

# Einfluss von malignen Tumoren und Tumortherapien auf das Wachstum viszeraler und aortaler Aneurysmen

Kathrin Kobus

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen  
Universität München zur Erlangung einer  
Doktorin der Medizin (Dr. med.)  
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Susanne Kossatz

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Albert F. J. Busch
2. Prof. Dr. Stefanie Klug

Die Dissertation wurde am 31.01.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 30.09.2023 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>4</b>
<b>2. Zusammenfassung</b>	<b>6</b>
<b>3. Einleitung – Zunehmende Multimorbidität in unserer Gesellschaft</b>	<b>8</b>
<b>4. Grundlagen</b>	<b>9</b>
4.1 Aneurysma .....	9
4.1.1 Definition eines Aneurysmas.....	9
4.1.2 Definition der einzelnen Gefäßabschnitte .....	9
4.1.3 Risikofaktoren .....	10
4.1.4 Pathogenese .....	11
4.1.5 Epidemiologie.....	12
4.1.6 Symptome .....	12
4.1.7 Diagnostik .....	13
4.1.8 Natürliches Wachstumsverhalten.....	13
4.1.9 Therapie .....	14
4.2 Tumor .....	16
4.2.1 Risikofaktoren .....	16
4.2.2 Pathogenese .....	16
4.2.3 Epidemiologie.....	17
4.2.4 Diagnostik .....	17
4.2.5 Stadieneinteilung.....	18
4.2.6 Therapie .....	18
4.3 Koinzidenz von Aneurysma und Tumor.....	22
<b>5. Ziele der Arbeit</b>	<b>24</b>
<b>6. Patienten und Methoden</b>	<b>25</b>
6.1 Patientenidentifikation .....	25
6.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	28
6.3 Endpunkte .....	29
6.4 Aneurysmawachstum .....	30
6.5 Stufenweise Analyse .....	30
6.6 <i>All-comer</i> -Kohorte – viszeral .....	31
6.7 <i>All-comer</i> -Kohorte – aortoiliakal.....	32
6.8 Statistische Analysen .....	32
<b>7. Publikationen</b>	<b>33</b>
7.1 Viszeralarterien-Aneurysmen und Tumor bzw. Tumortherapie .....	34
7.2 Aorta-ascendens-Aneurysmen und Tumor bzw. Tumortherapie.....	36
7.3 Aortoiliakale Aneurysmen und Tumor bzw. Tumortherapie.....	38
7.4 Eigenleistung in den Publikationen.....	40

<b>8. Diskussion</b>	<b>42</b>
8.1 Aussagewert der Studiendaten .....	42
8.2 Wachstumsverhalten von Aneurysmen in Tumorpatienten .....	44
8.3 Komplikationen und Rupturrisiko von Aneurysmen in Tumorpatienten .....	45
8.4 Einfluss der Tumorerkrankung auf das Aneurysmawachstum .....	45
8.5 Einfluss von Strahlentherapie auf das Aneurysmawachstum.....	46
8.6 Einfluss von Chemo- und zielgerichteter Therapien auf das Aneurysmawachstum.....	46
8.6.1 Verteilung der verabreichten Substanzklassen .....	46
8.6.2 Aortoiliakale Aneurysmen .....	48
8.6.3 Viszeralarterien- und Aorta-ascendens-Aneurysmen .....	50
8.7 Limitationen .....	50
8.8 Ausblick .....	51
<b>9. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>53</b>
<b>10. Tabellenverzeichnis</b>	<b>54</b>
<b>11. Literaturverzeichnis</b>	<b>55</b>
<b>12. Danksagung</b>	<b>67</b>
<b>13. Originalpublikationen</b>	<b>68</b>
13.1 Viszeralarterien-Aneurysmen und Tumor bzw. Tumortherapie .....	68
13.2 Aorta-ascendens-Aneurysmen und Tumor bzw. Tumortherapie.....	78

# 1. Abkürzungsverzeichnis

A., Aa.	Arterie, Arterien
AAA	<i>abdominal aortic aneurysm</i> (dt. abdominelles Aortenaneurysma)
AscAA	<i>ascending aortic aneurysm</i> (dt. Aorta-ascendens-Aneurysma)
Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Centimeter
CT	Computertomografie
CTA	CT-Angiografie
DDD	<i>defined daily dose</i> (dt. Tagesdosis)
dt.	deutsch
EKG	Elektrokardiogramm
est.	erwarteter Einfluss
et al.	<i>et alii</i> (dt. und andere)
etc.	et cetera
ggf.	gegebenenfalls
GnRH	<i>gonadotropin-releasing-hormone</i>
Gy	Gray
HIFU	<i>high intensity focused ultrasound</i> (dt. hochintensive fokussierte Ultraschalltherapie)
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> (dt. internationale statistische Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IQR	<i>interquartile range</i> (dt. Interquartilsabstand)
IMiD	<i>immunomodulatory imide drug</i> (dt. immunmodulatorische Substanz)
Lu	Lutetium
MeV	Megaelektronenvolt
Mio.	Millionen
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomografie

n	Anzahl
o. g.	oben genannt
p	Signifikanzniveau < 0.05
PACS	<i>picture archiving and communication system</i> (dt. Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem)
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PSMA	Prostata-spezifisches-Membran-Antigen
S.	Seite
SAB	Subarachnoidalblutung
SD	<i>standard deviation</i> (dt. Standardabweichung)
Tab.	Tabelle
TNM	Facettenklassifikation aus T = Tumor, N = Lymphknoten, M = Metastasen
Tr.	Truncus
u. a.	unter anderem
UV	Ultraviolett
VAA	<i>visceral arterial aneurysm</i> (dt. Viszeralarterienaneurysma)
VEGF	<i>Vascular-endothelial-growth-factor</i> (dt. vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	<i>World Health Organization</i> (dt. Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	zum Beispiel
%	Prozent

## 2. Zusammenfassung

Die durchschnittliche Lebenserwartung nimmt in unserer Gesellschaft immer weiter zu.[1] Grund dieser Entwicklung sind unter anderem die verbesserten Behandlungsmethoden vieler Krankheiten.[2] Gleichzeitig steigt in der Folge bei vielen Patienten das simultane Vorhandensein mehrerer Erkrankungen, Multimorbidität genannt, immer weiter an und nimmt damit einen immer größeren Stellenwert in der medizinischen Versorgung ein.[3] So erhöht sich auch die Zahl an Patienten, die sowohl an einem Tumor als auch an einem arteriellen Aneurysma erkranken. In dieser Arbeit wird der Einfluss von Tumor und Tumorthapie auf das Wachstum von Aneurysmen der viszeralen Arterien und der Aorta untersucht. Dabei müssen verschiedene Aneurysmen und auch Tumore hinsichtlich ihrer Ätiologie, Pathogenese und Therapieempfehlung differenziert betrachtet werden.

In Übereinstimmung mit den gängigen Behandlungsrichtlinien zeigt sich für den Großteil unseres Studienkollektivs von Patienten mit koprävalenter Erkrankung von Tumor und Aneurysma (viszeral oder aortal) kein genereller Zusammenhang zwischen Tumorleiden bzw. Tumorthapie und dem Wachstumsverhalten des Aneurysmas. Die Bewertung individueller Risiken bei der Koinzidenz einzelner Tumorentitäten, Aneurysmaentitäten und Therapieformen wird durch das sehr heterogene und kleinteilige Studienkollektiv erschwert. Dennoch liefert eine detaillierte Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung des individuellen Aneurysmawachstums einige Hinweise auf mögliche Wechselwirkungen, welche im Folgenden ausgeführt werden.[4-6]

Für aortoiliakale Aneurysmen kann ein signifikant hemmender Einfluss von Strahlentherapie auf das Wachstum der Aneurysmen gezeigt werden. Außerdem führen Antimetaboliten in unserem Studienkollektiv zu einem signifikant vermehrten Wachstum abdomineller Aortenaneurysmen (AAA). Dieser Effekt bleibt auch nach Korrektur für den Startdurchmesser der Aneurysmen oder in Kombination mit weiteren Therapien erhalten. Ein tendenziell hemmender Einfluss auf das AAA-Wachstum zeigt sich für Topoisomerase-Hemmer, *vascular-endothelial-growth-factor*(VEGF)-Inhibitoren, *immunomodulatory imide drugs* (IMiDs) sowie Antiandrogene, bei allerdings kleiner individueller Patientenzahl. Auch in Kombination mehrerer Substanzen, wie sie in verschiedenen Therapieprotokollen verabreicht werden, weisen

die o. g. Substanzen gleichbleibende Tendenzen auf. Patienten mit Tumor und/ oder Tumortherapie wurden zudem mit einer Referenzgruppe von Patienten ohne Tumor oder Chemotherapie verglichen. Hierbei kann insgesamt kein verändertes Wachstum der Aneurysmen durch das Vorhandensein eines Tumors oder dessen Therapie nachgewiesen werden.[4] Demgegenüber kann für Aneurysmen der Aorta ascendens sowie viszerale Aneurysmen kein verändertes Wachstum aufgrund der Gabe verschiedener antitumoraler Substanzen oder des Vorhandenseins einer malignen Erkrankung nachgewiesen werden.[6] Weiterhin zeigen auch viszerale Aneurysmen bei Krebspatienten kein vermehrtes Wachstum im Vergleich zu einer Referenzgruppe von Patienten mit viszeralen Aneurysmen ohne gleichzeitiges Tumorleiden.[5]

Insgesamt zeigt die Arbeit, dass verschiedene Aneurysmaentitäten bezüglich ihres Wachstumsverhaltens und des Einflusses exogener Substanzen differenziert betrachtet werden müssen. Für viszerale und Aorta-ascendens-Aneurysmen von Tumor- und Chemotherapiepatienten ist vermutlich eine Behandlung ihres Aneurysmas wie bei Patienten ohne maligne Erkrankung und deren Therapie ausreichend.[5, 6] Bei aortoiliakalen Aneurysmen hingegen scheinen einzelne Substanzklassen wachstumsfördernde bzw. -hemmende Einflüsse auf das Aneurysma zu haben, weshalb hier bestimmte Patientengruppen ausführlicher gescreent werden sollten. Weitere Untersuchungen in vorzugsweise prospektiven Studien wären hierzu wünschenswert.[4]

### **3. Einleitung – Zunehmende Multimorbidität in unserer Gesellschaft**

Die Lebenserwartung ist in der westlichen Welt seit Jahren konstant ansteigend, sodass die Anzahl und der Anteil an alten Menschen – auch in der medizinischen Versorgung – zunehmen.[1] Grund für diese Entwicklung ist unter anderem, dass die verbesserten Behandlungsmöglichkeiten von chronischen Erkrankungen und deren Komplikationen das Überleben dieser Patienten deutlich steigern.[2] Dies hat jedoch auch zur Folge, dass die Multimorbidität, also das simultane Vorhandensein unterschiedlicher Erkrankungen in einzelnen Patienten, zunimmt.[3] Mehr als 70 % der Menschen über 70 Jahre in Deutschland leiden an zwei oder mehr chronischen Erkrankungen.[7] In dieser Hinsicht von Bedeutung ist, dass sich bestimmte Erkrankungen gegenseitig beeinflussen können bzw. die Behandlung einer chronischen Erkrankung eine Weitere nach sich ziehen kann. Solche komplexen Interaktionen zeigen sich beispielsweise auch zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Tumoren.[8, 9] Auf der einen Seite kann eine chronische Herzinsuffizienz das Risiko, an einem Tumor zu erkranken, erhöhen.[10, 11] Auf der anderen Seite kann aber auch eine Tumorbehandlung, z. B. mit Anthrazyklinen, eine Herzinsuffizienz verursachen.[12] Wichtig ist die Beachtung dieser Interaktionen insbesondere bei älteren Patienten, da die Multimorbidität in diesem Kollektiv als negativer Prognosemarker angesehen werden kann.[13] Aufgrund der zunehmenden Multimorbidität steigt somit auch die Koinzidenz bisher seltener Erkrankungen wie die von Aortenaneurysmen und verschiedenen Tumoren an, beides Erkrankungen des höheren Lebensalters.[14, 15] Daher stellt sich die Frage, inwieweit sich Aneurysmaerkrankungen und maligne Tumore bzw. deren Therapien beeinflussen können und ob dies diagnostische oder therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen sollte.



## 4. Grundlagen

### 4.1 Aneurysma

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind in Deutschland die häufigste Todesursache mit einem Anteil von 34 % aller Verstorbenen.[16] Zu dieser Gruppe an Erkrankungen gehören neben Bluthochdruck auch Herzinsuffizienz und Aneurysmen.

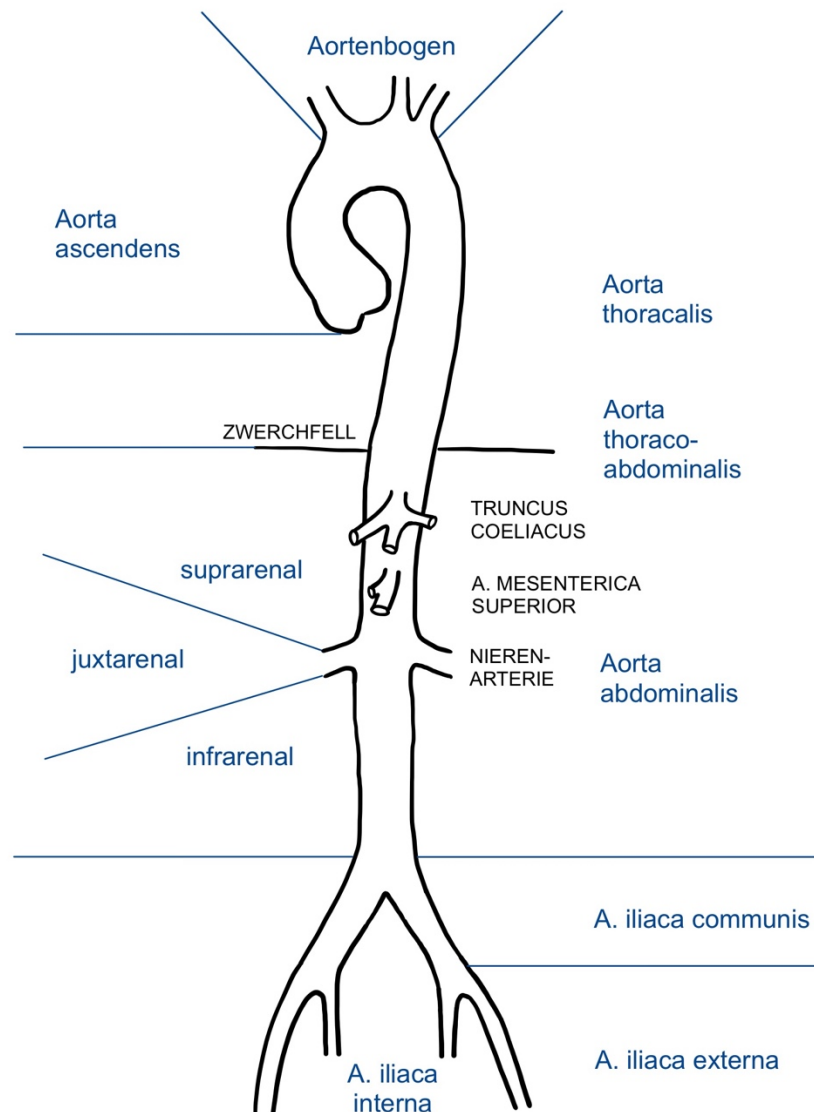
#### 4.1.1 Definition eines Aneurysmas

Ein arterielles Aneurysma ist definiert als eine dauerhafte Erweiterung des Gefäßquerschnitts um mindestens das 1,5-fache benachbarter, gesunder Gefäßabschnitte. Dabei stülpen sich bei einem echten Aneurysma (Aneurysma verum) alle drei Wandschichten (Intima, Media und Adventitia) aus. Dagegen sind Pseudoaneurysmen nur eine Ausstülpung der Adventitia, die mit dem Lumen des Gefäßes kommuniziert.[17] Für die abdominale Aorta gibt es für das Screening entwickelte Referenzwerte, ab wann von einem Aneurysma gesprochen werden kann. Hier gilt für männliche Patienten ein Gefäßdurchmesser von 3,0 cm oder mehr als pathologisch.[18] Bei Frauen hingegen reicht bereits ein nicht genauer definierter kleinerer Durchmesser aus.[19, 20] Für viszerale und Aorta-ascendens-Aneurysmen existieren keine solchen international anerkannten Grenzwerte. Insbesondere bei Aneurysmen der Aorta ascendens ist es jedoch sinnvoll, den Aneurysmadurchmesser in Relation zur Körpergröße zu erfassen, da die Aneurysmagröße sonst leicht über- bzw. unterschätzt wird.[21-23]

#### 4.1.2 Definition der einzelnen Gefäßabschnitte

In Abb. 1 sind die einzelnen Gefäßabschnitte der Aorta dargestellt. Die Aorta ascendens beginnt an der Aortenwurzel distal der Aortenklappe mit dem Sinus Valsalva und reicht über die sinotubuläre Junktion und den tubulären Abschnitt bis zum ersten Gefäßabgang der Aorta, dem Truncus brachiocephalicus. Dem ab dort folgenden Aortenbogen mit den Abgängen der Gefäßversorgung zu Hals, Kopf und Arm schließt sich nach dem Abgang der linken Arteria (A.) subclavia die thorakale Aorta an, die sich bis zur Durchtrittsstelle der Aorta durch das Zwerchfell fortsetzt. Ab hier beginnt die abdominale Aorta. Aneurysmen, die um die Durchtrittsstelle des Zwerchfells sowohl im thorakalen als auch im abdominalen Teil der Aorta liegen, werden als thorakoabdominale Aneurysmen bezeichnet. Die abdominale Aorta reicht

bis zur Aortenbifurkation und lässt sich, abhängig von der Lage zu den Nierenarterien, in supra-, juxta- und infrarenal untergliedern. Ab der Aortenbifurkation beginnen die Iliakalgefäße, die sich im Verlauf jeweils in die Arteriae (Aa.) iliaca interna und externa aufteilen. Viszerale Aneurysmen werden jeweils nach den Gefäßen bezeichnet, in deren Verlauf sie liegen. Dies sind insbesondere die A. splenica, A. renalis, A. hepatica und der Truncus (Tr.) coeliacus.



**Abb. 1: Definition der Gefäßabschnitte der Aorta, inhaltlich orientiert an [24].** Abkürzungen: A.: Arteria.

#### 4.1.3 Risikofaktoren

Bekannte und in der Bevölkerung weitverbreitete Risikofaktoren für die Entstehung echter Aneurysmen sind Atherosklerose, Hypertonus und Rauchen. Aber auch ein hohes Alter, männliches Geschlecht und eine positive Familienanamnese steigern das Risiko, an einem Aneurysma zu erkranken. Insbesondere kollagene

Gefäßerkrankungen, seltene genetische Erkrankungen wie Marfan-, Ehlers-Danlos- oder Loeys-Dietz-Syndrom, Entzündungen wie Vaskulitiden oder die fibromuskuläre Dysplasie können zur Aneurysmabildung führen.[25, 26] Für die Aorta ascendens im Besonderen sind außerdem familiäre thorakale Aortenaneurysmen und Aortendissektionen oder kongenitale Voraussetzungen wie bikuspidale Aortenklappen eindeutig mit der Aneurysmabildung assoziiert.[27, 28] Über spezifische Risikofaktoren viszeraler Aneurysmen ist bisher nichts bekannt.[29] Interessanterweise hat Diabetes mellitus, insbesondere Typ II, einen protektiven Einfluss und verringert das Risiko für die Entstehung eines Aneurysmas um die Hälfte.[25] Ein Effekt, der mutmaßlich auf die Einnahme von Metformin zurückzuführen ist, wozu aktuell mehrere klinische Studien laufen.[30, 31]

#### **4.1.4 Pathogenese**

Die Entstehung von Aneurysmen ist multifaktoriell, ein auslösender Stimulus ist bisher nicht bekannt. In der gesunden Gefäßwand herrscht physiologischerweise ein Gleichgewicht von Auf- und Abbau extrazellulärer Matrix sowie Zellteilung und Apoptose. Herznahe Gefäße wie die Aorta besitzen in ihrer Media vor allem elastische Fasern, die für die Windkesselfunktion diese Gefäße, also der Umwandlung des pulsatilen in einen gleichmäßigen Blutfluss, entscheidend sind. Periphere Gefäße hingegen, wie z. B. viszerale Gefäße, besitzen in ihrer Media vorwiegend muskuläre Fasern, die als Widerstandsgefäße den peripheren Gefäßwiderstand regeln können. Bei der Aneurysmaentstehung werden neben genetischen und embryologischen Ursachen auch endotheliale Mikroverletzungen oder -kalzifizierungen als Auslöser diskutiert. In der Folge bewirken degenerative, entzündliche und enzymatische Prozesse eine Gefäßwandschädigung. Dies wiederum bedingt ein Ungleichgewicht der Matrixsynthese und -abbau sowie einen veränderten Blutfluss mit abnormaler Kräfteverteilung auf die Gefäßwand. Es entstehen Bereiche der Aneurysmawand mit hoher biologischer Aktivität bei gleichzeitig verminderter Belastbarkeit, wodurch sich schlussendlich ein Aneurysma ausbildet. Histopathologisch zeigen sich diese Gefäßwandschädigungen unter anderem durch akute und chronische Entzündungsherde, den Verlust glattmuskulärer Zellen der Media sowie einen Umbau der Aneurysmawand und Neovaskularisationen.[24, 32-34]

#### 4.1.5 Epidemiologie

Je nach Entität des Aneurysmas schwankt die Prävalenz deutlich. Die Prävalenz aortoabdomineller Aneurysmen (AAA) ist hierbei am höchsten und steigt mit zunehmendem Alter an. Bei Männern im Alter von 65 Jahren liegt sie bei ca. 1 - 2 %.[15, 35] Demgegenüber ist das Auftreten bei Frauen über 60 Jahren mit einer Prävalenz von 0,7 % deutlich seltener.[19] Sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz ist in den letzten 20 Jahren rückläufig. Dies wird vor allem dem Rückgang des Rauchens zugeschrieben.[15] Aneurysmen der Aorta ascendens (AscAA) sind deutlich seltener, machen aber ca. 50 % aller thorakalen Aortenaneurysmen aus. Einschließlich der Pathologien des Aortenbogens und der absteigenden thorakalen Aorta wird eine Gesamtinzidenz von ca. 10/ 100.000 geschätzt.[36] Auch viszerale Aneurysmen (VAA) sind selten. Die geschätzte Inzidenz liegt bei 0,2 - 1 % in der allgemeinen Bevölkerung.[37-40] A.-splenica-Aneurysmen stellen die häufigste VAA-Entität dar (relative Prävalenz annähernd 70 %). Es folgen hepatische (ca. 15 %), A.-mesenterica-superior- (ca. 5 %) und Truncus-coeliacus- (ca. 3 %) Aneurysmen.[41-44] Zudem sind A.-renalis-Aneurysmen, die teils als eigenständige Entitäten neben den viszeralen Aneurysmen angesehen werden, mit einer Prävalenz von ca. 1 % in Relation zu anderen VAAs häufig.[45] Auffällig ist, dass das Auftreten von viszeralen Aneurysmen bei Patienten mit einem vorhandenen Aorten-, intrakraniellen oder poplitealen Aneurysma vermehrt ist.[39, 46]

#### 4.1.6 Symptome

In der Regel sind Aneurysmen asymptomatisch und werden häufig als Zufallsbefund mittels Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT) oder Ultraschalluntersuchung entdeckt. Pulsierende AAAs lassen sich gelegentlich ertasten. Klinisch apparent werden Aneurysmen häufig erst, wenn es zur Kompression benachbarter Organe oder distalen Embolisationen mit konsekutiven Ischämien kommt. Aneurysmen der Aorta ascendens können auch im Rahmen einer Aortenklappeninsuffizienz apparent werden. Die größte Gefahr stellt allerdings die Manifestation im Rahmen einer Ruptur dar, die meist mit drastischen hämodynamischen und schmerzhaften Symptomen bis hin zum Tod einhergeht.[47] Aufgrund des lange inapparenten Verlaufes gewinnen Screeningprogramme von Risikopatienten insbesondere für die häufigsten Aneurysmalokalisationen wie die der abdominellen Aorta immer mehr an Bedeutung.[48]

#### 4.1.7 Diagnostik

Zum Screening von Aortenaneurysmen wird eine Ultraschalluntersuchung empfohlen, die mit hoher Sensitivität und Spezifität bei gleichzeitig fehlender Strahlenbelastung einhergeht.[48] Zur weiteren Abklärung der Behandlungsbedürftigkeit, insbesondere aber für die Operationsplanung oder auch für *follow-up*-Untersuchungen nach operativer oder endovaskulärer Aneurysmaversorgung sind jedoch weiterhin CT-Angiografie(CTA)-Aufnahmen von großer Bedeutung. Vor allem durch multiplanare Rekonstruktionen kann die Größe und Form des Aneurysmas besser abgeschätzt werden als in der Sonografie. Ein großer Vorteil der CTA-Untersuchung ist die Möglichkeit zur dreidimensionalen Planung der Intervention und einer perioperativen Echtzeitnavigation während der Aneurysmaversorgung. Die damit einhergehende Strahlenbelastung sowie die potenzielle Nephrotoxizität des Kontrastmittels einer CT-Untersuchung werden dafür in Kauf genommen.[47, 49]

#### 4.1.8 Natürliches Wachstumsverhalten

Je nach Lokalisation der Aneurysmen wachsen diese im Durchschnitt unterschiedlich schnell. Abdominelle Aneurysmen zeigen im Regelfall ein progressives Wachstum, spezieller ein exponentielles Wachstum, das mit dem Größendurchmesser des Aneurysmas zunimmt. So wachsen beispielsweise AAAs bis 5,5 cm männlicher Probanden durchschnittlich 2,3 mm/ Jahr.[50] Höhere Wachstumsraten zeigen Raucher mit zusätzlichen 0,35 mm/ Jahr, niedrigere Wachstumsraten konnten bei Diabetikern beobachtet werden (- 0,51 mm/ Jahr). Das Rupturrisiko abdomineller Aneurysmen liegt bei 0 bis 1,6 Rupturen pro 100 Personenjahre und ist bei Rauchern doppelt so groß wie bei Nichtrauchern. Zudem weisen Frauen und Patienten mit hohem Blutdruck ein erhöhtes Risiko für eine Ruptur auf.[51, 52]. Aneurysmen der Aorta ascendens wachsen mit 1 mm/ Jahr deutlich langsamer als thorakale Aneurysmen im absteigenden Ast der Aorta (bis zu 3 mm/ Jahr).[53, 54] Viszerale Aneurysmen hingegen zeigen sich meist größenstabil. Allerdings können exakte Wachstumsraten nur für das AAA sicher angegeben werden. Für einzelne Entitäten wie A.-lienalis-Aneurysmen konnte ein vermehrtes Wachstum, für Aneurysmen der A. colica media eine Assoziation zu vermehrten Rupturen gezeigt werden. Ein wesentlicher Risikofaktor für deren Größenprogredienz ist dabei die portale Hypertension.[55, 56] VAAs, insbesondere A.-splenica-Aneurysmen, rupturieren häufiger in und nach der Schwangerschaft.[57] Es gibt bisher keine Medikamente, die

nachweislich eine Regredienz eines Aneurysmas induzieren. Die beste Prävention ist der Rauchstopp, wodurch z. B. die Entwicklung eines Aneurysmas um bis zu 30 % reduziert werden kann.[52, 58]

#### 4.1.9 Therapie

Grundsätzlich werden Aneurysmen bei Ruptur, Symptomatik, schnellem Wachstum und ab jeweils definierten Gefäßdurchmessern operativ behandelt. Hierbei gilt es eine Abwägung zwischen Rupturrisiko und perioperativer Mortalität zu treffen.[49] Für Aortenaneurysmen ist ab einem Durchmesser von 5,5 cm, je nach Geschlecht, Wachstumstendenz oder sonstiger Risikofaktoren eine Versorgung des Aneurysmas indiziert. In Einzelfällen also bereits auch früher.[49, 59-63] Bei asymptomatischen viszeralen Aneurysmen wird eine Intervention im Allgemeinen erst bei Größenprogredienz und hier meist erst ab einer Größe von 3 cm nötig. Insbesondere Pseudoaneurysmen oder Aneurysmen bei Schwangeren sollten aufgrund des erhöhten Rupturrisikos auch bei asymptomatischem Verlauf zeitnah versorgt werden.[29, 39, 57]

Die Versorgung des Aortenaneurysmas kann operativ durch den Einsatz einer Prothese oder auch endovaskulär mittels *Stentgraft* erfolgen. Die endovaskuläre Versorgung ist dabei als interventionell-minimalinvasive Methode vor allem bei Aortenaneurysmen im thorakalen bis iliakalen Abschnitt multimorbider Patienten der Goldstandard. [64, 65] Bei der Reparatur eines Aorta-ascendens-Aneurysmas wird der erkrankte Aortenabschnitt normalerweise durch eine Rohrprothese ersetzt. Dieser Ersatz kann bei medizinischer Indikation in der gleichen Sitzung mit einem Aortenklappenersatz kombiniert werden, was man als Bentall-Operation bezeichnet.[66] Für viszerale Aneurysmen gibt es neben der Behandlung des Aneurysmas durch eine offene Operation auch die Möglichkeit der endovaskulären Versorgung. Bei der offenen Operation werden Bypässe geschaffen, Organe (teil-) entfernt oder auch Aneurysmen ligiert. Im Falle einer endovaskulären Intervention wird im Unterschied dazu das Aneurysma mittels eines *Coils* vom Gefäßlumen aus verschlossen, ein das Aneurysma überbrückender und so den Blutfluss am Aneurysma vorbei leitender *Stent* eingesetzt oder auch das Aneurysma verklebt. Die endovaskuläre Versorgung liefert gute Ergebnisse, gelingt häufig jedoch nur, wenn keine anatomischen Besonderheiten vorliegen, die eine Sondierung des Gefäßes erschweren.[39, 67, 68]

Aneurysmapatienten haben ein hohes Risiko, zukünftige kardiovaskuläre Erkrankungen zu erleiden. Das jährliche kardiovaskuläre Todesrisiko beträgt in diesem Kollektiv 3,0 %. [69] Daher sollten diese Patienten analog zu Patienten ohne Aneurysma, aber mit kardiovaskulären Risikofaktoren therapiert werden.[49, 70-72]

## 4.2 Tumor

Krebserkrankungen sind in Deutschland nach kardiovaskulären Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache mit einem Anteil von 23,5 % aller Verstorbenen.[16] Insbesondere in einkommensstarken Ländern spielen maligne Erkrankungen eine große Rolle. Weltweit ist Lungenkrebs auf dem 6. Platz der häufigsten Todesursachen.[73]

### 4.2.1 Risikofaktoren

Die *World Health Organization* (WHO) geht davon aus, dass sich 30 - 50 % aller Krebserkrankungen durch Prävention verhindern ließen.[74] Hauptrisikofaktor ist das Rauchen, dem ca. 13 % aller Krebserkrankungen zuzuschreiben sind.[75] Weitere Risikofaktoren sind Übergewicht und Bewegungsmangel sowie das damit einhergehende metabolische Syndrom, das durch Bluthochdruck, hohe Blutfett- und Blutzuckerwerte gekennzeichnet ist. Ernährungsbedingt spielt Alkohol als Noxe die größte Rolle, aber auch rotes und verarbeitetes Fleisch geht mit einem potenziell erhöhten Krebsrisiko einher. Außerdem sind ultraviolette(UV)-Strahlung, Radon oder Asbest sowie Zytostatika, hormonelle Therapien und chronische Infektionen bei Frauen im Klimakterium für eine Reihe an Tumoren mitverantwortlich. Das Tumorrisiko steigt mit zunehmendem Alter an. Daher sollte insbesondere bei bereits in jungen Jahren auftretenden Krebserkrankungen an genetische Komponenten gedacht werden.[76, 77]

### 4.2.2 Pathogenese

Die Pathogenese von Tumorerkrankungen ist ein komplexer Prozess, der jedoch in vielen verschiedenen Karzinomen ähnlich abläuft. Auf molekulargenetischer Ebene findet eine schrittweise Akkumulation diverser Mutationen in Genen statt, die für Wachstum und Differenzierung der Zellen wichtig sind. Entscheidend sind dabei insbesondere Mutationen in Onkogenen (Gene, die das Zellwachstum fördern) Tumorsuppressorgenen (Gene, die das Zellwachstum hemmen) und Reparaturgenen (Gene, die Schäden im Erbgut beheben).[77] Diese Mutationen führen in der Folge zu einem veränderten Zellzyklus, der von einer Resistenz gegen Zelltod mit einer überschießenden Proliferation und der damit einhergehenden Unterwanderung des Immunsystems gekennzeichnet ist. Außerdem führt das Tumorwachstum zur Bildung eines Mikromilieus, in dem Angiogenese induziert wird oder die Zellen zur Invasion



und Metastasierung aktiviert werden.[78] All diese veränderten Zellprozesse bieten potenzielle Ansatzpunkte für die Therapie dieser Erkrankungen.

### 4.2.3 Epidemiologie

Jedes Jahr erkranken in Deutschland fast 500.000 Menschen an Krebs, dabei sind die Zahlen aufgrund der steigenden Lebenserwartung in den letzten Jahrzehnten ansteigend, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen (1,15 : 1). Das Lebenszeitrisiko an einem Tumor zu erkranken, liegt derzeit bei 42,3 % für Frauen und 49,3 % bei Männern. Das Risiko, an einem Tumor zu sterben, liegt aufgrund zahlreicher Früherkennungsprogramme und guter Behandlungsmöglichkeiten für Frauen bei 19,8 % und Männer bei 24,5 %. Rund 1,6 Millionen Menschen in Deutschland leben mit einer Krebserkrankung, die in den letzten fünf Jahren diagnostiziert wurde. In Deutschland ist bei Männern das Prostatakarzinom der häufigste Tumor (24,6 %), gefolgt von Lunge (13,3 %) und Darm (12,8 %). Haupttodesursache ist jedoch das Lungenkarzinom (23 %), gefolgt vom Prostatakarzinom (12 %). Bei Frauen betreffen die häufigsten Tumorerkrankungen die Brustdrüse (30,0 %), den Darm (11,5 %) und die Lunge (9,4 %). Die Häufigkeit von Lungenkrebs ist bei Frauen aufgrund des zunehmenden Nikotinkonsums allerdings ansteigend. Hierbei ist bei Frauen Brustkrebs (18 %) die häufigste Todesursache, gefolgt vom Lungenkarzinom (16 %). Erfreulich ist, dass Magen- und Darmkrebs in den letzten 10 Jahren um mehr als 20 % zurückgegangen ist. Grund hierfür sind wahrscheinlich veränderte Essensgewohnheiten mit weniger durch Salzen, Pökeln oder Räuchern konservierten Speisen sowie die konsequente Behandlung von Helicobacter-pylori-Infektionen.[77] Etwa 70 % der Karzinome sind Adenokarzinome, 15 % Plattenepithelkarzinome, Urothelkarzinome und kleinzellige Karzinome.[79]

### 4.2.4 Diagnostik

Um das Tumorstadium und eventuelle Metastasen bei Diagnosestellung abschätzen zu können, wird der Patient initial einem *Staging* unterzogen. Dabei kommen Untersuchungstechniken wie CT, MRT, aber auch Positronen-Emissions-Tomografie(PET)-CT, Szintigrafie oder Sonografie zum Einsatz. Die Bildgebung erfolgt dabei entsprechend der Lokalisation des Primarius sowie des potenziellen Metastasierungsweges. Da insbesondere Lungen- und Lebermetastasen sowie das primäre Lungenkarzinom häufig sind, wird im Rahmen des *Stagings* auch meist Thorax

und Abdomen mittels CT oder MRT dargestellt. Dabei werden auch inzidentelle Befunde wie Aneurysmen offenkundig.[77, 80]

#### **4.2.5 Stadieneinteilung**

Eine universelle Tumorklassifikation, die für viele Malignitäten verwendet wird, ist die TNM-Klassifikation. „T“ steht dabei für die Tumorgröße, „N“ für den Lymphknotenbefall und „M“ für die Fernmetastasierung. T1 ist dabei ein kleiner lokaler Tumor, bei T4 werden in der Regel bereits Nachbarorgane vom Primarius infiltriert. N0 bzw. M0 ist ein Tumor ohne nachweisbaren Lymphknotenbefall bzw. Fernmetastasierung. Bei einer M1-Situation liegen bereits Fernmetastasen in anderen Organen vor. Für einzelne Tumorentitäten wie beispielsweise hämatologische Erkrankungen gibt es zudem weitere eigenständige Klassifikationssysteme, wie z. B. die Ann-Arbor-Klassifikation, die für die klinische Praxis sinnvoller sind. Da diese Tumore primäre Tumore des lymphatischen und hämatologischen Systems sind, ist auch die lymphogene Streuung in benachbarte oder entfernte Lymphsysteme (N, M) anders zu werten als Metastasierungen von Tumoren anderer Organe. Auch eine Größenbestimmung des Primarius (T) ist aufgrund des infiltrativen, früh metastasierenden Wachstums häufig nicht sinnvoll.[81, 82]

#### **4.2.6 Therapie**

##### **Tumortherapie im Allgemeinen**

Die Tumortherapie steht grundsätzlich auf drei Säulen. Dazu gehört zum einen die operative Entfernung des Primärtumors, andererseits aber auch die Strahlen- und Chemotherapie. Alle drei Therapieformen können dabei sowohl in kurativer als auch in palliativer Absicht eingesetzt werden. Was primäres Behandlungsziel ist, hängt dabei vor allem von der Tumorart, dem jeweiligen Tumorstadium und dem Allgemeinzustand des Patienten ab. Gibt es die Möglichkeit, den Tumor und eventuelle Metastasen vollständig zu entfernen, steht ein kuratives Konzept im Mittelpunkt. Kann jedoch keine Heilung erzielt werden, da nicht alle malignen Zellen eliminiert werden können, handelt es sich um eine palliative Situation. Es ist allerdings mittlerweile aufgrund zahlreicher Verbesserungen in der Tumortherapie möglich, trotz eines palliativen Konzeptes ein langes progressionsfreies Überleben des Patienten zu sichern (vgl. Abschnitt *Chemotherapie* und *Hormontherapie* im selben Kapitel). In welcher Reihenfolge die unterschiedlichen Therapiemodalitäten zum Tragen kommen,

hängt häufig von der primären Operabilität des Tumors ab. Ist es möglich, den Primarius als Ganzes zu resezieren, wird in der Regel primär eine Operation angestrebt, ist der Tumor zunächst inoperabel, wird häufig neoadjuvant mittels Chemo- und/ oder Strahlentherapie versucht, den Tumor so weit zu verkleinern, dass dieser operabel wird. Es gibt jedoch z. B. beim Prostatakarzinom auch die Möglichkeit einer alleinigen Radiotherapie in kurativer Absicht als Alternative zur radikalen Operation. Die Langzeitergebnisse (Überleben etc.) sind beim Prostatakarzinom für beide Therapien gleich.[77, 83] Die Tumortherapie ist heutzutage eines der größten Forschungsgebiete der Medizin. Unter anderem aufgrund zahlreicher neuer Chemosubstanzen, zielgenauerer Bestrahlungsmethoden sowie teils minimalinvasiverer Operationsverfahren unterliegen die einzelnen Therapieregime verschiedenster Tumore einem ständigen Wandel.

### **Chemotherapie**

Die Entwicklung der Zytostatika zur Tumortherapie geht bis in die Mitte des letzten Jahrhunderts zurück. Aus den Beobachtungen der Wirkung von Senfgas auf das blutbildende System im Ersten Weltkrieg wurde 1946 erstmals die erfolgreiche Bekämpfung des Lymphosarkoms durch N-Lost von Alfred Gilman und Frederick Stanley Philips beschrieben. Wenige Jahre später folgten Substanzen wie Chlorambucil und Cyclophosphamid. So gehören die auch heute noch in vielen Therapieregimen verwendeten Substanzklassen der Mitosegifte, Alkylanzien oder Antimetaboliten mit zu den ältesten Substanzen.[84] Seither wurden sehr viel mehr Medikamente zur Tumortherapie entwickelt und immer spezieller auf die einzelnen Tumorentitäten und deren Pathomechanismen zugeschnitten. Ein Beispiel für die Erfolgsgeschichte dieser zielgerichteten Therapien ist die Therapie von chronisch myeloischen Leukämien mit Tyrosinkinase-Inhibitoren, zu denen u. a. der Wirkstoff *Imatinib*<sup>®</sup> gehört. Die Prognose der Patienten konnte damit so weit verbessert und die Letalität so stark gesenkt werden, dass diese mittlerweile als chronische und nicht mehr als primär lebenslimitierende Erkrankung angesehen werden kann.[85] Auch in der Therapie von metastasierten Melanomen sind die seit wenigen Jahren verfügbaren Immuncheckpoint-Inhibitoren sehr vielversprechende Therapieansätze, mit denen ein deutlich verbessertes Langzeitüberleben erreicht werden konnte.[86, 87] Aufgrund der starken Zytotoxizität bleiben jedoch sowohl die klassischen als auch die neueren Chemotherapeutika nicht ohne Nebenwirkungen. Ein gemeinsamer nachteiliger Effekt verschiedener Chemotherapeutika ist dabei u. a. die Kardiotoxizität. Zum Beispiel

können Anthrazykline und andere klassische Chemotherapeutika Herzinsuffizienz verursachen. Neue Therapeutika wie Immuncheckpoint-Inhibitoren hingegen sind mit Myokarditis assoziiert.[12, 88, 89] Auf der anderen Seite konnte z. B. bei der Behandlung der Atherosklerose mittels *Canakinumab*<sup>®</sup>, eines IL-1 $\beta$ -Inhibitors, die Inzidenz kardiovaskulärer Events in Post-Myokardinfarktpatienten reduziert werden und gleichzeitig die Inzidenz von Lungenkrebs gesenkt werden.[90]

### **Hormontherapie**

Auch hormonelle Angriffspunkte sind aus den Behandlungsregimen gynäkologischer und urologischer Tumorpatienten nicht mehr wegzudenken. Prinzipiell werden dabei Hormon(ant)agonisten verwendet, die die systemische Konzentration an Geschlechtshormonen senken und so das Wachstum bestimmter Tumore hemmen. Diese Therapien können aufgrund der häufig geringeren Nebenwirkungen und fehlenden toxischen Wirkung auf die Zellen für einen wesentlich längeren Zeitraum als die klassischen Chemotherapeutika gegeben werden. Für das Prostatakarzinom konnte beispielsweise gezeigt werden, dass durch die antiandrogene Therapie sowohl ein längeres Überleben als auch ein längeres progressionsfreies Intervall möglich sind.[91, 92]

### **Radionukleotide**

Außerdem gibt es radioaktive Substanzen, die sich, oral verabreicht, differenziert in Tumorzellen einlagern, hier zerfallen und so den Tumor „von innen heraus“ bestrahlen. Anwendung findet dies z. B. in der Radiojodbehandlung differenzierter Schilddrüsenkarzinome.[93, 94] Aber auch bei der Behandlung von Prostatakarzinompatienten kann im kastrationsresistenten metastasiert fortgeschrittenen Tumorstadium die Therapie mit einem radioaktiven 177-Lutetium-Prostata-spezifischen-Membran-Antigen(177-Lu-PSMA)-Liganden versucht werden. Verwendet wird hier ein mittlereenergetischer Betastrahler (maximale Energie 0.5 MeV) mit einer Eindringtiefe von weniger als 2 mm. Durch die Therapie konnte sowohl das bildgebungsbasierte progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben verlängert werden.[95, 96]

### **Strahlentherapie**

Bei der Strahlentherapie werden in einem Linearbeschleuniger hochenergetische Photonen erzeugt, die im Anschluss zielgerichtet auf das Bestrahlungsgebiet gelenkt

werden und dort ihre Energie abgeben. Dies bewirkt Zellschäden, die insbesondere in Tumorzellen nur schwer behoben werden können und so die entsprechenden Zellen in die Apoptose oder Nekrose führen. Mittels der Bestrahlung von verschiedenen Seiten (Mehrfelder-Bestrahlung), Intensitäts- und Volumenmodulation können die Bestrahlungsfelder immer genauer auf das Tumolvolumen eingegrenzt werden. So wird weniger gesundes Gewebe geschädigt und Nebenwirkungen wie lokale Haut- und Schleimhautreizungen und -entzündungen werden damit vermieden. Neben der Behandlung einiger gutartiger Erkrankungen liegt die Hauptindikation der Strahlentherapie in der Bestrahlung von malignen Tumoren. Bei kleineren Befunden kann eine alleinige Strahlentherapie für eine Kuration ausreichend sein, bei größeren Defekten ist sie meist eine additive Behandlungsmodalität neben der Operation und der Chemotherapie. Auch in einem palliativen Setting kann eine Strahlentherapie zur Symptomlinderung je nach Beschwerden sinnvoll sein. Bestrahlungsgebiet sind dabei in der Regel alle Regionen mit nachgewiesenem bzw. klinisch verdächtigem Tumorbefall.[97]

### 4.3 Koinzidenz von Aneurysma und Tumor

In unserer alternden Bevölkerung ist, wie eingangs erwähnt, die Prävalenz multimorbider Patienten, speziell von Patienten mit Koexistenz von kardiovaskulären und malignen Erkrankungen, stetig am Wachsen.[98, 99] Man schätzt, dass annähernd 5 % der Patienten mit abdominellem Aortenaneurysma zusätzlich an einer bösartigen Tumorerkrankung leiden.[100] Für viele andere Aneurysmaentitäten ist diese Koprävalenz unbekannt, jedoch steigen durch die moderne Bildgebung auch inzidentell entdeckte kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen an.[101, 102] Kardiovaskuläre Erkrankungen zählen neben Tumoren weltweit mit zu den häufigsten Todesursachen.[73] Dieser Zusammenhang wird zumindest teilweise dadurch erklärt, dass beide Krankheiten gemeinsame Risikofaktoren aufweisen.[8, 103-106] Jeder einzelne Risikofaktor an sich stellt nur ein geringes Risiko in der Entwicklung einer Krankheit dar, die Kombination verschiedener Risikofaktoren hingegen erhöht die Inzidenz.[107-109] Die Interaktion beider Erkrankungen bestätigt sich auch in Beobachtungen, dass die Inzidenz von Tumoren in Patienten mit einer chronischen vaskulären Gefäßerkrankung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung höher ist.[8, 103, 110] Pathophysiologisch erklärt sich der Zusammenhang dadurch, dass Tumorzellen die Funktion des Immunsystems mit einer resultierenden Immunsuppression und Inflammation beeinflussen, was wiederum die Entwicklung und Progression einer chronisch vaskulären Gefäßerkrankung begünstigt.[78]

Die Gefäße und im Speziellen die Gefäßwände müssen daher als biologisch aktives Gewebe angesehen werden, die somit auch dem systemischen Einfluss von Chemotherapien unterliegen. Im Rahmen der Entstehung und Progression von Aneurysmen zeigt die Aneurysmawand unter anderem z. B. *Zell-Turnover*, *Matrix-Remodeling* und *Angiogenese*. [111, 112] Neue Chemotherapeutika wie *Biologicals*, zielgerichtete Therapien, Immuncheckpoint-Inhibitoren, Multityrosinkinase-Inhibitoren und Kombinationen mit etablierten Substanzen beeinflussen genau solche Signaltransduktionswege und werden zunehmend häufiger verwendet.[9] Der Einfluss von Tumor oder Chemotherapie inklusive vasoaktiver Substanzen auf eine Ruptur oder das Wachstum von Aneurysmen wurde bisher jedoch nicht systematisch untersucht.[113] Daher gilt basierend auf der Abwägung Rupturrisiko (Aneurysma) vs. Lebenserwartung (Tumor) der Leitsatz: „*treat first what kills first*“.[49, 114] Internationale Leitlinien empfehlen ähnliche Behandlungsstrategien für Aneurysmapatienten mit und ohne maligne Erkrankung.[49] Die Auswirkung

spezifischer Tumortypen und Chemotherapeutika auf das Aneurysmawachstum und Rupturrisiko ist jedoch weitgehend unerforscht.

### **Bisherige Studienlage**

Derzeit sind nur zwei retrospektive Studien zu Aortenaneurysmen verfügbar, die insgesamt keine signifikanten Interaktionen zeigen. Tendenziell weisen in beiden Studien Aneurysmapatienten mit Krebs eher ein vermindertes Aneurysmawachstum auf. Gleichzeitig beschreiben bereits Maxwell *et al.*, dass Antimetaboliten das Wachstum potenziell progressiv, wenn auch klinisch wenig relevant, beeinflussen. Dies gibt erste Hinweise auf potenzielle Risikogruppen.[115, 116] Insgesamt ist die Studienlage insbesondere im Hinblick auf neuere Tumorthapien jedoch sehr dünn und die jeweiligen Therapieregime unterliegen einem ständigen Wandel. Eine detaillierte Gegenüberstellung unserer Studienkohorte zu aortoiliakalen Aneurysmen und Tumorerkrankung mit den zwei großen Vergleichskollektiven von Maxwell *et al.* und Martin *et al.* ist in Tab. 3 (S. 43) dargestellt.

## 5. Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss von Karzinomen und deren Tumorthapien auf das Wachstum bestehender Aneurysmen zu untersuchen.

Fragen dabei sind:

- Gibt es einen generellen Einfluss von Krebs und Tumorthapie auf das Aneurysmawachstum?
- Gibt es diesen Einfluss auf spezifische Aneurysmaentitäten?
- Gibt es einen Einfluss spezifischer Therapien bzw. Therapiekombinationen auf das Aneurysmawachstum?
- Gibt es bestimmte Auffälligkeiten bei den Patienten mit starkem Aneurysmawachstum?
- Wie ist das Wachstumsverhalten im Vergleich zu einer Nicht-Tumor-Kohorte?



## 6. Patienten und Methoden

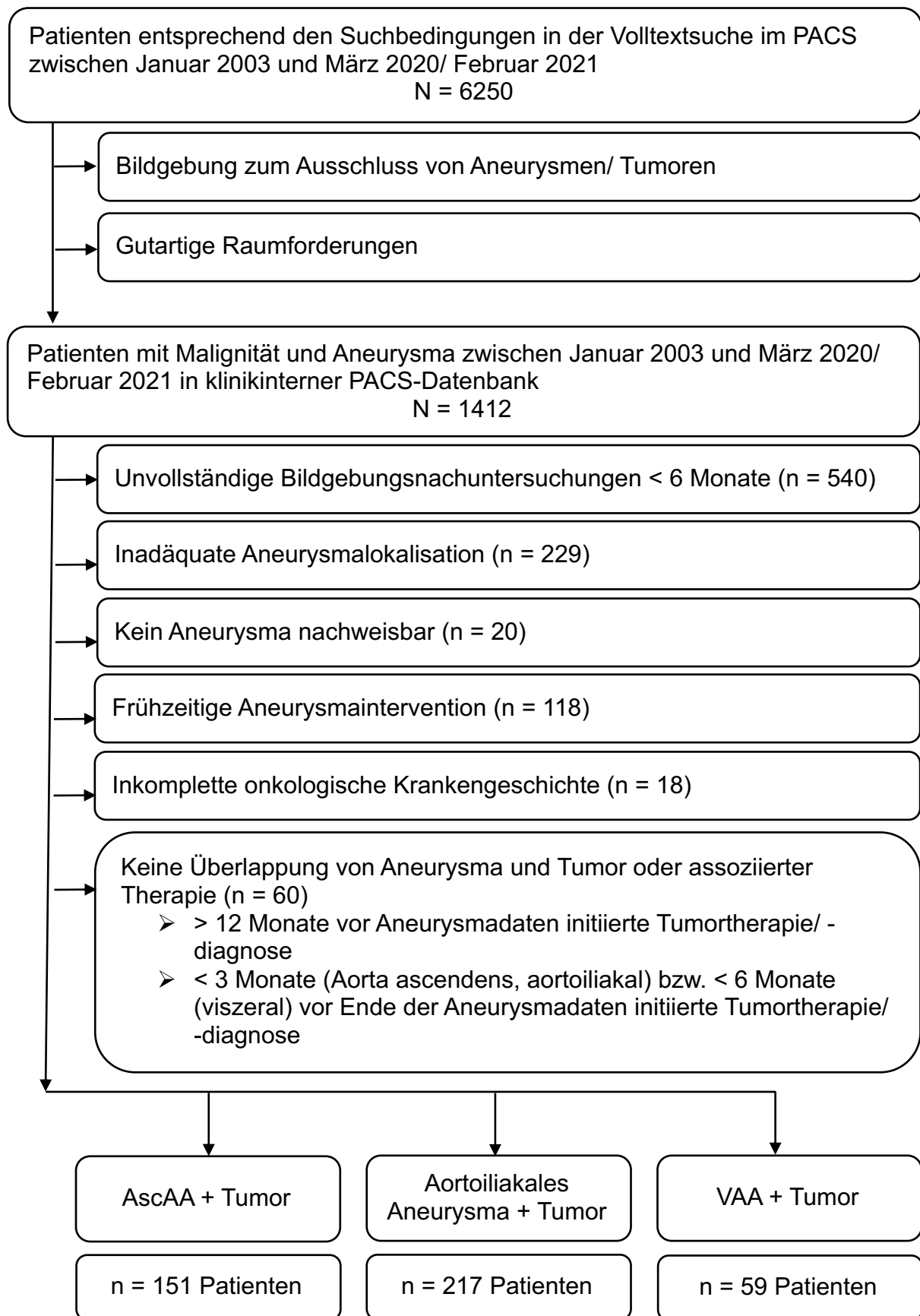
### 6.1 Patientenidentifikation

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden retrospektiv mittels einer Volltextsuche in Untersuchungsbefunden des klinikinternen PACS-System (*picture archiving and communication system*) identifiziert. Das entsprechende Flussdiagramm ist in Abb. 2 dargestellt. Dabei wurden Schlüsselwörter wie „Aneurysma“, „Karzinom“, „Tumor“, „Chemotherapie“ oder die verschiedenen Typen der Tumoren in allen CT-/CTA-/PET-CT-/MRT-Befundungstexten im Zeitraum vom 1. Januar 2003 bis 31. März 2020 (viszeral, aortoiliakal) bzw. 28. Februar 2021 (Aorta ascendens) durchsucht. In Tab. 1 sind die detaillierten Suchbedingungen aufgeführt. Alle so identifizierten Patienten (n = 6250) wurden nochmals anhand der jeweiligen Patientenakten auf das Vorhandensein von Malignität und Aneurysma gescreent. Ausgeschlossen wurden hier beispielsweise Patienten, bei denen die jeweiligen CT-Untersuchungen zum Ausschluss eines Aneurysmas indiziert wurden, also z. B. bei Schädel-Hirn-Traumata, Polytraumata, Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung oder zum Ausschluss eines Pseudoaneurysmas nach Punktion. Letztendlich konnte bei diesen Patienten kein Aneurysma nachgewiesen werden. Auch Patienten, bei denen gutartige tumoröse Raumforderungen identifiziert wurden, wurden exkludiert. Die so erhaltenen Patientenfälle wurden für weitere Analysen pseudonymisiert. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar geprüft und genehmigt (195/ 20S). Für die in einer retrospektiven Analyse routinemäßig erfassten Bilddaten wurde auf eine Einwilligung nach Aufklärung verzichtet.[4-6]

**Tab. 1: Suchbedingungen.** Wenn mindestens je ein Suchkriterium in der jeweiligen Zeile zutreffend ist, ist das Screening für denjenigen Patienten positiv und wird mit dem entsprechenden Befundtext, in dem die Suchbedingung zutrifft, angezeigt.

Suchbedingungen	
und	Modalität CT
und	Aneurysm*, Aneurysma, Aneurysmen, Aneurysmata
und	Karzinom, +karzinom, Carcinom, +carcinom, Tumor, +tumor, Tumour, +tumour, +CA, metast*, Adenom, +adenom, +blastoma, Chemotherapie, Strahlentherapie, Leukämie, ALL, AML, CML, CLL, MDS, Myelodysplastisches Syndrom, Lymphom, +lymphom, HL, NHL, T-NHL, B-NHL, DLBCL, FL, , MCL, MZL, multiples Myelom, MM, Plasmozytom, GBM, Glioblastom, Gliom, Astrozytom, Medulloblastom, Meningeom, Neurinom, Ependyom, GIST, Neurozystem, NET, HCC, HNPCC, CCC, IPMN, SCLC, NSCLC, mCRPC, Seminom, Nicht-Seminom, Teratom, NCC, UCC, Sarkom, +sarkom, AEG, PECA, Melanom, Basaliom
und	Untersuchungsdatum zwischen 01.01.2003 und 31.03.2020/ 28.02.2021

Abkürzungen: AEG: Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs. ALL: akut lymphatische Leukämie. AML: akut myeloische Leukämie. B-NHL: B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom. CA: Karzinom. CCC: cholangiozelluläres Karzinom. CLL: chronisch lymphatische Leukämie. CML: chronisch myeloische Leukämie. CT: Computertomografie. DLBCL: *diffuse large B-cell lymphoma* (diffuse großzelliges B-Zell-Lymphom). FL: follikuläres Lymphom. HL: GBM: Glioblastom. GIST: Gastrointestinaler Strumatumor. HCC: hepatozelluläres Karzinom. HNPCC: hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom. Hodgkin-Lymphom. IPMN: intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie. MCL/ MZL: Mantelzell-Lymphom. mCRPC: kastrationsresistentes metastasiertes Prostatakarzinom. MDS: myelodysplastisches Syndrom. MM: Multiples Myelom. NCC: Nierenzellkarzinom. NET: neuroendokriner Tumor. NHL: Non-Hodgkin-Lymphom. NSCLC: *non-small-cell lung cancer* (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). PECA: Plattenepithelkarzinom. SCLC: *small-cell lung cancer* (kleinzelliges Lungenkarzinom). T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom. UCC: Urothelkarzinom. \*: der Anfang des Wortes ist vorgegeben, das Ende kann beliebig gewählt werden. +: das Ende des Wortes ist vorgegeben, der Anfang kann beliebig gewählt werden.



**Abb. 2: Flussdiagramm zur Patientenidentifikation.** Abkürzungen: AscAA: Aorta-ascendens-Aneurysma. N/ n: Anzahl der Patienten im jeweiligen Kollektiv. PACS: *picture archiving and communication system*. VAA: Viszeralarterien-Aneurysma.[4-6]

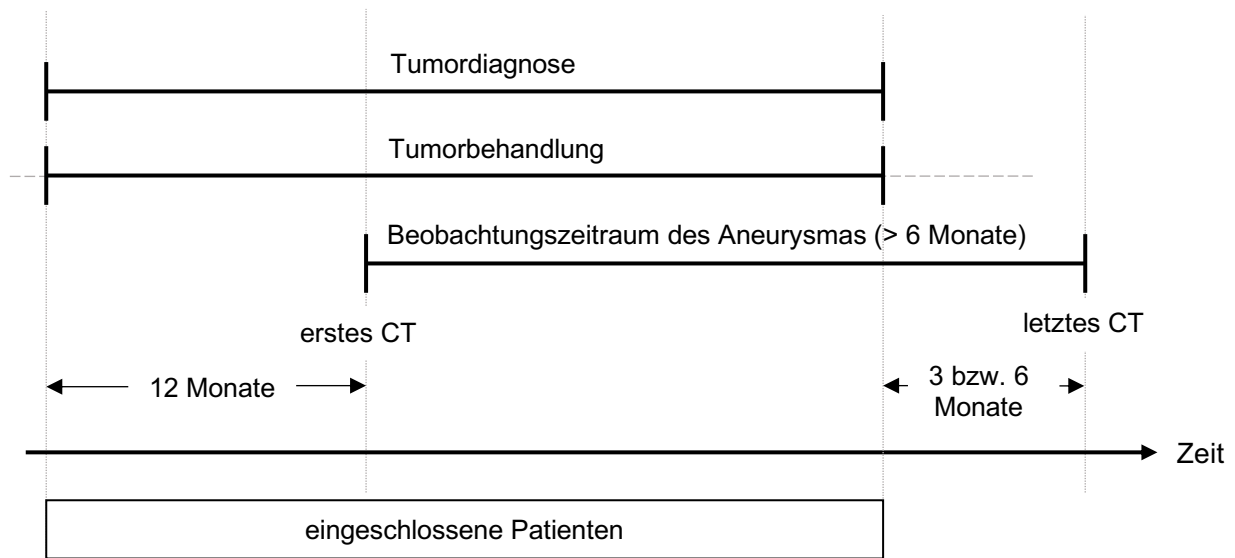
## 6.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien, dargestellt in Abb. 2, beinhalteten ein in einer Bildgebung (CT/CTA/ PET-CT/ MRT) bestätigtes Aneurysma und eine begleitende Tumorerkrankung. Die Größendefinition der einzelnen Aneurysmen ist in Tab. 2 dargestellt. Zusätzlich war ein bildgebungsbasierter Nachverfolgungszeitraum von mindestens 6 Monaten mit wenigstens zwei individuellen CT-Untersuchungen nötig, um den longitudinalen Wachstumsverlauf des Aneurysmas darzustellen. Tumordiagnose und/ oder Therapie (Chemotherapie, Bestrahlung, Operation und ggf. in Kombination) mussten sich dabei mit dem Beobachtungszeitraum des Aneurysmas überschneiden. Es wurden Patienten inkludiert, wenn (i) eine andauernde Therapie maximal 12 Monate vor dem initialen CT startete; (ii) die Therapie im Zeitraum des CT-Beobachtungszeitraums lag; (iii) die Therapie mindestens drei Monate (für Aorta-ascendens- und aortoiliakale Aneurysmen) bzw. mindestens sechs Monate (für viszerale Aneurysmen) vor dem letzten CT initiiert wurde (vgl. Abb. 3). Patienten, deren Aneurysmen den Durchmesser erreichten, an dem eine Versorgung des Aneurysmas nötig gewesen wäre, dies jedoch z. B. aufgrund von Inoperabilität nicht erfolgte, wurden in der Kohortenübersicht der Patientencharakteristika gezeigt, jedoch nicht in weitere Wachstumsanalysen mit einbezogen. Grund hierfür sind fehlenden Daten zum natürlichen Wachstum bei solchen Aneurysmagrößen. Patienten, die eine Versorgung ihres Aneurysmas erhielten, wurden nach der Operation nicht weiterverfolgt. Ausschlusskriterien waren Patientenalter unter 18 Jahren, unvollständige klinische (kein bestätigter Tumor) oder bildgebende Daten sowie fehlende zeitliche Assoziation von Tumor und/ oder Therapie mit dem Aneurysma (vgl. oben). Patienten mit anderen als den oben definierten Aneurysmen wie beispielsweise zerebralen oder poplitealen Aneurysmen wurden exkludiert. Die einzelnen Gefäßabschnitte sind an der allgemeingültigen Gruppierung wie in 4.1.2. *Definition der einzelnen Gefäßabschnitte* definiert, orientiert.[4-6]

**Tab. 2: Größendefinition von Aneurysmen.**

Gefäßabschnitt	Mindestgröße Aneurysma
Aorta ascendens	≥ 40 mm
Aorta thoracalis und abdominalis	≥ 30 mm
A. iliaca communis und interna	≥ 20 mm
viszerale Aneurysmen	≥ 1.5-facher Gefäßdurchmesser

Abkürzungen: mm: Millimeter.[4-6]



**Abb. 3: Einschlusskriterien.** Abkürzungen: CT: Computertomografie.[4-6]

### 6.3 Endpunkte

Der primäre Endpunkt aller Analysen war der Anteil an Aneurysmen, die ein Wachstum oder eine Regression im Studienzeitraum aufweisen. Für aortoiliakale Aneurysmen war der primäre Endpunkt ein vermehrtes Aneurysmawachstum abhängig vom initialen Aortendurchmesser im Vergleich zu Daten aus Metaanalysen.[4-6]

Sekundäre Endpunkte waren der Anteil an Aneurysmen, die ein schnelles Wachstum für die verschiedenen onkologischen Behandlungssubgruppen basierend auf verschiedenen onkologischen Behandlungsmodalitäten (Chemotherapie, Strahlentherapie), Art des Tumors und spezifischen Chemotherapiesubstanzklassen aufweisen. Diese wurden jeweils gruppiert nach „Therapie JA/ NEIN“ in ihrer Patientengruppe.[4-6]

Tertiärer Endpunkt beinhaltete das Aneurysmawachstum unter verschiedenen Typen von Chemotherapeutika, gruppiert nach initialem Aneurysmadurchmesser. Hierbei wurde auch der Einfluss von Doppelkombinationen von Chemotherapien berücksichtigt.[4-6]

Zusätzlich wurden die AAA+Tumor- und VAA+Tumor-Patientenkollektive aus unserer Erhebung hinsichtlich ihres Aneurysmawachstums jeweils mit geeigneten Kontroll-Kohorten ohne Tumorleiden verglichen.[4-6]

## 6.4 Aneurysmawachstum

Bei allen Aneurysmen wurde die jährliche Wachstumsrate nach der „last - first diameter/ time“-Methode berechnet.[50-52] Für aortoiliakale Aneurysmen gibt es bezüglich des natürlichen Wachstums eine gute Datenlage. Daher wurde jedes AAA als schnell wachsend bezeichnet, welches stratifiziert nach initialem Durchmesser das mittlere jährliche Wachstum der Referenzwerte aus einer Metaanalyse von Powell *et al.* übertraf.[50] Für iliakale und thorakale Aneurysmen wurden dieselben Grenzwerte verwendet, da hierfür keine eigenen Referenzwerte in der Literaturwerte verfügbar sind.[4, 49] Bei den Aneurysmen der Aorta ascendens wurden solche eingeschlossen, die initial mindestens einen Durchmesser von 35 mm besaßen und die in ihrem individuellen Beobachtungszeitraum wenigstens 40 mm erreichten. Basierend auf Literaturwerten wurde ein jährliches Wachstum von > 1 mm/ Jahr als überdurchschnittliches Wachstum angesehen [117, 118] und die Wachstumsrate aufgrund fehlender Daten unabhängig vom initialen Aortendurchmesser betrachtet.[118, 119] Obwohl die *inter-observer*-Variabilität hoch ist und die Messung des Durchmessers der Aorta, gerade herznah, vom Herzzyklus abhängig ist, wurde eine Änderung von 1 mm im selben Patienten als echt angesehen.[6, 120-122] Bei den Patienten mit viszeralen Aneurysmen wurde ein Wachstum bzw. Regression von mindestens 1.75 mm/ Jahr als vermehrtes Wachstum angenommen.[5, 123]

## 6.5 Stufenweise Analyse

Die identifizierten Patienten, auf die die Einschlusskriterien zutrafen, wurden einzeln mittels elektronischer Krankenakte von zwei verschiedenen Untersuchern unabhängig voneinander beurteilt. Jedes im PACS vorhandene CT(A) mit Aneurysma wurde von drei unabhängigen Untersuchern mithilfe einer multiplanaren Rekonstruktion ausgemessen. Zwei der Untersucher waren dabei gegenüber den medizinischen Aufzeichnungen verblindet. Bei Diskrepanz wurde durch gemeinsame Neubewertung ein Konsensus erzielt.[4, 5, 124] Die CT-Untersuchungen bei Aneurysmen an der Aorta ascendens wurden nach intravenöser Kontrastmittelgabe durchgeführt, jedoch fanden die Untersuchungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt: Routinemäßige CT-*Staging*-Untersuchungen wurden in der portalvenösen Phase, die als CT-Angiografie (CTA) bezeichneten Untersuchungen in der arteriellen Phase durchgeführt. Bei großen Gefäßen wie der Aorta ascendens ist es mittels

Kontrastmittelgabe möglich, sowohl in arterieller als auch in portalvenöser Phase das intraluminale Volumen von der Aortenwand genau abzugrenzen und so den Durchmesser exakt zu bestimmen. Zudem waren die meisten Untersuchungen nicht elektrokardiographisch (EKG) gesteuert. Bei signifikantem AscAA-Wachstum wurde versucht, die Form der Aortenklappe (bikuspid/ trikuspid) in den CT(A)s zu beurteilen, sofern dies nicht in den Krankenakten dokumentiert war.[6]

Die Patientenstandardcharakteristika beinhalteten Geschlecht, Alter, Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, periphere arterielle Gefäßerkrankung, Bindegewebserkrankungen und Raucherstatus) und Medikation (Gerinnungsmedikamente, Statine, Antihypertensiva, Metformin und Insulin). Maligne Tumore wurden nach betroffenem Organ und vorherrschender Malignität nach der *International Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD) gruppiert und das Tumorstadium nach dem TNM-System zusammengefasst. Spezifische Therapien wurden basierend auf ihrer jeweiligen Wirkungsweise gruppiert. Manche Patienten mit Prostatakrebs erhielten zusätzlich eine *high-intensity-focused-ultrasound*(HIFU)-Therapie. Die individuellen Zyklen und verschiedenen Regime der Chemotherapeutika wurden separat beurteilt, jedoch nicht in weitere Analysen inkludiert. Strahlentherapie (Strahlenpläne nicht verfügbar) und Tumoroperationen wurden nicht weiter stratifiziert.[4-6]

## **6.6 All-comer-Kohorte – viszeral**

Die VAA-kein-Krebs *all-comer*-Kohorte wurde aus einer konsekutiven Serie von 145 Patienten (39 A. renalis, 66 A. splenica, 40 weitere VAA) konstruiert, die der Abteilung für Vaskuläre Chirurgie am Allgemeinen Krankenhaus Wien zwischen 2000 und 2020 wegen der Diagnose eines VAA vorgestellt wurden. Von dieser Kohorte wurden 29 Patienten identifiziert, die mindestens zwei individuelle Wachstumsdatenpunkte und keinen Tumor aufwiesen bzw. keine Tumortherapie erhielten. Diese Gruppe bildet die individuelle Vergleichsgruppe zu unserer Studienkohorte der VAA+Tumor-Gruppe. Für jeden Patienten waren zwei bis vier individuelle Durchmessermessungen über 6 - 158 Monate verfügbar, bei keinem Patienten wurde während des Beobachtungszeitraumes ein Tumor diagnostiziert. Von diesen erhielten neun Patienten eine operative Versorgung ihres Aneurysmas wegen schnellem Wachstum (bzw. in einem Fall wegen gleichzeitig vorliegender

Pankreaszyste) durch offene Operation, *Stentgraft*-Implantation oder *Coil*-Embolisierung des Aneurysmas.[5]

## 6.7 *All-comer*-Kohorte – aortoiliakal

Es wurden für den statistischen Vergleich AAA-Wachstumsdaten aus einer Kooperation mit zwei unabhängigen Kein-Krebs-Kohorten aus Wien und Stockholm verwendet. Beide Überwachungskohorten wurden zu einer Kontrollkohorte zusammengefasst und mit unserer AAA+Krebs-Kohorte verglichen. Genauere Einschluss- und Ausschlusskriterien können der Originalpublikation entnommen werden.[4]

## 6.8 Statistische Analysen

Die Mittelwerte wurden als Median (Interquartilsabstand, IQR) oder Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben. Alle statistischen Auswertungen wurden mittels der Software *R* Version 4.0.3 und Grafiken mittels des Programmes *ggplot2* angefertigt. Das Signifikanzlevel wurde auf  $p < 0.050$  gesetzt. Die nachfolgenden Tests wurden nach Beratung und in Kooperation mit einer Statistikerin durchgeführt. Zum Gruppenvergleich wurde ein *Student's-t-Test* unter der Annahme einer Normalverteilung sowie für AscAA-Aneurysmen zusätzlich ein *Wilcoxon-Test* benutzt. Um den Einfluss einzelner Therapien auf das Aneurysmawachstum nachzuweisen, wurde ein lineares Regressionsmodell mit Startdurchmesser als *Confounder* verwendet ( $rate = est. * therapy + a * d_{max0} + intercept$ ;  $est.$ ,  $a$ ,  $d_{max0}$  = Regressionskoeffizienten). Die Größe von Interesse ist der erwartete Einfluss ( $est.$ ) der binären Variable „Therapie JA/ NEIN“ auf das Aneurysmawachstum. Der erwartete Einfluss ( $est.$ ) beschreibt die vermehrte oder verminderte Wachstumsrate in mm/ Jahr aufgrund der spezifischen Therapie in der Studienkohorte. Dasselbe Modell wurde verwendet, um den individuellen Einfluss ( $est.$ ) von zwei oder drei verschiedenen Chemotherapien gleichzeitig zu schätzen. Für den Vergleich der grundlegenden Patientencharakteristiken und VAA-Wachstumsraten wurden ein *Chi-quadrat-Test* und, wo nötig, ein *Fisher's-exact-Test* und *Mann-Whitney-Test* verwendet.[4-6]



## 7. Publikationen

### Erstautorenschaften

**Kobus, K.\***, Becker von Rose, A.\*, Bohmann, B., Trenner, M., Wahida, A., Eckstein, H. H., Bassermann, F., von Heckel, K., Wolk, S., Reeps, C., Schwaiger, B. J., Eilenberg, W. H., Neumayer, C., Burghuber, C., Busch, A., *Concomitantly discovered visceral artery aneurysms do rarely grow during cancer therapy*. Clin Anat, 2022. **35**(3): p. 296-304.

**Kobus, K.**, Bohmann, B., Wilbring, M., Kapalla, M., Eckstein, H. H., Bassermann, F., Stratmann, J. A., Wahida, A., Reeps, C., Schwaiger, B. J., Busch, A., Becker von Rose, A., *Cancer, cancer treatment and aneurysmatic ascending aorta growth within a retrospective single center study*. Vasa, 2023. **52**(1): p. 38-45.

### Koautorenschaft

Becker von Rose, A., **Kobus, K.**, Bohmann, B., Lindquist-Lilljequist, M., Eilenberg, W., Bassermann, F., Reeps, C., Eckstein, H. H., Trenner, M., Maegdefessel, L., Neumayer, C., Brostjan, C., Roy, J., Hultgren, R., Schwaiger, B. J., Busch, A., *Radiation and Chemotherapy are Associated with Altered Aortic Aneurysm Growth in Patients with Cancer: Impact of Synchronous Cancer and Aortic Aneurysm*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2022. **64**(2-3): p. 255-264.

\* Beitrag zu gleichen Teilen

## 7.1 Viszeralarterien-Aneurysmen und Tumor bzw. Tumortherapie

Autoren:

**Kobus, K.\***, Becker von Rose, A.\*, Bohmann, B., Trenner, M., Wahida, A., Eckstein, H. H., Bassermann, F., von Heckel, K., Wolk, S., Reeps, C., Schwaiger, B. J., Eilenberg, W. H., Neumayer, C., Burghuber, C., Busch, A.

\* Beitrag zu gleichen Teilen

Titel:

**Concomitantly discovered visceral artery aneurysms do rarely grow during cancer therapy**

im Journal

**Clinical Anatomy**

*impact factor (2021): 2,409*

2022

in der 3. Ausgabe

im 35. Jahr

Seite 296 – 304

DOI: 10.1002/ca.23813

Originalpublikation siehe S. 68

Einleitung: Viszeralarterien-Aneurysmen (VAA) sind eine seltene Entität, jedoch besteht auch hier die Gefahr einer Ruptur. Das natürliche Wachstum und ein potenzieller Einfluss von Krebs und Chemotherapie auf das Wachstumsverhalten oder Rupturrisiko von VAAs ist bisher unbekannt.

Patienten und Methoden: Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie bei Patienten mit VAA und verschiedenen Tumorarten durchgeführt und die Auswirkungen verschiedener Chemotherapeutika auf das Wachstum von VAA wurden mittels sequenzieller CT-Analyse untersucht. Die Wachstumsraten wurden mit einer Kohorte von Patienten mit VAA ohne Krebserkrankung verglichen. Der primäre Endpunkt war das Fortschreiten oder die Rückbildung eines Aneurysmas  $> 1,75$  mm. Für den statistischen Vergleich wurden ein *Chi-Quadrat-Test*, ein exakter *Fisher-Test* und ein *Mann-Whitney-Test* verwendet.[5]

Ergebnisse: In dem 17-Jahres-Zeitraum von Januar 2003 bis März 2020 wurden 59 Patienten mit 30 Milzarterien-Aneurysmen, 14 Truncus-coeliacus-Aneurysmen, 11 Nierenarterien-Aneurysmen und 4 anderen VAA und jeweils zusätzlichem Malignom identifiziert. Von diesen litten 20 % an einem Prostatakarzinom, der Rest war heterogen verteilt. Die am häufigsten eingesetzten Chemotherapien waren Alkylanzien (23 %), Antimetaboliten (14 %) und Mitose-Inhibitoren (10 %). Bei acht Patienten kam es zu einem relevanten Wachstum der VAAs und bei einem Patienten zu einer Rückbildung des Durchmessers, die durchschnittliche Wachstumsrate betrug  $0,1 \pm 0,5$  mm/ Jahr. In der Kein-Krebs-Vergleichskohorte waren 29 Patienten (14 A.-splenica-, 11 A.-renalis- und 4 Tr.-coeliacus-Aneurysmen) mit einer durchschnittlichen Wachstumsrate von  $0,5 \pm 0,9$  mm /Jahr ( $p = 0,058$ ) verfügbar. Allerdings war hier die Wachstumsrate bei Patienten, die wegen eines relevanten VAA-Wachstums operativ behandelt wurden, deutlich höher ( $p = 0,004$ ).[5]

Schlussfolgerung: VAAs wachsen selten und eher langsam, Tumor und/ oder Chemotherapie haben keinen signifikanten Einfluss auf die jährliche Wachstumsrate. Daher scheinen zusätzliche Kontrolluntersuchungen unnötig.[5]

## 7.2 Aorta-ascendens-Aneurysmen und Tumor bzw. Tumortherapie

Autoren:

**Kobus, K.**, Bohmann, B., Wilbring, M., Kapalla, M., Eckstein, H. H., Bassermann, F.,  
Stratmann, J. A., Wahida, A., Reeps, C., Schwaiger, B. J., Busch, A., Becker von  
Rose, A.,

Titel:

**Cancer, cancer treatment and aneurysmatic ascending aorta growth within a  
retrospective single center study**

im

**European Journal of vascular medicine (VASA)**

*impact factor: 2,336*

2023

in der 1. Ausgabe

im 52. Jahr

Seite 38 – 45

DOI: 10.1024/0301-1526/a001038

Originalpublikation siehe S. 78

Einleitung: Bisherige Studien konnten keine Beweise für eine Wachstumsveränderung aortoabdomineller Aneurysmen durch Tumor bzw. Krebstherapie erbringen. Die Pathologie der Aorta-ascendens-Aneurysmen unterscheidet sich jedoch von denen der abdominellen Aorta. Daher präsentieren wir die erste Analyse über den Zusammenhang zwischen Tumor bzw. Krebstherapie und Wachstumsveränderungen von Aneurysmen der Aorta ascendens (AscAA).

Patienten und Methoden: Die Patienten der Studie mit AscAA + Tumor wurden retrospektiv im institutionellen Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (PACS) identifiziert. Eingeschlossen wurden dabei alle Patienten mit mindestens zwei CT-Angiogrammen über  $\geq 6$  Monate und zusätzlichem Malignom. Es wurde die jährliche Wachstumsrate dieser Aneurysmen auf eine Assoziation mit einem Tumor (stratifiziert nach Tumorentität) oder einer Tumortherapie (stratifiziert nach verschiedenen Klassen von Chemotherapeutika und Strahlentherapie) untersucht. Zu den statistischen Verfahren gehörten der *t-Test*, der *Wilcoxon-Test* und ein lineares Regressionsmodell, das den anfänglichen AscAA-Durchmesser und die Art der Behandlung berücksichtigte.[6]

Ergebnisse: Zwischen 2003 und 2021 wurden 151 Patienten (mittleres Alter 70 Jahre; 85 % männlich) mit AscAA und gleichzeitig 163 Tumoren identifiziert. Das Prostatakarzinom (37 %) und hämatologische Krebserkrankungen (17 %) waren am häufigsten. Von diesen erhielten 111 Patienten (74 %) eine Chemo- und 75 Patienten (50 %) eine Strahlentherapie. Nach Ausschluss von sechs Patienten mit einem Ausgangsdurchmesser von mehr als 55 mm betrug die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate der AscAAs  $0,18 \pm 0,64$  mm/ Jahr, wobei nur 12 Patienten eine Wachstumsrate von mehr als 1 mm/ Jahr aufwiesen. Weder die Tumorentität noch die Strahlen- oder Chemotherapie (allein oder in Kombination) waren signifikant mit einer Veränderung der jährlichen AscAA-Wachstumsrate verbunden. Auch eine Subanalyse für einzelne Chemotherapeutika ergab keinen spezifischen Zusammenhang mit einer Veränderung des AscAA-Wachstumsverhaltens.[6]

Schlussfolgerung: Die Wachstumsraten von AscAAs sind in dieser Kohorte mit gleichzeitiger Malignität niedrig. Tumor und/ oder Chemotherapie oder Bestrahlung sind nicht mit einer Veränderung der jährlichen Wachstumsrate verbunden. Zusätzliche Kontrolluntersuchungen scheinen unnötig.[6]

### 7.3 Aortoiliakale Aneurysmen und Tumor bzw. Tumortherapie

Autoren:

Becker von Rose, A., **Kobus, K.**, Bohmann, B., Lindquist-Lilljequist, M., Eilenberg, W., Bassermann, F., Reeps, C., Eckstein, H. H., Trenner, M., Maegdefessel, L., Neumayer, C., Brostjan, C., Roy, J., Hultgren, R., Schwaiger, B. J., Busch, A.

Titel:

**Radiation and Chemotherapy are Associated with Altered Aortic Aneurysm Growth in Patients with Cancer: Impact of Synchronous Cancer and Aortic Aneurysm**

im

**European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**

*impact factor (2021): 6,427*

2022

in der 2. - 3. Ausgabe

im 64. Jahr

Seite 255 – 264

DOI: 10.1016/j.ejvs.2022.07.007

Einleitung: Ziel der Studie war es, die Zusammenhänge zwischen Malignität, Therapieschemata und Wachstumsraten von aortoiliakalen Aneurysmen zu untersuchen.

Patienten und Methoden: In einer retrospektiven *single-center*-Analyse wurden Patienten mit einem aortoiliakalen Aneurysma und Krebs identifiziert. Eingeschlossen wurden Patienten mit  $\geq 2$  CTA-Untersuchungen über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten und einem zusätzlichen Malignom. Dabei wurden klinische Daten und der Aneurysmadurchmesser analysiert. Das AAA-Wachstum unter Krebstherapie (Chemotherapie oder Bestrahlung) wurde mit einer AAA-Kontrollkohorte ohne Krebstherapie sowie mit Daten aus einer Metaanalyse verglichen. Die Statistik umfasste *t-Tests* und ein lineares Regressionsmodell mit Korrektur für den ursprünglichen Aortendurchmesser und für die Art der Behandlung.[4]

Ergebnisse: Von 2003 bis 2020 wurden 217 Patienten (mittleres Alter 70 Jahre; 92 % Männer) mit 246 Aneurysmen (58,8 % AAA) und 238 Malignomen identifiziert. Prostata- (26,7 %) und Lungenkrebs (15,7 %) wurden am häufigsten festgestellt. Von diesen erhielten 157 Patienten (72,3 %) eine Chemotherapie, 105 Patienten (48,4 %) eine Bestrahlung und 79 (36,4 %) beides. Das jährliche AAA-Wachstum (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) war bei Krebs- und Kein-Krebs-Patienten nicht statistisch signifikant unterschiedlich ( $2,0 \pm 2,3$  vs.  $2,8 \pm 2,1$  mm/ Jahr;  $p = ,20$ ). Subgruppenanalysen ergaben jedoch, dass Bestrahlung mit einer statistisch signifikant verringerten mittleren Wachstumsrate des Aneurysmas verbunden war, verglichen mit Krebspatienten ohne Bestrahlung ( $1,1 \pm 1,3$  vs.  $1,6 \pm 2,1$  mm/ Jahr;  $p = ,046$ ) und mit der Kontrollkohorte ohne Krebs ( $1,7 \pm 1,9$  vs.  $2,8 \pm 2,1$  mm/ Jahr;  $p = ,007$ ). Die Verabreichung von Antimetaboliten führte zu einem statistisch signifikant erhöhten AAA-Wachstum ( $+ 0,9$  mm/ Jahr;  $p = 0,011$ ), während Topoisomerase-Inhibitoren ( $- 0,8$  mm/ Jahr;  $p = 0,17$ ) und Antiandrogene ( $- 0,5$  mm/ Jahr;  $p = 0,27$ ) einen möglichen Trend zu einem geringeren Wachstum zeigten. Ähnliche Beobachtungen wurden für Iliakalaneurysmen ( $n = 85$ ) gemacht. Darüber hinaus blieben die Effekte bei Chemotherapiekombinationen bestehen ( $2,6 \pm 1,4$  Substanzen/ Patient).[4]

Schlussfolgerung: Patienten mit Krebs und gleichzeitigen Aortenaneurysmen benötigen möglicherweise eine intensivere Überwachung, wenn sie sich bestimmten Therapien unterziehen, wie z. B. einer Behandlung mit Antimetaboliten, da sie möglicherweise eine erhöhte Wachstumsrate des Aneurysmas aufweisen. Eine Bestrahlung kann mit einem geringeren Aneurysmawachstum verbunden sein.[4]

## 7.4 Eigenleistung in den Publikationen

Die Entwicklung und Konzeption der Studie, die die Grundlage für alle drei Publikationen bildete, erfolgten zusammen mit PD Dr. Dr. Albert Busch, Dr. Aaron Becker von Rose und PD Dr. Benedikt Schwaiger. Hierbei habe ich insbesondere bei der Beantragung des Ethikantrages und der Definition von Ein- und Ausschlusskriterien mitgeholfen. Die Daten wurden federführend von mir erhoben und organisiert, das entsprechende Flussdiagramm ist in Abb. 2 (S. 28) dargestellt. Dies beinhaltete die Volltextsuche in Untersuchungsbefunden des PACS-Systems mit dem anschließenden Screening auf das gleichzeitige Vorhandensein von Malignität und Aneurysma bei mehr als 6250 Patienten. Alle hieraus in die Studie eingeschlossenen Aneurysmen ( $n = 1412$ ) und deren *follow-up*-Untersuchungen vermaß ich in den CT(A)-Untersuchungen und erhob die entsprechenden onkologischen Daten aus dem SAP-System. Hieraus entwickelte ich eine komplexe Datenbank, in der sämtliche Daten zu Patienten (u. a. allgemeine Patientendaten, Komorbiditäten, Medikation), Aneurysma (u. a. Anzahl, genaue Lokalisation, Mess- und Aufnahmedaten aller verfügbarer radiologischer Bildgebungen, Daten zur endovaskulären oder offenen Aneurysmaversorgung), Tumor (u. a. Art, Histologie, TNM- und UICC-Klassifikation, Erstdiagnosedatum, Progress, Rezidiv, Metastasierung) und Tumortherapie (u. a. Zeitraum der Therapie, exakte Operationsbezeichnung, exakte Chemotherapiezusammensetzung, Strahlendosis in Gy mit bestrahltem Körperbereich, Angaben zur Remission) zusammengeführt werden. Anschließend gruppierte ich die Patienten in der Datenbank in verschiedene Tumor-, Therapie- und Aneurysmagruppen, aus denen im Anschluss die entsprechenden Patientengruppen der einzelnen Paper akquiriert wurden. Bei Unklarheiten wurde unter Rücksprache mit den Betreuern ein Konsensus erzielt. Die statistische Auswertung der Daten aller drei Publikationen wurde zusammen mit Bianca Bohmann, MSc, durchgeführt, die insbesondere die komplexeren Auswertungen wie Regressionsanalysen und spezifische Testungen übernahm. Einfachere Auswertungen wie die Verteilung von Patientencharakteristika oder Auswertung und Interpretation qualitativer Daten führte ich selbst durch. Die Bewertung der Ergebnisse im medizinischen Kontext erfolgte zusammen mit den Betreuern. Die Manuskripte wurden gemeinschaftlich verfasst. Hier half ich bei der Erstellung einzelner Kapitel und Abbildungen sowie bei den Überarbeitungen im Rahmen der Review-Prozesse.



Konkret verfasste ich in der Publikation zu VAAs die Kapitel *Einleitung* sowie *Patienten und Methoden* und fertigte die Abbildungen *Patientenidentifikation und Einschlusskriterien*, *Patientendaten*, *Tumorhäufigkeit* und *Behandlungen und Häufigkeitsverteilungen von Chemotherapien* an.

Bei der Publikation zu AscAA-Aneurysmen war ich maßgeblich an dem Kapitel *Diskussion* sowie an den Abbildungen *Flussdiagramm zu Einschlusskriterien und Patientenidentifikation*, *Patientenbasischarakteristiken* und *Häufigkeitsverteilung von Tumor und Therapie* beteiligt.

Bei dem Paper zu aortoiliakalen Aneurysmen half ich bei der Erstellung des Kapitels *Patienten und Methoden* sowie bei der Erstellung der Abbildungen *Flussdiagramm der Einschlusskriterien*, *Lokalisation aortoiliakaler Aneurysmen* und *Patientencharakteristiken und Häufigkeiten der Tumoren und Therapien* mit.

Einen Teil der Ergebnisse dieser Studie durfte ich im Rahmen von Vorträgen auf der 37. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin in Mannheim 2021 (Vortragssprache Deutsch) sowie auf der 10<sup>th</sup> Munich Vascular Conference 2021 in München (Vortragssprache Englisch) präsentieren.

Die von mir aufgebaute Datenbank dient zudem als Grundlage verschiedener weiterer Projekte zum Einfluss von Strahlentherapie auf das Aneurysmawachstum oder zum Verhalten von endovaskulär versorgten Aneurysmen unter Tumortherapie. Hieraus werden sich mindestens zwei weitere Publikationen und auf Basis dessen zwei Promotionen anschließen.

## **8. Diskussion**

### **8.1 Aussagewert der Studiendaten**

In dieser Arbeit werden viszerale, Aorta-ascendens- sowie aortoiliakale Aneurysmen unter dem Einfluss maligner Erkrankungen sowie deren Tumorthapie betrachtet. Lediglich für das AAA, und hier nur in geringem Maße, sind die Wirkungen einer Chemotherapie auf das Aneurysmawachstum untersucht.[115, 116]. In der hier vorgestellten Arbeit handelt es sich jeweils um eine der größten Serien zu Wachstumsdaten dieser Aneurysmen im Allgemeinen sowie um die jeweils größte Serie zu diesen Aneurysmen bei Tumorpatienten bzw. unter Krebstherapie.

Unsere untersuchten Kohorten entsprechen hierbei hinsichtlich der medianen Beobachtungszeit, Patientenalter und Komorbiditäten bzw. kardiovaskulärem Risiko den in der Literatur berichteten Kollektiven, die sich einer chirurgischen/ interventionellen Behandlung unterziehen.[50, 52-56, 117, 125, 126]

Ein Vergleich unseres Patientenkollektivs mit den beiden größeren Kohortenstudien aus der Literatur ist in Tab. 3 dargestellt.

**Tab. 3: Vergleich der Patientenkollektive hinsichtlich Art des Tumors und Therapie in unserer eigenen Studie mit der Literatur**

	<b>Becker v. Rose et al.</b>		<b>Maxwell et al.</b>		<b>Martin et al.</b>	
Anzahl der Patienten	<b>N = 217</b>		N = 159		N = 91	
Anzahl an AAAs	n = 154		n = 94		n = 53	
Art des Tumors	n	%	n	%	n	%
Prostata	58	26.7	11	6.9	1	1.1
Lunge	34	15.7	77	48.4	34	37.8
Ösophagus	27	12.4	7	4.4	2	2.2
Hämatologie (Leukämie/ Lymphom)	22	10.1	4	2.5	26	28.9
Kolorektal	20	9.2	18	11.3	10	11.1
Magen	15	6.9			2	2.2
Melanom	10	4.6				
HNO	10	4.6			2	2.2
Harntrakt	9	4.1	6	3.8	5	5.6
Pankreas	6	2.8	16	10.1	2	2.2
Brust	5	2.3	10	6.3		
Niere	5	2.3				
Sarkom	4	1.8				
Andere	13	6.0	10	6.3	6	6.7
Chemotherapie	<b>157</b>	<b>72.4</b>	148	93.1	91	100
Alkylanzien	86	39.6	89	56.0	73	80.2
Antimetaboliten	71	32.7	51	32.1	42	46.2
Mitose-Inhibitoren/ Spindelgifte	53	24.4	54	34.0	40	44.0
Antiandrogene	36	16.6	7	4.4		
GnRH-(Ant-)Agonisten	27	12.4	8	5.0		
Corticosteroide	22	10.1				
Monoklonale Antikörper	20	9.2	38	23.9	33	36.3
Topoisomerase-Inhibitoren	20	9.2	26	16.4	15	16.5
Anthrazykline	18	8.3	1	0.6	15	16.5
Kinase-/Proteasom-Inhibitoren	17	7.8	9	5.7		
VEGF-Inhibitoren	9	4.1				
Immuncheckpoint-Inhibitoren	8	3.7				
PSMA-Liganden	8	3.7				
IMiDs	7	3.2				
Antifolate	2	0.9	27	17.0		
Aromatase-Inhibitoren	2	0.9	2	1.3		
HIFU	1	0.5				
Andere					13	14.3
Strahlentherapie	<b>105</b>	<b>48.4</b>	90	56.6		

Prozentzahlen sind relativ zur Patientenzahl angegeben. Abkürzungen: GnRH = *gonadotropin-releasing-hormone*. HIFU = *high intensity focused ultrasound*. IMiDs = *immunomodulatory imide drugs*. PSMA = Prostata-spezifisches-Membran-Antigen. VEGF = *vascular-endothelial-growth-factor*. [4, 115, 116]

## 8.2 Wachstumsverhalten von Aneurysmen in Tumorpatienten

Es zeigt sich für den Großteil unseres Studienkollektivs von Patienten mit koprävalenter Erkrankung von Tumor und Aneurysma kein genereller Zusammenhang zwischen Tumorleiden bzw. Tumortherapie und dem Wachstumsverhalten des Aneurysmas. In unserer Kohorte zu aortoiliakalen Aneurysmen kann insgesamt kein Unterschied im Wachstumsverhalten von Aneurysmen mit Malignität bzw. Tumortherapie und ohne gezeigt werden. Es zeigt sich sogar ein etwas geringeres mittleres Aneurysmawachstum als in vergleichbaren Metaanalysen in der Literatur (1.31 mm/ Jahr für 30 – 34 mm, 2.38 mm/ Jahr für 45 – 49 mm vs. 1.81 mm/ Jahr für 30 – 34 mm, 4.96 mm/ Jahr bei Powel *et al.*[50]).[4] Diese Beobachtung entspricht auch bisherigen Untersuchungen zu Aneurysmen mit koinzidentellem Tumor, bei denen kein Unterschied im Wachstumsverhalten mit bzw. ohne Chemotherapie gezeigt werden konnte. Bei Martin *et al.* ist beispielsweise das Wachstum mit 0.23 cm/ Jahr für Patienten mit Malignität bzw. 0.22 cm/ Jahr für Patienten ohne Malignität geringer im Vergleich zu großen systematischen Studien wie dem *Aneurysm Detection and Management Trial* [127] oder dem *UK Small Aneurysm Trial* [128], die Wachstumsraten von 0.32 cm/ Jahr bzw. 0.33 cm/ Jahr beschreiben.[115, 116] Bei der Untersuchung der Patienten mit Aneurysmen der Aorta ascendens und maligner Erkrankung zeigt sich mit 0.18 mm/ Jahr eine nur sehr geringe Wachstumsrate. Auch Wachstumsdaten aus der Literatur zeigen ein geringes Wachstum mit bis zu 1 mm/ Jahr, wobei die Datenlage für Aneurysmen der Aorta ascendens gering ist.[53, 54, 117] Nur die Aneurysmen von zwölf Patienten (7.9 %) wachsen in unserer Kohorte mehr als 1 mm/ Jahr und kein Aneurysma zeigt ein extensives Wachstum. Die höchste mittlere Wachstumsrate beträgt dabei in unserer Kohorte 2.21 mm/ Jahr und liegt damit noch immer unter den Wachstumsraten von AAAs.[6] In der Gruppe der viszeralen Aneurysmen mit Tumorerkrankung zeigen die meisten Aneurysmen eine stabile Größe. Lediglich acht Aneurysmen (13.6 %) weisen eine Größenänderung von mehr als 1.75 mm auf und diese auch nur im langfristigen Verlauf.[5] Auch dieses Wachstumsverhalten deckt sich mit den in der Literatur beschriebenen geringen Wachstumstendenzen. So berichten Wayne *et al.* von einer Wachstumsrate von 0.06 mm/ Jahr in renalen Aneurysmen und Batagini *et al.* von 0.63 mm/ Jahr in viszeralen Aneurysmen.[55, 129]

Insgesamt zeigt sich im Vergleich zu aortoiliakalen Aneurysmen ein geringeres natürliches Wachstum viszeraler Aneurysmen sowie von Aneurysmen der Aorta

ascendens. Das Wachstum aller Aneurysmaentitäten scheint allgemein betrachtet durch eine Chemotherapie bzw. neue zielgerichtete Therapie nicht beeinflusst zu werden. Tendenziell kann sogar ein geringeres Wachstum für das Tumorpatientenkollektiv im Vergleich zur Literatur beobachtet werden.

### **8.3 Komplikationen und Rupturrisiko von Aneurysmen in Tumorpatienten**

Insgesamt konnten wir über alle Kohorten hinweg kein vermehrtes Rupturrisiko nachweisen. Bei der Betrachtung aortoiliakaler Aneurysmen in Tumorpatienten konnten Autoren mit ähnlichen Kollektiven ein geringeres Rupturrisiko insbesondere kleiner aortaler Aneurysmen im Vergleich zu Patienten ohne Tumor zeigen.[115, 116] Dem können wir uns auf Basis unserer Datengrundlage anschließen. Auch in unserer Kohorte präsentiert sich kein Patient mit rupturiertem Aneurysma oder einer Ruptur im Beobachtungszeitraum.[4] Maxwell *et al.* berichten dazu von weniger Interventionen und einer geringeren Komplikations- oder Rupturrate von Aneurysmen bei Tumorpatienten im Vergleich zu Patienten ohne maligne Erkrankung. Daher empfehlen die Autoren in der Regel erst die Therapie des Tumors vor der Behandlung des Aneurysmas.[115] Auch in Hinblick auf viszerale Aneurysmen und Aneurysmen der Aorta ascendens zeigen sich keine Hinweise auf ein vermehrtes Ruptur- oder Komplikationsrisiko der Aneurysmen. Während des Untersuchungszeitraums konnten wir in unseren Kollektiven keine Ruptur eines Aneurysmas detektieren.[5, 6] Allerdings ist zu beachten, dass rupturierte Aneurysmen ggf. nicht mehr einer Bildgebung unterzogen wurden, da die initiale Letalität hoch ist. Außerdem ist es möglich, dass die betreffenden Patienten in einem externen Krankenhaus weiterbehandelt und so in unseren Daten nicht registriert wurden.

### **8.4 Einfluss der Tumorerkrankung auf das Aneurysmawachstum**

Insgesamt kann in keinem Kollektiv ein Einfluss von Tumoren im Allgemeinen oder von einer spezifischen Tumorentität auf das Wachstum der verschiedenen Aneurysmen nachgewiesen werden.[5] In der Gruppe der aortoiliakalen und auch der Aorta-ascendens-Aneurysmen zeigen sich zwar für einzelne Tumorentitäten signifikante Einflüsse auf das Wachstum der jeweiligen Aneurysmen. Aufgrund der geringen Fallzahlen dieser Entitäten kann allerdings nicht generell auf den Einfluss

eines bestimmten Tumors rückgeschlossen werden.[4, 6] Dieses Ergebnis steht in Einklang mit Untersuchungen aus der Literatur.[115, 116]

## **8.5 Einfluss von Strahlentherapie auf das Aneurysmawachstum**

Die Strahlentherapie kann neben des gewünschten apoptotischen Effektes auf die Tumorzellen auch die Entzündung erkrankter Gefäße proinflammatorisch beeinflussen.[130-134] Der Einfluss dieser Therapie auf benachbarte Aneurysmen und deren Wachstumstendenz bzw. Rupturraten ist jedoch bisher kaum untersucht. Vermehrt aufgetretene Aneurysmen Jahre nach der Strahlentherapie sind insbesondere für intrakranielle Aneurysmen beschrieben.[135-137] Diese Daten weisen so auf den potenziellen Risikofaktor Strahlentherapie für die Aneurysmaentstehung und ggf. auch für deren Wachstumsverhalten hin.

Demgegenüber deuten unsere Untersuchungsergebnisse zur Bestrahlung von Tumorpatienten mit abdominellen Aortenaneurysmen auf einen möglichen stabilisierenden Einfluss auf den Aneurysmadurchmesser hin. Aufgrund fehlender Bestrahlungspläne kann allerdings keine Aussage getroffen werden, ob und in welchem Ausmaß die Aneurysmen tatsächlich einer Bestrahlung ausgesetzt waren. So kann das Aneurysma direkt im Bestrahlungsfeld liegen oder aber auch der anfallenden Streustrahlung exponiert sein. Daher ist es insgesamt schwierig, die Strahlenexposition auf das Aneurysma realistisch abzuschätzen. Weiterhin zeigt sich unter Berücksichtigung des ursprünglichen Aortendurchmessers und der Kombination mehrerer Therapiemodalitäten kein hemmender Einfluss auf das Aneurysmawachstum mehr.[4, 49, 50] Für Aneurysmen an viszeralen Gefäßen oder der Aorta ascendens kann aufgrund der insgesamt geringen Wachstumstendenzen der Aneurysmen in keiner Analyse ein solcher größenstabilisierender Effekt nachgewiesen werden.[5, 6]

## **8.6 Einfluss von Chemo- und zielgerichteter Therapien auf das Aneurysmawachstum**

### **8.6.1 Verteilung der verabreichten Substanzklassen**

Die in Deutschland im Jahr 2020 am häufigsten verabreichten Tumortherapeutika waren Hormon(ant)agonisten mit 168.7 Millionen Tagesdosen (*defined daily dose*, DDD, mittlere tägliche Erhaltungsdosis eines Wirkstoffs für die Hauptindikation eines

Erwachsenen[138]) und einem Anteil von 62 % aller Tagesdosen. Dem folgten die Gruppe der klassischen Chemotherapeutika mit Antimetaboliten (20.5 Mio. Tagesdosen) als am meisten verordnete Substanz. Taxane (5.2 Mio. Tagesdosen), Platinverbindungen (4.9 Mio. Tagesdosen) und Alkylanzien (3.8 Mio. Tagesdosen) schlossen sich in absteigender Reihenfolge an. Monoklonale Antikörper und Proteinkinase-Inhibitoren als Hauptvertreter der neuen, zielgerichteten Therapien bildeten ein Versorgungsvolumen von 21.7 bzw. 17.5 Mio. Tagesdosen.[9]

Auch in unseren Studienkollektiven zu viszeralen, aortalen und Aorta-ascendens-Aneurysmen befinden sich einige der eingeschlossenen Patienten unter einer hormonantagonisierenden Therapie. Insbesondere das Prostatakarzinom ist unseren Kollektiven die häufigste maligne Erkrankung. Diese wiederum geht oftmals mit langjährigen Hormontherapien einher (vgl. Tab. 3). Insgesamt erhalten ca. 27 % der Patienten mit aortoiliakalem Aneurysma und koprävalenter Tumorerkrankung eine antihormonale Therapie.[4] Dies ist zwar immer noch ein geringerer Anteil als im Arzneiverordnungsreport 2021 berichtet wird, dennoch ist sowohl absolut als auch relativ die Kohorte größer als in Vergleichskollektiven aus der Literatur.[115, 116] In der Gruppe der klassischen Chemotherapeutika entsprechen unsere drei häufigsten Substanzklassen, Anthrazykline, Antimetaboliten und Mitose-Hemmer/ Spindelgifte, den im letzten Jahr in Deutschland am häufigsten verabreichten. Lediglich Antimetaboliten sind in unserem und auch in den Vergleichswerken relativ zu den anderen Substanzklassen gesehen unterrepräsentiert. Die Tumortherapie mittels zielgerichteter Therapien nimmt seit Jahren einen immer größer werdenden Stellenwert in den onkologischen Therapiekonzepten ein und ist einem ständigen Wandel und der Weiterentwicklung unterworfen.[9] Daher ist es wichtig, neue Untersuchungen anzustellen, die diese zielgerichteten Therapien mit unterschiedlichen Zielstrukturen und ihre damit einhergehende mögliche Wirkung auf die Gefäßwände beleuchten. Auch in unseren Kollektiven erhalten viele Patienten zielgerichtete Therapien, insbesondere monoklonaler Antikörper und Kinase-Inhibitoren. Dies sind die im letzten Jahr in Deutschland am häufigsten verabreichten zielgerichteten Therapien. Besonders in unserer Studie ist, dass wir zusätzlich zu diesen Substanzgruppen auch Einflüsse von Substanzen wie Topoisomerase-Inhibitoren, VEGF(*vascular-endothelial-growth-factor*)-Inhibitoren oder auch Immunmodulatoren (IMiDs) untersuchen, die bisher im Kontext von Patienten mit Tumor- und Aneurysmaerkrankung noch nicht beschrieben sind.[4-6, 115, 116]

## 8.6.2 Aortoiliakale Aneurysmen

### Klassische Chemotherapeutika

Für aortoiliakale Aneurysmen zeigt sich in unserem Studienkollektiv lediglich für Antimetaboliten ein signifikanter Einfluss auf das Wachstumsverhalten der Aneurysmen. Die jährliche AAA-Wachstumsrate erhöht sich durch die Gabe von Antimetaboliten um ca. 1 mm/ Jahr. Dieser Effekt bleibt auch nach Korrektur des Startdurchmessers bzw. in Kombination mit anderen Substanzen (2er und 3er Kombination häufig verabreichter Chemotherapiesubstanzklassen) erhalten.[4] Interessanterweise konnten auch schon Maxwell *et al.* ein signifikant leicht beschleunigtes, klinisch aber nur moderat bedeutsames Wachstum nach Antimetabolitengabe nachweisen.[115] Mit diesem Ergebnis stehen auch Berichte im Einklang, die beispielsweise auf eine durch den Antimetaboliten 5-Fluoruracil ausgelöste Endotheldysfunktion hinweisen.[139, 140] So wäre es denkbar, dass durch die Gabe von Antimetaboliten auch das Endothel der bereits erkrankten Gefäßwand des Aneurysmas weiter Schaden nimmt und so schneller progredient wächst als ein vergleichbares Aneurysma, das nicht einer solchen toxischen Substanz ausgesetzt ist. Steroide, die häufig gleichzeitig mit einer Chemotherapie verabreicht werden, haben in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Aneurysmawachstum, wurden allerdings in der Literatur mit einem AAA-Wachstum in Verbindung gebracht.[4, 141] Martin *et al.* regen für Patienten mit großen Aneurysmen und fehlender Operabilität aber Chemotherapiebedarf ein Therapie-Regime ohne Steroide an, da Cortisol und seine Derivate weiter progressiv auf das Aneurysmawachstum wirken könnten.[116]

### Zielgerichtete Therapien

Zielgerichtete antitumorale Therapien sind durch ihre spezifischen Wirkmechanismen in und um die Tumorzellen gekennzeichnet, sodass im Idealfall lediglich die Tumorzellen eliminiert werden, ohne die gesunden Zellen des Körpers zu schädigen. Ein möglicher Angriffspunkt der Tumortherapie stellt beispielsweise die Hemmung der Angiogenese in Tumorzellen dar. Die Angiogenese ist dabei gleichzeitig auch ein pathogenes Merkmal in der Entstehung und Progression von Aneurysmen. So könnten möglicherweise die oben genannten Substanzen zur Tumortherapie mit anti-angiogenen Eigenschaften das Aneurysmawachstum hemmend beeinflussen.[111, 112, 142] Eine solche mögliche Substanzklasse wäre unter anderem ein Inhibitor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF). In unserem aortoiliakalen Kollektiv sind VEGF-Inhibitoren mit einem signifikant verminderten Wachstum im



Vergleich zu Patienten ohne Tumor oder Tumortherapie assoziiert.[4] Auch in der Literatur wird die Rolle von VEGF bei der Aneurysmaprogression als entscheidend angesehen.[111, 143] Unsere Gruppe und andere konnten bereits in experimentellen und präklinischen Modellen zeigen, dass die Hemmung der Angiogenese bei AAAs durch systemische oder sogar lokale Anwendung aneurysmatische Läsionen stabilisieren kann.[142, 144] So wäre hier der Ansatz denkbar, medikamentös die Progression von Aneurysmen zu verlangsamen. Im Gegensatz dazu verdeutlichen Fallberichte von Arterienrupturen unter VEGF-Inhibitortherapie die komplexe Rolle und die noch weiter nötigen Untersuchungen zur Angiogenese bei der Aneurysmaentwicklung.[145] Auch einige neuere Substanzen wie Topoisomerase-Inhibitoren und immunmodifizierende Medikamente (IMiDs) zeigen in unserer Studie sowohl für aortoiliakale Aneurysmen im Allgemeinen als auch speziell für AAAs eine Verringerung der Wachstumsrate des Aneurysmas. Selbst in Kombination verschiedener Substanzklassen blieb dieser durchmesserstabilisierende Effekt für Topoisomerase-Inhibitoren weiter erhalten.[4] Im Kontrast dazu beschreiben Maxwell *et al.* eine früher benötigte Aneurysmaversorgung nach der Verwendung von Topoisomerase-Hemmern.[115] Dies betont auch hier die komplexen Wirkmechanismen einzelner Substanzklassen, die in weiteren Studien genauer untersucht werden müssen.

### **Hormonelle Therapien**

Der Einfluss antihormoneller Therapien auf das Wachstum von Aneurysmen ist bis auf eine Kohorte, bei der kein Einfluss auf das Aneurysmawachstum gezeigt werden konnte, nicht untersucht worden.[115] Wir können für Hormontherapien (Antiandrogene und *gonadotropin-releasing-hormone*-(Ant-)Agonisten) einen hemmenden Einfluss auf das Aneurysmawachstum zeigen. Insbesondere GnRH(*gonadotropin-releasing-hormone*)-(Ant-)Agonisten sind in unserem Kollektiv mit einem signifikant verringerten Wachstum aortoiliakaler Aneurysmen assoziiert, auch Antiandrogene weisen diese Tendenz auf.[4] Dies würde sich auch damit decken, dass vorwiegend Männer mit hohen Androgenspiegeln im Unterschied zu Frauen mit niedrigen Testosteronleveln Aneurysmen entwickeln.[25] Auf der anderen Seite konnten bei männlichen Aneurysmapatienten erhöhte weibliche Geschlechtshormone wie Östrogene und Gestagene bei gleichzeitig verminderten Testosteronleveln gezeigt werden, ein kausaler Zusammenhang wurde bisher jedoch noch nicht nachgewiesen.[146, 147] Daher ist es auch hier nötig, weitere Untersuchungen

anzustellen, bevor konkrete Aussagen der Einwirkungen von Hormonen auf das Aneurysma getätigt werden können.

### **8.6.3 Viszeralarterien- und Aorta-ascendens-Aneurysmen**

Sowohl für viszerale Aneurysmen als auch für Aneurysmen der Aorta ascendens können wir keinen spezifischen Einfluss einzelner Therapien (Chemotherapie, Strahlentherapie, Operation) als auch einzelner Substanzklassen der medikamentösen Tumorthapie zeigen. Die Patienten mit einem relevanten Aneurysmawachstum präsentieren sich in unterschiedlichen Stadien verschiedener Tumore sowie heterogenen Behandlungsstrategien. Zu beachten ist jedoch, dass in diesem Kollektiv das Wachstum eines Aneurysmas insgesamt gering ist und so aufgrund der heterogenen und kleinen Gruppen potenzielle Effekte auf das Aneurysma unentdeckt bleiben könnten.[5, 6]

## **8.7 Limitationen**

Zu den Einschränkungen der Arbeit gehören der retrospektive und deskriptive Charakter der Studie. Die Aneurysmen wurden auf Grundlage von CT-Befunden identifiziert, die möglicherweise keine ausreichende Sensitivität bei der Diagnosestellung aufweisen. Da keine CT-Dokumentationen von außerhalb des Studienzentrums verfügbar waren und ausgewertet wurden, fehlen bei einigen eingeschlossenen Patienten möglicherweise *follow-up*-Daten. Zudem extrapolierten wir bei Patienten mit einem Beobachtungszeitraum von weniger als einem Jahr die jährliche Wachstumsrate der Aneurysmen (bei ca. 17 % der Patienten), um diese Fälle mit der Literatur und den anderen Patienten zu vergleichen. Aufgrund der insgesamt geringen Patientenzahl und gleichzeitig großen Heterogenität der Tumore und Therapien ist die statistische Analyse nicht weiter möglich bzw. nicht sinnvoll. Darüber hinaus beeinflussen sich möglicherweise auch die einzelnen Substanzen der Kombinationstherapien gegenseitig. Außerdem gibt es keine spezifische Vergleichsgruppe von Aneurysmapatienten mit einem Tumor, die keine Chemotherapie oder Tumorbehandlung erhielten. Trotz nur weniger eingeschlossener weiblicher Patienten wurden Unterschiede bei den Ausgangscharakteristika, den Tumor- und Therapieentitäten und den Aneurysmawachstumsraten insbesondere für AAAs und AscAAs festgestellt, die jedoch in der Gesamtanalyse nicht korrigiert

wurden. Daher können die hier vorgestellten Ergebnisse nicht auf die weibliche Bevölkerung verallgemeinert werden.[4-6]

Für AscAA im Speziellen könnte die geringe Anzahl von elektrokardiografisch gesteuerten CTs die Messungen des Durchmessers und der berechneten Wachstumsraten ungenauer machen.[120, 122, 148] Ein EKG-*gating* wird in der Regel nur bei Dissektionen oder kardialen Pathologien durchgeführt, jedoch nicht bei Tumor-CT-*Staging*-Untersuchungen. Die Schätzungen des durchschnittlichen Durchmesserunterschieds für die aufsteigende Aorta zwischen Systole und Diastole variieren in der Literatur und liegen im Bereich von 7 % bzw. ca. 1,5 mm.[122, 149] Es stimmen jedoch die Nicht-EKG-getriggerten Messungen mit den EKG-getriggerten Messungen überein.[149] Alle Messungen wurden von zwei erfahrenen Gefäßchirurgen durchgeführt und von einem erfahrenen Radiologen überwacht, um die Variabilität zwischen den Beobachtern zu minimieren.[150, 151] Außerdem gibt es für diese Daten keine Kontrollgruppen aus der Literatur.[6] Bei VAAs ist weiterhin zu beachten, dass die Patienten der Kontrollkohorte aus Aneurysma-Überwachungsprogrammen zusammengetragen wurden und so die Diagnose Aneurysma nicht wie in der vorliegenden Studie auf Grundlage von CT-Befunden gestellt wurde.[5]

## 8.8 Ausblick

Die Betrachtung der Aneurysmawand als biologisch aktives Gewebe kann eine wichtige Grundlage bei der Untersuchung solcher Substanzen im Hinblick auf die zukünftige translationale Arzneimittelforschung bilden. Generell ist die kardiovaskuläre Toxizität unter Chemotherapie aber immer noch zu wenig erforscht. In Zusammenschau unserer Ergebnisse ist die infrarenale Aorta möglicherweise am anfälligsten für externe Stimuli des arteriellen Gefäßsystems, jedoch darf ein AAA nicht als einheitliche Erkrankung angesehen werden.[111, 152] Weitere prospektive Untersuchungen und größere Patientenkohorten sind jedoch nötig, um die hier vorgestellten Ergebnisse zu bestätigen. Aufgrund der langsamen Wachstumsrate von AscAA und VAAs sowie der Vielfalt der Tumorentitäten und Krebsmedikamente sind möglicherweise eine größere Kohorte und ein längeres Beobachtungsintervall (vorzugsweise in einem prospektiven Register) erforderlich, um potenzielle singuläre Effekte auf das Wachstum der Aneurysmen zu identifizieren. Auch andere Parameter

wie das Aneurysmavolumen, die Klappenfunktion oder EKG-gesteuerte CTA-Untersuchungen könnten in künftigen Studien zu genaueren Messungen führen.[153]

Auf Basis unserer Daten wäre eine genauere Betrachtung des möglicherweise hemmenden Einflusses von Strahlentherapie auf das Wachstumsverhalten von insbesondere aortoiliakalen Aneurysmen sinnvoll. Zudem stellt eine Beobachtung des Wachstums des Aneurysmasacks nach endovaskulärer Versorgung bzw. der Entstehung von *Endoleaks* neue Forschungsansätze dar.

## 9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Definition der Gefäßabschnitte der Aorta, inhaltlich orientiert an [24]. Abkürzungen: A.: Arteria. .....	10
Abb. 2: Flussdiagramm zur Patientenidentifikation. Abkürzungen: AscAA: Aorta-ascendens-Aneurysma. N/ n: Anzahl der Patienten im jeweiligen Kollektiv. PACS: <i>picture archiving and communication system</i> . VAA: Viszeralarterien-Aneurysma.[4-6] .....	27
Abb. 3: Einschlusskriterien. Abkürzungen: CT: Computertomografie.[4-6] .....	29

## 10. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Suchbedingungen. Wenn mindestens je ein Suchkriterium in der jeweiligen Zeile zutreffend ist, ist das Screening für denjenigen Patienten positiv und wird mit dem entsprechenden Befundtext, in dem die Suchbedingung zutrifft, angezeigt.....	26
Tab. 2: Größendefinition von Aneurysmen. ....	28
Tab. 3: Vergleich der Patientenkollektive hinsichtlich Art des Tumors und Therapie in unserer eigenen Studie mit der Literatur .....	43

## 11. Literaturverzeichnis

1. Woolf, S.H. and H. Schoemaker, *Life Expectancy and Mortality Rates in the United States, 1959-2017*. JAMA, 2019. **322**(20): p. 1996-2016.
2. Taylor, R.S., et al., *Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Med, 2004. **116**(10): p. 682-92.
3. Salisbury, C., et al., *Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study*. Br J Gen Pract, 2011. **61**(582): p. e12-21.
4. Becker von Rose, A., et al., *Radiation and Chemotherapy are Associated with Altered Aortic Aneurysm Growth in Patients with Cancer: Impact of Synchronous Cancer and Aortic Aneurysm*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2022. **64**(2-3): p. 255-264.
5. von Rose, A.B., et al., *Concomitantly discovered visceral artery aneurysms do rarely grow during cancer therapy*. Clin Anat, 2022. **35**(3): p. 296-304.
6. Kobus, K., et al., *Cancer, cancer treatment and aneurysmatic ascending aorta growth within a retrospective single center study*. Vasa, 2023. **52**(1): p. 38-45.
7. Puth, M.T., et al., *Prevalence of multimorbidity in Germany: impact of age and educational level in a cross-sectional study on 19,294 adults*. BMC Public Health, 2017. **17**(1): p. 826.
8. Wang, L., et al., *Long-term cardiovascular disease mortality among 160 834 5-year survivors of adolescent and young adult cancer: an American population-based cohort study*. Eur Heart J, 2021. **42**(1): p. 101-109.
9. Paffrath, D., *Arzneiverordnungs-Report 2010: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. 2010: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
10. Hasin, T., et al., *Heart Failure After Myocardial Infarction Is Associated With Increased Risk of Cancer*. J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(3): p. 265-271.
11. Banke, A., et al., *Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study*. Eur J Heart Fail, 2016. **18**(3): p. 260-6.
12. Swain, S.M., F.S. Whaley, and M.S. Ewer, *Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials*. Cancer, 2003. **97**(11): p. 2869-79.

13. Min, H., et al., *A Comprehensive Multimorbidity Index for Predicting Mortality in Intensive Care Unit Patients*. J Palliat Med, 2017. **20**(1): p. 35-41.
14. Pilleron, S., et al., *Estimated global cancer incidence in the oldest adults in 2018 and projections to 2050*. Int J Cancer, 2021. **148**(3): p. 601-608.
15. Sampson, U.K., et al., *Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010*. Glob Heart, 2014. **9**(1): p. 159-70.
16. *Todesursachenstatistik 2020*. [Pressemitteilung] 2021 08.05.2022]; Available from: [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/11/PD21\\_505\\_23211.html;jsessionid=ADDBA49F4AD978AD17AAD163E55E16F9.live741](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/11/PD21_505_23211.html;jsessionid=ADDBA49F4AD978AD17AAD163E55E16F9.live741).
17. Kortmann, H., *Kapitel D1 - Pathophysiologische Ursachen arterieller Aneurysmen*, in *Gefäßchirurgie (Zweite Ausgabe)*, W. Hepp, et al., Editors. 2007, Urban & Fischer: Munich. p. 245-252.
18. Freiberg, M.S., et al., *Abdominal aortic aneurysms, increasing infrarenal aortic diameter, and risk of total mortality and incident cardiovascular disease events: 10-year follow-up data from the Cardiovascular Health Study*. Circulation, 2008. **117**(8): p. 1010-7.
19. Ulug, P., et al., *Meta-analysis of the current prevalence of screen-detected abdominal aortic aneurysm in women*. Br J Surg, 2016. **103**(9): p. 1097-104.
20. Scott, R.A., S.G. Bridgewater, and H.A. Ashton, *Randomized clinical trial of screening for abdominal aortic aneurysm in women*. Br J Surg, 2002. **89**(3): p. 283-5.
21. Matura, L.A., et al., *Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome*. Circulation, 2007. **116**(15): p. 1663-70.
22. Svensson, L.G. and L. Khitin, *Aortic cross-sectional area/height ratio timing of aortic surgery in asymptomatic patients with Marfan syndrome*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002. **123**(2): p. 360-1.
23. Svensson, L.G., et al., *Relationship of aortic cross-sectional area to height ratio and the risk of aortic dissection in patients with bicuspid aortic valves*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **126**(3): p. 892-3.
24. Aumüller, G., et al., *Duale Reihe Anatomie*. 5 ed. 2020, Stuttgart: Thieme.



25. Lederle, F.A., et al., *The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators.* Arch Intern Med, 2000. **160**(10): p. 1425-30.
26. Agricola, E., et al., *Prevalence of thoracic ascending aortic aneurysm in adult patients with known abdominal aortic aneurysm: an echocardiographic study.* Int J Cardiol, 2013. **168**(3): p. 3147-8.
27. Michelena, H.I., et al., *Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves.* JAMA, 2011. **306**(10): p. 1104-12.
28. Michelena, H.I., et al., *Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community.* Circulation, 2008. **117**(21): p. 2776-84.
29. Chaer, R.A., et al., *The Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines on the management of visceral aneurysms.* J Vasc Surg, 2020. **72**(1S): p. 3S-39S.
30. Itoga, N.K., et al., *Metformin prescription status and abdominal aortic aneurysm disease progression in the U.S. veteran population.* J Vasc Surg, 2019. **69**(3): p. 710-716 e3.
31. Kristensen, K.L., et al., *Diabetes Is Not Associated with the Risk of Rupture Among Patients with Abdominal Aortic Aneurysms - Results From a Large Danish Register Based Matched Case Control Study From 1996 to 2016.* Eur J Vasc Endovasc Surg, 2020. **60**(1): p. 36-42.
32. Busch, A., et al., *Die Pathophysiologie des abdominalen Aortenaneurysmas.* Gefässchirurgie, 2018. **23**(3): p. 130-135.
33. Baumann, F., V. Makaloski, and N. Diehm, *Aortenaneurysma und -dissektion.* Der Internist, 2013. **54**(5): p. 535-542.
34. Curci, J.A. and R.W. Thompson, *Adaptive cellular immunity in aortic aneurysms: cause, consequence, or context?* J Clin Invest, 2004. **114**(2): p. 168-71.
35. Hultgren, R., et al., *Long-Term Follow-Up of Men Invited to Participate in a Population-Based Abdominal Aortic Aneurysm Screening Program.* Angiology, 2020. **71**(7): p. 641-649.
36. Gillum, R.F., *Epidemiology of aortic aneurysm in the United States.* J Clin Epidemiol, 1995. **48**(11): p. 1289-98.
37. Hossain, A., et al., *Visceral artery aneurysms: experience in a tertiary-care center.* Am Surg, 2001. **67**(5): p. 432-7.

38. Panayiotopoulos, Y.P., R. Assadourian, and P.R. Taylor, *Aneurysms of the visceral and renal arteries*. *Ann R Coll Surg Engl*, 1996. **78**(5): p. 412-9.
39. Pitton, M.B., et al., *Visceral artery aneurysms: Incidence, management, and outcome analysis in a tertiary care center over one decade*. *Eur Radiol*, 2015. **25**(7): p. 2004-14.
40. Bedford, P.D. and B. Lodge, *Aneurysm of the splenic artery*. *Gut*, 1960. **1**: p. 312-20.
41. Sousa, J., D. Costa, and A. Mansilha, *Visceral artery aneurysms: review on indications and current treatment strategies*. *Int Angiol*, 2019. **38**(5): p. 381-394.
42. Pulli, R., et al., *Surgical treatment of visceral artery aneurysms: A 25-year experience*. *J Vasc Surg*, 2008. **48**(2): p. 334-42.
43. Carr, S.C., et al., *Visceral artery aneurysm rupture*. *J Vasc Surg*, 2001. **33**(4): p. 806-11.
44. Barrionuevo, P., et al., *A systematic review and meta-analysis of the management of visceral artery aneurysms*. *J Vasc Surg*, 2019. **70**(5): p. 1694-1699.
45. Tham, G., et al., *Renal artery aneurysms. Natural history and prognosis*. *Ann Surg*, 1983. **197**(3): p. 348-52.
46. Abbas, M.A., et al., *Splenic artery aneurysms: two decades experience at Mayo clinic*. *Ann Vasc Surg*, 2002. **16**(4): p. 442-9.
47. Luther, B., K. Kröger, and M. Katoch, *Kompaktwissen Gefäßmedizin: Gefäßchirurgie, Angiologie und Endovaskuläre Medizin*. 2021: Springer Berlin/Heidelberg.
48. Linne, A., et al., *Reasons for non-participation in population-based abdominal aortic aneurysm screening*. *Br J Surg*, 2014. **101**(5): p. 481-7.
49. Wanhainen, A., et al., *Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms*. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2019. **57**(1): p. 8-93.
50. Powell, J.T., et al., *Systematic review and meta-analysis of growth rates of small abdominal aortic aneurysms*. *Br J Surg*, 2011. **98**(5): p. 609-18.
51. Thompson, S.G., et al., *Systematic review and meta-analysis of the growth and rupture rates of small abdominal aortic aneurysms: implications for surveillance intervals and their cost-effectiveness*. *Health Technol Assess*, 2013. **17**(41): p. 1-118.

52. Sweeting, M.J., et al., *Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms*. Br J Surg, 2012. **99**(5): p. 655-65.
53. Coady, M.A., et al., *What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms?* J Thorac Cardiovasc Surg, 1997. **113**(3): p. 476-91; discussion 489-91.
54. Dapunt, O.E., et al., *The natural history of thoracic aortic aneurysms*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994. **107**(5): p. 1323-32; discussion 1332-3.
55. Batagini, N.C., et al., *Natural History of Splanchnic Artery Aneurysms*. Ann Vasc Surg, 2021. **73**: p. 290-295.
56. Shimohira, M., et al., *Natural History of Unruptured Visceral Artery Aneurysms Due to Segmental Arterial Mediolysis and Efficacy of Transcatheter Arterial Embolization: A Retrospective Multiinstitutional Study in Japan*. AJR Am J Roentgenol, 2021. **216**(3): p. 691-697.
57. Trastek, V.F., et al., *Splenic artery aneurysms*. Surgery, 1982. **91**(6): p. 694-9.
58. Meijer, C.A., et al., *Doxycycline for stabilization of abdominal aortic aneurysms: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2013. **159**(12): p. 815-23.
59. Kurvers, H., et al., *Discontinuous, staccato growth of abdominal aortic aneurysms*. J Am Coll Surg, 2004. **199**(5): p. 709-15.
60. Sharp, M.A. and J. Collin, *A myth exposed: fast growth in diameter does not justify precocious abdominal aortic aneurysm repair*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2003. **25**(5): p. 408-11.
61. Soden, P.A., et al., *Outcomes for symptomatic abdominal aortic aneurysms in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program*. J Vasc Surg, 2016. **64**(2): p. 297-305.
62. Ten Bosch, J.A., et al., *Symptomatic abdominal aortic aneurysm repair: to wait or not to wait*. J Cardiovasc Surg (Torino), 2016. **57**(6): p. 830-838.
63. Ulug, P., et al., *Morphological suitability for endovascular repair, non-intervention rates, and operative mortality in women and men assessed for intact abdominal aortic aneurysm repair: systematic reviews with meta-analysis*. Lancet, 2017. **389**(10088): p. 2482-2491.
64. participants, E.t., *Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial*. Lancet, 2005. **365**(9478): p. 2179-86.

65. Patel, R., et al., *Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial*. Lancet, 2016. **388**(10058): p. 2366-2374.
66. Varrica, A., et al., *Bentall operation in 375 patients: long-term results and predictors of death*. J Heart Valve Dis, 2014. **23**(1): p. 127-34.
67. Grotemeyer, D., et al., *Visceral artery aneurysms--follow-up of 23 patients with 31 aneurysms after surgical or interventional therapy*. Langenbecks Arch Surg, 2009. **394**(6): p. 1093-100.
68. Tulsyan, N., et al., *The endovascular management of visceral artery aneurysms and pseudoaneurysms*. J Vasc Surg, 2007. **45**(2): p. 276-83; discussion 283.
69. Bath, M.F., et al., *Systematic review of cardiovascular disease and cardiovascular death in patients with a small abdominal aortic aneurysm*. Br J Surg, 2015. **102**(8): p. 866-72.
70. Aboyans, V., et al., *Editor's Choice - 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2018. **55**(3): p. 305-368.
71. Graham, I., et al., *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2007. **14 Suppl 2**: p. E1-40.
72. Piepoli, M.F., et al., *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2016. **69**(10): p. 939.
73. *The top 10 causes of death*. [Fact sheets] 2020 09.12.2020 [cited 2022 22.09.2022]; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
74. *Krebs und schlechte Ernährung sind miteinander verknüpft*. 2011 04.02.2011 27.05.22]; Available from: <https://www.euro.who.int/de/health-topics/disease-prevention/nutrition/news/news/2011/02/cancer-linked-with-poor-nutrition>.
75. Gredner, T., et al., *Impact of Tobacco Control Policies on Smoking-Related Cancer Incidence in Germany 2020 to 2050-A Simulation Study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2020. **29**(7): p. 1413-1422.
76. Grosso, G., et al., *Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk*. Nutr Rev, 2017. **75**(6): p. 405-419.

77. Aigner, K.R. and F.O. Stephens, *Onkologie Basiswissen*. 2016: Springer-Verlag.
78. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *Hallmarks of cancer: the next generation*. *Cell*, 2011. **144**(5): p. 646-74.
79. Erdmann, F., et al. *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. 2021; 13:[]
80. van Walraven, C., et al., *Incidence, follow-up, and outcomes of incidental abdominal aortic aneurysms*. *J Vasc Surg*, 2010. **52**(2): p. 282-9 e1-2.
81. *What is the TNM cancer staging system?* 2016 15.03.2022; 8:[Available from: <https://www.uicc.org/resources/tnm>.
82. *DLBCL Stadien und Risikofaktoren*. 2022; Available from: <https://lymphome.de/diffus-grosszelliges-b-zell-lymphom/stadien-risikofaktoren>.
83. Hamdy, F.C., et al., *10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer*. *N Engl J Med*, 2016. **375**(15): p. 1415-1424.
84. Eckart, W.U., *Vom Serum zur chemischen Substanz – Die Revolution der pharmakochemischen Therapie*, in *Illustrierte Geschichte der Medizin: Von der französischen Revolution bis zur Gegenwart*. 2011, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 303-320.
85. Saglio, G., et al., *Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(24): p. 2251-9.
86. Hamid, O., et al., *Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001*. *Ann Oncol*, 2019. **30**(4): p. 582-588.
87. Eggermont, A.M.M., et al., *Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2021. **22**(5): p. 643-654.
88. Raschi, E., et al., *Reporting of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis*. *Lancet*, 2018. **392**(10145): p. 383.
89. Moslehi, J.J., et al., *Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis*. *Lancet*, 2018. **391**(10124): p. 933.
90. Ridker, P.M., et al., *Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(12): p. 1119-1131.

91. Scher, H.I., et al., *Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy*. N Engl J Med, 2012. **367**(13): p. 1187-97.
92. Beer, T.M., et al., *Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy*. N Engl J Med, 2014. **371**(5): p. 424-33.
93. Hu, G., et al., *The Effectiveness of Radioactive Iodine Remnant Ablation for Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis*. World J Surg, 2016. **40**(1): p. 100-9.
94. Sawka, A.M., et al., *Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(8): p. 3668-76.
95. Sartor, O., et al., *Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2021. **385**(12): p. 1091-1103.
96. Hofman, M.S., et al., *[(177)Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial*. Lancet, 2021. **397**(10276): p. 797-804.
97. Kahl-Scholz, M. and C. Vockelmann, *Basiswissen Radiologie: Nuklearmedizin und Strahlentherapie*. 2017: Springer-Verlag.
98. Garin, N., et al., *Global Multimorbidity Patterns: A Cross-Sectional, Population-Based, Multi-Country Study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2016. **71**(2): p. 205-14.
99. Souza, D.L.B., et al., *Trends of multimorbidity in 15 European countries: a population-based study in community-dwelling adults aged 50 and over*. BMC Public Health, 2021. **21**(1): p. 76.
100. Maeda, K., et al., *Current surgical management of abdominal aortic aneurysm with concomitant malignancy in the endovascular era*. Surg Today, 2016. **46**(8): p. 985-94.
101. Truijers, M., et al., *Incidental finding of malignancy in patients preoperatively evaluated for aneurysm wall pathology using PET/CT*. J Vasc Surg, 2009. **49**(5): p. 1313-5.
102. Sevil, F.C., et al., *Incidence, follow-up and outcomes of incidental abdominal aortic aneurysms in computed tomography*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2022. **34**(4): p. 645-651.
103. Murphy, C.C., D.E. Gerber, and S.L. Pruitt, *Prevalence of Prior Cancer Among Persons Newly Diagnosed With Cancer: An Initial Report From the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*. JAMA Oncol, 2018. **4**(6): p. 832-836.

104. Siegel, R.L., et al., *Cancer statistics, 2022*. CA Cancer J Clin, 2022. **72**(1): p. 7-33.
105. Zoller, B., et al., *Risk of coronary heart disease in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden*. Eur J Cancer, 2012. **48**(1): p. 121-8.
106. Stelwagen, J., et al., *Vascular aging in long-term survivors of testicular cancer more than 20 years after treatment with cisplatin-based chemotherapy*. Br J Cancer, 2020. **123**(11): p. 1599-1607.
107. Koene, R.J., et al., *Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer*. Circulation, 2016. **133**(11): p. 1104-14.
108. Toya, T., et al., *Assessment of peripheral endothelial function predicts future risk of solid-tumor cancer*. Eur J Prev Cardiol, 2020. **27**(6): p. 608-618.
109. Maasland, D.H., et al., *Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study*. BMC Cancer, 2014. **14**: p. 187.
110. Adams, M.J., et al., *Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy*. J Clin Oncol, 2004. **22**(15): p. 3139-48.
111. Busch, A., et al., *Heterogeneous histomorphology, yet homogeneous vascular smooth muscle cell dedifferentiation, characterize human aneurysm disease*. J Vasc Surg, 2017. **66**(5): p. 1553-1564 e6.
112. Busch, A., et al., *Vessel wall morphology is equivalent for different artery types and localizations of advanced human aneurysms*. Histochem Cell Biol, 2017. **148**(4): p. 425-433.
113. Ostovar, R., et al., *Immunosuppressive Agents and Thoracic Aortic Aneurysm: Real Correlation or Mere Coincidence?* Thorac Cardiovasc Surg, 2022. **70**(8): p. 637-644.
114. Peeters, B., et al., *Management of abdominal aortic aneurysm and concomitant malignant disease*. J Cardiovasc Surg (Torino), 2019. **60**(4): p. 468-475.
115. Maxwell, D.W., et al., *Aortic Aneurysm Natural Progression is Not Influenced by Concomitant Malignancy and Chemotherapy*. Ann Vasc Surg, 2021. **71**: p. 29-39.
116. Martin, Z.L., et al., *The effect of chemotherapy for malignancy on the natural history of aortic aneurysm*. J Vasc Surg, 2015. **61**(1): p. 50-7.
117. Rizzo, J.A., M.A. Coady, and J.A. Elefteriades, *Procedures for estimating growth rates in thoracic aortic aneurysms*. J Clin Epidemiol, 1998. **51**(9): p. 747-54.

118. Guo, M.H., et al., *Association of Mortality and Acute Aortic Events With Ascending Aortic Aneurysm: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Netw Open, 2018. **1**(4): p. e181281.
119. Saliba, E., et al., *The ascending aortic aneurysm: When to intervene?* IJC Heart & Vasculature, 2015. **6**: p. 91-100.
120. Pradella, M., et al., *Fully automated guideline-compliant diameter measurements of the thoracic aorta on ECG-gated CT angiography using deep learning*. Quant Imaging Med Surg, 2021. **11**(10): p. 4245-4257.
121. Murphy, D.T., et al., *Dynamism of the aortic annulus: Effect of diastolic versus systolic CT annular measurements on device selection in transcatheter aortic valve replacement (TAVR)*. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2016. **10**(1): p. 37-43.
122. Lu, T.L., et al., *Ascending aorta measurements as assessed by ECG-gated multi-detector computed tomography: a pilot study to establish normative values for transcatheter therapies*. Eur Radiol, 2009. **19**(3): p. 664-9.
123. Rajiah, P., *Updates in Vascular Computed Tomography*. Radiol Clin North Am, 2020. **58**(4): p. 671-691.
124. Borgbjerg, J., et al., *Superior Reproducibility of the Leading to Leading Edge and Inner to Inner Edge Methods in the Ultrasound Assessment of Maximum Abdominal Aortic Diameter*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2018. **55**(2): p. 206-213.
125. Hagl, C., et al., *Is the Bentall procedure for ascending aorta or aortic valve replacement the best approach for long-term event-free survival?* Ann Thorac Surg, 2003. **76**(3): p. 698-703; discussion 703.
126. Wang, C., et al., *Endovascular treatment of non-dissected ascending aorta disease: a systematic review*. Eur J Cardiothorac Surg, 2018. **53**(2): p. 317-324.
127. Lederle, F.A., et al., *Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms*. N Engl J Med, 2002. **346**(19): p. 1437-44.
128. *Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. The UK Small Aneurysm Trial Participants*. Lancet, 1998. **352**(9141): p. 1649-55.
129. Wayne, E.J., et al., *Anatomic characteristics and natural history of renal artery aneurysms during longitudinal imaging surveillance*. J Vasc Surg, 2014. **60**(2): p. 448-52.



130. Langley, R.E., et al., *Radiation-induced apoptosis in microvascular endothelial cells*. Br J Cancer, 1997. **75**(5): p. 666-72.
131. Haimovitz-Friedman, A., et al., *Ionizing radiation acts on cellular membranes to generate ceramide and initiate apoptosis*. J Exp Med, 1994. **180**(2): p. 525-35.
132. Linard, C., et al., *Acute induction of inflammatory cytokine expression after gamma-irradiation in the rat: effect of an NF-kappaB inhibitor*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **58**(2): p. 427-34.
133. Liu, G.D., et al., *Genistein alleviates radiation-induced pneumonitis by depressing Ape1/Ref-1 expression to down-regulate inflammatory cytokines*. Cell Biochem Biophys, 2014. **69**(3): p. 725-33.
134. Eken, S.M., et al., *miR-29b Mediates the Chronic Inflammatory Response in Radiotherapy-Induced Vascular Disease*. JACC Basic Transl Sci, 2019. **4**(1): p. 72-82.
135. Pesce, A., et al., *Radiation-Induced Brain Aneurysms: Institutional Experience and State of the Art in the Contemporary Literature*. World Neurosurg, 2020. **135**: p. 339-351.
136. Yang, W.H., et al., *Intracranial aneurysms formation after radiotherapy for head and neck cancer: a 10-year nationwide follow-up study*. BMC Cancer, 2019. **19**(1): p. 537.
137. Paolucci, A., et al., *Giant intracranial aneurysm following radiation therapy: literature review with a novel case discussion*. Acta Biomed, 2020. **91**(10-S): p. e2020005.
138. *Antibiotikaverbrauchs-Surveillance - Methodik*. 2022 [cited 2022 14.12.]; Available from: <https://avs.rki.de/Content/Project/Methodology.aspx>.
139. Altieri, P., et al., *5-fluorouracil causes endothelial cell senescence: potential protective role of glucagon-like peptide 1*. Br J Pharmacol, 2017. **174**(21): p. 3713-3726.
140. Cwikiel, M., et al., *The influence of 5-fluorouracil and methotrexate on vascular endothelium. An experimental study using endothelial cells in the culture*. Ann Oncol, 1996. **7**(7): p. 731-7.
141. Tajima, Y., et al., *Oral Steroid Use and Abdominal Aortic Aneurysm Expansion- Positive Association*. Circ J, 2017. **81**(12): p. 1774-1782.
142. Busch, A., et al., *Lenvatinib halts aortic aneurysm growth by restoring smooth muscle cell contractility*. JCI Insight, 2021. **6**(15).

143. Choke, E., et al., *Abdominal aortic aneurysm rupture is associated with increased medial neovascularization and overexpression of proangiogenic cytokines*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006. **26**(9): p. 2077-82.
144. Xu, B., et al., *Inhibition of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)-A or its Receptor Activity Suppresses Experimental Aneurysm Progression in the Aortic Elastase Infusion Model*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019. **39**(8): p. 1652-1666.
145. Cheng, C., et al., *Arterial aneurysm and dissection with systemic vascular endothelial growth factor inhibitors: A review of cases reported to the FDA Adverse Event Reporting System and published in the literature*. *Vasc Med*, 2021. **26**(5): p. 526-534.
146. Villard, C., et al., *Sex hormones in men with abdominal aortic aneurysm*. *J Vasc Surg*, 2021. **74**(6): p. 2023-2029.
147. Ailawadi, G., et al., *Gender differences in experimental aortic aneurysm formation*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. **24**(11): p. 2116-22.
148. Roos, J.E., et al., *Thoracic aorta: motion artifact reduction with retrospective and prospective electrocardiography-assisted multi-detector row CT*. *Radiology*, 2002. **222**(1): p. 271-7.
149. Huang, J., et al., *Comparison of dynamic changes in aortic diameter during the cardiac cycle measured by computed tomography angiography and transthoracic echocardiography*. *J Vasc Surg*, 2019. **69**(5): p. 1538-1544.
150. Gao, X., et al., *A novel software tool for semi-automatic quantification of thoracic aorta dilatation on baseline and follow-up computed tomography angiography*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019. **35**(4): p. 711-723.
151. Singh, K., et al., *Intra- and interobserver variability in the measurements of abdominal aortic and common iliac artery diameter with computed tomography. The Tromso study*. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2003. **25**(5): p. 399-407.
152. Rijbroek, A., et al., *Inflammation of the abdominal aortic aneurysm wall*. *Eur J Vasc Surg*, 1994. **8**(1): p. 41-6.
153. Nagpal, P., et al., *Imaging of the aortic root on high-pitch non-gated and ECG-gated CT: awareness is the key!* *Insights Imaging*, 2020. **11**(1): p. 51.

## 12. Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. Dr. Albert Busch für die herausragende Unterstützung und Betreuung meiner Doktorarbeit sowie die immer sehr wohlwollende Förderung auch neben dieser Arbeit. Vielen Dank für die Hilfe bei sämtlichen gefäßchirurgischen Fragen, für die Möglichkeit, meine Daten auf Kongressen zu präsentieren und die immerzu sehr gute Erreichbarkeit auf allen Kanälen trotz örtlicher Distanz!

Nicht weniger Dank für die ausgezeichnete Unterstützung und Betreuung meiner Doktorarbeit gilt meinem Mentor Dr. Aaron Becker von Rose. Vielen Dank für die Beantwortung verschiedenster onkologischer Fragen, für die gemeinsame Aufarbeitung der onkologischen Datensätze und das umfangreiche Korrekturlesen von Abstracts, Papern und meiner Doktorarbeit!

Mein besonderer Dank gilt weiterhin Frau Bianca Bohmann für die hervorragende statistische Unterstützung. Vielen Dank für die ausführliche statistische Beratung sowie die große Unterstützung bei den zahlreichen komplexen Auswertungen!

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn PD Dr. Benedikt Schweiger, der mich erst in dieses Team brachte und mir so zu der Doktorarbeit verhalf. Vielen Dank für die detaillierten Antworten auf radiologische Fragestellungen und die Hilfe bei der Anfertigung des Manuskripts!

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Dr. Wolfgang Kempf für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre und große Hilfsbereitschaft. Vielen Dank für den angenehmen Arbeitsplatz in der Trogerstraße!

Mein Dank gilt nicht zuletzt meiner Familie und meinen Freunden, die mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen. Vielen Dank Florian und Max für eure Geduld und Hilfsbereitschaft, wenn ich mal wieder technische Probleme hatte! Vielen Dank Mama und Papa für eure uneingeschränkte Unterstützung und euren Rückhalt!

## 13. Originalpublikationen

### 13.1 Viszeralarterien-Aneurysmen und Tumor bzw. Tumorthapie

Autoren:

**Kobus, K.\***, Becker von Rose, A.\*, Bohmann, B., Trenner, M., Wahida, A., Eckstein, H. H., Bassermann, F., von Heckel, K., Wolk, S., Reeps, C., Schwaiger, B. J., Eilenberg, W. H., Neumayer, C., Burghuber, C., Busch, A.

\* Beitrag zu gleichen Teilen

Titel:

**Concomitantly discovered visceral artery aneurysms do rarely grow during cancer therapy**

im Journal

**Clinical Anatomy**

*impact factor (2021): 2,409*

2022


in der 3. Ausgabe

im 35. Jahr

Seite 296 – 304

DOI: 10.1002/ca.23813

# Concomitantly discovered visceral artery aneurysms do rarely grow during cancer therapy

Aaron Becker von Rose<sup>1</sup> | Kathrin Kobus<sup>2</sup> | Bianca Bohmann<sup>2</sup> |  
 Matthias Trenner<sup>2</sup> | Adam Wahida<sup>1</sup> | Hans-Henning Eckstein<sup>2</sup> |  
 Florian Bassermann<sup>1</sup> | Korbinian von Heckel<sup>3</sup> | Steffen Wolk<sup>4</sup> | Christian Reeps<sup>4</sup> |  
 Benedikt J. Schwaiger<sup>5</sup> | Wolf-Hans Eilenberg<sup>6</sup> | Christoph Neumayer<sup>6</sup> |  
 Christoph Burghuber<sup>6</sup> | Albert Busch<sup>2,4</sup> 

<sup>1</sup>III. Medical Department for Hematology and Oncology, Klinikum rechts der Isar Technical University Munich, Munich, Germany

<sup>2</sup>Department for Vascular and Endovascular Surgery, Klinikum rechts der Isar, Technical University Munich, Munich, Germany

<sup>3</sup>Department of Biology II, University of Munich (LMU), Munich, Germany

<sup>4</sup>Division of Vascular and Endovascular Surgery, Department for Visceral, Thoracic and Vascular Surgery, Medical Faculty Carl Gustav Carus and University Hospital, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany

<sup>5</sup>Department of Radiology and Department of Neuroradiology, School of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Germany

<sup>6</sup>Division of Vascular Surgery and Surgical Research Laboratories, Department of Surgery, Medical University of Vienna, General Hospital of Vienna, Vienna, Austria

## Correspondence

Albert Busch, Department for Visceral, Thoracic and Vascular Surgery, Technical University Dresden, Fetscherstrasse 74, 01307 Dresden, Germany.  
 Email: albert.busch@uniklinikum-dresden.de

## Abstract

Visceral artery aneurysms (VAA) are a rare entity of arterial aneurysms with the imminent threat of rupture. The impact of cancer and chemotherapy on the growth of VAAs is unknown. A retrospective dual center cohort study of patients with concomitant VAA and different types of cancer was conducted and the impact of various chemotherapeutic agents on VAA growth was studied by sequential CT analysis. For comparison, a non-cancer all comer cohort with VAAs and no cancer was studied to compare different growth rates. The primary endpoint was aneurysm progress or regression >1.75 mm. Chi-square test, Fisher's exact test and Mann-Whitney test was used for statistical comparison. In the 17-year-period from January 2003 to March 2020, 59 patients with 30 splenic artery aneurysms, 14 celiac trunk aneurysms, 11 renal artery aneurysms and 4 other VAA and additional malignancy were identified. 20% of patients suffered from prostate cancer, the rest were heterogeneous. The most prevalent chemotherapies were alkylating agents (23%), antimetabolites (14%) and mitose inhibitors (10%). Eight patients had relevant growth of their VAA and one patient showed diameter regression (average growth rate  $0.1 \pm 0.5$  mm/year). Twenty-nine patients with 14 splenic, 11 RAAs (seven right) and 4 celiac trunk aneurysms were available in the non-cancer comparison cohort

Aaron Becker von Rose and Kathrin Kobus contributed equally to this work.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2021 The Authors. *Clinical Anatomy* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American Association of Clinical Anatomists.

(average growth rate  $0.5 \pm 0.9$  mm/year,  $p = 0.058$ ). However, the growth rate of patients receiving operative treatment for relevant VAA growth was significantly higher ( $p = 0.004$ ). VAAs grow rarely, and rather slow. Cancer and/or chemotherapy do not significantly influence the annual growth rate. Additional control examinations seem unnecessary.

#### KEYWORDS

aneurysm growth, chemotherapy, visceral artery aneurysm

## 1 | INTRODUCTION

Aneurysms involving the visceral and renal arteries (VAA) are a rare entity with an estimated incidence of only 0.2–1% among the general population (Bjorck et al., 2017). However, the occurrence is more frequent in patients with concomitant aortic, intracranial or popliteal aneurysms (Chaer et al., 2020).

Most VAAs are discovered as incidental findings on abdominal computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). Thus symptoms typically occur only in the state of rupture, requiring emergency treatment (Obara et al., 2020). While splenic artery aneurysms are the most frequent entity (relative prevalence approx. 70%), renal artery aneurysms are most frequently reported in the literature (Barrionuevo et al., 2019; Belli et al., 2012; Sousa et al., 2019). Hepatic (approx. 15%), superior mesenteric (approx. 5%) and celiac artery (approx. 3%) are the following most prevalent VAAs (Sousa et al., 2019). Generally, false (pseudo-) aneurysms, such as sequelae to liver transplantation, pancreatitis and trauma have to be distinguished from true aneurysms. Pseudoaneurysms usually require treatment irrespective of size and localization (Belli et al., 2012; Bjorck et al., 2017; Chaer et al., 2020).

Known risk factors for true aneurysms include atherosclerosis, fibromuscular dysplasia, collagen vascular diseases, inflammatory conditions, that is, vasculitis, and other rare genetic syndromes, such as Ehlers-Danlos syndrome (Febres-Aldana et al., 2019; Sousa et al., 2019). Despite some histologic examinations pointing toward pathomechanisms similarly observed in aneurysms at other locations, nothing is known about the specific pathophysiology of VAAs (Busch et al., 2017; Chaer et al., 2020). Accordingly, the natural history of VAAs is largely elusive and aneurysm growth data is not available. Hence, international guidelines recommend pre-emptive aneurysm repair upon a diameter threshold (Bjorck et al., 2017; Chaer et al., 2020). However, the association of diameter and rupture is not clearly established and i.e. pregnancy might pose an independent risk for rupture (Pitton et al., 2015; Selo-Ojeme & Welch, 2003). Additionally, the impact of cancer or chemotherapy, including vasoactive substances, on VAA rupture or growth has not been systematically studied (Baudino, 2015; Gotwals et al., 2017). Yet, the vasculature and the aneurysm wall of VAAs are biologically active tissues, probably responsive to systemic treatment regimen based on reported cases (Busch et al., 2017; Obata et al., 2016; Oshima et al., 2017). Additionally, two clinical series have reported minor influences of

different chemotherapeutic substances on the growth of abdominal aortic aneurysms (AAA; Martin et al., 2015; Maxwell et al., 2021).

Therefore, the purpose of this study was to assess whether growth of VAAs is influenced by (chemo-)therapeutic regimens in patients with various types of cancer.

## 2 | PATIENTS AND METHODS

### 2.1 | Patient identification and inclusion criteria

Patients were retrospectively identified performing a full text query in the local picture archiving and communication system (PACS) from January 1st 2003 to March 31st 2020. Search criteria included the key words “aneurysm” and at least one additional “carcinoma,” “tumor,” “chemotherapy” or the different types of carcinoma (Figure 1). Patient data were pseudonymized for further analysis.

*Inclusion criteria* for this study were concomitant malignancy and aneurysm, CT/MRI-based aneurysm follow-up  $\geq 6$  months, verifiable VAA, complete oncologic clinical course during the period of interest and overlap of tumor therapy (operation, targeted radiation, chemotherapy) with the aneurysm data (starting  $< 12$  months before and ending  $< 6$  months after aneurysm data; Figure 1).

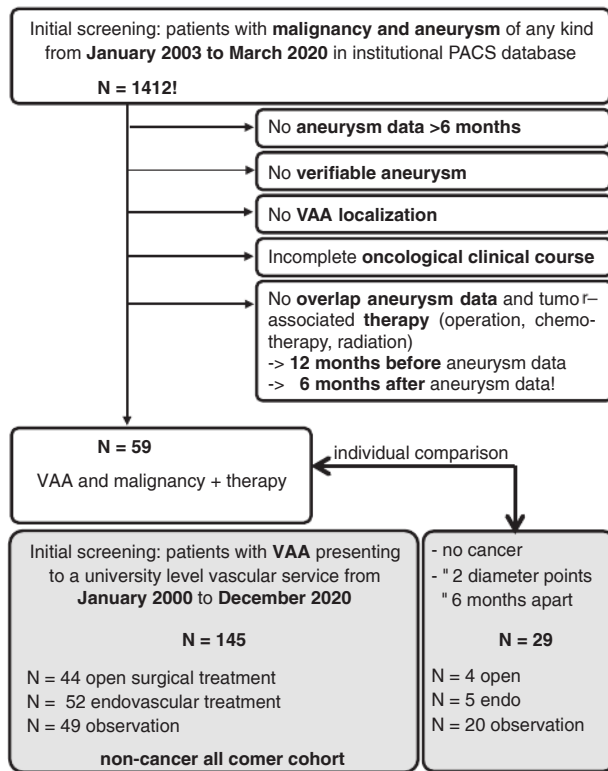
An *exclusion criterion* for this study was age less than 18 years and incomplete data required for inclusion.

The study was in accordance with the declaration of Helsinki and approved by the local ethics committee (Ethikkommission Klinikum rechts der Isar: 195/20S). Informed consent was waived for this retrospective analysis of routinely acquired imaging data.

### 2.2 | Endpoints

*Primary endpoint* of the study was aneurysm progress or regression  $> 1.75$  mm during the observation period.

*Secondary endpoints* were specific tumor—and/or therapy (operation, radiation, chemotherapy)—associations on VAA growth. Additionally, the growth of the malignancy + VAA cohort identified here was compared to a consecutive non-malignancy VAA group, where some patient received operative aneurysm exclusion upon a diameter threshold (all comer cohort, see below).



**FIGURE 1** Patient identification and inclusion criteria. In the flowchart, the inclusion criteria for this study are highlighted in bold. The non-cancer all comer cohort and the exclusion criteria are described in the patient and methods section of the manuscript. PACS, picture archiving and communication system; VAA, visceral artery aneurysm

**2.3 | Stepwise analysis process**

*Aneurysm data* were obtained by detailed diameter measurements in multiplanar reconstructions (MPR) of CT- or MR-angiography by three independent reviewers (medical student: KK, radiologist: BJS, vascular surgeon: AB). Based on the available imaging data, diameter changes >1.75 mm were considered above the error of measurement (Rajiah, 2020). Consensus was reached for vast discrepant measurements. *Tumor data* were individually reviewed and grouped into categories based on affected organ and prevailing malignancy (ear/nose/throat, thyroid gland, lung, esophagus, stomach, gut, pancreas, biliary tract, liver, urinary bladder, kidney, prostate, testis, penis, breast, uterus, cervix, ovary, vulva, melanoma, brain, lymphoma, leukemia, sarcoma, synovial tumor, Merkel-cell carcinoma, cancer of unknown primary (CUP; Table S1). *Chemotherapy* was individually reviewed and grouped into categories (alkylating agents, antimetabolites, mitotic inhibitors, monoclonal antibodies, kinase inhibitors, antifolates, topoisomerase inhibitors, anthracyclines, GnRH antagonists, anti-androgens, immunomodulating agents (IMiD), steroids, aromatase inhibitors and vascular endothelial growth factor (VEGF) antagonists; Table S2). Additionally, high intensity focused ultrasound (HIFU) application was

assessed. Individual cycles and different regimen of chemotherapy were assessed separately. Radiation therapy and tumor operations were not further stratified.

**2.4 | All comer cohort**

The VAA non-cancer all comer cohort is drawn from a consecutive series of 145 patients who presented to the Division of Vascular Surgery, General Hospital of Vienna between 2000 and 2020 due to a diagnosis of VAA. These included 39 renal artery aneurysms, 66 splenic artery aneurysms and 40 miscellaneous visceral artery aneurysms. From this cohort, 29 patients were identified with ≥2 individual growth data points and no history of cancer/cancer therapy. 2–4 individual diameter measurements over 6–158 months were available per patient (Table 1, Figures 1, 2). No patient was diagnosed with cancer during the observation period. Patients received operative treatment of their aneurysm due to rapid growth (or concomitant pancreas pseudocysts in one case) by open operation, stent graft implantation or coil embolization.

**2.5 | Statistics section**

VAA growth rates were calculated by the “first-last method,” as done by many others before, where the first diameter and the last known diameter are used to calculate a yearly growth rate (Figure 2 and Table 1) (Sweeting, Thompson, Brown, Powell, & RESCAN Collaborators, 2012; Thompson et al., 2013). However, the individual growth data with up to four individual measurements is plotted in Figure 2 (Hultgren et al., 2020).

For comparison of patients' baseline characteristics and VAA growth rates, a Chi-square test, where necessary Fisher's exact test and Mann–Whitney test was used.

**3 | RESULTS**

Over the 17-year period covered by the PACS query, 59 patients were identified matching the inclusion criteria and available for further analysis (Figures 1 and 3). These included 30 splenic artery aneurysms, 14 celiac trunk aneurysms, 11 renal artery aneurysms (RAA) and four miscellaneous aneurysms (1 common hepatic, 1 gastroduodenal, 1 inferior mesenteric and 1 superior mesenteric artery aneurysm). Detailed patient characteristics are shown in Table 1. Of the RAA, eight were right- and three were left-sided. Four patients had one additional aneurysm each (twice ascending aorta, twice abdominal aorta).

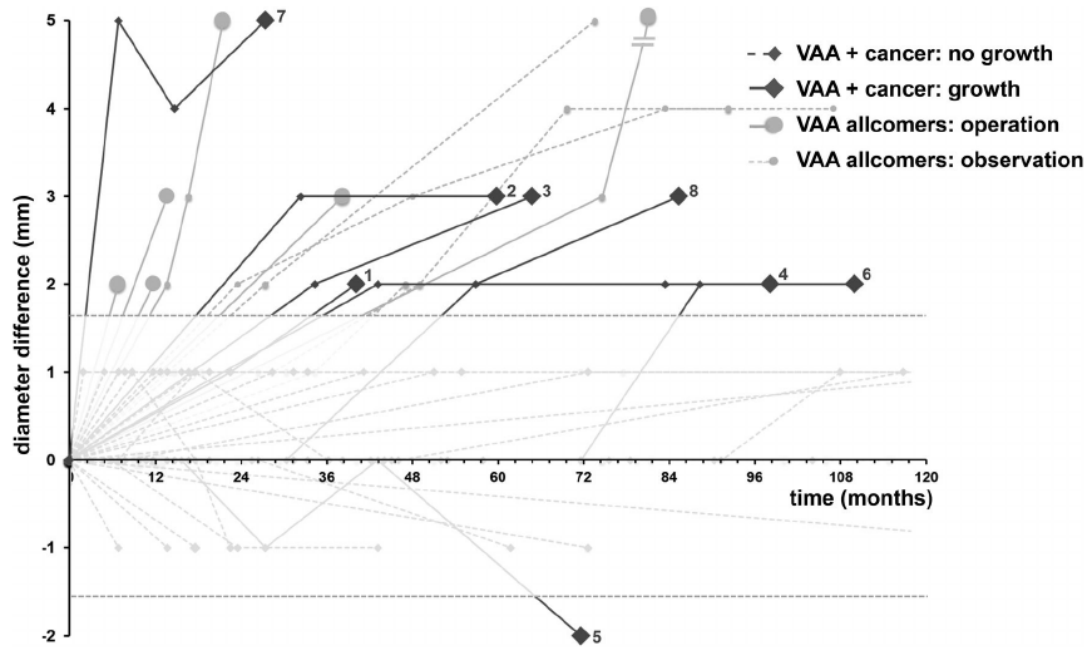
The most prevalent malignancy was prostate cancer (20% of patients). However, cancer types were heterogeneous within the patient cohort (Table 2). For eight patients, more than one type of cancer was retrieved (three different kinds in three patients). Therefore, two had simultaneous malignancies, four patients had a different

TABLE 1 Patient data

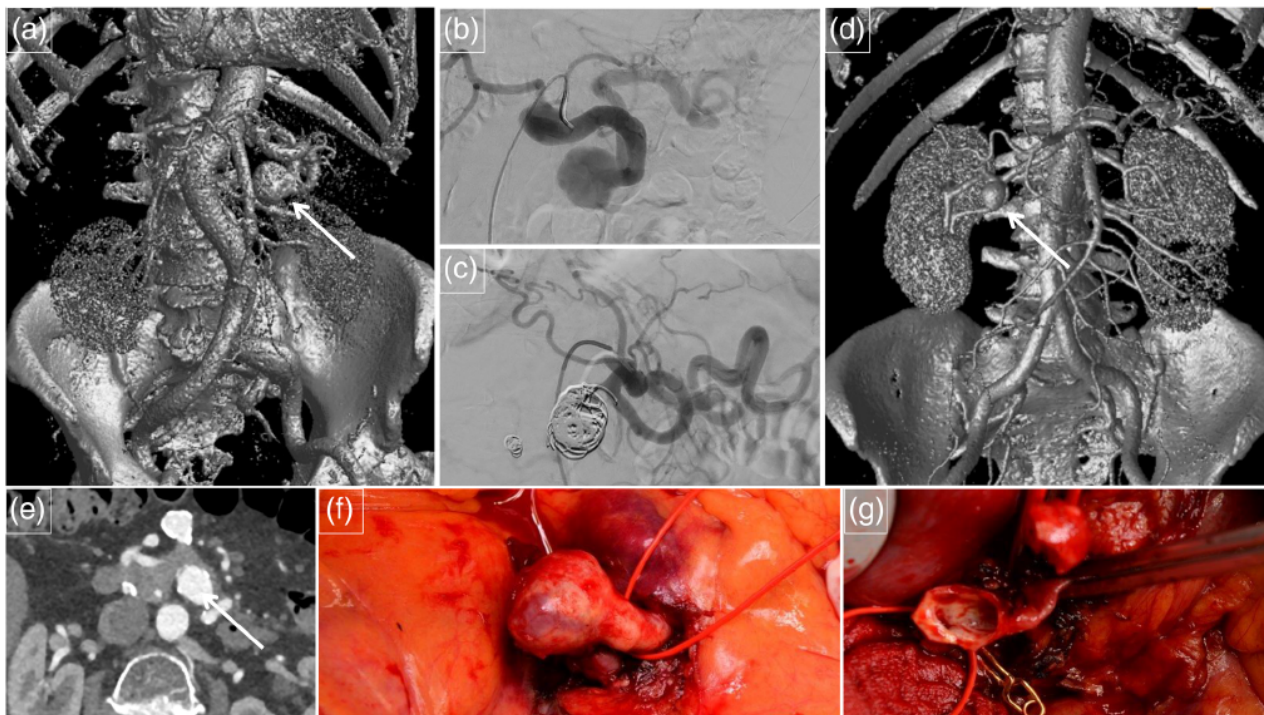
	VAA + malignancy				VAA non-cancer all comers				
	Total N = 59	Splenic artery n = 30	Celiac trunk n = 14	Renal artery n = 11	Various n = 4	Total N = 29	Splenic artery n = 14	Celiac trunk n = 4	Renal artery n = 11
Patients' baseline characteristics									
Male n (%)	35 (59)	13 (43)	14 (100)	4 (36)	4 (100)	13 (45)	5 (29)	4 (100)	4 (36)
p-Value						0.291	0.881	/	1
age@baseline (y, median IQR)	66 (60-73)	66 (59-74)	69 (61-74)	69 (60-71)	65 (63-66)	61 (57-69)	62 (58-71)	57 (54-57)	66 (61-72)
p-Value						0.186	0.686	<b>0.011</b>	0.793
Smoking %	10.3					11.5			
Hypertension %	58.6					73.1			
Diabetes %	20.7					15.4			
Hyperlipidemia %	13.8					50.0			
CAD %	10.3					26.9			
PAOD %	3.4					7.7			
VAA growth									
initial $\emptyset$ (mean $\pm$ SD)	16.2 $\pm$ 4.3	15.9 $\pm$ 3.9	17.3 $\pm$ 2.8	17.5 $\pm$ 6.0	11.5 $\pm$ 3.9	16.4 $\pm$ 6.1	18.1 $\pm$ 8.0	15.8 $\pm$ 3.1	14.5 $\pm$ 2.8
p-value						0.735	0.376	0.306	0.210
last $\emptyset$ (mean $\pm$ SD)	16.6 $\pm$ 4.2	16.3 $\pm$ 3.8	17.4 $\pm$ 2.7	17.7 $\pm$ 5.8	13.5 $\pm$ 6.0	18.1 $\pm$ 8.0	20.6 $\pm$ 10.8	15.8 $\pm$ 3.1	15.7 $\pm$ 3.3
p-Value						0.820	0.142	0.334	0.322
Time (mon, median IQR)	38 (15-74)	38 (14-56)	38 (20-94)	59 (22-94)	24 (19-43)	73 (20-89)	44 (15-90)	64 (18-121)	75 (50-81)
p-Value						0.208	0.473	0.721	0.694
Growth rate (mm/y; mean $\pm$ SD)	0.1 $\pm$ 0.5	0.1 $\pm$ 0.4	0 $\pm$ 0.3	-0.1 $\pm$ 0.5	0.6 $\pm$ 1.0	Observation	0.2 $\pm$ 0.2	0 $\pm$ 0	0.2 $\pm$ 0.3
p-value						0.556	0.804	0.894	0.214
					Operation	1.4 $\pm$ 1.2	1.4 $\pm$ 1.3	0	2.2 $\pm$ 0.4
					<b>0.004</b>	<b>0.031</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0.024</b>
					COMBINED	0.5 $\pm$ 0.9	0.7 $\pm$ 1.0	0 $\pm$ 0	0.5 $\pm$ 0.9
					0.058	0.139	0.865	0.067	0.067

Note: IQR = inter quartile range, CAD = coronary artery disease, PAOD = peripheral arterial occlusive disease,  $\emptyset$  = diameter, SD = 1 standard deviation. "Various" aneurysms are described in detail in the text. p Values are calculated VAA + cancer versus VAA all comers combined and in the subgroups, respectively ( $p < 0.05$  = significant; displayed in bold).





**FIGURE 2** Visceral artery aneurysm (VAA) growth. The individual VAA diameter change compared to the respective baseline diameter is displayed for all time points per patient. Both cohorts (VAA + cancer: Dark gray and VAA all-comers: light gray) are included and patients with relevant growth (>1.75 mm) under chemotherapy or patients receiving operation are highlighted (bigger dots compared to smaller dots)



**FIGURE 3** Visceral artery aneurysms in different locations. (A) 3D reconstruction from 1 mm thick CT-angiography demonstrate a splenic artery aneurysm (35 mm; arrow) and angiography before (B) and after super-selective coiling (C). (D) Right renal artery aneurysm (23 mm; arrow) right after the ramification of the main artery. (E) CT-angiography showing multiple aneurysm within the superior mesenteric artery and the pancreatic branches (20-25 mm; arrow). Intraoperative situs before (F) and after (G) resection of the aneurysm for end-to-end reconstruction of the superior mesenteric artery

**TABLE 2** Cancer frequency

	Total n (%)	Splenic artery	Celiac trunk	Renal artery	Various	Advanced tumor
Prostate	12 (20)	3	5	3	1	3/12
Lymphoma	7 (11.7)	3	2	1	1	4/7
Breast	4 (6.7)	4				1/4
Colon	4 (6.7)	3			1	2/4
Lung	4 (6.7)	2	2			2/4
Ovary	3 (5)	2		1		2/3
Kidney	3 (5)	3				2/3
Stomach	3 (5)	1	2			2/3
CUP	2 (3.3)	1		1		1/2
Sarkoma	2 (3.3)	2				0/2
Leukemia	2 (3.3)	1			1	2/2
Uterus	2 (3.3)	1		1		0/2
Esophagus	2 (3.3)		1	1		2/2
ENT	2 (3.3)	1		1		1/2
Others	1 (1.7): synovia, brain, skin, testicle, pancreas, thyroid gland, liver					4/7

Note: Advanced tumor is defined as >T2 and/or metastasis or Ann Arbor classification >II where applicable. Abbreviations: CUP, cancer of unknown primary; ENT, ear/nose/throat.

**TABLE 3** Treatment type chemotherapy substance frequency

	Total	Splenic artery	Celiac trunk	Renal artery	Various
Operation only n (%)	8 (15)	5	1	2	
Radiation only n (%)	2 (3.3)	0	1	1	
Operation + radiation n (%)	2 (3.3)	1		1	
Chemo only n (%)	Chemo 14 (23.3)	8	4	1	1
Operation + chemo n (%)	10 (16.7)	5	4	1	
Radiation + chemo n (%)	16 (26.7)	8	3	4	1
op + rad + chemo n (%)	7 (11.7)	3	1	1	2
Therapy interval (months, median)	20 (2–46)	17 (3–39)	10 (2–44)	29 (2–66)	24 (18–30)
# chemo regimen (mean ± SD)	2.8 ± 1.9	3.0 ± 1.9	2.0 ± 1.2	3.0 ± 2.1	3.0 ± 2.1
# substances/regimen (mean ± SD)	5.1 ± 5.3	5.7 ± 6.3	2.9 ± 2.1	5.0 ± 3.6	8.8 ± 5.0
Alkylating agents (%)	23.0	22.6	31.4	14.3	25.7
Antimetabolites (%)	14.0	16.1	2.9	17.1	17.1
Mitose inhibitors (%)	10.0	9.5	11.4	14.3	8.6
Monoclonal antibodies (%)	7.4	10.9	2.9	2.9	2.9
Kinase inhibitors (%)	7.0	9.5	11.4		
Corticosteroids (%)	7.0	5.1	5.7	8.6	14.3
GnRH agonist (%)	5.4	2.2	8.6	17.1	2.9
Topoisomeras inhibitors (%)	5.0	5.1	2.9	5.7	5.7
Anthracyclines (%)	5.0	3.6	5.7	5.7	8.6
Antiandrogens (%)	4.5	2.2	11.4	11.4	
VEGF antagonist (%)	2.9	2.2		2.9	8.6
Antifolates (%)	2.9	2.9	5.7	2.9	
Aromatase inhibitors (%)	2.1	2.9			2.9
Immunotherapy (%)	1.7	2.9			
IMIDs (%)	1.2	2.2			

Abbreviations: GnRH, gonadotropin releasing hormone; IMID, Immune modulating agents; VEGF, vascular endothelial growth factor.

tumor in their history and five patients were recorded with a second malignancy, long after the initial one (data not shown). Accordingly, the treatments received by the individual patients were very heterogeneous (Table 3).

Eight patients were treated with surgery for cancer only, two patients with radiation only and 14 patients with chemotherapy only. The remainder received a combination of therapies (Table 3). All radiation therapies were targeted local radiations. A total of 47 patients received chemotherapeutic agents. The most prevalent substances for chemotherapy included alkylating agents (23%), antimetabolites (14%) and mitosis inhibitors (10%; Table 3). All patients received more than one individual substance.

Of the 59 patients investigated, only eight patients showed a relevant growth of their VAA (>1.75 mm) and one patient showed diameter regression (Figure 2, Figures S1 and S2). In these specific cases, no association between VAA diameter changes, type of cancer or type of treatment was seen upon detailed record analysis (Table 4). The average VAA growth rate for patients receiving chemotherapy was 0.1 ± 0.5 mm/year. No VAA rupture was observed in any of the reviewed patients.

For comparison, a non-cancer all comer cohort was available, displaying 29 patients with 14 splenic artery aneurysms, 11 RAAs (seven

right) and four celiac trunk aneurysms (Figures 1 and 3). Interestingly, only two out of 145 (1.4%) patients were diagnosed with cancer upon primary presentation with VAA (data not shown). Patients' baseline characteristics did not differ significantly (Table 1). Five patients had one additional aneurysm each (4x aorta, 1x intracranial). Two patients had one additional VAA. Of these 29 patients, nine patients received operative therapy indicated by rapid aneurysm growth or individually anticipated high rupture risk (Figure 2). In this cohort, the combined growth rate for all 29 VAAs was 0.5 ± 0.9 mm/year and thus not significantly different compared to the VAA + cancer cohort (*p* = 0.058; Table 1). However, patients receiving operative treatment did show a significantly increased growth rate compared to the VAA + cancer cohort (59 patients: 0.1 ± 0.5 mm/year vs. 9 patients: 1.4 ± 1.2 mm/year, *p* = 0.004; Figure 3, Table 1).

#### 4 | DISCUSSION

This study represents one of the largest series of VAA growth data in general and the largest series regarding cancer therapy. We found no association between a specific type of cancer or cancer therapy and

**TABLE 4** VAA with diameter change

VAA	Initial Ø (mm)	Ø change (%)	Observation (months)	Age (y) sex (m/f)	Cancer	Therapy
1 Splenic artery	14	14.3	41	79 m	Renal cell carcinoma T3N0M0	Laparoscopic nephrectomy (op) + radiation
2	11	27.3	61	75 f	Colon carcinoma T3N0M0	Rectum resection (op)
3	16	18.8	66	76 m	Lymphoma Ann Arbor IV (bone marrow infiltration)	Chemo Rituximab, Oxaliplatin, Cychlophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednisolon
4 Celiac trunc	17	11.8	100	69 m	Gastric cancer T1N0M0	Chemo Imatinib
5	21	-9.5	73	51 m	Gastric cancer ypT3 ypN1 ypM1 (hepatic)	Chemo Imatinib
6 Renal artery	13	15.4	112	52 f	Uterine cancer T1aN0M0	Chemo + radiation Carboplatin
7 Common hepatic	17	29.4	28	58 m	Cutaneous anaplastic large B cell lymphoma Ann Arbor IV (muscle/bone infiltration)	Cutaneous flap resection (op) + chemo + radiation Brentuximab, Oxaliplatin, Cychlophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednisolon, Gemcitabine
8 AMI	10	30.0	87	64 m	Colon carcinoma T1N0M0	Chemo + radiation Bevacizumab, Oxaliplatin, Leucovorin, Flurouracil, Irinotecan, Mitomycine

Note: The individual case number is displayed in Figure 2 and Figures S1 and S2. The tumor stage as best known TNM or Ann Arbor classification is given. Abbreviations: Ø = diameter; AMI = inferior mesenteric artery; chemo, chemotherapy; op = operation; VAA, visceral artery aneurysm; VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor.

VAA growth. In particular, the natural growth of VAAs seems unaltered by chemotherapy. However, significant growth of VAAs is rare in general.

The natural evolution of VAA growth is hard to estimate since only cases that underwent surgical/interventional treatment are published (Barrionuevo et al., 2019). Wayne et al. described a median annualized growth rate of 0.06 mm in 68 RAAs in 55 patients over a median observation period of 19.4 months (Wayne et al., 2014). Similarly, Batagini et al. reported an average of 0.63 mm growth per year in 87 VAAs in 74 patients over 46.7 months (Batagini et al., 2020). Hence, the median observation time in our cohort is comparable to others and also demonstrates stable size of VAA in the vast majority of cases (Table 1, Figure 1; Björck et al., 2017; Chaer et al., 2020). Additionally, patient age or comorbidities did not differ from other reports (Batagini et al., 2020; Shimohira et al., 2021; Sousa et al., 2019).

The effects of chemotherapy on aneurysm growth are only partially investigated for AAA, the most frequent aneurysm entity (Wanhainen et al., 2019). Here, few small case series and two larger retrospective cohort studies are available, yet do not show any significant change in growth rate (Martin et al., 2015; Maxwell et al., 2021). The reported chemotherapeutic substances applied to the investigated patients are in line with the results reported here (Table 3). However, new therapeutic agents, such as kinase inhibitors or VEGF antagonist, with a possible biological effect on aneurysmatic arteries are generally underrepresented (Oshima et al., 2017; Vorkapic et al., 2016). Aneurysm growth and rupture after targeted radiation therapy of neighboring malignancies is almost exclusively reported for cranial arteries and only in singular case reports for non-cranial locations (Pesce et al., 2020; Wohlauer et al., 2016). Considering that, that is, angiogenesis represents a common pathogenic feature, seen in both, cancer subtypes and aneurysms, the hypothesis that, that is, substances with anti-angiogenic properties, such as tyrosine kinase inhibitors, might influence aneurysm growth is valid (Busch et al., 2017; Busch et al., 2021). Whether such targeted therapies might accelerate or stop aneurysm growth or influence the rupture rate is yet to be elucidated. The eight patients with relevant VAA diameter change presented with heterogeneous types and stages of cancer and treatment (Figure 2; Figures S1 and S2; Table 4).

The study limitations include the retrospective and descriptive nature. Additionally, a low patient number with huge heterogeneity of tumors and therapies does not allow further statistical analysis (Tables 1–4). Furthermore a specific group of VAA patients with cancer—not receiving any chemotherapy or cancer treatment is unavailable.

## 5 | CONCLUSION

VAAs grow rarely, and if so, rather slow. Cancer patients with chemotherapy and concomitant VAAs do not show a significantly altered growth pattern in this rare entity compared to a non-cancer cohort.

Hence, no specific precautions seem necessary upon incidental findings of VAAs in cancer patients.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

All relevant data has been included in the manuscript. The individual data points (VAA diameter and time point) can be made available upon request.

## ORCID

Albert Busch  <https://orcid.org/0000-0003-2374-0338>

## REFERENCES

- Barrionuevo, P., Malas, M. B., Nejm, B., Haddad, A., Morrow, A., Ponce, O., Hasan, B., Seisa, M., Chaer, R., & Murad, M. H. (2019). A systematic review and meta-analysis of the management of visceral artery aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*, 70(5), 1694–1699. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.02.024>
- Batagini, N. C., Constantin, B. D., Kirksey, L., Vallentsits Estenssoro, A. E., Puech-Leao, P., De Luccia, N., & Simao da Silva, E. (2020). Natural history of splanchnic artery aneurysms. *Annals of Vascular Surgery*, 73, 290–295. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.10.047>
- Baudino, T. A. (2015). Targeted cancer therapy: The next generation of cancer treatment. *Current Drug Discovery Technologies*, 12(1), 3–20. <https://doi.org/10.2174/1570163812666150602144310>
- Belli, A. M., Markose, G., & Morgan, R. (2012). The role of interventional radiology in the management of abdominal visceral artery aneurysms. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 35(2), 234–243. <https://doi.org/10.1007/s00270-011-0201-3>
- Björck, M., Koelmay, M., Acosta, S., Bastos Goncalves, F., Kölbl, T., Kolkman, J. J., Lefevre, J. H., Lees, T., Menyhei, G., Oderich, G., Esvs Guidelines Committee, Kolh, P., de Borst, G. J., Chakfe, N., Debus, S., Hinchliffe, R., Kakkos, S., Koncar, I., Sanddal Lindholt, J., ... Naylor, R. (2017). Editor's choice—Management of the Diseases of mesenteric arteries and veins: Clinical practice guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 53(4), 460–510. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.01.010>
- Busch, A., Grimm, C., Hartmann, E., Paloschi, V., Kickuth, R., Lengquist, M., Eriksson, P., Otto, C., Kellersmann, R., Lorenz, U., & Maegdefessel, L. (2017). Vessel wall morphology is equivalent for different artery types and localizations of advanced human aneurysms. *Histochemistry and Cell Biology*, 148, 425–433. <https://doi.org/10.1007/s00418-017-1575-3>
- Busch, A., Pauli, J., Winski, G., Bleichert, S., Chernogubova, E., Metschl, S., Winter, H., Trenner, M., Wiegering, A., Otto, C., Fischer, J., Reiser, J., Werner, J., Roy, J., Brostjan, C., Knappich, C., Eckstein, H. H., Paloschi, V., & Maegdefessel, L. (2021). Lenvatinib halts aortic aneurysm growth by restoring smooth muscle cell contractility. *JCI Insight*, 6(15), e140364. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140364>
- Chaer, R. A., Abularrage, C. J., Coleman, D. M., Eslami, M. H., Kashyap, V. S., Rockman, C., & Murad, M. H. (2020). The society for vascular surgery clinical practice guidelines on the management of visceral aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*, 72(15), 35–39S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.01.039>
- Febres-Aldana, C. A., Castellano-Sanchez, A. A., & Alexis, J. (2019). Spontaneous perforation of small intestine followed by rupture of the cystic artery: The natural history of Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. *Autopsy & Case Reports*, 9(1), e2018054. <https://doi.org/10.4322/acr.2018.054>
- Gotwals, P., Cameron, S., Cipolletta, D., Cremasco, V., Crystal, A., Hewes, B., Mueller, B., Quaratino, S., Sabatos-Peyton, C., Petruzzelli, L., Engelman, J. A., & Dranoff, G. (2017). Prospects for

- combining targeted and conventional cancer therapy with immunotherapy. *Nature Reviews. Cancer*, 17(5), 286–301. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.17>
- Hultgren, R., Elfstrom, K. M., Ohman, D., & Linne, A. (2020). Long-term follow-up of men invited to participate in a population-based abdominal aortic aneurysm screening program. *Angiology*, 71(7), 641–649. <https://doi.org/10.1177/0003319720921741>
- Martin, Z. L., Mastracci, T. M., Greenberg, R. K., Morales, J. P., & Bena, J. (2015). The effect of chemotherapy for malignancy on the natural history of aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*, 61(1), 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.06.123>
- Maxwell, D. W., Kenney, L., Sarmiento, J. M., & Rajani, R. R. (2021). Aortic aneurysm natural progression is not influenced by concomitant malignancy and chemotherapy. *Annals of Vascular Surgery*, 71, 29–39. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.08.137>
- Obara, H., Kentaro, M., Inoue, M., & Kitagawa, Y. (2020). Current management strategies for visceral artery aneurysms: An overview. *Surgery Today*, 50(1), 38–49. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01898-3>
- Obata, K., Sugitani, I., Ebina, A., Sugiura, Y., Toda, K., Takahashi, S., & Kawabata, K. (2016). Common carotid artery rupture during treatment with lenvatinib for anaplastic thyroid cancer. *International Cancer Conference Journal*, 5(4), 197–201. <https://doi.org/10.1007/s13691-016-0257-7>
- Oshima, Y., Tanimoto, T., Yuji, K., & Tojo, A. (2017). Association between aortic dissection and systemic exposure of vascular endothelial growth factor pathway inhibitors in the Japanese adverse drug event report database. *Circulation*, 135(8), 815–817. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025144>
- Pesce, A., Palmieri, M., Zancana, G., Salvati, M., Santoro, A., Raco, A., & Frati, A. (2020). Radiation-induced brain aneurysms: Institutional experience and state of the art in the contemporary literature. *World Neurosurgery*, 135, 339–351. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.09.157>
- Pitton, M. B., Dappa, E., Jungmann, F., Kloeckner, R., Schotten, S., Wirth, G. M., Mittler, J., Lang, H., Mildnerberger, P., Kreitner, K. F., Oberholzer, K., & Dueber, C. (2015). Visceral artery aneurysms: Incidence, management, and outcome analysis in a tertiary care center over one decade. *European Radiology*, 25(7), 2004–2014. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3599-1>
- Rajiah, P. (2020). Updates in vascular computed tomography. *Radiologic Clinics of North America*, 58(4), 671–691. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2020.02.011>
- Selo-Ojeme, D. O., & Welch, C. C. (2003). Review: Spontaneous rupture of splenic artery aneurysm in pregnancy. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 109(2), 124–127. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(03\)00094-0](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(03)00094-0)
- Shimohira, M., Kondo, H., Ogawa, Y., Kawada, H., Koganemaru, M., Ikeda, O., Yamamoto, A., Komada, T., Tanoue, S., Muraoka, N., Tanikake, M., Hayashi, S., Yamamoto, S., Sato, T., Mizunuma, K., Ganaha, F., Murakami, Y., & Ishiguchi, T. (2021). Natural history of unruptured visceral artery aneurysms due to segmental arterial mediolysis and efficacy of transcatheter arterial embolization: A retrospective multiinstitutional study in Japan. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 216(3), 691–697. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.22547>
- Sousa, J., Costa, D., & Mansilha, A. (2019). Visceral artery aneurysms: Review on indications and current treatment strategies. *International Angiology*, 38(5), 381–394. <https://doi.org/10.23736/50392-9590.19.04194-4>
- Sweeting, M. J., Thompson, S. G., Brown, L. C., Powell, J. T., & RESCAN Collaborators. (2012). Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *The British Journal of Surgery*, 99(5), 655–665. <https://doi.org/10.1002/bjs.8707>
- Thompson, S. G., Brown, L. C., Sweeting, M. J., Bown, M. J., Kim, L. G., Glover, M. J., Buxton, M. J., & Powell, J. T. (2013). Systematic review and meta-analysis of the growth and rupture rates of small abdominal aortic aneurysms: Implications for surveillance intervals and their cost-effectiveness. *Health Technology Assessment*, 17(41), 1–118. <https://doi.org/10.3310/hta17410>
- Vorkapic, E., Dugic, E., Vikingsson, S., Roy, J., Mayranpaa, M. I., Eriksson, P., & Wagsater, D. (2016). Imatinib treatment attenuates growth and inflammation of angiotensin II induced abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*, 249, 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.04.006>
- Wanhainen, A., Verzini, F., Van Herzele, I., Allaire, E., Bown, M., Cohnert, T., & Verhagen, H. (2019). Editor's choice—European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 clinical practice guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 57(1), 8–93. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.09.020>
- Wayne, E. J., Edwards, M. S., Stafford, J. M., Hansen, K. J., & Corriere, M. A. (2014). Anatomic characteristics and natural history of renal artery aneurysms during longitudinal imaging surveillance. *Journal of Vascular Surgery*, 60(2), 448–452. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.03.006>
- Wohlauer, M., McKenney, J. K., & Park, W. M. (2016). Postradiation extraskelatal osteosarcoma masquerading as an axillary artery Pseudoaneurysm. *Annals of Vascular Surgery*, 30(157), e157–e159. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2015.06.069>

## SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

**How to cite this article:** von Rose, A. B., Kobus, K., Bohmann, B., Trenner, M., Wahida, A., Eckstein, H.-H., Bassermann, F., von Heckel, K., Wolk, S., Reeps, C., Schwaiger, B. J., Eilenberg, W.-H., Neumayer, C., Burghuber, C., & Busch, A. (2021). Concomitantly discovered visceral artery aneurysms do rarely grow during cancer therapy. *Clinical Anatomy*, 1–9. <https://doi.org/10.1002/ca.23813>

## **13.2 Aorta-ascendens-Aneurysmen und Tumor bzw. Tumortherapie**

Autoren:

**Kobus, K.**, Bohmann, B., Wilbring, M., Kapalla, M., Eckstein, H. H., Bassermann, F.,  
Stratmann, J. A., Wahida, A., Reeps, C., Schwaiger, B. J., Busch, A., Becker von  
Rose, A.,

Titel:

**Cancer, cancer treatment and aneurysmatic ascending aorta growth within a  
retrospective single center study**

im

**European Journal of vascular medicine (VASA)**

*impact factor: 2,336*

2023

in der 1. Ausgabe








im 52. Jahr

Seite 38 – 45

DOI: 10.1024/0301-1526/a001038



# Cancer, cancer treatment and aneurysmatic ascending aorta growth within a retrospective single center study

Kathrin Kobus<sup>1</sup> , Bianca Bohmann<sup>1</sup>, Manuel Wilbring<sup>2</sup>, Marvin Kapalla<sup>4</sup>, Hans-Henning Eckstein<sup>1</sup> , Florian Bassermann<sup>3</sup>, Jan A. Stratmann<sup>6</sup> , Adam Wahida<sup>3</sup> , Christian Reeps<sup>4</sup>, Benedikt J. Schwaiger<sup>5</sup> , Albert Busch<sup>1,4</sup> , and Aaron Becker von Rose<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Department for Vascular and Endovascular Surgery, Klinikum rechts der Isar, Technical University Munich, Germany

<sup>2</sup> Department of Cardiac Surgery, University Heart Center Dresden, Germany

<sup>3</sup> III. Medical Department for Hematology and Oncology, Klinikum rechts der Isar, Technical University Munich, Germany

<sup>4</sup> Division of Vascular and Endovascular Surgery, Department for Visceral-, Thoracic and Vascular Surgery, Medical Faculty Carl Gustav Carus and University Hospital, Technische Universität Dresden, Germany

<sup>5</sup> Department of Radiology and Department of Neuroradiology, School of Medicine, Technical University of Munich, Germany

<sup>6</sup> Department of Hematology and Oncology, Johann Wolfgang Goethe University of Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany

**Summary:** *Background:* Multi-morbidity poses a substantial challenge for health care in an aging population. Recent studies did not provide evidence for general side effects of anti-cancer therapy regarding the growth rate of coincident abdominal aortic aneurysms, although it was suggested that specific therapeutic substances might accelerate growth. Aneurysm pathology, however, differs with respect to localization. Hence, we present the first ever analysis on the association of cancer and cancer therapy with growth alteration of aneurysms of the ascending aorta (AscAA). *Patients and methods:* A retrospective single-center identification of AscAA+cancer patients was performed in the institutional picture archiving and communication system (PACS). Included were all patients with  $\geq 2$  CT angiograms over  $\geq 6$  months and additional malignancy. Clinical data and aneurysm diameters were retrieved and analyzed for an association of cancer (stratified by tumor entity) or cancer therapy (stratified by several classes of chemotherapeutic agents and radiation therapy) with annual growth rate, respectively. Statistics included t-test, Wilcoxon test, and a linear regression model accounting for initial AscAA diameter and type of treatment. *Results:* From 2003 to 2021, 151 patients (median age 70 years; 85% male) with AscAA and coincident 163 malignancies were identified. Prostate (37%) and hematologic cancer (17%) were most frequent. One-hundred-eleven patients (74%) received chemotherapy and 75 patients (50%) had radiation. After exclusion of six patients with an initial AscAA diameter  $>55$  mm, the average annual AscAA growth rate was  $0.18 \pm 0.64$  mm/year, with only 12 patients experiencing a growth rate  $>1$  mm/year. Neither tumor entity nor radiation or chemotherapy – alone or in combination – were significantly associated with an alteration of the annual AscAA growth rate. Likewise, a subanalysis for singular chemotherapeutic agents did not reveal a specific association with AscAA growth alteration. *Conclusions:* Growth rates of AscAA are low in this cohort with coincident malignancy. Cancer and/or chemotherapy or radiation are not associated with an alteration of the annual growth rate. Additional control examinations seem unnecessary.

**Keywords:** Ascending aortic aneurysm, chemotherapy, radiation, aneurysm growth

## Introduction

An aneurysm of the ascending aorta (AscAA) is a rare entity of aneurysmal degeneration, yet accounts for approx. 50% of all thoracic aortic aneurysms including pathologies of the aortic arch and the descending thoracic aorta with a combined estimated incidence of approx. 10/100,000 [1, 2].

The imminent threat is rupture – and in the case of AscAA – aortic insufficiency. Hence, guidelines recommend AscAA repair based on a transverse diameter threshold around 45–55 mm accounting for etiology, aortic valve insufficiency, and aneurysm growth rate [3, 4].

The etiology of AscAA remains often unclear. The underlying pathophysiology is medial degeneration with a

consecutive loss of elastic properties of the conduit and biological remodeling of the aneurysm wall [5, 6, 7]. Many singular genetic diseases such as Marfan-, Ehlers-Danlos- or Loeys-Dietz-syndrome, familial thoracic aortic aneurysm and dissection (TAAD) or congenital conditions with unclear genetics, such as bicuspid aortic valve (BAV), are clearly associated with AscAA [2, 3, 4]. Additionally, autoimmune disease and (post-infective) aortitis might be of importance, but a high rate of normal degenerative tissue specimen was observed after aortic replacement [5].

The co-prevalence of malignant disease and AscAA is unknown, however, co-incidentally discovered cardiovascular and malignant diseases upon modern imaging are increasing [8, 9]. For example, approximately 5% of patients with abdominal aortic aneurysm (AAA), the most frequent aneurysm entity, are estimated to suffer from an additional malignancy simultaneously and might thus be considered for therapy and/or monitoring of both pathologies [10]. Previous publications have suggested, though not proven altered aneurysm growth rates as effect of different chemotherapeutics on e.g., AAA. Yet, the evolving spectrum of therapies might be associated with a differential effect on aneurysm growth [11, 12].

No such analysis has been conducted in a patient cohort with AscAA and cancer [13]. Thus, we hypothesized that modern chemotherapeutic regimen might influence the growth of pre-existing AscAA and, therefore, performed a retrospective analysis of annual aneurysm growth rates in a patient cohort with both conditions.

## Patients and methods

### Patient identification and inclusion criteria

Patients were retrospectively identified in the institutional PACS database. All CT examination reports from thorax, abdomen and/or pelvis examinations acquired at the study center between January 1st, 2003 and February 28th 2021, were screened using a full-text query including the key words “aneurysm” and “carcinoma”, “tumor”, “chemotherapy” and the different types of carcinomas (Figure 1 and electronic supplementary material [ESM] 1).

Patient data were pseudonymized for further analysis. The study was performed in accordance with the declaration of Helsinki and approved by the local ethics committee (Ethikkommission Klinikum rechts der Isar: 195/20S). The manuscript is designed following the STROBE statement [14].

### Inclusion/exclusion criteria

Inclusion criteria were presence of a malignant disease and presence of an ascending aortic aneurysm (transverse diameter >40 mm), confirmed by CT or CT angiography (CTA) including PET/CT. In addition, for longitudinal aneurysm growth, a CT-based follow-up period of

≥6 months covering ≥2 individual CT(A)-examinations was required.

Tumor diagnosis and therapy (no therapy, chemotherapy, radiation, operation and combinations thereof) had to overlap with the diagnosis of any aneurysm, and patients were included, if: (i) an ongoing therapy started 12 months before the baseline CT; (ii) therapy was within the CT-observation period; (iii) therapy was initiated >3 months before the last CT(A).

Patients with aneurysm diameters exceeding the threshold for operation upon detection who did not receive any kind of aneurysm treatment are shown in the cohort overview, but were excluded from any growth analysis due to missing data on natural growth. Patients who received any kind of aneurysm repair (open or endovascular) were not followed-up after surgery. Ascending Aorta was defined covering the aortic root with the sinuses of Valsalva, the sinotubular junction and tubular ascending aorta extending to the aortic arch (innominate artery) [2, 3].

Exclusion criteria were age <18 years, incomplete clinical (no established tumor diagnosis, missing information regarding cancer therapy) or imaging data, or missing temporal association of tumor and/or therapy with aneurysm (see above). Patients with only aneurysms other than AscAA (e.g., cerebral aneurysms) were excluded and are reported elsewhere [15, 16]. Aneurysms including the aortic arch were excluded.

### Outcome parameters

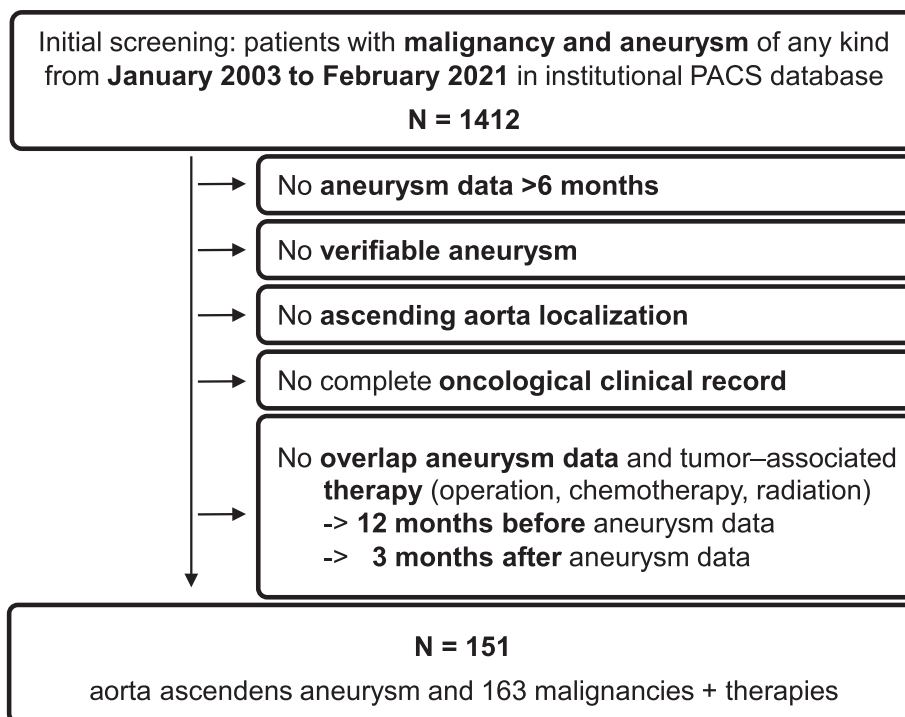
The primary outcome was the average annual aneurysm growth during the study period. The secondary outcome was the average annual aneurysm growth stratified for the different oncological treatments (chemotherapy/radiation), type of cancer and specific chemotherapeutic substances. Tertiary outcomes included the aneurysm growth under different types of chemotherapeutic agents stratified for the initially measured aortic diameter.

### Aneurysm growth

All patients with an initial diameter of the ascending aorta of at least 35 mm, who reached at least 40 mm during the individual observation period were included. The annual AscAA growth rate was calculated based on the “first-last diameter/time” method as reviewed before [17]. For patients with an observation period between six months and one year we calculated the annual AscAA growth rate to compare those cases to the literature and the other patients.

Based on a thorough literature search, an annual growth rate of ≤1mm/year was considered normal [18, 19]. Due to a lack of data, this growth rate was considered independent of the initial diameter [2, 19]. Although the inter-observer variability is high and the diameter depends on the cardiac cycle in ascending aortic diameter measurements, a 1 mm





**Figure 1.** Inclusion criteria, identification and analysis flow chart. PACS=picture archiving and communication system.

difference was considered to be real within the same patient [20, 21, 22].

### Stepwise analysis process

The identified patients that met the inclusion criteria were individually assessed based on electronic patient files and medical records by two reviewers (ABR, KK) independently. All CT examinations had been performed after IV application of contrast agent, but examinations with different timings were used for this analysis: Routine CT staging examinations had been acquired in the portal venous phase, while examinations termed CT angiography (CTA) had been acquired in the arterial phase. Since there is a visible limitation between the intraluminal volume and the aortic wall due to the contrast medium, it remains feasible to precisely measure the diameter of large vessels such as the ascending aorta in both phases. In every CT(A) the aneurysm reported in the examination report was reviewed and a centerline-based leading edge transversal measurement of the maximum diameter was obtained by three independent reviewers (KK, BS, AB) using a 3D multiplanar reconstruction (MPR), while two were completely blinded to the medical records (BS, AB). Consensus was reached upon discrepancy by joint re-assessment. Most examinations were not electrocardiographic (ECG) gated (>90%). No CT(A)s from outside the study center were analyzed.

In case of any significant AscAA growth (s. above), if not documented in the medical records, the shape of the aortic valve (bicuspid/tricuspid) was attempted to be assessed in the CT(A)s.

The patient baseline characteristics included sex, age, comorbidities (arterial hypertension, coronary artery disease, hyperlipidemia, diabetes, peripheral artery disease

and smoking status) and co-medication (antiplatelets, statins, antihypertensives, metformin, insulin; Table I). Particularly, the presence of any connective tissue disease (CTD) was investigated in the medical record. Specific malignancies were grouped based on affected organ and prevailing malignancy based on the International Classification of Diseases (ICD; ESM 1). Tumor stages were summarized by the TNM staging system. Specific therapies were grouped based on their respective mode of action (ESM 2). Individual cycles and different regimen of chemotherapy were assessed separately but not included for further analysis. Radiation therapy (radiation plans unavailable) and tumor operations were not further stratified.

### Statistical analysis

Where applicable, average values are shown as median (interquartile range: IQR) or average±standard deviation (SD). All statistical analyses were performed using R version 4.0.3, and graphics were created using the *ggplot2* package. The level of significance was set at  $p < 0.05$ . For the comparison of two groups (chemo YES/NO, radiation YES/NO, type of cancer YES/NO, individual classes of chemotherapeutic agents YES/NO), both a Student's t-test and a Wilcoxon test was used (Figure 2B, ESM 5 and ESM 7).

For the association of certain therapies with aneurysm growth, a linear regression model with the start diameter as confounder was used: ("rate=est.×therapy+a×d<sub>max0</sub>+intercept"; est., a, d<sub>max0</sub>=regression coefficients). The value of interest is the estimated correlation (est.) of the binary variable "therapy YES/NO" with the aneurysm growth rate. The outcome of this parameter is given as difference in growth rate between the two groups (YES/NO; ESM 6).

**Table I.** Patient baseline characteristics

Patient characteristics	n=151	(%)
Male	129	85.4
Age (years: mean±SD)	68.8±8.4	
<b>Cancer therapy</b>		
Chemotherapy	111	73.5
Radiotherapy	75	49.7
Surgery	93	61.6
No therapy	2	1.3
<b>Comorbidities</b> <b>96</b>		
Arterial hypertension	62	64.6
Coronary artery disease	15	15.6
Hyperlipidemia	14	14.6
Diabetes	11	11.5
Peripheral artery disease	7	7.3
Smoker (current/former)	16	16.7
<b>Co-medication</b> <b>64</b>		
Antiplatelets	21	32.8
Statins	15	23.4
Antihypertensives	23	35.9
Metformin	3	4.7
Insulin	1	1.6
<b>Observation time</b>		
Years (mean±SD)	3.9±3.2	

Notes. Percentage is given in relation to the total number of patients/patients with existing data on comorbidities/co-medication. A single patient may have had multiple cancer therapies, comorbidities, and co-medication. Details on comorbidities were available in 96 patients (63.6%), on co-medication in 64 patients (42.4%). This information is presented for descriptive purposes and was not used in any statistical analysis. Details on cancer therapy, on the other hand, were required for inclusion and are, thus, available for all patients. Abbreviations: n=number of patients; SD=standard deviation.

## Results

During an 18-year period, 151 patients with concomitant malignancy and AscAA met the inclusion criteria (Figure 1). Thereof, 85.4% were male and the median age was 68.8 years (IQR: 63.8–74.6). Comorbidities, cardio-vascular risk

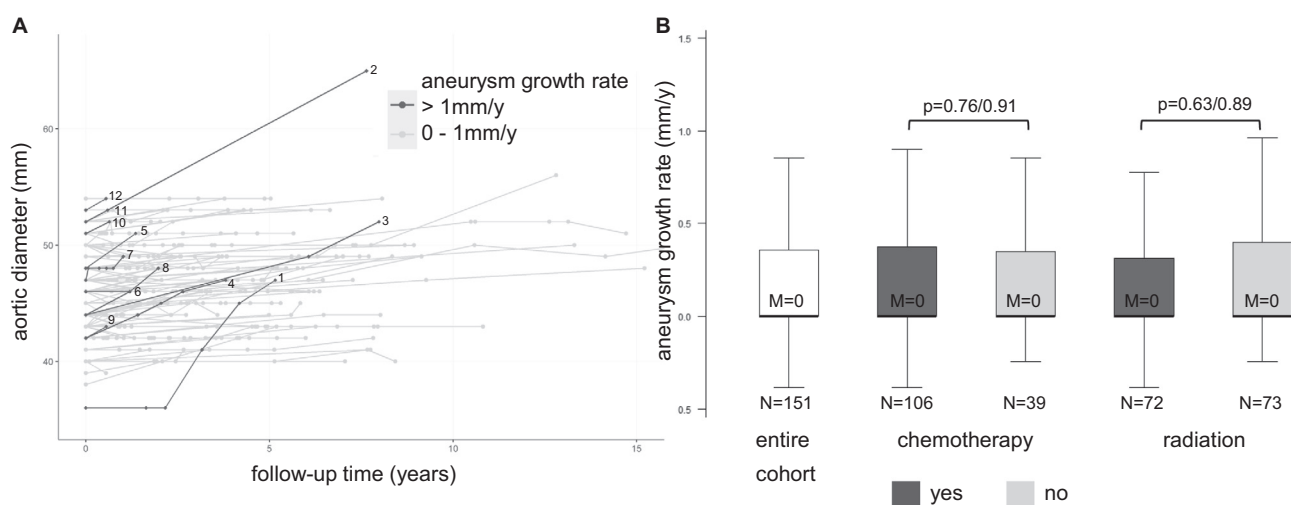
profile and patient details are shown in Table I. In seven patients one additional aneurysm each was discovered (3× iliac, 3× AAA, 1× celiac trunk – all without indication for surgical repair). Average observation time per patient was 3.9±3.2 years.

The 151 patients had a total of 163 malignancies. Prostate cancer (37.1%) and hematologic malignancies/lymphoma (16.6%) were seen most frequently (Table II). The majority of patients (n=111, 73.5%) received chemotherapy either alone or in combination with radiation and/or surgery (Table II). Seventy-five patients (49.7%) had radiation either alone or in combination. Six patients (4.0%) were initially diagnosed with an aneurysm exceeding the surgical threshold of 55 mm and were not operated due to e.g., inoperability/missing consent (ESM 3).

In the remaining 145 patients, the average initial AscAA diameter was 46.01±3.74 mm and the average final diameter 46.97±4.07 mm, with an average aneurysm growth rate of 0.18±0.64 mm/y (ESM 4). Of these patients, 12 (8.3%) had a growth rate exceeding 1 mm/year (1.66±0.39 mm/y) with no BAV or CTD diagnosed (Figure 2A, Table III, ESM 4). Three patients (2.1%) were operated on the aortic valve or ascending aorta during the observation time. No aneurysm- or surgery-related death and no aneurysm rupture occurred.

## Oncologic therapy, malignancy and ascending aneurysm growth

Patients receiving chemotherapy alone or in combination did not show any significantly different growth rates compared to patients without chemotherapy (chemo YES/NO: 0.17±0.65 vs. 0.21±0.65 mm/y, p=0.76; Figure 2B). The same was true for patients receiving radiotherapy alone or in combination compared to patients without radiotherapy (radio YES/NO: 0.16±0.52 vs. 0.21±0.75 mm/y, p=0.63; Figure 2B). No singular chemotherapeutic administered to at least five patients was significantly asso-



**Figure 2.** Influence of cancer therapy on AscAA growth. A) Individual growth data sorted according to annual growth rates > and ≤1mm/y. B) Boxplots demonstrate the median (M) annual growth rate of the study cohort and are comparing chemotherapy or radiation YES vs. NO. p-values according to Student's t-test/Wilcoxon test. N=number of patients per group; mm=millimeter; y=year.

**Table II.** Frequency of malignancies and therapies

Type of malignancy	n=163	(%)
Prostate	56	37.1
Hematologic/lymphoma	25	16.6
Colorectal	12	7.9
Head and neck	10	6.6
Stomach	10	6.6
Lung	9	6.0
Melanoma	9	6.0
Pancreas	8	5.3
Esophagus	5	3.3
Kidney	3	2.0
Mamma	3	2.0
Sarcoma	3	2.0
Other	10	6.6
>1 malignancy	11 patients	
<b>Type of therapy</b>		
<b>Chemotherapy</b>	<b>n=111</b>	<b>73.5</b>
Alkylating agents	56	37.1
Mitotic inhibitors	39	25.8
Antiandrogens	36	23.8
Antimetabolites	31	20.5
GnRH agonists	31	20.5
Corticosteroids	24	15.9
Monoclonal antibodies	17	11.3
Anthracycline	16	10.6
PSMA ligands	14	9.3
Kinase/proteasome inhibitors	13	8.6
Topoisomerase inhibitors	10	6.6
Immunecheckpoint inhibitors	9	6.0
IMiDs	8	5.3
Antifolates	2	1.3
VEGF inhibitors	2	1.3
Aromatase inhibitors	1	0.7
HIFU	1	0.7
Chemotherapeutics/patient (#: mean±SD)	2.0±1.8	
<b>Radiation</b>	<b>n=75</b>	<b>49.7</b>
<b>Chemotherapy+radiation</b>	<b>n=62</b>	<b>41.1</b>
Surgery	93	61.6
No therapy	2	1.3

Notes. Percentage is given in relation to the total number of 151 patients. A single patient may have had multiple cancer therapies and/or malignancies. Of all patients receiving surgery, 25 received neither radiation nor chemotherapy. Additionally, frequencies of chemotherapeutic agents in relation to the total number of chemotherapies applied are given in ESM 8. Other malignancies included two each (thyroid, urinary tract, ovarian) and one each (hepatic, testicle, uterus, cancer of unknown primary origin [CUP]). Abbreviations: n=number of malignancies/therapies per group; GnRH=gonadotropin-releasing hormone; VEGF=vascular endothelial growth factor; PSMA=prostate-specific membrane antigen; IMiDs=immunomodulatory imide drugs; HIFU=high intensity focused ultrasound.

ciated with altered AscAA growth rates, even when stratified for initial diameter (ESM 5 and 6). Also, no specific type of malignancy was associated with a significantly altered growth rate (ESM 7).

The 12 patients presented here with a considerable growth rate (>1mm/y) received a heterogeneous plethora of treatments for their respective malignancy (Table III).

## Discussion

This study is to our best knowledge the first analysis of AscAA growth rates in a patient cohort with coincident malignancy and demonstrates that cancer and anti-cancer therapy are not associated with altered growth rates in this cohort (Figure 2).

Heart and ascending aorta have the same embryologic origin and cardiotoxicity is a common adverse effect of chemotherapy [23, 24]. For example, anthracyclines and other classic chemotherapeutic agents may cause heart failure, while novel agents such as immune checkpoint inhibitors are associated with myocarditis [25, 26]. The aneurysm wall is a biologically active tissue and, thus, systemic effects of chemotherapeutic agents on aneurysm growth cannot be excluded. There are multiple case reports of aneurysm rupture or rapid growth in cancer patients [27, 28]. Previous publications have speculated that the abdominal aorta might be more prone to chemotherapy-associated off target effects [11, 12]. In a retrospective cohort study of AAA patients with concomitant malignancy, we could demonstrate that radiotherapy was associated with a significantly lower growth rate and that specific chemotherapeutic substances e.g., antimetabolites were associated with a significantly accelerated annual AAA growth rate, although chemotherapy in general was not associated with significantly altered aneurysm growth [16]. However, growth rates are different for AAA compared to AscAA, and the pathophysiology might differ due to an unrelated embryologic development [2, 17, 29, 30, 31, 32].

Due to the slow growth rate of AscAA, the diversity of tumor entities and anti-cancer medication, and the constant advances in the field of oncology (first-in-class medications etc.) a larger cohort size and a longer observation interval (preferably in a prospective registry) might be necessary to identify potential singular effects on AscAA growth (Figure 2, ESM 5 and 7). Similarly, other parameters such as aneurysm volume, valve function or ECG-gated based diameter could lead to more accurate measurements in future studies [33].

The median age of the presented cohort was 70 years, and the typical cardiovascular risk profile that is also seen in similar cohorts undergoing AscAA surgery was observed (Table I) [34, 35]. Hence, in the case of aneurysm growth and eventual exceedance of the diameter threshold, treatment, either open or endovascular, should not be deferred in such patients [36, 37]. Currently, annual or semi-annual CT or MRI diagnostics is recommended for follow-up of the AscAA depending on maximum diameter [2, 4]. The data presented here does not support a different scheme for patients with co-incident cancer that may require chemotherapy (Figure 2).

## Limitations

Our study is limited by the retrospective nature, the relative scarcity of the co-incidence of both conditions, and the

**Table III.** Individual AscAA growth and malignancy/therapy

#	Initial Ø (mm)	Final Ø (mm)	Ø change (%)	observation (months)	Growth rate (mm/y)	Age/sex (y;m/f)	Malignancy	Therapy
1	36	47	30.6	61	2.13	73 f	Pancreas adenocarcinoma pT1 pN0	Pancreatectomy/splenectomy
2	52	65	25.0	91	1.70	62 m	Prostate carcinoma	Hormone therapy+radiation
3	44	52	18.2	95	1.00	54 m	Unifocal hepatocellular carcinoma (HCC) BCLC A	Transarterial chemoembolization
4	42	47	11.9	45	1.31	45 m	Testicular seminoma	Testicle resection (op)+chemo+radiation Cisplatin. Etoposid. Bleomycin
5	48	51	6.3	16	2.21	83 m	Prostate carcinoma	TURP and radical prostatectomy (op)+radiation+hormone therapy Abiraterone
6	44	46	4.5	14	1.67	82 m	Gastric cancer (AEG III) uT2 N+	Chemo 5-FU. Oxaliplatin
7	47	49	4.3	12	1.96	58 m	Esophageal squamous cell carcinoma uT3 N+	Chemo 5-FU. Cisplatin. Irinotecan. Paclitaxel
8	46	48	4.3	23	1.01	56 m	Prostate adenocarcinoma	Hormone therapy+chemo+radiopharmaceutical+radiation Goserelin. Bicalutamid. Abiraterone. Enantone. Docetaxel. Epirubicin. Carboplatin. Mitomycin. Prednisolone. Lutetium-177-PSMA-Liganden
9	42	43	2.4	6	1.81	88 m	Prostate adenocarcinoma	Hormone therapy+radiopharmaceutical Degarelix. Bicalutamid. Radium-223-dichlorid
10	51	52	2.0	7	1.56	68 m	Appendix mixed adeno-neuroendocrine carcinoma (goblet cell) pT3 pN0 cM0	Hemicolectomy (op)
11	53	54	1.9	6	1.82	77 m	Lung mesothelioma	Chemo Pemtrexed
12	52	53	1.9	7	1.68	71 m	Epiglottis carcinoma pT2 pN2c cM1	Partial larynx resection/functional neck dissection (op)+radiation

Notes. The individual case number is displayed in Figure 2A. The tumor stage, as best known TNM or Barcelona clinic liver cancer (BCLA) staging is given. For the four patients with an observation period of less than one year (#9–12) we extrapolated the annual AscAA growth. Abbreviations: mm=millimeter; y=year; f=female; m=male; Ø=diameter; AEG=adenocarcinoma of esophagogastric junction; op=operation; TURP=transurethral resection of prostate; PSMA=prostate-specific membrane antigen.

heterogeneity of malignancies and therapies, which usually have even been applied in combination (ESM 1 and 2). Furthermore, there may have been a registration bias that resulted in the exclusion of patients with AscAA requiring intensive monitoring or even discontinuation of cancer therapy. CT documentation from outside the study center was not available and, thus, not analyzed. Consequentially, some included patients may lack intermediate data points or patients may have been lost to follow-up. Due to a low number of female patients included in the study (14.6%), the results presented here cannot be generalized to the female population. Unfortunately, our study is missing an appropriate control group of AscAA patients without malignancy for comparison. Moreover, control group data could not be retrieved from the literature.

For patients with an observation period of less than one year we extrapolated the annual AscAA growth rate to compare those cases to the literature and the other patients. Additionally, the low number of ECG-gated CTs might render the diameter measurements and the calculated growth rates less accurate [38]. ECG-gating is usually only performed in the case of dissections or cardiac pathologies, and not for cancer CT staging. Estimates of the average diameter difference for the ascending aorta between systole and diastole vary throughout the literature and are in the range of 7% or ~1.5 mm, respectively [22, 39]. However, non-ECG measurements have been found to be consistent with ECG measurements [39]. All measurements were done by two experienced vascular surgeons and supervised by an experienced radiologist to minimize

inter-observer variability [40, 41]. Lastly, the frequency of individual chemotherapeutics was low, which impeded statistical analysis and may have led to type I errors in subgroups with very few patients (ESM 5).

## Conclusions

Growth rates of the aneurysmatic ascending aorta are generally low in this study cohort with AscAA and concomitant malignancy. Cancer and cancer therapy are not associated with significant growth alterations here. Hence, a modification of the current follow-up might not be necessary.

## Electronic supplementary material

The electronic supplementary material (ESM) is available with the online version of the article at <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a001038>

**ESM 1.** Summary and specific types of cancer (Table)

**ESM 2.** Summary and specific types of chemotherapy (Table)

**ESM 3.** Individual AscAA growth and malignancy/therapy for patients with initial ascending aortic diameter >55mm (Table)

**ESM 4.** AscAA growth rates overall and stratified for initial diameter (Table)

**ESM 5.** AscAA growth rates stratified by type of chemotherapy YES vs. NO (Table)

**ESM 6.** AscAA growth rates upon linear regression analysis accounting for type of chemotherapy and initial aortic diameter (Table)

**ESM 7.** AscAA growth rates stratified by type of malignancy YES vs. NO (Table)

**ESM 8.** Frequency of chemotherapeutic agents in relation to the total number of chemotherapies (Table)

## References

- Gillum RF. Epidemiology of aortic aneurysm in the United States. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(11):1289–98.
- Saliba E, Sia Y, Dore A, El Hamamsy I. The ascending aortic aneurysm: When to intervene? *IJC Heart Vasc* 2015;6:91–100.
- Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Kardiol Pol.* 2014;72(12):1169–252.
- Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Anesth Analg.* 2010;111(2):279–315.
- Homme JL, Aubry MC, Edwards WD, Bagniewski SM, Shane Pankratz V, Kral CA, et al. Surgical pathology of the ascending aorta: a clinicopathologic study of 513 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(9):1159–68.
- Tang PC, Coady MA, Lovoulos C, Dardik A, Aslan M, Elefteriades JA, et al. Hyperplastic cellular remodeling of the media in ascending thoracic aortic aneurysms. *Circulation.* 2005;112(8):1098–105.
- He R, Guo DC, Estrera AL, Safi HJ, Huynh TT, Yin Z, et al. Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(3):671–8.
- Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, Tyrovolas S, Olaya B, Leonardi M, et al. Global multimorbidity patterns: a cross-sectional, population-based, multi-country study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(2):205–14.
- Souza DLB, Oliveras-Fabregas A, Minobes-Molina E, de Camargo Cancela M, Galbany-Estragues P, Jerez-Roig J. Trends of multimorbidity in 15 European countries: a population-based study in community-dwelling adults aged 50 and over. *BMC Public Health.* 2021;21(1):76.
- Maeda K, Ohki T, Kanaoka Y, Toya N, Baba T, Hara M, et al. Current surgical management of abdominal aortic aneurysm with concomitant malignancy in the endovascular era. *Surg Today.* 2016;46(8):985–94.
- Maxwell DW, Kenney L, Sarmiento JM, Rajani RR. Aortic aneurysm natural progression is not influenced by concomitant malignancy and chemotherapy. *Ann Vasc Surg.* 2021;71:29–39.
- Martin ZL, Mastracci TM, Greenberg RK, Morales JP, Bena J. The effect of chemotherapy for malignancy on the natural history of aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2015;61(1):50–7.
- Ostovar R, Laux M, Kuehnel RU, Schroeter F, Braun C, Erb M, et al. Immunosuppressive agents and thoracic aortic aneurysm: real correlation or mere coincidence? *Thorac Cardiovasc Surg.* 2021. Online ahead of print.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370(9596):1453–7.
- von Rose AB, Kobus K, Bohmann B, Trenner M, Wahida A, Eckstein HH, et al. Concomitantly discovered visceral artery aneurysms do rarely grow during cancer therapy. *Clin Anat.* 2021. Online ahead of print.
- von Rose AB, Kobus K, Bohmann B, Lindquist-Lilljequist M, Eilenberg W, Bassermann F, et al. Radiation and chemotherapy are associated with altered aortic aneurysm growth in patients with cancer: impact of synchronous cancer and aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;64(2–3):255–64.
- Powell JT, Sweeting MJ, Brown LC, Gotensparre SM, Fowkes FG, Thompson SG. Systematic review and meta-analysis of growth rates of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg.* 2011;98(5):609–18.
- Rizzo JA, Coady MA, Elefteriades JA. Procedures for estimating growth rates in thoracic aortic aneurysms. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(9):747–54.
- Guo MH, Appoo JJ, Saczkowski R, Smith HN, Ouzounian M, Gregory AJ, et al. Association of mortality and acute aortic events with ascending aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2018;1(4):e181281.
- Pradella M, Weikert T, Sperl JI, Kargel R, Cyriac J, Achermann R, et al. Fully automated guideline-compliant diameter measurements of the thoracic aorta on ECG-gated CT angiography using deep learning. *Quant Imaging Med Surg.* 2021;11(10):4245–57.
- Murphy DT, Blanke P, Alaamri S, Naoum C, Rubinshtein R, Pache G, et al. Dynamism of the aortic annulus: Effect of diastolic versus systolic CT annular measurements on device selection in transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016;10(1):37–43.

22. Lu TL, Huber CH, Rizzo E, Dehmeshki J, von Segesser LK, Qanadli SD. Ascending aorta measurements as assessed by ECG-gated multi-detector computed tomography: a pilot study to establish normative values for transcatheter therapies. *Eur Radiol.* 2009;19(3):664–9.
23. Schmitz F. Bildung der Herzschielfe. In: Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, et al., Hrsg. *Duale Reihe Anatomie. 5. korrigierte Auflage.* Georg Thieme Verlag; 2020.
24. Babiker HM, McBride A, Newton M, Boehmer LM, Drucker AG, Gowan M, et al. Cardiotoxic effects of chemotherapy: A review of both cytotoxic and molecular targeted oncology therapies and their effect on the cardiovascular system. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;126:186–200.
25. Agunbiade TA, Zaghlool RY, Barac A. Heart failure in relation to anthracyclines and other chemotherapies. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2019;15(4):243–9.
26. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, Iliescu C, Deswal A. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: pathophysiological characteristics, diagnosis, and treatment. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(2):e013757.
27. Palm SJ, Russwurm GP, Chang D, Rozenblit AM, Ohki T, Veith FJ. Acute enlargement and subsequent rupture of an abdominal aortic aneurysm in a patient receiving chemotherapy for pancreatic carcinoma. *J Vasc Surg.* 2000;32(1):197–200.
28. Leopardi M, Di Marco E, Musilli A, Ricevuto E, Bruera G, Ventura M. Effects of chemotherapy in patients with concomitant aortic aneurysm and malignant disease. *Ann Vasc Surg.* 2017;45:268.e13–268.e20.
29. Ruddy JM, Jones JA, Spinale FG, Ikonomidis JS. Regional heterogeneity within the aorta: relevance to aneurysm disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(5):1123–30.
30. Hallin A, Bergqvist D, Holmberg L. Literature review of surgical management of abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001;22(3):197–204.
31. Weininger G, Mori M, Yousef S, Hur DJ, Assi R, Geirsson A, et al. Growth rate of ascending thoracic aortic aneurysms in a non-referral-based population. *J Cardiothorac Surg.* 2022;17(1):14.
32. Oladokun D, Patterson BO, Sobocinski J, Karthikesalingam A, Loftus I, Thompson MM, et al. Systematic review of the growth rates and influencing factors in thoracic aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(5):674–81.
33. Nagpal P, Agrawal MD, Saboo SS, Hedgire S, Priya S, Steigner ML. Imaging of the aortic root on high-pitch non-gated and ECG-gated CT: awareness is the key! *Insights. Imaging.* 2020;11(1):51.
34. Wang C, Regar E, Lachat M, von Segesser LK, Maisano F, Ferrari E. Endovascular treatment of non-dissected ascending aorta disease: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(2):317–24.
35. Hagl C, Strauch JT, Spielvogel D, Galla JD, Lansman SL, Squitieri R, et al. Is the Bentall procedure for ascending aorta or aortic valve replacement the best approach for long-term event-free survival? *Ann Thorac Surg.* 2003;76(3):698–703. Discussion 703.
36. Al-Adhami A, Harky A, Bashir M, Kolvekar S. Replacing the ascending aorta in the elderly: do or do not. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;35(Suppl 2):106–11.
37. Peterss S, Mansour AM, Zafar MA, Thombre K, Rizzo JA, Ziganshin BA, et al. Elective surgery for ascending aortic aneurysm in the elderly: should there be an age cut-off? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51(5):965–70.
38. Roos JE, Willmann JK, Weishaupt D, Lachat M, Marincek B, Hilfiker PR. Thoracic aorta: motion artifact reduction with retrospective and prospective electrocardiography-assisted multi-detector row CT. *Radiology.* 2002;222(1):271–7.
39. Huang J, Wang Y, Lin L, Li Z, Shan Z, Zheng S. Comparison of dynamic changes in aortic diameter during the cardiac cycle measured by computed tomography angiography and transthoracic echocardiography. *J Vasc Surg.* 2019;69(5):1538–44.
40. Singh K, Jacobsen BK, Solberg S, Bonna KH, Kumar S, Bajic R, et al. Intra- and interobserver variability in the measurements of abdominal aortic and common iliac artery diameter with computed tomography. The Tromso study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;25(5):399–407.
41. Gao X, Boccalini S, Kitslaar PH, Budde RPJ, Tu S, Lelieveldt BPF, et al. A novel software tool for semi-automatic quantification of thoracic aorta dilatation on baseline and follow-up computed tomography angiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(4):711–23.

### History

Submitted: 13.04.2022

Accepted after revision: 21.10.2022

Published online: 14.11.2022

### Conflict of Interest


The authors declare no conflict of interest.

### Funding


No funding was obtained for this study.

### ORCID


Aaron Becker von Rose

 <https://orcid.org/0000-0002-2480-8245>

Kathrin Kobus

 <https://orcid.org/0000-0002-4303-4396>

Hans-Henning Eckstein

 <https://orcid.org/0000-0002-0743-1642>


Jan Stratmann

 <https://orcid.org/0000-0001-7726-6622>

Adam Wahida

 <https://orcid.org/0000-0002-8856-8834>

Benedikt J. Schwaiger

 <https://orcid.org/0000-0003-1803-1510>

Albert Busch

 <https://orcid.org/0000-0003-2374-0338>

### Correspondence address

Aaron Becker von Rose, MD

Klinikum rechts der Isar

Technical University Munich

Ismaningerstr. 22

81675 Munich

Germany

beckervonrose@mri.tum.de