

Aus dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Diagnostische Verfahren zur Detektion und
Resektabilitätsbeurteilung beim Pankreaskarzinom:
Vergleich und klinische Entscheidungsanalyse

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -
Universitätsmedizin Berlin

von
Tania Schink
aus München

Gutachter: 1. Prof. Dr. rer. nat. habil. K.-D. Wernecke
2. Prof. Dr. med. A. Dignaß
3. Prof. Dr. med. J. Hasford

Datum der Disputation: 23.04.2007

Meiner Mutter, die viel lieber ein Enkelkind gehabt hätte.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	1
1.1	Medizinischer Hintergrund	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Pathologie	3
1.1.3	Symptome	4
1.1.4	Therapie	4
1.1.5	Prognose	6
1.1.6	Diagnose	6
1.2	Herleitung der Fragestellung	10
2	Methodik	13
2.1	Daten (Studie)	13
2.2	Validitätsmaße diagnostischer Tests	15
2.2.1	Sensitivität und Spezifität	16
2.2.2	Prädiktive Werte	22
2.2.3	Likelihood Ratios	24
2.2.4	Weitere Validitätsmaße	26
2.3	Vergleich diagnostischer Tests	27
2.4	Kombination diagnostischer Tests	34
2.4.1	Technische Fragen	34

2.4.2	Abhängigkeit	35
2.4.3	Sensitivität und Spezifität	37
2.4.4	Prädiktive Werte	38
2.4.5	Likelihood Ratios	44
2.5	Entscheidungsanalyse	51
2.5.1	Statistische Entscheidungstheorie	52
2.5.2	Klinische Entscheidungsanalyse	58
2.6	Auswertungsmethoden	72
2.6.1	Vergleich und Kombination der Verfahren	72
2.6.2	Entscheidungsanalyse	72
2.6.3	Verwendete Software	76
3	Ergebnisse	78
3.1	Vergleich der Modalitäten	81
3.1.1	Erkennen des Pankreaskarzinoms	82
3.1.2	Erkennen der Resektabilität	84
3.2	Kombination der Modalitäten	86
3.3	Klinische Entscheidungsanalyse	89
3.3.1	Basisfallanalyse	89
3.3.2	Sensitivitätsanalysen	93
3.3.3	Kosten-Effektivitäts-Analyse	94
4	Diskussion	97
4.1	Methodik	97
4.2	Vergleich und Kombination der Modalitäten	99
4.3	Entscheidungsanalyse	101
4.4	Limitationen	104
4.5	Schlussfolgerung	106

INHALTSVERZEICHNIS

iii

5 Zusammenfassung

109

Tabellenverzeichnis

2.1	Kreuzklassifikation Goldstandard und Testergebnis	17
2.2	Bewertung der Likelihood Ratios	25
2.3	Kreuzklassifikation der Ergebnisse zweier Tests bei gepaarten Stichproben	28
2.4	Kreuzklassifikation der Ergebnisse zweier Tests bei ungepaar- ten Stichproben	29
2.5	Kreuzklassifikation der Ergebnisse bei Verwendung der BTP- Regel	48
2.6	Kreuzklassifikation der Ergebnisse bei Verwendung der BTN- Regel	49
2.7	Übersicht der 18 untersuchten Kombinationen mit den 44 da- raus resultierenden Strategien	74
3.1	Diagnosen der 193 Patienten	79
3.2	Lokalisation und Größe der 193 Läsionen	80
3.3	Sensitivität und Spezifität der sechs Einzelverfahren - Dignität	83
3.4	Likelihood Ratios der sechs Einzelverfahren - Dignität	84
3.5	Sensitivität und Spezifität der sechs Einzelverfahren - Resek- tabilität	85
3.6	Likelihood Ratios der sechs Einzelverfahren - Resektabilität .	85

3.7	Detektion von Fernmetastasen	86
3.8	Kombination - lokale Resektabilität	88
3.9	Korrelation der Einzeltests	89
3.10	Bedingte Unabhängigkeit der Einzeltests	90
3.11	Ergebnisse der Kosten-Effektivitätsanalyse	96

Abbildungsverzeichnis

2.1	Likelihood-Ratio-Grafik nach Biggerstaff I	32
2.2	Likelihood-Ratio-Grafik nach Biggerstaff II	33
2.3	Grafik nach Marshall - ppW	41
2.4	Grafik nach Marshall - ppW und npW	43
2.5	Likelihood-Ratio-Grafik nach Biggerstaff III	45
2.6	Likelihood-Ratio-Grafik nach Biggerstaff IV	46
2.7	Entscheidungsbaum des Beispiels	61
2.8	Ergebnis der Einweg-Sensitivitätsanalyse des Beispiels	68
2.9	Ergebnis der probabilistischen Sensitivitätsanalyse des Beispiels	69
2.10	Struktur eines Astes des Entscheidungsbaums	75
3.1	Diagnostische Leistungsfähigkeit der 18 Strategien	91
3.2	Darstellung der Konsequenzen	92
3.3	Ergebnisse der probabilistischen Sensitivitätsanalyse	94
3.4	Kosteneffektivität der 18 Strategien	95

Abkürzungsverzeichnis

BTN	„believe-the-negative“
BTP	„believe-the-positive“
CT	Computertomographie
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie
EUS	endoskopischer Ultraschall
FDG-PET	Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluor-markierter Desoxy-Glucose
ICER	(inkrementelles) Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (incremental cost-effectiveness ratio)
LR ⁺	positives Likelihood Ratio
LR ⁻	negatives Likelihood Ratio
MR	MRT mit MRA und MRCP
MRA	Magnet-Resonanz-Angiographie
MRCP	Magnet-Resonanz-Cholangio-Pankreatikographie
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
npw	negativer prädiktiver Wert
ppW	positiver prädiktiver Wert
Präv	Prävalenz
Sens	Sensitivität
Spez	Spezifität
US	transabdomineller Ultraschall

Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. K.-D. Wernecke, danke ich für viereinhalb lehrreiche Jahre, viele interessante Gespräche und seine Unterstützung. Besonders möchte ich ihm dafür danken, dass er es mir ermöglicht hat, für zwei Monate als Visiting Fellow nach Boston zu gehen.

Herrn Prof. Uwe Siebert danke ich für die Möglichkeit, mich am Institute for Technology Assessment (ITA), Harvard Medical School, unter seiner Anleitung intensiv in die klinische Entscheidungsanalyse einarbeiten zu können. Vielen Dank auch für die zahlreichen interessanten und lehrreichen Gespräche und die Unterstützung bei der Erstellung des Papers.

Den Mitarbeitern am ITA danke ich für die herzliche Aufnahme und die vielen wunderbaren Erinnerungen. Insbesondere bei Chin Hur möchte ich mich für seine Hilfsbereitschaft und Unterstützung bedanken.

Herzlichen Dank auch an Herrn Dr. Michael Böhmig für die gute und vor allem konstruktive Kooperation, aus der dieses Projekt entstanden ist und die Geduld mit der er meine unzähligen medizinischen Fragen beantwortet hat.

Herrn Prof. B. Wiedenmann danke ich für sein Einspringen nach dem Tod von Herrn Prof. S. Rosewicz und die Unterstützung bei der Zulassung.

Meinen Freundinnen Johanna, Nadja und Wilhelmine danke ich für das Korrekturlesen und die vielen Verbesserungsvorschläge.

Vielen Dank auch an meinen Freund Felix für Jorge Chams wundervolle Ph.D. Comics, ein unerwartetes Lob an einem schwarzen Tag und seine konstruktive Kritik.

Ein herzliches Dankeschön meiner Lieblingskollegin Gerda Siebert, die mir mit Ermunterung, guten Ratschlägen und unzähligen Schokokesen zur Seite gestanden ist.

Dank auch meiner Mutter und allen ungenannten Freunden für ihre aufmunternden Worte und ihr Verständnis.

Ein besonderer Dank geht an meinem Mann, Peter Schink, der unermüdlich Korrektur gelesen und dabei meine Kommata immer wieder an die richtigen Stellen verschoben hat und vorallem die Zeit des Schreibens gemeinsam mit mir durchgestanden hat.

Lebenslauf

- Name: Tania Schink
geboren am 07.03.1972 in München
- 10.1991–09.1992 Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Fachrichtung Chemie
- 10.1992–11.1999 Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Fachrichtung Statistik
Abschluss mit Diplom, Note „gut“
- 01.2000–12.2000 Wiss. Mitarbeiterin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
am Institut für Biometrie und Epidemiologie
bei Prof. J. Hasford
- 03.2001–08.2005 Wiss. Mitarbeiterin an der Charité - Universitätsmedizin Berlin
am Institut für Medizinische Biometrie
bei Prof. K.-D. Wernecke
- seit 09.2005 Wiss. Mitarbeiterin an der Charité - Universitätsmedizin Berlin
am Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie
bei Prof. P. Martus
- 03.2004 - 05.2004 Visiting Fellow im Institute of Technology Assessment (ITA),
Massachusetts General Hospital,
Harvard Medical School, Boston, USA

Erklärung

„Ich, Tania Schink, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Diagnostische Verfahren zur Detektion und Resektabilitätsbeurteilung beim Pankreaskarzinom: Vergleich und klinische Entscheidungsanalyse“ ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter selbst verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 14.8.2006