



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie

Klinikum Rechts der Isar – Technische Universität München

Direktor: Prof. Dr. M. R. Makowski

**Multivariate Analyse CT – morphologischer Kriterien
als Prädiktoren der Überlebenszeit anhand von 101
Fällen operierter Pankreasadenokarzinome**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der medizinischen Fakultät der

Technischen Universität München

vorgelegt von

Julia Maren Danner

geb. in Freiburg im Breisgau

Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

Multivariate Analyse CT – morphologischer Kriterien als Prädiktoren der
Überlebenszeit anhand von 101 Fällen operierter Pankreasadenokarzinome

Julia Maren Danner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors
der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Marcus Makowski

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Rickmer Braren

2. Prof. Dr. Franz Schilling

Die Dissertation wurde am 21.01.2021 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.08.2021 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis.....	8
1 Einleitung	9
1.1 Anatomie und Physiologie des Pankreas	9
1.2 Epidemiologie	9
1.3 Risikofaktoren	10
1.3.1 Exogene Risikofaktoren.....	10
1.3.2 Genetische Risikofaktoren.....	12
1.4 Tumorphistologie und Lokalisation	13
1.5 Symptome und Metastasierung	13
1.6 Diagnostik.....	15
1.6.1 Bildgebung.....	15
1.6.2 MRT – Diagnostik	16
1.6.3 CT – Diagnostik	16
1.7 Radiologische Resektabilitätskriterien des National Comprehensive Cancer Network.....	17
1.7.1 Resektables PDAC	18
1.7.2 Borderline resektables PDAC	19
1.7.3 Irresektables PDAC	19
1.8 Tumormarker	20
1.9 UICC Klassifikation	21
1.10 Therapie.....	23
1.10.1 Operative Therapie	23
1.10.2 Adjuvante Chemotherapie	25
1.10.3 Neoadjuvante Chemotherapie	26

1.10.4 Radiotherapie	26
1.11 Postoperative histopathologische Beurteilung und Prognose	27
2 Fragestellung und Zielsetzung	29
3 Material und Methoden	31
3.1 Studiendesign und Datenerhebung	31
3.2 Ausschlusskriterien	32
3.3 Kriterien und Methodik der Bildgebung	33
3.4 Strategie der Bildbefundung	33
3.5 Untersuchte CT – morphologische Anzeichen einer Gefäßinfiltration	35
3.5.1 Konturirregularität	35
3.5.2 Tumor – Venen – Kontakt >180°	36
3.6 Operationstechnik	37
3.7 Histopathologische Analyse	38
3.8 Statistische Auswertung	38
4 Ergebnisse	39
4.1 Venöse Konturirregularität	40
4.2 Tumor – Venen – Kontakt >180°	42
4.3 Venöse Konturirregularität und zirkulärer Tumor – Venen – Kontakt >180°	43
4.4 Überlebenszeitanalyse	44
4.4.1 Statistische Analyse und Vergleich der Vorhersagewerte von Konturirregularität und solidem Tumor – Venen – Kontakt >180°	46
5 Diskussion	48
5.1 Einleitende Bemerkungen	48
5.2 Klinische Relevanz	49

5.2.1	Venenkonturirregularität	51
5.2.2	Zirkulärer Tumor – Venen – Kontakt >180°	52
5.2.3	Integration in die interdisziplinäre Entscheidungsfindung.....	52
5.2.4	Vergleich radiologischer Kriterien zur Prädiktion der Resektabilität	54
5.3	Ausblick	56
6	Zusammenfassung	59
7	Literaturverzeichnis.....	61
8	Anhang	76
8.1	Histologische Klassifikation des PCAs	76
9	Verbindlichkeiten.....	77
10	Danksagung	78

Abkürzungsverzeichnis

A	–	Arteria (lat.), Arterie (dt.)
AWMF	–	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CA	–	Carbohydrate Antigen
CT	–	Multidetektor – Computertomographie
DM	–	Diabetes mellitus
ERCP	–	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
FPC	–	Familiar Pancreatic Cancer (engl.), Familiäres Pankreaskarzinom (dt.)
G	–	grading (engl.), Differenzierungsgrad (dt.) (G-Klassifikation der UICC)
HNPCC	–	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (engl.), hereditäres nicht – Polyposis – assoziiertes kolorektales Karzinom (dt.)
KM	–	Kontrastmittel
M	–	Metastasenstatus (M-Klassifikation der UICC)
MRCP	–	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	–	Magnetresonanztomographie
N	–	node (engl.), Lymphknotenbefall (dt.), (N-Klassifikation der UICC)
NCCN	–	National Comprehensive Cancer Network
NPV	–	negative predictive value (engl.), negativ prädiktiver Wert (dt.)
PCA	–	pancreatic cancer (engl.), Pankreaskarzinom (dt.)
PDAC	–	pancreatic ductal adenocarcinoma (engl.), Duktales Pankreasadenokarzinom (dt.)
PK	–	als „erweiterter Pfortaderkonfluens“ definierte Bereich des Venensystems
PPV	–	positive predictive value (engl.), positiv prädiktiver Wert (dt.)

PV	–	Portalvene, Synonym: Pfortader
R	–	Residualstatus (R-Klassifikation der UICC)
RdI	–	Klinikum Rechts der Isar
T	–	Tumorausdehnung (T-Klassifikation der UICC)
TVI	–	tumor – vein – interface (engl.), Tumor – Venen – Grenzfläche (dt.)
UICC	–	Union internationale contre le cancer (frz.)
V	–	Vena (lat.), Vene (dt.)
VMS	–	Vena mesenterica superior (lat.)

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: **Flussdiagramm nach STROBE** zur Auswahl der final analysierten Patienten mit operiertem PDAC des Pankreaskopfes und Processus uncinatus32
- Abbildung 2: **Schematische anatomische Darstellung des Pankreas und seiner venösen Gefäßversorgung:** Darstellung des als PK definierten Bereichs als dunkelblauer Abschnitt des Venensystems sowie Caput und Processus Uncinatus des Pankreas in dunkelgelb.....34
- Abbildung 3: **Schematische Darstellung der Konturirregularität** in Anlehnung an Al-Hawary et al. (2014): Konturirregularität der Vene („V“) durch Tumorgewebe („T“) bei (a) konzentrischer Kompression oder (b) tropfenförmiger Aussackung.....35
- Abbildung 4: **Venöse Konturirregularität an zwei Patientenbeispielen:** A-C zeigen eine Gefäßausziehung im Bereich des Tumors (weiße Pfeile). D-F stellen eine fokale Stenosierung des Gefäßlumens durch den Tumor dar (schwarze Pfeile). Der Tumor ist mit „T“, die PV mit „*“ gekennzeichnet (Schichtdicke 3mm). Darstellung der Formveränderung in axialer (A/D), koronarer (B/E) und sagittaler (C/F) Ebene (G. A. Kaissis et al., 2019)36
- Abbildung 5: **Schematische Darstellung des soliden Tumorkontakts** in Anlehnung an Lu et al. (1997): Einteilung des Tumor („T“) - Venen („V“) – Kontakts in (a) $\leq 180^\circ$ und (b) $> 180^\circ$ 37
- Abbildung 6: **Flussdiagramm** zur Darstellung der Verteilung von Venenresektion und histopathologischem Ergebnis bei **venöser Konturirregularität** (G. A. Kaissis et al., 2019)41
- Abbildung 7: **Flussdiagramm** zur Darstellung der Verteilung von Venenresektion und histopathologischem Ergebnis bei **Tumor – Venen – Kontakt $> 180^\circ$** (G. A. Kaissis et al., 2019)42
- Abbildung 8: **Flussdiagramm** zum Vergleich von **Patienten mit beiden radiologischen Kriterien** (venöse Konturirregularität **und** Tumor – Venen – Kontakt $> 180^\circ$) und **keinem der beiden radiologischen Kriterien** (Tumor – Venen – Kontakt $\leq 180^\circ$ **und** regelrechter Venenkontur).....43

Abbildung 9: Kaplan – Meier – Überlebenskurve bei (a) regulärer und irregulärer Venenkontur sowie (b) Tumor – Gefäß – Kontakt $>180^\circ$ & $\leq 180^\circ$ (G. A. Kaissis et al., 2019).....	45
Abbildung 10: Vergleich der Kaplan Meier Überlebenskurven bei Kombination von venöser Konturirregularität und Tumor – Venen – Kontakt $>180^\circ$ mit regulärer Venenkontur und Tumorkontakt $\leq 180^\circ$ (G. A. Kaissis et al., 2019).....	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM Klassifikation des PCAs (Brierley et al., 2017)	22
Tabelle 2: UICC Klassifikation des PCAs (Brierley et al., 2017)	22
Tabelle 3: R – Klassifikation des PCAs (Brierley et al., 2017)	27
Tabelle 4: Verteilung von Differenzierungsgrad und adjuvantem Chemotherapieregime bei venöser Konturirregularität und regelrechter Venenkotur (G. A. Kaissis et al., 2019).....	39
Tabelle 5: Verteilung von Differenzierungsgrad und adjuvantem Chemotherapieregime bei Tumor – Venen – Kontakt >180° und ≤180° (G. A. Kaissis et al., 2019).....	40
Tabelle 6: Übersicht über Sensitivität, Spezifität sowie Prädiktionswerte für eine histopathologisch nachweisbare Tumordinfiltration von venöser Konturirregularität und einem Tumor – Venen – Kontakt >180° (p<0,0001; n= 101) (G. A. Kaissis et al., 2019)	47
Tabelle 7: G – Klassifikation des PCAs (Brierley et al., 2017)	76

1 Einleitung

1.1 Anatomie und Physiologie des Pankreas

Die Bauchspeicheldrüse (griech. Pankreas) befindet sich anatomisch im Retroperitoneum, angrenzend an Milz und Duodenum. Sie wird in Caput, Corpus und Cauda untergliedert. Die arterielle Versorgung erfolgt über organeigene Gefäße, welche durch die Arteria (A.) gastroduodenalis, die A. splenica und die A. mesenterica superior gespeist werden. Das venöse Blut wird über den Truncus gastropancreaticocolicus in die Vena (V.) mesenterica sowie über die V. splenica in die Pfortader drainiert.

Der histologisch größte Teil des Pankreasgewebes wird durch die Azinuszellen gebildet, deren Aufgabe die Produktion, Speicherung und Sekretion von Verdauungsenzymen ist. Die Neutralisierung der Magensäure erfolgt durch ein bikarbonathaltiges Sekret aus Zellen des Gangepithels. Die endogene Hormonproduktion findet in den Langerhans – Inselzellen statt. Die α – und β – Zellen regulieren den Kohlenhydratstoffwechsel durch die Produktion von Insulin und Glukagon. Über das Hormon Ghrelin aus den ϵ – Zellen und das pankreatische Polypeptid der PP – Zellen wird das Sättigungs- bzw. Hungergefühl gesteuert. Das in den δ – Zellen gebildete Release – Inhibiting – Hormon Somatostatin greift in den hypothalamischen – hypophysären Regelkreis ein und hemmt unter anderem die Ausschüttung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons, Insulin und Cortisol.

1.2 Epidemiologie

Das Lebenszeitrisiko an einem Pankreaskarzinom (PCA) zu erkranken ist mit 1,7% gering. Patienten mit diagnostiziertem PCA weisen jedoch noch immer eine schlechte Prognose und hohe Mortalität auf (Robert Koch-Institut, 2019).

Aktuell wird das PCA, geschlechtsunabhängig, an vierter Stelle der am häufigsten zum Tode führende Krebserkrankungen in den USA geführt (Siegel et al., 2020). Rahib et al. prognostizierten für das Jahr 2030, dass das PCA die

Krebserkrankung mit der höchsten Mortalität und unter den drei häufigsten zum Tode führenden Krebserkrankungen sein wird, trotz vergleichsweise geringer Inzidenzraten (Rahib et al., 2014). Dies unterstreicht die schlechte Prognose dieser Erkrankung. In Deutschland beträgt die relative 5 – Jahres Überlebensrate 9% (Robert Koch-Institut, 2019). Als Ursachen werden fehlende oder nur subtile Frühsymptome (Seufferlein et al., 2012) mit einem daraus resultierenden späten Arztkontakt, unzureichende Früherkennungsmöglichkeiten, sowie ein aggressives und schnelles Wachstum mit einer raschen Progredienz zur Inoperabilität (Fogel et al., 2017) angeführt.

1.3 Risikofaktoren

1.3.1 Exogene Risikofaktoren

Für die Entstehung von PCAs sind unterschiedliche Risikofaktoren bekannt, deren Wirkung und Effektstärke jedoch teilweise kontrovers diskutiert werden (McGuigan et al., 2018). Nur wenigen Faktoren wird eine direkte Risikoerhöhung zugeschrieben (Robert Koch-Institut, 2019). In Zusammenhang mit der Entstehung eines PCAs werden in der Literatur unter anderem folgende Risikofaktoren diskutiert:

- (a) Zigarettenkonsum
- (b) Alkoholkonsum
- (c) Adipositas
- (d) Chronische Pankreatitis
- (e) Diabetes mellitus (DM) Typ II
- (f) *Helicobacter pylori* Infektion

Bereits in mehreren Studien bestätigte sich die fördernde Auswirkung von *Tabakkonsum* auf die Entstehung eines PCAs (Alexandrov et al., 2016). Iodice et al. (2008) postulierten in ihrer Metaanalyse eine 75-prozentige Risikoerhöhung für die Entstehung eines PCAs bei Rauchern. Das Risiko steigt mit Menge und

Dauer des Zigarettenkonsums. Auch nach Beendigung eines dauerhaften Nikotinkonsums bleibt eine Risikoerhöhung für weitere zehn Jahre bestehen (Iodice et al., 2008).

Exzessiver Alkoholkonsum wurde ebenfalls vielfach als potentiell kanzerogen identifiziert. Ein Alkoholkonsum über 30g/Tag (Maisonneuve & Lowenfels, 2015) und insbesondere die häufige Aufnahme hochprozentigen Alkohols (Gapstur et al., 2011) sowie ein deutlich erhöhter täglicher Konsum von ≥ 9 Gläsern (Lucenteforte et al., 2012) führen zu einem höheren Risiko für die Entwicklung eines PCAs. Während einerseits ein direkt kanzerogener Effekt durch Metabolite des Ethanols auf das Pankreasgewebe beschrieben wird, ist zudem auch ein indirekter Zusammenhang über die Zwischenstufe einer *chronischen Pankreatitis* bekannt (Becker et al., 2014; Samokhvalov et al., 2015). Diese führt unabhängig zu einer Risikoerhöhung. Patienten mit einer chronischen Pankreatitis über 10 bis 20 Jahre wiesen im Vergleich zur Normalbevölkerung eine 13,3-fache Risikoerhöhung auf, an einem PCA zu erkranken (Raimondi et al., 2010).

Aune et al. identifizierten in ihrer Metaanalyse eine Risikoerhöhung für *adipöse Patienten*. Nach Ausschluss eines DM Typ II als Störgröße wurde für Patienten mit Übergewicht eine moderate Risikoerhöhung für die Entstehung eines PCAs gegenüber Normalgewichtigen identifiziert. Inwieweit diese Assoziation ausschließlich auf das Übergewicht oder auf eine zugrundeliegende ungesunde ballaststoffarme und fettreiche Ernährung zurückzuführen ist, ist noch nicht hinreichend geklärt (Aune et al., 2012).

In mehreren Metaanalysen wurde für Patienten mit *DM Typ II* ein erhöhtes Risiko für ein PCA identifiziert (Ben et al., 2011; Maisonneuve & Lowenfels, 2015). Maisonneuve et al. wiesen in ihrer Metaanalyse auf ein über 50% höheres Risiko für Patienten mit lange bestehender Insulinresistenz hin. Ben et al. (2011) führten ebenfalls einen DM Typ II als Risikofaktor an, wiesen jedoch auf eine zur Dauer des Diabetes reziproken Risikoerhöhung hin. Demnach ist die Wahrscheinlichkeit an einem PCA zu erkranken innerhalb des ersten Jahres nach Erstdiagnose eines DM Typ II am höchsten (Ben et al., 2011).

Der Einfluss einer *Helicobacter pylori* Infektion auf die Entstehung eines PCAs wird aktuell kontrovers diskutiert. In den Metaanalysen von Guo et al. (2016) und Trikudanathan et al. (2011) wurde eine Korrelation zwischen der Entstehung

eines PCAs und einer *Helicobacter pylori* Infektion aufgezeigt. In einer zuletzt veröffentlichten Übersichtsarbeit von Liu et al. (2017) bestätigte sich dies jedoch nicht.

1.3.2 Genetische Risikofaktoren

Neben den exogenen Risikofaktoren werden ca. 10% der PCAs auf genetische Mutationen zurückgeführt. Hervorzuheben sind das „Familiäre Pankreaskarzinom – Syndrom“ (FPC – Syndrom, familiar pancreatic cancer) sowie assoziierte familiäre Tumorprädispositionssyndrome (Camara et al., 2016; Ngamruengphong & Canto, 2016).

Mehrere sowohl unspezifische als auch pankreas-assoziierte Genmutationen führen zu einem signifikanten Anstieg des Erkrankungsrisikos. Patienten mit Lynch – Syndrom, auch hereditäres nicht – Polyposis – assoziiertes kolorektales Karzinom (HNPCC – Syndrom) genannt, weisen ein bis zu 70-prozentiges Lebenszeitrisko auf, an einem Kolonkarzinom zu erkranken (Stoffel & Kastrinos, 2014). Das Risiko für die Entstehung eines PCA ist ebenfalls, um den Faktor 8,4, erhöht (Kastrinos et al., 2009). Patienten mit dem autosomal – dominant vererbten Peutz – Jeghers – Syndrom sind ebenso einem erhöhten Risiko für ein PCA ausgesetzt (van Lier et al., 2010). Mutationen des Tumorsuppressorgens BRCA2 sind für die Entstehung von Mammakarzinomen und Ovarialneoplasien verantwortlich, diese Mutation wurde jedoch auch bei familiären und sporadischen PCAs gefunden (Couch et al., 2007; Murphy et al., 2002; Zhen et al., 2015).

Weiterhin werden noch weitere Gene (ATM, CDKN2A, CHEK2, MUTYH/MYH, BRCA1, BARD1, MSH2, NBN, PALB2, PMS2, ATM, BARD1, PMS2) beschrieben, welche möglicherweise einen Einfluss auf die Entstehung eines PCAs haben. Die genaue Genfunktion sowie der Effekt einer Mutation auf die Entstehung von PCAs sind teilweise jedoch noch unbekannt (Chaffee et al., 2017).

Zusammenfassend zeigt sich die Identifizierung von Hochrisikogruppen erschwert. Durch die multifaktorielle Genese und fehlende Identifizierung von Hochrisikofaktoren kann aktuell als Prävention nur eine „gesunde Lebensweise“ empfohlen werden.

1.4 Tumorhistologie und Lokalisation

Karzinome des Pankreas weisen unterschiedliche histologische Subtypen auf. Duktale Adenokarzinome (PDAC) stellen mit 85% den häufigsten histologischen Subtyp der Neoplasien des Pankreas dar und entstehen durch maligne Entartung der exokrinen Pankreaszellen (Klöppel, 2015). Deutlich seltenere Subtypen sind beispielsweise das adenosquamöse, hepatoide, kolloidale, medulläre oder siegelringzellige Karzinom. Darüber hinaus können auch Azinuszellkarzinome, Metastasen oder Lymphome des Pankreas vorkommen (Nagtegaal et al., 2020). Circa 60 bis 70% der PDACs sind im Caput oder Processus uncinatus lokalisiert (Michels & Schneider, 2010). Häufig infiltrieren die Tumore in umliegende Strukturen. Neben den angrenzenden Organen sind vor allem die A. mesenterica superior und der Truncus coeliacus sowie selten die Aorta betroffen. Venös wächst der Tumor häufig in die V. mesenterica superior (VMS), die Portalvene (PV) und die V. cava inferior ein (Michels & Schneider, 2010; Tempero et al., 2017).

1.5 Symptome und Metastasierung

Symptome eines PDACs treten meist erst in fortgeschrittenem Tumorstadium auf. Frühe Beschwerden werden häufig nur als unspezifische Allgemeinsymptome wahrgenommen, dazu zählen Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit, starke Oberbauch – und Rückenschmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen (Guillen-Ponce et al., 2017; Mai & Lutz, 2015).

Ein neu aufgetretener DM Typ II (<3 Jahre) kann einerseits Risikofaktor, andererseits unspezifisches Frühsymptom sein (Ben et al., 2011). Für Patienten

mit einem neu diagnostiziertem DM Typ II (<4 Jahre) wird in der Metaanalyse von Huxley et al. ein 50% höheres Risiko für ein PCA beschrieben als bei länger bestehender Insulinresistenz (Huxley et al., 2005). Vor allem bei gleichzeitig bestehendem Gewichtsverlust sollte eine weitere Abklärung hinsichtlich eines PCAs erfolgen (Hart et al., 2011).

In seltenen Fällen kann eine Thrombophlebitis migrans (sog. Trousseau – Syndrom) mit rezidivierenden Thrombosen als paraneoplastisches Syndrom auftreten (Mai & Lutz, 2015). Ebenfalls wird eine akute Pankreatitis als frühes Symptom beschrieben und sollte vor allem bei idiopathischer Genese sowie zusätzlich bestehenden Allgemeinsymptomen an ein Pankreasmalignom denken lassen (Mujica et al., 2000).

Neben den Allgemeinsymptomen weisen Tumore des Pankreaskopfes und des Processus uncinatus als spezifisches Symptom einen schmerzlosen Ikterus auf. Dieser entsteht durch Kompression des Ductus choledochus mit der Folge einer obstruktiven Gallenabflussstörung (Tjaden et al., 2015).

Eine Absiedelung maligner Zellen mit Lymphknotenschwellung findet früh in lokoregionäre Lymphknotenregionen statt (Michels & Schneider, 2010). Organmetastasen entstehen primär in der Leber, deutlich seltener in Lunge und Wirbelsäule (Tjaden et al., 2015). Daneben kann das klinische Bild eines malignen Aszites auftreten, welcher durch Absiedelung von Tumorzellen in das Peritoneum entsteht (Mai & Lutz, 2015).

Im Folgenden wird ausschließlich auf duktales Pankreasadenokarzinome (PDAC) des Pankreaskopfes und Processus uncinatus Bezug genommen.

1.6 Diagnostik

1.6.1 Bildgebung

Aus den zu Beginn nur unspezifischen Allgemeinsymptomen resultiert häufig ein später erster Arztkontakt (Fogel et al., 2017). Initiale Fehldiagnosen führen zu einer insgesamt zeitlich verzögerten Diagnostik und Therapie. Swords et al. (2015) wiesen in ihrer Studie auf eine mittlere Zeit bis zur Diagnosefindung von 1,4 Monaten hin. Bei initialen Fehldiagnosen (v.a. Reflux, Gastritis und Gallenblasenerkrankungen) betrug die mediane Zeit bis zur Diagnose 4,2 Monate. Bei 61,2% dieser Patienten lag bereits nach der Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC) ein Tumorstadium Grad III bis IV vor (Swords et al., 2015). Dies zeigt, dass sich bei Erstdiagnose bereits viele Patienten in einem fortgeschrittenen, teils inoperablen Tumorstadium befinden. Die ausführliche UICC – Klassifikation der PCAs wird im Kapitel 1.9 näher erläutert.

Zur bildgebenden Diagnostik wird obligat ein komplettes Staging (Beurteilung des Metastasenstatus und der lokalen Resektabilität) mittels Schnittbildgebung durchgeführt (Guillen-Ponce et al., 2017). Ein erster Tumorverdacht kann durch eine Oberbauchsonografie erhärtet werden (Mai & Lutz, 2015). Die primäre Bildgebung eines PDACs erfolgt entsprechend der zuletzt veröffentlichten Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) durch die kontrastverstärkte Multidetektor – Computertomografie (CT) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) mit Magnetresonanzcholangiopankreatikographie (MRCP) (S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, 2013). Durch die Schnittbildgebung werden die Diagnose erhärtet sowie Informationen zu Tumorausbreitung, -größe und -infiltration in Nachbarorgane und Gefäße gewonnen. Weiterhin muss zur histologischen Differenzierung eine Biopsie und/oder endosonographische Feinnadelaspirationszytologie zum Einsatz kommen (Lee & Lee, 2014). Dabei sollte das Risiko einer Verschleppung maligner Zellen in den Stichkanal berücksichtigt werden.

Die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) bietet die Möglichkeit der Darstellung der Gallen- und Pankreasgänge. Sie kann gleichzeitig als Therapieoption für eine Stentimplantation in den Ductus choledochus bei posthepatischem Ikterus eingesetzt werden (Michels & Schneider, 2010).

1.6.2 MRT – Diagnostik

Entsprechend der aktuellen S3 – Leitlinie zum exokrinen PCA kann die MRT mit MRCP und die CT zum Staging und zur Einschätzung der venösen und arteriellen Gefäßinfiltration des Tumors gleichwertig eingesetzt werden (S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, 2013). Es muss jedoch angemerkt werden, dass diese Leitlinie aktuell überarbeitet wird. Beide Schnittbildebene ermöglichen die Darstellung von Pankreastumoren >5mm (Kaissis & Braren, 2019).

Die Metaanalyse von Toft et al. zeigte für die MRT im Vergleich zur CT eine höhere Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit bei der Detektion eines PDACs (Toft et al., 2017). Darüberhinaus liegt der Vorteil der nativen MRT in der besseren Abgrenzbarkeit des Karzinoms, da sich dieses – im Gegensatz zu der oftmals isodensen Darstellung in der nativen CT – hyper- bzw. hypointens präsentiert (Kaissis & Braren, 2019). Die MRCP hat sich im Vergleich zur ERCP zudem als gute Alternative einer nichtinvasiven Darstellung der Gallen- und Pankreasgänge sowie zur Detektion von Stenosen erwiesen (Maccioni et al., 2010).

1.6.3 CT – Diagnostik

CT – morphologisch sind Adenokarzinome des Pankreas schwer zu detektieren, zudem präsentieren sie sich uneinheitlich. Sie sind häufig isodens, können jedoch auch hypo- oder hyperdens imponieren. Insbesondere durch die ausgeprägte desmoplastische Stromareaktion, welche eine Abgrenzung

zwischen Tumor, gesundem Pankreasgewebe und angrenzenden Gefäßen erschwert, sind sie radiologisch schwer zu detektieren (von Ahrens et al., 2017). Die Vorteile der CT liegen in der schnellen und breiten Verfügbarkeit sowie einer kostengünstigen Durchführung. Durch die Untersuchungszeit von wenigen Sekunden treten kaum Bewegungsartefakte auf. Darüber hinaus kann innerhalb einer Sitzung eine schnelle, vollständige Darstellung von Thorax bis Abdomen und dadurch ein komplettes Staging durchgeführt werden (Kaissis & Braren, 2019).

Voraussetzung für den Einsatz der CT als Diagnostikum der ersten Wahl zur präoperativen Beurteilung des PDACs ist die Durchführung von mindestens zwei Kontrastmittelphasen –parenchymatös und portalvenös (Al-Hawary et al., 2014).

Die Darstellung des Pankreas erfolgt mit jodhaltigem Kontrastmittel (KM) wobei häufig die drei folgenden Phasen aufgenommen werden:

1. arteriell (ca. 25 – 35 Sekunden nach KM Gabe)
2. parenchymatös (ca. 35 – 55 Sekunden nach KM Gabe)
3. portalvenös (ca. 65 - 75 Sekunden nach KM Gabe)

Eine gute Abgrenzung des Tumors von gesundem Pankreasgewebe und insbesondere zu Gefäßen gelingt vor allem in der parenchymatösen und portalvenösen Kontrastmittelphase (Brügel, 2011).

1.7 Radiologische Resektabilitätskriterien des National Comprehensive Cancer Network

Eine Einteilung der radiologischen Resektabilitätskriterien wurde unter anderem durch das „National Comprehensive Cancer Network (NCCN)“ vorgenommen. Diese wurde durch die „American Hepatopancreaticobiliary Association / Society for Surgery of the Alimentary Tract / Society of Surgical Oncology“ erstellt und durch das NCCN modifiziert. In dieser Richtlinie wird anhand radiologischer und klinischer Parameter eine Behandlungsstrategie empfohlen. Die Klassifizierung

erfolgt in *resektabel*, *grenzwertig resektabel* und *irresektabel*. Neben der lokalen Beurteilung des Gefäß-Tumor-Kontakts werden klinische Parameter (Allgemeinzustand des Patienten, Aszites, Leberläsionen und Lymphknoteninfiltration) mit in die Beurteilung einbezogen (Tempero et al., 2017).

Im Folgenden wird Bezug auf die radiologischen Kriterien des arteriellen und venösen Gefäß-Tumor-Kontakts bei Adenokarzinomen des Pankreaskopfes und Processus uncinatus genommen (Al-Hawary et al., 2014; Tempero et al., 2017).

1.7.1 Resektables PDAC

Kriterien in der präoperativen CT – Bildgebung, die für Resektabilität sprechen (Al-Hawary et al., 2014; Tempero et al., 2017):

-
- | | |
|------------------|--|
| Arteriell | <ul style="list-style-type: none">• Fehlender Kontakt des Tumors zu den unten genannten Arterien mit radiologisch darstellbarer Abgrenzung durch ein Fettpolster oder gesundes Pankreasgewebe zur/zum:<ul style="list-style-type: none">○ A. mesenterica superior○ A. hepatica communis○ Truncus coeliacus○ Aorta abdominalis |
|------------------|--|
-
- | | |
|--------------|---|
| Venös | <ul style="list-style-type: none">• Fehlender Kontakt des Tumors zu umliegenden großen venösen Gefäßen<ul style="list-style-type: none">○ PV○ VMS○ V. cava inferior• Zirkuläres Tumorwachstum $\leq 180^\circ$ und regelrechte Venenkontur um die PV oder VMS (s. Abb. 4) |
|--------------|---|
-

1.7.2 Borderline resektables PDAC

Eine grenzwertige (engl. borderline) Resektabilität liegt bei fortgeschrittener Gefäßinfiltration vor (Al-Hawary et al., 2014; Tempero et al., 2017):

Arteriell	<ul style="list-style-type: none">• Solider Tumorkontakt mit der A. mesenterica superior $\leq 180^\circ$• Solider isolierter Tumorkontakt der A. hepatica communis, welcher nicht bis zur Hepatikusbifurkation oder an den Truncus coeliacus heranreicht, mit intakten anliegenden Gefäßen für eine sichere Rekonstruktion
Venös	<ul style="list-style-type: none">• Solider Tumorkontakt $> 180^\circ$ und reguläre Venenkontur von PV oder VMS• Solider Tumorkontakt $\leq 180^\circ$ und Venenkonturirregularität oder Thrombosierung von PV oder VMS mit intakten anliegenden Gefäßen für eine mögliche Gefäßrekonstruktion• Solider Tumorkontakt mit der V. cava inferior

1.7.3 Irresektables PDAC

Überschreitet die Gefäßinfiltration die oben genannten Kriterien liegt entsprechend der NCCN Resektabilitätskriterien eine inoperable Situation vor. Darüber hinaus wird der Nachweis von Fernmetastasen als Kriterium für Inoperabilität gewertet (Al-Hawary et al., 2014; Tempero et al., 2017).

Arteriell	<ul style="list-style-type: none">• Solider Tumorkontakt $>180^\circ$ mit der A. mesenteria superior• Solider Tumorkontakt $>180^\circ$ mit dem Truncus coeliacus• Solider Tumorkontakt zum ersten Jejunalsast der Arteria mesenterica superior
Venös	<ul style="list-style-type: none">• Langstreckiger venöser Verschluss von VMS oder PV durch Tumorkompression ohne Möglichkeit einer Gefäßrekonstruktion• Vollständige Thrombosierung von VMS oder PV ohne Möglichkeit einer Gefäßrekonstruktion• Tumoreinschluss des proximalen Jejunalasts der VMS

1.8 Tumormarker

Ein pankreasspezifischer Tumormarker wurde bisher noch nicht gefunden. Die Tumormarker Carbohydrate – Antigen (CA) 19-9 und carcinoembryonales Antigen werden initial als präoperativer Ausgangswert bestimmt und zur Prognose- und Verlaufsbeurteilung herangezogen (Mai & Lutz, 2015). Die Höhe des initial gemessenen CA19-9 Wertes lässt zudem prognostische Aussagen zu. Palmquist et al. zeigten für Patienten mit erhöhten Werten für CA19-9, IL-6 und YKL-40 (Chitinase-3-like Protein 1) eine schlechtere Prognose (Palmquist et al., 2020). Santucci et al. interpretierten zudem ein CA19-9 Serumwert von >178 U/ml als Zeichen für Inoperabilität (Santucci et al., 2018). Ein präoperativ gemessener normwertiger CA19-9 Spiegel (≤ 37 U/ml) wies unabhängig des Tumorstadiums auf eine bessere Prognose und ein längeres Überleben bei primär resektablem PDAC hin (Berger et al., 2004). Somit kann der initial gemessene CA19-9 Spiegel bei schwierigen Therapieentscheidung ebenfalls mit einbezogen werden (Distler et al., 2013).

Als Verlaufsparemeter weist eine postoperativ persistierende Elevation des CA 19-9 auf eine unvollständige Tumorentfernung oder okkulte Fernmetastasen hin (Takagi et al., 2019). Zudem kann ein erneuter Anstieg des Tumormarkers ein Tumorrezidiv anzeigen (Azizian et al., 2020).

Der Tumormarker CA 19-9 verliert jedoch nach neoadjuvanter Therapie auf Grund unspezifischer Veränderungen seine prognostische Aussagekraft (Sherman et al., 2018). Bisher ist noch kein Tumormarker als allgemeiner Screeningparameter identifiziert. CA19-9 ist auf Grund des niedrigen positiv prädiktiven Wertes (PPV) ebenso ungeeignet (Kim et al., 2004).

1.9 UICC Klassifikation

Die Klassifikation der UICC für das PCA wird zur Stadieneinteilung und Prognoseeinschätzung der Malignome herangezogen. Das Staging der PCAs erfolgt anhand der Tumorausdehnung (T), der Lymphknotenmetastasen (N) sowie der Fernmetastasen (M). Tabelle 1 zeigt die aktuelle achte Version der TNM Einteilung und Tabelle 2 die UICC – Klassifikation (Brierley et al., 2017).

Tis	Carcinoma in Situ (Tumor durchbricht die Basalmembran noch nicht)
T0	Kein Anhalt eines Primärtumors
T1	Maximaler Tumordurchmesser $\leq 2\text{cm}$ T1a $\leq 0,5\text{cm}$ T1b $> 0,5\text{cm} - \leq 1\text{cm}$ T1c $> 1\text{cm} - \leq 2\text{cm}$
T2	Maximaler Tumordurchmesser $> 2\text{cm} - \leq 4\text{cm}$
T3	Maximaler Tumor $> 4\text{cm}$
T4	Tumor infiltriert den Truncus coeliacus, A. mesenterica superior oder / und A. hepatica communis
N0	Keine Regionären Lymphknotenmetastasen
N1	1-3 regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	≥ 4 regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1: **TNM Klassifikation** des PCAs (Brierley et al., 2017)

UICC Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1 – T3	N1	M0
III	Jedes T	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 2: **UICC Klassifikation** des PCAs (Brierley et al., 2017)

Die 2017 veröffentlichte achte Version zeigt bei der Klassifikation der PCA u.a. eine Veränderung in der Einteilung des Tumorstadiums (T). Die Tumorstadien T1 bis T3 werden dementsprechend über den maximalen Tumordurchmesser definiert. Im Stadium T4 infiltriert der Tumor in Truncus coeliacus, die A. hepatica communis oder die A. mesenterica superior (Brierley et al., 2017).

1.10 Therapie

Die aktuell einzige kurative Therapieoption stellt weiterhin die vollständige Tumorresektion mit tumorfreiem Resektionsrand (R0) dar (Ducreux et al., 2015). Die Indikation zur Operation wird anhand radiologischer Resektabilitätskriterien, Allgemeinzustand, Komorbiditäten und dem Vorhandensein von Fernmetastasen interdisziplinär in einer Tumorkonferenz gestellt. Nur etwa 15-20% der Patienten präsentieren sich bei Erstdiagnose primär operabel (Shaib et al., 2016). Durch die Etablierung neoadjuvanter Therapiekonzepte sowie die Erweiterung der Operationsindikation für grenzwertig resektable PDACs und radikalere Operationstechniken ist es möglich, künftig mehr Patienten in primär inoperablem Stadium im Verlauf eine kurative Resektion zukommen zu lassen.

Bei inoperabler Situation wird durch systemische Chemotherapie, intensivierter Schmerztherapie nach WHO Stufenschema sowie interventionellen Eingriffen, wie beispielsweise eine Blockade des Plexus coeliacus, eine bestmögliche palliative Therapie gewährleistet. Ziel ist Schmerzreduktion, Verringerung der Tumorprogression sowie Steigerung der Überlebenszeit und -qualität (Dobosz et al., 2016; S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, 2013).

1.10.1 Operative Therapie

Die etablierte Operationsmethode zur Resektion von Tumoren des Caput und Processus uncinatus des Pankreas ist die partielle, pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie. Die klassische Operation nach Kausch – Whipple (magenresezierende Duodenopankreatektomie ohne Pyloruserhalt) wird primär

bei Mageninfiltration durchgeführt (Tjaden et al., 2015). Pankreatikojejunostomie und Pankreatikogastrostomie sind dabei gleichwertig hinsichtlich postoperativer Komplikationsraten (Cheng et al., 2017; Huttner et al., 2016). Bei großem Befund oder Tumoren des Pankreaskörpers oder -schwanz ist als dritte Resektionsmethode die komplette Duodenopankreatektomie etabliert (Tjaden et al., 2015).

Über die Wahl des intraoperativen Resektionsabstands finden sich in der Literatur unterschiedliche Empfehlungen. In der noch aktuellen AWMF Leitlinie von 2013 wird noch nicht explizit auf einen minimalen chirurgischen Resektionsabstand hingewiesen (S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, 2013). Yamamura et al. (2012) wiesen in ihrer Studie über Karzinome des Pankreaskörpers und -schwanzes darauf hin, dass mit einem Resektionsabstand von 20mm zum Tumorgewebe noch keine ausreichende Sicherheit für eine vollständige Tumorentfernung gegeben ist. Als Ursache wird eine makroskopisch kaum erkennbare abnehmende Tumorzellichte in der Peripherie diskutiert (Verbeke et al., 2011). Diese Annahme kann vermutlich auch auf PCAs des Pankreaskopfes und Processus uncinatus übertragen werden.

Zur Sicherstellung einer vollständigen Tumorentfernung sind u. U. venöse Gefäßresektionen notwendig. Die anschließende Rekonstruktion kann durch einen primären Verschluss, ein Gefäßinterponat oder eine End – zu – Endanastomose erfolgen. Die Art des Rekonstruktionsverfahren ist hinsichtlich Gesamtüberleben gleichwertig (Ravikumar et al., 2017). Jedoch haben radikalere Operationsmethoden den Nachteil einer höheren perioperativen Morbidität und Mortalität (Hartwig et al., 2016). Aus diesem Grund sollten die Begleiterkrankungen sowie der Allgemeinzustand des Patienten mit in die Wahl des chirurgischen Verfahrens einfließen.

1.10.2 Adjuvante Chemotherapie

Aktueller Therapiestandard bei kurativem Ansatz für ein *primär resektables PDAC* ist eine erfolgreiche R0 Resektion mit adjuvanter Chemotherapie (S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, 2013).

Zu den gängigen Chemotherapeutika gehören das FOLFIRINOX Schema, bestehend aus Oxaliplatin, Irinotecan, 5-Fluoruracil und Leucovorin sowie die Mono- bzw. Kombinationstherapie Gemcitabine ohne/mit Capecitabine (Klaiber et al., 2018). Für Gemcitabine und Capecitabine konnte eine bessere Wirkung als für eine Gemcitabine Monotherapie gezeigt werden (Neoptolemos et al., 2017). Patienten mit R0 und R1 Resektion, die das FOLFIRINOX Schema erhielten, zeigten einen Vorteil von Gesamt- und krankheitsfreiem Überleben im Vergleich zu Patienten mit einer Gemcitabine Monotherapie, litten jedoch auch häufiger an Nebenwirkungen (Conroy et al., 2018).

Bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem PCA wird zudem eine Kombinationstherapie mit Albumin-gebundenem Paxlitacel (Abraxan) und Gemcitabine eingesetzt. Hierfür konnte eine deutliche Verbesserung von Gesamt- und progressionsfreiem Überleben gezeigt werden (Chin et al., 2018). Albumin-gebundenes Paxlitacel weist jedoch ein erhöhtes Risiko für eine periphere Polyneuropathie auf (Peng et al., 2017).

Die Auswahl der adjuvanten Chemotherapie hängt von Allgemeinzustand und Nebendiagnosen des Patienten ab. Zur Evaluation des Allgemeinzustands kann der Karnofsky Index (Karnofsky et al., 1948) oder der Index der Eastern Cooperative of Oncology Group (Oken et al., 1982) eingesetzt werden. Eine FOLFIRINOX Therapie wird bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand angestrebt (Ducreux et al., 2015; Tempero et al., 2017).

1.10.3 Neoadjuvante Chemotherapie

Um Therapieergebnisse, insbesondere der *grenzwertig resektablen PDACs* zu verbessern und mehr Patienten einer potentiell kurativen Operation zuführen zu können, wurde in den letzten Jahren der Einsatz neoadjuvanter Radiochemotherapien immer wichtiger (Tienhoven et al., 2018). Dadurch kann einerseits ein „Downsizing“ – Verringerung der Tumorgöße – und ein „Downstaging“ – Überführen in ein besseres Tumorstadium – ggf. bis zu einem operablen Stadium erreicht werden.

Grenzwertig resektable PDACs stellen dabei die größere therapeutische Schwierigkeit dar. Für diese Tumoren zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil durch neoadjuvante Vorbehandlung. Dieser wird vor allem auf anschließend häufigere R0 Resektionsraten zurückgeführt (Jang et al., 2018; Tienhoven et al., 2018). Motoi et al. verglichen bei Patienten mit resektablem und grenzwertig resektablem PDAC eine neoadjuvante Chemotherapie mit anschließender operativer Resektion mit einer konventionellen primär chirurgischen Therapie mit adjuvanter Chemotherapie. Es zeigte sich unter anderem ein Benefit der neoadjuvanen Therapie bei medianem und 2 – Jahres – Überleben, Lymphknotenmetastasen sowie R0 Resektionsraten (Motoi et al., 2019). Vor allem für das FOLFIRINOX – Schema alleine oder in Kombination mit einer Radiotherapie konnten gute Ergebnisse durch verbesserte histopathologische und klinische Resultate erzielt werden (Murphy et al., 2018; Wolfe et al., 2020).

1.10.4 Radiotherapie

Bei einer konventionellen Radiotherapie kann auf Grund angrenzender strahlensensibler Organe (Magen, Duodenum, Gallengänge) keine ausreichende Strahlungsintensität erreicht werden (Kim et al., 2016). Darüber hinaus zeigte sich für die adjuvante Radiochemotherapie kein Prognosevorteil (Neoptolemos et al., 2001). Diese Einschätzung wird auch in der S3 Leitlinie geteilt (S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, 2013).

Ein weiterer neuerer therapeutischer Ansatz ist der Einsatz einer intraoperativen Radiotherapie. Der Vorteil liegt darin, lokal eine höhere Strahlendosis applizieren zu können. Durch die ausreichend hohe Strahlendosis konnte bei resektablem PDAC ein Überlebensvorteil (Jin et al., 2020) und bei inoperablen Tumoren eine bessere lokale Tumorkontrolle und Schmerzreduktion erreicht werden (Krempien & Roeder, 2017).

1.11 Postoperative histopathologische Beurteilung und Prognose

Die histopathologische Beurteilung des Resektionsrandes ist v.a. bei PCAs entscheidendes Kriterium zur Prognoseeinschätzung (Tummers et al., 2019) und wird mit dem Residualstadium (R) beschrieben (s. Tabelle 3).

R0	Tumor im gesunden Gewebe reseziert
	R0 narrow = zirkumferentieller Sicherheitsabstand < 1mm
	R0 wide = zirkumferentieller Sicherheitsabstand > 1mm

R1	Mikroskopisch sichtbare Tumorzellen am Resektionsrand
-----------	---

R2	Makroskopisch sichtbare Tumorreste am Resektionsrand
-----------	--

Tabelle 3: R – Klassifikation des PCAs (Brierley et al., 2017)

Ein histopathologischer R0 Status mit einem tumorfreiem Resektionsrand ≥ 1 mm ist für eine gute Prognose zwingend erforderlich (Scheufele & Friess, 2020). Chang et al. (2009) zeigten, dass ein minimaler Abstand der Tumorzellen zum Resektionsrand von 1,5mm mit einem verbesserten Langzeitüberleben einhergeht. Neben einem negativen Lymphknotenstatus ist vor allem eine vollständige Tumorresektion (R0) mit einer geringeren Mortalität und einem längeren Gesamtüberleben assoziiert (Benassai et al., 2015). Dementsprechend weisen Patienten mit einem R1 Status ein geringeres Gesamtüberleben sowie ein kürzeres krankheitsfreies Überleben auf als Patienten mit einer R0 Resektion (Demir et al., 2018).

Im Vergleich zu anderen gastrointestinalen Tumoren weisen PDACs zudem häufig eine perineurale Infiltration auf (Gasparini et al., 2019). Dies zeigte sich ebenfalls als unabhängigen Prognosefaktor für ein schlechteres medianes, progressionsfreies und tumorfreies Überleben bei PDACs (Schorn, Demir, Haller, et al., 2017).

2 Fragestellung und Zielsetzung

Die CT Diagnostik wird neben der MRT als erste Wahl zur Detektion eines PDACs eingesetzt (Zhang et al., 2018).

Die frühe radiologische Diagnosestellung sowie die präoperative Evaluierung der Resektabilität von PDACs stellen jedoch weiterhin eine diagnostische Schwierigkeit dar. Durch strukturierte Befundprotokolle mit expliziter Beschreibung des Gefäß – Tumor – Kontakts kann eine Verbesserung der Therapieergebnisse erzielt werden (Kaissis & Braren, 2019).

In Anlehnung an die Ergebnisse von Lu et al. (1997) war Ziel dieser Studie radiologische Kriterien für eine tatsächliche Tumorinvasion in venöse Gefäße zu evaluieren und mit dem postoperativen histologischen Befund zu objektivieren.

Bei 101 Probanden erfolgte retrospektiv die Beurteilung von Venenkontur und Grad des Venen-Tumor-Kontakts im Bereich des Pfortaderkonfluens anhand präoperativer Computertomographiebilder (portalvenöse Kontrastmittelphase). Diese Ergebnisse wurden anschließend mit der histopathologischen Tumorinfiltration der Venenwand korreliert.

Das mediane Überleben der Patienten wurde mit den radiologischen Anzeichen einer Veneninfiltration verglichen, und geprüft, ob anhand dieser Ergebnisse bereits Rückschlüsse auf Prognose und Überleben gezogen werden können.

Speziell soll in der vorliegenden Arbeit auf folgende Fragen eingegangen werden:

- (a) Korreliert eine venöse Konturirregularität (s. Abb. 3) in der CT Bildgebung im Bereich des Pfortaderkonfluens mit einem histopathologischen Nachweis von Tumorzellen in der Gefäßwand?
- (b) Korreliert ein Tumor – Venen – Kontakt $>180^\circ$ (s. Abb. 4) in der CT Bildgebung im Bereich des Pfortaderkonfluens mit einem histopathologischen Nachweis von Tumorzellen in der Gefäßwand?

-
- (c) Sind Aussagen zu Prognose und medianem Überleben bei nachgewiesener Gefäßkonturveränderungen und Tumor – Venen – Kontakt $>180^\circ$ in der CT möglich?
- (d) Wird einem der beiden radiologischen Zeichen ein höherer Stellenwert bezüglich seiner prognostischen Aussagekraft zugesprochen?

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es radiologische Kriterien einer venösen Gefäßinfiltration zu etablieren und in radiologische Befundprotokolle zur Diagnostik beim PDAC einzubinden, die im klinischen Alltag die Risikostratifikation und Therapieplanung grenzwertig resektabler Tumore unterstützen. Der radiologische Hinweis auf eine Venenwandinfiltration ist für die Operationsplanung relevant, um die Gefäßresektion und -rekonstruktion bereits präoperativ zu planen und perioperative Komplikationen zu verringern. Darüber hinaus ermöglicht es eine Prognoseabschätzung und ist für die Entscheidung einer möglichen Änderung des Therapiekonzepts hin zu einer neoadjuvanten Vorbehandlung hilfreich.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Datenerhebung

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer der vorliegenden retrospektiven klinischen Kohortenstudie erfolgte von Juli 2007 bis Oktober 2014 durch die Fachabteilungen Radiologie und Viszeralchirurgie des Klinikums Rechts der Isar (RdI) sowie externer zuweisender Krankenhäuser. Initial wurden 312 potentielle Studienteilnehmer ausgewählt, welche eine Resektion von duktalem Adenokarzinomen des Pankreaskopfes oder Processus uncinatus durch die viszeralchirurgische Abteilung des RdI erhielten. Die histologischen Befunde wurden durch das Institut für Pathologie des RdI erstellt. Final wurden 101 Probanden ausgewählt und in die Studie aufgenommen. Es wurde auf eine ausgeglichene Geschlechtsverteilung der Probanden geachtet.

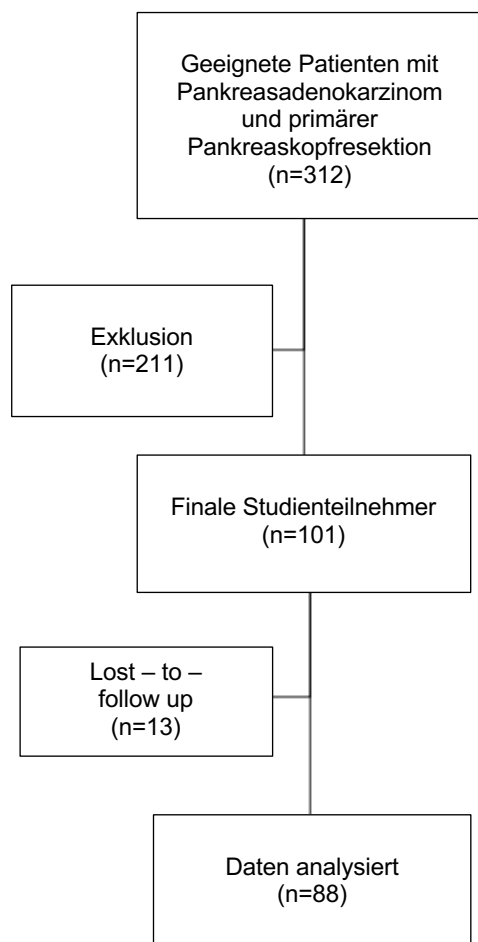


Abbildung 1: **Flussdiagramm nach STROBE** zur Auswahl der final analysierten Patienten mit operiertem PDAC des Pankreaskopfes und Processus uncinatus

3.2 Ausschlusskriterien

Als erstes Ausschlusskriterium wurde ein positiver Nachweis von Organmetastasen (M1) definiert. Tumore mit Anzeichen einer organübergreifenden Ausbreitung und/oder Infiltration großer arterieller Gefäße sowie einer venösen Gefäßthrombosierung ohne Möglichkeit der operativen Rekonstruktion in der präoperativen Bildgebung gelten als inoperabel (Tempero et al., 2017) und wurden folglich ebenfalls nicht in die Studie mit eingeschlossen. Patienten mit positiver Krankheitsanamnese für weitere Malignome wurden in der finalen Kohorte nicht berücksichtigt. Bei einem Clavien – Dindo Score von drei

oder mehr Punkten innerhalb der ersten beiden Wochen nach Resektion erfolgte der Ausschluss aus der Studie, um einen Bias durch postoperative Komplikationen zuverlässig zu vermeiden. Zudem erhielt kein Patient der finalen Kohorte eine neoadjuvante Radio- oder Chemotherapie.

Nicht als Ausschlusskriterien gewertet wurden eine diagnostische Tumorbiopsie und endosonografische Ultraschalluntersuchung. Deren Ergebnisse waren jedoch nicht Gegenstand der radiologischen Bewertung.

3.3 Kriterien und Methodik der Bildgebung

Die Erstellung der Aufnahmen erfolgte ausschließlich mit 16 – bis 64 – Zeilen – Multidetektor – Computertomographen. Die Größe des Abbildungsfensters wurde von Lungenspitze bis proximaler Femur definiert. Bei allen 101 Patienten wurde durch multiplanare Rekonstruktion eine sagittale, koronare und axiale Darstellung errechnet, alle Bildebenen wurden in die Beurteilung mit einbezogen. Die Erstellung der venösen Kontrastmittelphase erfolgte bei allen Bildern in Inspirationsstellung. Zur Vereinheitlichung der venösen Kontrastmittelphase wurde ein minimaler Dichtewert in der Pfortader von 140 Hounsfield Units definiert. Als maximale Schichtdicke der Bildsätze wurde 3mm gewählt. Ein optimaler Kontrast zwischen Tumor und umliegendem Gewebe war durch Betrachtung des Weichteilfensters gegeben.

3.4 Strategie der Bildbefundung

Die finale Durchführung der Bewertung erfolgte durch drei unabhängige Radiologen, geblendet bezüglich des histopathologischen Befundes und anderer klinischer Untersuchungsergebnisse der Patienten.

Die in der Studie relevanten Venen, die bezüglich radiologischer Anzeichen einer Gefäßinfiltration untersucht wurden, sind nachfolgend als „erweiterter Pfortaderkonfluens“ (PK) bezeichnet und in Abbildung 2 als dunkelblauer Abschnitt im Venensystem dargestellt. Im Bereich des PK vereinigen sich VMS

und Milzvene entsprechend des anatomischen Pfortaderkonfluens zur Pfortader. Die PV wurde zudem proximal dieses Zusammenflusses weiter bis zum Leberhilus radiologisch verfolgt. Die radiologische Betrachtung der VMS erfolgte distal des anatomischen Pfortaderzusammenflusses über eine Länge von 2cm. Dieser Bereich wurde in allen drei Bildebenen (axial, koronar und sagittal) auf folgend genannte radiologische Zeichen einer Gefäßinfiltration beurteilt.

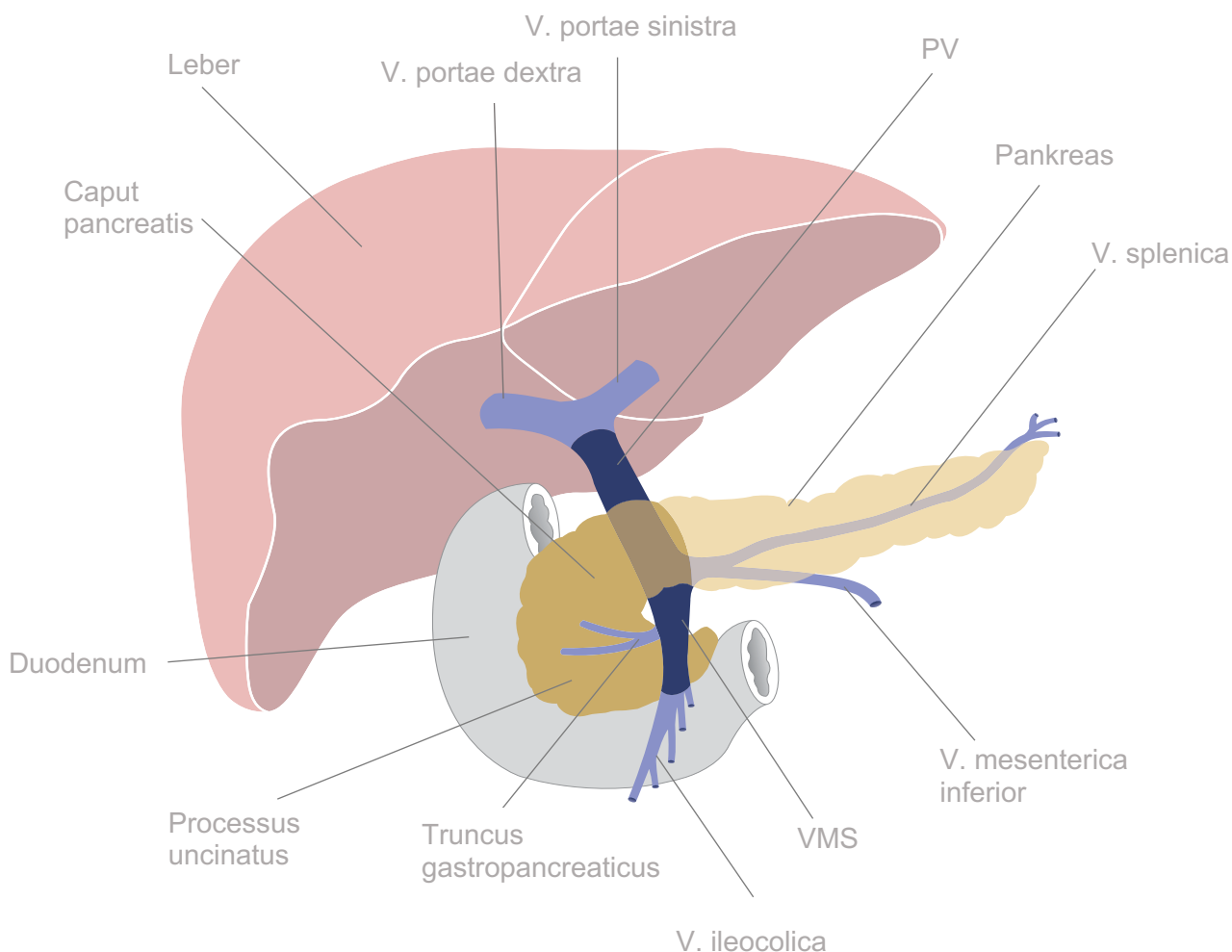


Abbildung 2: Schematische anatomische Darstellung des Pankreas und seiner venösen Gefäßversorgung: Darstellung des als PK definierten Bereichs als dunkelblauer Abschnitt des Venensystems sowie Caput und Processus Uncinatus des Pankreas in dunkelgelb

Die Befunderstellung und Bildbetrachtung erfolgte mit dem elektronischen Bildarchivierungssystem SECTRA IDS 7.

3.5 Untersuchte CT – morphologische Anzeichen einer Gefäßinfiltration

3.5.1 Konturirregularität

Abbildung 3 stellt schematisch zwei Formen einer Konturirregularität des venösen Gefäßlumens dar. Entsprechend aktueller radiologischer Empfehlungen von Al-Hawary et al. (2014) wurde in dieser Studie folgende Konturveränderungen der Vene in einer Schnittebene als portalvenöse Tumordinfiltration definiert. Als pathologisch werden zwei typische Formveränderung der Vene gewertet: (a) konzentrische Kompression und (b) tropfenförmige Aussackung.

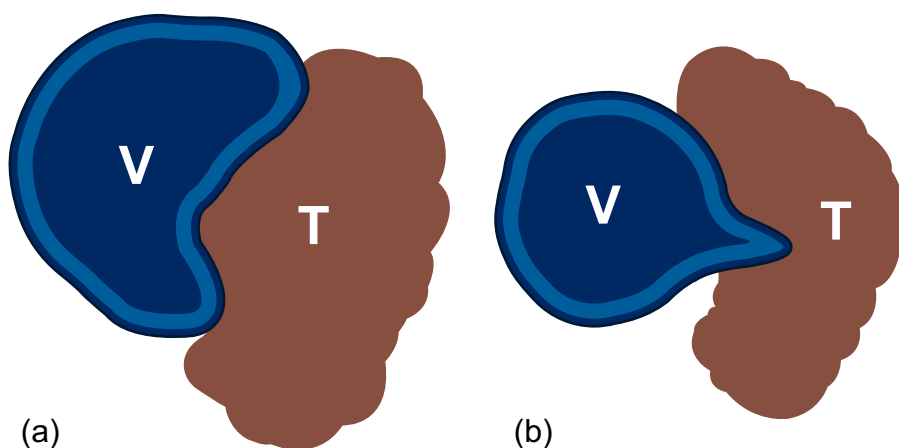


Abbildung 3: **Schematische Darstellung der Konturirregularität** in Anlehnung an Al-Hawary et al. (2014): Konturirregularität der Vene („V“) durch Tumorgewebe („T“) bei (a) konzentrischer Kompression oder (b) tropfenförmiger Aussackung

Beispielhaft zeigt Abbildung 4 die Computertomographiebilder zweier Probanden mit Gefäßveränderung in allen drei Schnittebenen.

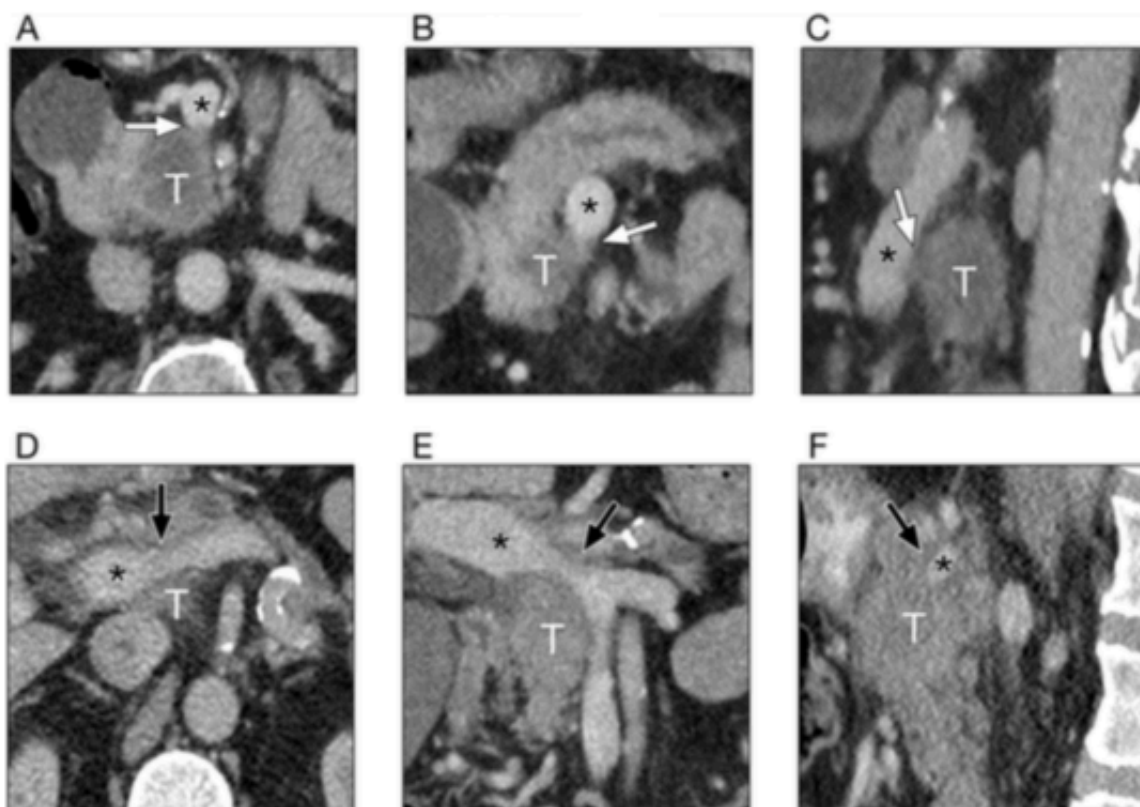


Abbildung 4: Venöse Konturirregulärität an zwei Patientenbeispielen: A-C zeigen eine Gefäßausziehung im Bereich des Tumors (weiße Pfeile). D-F stellen eine fokale Stenosierung des Gefäßlumens durch den Tumor dar (schwarze Pfeile). Der Tumor ist mit „T“, die PV mit „*“ gekennzeichnet (Schichtdicke 3mm). Darstellung der Formveränderung in axialer (A/D), koronarer (B/E) und sagittaler (C/F) Ebene (G. A. Kaissis et al., 2019)

3.5.2 Tumor – Venen – Kontakt $>180^\circ$

Als weiteres Kriterium einer Gefäßinfiltration wurde, in Anlehnung an die Studie von Lu et al. (1997), die Zirkumferenz des soliden Tumorkontakts im PK bewertet: Die Einteilung erfolgte in (a) „Tumor – Venen – Kontakt $\leq 180^\circ$ “ und (b) „Tumor – Venen – Kontakt $>180^\circ$ “ (s. Abb. 5).

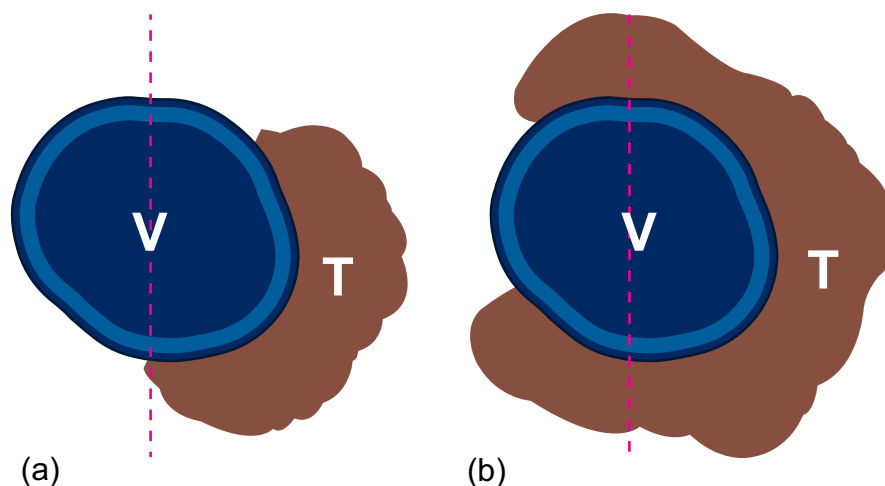


Abbildung 5: **Schematische Darstellung des soliden Tumorkontakts** in Anlehnung an Lu et al. (1997): Einteilung des Tumor („T“) - Venen („V“) – Kontakts in (a) $\leq 180^\circ$ und (b) $> 180^\circ$

3.6 Operationstechnik

Alle Patienten wurden in kurativer Intention behandelt. Die operative Resektion wurde durch die viszeralchirurgische Abteilung des Klinikum Rdl durchgeführt. Die Indikation zur Tumorresektion erfolgte durch die klinikinterne interdisziplinäre Tumorkonferenz. Der zeitliche Abstand zwischen Durchführung der präoperativen CT – Bildgebung und chirurgischer Intervention betrug 14 ± 7 Tage. Entsprechend aktueller Empfehlungen wurde zunächst mit einer diagnostischen Exploration begonnen und anschließend in gleicher Sitzung eine pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion durchgeführt. Die Entscheidung zur Gefäßresektion wurde vom Operateur individuell, abhängig von der makroskopischen Situation, getroffen. Im Falle einer Gefäßresektion von PV oder VMS wurde eine Anastomosierung der Vene mittels Patchplastik oder Gefäßinterponat durchgeführt.

3.7 Histopathologische Analyse

Die Erstellung der histopathologischen Befunde erfolgte durch zwei unabhängige Pathologen des Pathologischen Instituts des Klinikums Rdl. Bei allen Präparaten wurde der maximale axiale Tumordurchmesser, das pTNM Stadium (UICC – 8. Version) sowie das Tumorgrading erfasst.

Als Zeichen einer Infiltration galt postoperativ der histopathologische Nachweis maligner Zellen in der Adventitia bzw. in tieferen Gefäßwandschichten. Darüber hinaus wurde bei nicht durchgeführter Gefäßresektion ein Tumorzellnachweis in die Tumor – Venen – Grenzfläche (engl. Tumor – vein – interface, TVI) $\leq 1\text{mm}$ als Infiltration gewertet.

3.8 Statistische Auswertung

Sämtliche Patientendaten wurden in einem standardisierten Protokoll zusammengetragen. Als zweiseitiges Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ definiert. Die Überlebenszeiten wurden mit Hilfe des Mantel – Cox log – rank Tests verglichen. Zur Errechnung von Sensitivität, Spezifität sowie des PPVs und negativ prädiktiven Wertes (NPV) des Tumor – Venen – Kontakts ($\leq 180^\circ$ oder $> 180^\circ$) sowie der Gefäßkonturirregularität für einen histologischen Tumorzellnachweis wurde der Fischer – exact Test eingesetzt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes Prism7 von Graph Pad.

4 Ergebnisse

Das mittlere Alter der untersuchten Patienten betrug $69,5 \pm 11,2$ Jahre. Die Geschlechtsverteilung war symmetrisch mit 54 männlichen und 47 weiblichen Probanden. Der maximale Tumordurchmesser betrug zwischen 25mm und 40mm. Bei allen Patienten (n=101) zeigte sich bereits eine Streuung des Primarius in loko regionäre Lymphknoten.

94 Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin. In drei Fällen erfolgte jeweils eine Therapieerweiterung mit Cetuximab, Erlotinib oder Capecitabine. Sieben Patienten lehnten eine adjuvante Chemotherapie ab (Tab. 4 und 5).

	Gesamt (n=101)	Venöse Konturirregularität (n=62)	Regelrechte Venenkontur (N=39)	Chi- Quadrat- Test p
Differenzier- ungsgrad	G1: 9 (8,9%) G2: 46 (45,5%) G3: 46 (45,5%)	G1: 4 (6,6%) G2: 29 (46,7%) G3: 29 (46,7%)	G1: 5 (12,8%) G2: 17 (43,6%) G3: 17 (43,6%)	0,54
Adjuvante Chemotherapie	erhalten: 94 (93,1%) abgelehnt: 7 (6,9%)	erhalten: 58 (93,5%) abgelehnt: 4 (6,5%)	erhalten: 36 (92,3%) abgelehnt: 3 (7,7%)	0,81

Tabelle 4: Verteilung von Differenzierungsgrad und adjuvante Chemotherapie bei venöser Konturirregularität und regelrechter Venenkontur (G. A. Kaissis et al., 2019)

	Tumor – Venen Kontakt >180° (n = 78)	Tumor – Venen – Kontakt ≤180° (n = 23)	Chi-Quadrat- Test p
Differenzierungsgrad	G1: 6 (7,7%) G2: 38 (48,7%) G3: 34 (43,6%)	G1: 3 (13,0%) G2: 8 (34,8%) G3: 12 (52,2%)	0,44
Adjuvante Chemotherapie	erhalten: 72 (92,3%) abgelehnt: 6 (7,7%)	erhalten: 22 (95,7%) abgelehnt: 1 (4,3%)	0,57

*Tabelle 5: Verteilung von Differenzierungsgrad und adjuvanten Chemotherapieregime bei **Tumor – Venen – Kontakt >180° und ≤180°** (G. A. Kaissis et al., 2019)*

Sowohl bei regulärer Venenkontur als auch bei Konturirregularität ergab sich ein ähnliches Verteilungsmuster des Differenzierungsgrades.

Bei keinem der Probanden zeigte sich in der histologischen Untersuchung undifferenziertes Tumorgewebe (G4). 13 der 101 (12,8%) Patienten wurden wegen fehlender Nachverfolgungsdaten zensiert (G. A. Kaissis et al., 2019).

4.1 Venöse Konturirregularität

Die präoperativen CT – morphologischen Anzeichen einer venösen Konturirregularität wurden mit dem histopathologischen Befund korreliert (Abb.6).

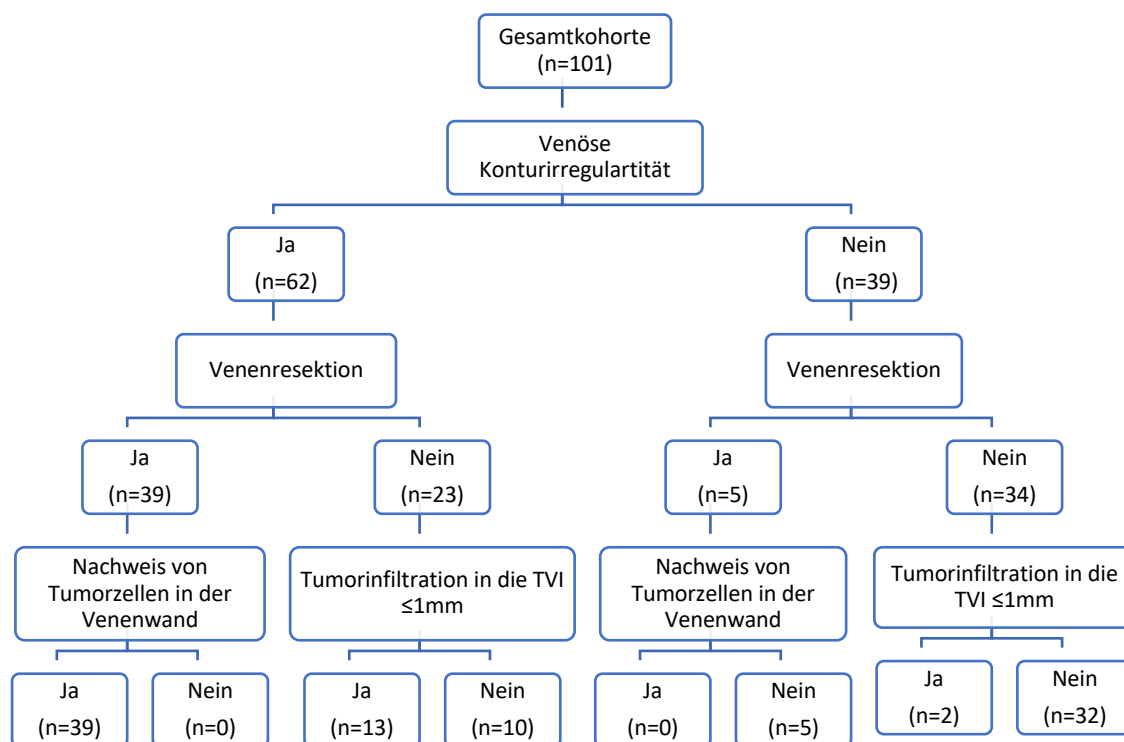


Abbildung 6: **Flussdiagramm** zur Darstellung der Verteilung von Venenresektion und histopathologischem Ergebnis bei **venöser Konturirregularität** (G. A. Kaissis et al., 2019)

Insgesamt 62 (61,4%) Patienten wiesen eine venöse Konturirregularität im PK auf. In 39 (62,9%) Fällen erfolgte durch den Chirurgen bei intraoperativem Verdacht einer Tumordinfiltration, die Gefäßresektion. In der histopathologischen Untersuchung bestätigte sich in allen 39 (100,0%) Fällen eine Tumorzellinfiltration in die Gefäßwand.

In den 23 (37,1%) Fällen, in denen radiologisch eine Konturirregularität gefunden, jedoch keine Gefäßresektion durchgeführt wurde, konnten bei 13 (56,5%) Patienten maligne Zellen in dem TVI ≤ 1 mm nachgewiesen werden.

Bei 39 Patienten (38,6%) stellte sich die Venenkontur des PK regelrecht dar. Fünf Patienten (12,8%) erhielten bei intraoperativ makroskopischem Verdacht auf eine Gefäßinvasion eine Venenresektion. In keinem dieser fünf Fälle bestätigte sich die intraoperative Vermutung in der histopathologischen Untersuchung. In den verbleibenden 34 (78,2%) Fällen mit regulärer Venenkontur wurde in zwei

Fällen (5,9%) histopathologisch ein Tumorzellnachweis im Bereich des TVI $\leq 1\text{mm}$ gefunden.

4.2 Tumor – Venen – Kontakt $>180^\circ$

In gleicher Weise wurde ein zirkulärer Tumor – Venen – Kontakt untersucht.

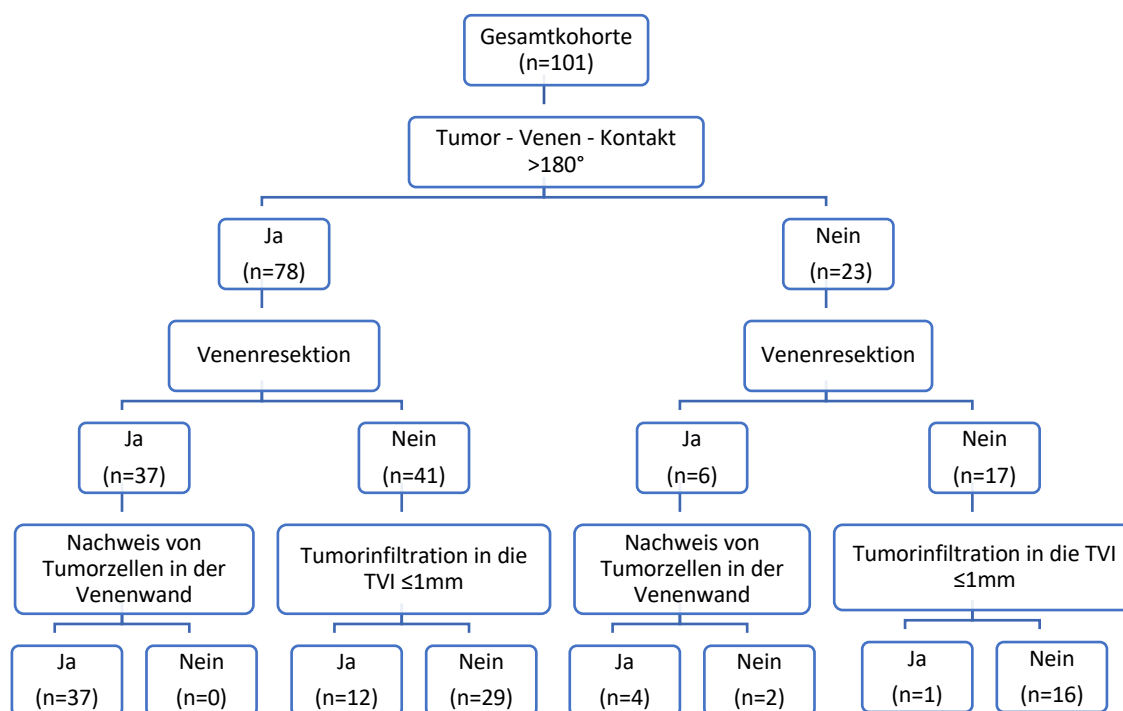


Abbildung 7: **Flussdiagramm** zur Darstellung der Verteilung von Venenresektion und histopathologischem Ergebnis bei **Tumor – Venen – Kontakt $>180^\circ$** (G. A. Kaissis et al., 2019)

78 (77,2%) der 101 Tumore zeigten radiologisch einen zirkulären Kontakt mit PV oder VMS im PK $>180^\circ$. Davon erhielten 37 Patienten eine Venenresektion. In allen 37 (100,0%) Fällen wurden Tumorzellen in der Venenwand nachgewiesen. Bei den verbleibenden 41 (52,6%) Patienten mit pathologischem Tumor – Venen – Kontakt in der CT wurde chirurgisch keine Venenresektion durchgeführt. In 12 (29,3%) Fällen wies das Resektat eine Infiltration in das TVI $\leq 1\text{mm}$ auf.

In 23 (37,1%) Fällen fand sich in der CT – Diagnostik ein solider Tumorkontakt $\leq 180^\circ$. Davon wurden bei fünf (21,7%) Patienten Tumorzellen in der Gefäßwand (n=4; 17,39%) bzw. in dem TVI $\leq 1\text{mm}$ (n=1; 4,35%) nachgewiesen (Abb. 7).

4.3 Venöse Konturirregularität und zirkulärer Tumor – Venen – Kontakt $>180^\circ$

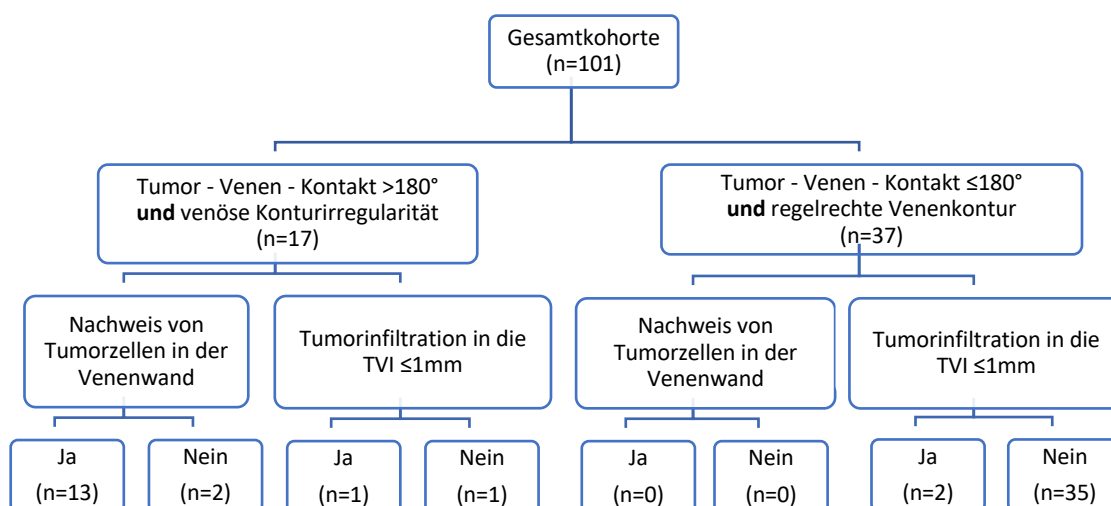


Abbildung 8: **Flussdiagramm** zum Vergleich von **Patienten mit beiden radiologischen Kriterien** (venöse Konturirregularität **und** Tumor – Venen – Kontakt $>180^\circ$) und **keinem der beiden radiologischen Kriterien** (Tumor – Venen – Kontakt $\leq 180^\circ$ **und** regelrechter Venenkontur)

Eine kleine Gruppe der Patienten (n=17) wies sowohl eine Venenkonturirregularität als auch einen soliden Tumorkontakt $>180^\circ$ in der radiologischen Diagnostik auf. Die histopathologische Analyse dieser Resektate ergab in 13 (76,47%) Fällen eine Infiltration der Adventitia oder tieferer Gefäßwandschichten und in einem (5,88%) Fall in das TVI $\leq 1\text{mm}$. Bei drei (17,65%) Patienten waren Gefäßwand (n=2) und TVI (n=1) tumorfrei.

37 Patienten hingegen zeigten radiologisch weder eine Venenkonturirregularität noch einen soliden Tumorkontakt. Davon waren in 35 (94,59%) Fällen histopathologisch tumorfreie Gefäßwände bzw. TVI nachweisbar. In zwei

(5,41%) Fällen wurden maligne Zellen im Bereich des TVI $\leq 1\text{mm}$ nachgewiesen. Bei keinem Patienten war eine Infiltration in die Gefäßwand nachweisbar (G. A. Kaissis et al., 2019).

4.4 Überlebenszeitanalyse

Patienten mit venöser Konturirregularität im Pfortaderkonfluens wiesen ein verkürztes medianes Gesamtüberleben von 16,2 Monaten im Vergleich zu Patienten mit regelrechter Venenkontur (26,5 Monaten) auf (Abb. 8a; $n=101$; $p=0,001$). Statistisch zeigte sich ein längeres medianes Überleben für Patienten mit einem soliden Tumor – Venen – Kontakt $\leq 180^\circ$ (37,5 Monate) im Vergleich zu $>180^\circ$ (17,9 Monaten) (Abb. 8b, $n=101$, $p=0,02$).

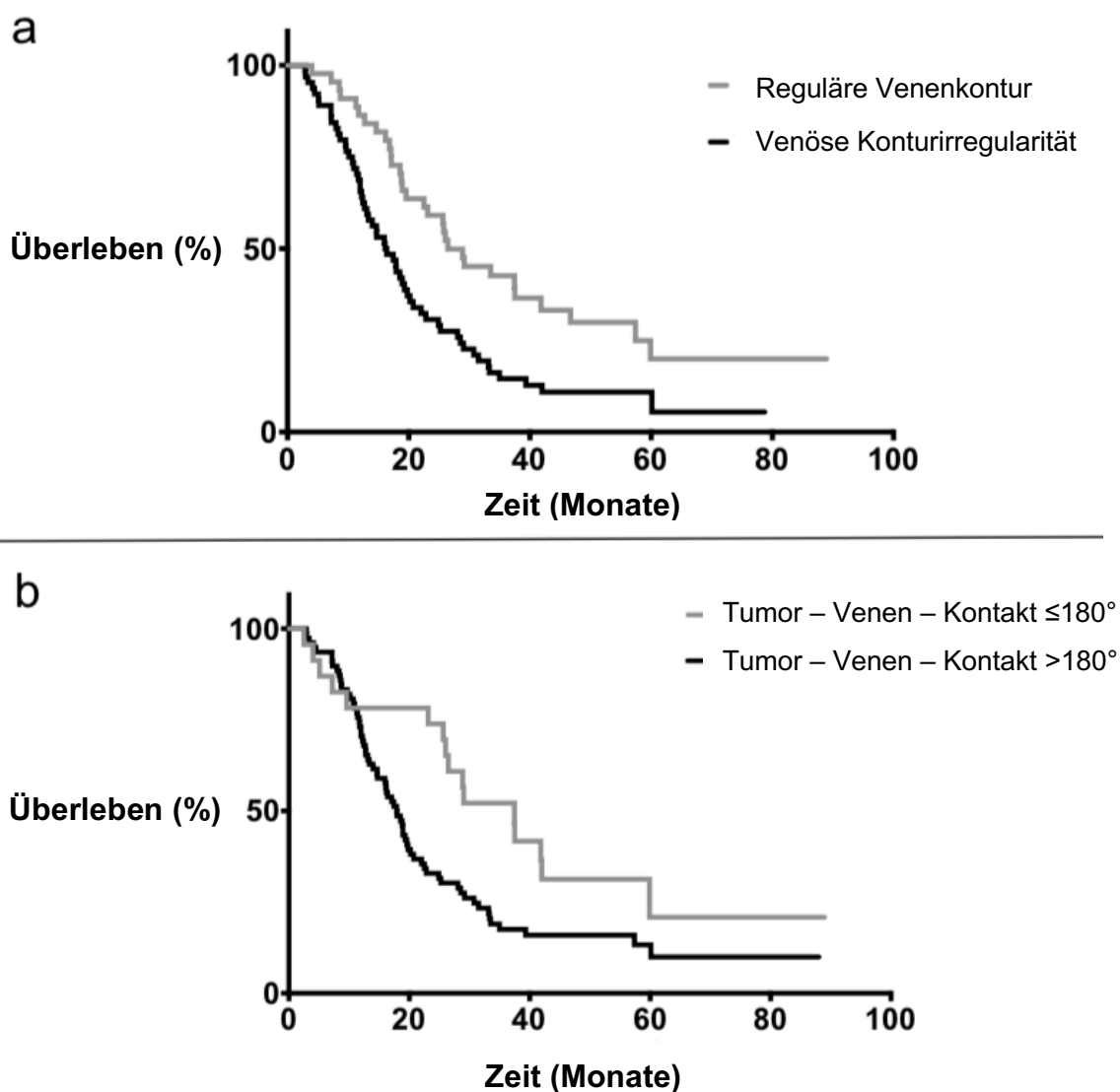


Abbildung 9: **Kaplan – Meier – Überlebenskurve** bei (a) regulärer und irregulärer Venenkontur sowie (b) Tumor – Gefäß – Kontakt $>180^\circ$ & $\leq 180^\circ$ (G. A. Kaissis et al., 2019)

Patienten mit venöser Konturveränderung und Tumor – Venen – Kontakt $>180^\circ$ zeigten in der Kaplan – Meier – Überlebenszeitanalyse ein geringeres mittleres Überleben als Patienten mit regulärer Gefäßkontur oder fehlendem Tumorkontakt $>180^\circ$ (18,5 Monaten vs. 26,5 Monate, Abb. 9, $p=0,028$).

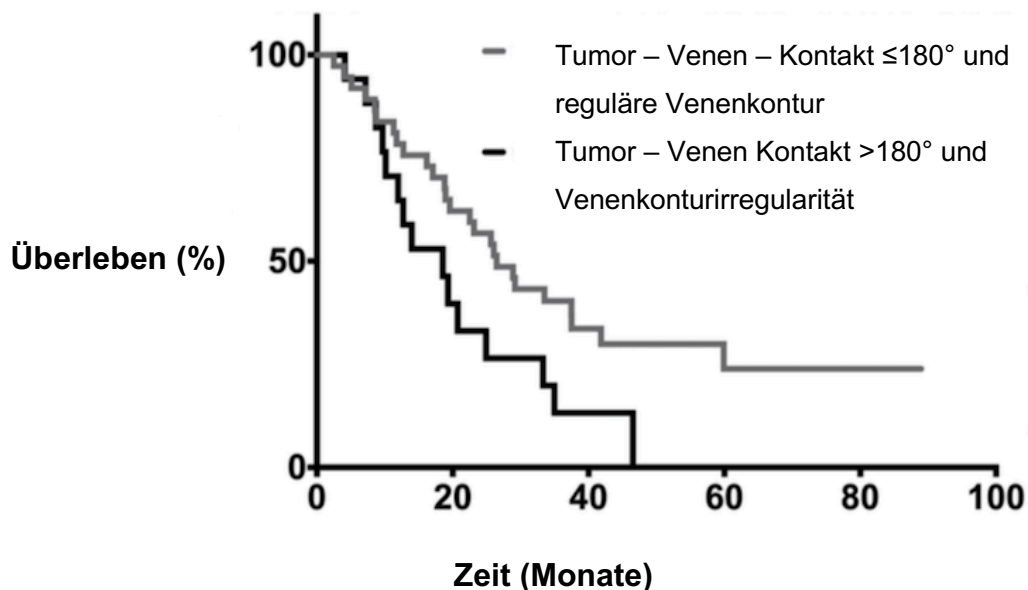


Abbildung 10: **Vergleich der Kaplan Meier Überlebenskurven** bei Kombination von venöser Konturirregularität und Tumor – Venen – Kontakt $>180^\circ$ mit regulärer Venenkontur und Tumorkontakt $\leq 180^\circ$ (G. A. Kaissis et al., 2019)

4.4.1 Statistische Analyse und Vergleich der Vorhersagewerte von Konturirregularität und solidem Tumor – Venen – Kontakt $>180^\circ$

Es wurde jeweils Sensitivität, Spezifität sowie der PPV und NPV einer venösen Konturirregularität sowie eines soliden Tumor – Venen – Kontakts $>180^\circ$ berechnet und miteinander verglichen (Tab. 6).

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Venöse Konturirregularität	96,3%	78,7%	83,9%	94,8%
Tumor – Venen – Kontakt >180°	90,7%	38,3%	62,8%	78,2%
Venöse Konturirregularität und Tumor – Venen – Kontakt >180°	87,5%	92,1%	82,4%	94,6%

Tabelle 6: Übersicht über Sensitivität, Spezifität sowie Prädiktionswerte für eine histopathologisch nachweisbare Tumordinfiltration von venöser Konturirregularität und einem Tumor – Venen – Kontakt >180° ($p < 0,0001$; $n = 101$) (G. A. Kaissis et al., 2019)

Die venöse Konturirregularität war hinsichtlich einer tatsächlichen Tumordinfiltration prognostisch aussagekräftiger als ein Tumor – Venen – Kontakt >180°. Dies zeigte der Vergleich von Sensitivität (96,3% vs. 90,7%) und Spezifität (78,7% vs. 38,3%) ebenso wie des PPV (83,9% vs. 62,8%, $p < 0,0001$, $n = 101$) sowie NPV (94,8% vs. 78,2%, $p < 0,0001$, $n = 101$).

Der Nachweis beider radiologischer Kriterien (venöse Konturveränderung und Tumor – Venen Kontakt >180°) wies keine höhere Sensitivität (87,5%) als der Nachweis eines der beiden radiologischen Zeichen auf. NPV und PPV waren ebenfalls geringer. Die Spezifität bei Nachweis beider radiologischer Kriterien (92,1%) war jedoch höher als bei Konturirregularität und Tumor – Venen – Kontakt > 180° (G. A. Kaissis et al., 2019).

5 Diskussion

5.1 Einleitende Bemerkungen

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass durch Analyse der Venenkontur und des zirkulären Tumor – Venen – Kontakts im Pfortaderkonfluens in der präoperativen CT – Bildgebung eine Aussage über die tatsächliche histopathologische Tumorinfiltration in die Gefäßwand bzw. das TVI $\leq 1\text{mm}$ getroffen werden kann.

Darüber hinaus korreliert der Nachweis eines der beiden pathologischen radiologischen Kriterien (Konturirregularität oder Tumor – Venen – Kontakt $>180^\circ$) mit einem schlechteren medianen Überleben.

Dies unterstreicht die Studie von Mierke et al. (2016), welche bereits eine histopathologisch nachgewiesene venöse Tumorinfiltration als unabhängigen Prädiktor für eine schlechtere Prognose (progressionsfreies Überleben und Metastasenbildung) identifizieren konnte.

Durch sorgfältige Patientenselektion wurde die statistische Verzerrung der klinischen Daten minimiert. Alle Patienten wiesen einen positiven Lymphknotenstatus auf. Die Verteilung von Tumorgrading und adjuvanter Chemotherapie war homogen. Durch die zeitliche Überlappung der Einführung der 8ten Version der TNM Klassifikation änderte sich u.a. die Definition des Tumorstadiums (Tab. 1). Durch Ermittlung des maximalen Tumordurchmessers konnte die aktuelle TNM Klassifikation angewendet werden.

In der vorgelegten Studie muss auf einige Einschränkungen hingewiesen werden: Die Wahl einer retrospektiven monozentrischen Studie kann durch abteilungsgebundene präferierte Operationstechniken, hausinterne radiologische Auswertungsstandards sowie chirurgische Präferenzen und Techniken zu einer Verzerrung führen. Die Durchführung der Studie erfolgte innerhalb des Pankreaszentrums des Rdl. Die Eingriffe wurden durch auf die Pankreaschirurgie spezialisierte Chirurgen mit großem Erfahrungsschatz durchgeführt. Die Entscheidung zur Gefäßresektion wurde individuell und abhängig vom intraoperativen Befund eigens durch den Operateur getroffen.

Neben der Viszeralchirurgie ist auch das radiologische Institut in das interdisziplinäre Pankreaszentrum eingebunden. Die finale Bildbefundung erfolgte durch subspezialisierte Radiologen des Rdl. Durch die definierten diagnostischen und therapeutischen Standards der Abteilungen für Radiologie und Viszeralchirurgie war eine einheitliche und vergleichbare Qualität in der Befundung und Behandlung aller 101 Studienteilnehmer gegeben.

Es kam nur in wenigen Fällen (n=8; 7,9%) zu einer fehlenden Übereinstimmung in der Bildbefundung. In diesen strittigen Fällen war schlussendlich die Beurteilung des Radiologen mit der längsten Berufserfahrung (10 Jahre) ausschlaggebend.

Die Resektion des Pfortaderkonfluens wurde insgesamt bei 44 der 101 Patienten durchgeführt und die Venenwand hinsichtlich des Nachweises einer Infiltration in die Adventitia oder tiefere Gefäßwandschichten untersucht. In den restlichen 57 Fällen erfolgte auf Grund fehlender intraoperativer Anzeichen keine Venenresektion, hier wurde ein Tumorzellnachweis in das TVI $\leq 1\text{mm}$ als positive Tumordinfiltration gewertet.

Der Vergleich der Kaplan – Meier – Überlebensanalyse des Tumor – Venen – Kontaktes (s. Abb. 9(b)) zeigt zu Beginn eine Kreuzung der Überlebenskurven. Dies entspricht in diesem Zeitintervall zwar einer Verletzung der Modellannahmen, schränkt die Gesamtaussagekraft jedoch nicht ein (G. A. Kaassis et al., 2019).

5.2 Klinische Relevanz

Die Komplexität der radiologischen Befundung von PDACs erfordert langjährige Erfahrung. Sowohl die CT – morphologisch diffizile Abgrenzbarkeit zu normalem Pankreasparenchym (Zins et al., 2018) als auch die ausgeprägte desmoplastische Stromareaktion (von Ahrens et al., 2017) erschwert die Identifizierung der Tumorgrenzen. Präzises prätherapeutisches Staging ist jedoch essentiell für die Prognose von Patienten mit diagnostiziertem PDAC, da die Entscheidung über ein palliatives oder kuratives Therapieregime häufig nur auf minimalen Unterschieden in der Tumorausbreitung basiert. Diese lassen sich

am zuverlässigsten in der Schnittbildgebung (CT und MRT mit MRCP) darstellen (Mai & Lutz, 2015). Speziell die Kenntnis einer venösen Infiltration erleichtert die Planung einer vollständigen Tumorentfernung inklusive Gefäßresektion und -interponat bei nicht neoadjuvant vorbehandelten Patienten. Dadurch kann das operative Vorgehen bis hin zur Venenresektion mit dem Ziel einer R0 Resektion geplant und die Chancen einer erfolgreichen Durchführung erhöht werden.

Neben der schnellen Diagnostik spielt für das Gesamtüberleben vor allem die Zeit bis zur Tumorresektion eine wichtige Rolle. Sanjeevi et al. (2016) untersuchten die Auswirkungen der Zeitlatenz zwischen Staging und Operation hinsichtlich der Resektabilität: ein zeitlicher Abstand zwischen Diagnostik und Operation von 23 Tagen führte bei Patienten mit PCA und primär kurativem Ansatz bereits in ersten Fällen zur Inoperabilität. Das Risiko der Tumorprogression zur Inoperabilität betrug bei einer Latenz über 32 Tagen 26,2% (Sanjeevi et al., 2016).

Auch Healy et al. konnten in ihrer Studie mit 241 Patienten zeigen, dass ein Abstand zwischen Bildgebung und Operation von median 46 Tagen in 12,1% eine Progredienz zur Inoperabilität zur Folge hatte. Überraschenderweise war jedoch eine kürzere Zeit bis zum Behandlungsbeginn nicht mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert. Dies führten sie auf eine größere Anzahl an Tumoren mit aggressivem Wachstum in der Gruppe mit kurzem Abstand bis zur Operation zurück. Zudem wiesen sie als Ursache auf eine bessere Therapieplanung bei langsam wachsenden Tumoren mit größerem Erfolg einer erfolgreichen R0 Resektion hin (Healy et al., 2018).

Dies zeigt, dass die präoperative Identifizierung histopathologischer Subgruppen (G. Kaissis et al., 2019) aber auch spezifische Labordiagnostik es künftig ermöglichen könnten, individuell eine Empfehlung für die Zeitlatenz zwischen Bildgebung und Resektion abzugeben (Healy et al., 2018).

5.2.1 Venenkonturirregularität

Die Ergebnisse der vorgelegten Studie lassen den Schluss zu, dass der Nachweis einer venösen Konturirregularität in der CT ein starker Prädiktor für eine histopathologische Tumordinfiltration in die Gefäßwand bzw. das TVI ≤ 1 mm ist.

Eine tatsächliche Tumordinvasion in die Gefäßwand wurde mit einer Sensitivität von 96,3% bei radiologisch sichtbarer Venenkonturirregularität im Pfortaderkonfluens gefunden. Speziell das Fehlen einer venösen Konturirregularität zeigt mit einer Spezifität von 78,7% histopathologisch tumorfreie Gefäßwände an. Ebenso unterstützen der hohe PPV (83,9%) und NPV (94,8%) einer venösen Konturirregularität die Wertigkeit dieses radiologischen Kriteriums (G. A. Kaissis et al., 2019).

Dies bestätigte sich auch in einer Studie von Nakao et al. (2012), welche einen Kalibersprung der Vene in der CT bzw. bei Kontrastmitteldarstellung der Pfortader als Anzeichen einer Gefäßinfiltration werteten. Sie konnten bei 51,2% Patienten mit unilateraler und 74,2% Patienten mit bilateraler Einengung der Venen des Pfortaderkonfluens histopathologisch Tumorzellen in der Gefäßwand nachweisen (Nakao et al., 2012).

Hough et al. zeigten bereits 1999, dass eine tropfenförmige Gefäßveränderung der VMS auf eine Infiltration des Tumors hinweist und in die radiologische Beurteilung der Resektabilität miteinbezogen werden sollte (Hough et al., 1999). Die hohe Sensitivität der Konturdeformität deutet darauf hin, dass auch in Fällen in denen intraoperativ eine Trennung von Tumor und Vene technisch möglich ist, eine in der CT sichtbare Konturveränderungen der Vene mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einer malignen Infiltration einhergeht. Loyer et al. gingen jedoch davon aus, dass bei radiologisch sichtbarer Trennung von Gefäß und Tumor durch ein Fettpolster oder gesundes Pankreasgewebe ein sicheres Zeichen einer fehlenden venösen Infiltration gegeben ist (Loyer et al., 1996). Diese Aussage bestätigte sich in vorliegender Studie nicht. Auch bei sichtbarer Trennung von Tumor und Gefäß in der CT sollte auf Konturirregularitäten als Zeichen einer venösen Infiltration geachtet werden. Die Diskrepanz zu der 1996 veröffentlichten Studie ist vor allem auf die Verbesserung der Gerätequalität und

-auflösung sowie dem Wissen einer abnehmenden Zelldichte (Verbeke et al., 2011) in der Tumorperipherie zurückzuführen.

5.2.2 Zirkulärer Tumor – Venen – Kontakt >180°

In der vorliegenden Studie wurde bei Tumor – Venen – Kontakt >180° mit einer Sensitivität von 90,7% und eine Spezifität von 38,3% eine tatsächliche Venenwandinfiltration nachgewiesen (G. A. Kaissis et al., 2019). Die hohe Sensitivität dieses radiologischen Kriteriums bestätigte sich ebenfalls in der Studie von Lu et al. (1997), welche die Zirkumferenz (90°, 180°, 270°, 360°) eines arteriellen und venösen Gefäß – Tumor – Kontaktes mit der Notwendigkeit einer Venenresektion korrelierten. Der Tumor – Venen – Kontakt >180° wies mit einer Sensitivität von 84% und einer Spezifität von 98% auf die Notwendigkeit einer Venenresektion hin. Im Vergleich zu der Studie von Lu et al. (1997) betrug die Spezifität des Tumor – Venen – Kontaktes >180° in unserer Studie nur 38,3%. Dies zeigt, dass keine sichere Aussage über eine tumorfreie Venenwand bei alleiniger Betrachtung des zirkulären Tumorkontaktes getroffen werden kann.

5.2.3 Integration in die interdisziplinäre Entscheidungsfindung

Durch den Wandel der chirurgischen Therapiemöglichkeiten, vor allem durch neue und radikalere Operationstechniken sowie neoadjuvante Therapieprotokolle, sind immer mehr Tumore als grenzwertig resektables PDAC definiert und können einem kurativen Therapieansatz zugeführt werden. Venöse Gefäßresektionen stellen mittlerweile keine chirurgische Kontraindikation mehr dar (Zaky et al., 2017). Es zeigte sich allerdings bei Resektion von PV und VMS ein schlechteres Überleben sowie eine geringere R0 – Resektionsrate als bei fehlender Venenwandinvasion (Giovinazzo et al., 2016). Dennoch ist die venöse Resektion einem palliativen Therapieregime bezüglich des medianen Überlebens deutlich überlegen (Yekebas et al., 2008). Somit sollte bei Patienten mit vermuteter Invasion von PV oder VMS die Venenresektion unbedingt

durchgeführt werden (Michalski et al., 2015). Toomey et al. wiesen darauf hin, dass für das Überleben eine R0 Resektion entscheidender ist als eine portalvenöse Gefäßresektion (Toomey et al., 2009). Dem entsprechend ist die Venenresektion zugunsten einer vollständigen Tumorentfernung gerechtfertigt und unbedingt durchzuführen.

Die präoperative radiologische Beurteilung von Venenkontur und zirkulärem Tumorkontakt kann, neben der individuellen intraoperativen Entscheidung des Operateurs zur Bewertung einer Tumordinfiltration in die Venenwand herangezogen werden und die Operationsplanung zu Gunsten einer vollständigen Tumorentfernung unterstützen.

In der vorliegenden Studie stimmten in 44 Fällen eine Konturdeformität im Bereich des Portalvenenzusammenflusses in der präoperativen CT mit einem histopathologischen Nachweis von Tumorzellen in der Gefäßwand bzw. dem TVI ≤ 1 mm überein, mit einer falsch positiven Quote von 0%. In 5 Fällen wurde eine Diskrepanz zwischen präoperativer radiologischer und intraoperativer Einschätzung beobachtet. Trotz fehlender Konturirregularität in der CT wurde auf Grund intraoperativer Anzeichen eine Venenresektion durchgeführt. In keinem Präparat war eine Invasion in die Gefäßwand nachweisbar. Dies unterstützt ein negativer Vorhersagewert von 94,8%, gemessen an der Gesamtkohorte (G. A. Kaissis et al., 2019).

Diese Beobachtung muss aufgrund der kleinen Subkohorte kritisch betrachtet und abhängig von den individuellen Erfahrungswerten der Operateure interpretiert werden. Inwiefern der radiologische Nachweis einer venösen Konturirregularität besserer Prädiktor einer tumorfreien Gefäßwand ist als intraoperative Anzeichen sollte im Rahmen einer Multi – Center Analyse evaluiert werden.

Im Hinblick auf den zunehmenden Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie muss der Stellenwert einer venösen Formveränderung sowie eines Tumor – Venen – Kontakts $>180^\circ$ neu evaluiert und neue radiologische Kriterien etabliert werden. Erste Studien weisen darauf hin, dass ursprüngliche radiologische Kriterien zur Evaluation der Veneninfiltration nach neoadjuvanter Vorbehandlung kein verlässliches Zeichen mehr darstellen um die Resektabilität zu beurteilen

(Michelakos et al., 2019; Wagner et al., 2017). Daneben weist das PDAC eine starke desmoplastische Stromareaktion auf, welche auch nach neoadjuvanter Vorbehandlung bestehen bleibt (Zins et al., 2018) und radiologische Anzeichen einer Tumorinvasion imitiert (Morgan et al., 2010). Dies erschwert eine zuverlässige Beurteilung der Tumorgrenzen und insbesondere einer Gefäßinfiltration. Aktuell sind noch keine sicheren radiologischen Kriterien identifiziert, die nach neoadjuvanter Chemotherapie angewandt werden können, um zwischen Tumorrest, bindegewebigen Residuen oder Desmoplasie im Fettgewebe unterscheiden zu können (Zins et al., 2018).

5.2.4 Vergleich radiologischer Kriterien zur Prädiktion der Resektabilität

Bei Vergleich beider radiologischer Kriterien weist die venöse Konturirregularität höhere Vorhersagewerte auf als der Tumor – Venen – Kontakt $>180^\circ$. Insbesondere höhere Werte der Sensitivität (90,7% vs. 96,3%) und des PPV (83,9% vs. 62,8%) weisen auf die stärkere Aussagekraft der venösen Konturirregularität hin (G. A. Kaissis et al., 2019).

Diese Ergebnisse korrelieren mit der Literatur. Jari et al. (2016) geben als starken prädiktiven Faktor für eine venöse Gefäßinfiltration eine Konturdeformität an. Sie führten ihre Studie jedoch mit einer geringeren Anzahl an Patienten durch und hatten eine andere Patientenverteilung mit einer größeren Anzahl an hohen UICC – Stadien (T4: 28%, M1: 68%).

Zudem rekapitulieren unsere Ergebnisse die Ergebnisse von Tran Cao et al., welche den Tumor – Venen – Kontakt (fehlender Kontakt, $\leq 180^\circ$ und $>180^\circ$) sowie eine vollständige Gefäßokklusion u.a. mit der Notwendigkeit einer Gefäßresektion korrelierten. Bei 89,5% der Patienten mit einem Tumorkontakt über die Hälfte der Zirkumferenz oder venösem Gefäßverschluss war eine Venenresektion nötig. In 82,4% dieser Fälle bestätigte sich eine histopathologische Infiltration der Venenwand. Ebenso konnte Tran Cao et al. ein besseres Gesamtüberleben für Patienten mit einem Tumor – Venen – Kontakt $\leq 180^\circ$ zeigen (Tran Cao et al., 2014).

Michalski et al. (2015) korrelierten in einer kleinen Subkohorte (n = 23) ebenso eine im radiologischen Befund präoperativer CT und MRT Aufnahmen explizit beschriebene venöse Infiltration mit einer postoperativ histologischen Tumorinvasion in die Venenwand. Diese Studie wurde ebenfalls im Rdl durchgeführt, zum Teil überschneidet sich hier das Patientengut. Eine tatsächliche Venenwandinfiltration trat mit einer Sensitivität von 69% und einer Spezifität von 29% auf. Dieses Ergebnis kann vor allem auf die geringere Patientenzahl (n=23), die weniger restriktive Patientenselektion und die Übernahme der radiologischen Beurteilung aus der Primärbefundung zurückgeführt werden. Darüber hinaus wurden sowohl CT- als auch MRT-Aufnahmen mit in die Bewertung einbezogen. Eine reduzierte Bildqualität führte, im Gegensatz zu der hier beschriebenen Studie, nicht automatisch zum Ausschluss (Michalski et al., 2015).

Überraschenderweise wurde keine höhere Sensitivität (87,6%) für eine tatsächliche Tumorinfiltration bei einem kombinierten Nachweis von Konturirregularität **und** Tumor – Venen – Kontakt $>180^\circ$ festgestellt (G. A. Kaissis et al., 2019). Die hohe Spezifität von 92,1% sowie der hohe NPV von 94,6% zeigen jedoch, dass bei Fehlen beider untersuchter radiologischer Kriterien mit hoher Wahrscheinlichkeit eine tumorfreie Venenwand im Pfortaderkonfluens zu erwarten ist.

Neben der Evaluation der Konturirregularität und des Tumor – Venen – Kontakts im Pfortaderkonfluens muss als weiteres signifikantes radiologisches Kriterium eine Gefäßthrombosierung unbedingt beachtet werden. Diese weist ebenfalls mit hoher Verlässlichkeit auf eine tatsächliche Tumorinfiltration hin (Jari et al., 2016; Nakao et al., 2012).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstreichen die Bedeutung einer hochwertigen präoperativen radiologischen Diagnostik mit exakter Bewertung der tumornahen Venen. Auf Grund der guten prädiktiven Werte scheint, unabhängig der Unterscheidung zwischen Desmoplasie und Tumor, eine venöse Tumorinfiltration durch Anwendung der beschriebenen radiologischen Kriterien mit hoher Wahrscheinlichkeit vorhersagbar. Deren explizite Beurteilung sollte deshalb unbedingt Teil eines vollständigen Stagings darstellen. Es leitet sich die

Empfehlung eines standardisierten Befundprotokolls ab mit expliziter Beurteilung von Vorhandensein oder Fehlen einer Konturirregularität und eines Tumor – Venen – Kontaktes $>180^\circ$ im Pfortaderkonfluens (Kaissis & Braren, 2019).

Zudem sollte auf eine Standardisierung in der technischen Bilderstellung geachtet werden. Alle Bildsätze wiesen eine minimale Schichtdicke $\leq 3\text{mm}$ und lagen in drei Schnittbildebene(n) (axial, sagittal und coronar) vor. Dies entspricht auch dem Konsensus der aktuellen Literatur (Zaky et al., 2017). Da die Veränderungen der Venenstruktur im Bereich des Tumors meist nur sehr diskret sind, sollte eine höchstmögliche räumliche Auflösung durch die Erstellung dünnster Schichten und isotroper Voxel anvisiert werden. Grundsätzlich erfordert eine genaue Bildbefundung die Möglichkeit axiale, sagittale und coronare Schichtebenen mit einzubeziehen; für die Detektion von Konturirregularitäten eignen sich vor allem axiale und coronare Schichten.

Bei nicht eindeutiger Beurteilbarkeit kann zusätzlich im Sinne eines Zweitbefundungsprinzips eine präoperative Bewertung der CT – Bilder durch subspezialisierte Radiologen in großen Pankreaszentren erfolgen (Kaissis & Braren, 2019).

5.3 Ausblick

Lebenserwartung und Überlebenschancen von Patienten mit PDAC sind trotz großer therapeutischer Bemühungen weiter gering (Siegel et al., 2020). Interdisziplinäre Zusammenarbeit ist somit erforderlich, um eine Prognoseverbesserung zu erreichen.

Der technische Fortschritt führt zur Entwicklung neuer Computertomographen mit höherer Bildqualität und -auflösung. Es wird erwartet, dass durch routinemäßigen Einsatz von individualisierter multiplanarer Reformatierung mit kurvenförmigen Schichtebenen (eng. curved multi-planar reformation) sowie dreidimensionaler Darstellungen eine Verbesserung der Vorhersagekraft radiologischer Diagnostik durch eine gesteigerte Sensitivität möglich ist (Manak et al., 2009). In den nächsten Jahren kann neben strukturierten Befundprotokollen der Einsatz von Computerprogrammen helfen, sowohl Subtypen des PCAs (G. Kaissis et al.,

2019) als auch deren Resektabilität besser beurteilen zu können, um so auch in Zentren mit kleiner Fallzahl bessere Therapieerfolge zu erzielen. Ziel ist es, eine personalisierte Medizin anzubieten, welche durch bessere prätherapeutische Stratifikation und gezielte Therapieauswahl auch für Patienten in peripheren Krankenhäusern eine optimale Behandlungsstrategie ermöglicht.

Neben der Weiterentwicklung in der Diagnostik wird in den kommenden Jahren eine Verbesserung der Prognose durch die Etablierung neoadjuvanter Therapieregime und neuer Operationstechniken erwartet. Bereits in den letzten Jahren wurden die Therapieansätze beim PDAC und speziell von grenzwertig resektablen PDACs von alleiniger operativer Entfernung mit adjuvanter Chemotherapie auf neoadjuvante Radio- und/oder Chemotherapie erweitert. In der Metaanalyse von Schorn et al. (2017) zeigte sich, dass durch neoadjuvante Therapie ein Downsizing des Tumors, ein Rückgang der perivaskulären Infiltration sowie ein besseres Operationsergebnis mit häufigeren R0 Resektionen möglich ist. Daraus resultiert für Patienten mit Borderline resektablem PDAC ein insgesamt besseres Gesamtüberleben (Chawla et al., 2020; Nitsche et al., 2015). Dies zeigte auch eine koreanische Studie von 2018 (Kim et al.), die ebenfalls den positiven Effekt einer neoadjuvanten Chemotherapie auf das Gesamtüberleben für Patienten mit Tumorinfiltration der PV und VMS zeigte.

Ob durch neoadjuvante Therapien eine signifikante Reduktion von Tumorzellen in die Venen – und Arterienwand bei Patienten mit radiologisch nachgewiesener Gefäßinvasion möglich ist und die Adhäsion zwischen Vene und Tumor sowie die Gesamtmortalität und Progredienz der Erkrankung durch Metastasenabsiedelung suffizient verringert werden kann, sollte Ziel künftiger weiterer Studien sein. Ebenso gilt es, die Vorhersagekraft bisher identifizierter radiologischer Kriterien für eine histopathologische Infiltration der Venenwand nach neoadjuvanter Vorbehandlung zu evaluieren, da auch avitales Tumorgewebe eine persistierende vaskuläre Formveränderung verursachen kann. Gegebenenfalls müssen neue radiologische Kriterien gefunden werden,

die auch nach neoadjuvanter Vorbehandlung eine Gefäßwandinfiltration mit hoher Sensitivität und Spezifität beim PDAC vorhersagen können.

6 Zusammenfassung

Die Diagnostik und Therapie von PDACs stellt weiterhin eine besondere Herausforderung im klinischen Alltag dar. Dezente oder fehlende Frühsymptome und ein rasches Wachstum mit schnell folgender Inoperabilität resultieren in einem kurzen therapeutischen Fenster für einen kurativen Behandlungsansatz (Guillen-Ponce et al., 2017; Mai & Lutz, 2015). Eine operative R0 Resektion stellt weiterhin die einzige Möglichkeit einer Heilung dar (Ducreux et al., 2015). Häufig weisen PDACs bereits bei Erstdiagnose eine arterielle oder venöse Gefäßinfiltration auf (Al-Hawary et al., 2014). Mittlerweile wird eine venöse Infiltration nicht mehr als Kontraindikation für eine kurative Operation gewertet (Zaky et al., 2017). Die Resektion großer venöser Gefäße des Pfortaderkonfluens zeigt eine höherer Morbidität und Mortalität als die klassische Pankreasresektion (Giovinazzo et al., 2016), ist jedoch dem palliativen Therapieregime deutlich überlegen (Yekebas et al., 2008).

Für die Operations- und Therapieplanung, aber auch Prognose ist die präoperative Kenntnis einer tatsächlichen Veneninfiltration des Tumors essentiell. Aus dieser Überlegung entstand als Ziel dieser Studie, die Evaluation radiologischer Kriterien der venösen Infiltration (Venenkonturirregularität und Tumor – Venen – Kontakt $>180^\circ$) im Pfortaderzusammenfluss hinsichtlich der Vorhersage einer tatsächlichen histopathologischen Gefäßwandinfiltration und ihrer prognostischen Aussagekraft für das Gesamtüberleben zu untersuchen.

In der vorliegenden retrospektiven klinischen Studie wurden 101 präoperative Computertomographiebilder von Patienten mit reseziertem Adenokarzinom des Pankreaskopfes und Processus uncinatus auf venöse Konturirregularität und Tumor – Venen – Kontakt $>180^\circ$ im Pfortaderkonfluens hin analysiert und auf eine histopathologische Tumorzellinfiltration in die Venenwand untersucht. Bei fehlender Venenresektion wurde der Nachweis von Tumorzellen im Bereich der Venen – Tumor – Grenzfläche $\leq 1\text{mm}$ definiert. Darüber hinaus wurden die beiden Kriterien mit dem Gesamtüberleben korreliert.

Sowohl die Konturirregularität als auch der Tumor – Venen – Kontakt $>180^\circ$ zeigten mit hoher Sensitivität eine tatsächliche Infiltration des Tumors in die Venenwand an. Bei radiologischem Hinweis auf eine venöse Gefäßwandinfiltration resultierte für den Patienten eine schlechtere Prognose. Patienten ohne Konturirregularität zeigten ein medianes Überleben von 26,5 Monaten während bei radiologisch sichtbarer venöser Gefäßirregularität nur 16,2 Monaten erreicht wurden ($n=101$; $p=0,001$). Ebenso wiesen Patienten mit einem Venen – Tumor – Kontakt $>180^\circ$ ein kürzeres Überleben auf als bei einem soliden zirkulären Tumorkontakt von maximal 180° (17,9 Monate vs. 37,5 Monate; $n=101$, $p=0,02$). Der Vergleich beider Kriterien zeigte signifikant bessere Vorhersagewerte einer venösen Konturirregularität (Sensitivität 96,3 vs. 90,7%; Spezifität 78,7% vs. 38,3%).

Insgesamt unterstützen diese Ergebnisse die Empfehlung einer standardisierten Befunderstellung mit expliziter Beschreibung pathologischer radiologischer Kriterien für eine Tumordinfiltration in die Venenwand (Al-Hawary et al., 2014; Kaissis & Braren, 2019).

7 Literaturverzeichnis

- Al-Hawary, M. M., Francis, I. R., Chari, S. T., Fishman, E. K., Hough, D. M., Lu, D. S., Macari, M., Megibow, A. J., Miller, F. H., Morteale, K. J., Merchant, N. B., Minter, R. M., Tamm, E. P., Sahani, D. V., & Simeone, D. M. (2014, Jan). Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology*, *270*(1), 248-260. <https://doi.org/10.1148/radiol.13131184>
- Alexandrov, L. B., Ju, Y. S., Haase, K., Van Loo, P., Martincorena, I., Nik-Zainal, S., Totoki, Y., Fujimoto, A., Nakagawa, H., Shibata, T., Campbell, P. J., Vineis, P., Phillips, D. H., & Stratton, M. R. (2016, Nov 4). Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science*, *354*(6312), 618-622. <https://doi.org/10.1126/science.aag0299>
- Aune, D., Greenwood, D. C., Chan, D. S., Vieira, R., Vieira, A. R., Navarro Rosenblatt, D. A., Cade, J. E., Burley, V. J., & Norat, T. (2012, Apr). Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*, *23*(4), 843-852. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr398>
- Azizian, A., Ruhlmann, F., Krause, T., Bernhardt, M., Jo, P., Konig, A., Kleiss, M., Leha, A., Ghadimi, M., & Gaedcke, J. (2020, Jan 28). CA19-9 for detecting recurrence of pancreatic cancer. *Sci Rep*, *10*(1), 1332. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57930-x>
- Becker, A. E., Hernandez, Y. G., Frucht, H., & Lucas, A. L. (2014, Aug 28). Pancreatic ductal adenocarcinoma: risk factors, screening, and early detection. *World J Gastroenterol*, *20*(32), 11182-11198. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i32.11182>
- Ben, Q., Xu, M., Ning, X., Liu, J., Hong, S., Huang, W., Zhang, H., & Li, Z. (2011, Sep). Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*, *47*(13), 1928-1937. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.03.003>
- Benassai, G., Quarto, G., Perrotta, S., Furino, E., Benassai, G. L., Amato, B., Bianco, T., De Palma, G., & Forestieri, P. (2015, 2015/09/01/). Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma – Surgical treatment. *International Journal of Surgery*, *21*, S1-S3. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijso.2015.06.050>
- Berger, A. C., Meszoely, I. M., Ross, E. A., Watson, J. C., & Hoffman, J. P. (2004, Jul). Undetectable preoperative levels of serum CA 19-9 correlate with improved survival for patients with resectable pancreatic

- adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 11(7), 644-649.
<https://doi.org/10.1245/aso.2004.11.025>
- Brierley, J., Gospodarowicz, M., & Witttekind, C. (2017). *TNM Classification of malignant tumours*. John Wiley & Sons, Ltd. Retrieved 26.11.2018 from <https://lccn.loc.gov/2016039430>
- Brügel, M. (2011). Pankreas. In T. J. Vogl, W. Reith, & E. J. Rummeny (Eds.), *Diagnostische und Interventionelle Radiologie* (pp. 863-900). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-87668-7_26
- Camara, S. N., Yin, T., Yang, M., Li, X., Gong, Q., Zhou, J., Zhao, G., Yang, Z., Y., Aroun, T., Kuate, M., Ramdany, S., Camara, A. K., Diallo, A. T., Feng, Z., Ning, X., Xiong, J. X., Tao, J., Qin, Q., Zhou, W., Cui, J., Huang, M., Guo, Y., Gou, S. M., Wang, B., Liu, T., Olivier, O. E. T., Conde, T., Cisse, M., Magassouba, A. S., Ballah, S., Keita, N. L. M., Souare, I. S., Toure, A., Traore, S., Balde, A. K., Keita, N., Camara, N. D., Emmanuel, D., Wu, H. S., & Wang, C. Y. (2016, Jun). High risk factors of pancreatic carcinoma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 36(3), 295-304. <https://doi.org/10.1007/s11596-016-1583-x>
- Chaffee, K. G., Oberg, A. L., McWilliams, R. R., Majithia, N., Allen, B. A., Kidd, J., Singh, N., Hartman, A. R., Wenstrup, R. J., & Petersen, G. M. (2017, Jul 20). Prevalence of germ-line mutations in cancer genes among pancreatic cancer patients with a positive family history. *Genet Med*. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.85>
- Chang, D. K., Johns, A. L., Merrett, N. D., Gill, A. J., Colvin, E. K., Scarlett, C. J., Nguyen, N. Q., Leong, R. W., Cosman, P. H., Kelly, M. I., Sutherland, R. L., Henshall, S. M., Kench, J. G., & Biankin, A. V. (2009, Jun 10). Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol*, 27(17), 2855-2862. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.20.5104>
- Chawla, A., Molina, G., Pak, L. M., Rosenthal, M., Mancias, J. D., Clancy, T. E., Wolpin, B. M., & Wang, J. (2020, Apr). Neoadjuvant Therapy is Associated with Improved Survival in Borderline-Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*, 27(4), 1191-1200. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-08087-z>
- Cheng, Y., Briarava, M., Lai, M., Wang, X., Tu, B., Cheng, N., Gong, J., Yuan, Y., Pilati, P., & Mocellin, S. (2017, Sep 12). Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *Cochrane Database Syst Rev*, 9, Cd012257. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012257.pub2>
- Chin, V., Nagrial, A., Sjoquist, K., O'Connor, C. A., Chantrill, L., Biankin, A. V., Scholten, R. J., & Yip, D. (2018, Mar 20). Chemotherapy and

- radiotherapy for advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 3(3), Cd011044. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011044.pub2>
- Conroy, T., Hammel, P., Hebbar, M., Abdelghani, M. B., Wei, A. C.-c., Raoul, J.-L., Chone, L., Francois, E., Artru, P., Biagi, J. J., Lecomte, T., Assenat, E., Faroux, R., Ychou, M., Volet, J., Sauvanet, A., Jouffroy-Zeller, C., RAT, P., Castan, F., & Bachet, J.-B. (2018). Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *Journal of Clinical Oncology*, 36(18_suppl), LBA4001-LBA4001. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA4001
- Couch, F. J., Johnson, M. R., Rabe, K. G., Brune, K., de Andrade, M., Goggins, M., Rothenmund, H., Gallinger, S., Klein, A., Petersen, G. M., & Hruban, R. H. (2007, Feb). The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(2), 342-346. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-06-0783>
- Demir, I. E., Jager, C., Schlitter, A. M., Konukiewitz, B., Stecher, L., Schorn, S., Tieftrunk, E., Scheufele, F., Calavrezos, L., Schirren, R., Esposito, I., Weichert, W., Friess, H., & Ceyhan, G. O. (2018, Dec). R0 Versus R1 Resection Matters after Pancreaticoduodenectomy, and Less after Distal or Total Pancreatectomy for Pancreatic Cancer. *Ann Surg*, 268(6), 1058-1068. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000002345>
- Distler, M., Pilarsky, E., Kersting, S., & Grützmann, R. (2013). Preoperative CEA and CA 19-9 are prognostic markers for survival after curative resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas - a retrospective tumor marker prognostic study. *Int J Surg*, 11(10), 1067-1072. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2013.10.005>
- Dobosz, L., Kaczor, M., & Stefaniak, T. J. (2016, Oct). Pain in pancreatic cancer: review of medical and surgical remedies. *ANZ J Surg*, 86(10), 756-761. <https://doi.org/10.1111/ans.13609>
- Ducreux, M., Cuhna, A. S., Caramella, C., Hollebecque, A., Burtin, P., Goéré, D., Seufferlein, T., Haustermans, K., Van Laethem, J. L., Conroy, T., & Arnold, D. (2015, Sep). Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 26 Suppl 5, v56-68. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv295>
- Fogel, E. L., Shahda, S., Sandrasegaran, K., DeWitt, J., Easler, J. J., Agarwal, D. M., Eagleson, M., Zyromski, N. J., House, M. G., Ellsworth, S., El Hajj, I., O'Neil, B. H., Nakeeb, A., & Sherman, S. (2017, Apr). A Multidisciplinary Approach to Pancreas Cancer in 2016: A Review. *Am J Gastroenterol*, 112(4), 537-554. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.610>

- Gapstur, S. M., Jacobs, E. J., Deka, A., McCullough, M. L., Patel, A. V., & Thun, M. J. (2011, Mar 14). Association of alcohol intake with pancreatic cancer mortality in never smokers. *Arch Intern Med*, *171*(5), 444-451. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.536>
- Gasparini, G., Pellegatta, M., Crippa, S., Lena, M. S., Belfiori, G., Doglioni, C., Taveggia, C., & Falconi, M. (2019, Jun 26). Nerves and Pancreatic Cancer: New Insights into a Dangerous Relationship. *Cancers (Basel)*, *11*(7). <https://doi.org/10.3390/cancers11070893>
- Giovinazzo, F., Turri, G., Katz, M. H., Heaton, N., & Ahmed, I. (2016, Feb). Meta-analysis of benefits of portal-superior mesenteric vein resection in pancreatic resection for ductal adenocarcinoma. *Br J Surg*, *103*(3), 179-191. <https://doi.org/10.1002/bjs.9969>
- Guillen-Ponce, C., Blazquez, J., Gonzalez, I., de-Madaria, E., Montans, J., & Carrato, A. (2017, Jun 13). Diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Transl Oncol*. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1681-7>
- Guo, Y., Liu, W., & Wu, J. (2016, Dec). Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer risk: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther*, *12*(Supplement), C229-c232. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.200744>
- Hart, P. A., Kamada, P., Rabe, K. G., Srinivasan, S., Basu, A., Aggarwal, G., & Chari, S. T. (2011, Jul). Weight loss precedes cancer-specific symptoms in pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Pancreas*, *40*(5), 768-772. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318220816a>
- Hartwig, W., Gluth, A., Hinz, U., Koliogiannis, D., Strobel, O., Hackert, T., Werner, J., & Büchler, M. W. (2016, Nov). Outcomes after extended pancreatectomy in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg*, *103*(12), 1683-1694. <https://doi.org/10.1002/bjs.10221>
- Healy, G. M., Redmond, C. E., Murphy, S., Fleming, H., Haughey, A., Kavanagh, R., Swan, N., Conlon, K. C., Malone, D. E., & Ryan, E. R. (2018, Mar). Preoperative CT in patients with surgically resectable pancreatic adenocarcinoma: does the time interval between CT and surgery affect survival? *Abdom Radiol (NY)*, *43*(3), 620-628. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1254-9>
- Hough, T. J., Raptopoulos, V., Siewert, B., & Matthews, J. B. (1999, Dec). Teardrop superior mesenteric vein: CT sign for unresectable carcinoma of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol*, *173*(6), 1509-1512. <https://doi.org/10.2214/ajr.173.6.10584793>
- Huttner, F. J., Fitzmaurice, C., Schwarzer, G., Seiler, C. M., Antes, G., Buchler, M. W., & Diener, M. K. (2016, Feb 16). Pylorus-preserving

- pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2, Cd006053. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006053.pub6>
- Huxley, R., Ansary-Moghaddam, A., Berrington de González, A., Barzi, F., & Woodward, M. (2005, Jun 6). Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*, 92(11), 2076-2083. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602619>
- Iodice, S., Gandini, S., Maisonneuve, P., & Lowenfels, A. B. (2008, Jul). Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*, 393(4), 535-545. <https://doi.org/10.1007/s00423-007-0266-2>
- Jang, J. Y., Han, Y., Lee, H., Kim, S. W., Kwon, W., Lee, K. H., Oh, D. Y., Chie, E. K., Lee, J. M., Heo, J. S., Park, J. O., Lim, D. H., Kim, S. H., Park, S. J., Lee, W. J., Koh, Y. H., Park, J. S., Yoon, D. S., Lee, I. J., & Choi, S. H. (2018, Aug). Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. *Ann Surg*, 268(2), 215-222. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000002705>
- Jari, I., Ursaru, M., Naum, A. G., Gheorghe, L., Manea, P., & Negru, D. (2016, Apr-Jun). PANCREATIC CANCER CT IMAGING: COMPARISON WITH SURGERY. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 120(2), 371-375.
- Jin, L., Shi, N., Ruan, S., Hou, B., Zou, Y., Zou, X., Jin, H., & Jian, Z. (2020, Apr 9). The role of intraoperative radiation therapy in resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol*, 15(1), 76. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01511-9>
- Kaissis, G., & Braren, R. (2019). Pancreatic cancer detection and characterization-state of the art cross-sectional imaging and imaging data analysis. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 4, 35. <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.05.04>
- Kaissis, G., Ziegelmayr, S., Lohofer, F., Algul, H., Eiber, M., Weichert, W., Schmid, R., Friess, H., Rummeny, E., Ankerst, D., Siveke, J., & Braren, R. (2019, Oct 17). A machine learning model for the prediction of survival and tumor subtype in pancreatic ductal adenocarcinoma from preoperative diffusion-weighted imaging. *Eur Radiol Exp*, 3(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s41747-019-0119-0>
- Kaissis, G. A., Lohöfer, F. K., Ziegelmayr, S., Danner, J., Jäger, C., Schirren, R., Ankerst, D., Ceyhan, G. O., Friess, H., Rummeny, E. J., Weichert, W., & Braren, R. F. (2019). Borderline-resectable pancreatic adenocarcinoma: Contour irregularity of the venous confluence in pre-

- operative computed tomography predicts histopathological infiltration. *PLoS One*, 14(1), e0208717. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208717>
- Karnofsky, D. A., Abelmann, W. H., Craver, L. F., & Burchenal, J. H. (1948). The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*, 1(4), 634-656. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(194811\)1:4<634::Aid-cncr2820010410>3.0.Co;2-l](https://doi.org/10.1002/1097-0142(194811)1:4<634::Aid-cncr2820010410>3.0.Co;2-l)
- Kastrinos, F., Mukherjee, B., Tayob, N., Wang, F., Sparr, J., Raymond, V. M., Bandipalliam, P., Stoffel, E. M., Gruber, S. B., & Syngal, S. (2009, Oct 28). Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *Jama*, 302(16), 1790-1795. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1529>
- Kim, J. E., Lee, K. T., Lee, J. K., Paik, S. W., Rhee, J. C., & Choi, K. W. (2004, Feb). Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol*, 19(2), 182-186. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2004.03219.x>
- Kim, M., Kang, T. W., Cha, D. I., Kim, Y. K., Kim, S. H., Jang, K. T., Han, I. W., & Sohn, I. (2018, Jun). Prediction and clinical implications of portal vein/superior mesenteric vein invasion in patients with resected pancreatic head cancer: the significance of preoperative CT parameters. *Clin Radiol*, 73(6), 564-573. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.01.016>
- Kim, S. K., Wu, C. C., & Horowitz, D. P. (2016, Jun). Stereotactic body radiotherapy for the pancreas: a critical review for the medical oncologist. *J Gastrointest Oncol*, 7(3), 479-486. <https://doi.org/10.21037/jgo.2015.10.01>
- Klaiber, U., Leonhardt, C. S., Strobel, O., Tjaden, C., Hackert, T., & Neoptolemos, J. P. (2018, Dec). Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg*, 403(8), 917-932. <https://doi.org/10.1007/s00423-018-1724-8>
- Klöppel, G. (2015). Histologische Klassifikation der Pankreastumoren. In H. Lehnert, S. M. Schellong, J. Mössner, C. C. Sieber, W. Swoboda, A. Neubauer, B. Kemkes-Matthes, M. P. Manns, J. Rupp, G. Hasenfuß, J. Floege, M. Hallek, T. Welte, M. Lerch, E. Märker-Hermann, & L. S. Weilemann (Eds.), *SpringerReference Innere Medizin: herausgegeben von Hendrik Lehnert* (pp. 1-6). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54676-1_120-1
- Krempien, R., & Roeder, F. (2017). Intraoperative radiation therapy (IORT) in pancreatic cancer. *Radiat Oncol*, 12(1), 8-8. <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0753-0>

- Lee, E. S., & Lee, J. M. (2014, Jun 28). Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review. *World J Gastroenterol*, *20*(24), 7864-7877. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i24.7864>
- Liu, H., Chen, Y. T., Wang, R., & Chen, X. Z. (2017, Aug). Helicobacter pylori infection, atrophic gastritis, and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Medicine (Baltimore)*, *96*(33), e7811. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000007811>
- Loyer, E. M., David, C. L., Dubrow, R. A., Evans, D. B., & Charnsangavej, C. (1996, May-Jun). Vascular involvement in pancreatic adenocarcinoma: reassessment by thin-section CT. *Abdom Imaging*, *21*(3), 202-206. <https://doi.org/10.1007/s002619900046>
- Lu, D. S., Reber, H. A., Krasny, R. M., Kadell, B. M., & Sayre, J. (1997, Jun). Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. *AJR Am J Roentgenol*, *168*(6), 1439-1443. <https://doi.org/10.2214/ajr.168.6.9168704>
- Lucenteforte, E., La Vecchia, C., Silverman, D., Petersen, G. M., Bracci, P. M., Ji, B. T., Bosetti, C., Li, D., Gallinger, S., Miller, A. B., Bueno-de-Mesquita, H. B., Talamini, R., Polesel, J., Ghadirian, P., Baghurst, P. A., Zatonski, W., Fontham, E., Bamlet, W. R., Holly, E. A., Gao, Y. T., Negri, E., Hassan, M., Cotterchio, M., Su, J., Maisonneuve, P., Boffetta, P., & Duell, E. J. (2012, Feb). Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol*, *23*(2), 374-382. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr120>
- Maccioni, F., Martinelli, M., Al Ansari, N., Kagarmanova, A., De Marco, V., Zippi, M., & Marini, M. (2010, Aug). Magnetic resonance cholangiography: past, present and future: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, *14*(8), 721-725.
- Mai, C., & Lutz, M. P. (2015). Pankreaskarzinom: Klinik, Labordiagnostik und bildgebende Diagnostik. In H. Lehnert, S. M. Schellong, J. Mössner, C. C. Sieber, W. Swoboda, A. Neubauer, B. Kemkes-Matthes, M. P. Manns, J. Rupp, G. Hasenfuß, J. Floege, M. Hallek, T. Welte, M. Lerch, E. Märker-Hermann, & L. S. Weilemann (Eds.), *DGIM Innere Medizin: herausgegeben von Hendrik Lehnert* (pp. 1-7). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54676-1_123-1
- Maisonneuve, P., & Lowenfels, A. B. (2015, Feb). Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol*, *44*(1), 186-198. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu240>
- Manak, E., Merkel, S., Klein, P., Papadopoulos, T., Bautz, W. A., & Baum, U. (2009, Jan-Feb). Resectability of pancreatic adenocarcinoma:

- assessment using multidetector-row computed tomography with multiplanar reformations. *Abdom Imaging*, 34(1), 75-80.
<https://doi.org/10.1007/s00261-007-9285-2>
- McGuigan, A., Kelly, P., Turkington, R. C., Jones, C., Coleman, H. G., & McCain, R. S. (2018, Nov 21). Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*, 24(43), 4846-4861.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>
- Michalski, C. W., Kong, B., Jager, C., Kloe, S., Beier, B., Braren, R., Esposito, I., Erkan, M., Friess, H., & Kleeff, J. (2015, Aug 22). Outcomes of resections for pancreatic adenocarcinoma with suspected venous involvement: a single center experience. *BMC Surg*, 15, 100.
<https://doi.org/10.1186/s12893-015-0086-1>
- Michelakos, T., Pergolini, I., Castillo, C. F., Honselmann, K. C., Cai, L., Deshpande, V., Wo, J. Y., Ryan, D. P., Allen, J. N., Blaszkowsky, L. S., Clark, J. W., Murphy, J. E., Nipp, R. D., Parikh, A., Qadan, M., Warshaw, A. L., Hong, T. S., Lillemoe, K. D., & Ferrone, C. R. (2019, Apr). Predictors of Resectability and Survival in Patients With Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer who Underwent Neoadjuvant Treatment With FOLFIRINOX. *Ann Surg*, 269(4), 733-740.
<https://doi.org/10.1097/sla.0000000000002600>
- Michels, G., & Schneider, L. (2010). Pankreaskarzinom. In *Klinik Manual Innere Medizin* (pp. 400 - 4002). Springer Publishing. <https://doi.org/https://doi-org.eaccess.ub.tum.de/10.1007/978-3-540-89110-9>
- Mierke, F., Hempel, S., Distler, M., Aust, D. E., Saeger, H. D., Weitz, J., & Welsch, T. (2016, Dec). Impact of Portal Vein Involvement from Pancreatic Cancer on Metastatic Pattern After Surgical Resection. *Ann Surg Oncol*, 23(Suppl 5), 730-736. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5515-6>
- Morgan, D. E., Waggoner, C. N., Canon, C. L., Lockhart, M. E., Fineberg, N. S., Posey, J. A., 3rd, & Vickers, S. M. (2010, Mar). Resectability of pancreatic adenocarcinoma in patients with locally advanced disease downstaged by preoperative therapy: a challenge for MDCT. *AJR Am J Roentgenol*, 194(3), 615-622. <https://doi.org/10.2214/ajr.08.1022>
- Motoi, F., Kosuge, T., Ueno, H., Yamaue, H., Satoi, S., Sho, M., Honda, G., Matsumoto, I., Wada, K., Furuse, J., Matsuyama, Y., & Unno, M. (2019, Feb 1). Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). *Jpn J Clin Oncol*, 49(2), 190-194.
<https://doi.org/10.1093/jjco/hyy190>

- Mujica, V. R., Barkin, J. S., Go, V. L. W., & Participants, S. G. (2000). Acute Pancreatitis Secondary to Pancreatic Carcinoma. *Pancreas*, 21(4), 329-332.
https://journals.lww.com/pancreasjournal/Fulltext/2000/11000/Acute_Pancreatitis_Secondary_to_Pancreatic.1.aspx
- Murphy, J. E., Wo, J. Y., Ryan, D. P., Jiang, W., Yeap, B. Y., Drapek, L. C., Blaszkowsky, L. S., Kwak, E. L., Allen, J. N., Clark, J. W., Faris, J. E., Zhu, A. X., Goyal, L., Lillemoe, K. D., DeLaney, T. F., Fernandez-Del Castillo, C., Ferrone, C. R., & Hong, T. S. (2018, Jul 1). Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 4(7), 963-969.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0329>
- Murphy, K. M., Brune, K. A., Griffin, C., Sollenberger, J. E., Petersen, G. M., Bansal, R., Hruban, R. H., & Kern, S. E. (2002, Jul 1). Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res*, 62(13), 3789-3793.
- Nagtegaal, I. D., Odze, R. D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., Washington, K. M., Carneiro, F., & Cree, I. A. (2020, Jan). The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, 76(2), 182-188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- Nakao, A., Kanzaki, A., Fujii, T., Kodera, Y., Yamada, S., Sugimoto, H., Nomoto, S., Nakamura, S., Morita, S., & Takeda, S. (2012, Jan). Correlation between radiographic classification and pathological grade of portal vein wall invasion in pancreatic head cancer. *Ann Surg*, 255(1), 103-108. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318237872e>
- Neoptolemos, J. P., Dunn, J. A., Stocken, D. D., Almond, J., Link, K., Beger, H., Bassi, C., Falconi, M., Pederzoli, P., Dervenis, C., Fernandez-Cruz, L., Lacaine, F., Pap, A., Spooner, D., Kerr, D. J., Friess, H., & Büchler, M. W. (2001, Nov 10). Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 358(9293), 1576-1585. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)06651-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06651-x)
- Neoptolemos, J. P., Palmer, D. H., Ghaneh, P., Psarelli, E. E., Valle, J. W., Halloran, C. M., Faluyi, O., O'Reilly, D. A., Cunningham, D., Wadsley, J., Darby, S., Meyer, T., Gillmore, R., Anthoney, A., Lind, P., Glimelius, B., Falk, S., Izbicki, J. R., Middleton, G. W., Cummins, S., Ross, P. J., Wasan, H., McDonald, A., Crosby, T., Ma, Y. T., Patel, K., Sherriff, D., Soomal, R., Borg, D., Sothi, S., Hammel, P., Hackert, T., Jackson, R., & Buchler, M. W. (2017, Mar 11). Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised,

- phase 3 trial. *Lancet*, 389(10073), 1011-1024.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32409-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32409-6)
- Ngamruengphong, S., & Canto, M. I. (2016, Dec). Screening for Pancreatic Cancer. *Surg Clin North Am*, 96(6), 1223-1233.
<https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.07.016>
- Nitsche, U., Wenzel, P., Siveke, J. T., Braren, R., Holzapfel, K., Schlitter, A. M., Stoss, C., Kong, B., Esposito, I., Erkan, M., Michalski, C. W., Friess, H., & Kleeff, J. (2015, Dec). Resectability After First-Line FOLFIRINOX in Initially Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Single-Center Experience. *Ann Surg Oncol*, 22 Suppl 3, S1212-1220.
<https://doi.org/10.1245/s10434-015-4851-2>
- Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., & Carbone, P. P. (1982, Dec). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5(6), 649-655.
- Palmquist, C., Dehlendorff, C., Calatayud, D., Hansen, C. P., Hasselby, J. P., & Johansen, J. S. (2020, Jan). Prediction of Unresectability and Prognosis in Patients Undergoing Surgery on Suspicion of Pancreatic Cancer Using Carbohydrate Antigen 19-9, Interleukin 6, and YKL-40. *Pancreas*, 49(1), 53-61. <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000001466>
- Peng, L., Bu, Z., Ye, X., Zhou, Y., & Zhao, Q. (2017, Sep). Incidence and risk of peripheral neuropathy with nab-paclitaxel in patients with cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 26(5).
<https://doi.org/10.1111/ecc.12407>
- Rahib, L., Smith, B. D., Aizenberg, R., Rosenzweig, A. B., Fleshman, J. M., & Matrisian, L. M. (2014, Jun 1). Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*, 74(11), 2913-2921.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-14-0155>
- Raimondi, S., Lowenfels, A. B., Morselli-Labate, A. M., Maisonneuve, P., & Pezzilli, R. (2010, Jun). Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 24(3), 349-358. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.02.007>
- Ravikumar, R., Sabin, C., Abu Hilal, M., Al-Hilli, A., Aroori, S., Bond-Smith, G., Bramhall, S., Coldham, C., Hammond, J., Hutchins, R., Imber, C., Preziosi, G., Saleh, A., Silva, M., Simpson, J., Spoletini, G., Stell, D., Terrace, J., White, S., Wigmore, S., & Fusai, G. (2017, Oct). Impact of portal vein infiltration and type of venous reconstruction in surgery for borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg*, 104(11), 1539-1548.
<https://doi.org/10.1002/bjs.10580>

- Robert-Koch-Institut. (2019) *Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Krebs in Deutschland 2015/2016*
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.25646/5977.2>
- Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion AWMF Registernummer: 032-010OL, (2013).
<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
- Samokhvalov, A. V., Rehm, J., & Roerecke, M. (2015, Dec). Alcohol Consumption as a Risk Factor for Acute and Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and a Series of Meta-analyses. *EBioMedicine*, 2(12), 1996-2002. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.11.023>
- Sanjeevi, S., Ivanics, T., Lundell, L., Kartalis, N., Andren-Sandberg, A., Blomberg, J., Del Chiaro, M., & Ansorge, C. (2016, Feb). Impact of delay between imaging and treatment in patients with potentially curable pancreatic cancer. *Br J Surg*, 103(3), 267-275.
<https://doi.org/10.1002/bjs.10046>
- Santucci, N., Facy, O., Ortega-Deballon, P., Lequeu, J. B., Rat, P., & Rat, P. (2018, Sep). CA 19-9 predicts resectability of pancreatic cancer even in jaundiced patients. *Pancreatology*, 18(6), 666-670.
<https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.07.001>
- Scheufele, F., & Friess, H. (2020, Jan 21). [Neoadjuvant treatment of primarily resectable and borderline resectable pancreatic cancer]. *Chirurg*.
<https://doi.org/10.1007/s00104-019-01093-7> (Neoadjuvante Therapie beim primär resektablen und Borderline-resektablen Pankreaskarzinom.)
- Schorn, S., Demir, I. E., Haller, B., Scheufele, F., Reyes, C. M., Tieftrunk, E., Sargut, M., Goess, R., Friess, H., & Ceyhan, G. O. (2017, Mar). The influence of neural invasion on survival and tumor recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma - A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*, 26(1), 105-115.
<https://doi.org/10.1016/j.suronc.2017.01.007>
- Schorn, S., Demir, I. E., Reyes, C. M., Saricaoglu, C., Samm, N., Schirren, R., Tieftrunk, E., Hartmann, D., Friess, H., & Ceyhan, G. O. (2017, Apr). The impact of neoadjuvant therapy on the histopathological features of pancreatic ductal adenocarcinoma - A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 55, 96-106.
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.03.003>
- Seufferlein, T., Bachet, J. B., Van Cutsem, E., & Rougier, P. (2012, Oct). Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 23 Suppl 7, vii33-40.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mds224>

- Shaib, W. L., Ip, A., Cardona, K., Alese, O. B., Maithel, S. K., Kooby, D., Landry, J., & El-Rayes, B. F. (2016, Feb). Contemporary Management of Borderline Resectable and Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer. *Oncologist*, *21*(2), 178-187.
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0316>
- Sherman, W. H., Hecht, E., Leung, D., & Chu, K. (2018, Jan). Predictors of Response and Survival in Locally Advanced Adenocarcinoma of the Pancreas Following Neoadjuvant GTX with or Without Radiation Therapy. *Oncologist*, *23*(1), 4-e10.
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0208>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, *70*(1), 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- Stoffel, E. M., & Kastrinos, F. (2014, Jul). Familial colorectal cancer, beyond Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*, *12*(7), 1059-1068.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.08.015>
- Swords, D. S., Mone, M. C., Zhang, C., Presson, A. P., Mulvihill, S. J., & Scaife, C. L. (2015, Oct). Initial Misdiagnosis of Proximal Pancreatic Adenocarcinoma Is Associated with Delay in Diagnosis and Advanced Stage at Presentation. *J Gastrointest Surg*, *19*(10), 1813-1821.
<https://doi.org/10.1007/s11605-015-2923-z>
- Takagi, C., Kikuchi, Y., Shirakawa, H., Hoshimoto, S., Tomikawa, M., Ozawa, I., Hishinuma, S., & Ogata, Y. (2019, Jun). Predictive Factors for Elevated Postoperative Carbohydrate Antigen 19-9 Levels in Patients With Resected Pancreatic Cancer. *Anticancer Res*, *39*(6), 3177-3183.
<https://doi.org/10.21873/anticancer.13455>
- Tempero, M., Malafa, M., Al-Hawary, M. M., Asbun, H. J., Bain, A., Behrman, S., Benson, A., Binder, E., Cardin, D., Cha, C., Chiorean, G., Chung, V., Czito, B., Dillhoff, M., Dotan, E., Ferrone, C., Hardacre, J., & Hawkins, W. (2017). *NCCN Guidelines: Pancreatic Adenocarcinoma Version 2.2017*. Retrieved 26.11 from <http://www.jnccn.org/content/15/8/1028.full.pdf+html>
- Tienhoven, G. V., Versteijne, E., Suker, M., Groothuis, K. B. C., Busch, O. R., Bonsing, B. A., Hingh, I. H. J. T. d., Festen, S., Patijn, G. A., Vos-Geelen, J. d., Zwinderman, A. H., Punt, C. J. A., Eijck, C. H. J. v., & Group, a. a. o. i. o. t. i. p. i. t. t. o. b. o. t. D. P. C. (2018). Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, *36*(18_suppl), LBA4002-LBA4002.
https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA4002

- Tjaden, C., Hackert, T., & Büchler, M. W. (2015). Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms. In H. Lehnert, S. M. Schellong, J. Mössner, C. C. Sieber, W. Swoboda, A. Neubauer, B. Kemkes-Matthes, M. P. Manns, J. Rupp, G. Hasenfuß, J. Floege, M. Hallek, T. Welte, M. Lerch, E. Märker-Hermann, & L. S. Weilemann (Eds.), *DGIM Innere Medizin: herausgegeben von Hendrik Lehnert* (pp. 1-9). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54676-1_553-1
- Toft, J., Hadden, W. J., Laurence, J. M., Lam, V., Yuen, L., Janssen, A., & Pleass, H. (2017, Jul). Imaging modalities in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy. *Eur J Radiol*, *92*, 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.04.009>
- Toomey, P., Hernandez, J., Morton, C., Duce, L., Farrior, T., Villadolid, D., Ross, S., & Rosemurgy, A. (2009, Sep). Resection of portovenous structures to obtain microscopically negative margins during pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma is worthwhile. *Am Surg*, *75*(9), 804-809; discussion 809-810. <https://doi.org/https://doi.org/10.1177/000313480907500911>
- Tran Cao, H. S., Balachandran, A., Wang, H., Nogueras-Gonzalez, G. M., Bailey, C. E., Lee, J. E., Pisters, P. W., Evans, D. B., Varadhachary, G., Crane, C. H., Aloia, T. A., Vauthey, J. N., Fleming, J. B., & Katz, M. H. (2014, Feb). Radiographic tumor-vein interface as a predictor of intraoperative, pathologic, and oncologic outcomes in resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*, *18*(2), 269-278; discussion 278. <https://doi.org/10.1007/s11605-013-2374-3>
- Trikudanathan, G., Philip, A., Dasanu, C. A., & Baker, W. L. (2011, Jan 5). Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer. A cumulative meta-analysis. *Jop*, *12*(1), 26-31.
- Tummers, W. S., Groen, J. V., Sibinga Mulder, B. G., Farina-Sarasqueta, A., Morreau, J., Putter, H., van de Velde, C. J., Vahrmeijer, A. L., Bonsing, B. A., Mieog, J. S., & Swijnenburg, R. J. (2019, Jul). Impact of resection margin status on recurrence and survival in pancreatic cancer surgery. *Br J Surg*, *106*(8), 1055-1065. <https://doi.org/10.1002/bjs.11115>
- van Lier, M. G., Wagner, A., Mathus-Vliegen, E. M., Kuipers, E. J., Steyerberg, E. W., & van Leerdam, M. E. (2010, Jun). High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*, *105*(6), 1258-1264; author reply 1265. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.725>
- Verbeke, C. S., Knapp, J., & Gladhaug, I. P. (2011, Dec). Tumour growth is more dispersed in pancreatic head cancers than in rectal cancer: implications for resection margin assessment. *Histopathology*, *59*(6), 1111-1121. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04056.x>

- von Ahrens, D., Bhagat, T. D., Nagrath, D., Maitra, A., & Verma, A. (2017). The role of stromal cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer. *J Hematol Oncol*, *10*(1), 76. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0448-5>
- Wagner, M., Antunes, C., Pietrasz, D., Cassinotto, C., Zappa, M., Sa Cunha, A., Lucidarme, O., & Bachet, J. B. (2017, Jul). CT evaluation after neoadjuvant FOLFIRINOX chemotherapy for borderline and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol*, *27*(7), 3104-3116. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4632-8>
- Wolfe, A. R., Prabhakar, D., Yildiz, V. O., Cloyd, J. M., Dillhoff, M., Abushahin, L., Alexandra Diaz, D., Miller, E. D., Chen, W., Frankel, W. L., Noonan, A., & Williams, T. M. (2020, Jul). Neoadjuvant-modified FOLFIRINOX vs nab-paclitaxel plus gemcitabine for borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer patients who achieved surgical resection. *Cancer Med*, *9*(13), 4711-4723. <https://doi.org/10.1002/cam4.3075>
- Yamamura, K., Nakao, A., Fujii, T., Yamada, S., Sugimoto, H., Kasuya, H., Nomoto, S., Kodera, Y., Nakamura, S., Morita, S., & Takeda, S. (2012, Jul). Clinicopathologic study of intrapancreatic cancer spread in carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Pancreas*, *41*(5), 753-758. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31823b12a4>
- Yekebas, E. F., Bogoevski, D., Cataldegirmen, G., Kunze, C., Marx, A., Vashist, Y. K., Schurr, P. G., Liebl, L., Thieltges, S., Gawad, K. A., Schneider, C., & Izbicki, J. R. (2008, Feb). En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg*, *247*(2), 300-309. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815aab22>
- Zaky, A. M., Wolfgang, C. L., Weiss, M. J., Javed, A. A., Fishman, E. K., & Zaheer, A. (2017, Jan-Feb). Tumor-Vessel Relationships in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma at Multidetector CT: Different Classification Systems and Their Influence on Treatment Planning. *Radiographics*, *37*(1), 93-112. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160054>
- Zhang, L., Sanagapalli, S., & Stoita, A. (2018, May 21). Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*, *24*(19), 2047-2060. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i19.2047>
- Zhen, D. B., Rabe, K. G., Gallinger, S., Syngal, S., Schwartz, A. G., Goggins, M. G., Hruban, R. H., Cote, M. L., McWilliams, R. R., Roberts, N. J., Cannon-Albright, L. A., Li, D., Moyes, K., Wenstrup, R. J., Hartman, A. R., Seminara, D., Klein, A. P., & Petersen, G. M. (2015, Jul). BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: a PACGENE study. *Genet Med*, *17*(7), 569-577. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.153>

Zins, M., Matos, C., & Cassinotto, C. (2018, May). Pancreatic Adenocarcinoma Staging in the Era of Preoperative Chemotherapy and Radiation Therapy. *Radiology*, 287(2), 374-390.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2018171670>

8 Anhang

8.1 Histologische Klassifikation des PCAs

Grading	Histopathologische Beurteilung
G1	Gut differenziertes malignes Gewebe
G2	Mäßig differenziertes malignes Gewebe
G3	Schlecht differenziertes malignes Gewebe
G4	Entdifferenziertes malignes Gewebe
G9	Grad der Differenzierung nicht beurteilbar

Tabelle 7: G – Klassifikation des PCAs (Brierley et al., 2017)

9 Verbindlichkeiten

Ich, Julia Danner, bestätige, dass keine Verbindlichkeiten, finanzielle Interessen oder sonstige Interessenskonflikte vorliegen.

Die vorliegende Arbeit wurde im Januar 2019 unter dem Titel „Borderline – resectable pancreatic adenocarcinoma: Contour irregularity of the venous confluence in pre – operative computer tomography predicts histopathological infiltration“ im Magazin „PLOS ONE“ publiziert.

Die retrospektive Analyse dieser klinischen Studie wurde durch die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München; 180/17S genehmigt.

10 Danksagung

Allen voran möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Rickmer Braren für die Möglichkeit in seiner Arbeitsgruppe meine Doktorarbeit anfertigen zu dürfen, bedanken.

Darüber hinaus gilt mein besonderer Dank meinem Betreuer Dr. med. Georgios Kaissis, welcher mich in die radiologische Bildgebung eingeführt und mich gelehrt hat, mit Problemen und Rückschlägen bei wissenschaftlichen Arbeiten umzugehen. Darüber hinaus möchte ich an dieser Stelle meine Bewunderung für seinen intensiven Einsatz in der Forschung und für seine Doktoranden aussprechen.

Der gesamten Arbeitsgruppe PD Dr. med. Braren möchte ich für die angenehme und hilfsbereite Arbeitsatmosphäre danken.

Diese Gelegenheit möchte ich nutzen, um Herrn Carsten Jäger zu danken, welcher uns bei der Erstellung des Rohdatensatzes eine große Hilfe war.

Der viszeralchirurgischen Abteilung des Rdl und insbesondere Prof. Dr. Friess möchte ich für die Unterstützung und enge Zusammenarbeit danken.

Außerdem danke ich dem Institut für Pathologie des Klinikums Rdl, Frau Dr. Katja Steiger und Herrn Prof. Dr. Weichert für die Unterstützung.

Für die Durchsicht dieser Arbeit danke ich Dr. E. Biesinger.

Ganz besonders danke ich natürlich meinen Eltern. Durch sie wurde das Medizinstudium sowie die Durchführung dieser Dissertation erst möglich.