>c</sup>		Hist. / NB	30 <sup>u</sup>	6	0	1	23	85,7 (42,1; 99,6)	100 (85,2; 100)
	Rezidiv (sonstige abdom. Met.)	PET <sup>c</sup>	visuell	Hist. / NB	31	4	1	0	26	100 (39,8; 100)	96,3 (81,0; 99,9)
	Rezidiv (sonstige abdom. Met)	CT oder MRT <sup>c</sup>		Hist. / NB	31	0	1	4	26	0,0 (0,0; 60,2)	96,3(81,0; 99,9)
	Rezidiv (Fernmetastasen)	PET <sup>c</sup>	visuell	Hist. / NB	31	2	0	0	29	100 (15,8; 100)	100 (88,1; 100)
	Rezidiv (Fernmetastasen)	CT oder MRT <sup>c</sup>		Hist. / NB	31	0	0	2	29	0 (0;84,2)	100 (88,1; 100)
Ruf 2006	Primärdiagnose <sup>g</sup>	PET	visuell	Hist. / NB	32	14	10	1	7	93,3 (68,1; 99,8)	41,2 (18,4; 67,1)
	Primärdiagnose	PET	semiquant. SUV <sub>max</sub> > 3,5 <sup>c</sup>	Hist. / NB	32	13	7	2	10	86,7 (59,5; 98,3)	58,8 (32,9; 81,6)
	Primärdiagnose	MRT/ MRCP/ MRA <sup>c</sup>		Hist. / NB	32	15 <sup>v</sup>	5 <sup>v</sup>	0	12	100 (78,2; 100)	70,6 (44,0; 89,7)
	Lebermetastasen	PET <sup>c</sup>	k. A	Hist.	In der Studie wurden nur positive Ergebnisse i. S. eines VOPT-Designs verifiziert und dargestellt, diese sind im Berichtsabschnitt 5.4.2.2 beschrieben.						
	Lebermetastasen	MRT <sup>c</sup>	Hist.								

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen Güte (Teilziele 2a-c) (Fortsetzung)

Studie	Indikation	Index-Test	Befundung	Referenz-Test	Pat. n	RP	FP	FN	RN	Sensitivität % (95 %-KI) <sup>a</sup>	Spezifität % (95 %-KI) <sup>a</sup>
Schick 2008	Primärdiagnose	PET/CT (mit KM)	visuell	Hist. / NB	46	24	5	3	14	88,9 (70,8; 97,6)	73,7 (48,8; 90,9)
	Primärdiagnose	EUS		Hist. / NB	45	21	3	5	16	80,8 (60,6; 93,4)	84,2 (60,4; 96,6)
	Primärdiagnose	ERCP		Hist. / NB	39 <sup>w</sup>	20	2	3	14	87,0 (66,4; 97,2)	87,5 (61,7; 98,4)
	Primärdiagnose	abd. US		Hist. / NB	38 <sup>w</sup>	19	2	3	14	86,4 (65,1; 97,1)	87,5 (61,7; 98,4)
Sendler 2000	Primärdiagnose	PET	visuell	Hist. / NB	42	22	4	9	7	71,0 (52,0; 85,8)	63,6 (30,8; 89,1)
	Primärdiagnose	PET	semiquant. retrospektiv, SUV > 2,5	Hist. / NB	42	22	3	9	8	71,0 (52,0; 85,8)	72,7 (39,0; 94,0)
	Primärdiagnose	CT		Hist. / NB	42	23	3 <sup>x</sup>	8	8	74,2 (55,4; 88,1)	72,7 (39,0; 94,0)
	Primärdiagnose	US		Hist. / NB	42	18	5	13 <sup>x</sup>	6	58,1 (39,1; 75,5)	54,5 (23,4; 83,3)
Tlostanova 2008	Primärdiagnose	PET <sup>y</sup>	k. A.	Hist. / Zyt. / NB	113	71	2	2	38	97,3 (90,5; 99,7)	95,0 (83,1; 99,4)
Zimny 1997	Primärdiagnose	PET (alle) <sup>c</sup>	visuell	Hist. / NB	106 <sub>z</sub>	63	5	11	27	85,1 (75,0; 92,3)	84,4 (67,2; 94,7)
	Primärdiagnose	PET (alle)	semiquant. retrospektiv SUV > 2,9 <sup>c</sup>	Hist. / NB	106 <sub>z</sub>	66	15	8	17	89,2 (79,8; 95,2)	53,1 (34,7; 70,9)
	Primärdiagnose	PET (eu-glykäm) <sup>c</sup>	visuell	Hist. / NB	72	46	4	1	21	97,9 (88,7; 99,9)	84,0 (63,9; 95,5)
	Primärdiagnose	PET (hyper-glykäm) <sup>c</sup>	visuell	Hist. / NB	34	17	1	10	6	63,0 (42,4; 80,6)	85,7 (42,1; 99,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen Güte (Teilziele 2a-c) (Fortsetzung)

Studie	Indikation	Index-Test	Befundung	Referenz-Test	Pat. n	RP	FP	FN	RN	Sensitivität % (95 %-KI) <sup>a</sup>	Spezifität % (95 %-KI) <sup>a</sup>
<p>a: Die Sensitivitäten, Spezifitäten und zugehörige Konfidenzintervalle wurden jeweils aus den Vierfelderdaten neu berechnet.</p> <p>b: Hier wurde entgegen der Darstellung in AHRQ 2004 die Pat. mit LK-Metastase eines Ovarial-Ca. nicht einbezogen und die LK- sowie Lebermetastasen nur für die Pat. mit malignem Tumor ausgewertet. Bei der Sonografie wurden 4 Untersuchungen als technisch unzulänglich von der Auswertung ausgenommen. Aus Tabelle 3 geht hervor, dass es sich dabei um je zwei Pat. mit malignem bzw. benignem Befund handeln musste.</p> <p>c: Daten aus der Primärstudie extrahiert.</p> <p>d: Widersprüchliche Angaben in der Primärpublikation zwischen Text und Tabelle 4. Hier wurden die Angaben aus der Tabelle übernommen.</p> <p>e: Diskrepante Angaben in Tabelle 2 und Text. Es wurde die Zahl aus der Tabelle verwendet.</p> <p>f: Bei der Auswertung zu Fernmetastasen wurden die Werte aus den Angaben zur Sensitivität und Spezifität berechnet. In der Publikation ist unklar, ob die Werte auf Basis aller 82 oder nur der 65 Patienten mit Karzinom berechnet wurden. . Da die 17 Pat. mit einer IPMN naturgemäß alle metastasennegativ sind, wurden die Zahlen der Vierfeldertafel auf Basis von 65 Karzinompatienten zurückgerechnet.</p> <p>g: Im AHRQ-Bericht von 2008 wurde eine zusammenfassende Vierfeldertafel für Primärdiagnose und Staging angegeben. Die Daten zur Primärdiagnose wurden aus der Primärstudie extrahiert.</p> <p>h: Daten wurden aus der Primärpublikation extrahiert für die 46 Patienten mit Malignom.</p> <p>i: Der direkte Vergleich FLT-PET vs. FDG-PET/CT vs. KM-CT lag nur für eine Subgruppe von 31 Patienten vor. Das Kollektiv war dadurch eingeschränkt, dass bei 12 Patienten bereits eine extern durchgeführte KM-CT vorhanden war, die jedoch nicht den internen Qualitätsansprüchen genügte. Es wurde davon ausgegangen, dass diese Auswahl keine systematische Verzerrung beinhaltet. Der Komparator FDG-PET/CT beinhaltet etwa hälftig Low-dose-CT und High-dose/KM-CT.</p> <p>j: Fallzahl 119: Es wurden aber nur die 71 Patienten mit einer paraaortalen Lymphknotenentfernung mit dem Referenztest Histologie evaluiert. Dies erfolgte nachvollziehbar aus ethischen Gründen. Die Selektion wurde i. S. eines Einschlusskriteriums interpretiert. Die Angaben zu Sensitivität und Spezifität in Tabelle 4 der Publikation beruhen auf 69 Patienten.</p> <p>k: 6 Kontrollpatienten (ohne Pankreaskarzinom) werden hier nicht mitgezählt. Die Datenextraktion im AHRQ-Bericht hatte beim Komparator CT diese 6 gesunden Patienten mit in die Vierfeldertafel einbezogen. Daher wurden die Daten aus der Primärstudie extrahiert.</p> <p>l: Die ERCP wurde nicht bei allen Patienten durchgeführt.</p> <p>m: Ursprünglich 50 Pat., von denen 5 wegen unzureichender Nachbeobachtung ausgeschlossen wurden.</p> <p>n: In dieser Studie wird als Komparator die konventionelle Bildgebung angeführt. Eine unbekannte Anzahl von Patienten hat jedoch keine vollwertige diagnostische CT erhalten und über die anderen Verfahren (EUS, MRA, MRCP, ERCP) werden keine Angaben gemacht. Über dies sind nur im Falle der Fernmetastasierung überhaupt Vergleichswerte für die diagnostische Güte angegeben. Daher wird dieser Komparator nicht dargestellt.</p> <p>o: Dieser Auswertung liegen nur die radikal operierten Patienten zugrunde, was aufgrund des ansonsten problematischen Referenzstandards im Falle der LK-Metastasierung akzeptiert wird.</p> <p>p: Fusion der Bilder aus getrennten Geräten.</p>											

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse der Primärstudien zur diagnostischen Güte (Teilziele 2a-c) (Fortsetzung)

Studie	Indikation	Index-Test	Befundung	Referenz-Test	Pat. n	RP	FP	FN	RN	Sensitivität % (95 %-KI) <sup>a</sup>	Spezifität % (95 %-KI) <sup>a</sup>
<p>q: Die Autoren haben retrospektiv verschiedene Parameterkombinationen ausgewertet, die Trennwerte des 1- bzw. 2-Stunden-Scans verwenden. Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurden lediglich der beste Trennwert bei einer SUV-basierten Analyse nach 1 Stunde sowie die insgesamt beste Kombination (SUV nach 2 h und Retentionsindex) dargestellt.</p> <p>r: Soweit der Publikation zu entnehmen, wurden diese Werte bei Verwendung des SUV-Trennwerts von 2,3 oder 2,4 gleichermaßen erzielt und der zusätzliche Trennwert Retentionsindex (RI) &lt; -15 soll benigne Läsionen identifizieren (i. S. einer ODER-Bedingung zur Verringerung der FP-Befunde).</p> <p>s: Diskrepanz zwischen AHRQ 2004 und AETS 2006, Abgleich mit Primärstudie bestätigt AETS 2006, d. h. FP 8, RN 8.</p> <p>t: In der Publikation diskrepante Angaben in Text und Tab. 1. Es wurden die Tabellenangaben herangezogen.</p> <p>u: Bei einem Patienten keine Angabe zum Referenztestergebnis; dieser wurde in der Vierfeldertabelle nicht dargestellt.</p> <p>v: Diskrepante Angaben in Tabelle 1: Spalte MRI enthält 16 richtig-positive Patienten. Es gibt lt. Spalte „Diagnosis“ aber nur 15 Karzinome, Pat. Nr. 8 wird daher als falsch-positiv gewertet.</p> <p>w: Bei einem Pat. war die Untersuchung technisch nicht durchführbar, bei 6 Pat. waren andere Bildgebungsbefunde so eindeutig, dass auf eine Untersuchung nicht gerechtfertigt erschien. Die Ergebnisse werden bei knapp bzw. deutlich über 15% fehlenden Werten dennoch dargestellt, da die hohe Drop-out-Rate bei der abd. US praktisch unvermeidbar ist. Die Ergebnisse beider Modalitäten sind aber entsprechend potenziell hoch verzerrt und die Übertragbarkeit müsste unter besonderen Vorbehalt gestellt werden</p> <p>x: Im Bericht AHRQ 2004 wird vermerkt, dass es sich in Tabelle 4 auf Seite 1125 der Originalpublikation um einen Tippfehler handele, der korrigiert wurde.</p> <p>y: In der Studie wurden nachvollziehbar 113 Pat. zur Frage Primärdiagnose mit einer „Standard-PET“ untersucht, zu deren Befundung jedoch keine weiteren Angaben gemacht werden. Vergleichstests werden nicht dargestellt, da die Patientenzahl in den jeweiligen Gruppen um mehr als 15 % abweicht. Für die Patienten mit V. a. ein Tumorrezidiv lässt sich keine Vierfeldertafel ableiten.</p> <p>z: Gemäß Primärstudienpublikation wurden von initial 122 untersuchten Patienten 2 wegen ungeklärter Todesursache und 14 wegen nicht-pankreatischen Läsionen nicht in die Auswertung einbezogen.</p> <p>abdom.: abdmominell; AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality; AETS: Agenciade Evaluación de Tecnologías Sanitarias; Ca.: Karzinom; CT: Computertomographie; def.: definiert; ERCP: endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie; EUS: Endosonografie; FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; Hist.: Histologie; IPMN: intraduktale pankreatische muzinöse Neoplasie; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; KM: Kontrastmittel; MRA: Magnetresonanztomographie; MRCP: Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikografie; MRT: Magnetresonanztomographie; LK: Lymphknoten; Met.: Metastasen; NB: Nachbeobachtung; o. A.: ohne Angabe; Pat.: Patient(en); PET: Positronenemissionstomographie; RI: Retentionsindex; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv; semiquant.: semiquantitativ; SUR: Standardized Uptake Ratio; SUV: standardized uptake value; US: Ultraschall; V. a.: Verdacht auf; vs.: versus; Zyt: Zytologie</p>											

**Anhang I – Ergebnisse der Studien zur prognostischen Güte**

Tabelle 26: Prognostische Merkmale und Ergebnisse der Studien zur prognostischen Güte

Studie	Pat. n	Prognos- tisches Merkmal	Trenn- wert	Prävalenz des pro- gnostischen Faktors	Zielgrößen	einfaktoriell		multifaktoriell	
						Effektschätzer	95 %-KI; p	Modell	95 %-KI; p
Topkan 2011	32	SUV <sub>max</sub> - Differenz	< 63,7 % <sup>a</sup> > 63,7 %	16 / 32 16 / 32	Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS), lokoregionär progressionsfreies Überleben (LRPFS)	Kaplan-Meier- Kurve	k. A.; p = 0,009 (OS) k. A.; p = 0,005 (PFS) k. A.; p = 0,02 (LRPFS) (Logrank-Test)	Cox-Regression <sup>b</sup> HR: k. A.	k. A.; p = 0,007 (OS) k. A.; p = 0,008 (PFS) k. A.; p = 0,018 (LRPFS)
Okamoto 2011	56	SUV <sub>max</sub>	< 5,5 <sup>a</sup> > 5,5	28 / 56 28 / 56	Rezidivrate in den ersten 6 Monaten post op.	OR: 4,31	1,34 – 13,82 <sup>c</sup> ; p = 0,025	Logistische Regression <sup>d</sup> OR: 4,31	1,34 – 13,82 <sup>c</sup> ; p = 0,006
Lyshchik 2005	65	Retentions- index (RI)	< 10 % <sup>e</sup> > 10 %	20 / 65 45 / 65	Gesamtüberleben	Kaplan-Meier- Kurve	k. A.; p < 0,01 (Logrank-Test)	Cox-Regression <sup>f</sup> HR k. A.	k. A.; p < 0,01
	42	SUV <sub>1h</sub>	< 6,0 <sup>e</sup> > 6,0	16 / 65 26 / 65	Gesamtüberleben	Kaplan-Meier- Kurve	k. A.; n. s. (Logrank-Test)	Cox-Regression <sup>f</sup> HR : k. A.	k. A.; n. s.
	42	SUV <sub>2h</sub>	< 7,5 <sup>e</sup> > 7,5	19 / 65 23 / 65	Gesamtüberleben	Kaplan-Meier- Kurve	k. A.; n. s. (Logrank-Test)	n. d.	n. d.

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Prognostische Merkmale und Ergebnisse der Studien zur prognostischen Güte (Fortsetzung)

Studie	Pat. n	Prognostisches Merkmal	Trennwert	Prävalenz des prognostischen Faktors	Zielgrößen	einfaktoriell		multifaktoriell	
						Effektschätzer	95 %-KI; p	Modell	95 %-KI; p
Nakata 2001	13 / 37	Patienten mit resektablen Tumoren	$\geq 3,0^a$ $< 3,0$	k. A. k. A.	Gesamtüberleben	Kaplan-Meier-Kurve	k. A.; p = 0,307 (Logrank-Test)	n. d.	n. d.
	24 / 37	Patienten mit nicht resektablen Tumoren	$\geq 3,0^a$ $< 3,0$	14 / 24 10 / 24	Gesamtüberleben	Kaplan-Meier-Kurve	k. A.; p = 0,032 (Logrank-Test)	Cox-Regression <sup>g</sup> HR 4,91	1,19 – 20,18; p = 0,027
Zimny 2000	52	SUV <sub>mean</sub>	$< 6,1^a$ $\geq 6,1$	26 / 52 26 / 52	Gesamtüberleben	Kaplan-Meier-Kurve	k. A.; p = 0,001 (Logrank-Test)	Cox-Regression <sup>h</sup> HR: k. A.	k. A., p = 0,023

a: Die Trennwerte wurden retrospektiv als Median des jeweiligen prognostischen Faktors gewählt.  
b: Multifaktorielle Analyse adjustiert nach Alter, Geschlecht, ECOG Status, N-Status, Hämoglobin, Tumormarker C-19-9 und CEA, Gewichtsverlust, und Tumorlokalisierung; Variablenselektionsverfahren unklar, auch welche Variablen im finalen Modell enthalten sind  
c: Die Angabe von gleichen Punktschätzern, gleichen Konfidenzintervallen jedoch unterschiedlichen p-Werten für das OR in der ein- und multifaktoriellen Analyse erscheint jedoch wenig plausibel.  
d: Welche Faktoren konkret in das Modell eingeflossen sind, ist unklar. Die Autoren geben an, folgende Faktoren als Risikofaktoren analysiert zu haben: Alter, Geschlecht, Tumormarker CA-19-9, Tumorgröße, N-Status, Tumorstadium, OP-Methode, Portalvenenresektion, adjuvante Chemotherapie, Serosainvasion sowie portalvenöse, retroperitoneale und extrapankreatische Nervenplexus-Invasion.  
e: Die SUV-Trennwerte wurden retrospektiv als Mittelwerte des jeweiligen prognostischen Faktors gewählt, der RI-Trennwert nach Signifikanz.  
f: multifaktorielle Analyse adjustiert nach Alter, Geschlecht, Tumorgröße und Tumorlokalisierung, TNM-Stadium, Behandlung (Chirurgische Tumorresektion, IORT, externe Radiotherapie, Chemotherapie), Tumormarker CEA und Retentionsindex  
g: multifaktorielle Analyse adjustiert nach TNM-Stadium, Behandlung (OP, Gastrojejunostomie, Choledochojejunostomie, IORT, Radiotherapie, Chemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil)  
h: multifaktorielle Analyse adjustiert nach SUV, UICC87, UICC97 (Anmerkung: hier sind wohl die jeweiligen Fassungen der UICC-Stadien-Einteilung gemeint) und Tumormarker CA 19-9  
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben, n. s.: nicht signifikant; n. d.: nicht durchgeführt; OR: Odds Ratio; post op.: nach Operation; SUV: standardized uptake value; KI: Konfidenzintervall

**Anhang J – Managementänderungen in den Studien der Ergänzungsrecherche**

Tabelle 27: PET- oder PET/CT-getriggerte Managementänderungen in den Studien der Ergänzungsrecherche

Studie	Indikation	PET- oder PET/CT-getriggerte Managementänderungen n / N (%)	PET- oder PET/CT-getriggerte Vermeidung von Operationen n / N (%)	PET- oder PET/CT-getriggerte Therapieumstellung auf palliative Chemotherapie n / N (%)	Ausschließlich in der PET oder PET/CT diagnostizierte Metastasen oder Detektion von Zweitkarzinomen n / N (%)
Barber 2011	Primär-diagnose, Staging <sup>a</sup>	6 <sup>b</sup> / 15 (40) hypothetisch nach retrospektiver Auswertung	3 <sup>c</sup> / 15 (20) hypothetisch	2 / 15 (13) hypothetisch	3 <sup>e</sup> / 15 (20)
Farma 2008	Primär-diagnose, Staging	siehe Vermeidung von Operationen	3 / 65 (5), bei denen die PET/CT-detektierten Metastasen bei lokal grenzwertig operablem Befund den Ausschlag zur palliativen Chemotherapie gaben	3 / 65 (5), siehe Vermeidung von Operationen	unsichere Angaben <sup>g</sup>
Heinrich 2005	Primär-diagnose, Staging	15 / 46 (33) bei Pat. mit Pankreasmalignomen durch PET/CT-Befunde im Vergleich zu 9 / 46 (20) infolge des konventionellen Stagings, keine systematische Auflistung der jeweiligen Konsequenzen	5 / 59 (8) bezogen auf alle untersuchten Pat.	k. A.	7 / 46 (15) bei Pat. mit Pankreasmalignomen
Kauhanen 2009	Primär-diagnose, Staging	10 / 38 (26) mit Managementänderung durch PET/CT im Vgl. zu MRT-Befunden; 11 / 38 (29) mit Managementänderungen im Vergleich zu CT-Befunden; keine spezifischen Angaben zu diesen Pat.	2 / k. A. tatsächlich vermiedene OPs und weitere 6 / k. A. hypothetisch vermiedene OPs	k. A:	3 / 21 (14 <sup>f</sup> )

(Fortsetzung)

Tabelle 27: PET- oder PET/CT-getriggerte Managementänderungen in den Studien der Ergänzungsrecherche (Fortsetzung)

Kysučan 2009	Primär- diagnose, Staging	widersprüchliche Angaben <sup>d</sup>	15 / 153 (10) bezogen auf Malignome	analog Vermeidung von Operationen	12 / 153 (8)
Schick 2008	Primär- diagnose, Staging	2 / 27 (7 <sup>f</sup> ) bezogen auf Malignome	k. A. (bei den in der Publikation angegebenen 2 Patienten mit vermiedener OP wurden die Metastasen auch in der EUS und abd. US detektiert)	k. A. (der Patient mit PET- Zufallsbefund eines metastasierten Bronchialkarzinoms wurde wahrscheinlich mit einem palliativen Konzept weiterbehandelt)	1 Pat. mit LK-Metastase eines Bronchialkarzinoms 1 Pat. mit Colon-Polyp mit intermediärer Dysplasie
<p>a: In der Indikation Rezidiverkennung wurden nur 7 Patienten ausgewertet, daher finden hier nur Ergebnisse zum Staging Berücksichtigung.</p> <p>b: Es wurden nur die von den Autoren in Tabelle 1 als „medium“ und „high impact“ gewerteten Änderungen gezählt.</p> <p>c: Davon einmal Biopsie statt diagnostischer Laparotomie.</p> <p>d: Die von den Autoren genannte Zahl von 42 Patienten, die aufgrund eines benignen PET/CT-Befundes keiner OP unterzogen wurden, kann nicht nachvollzogen werden, da es nur 38 richtig-negative Befunde gab, hingegen auch 4 falsch-positive.</p> <p>e: Zu Pat. 12 fehlt der Referenztest, wird daher hier nicht mitgezählt.</p> <p>f: Zahlen selbst berechnet</p> <p>g: Von den 7 aufgeführten Patienten mit zusätzlich detektierten (zuvor occulten) Metastasen wird nur in zwei Fällen eine histologische Verifikation beschrieben. Weitere 7 Patienten hätten durch die PET/CT eine Bestätigung von zuvor verdächtigen Metastasen erfahren. Auch diese Fälle müssen unter den Vorbehalt eines fehlenden sicheren Referenztests gestellt werden und sind nicht dargestellt.</p>					

## Anhang K – Autorenanfragen

Tabelle 28: Übersicht zu Autorenanfragen

<b>Studie</b>	<b>Inhalt der Anfrage</b>	<b>Antwort eingegangen ja / nein</b>	<b>Inhalt der Antwort</b>
Bares 1993	Überschneidung des Patientenkollektivs mit der Studie Bares 1994	ja	weitgehende Überschneidung von mind. 13 / 15 Pat.
Bares 1994	Zeitpunkt bzw. Wiederholung der vor Patienteneinschluss gemachten CT-Untersuchungen	ja	keine Wiederholung außer bei inadäquater Qualität
Tang 2011	Verfügbarkeit von Vierfeldertafeln für die Primärstudien	ja	Vierfeldertafeln sind kurzfristig nicht verfügbar