

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie  
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Direktor:

Prof. Dr. A. H. Mahnken

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**„Diagnostische Wertigkeit von MRT- und CT-Untersuchungen bei  
Pankreastumoren“**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Laura Kuhl

aus Königs Wusterhausen

Marburg, 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Philipps-Universität Marburg am: 06.10.2015  
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. Dr. J. Heverhagen

1. Korreferent: Herr PD Dr. M. Steinkamp

**Meiner Familie gewidmet**  
**Insbesondere meinem Vater**

*„Wir werden geformt und gestaltet durch das, was wir  
lieben“*

*Johann Wolfgang von Goethe*

## Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
1. EINLEITUNG	1
1.1. Einteilung der Pankreastumoren	1
1.1.1. Exokrine Tumoren	1
1.1.2. Neuroendokrine Tumoren	5
1.2. Epidemiologie	7
1.3. Bildgebende Diagnostik der Pankreastumoren	9
1.3.1. Sonographie	9
1.3.2. Endosonographie	10
1.3.3. Computertomographie	10
1.3.4. Magnetresonanztomographie	11
1.3.5. Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikografie	12
1.3.6. Nuklearmedizinische Verfahren/ Positronen-Emissions-Tomographie	12
1.3.7. Beispielbilder	13
1.4. Histopathologische Diagnosestellung	15
1.4.1. Anfertigung eines Schnellschnitts	15
1.4.2. Anfertigung des Paraffin-Schnitts	15
1.4.3. Pathologisch-anatomische Begutachtung	16
1.4.4. Besonderheiten bei neuroendokrinen Tumoren	17
1.4.5. Histologische Beispielbilder	18
1.5. Chirurgische Therapie	20
1.6. Adjuvante und palliative Therapiemodalitäten beim exokrinen Pankreaskarzinom	21
1.7. Kriterien der Resektabilität	22
1.8. Zielsetzung/Fragestellung	24
2. PATIENTEN UND METHODEN	26
2.1. Studiendesign	26
2.2. Datenerhebung	26
2.2.1. Dokumentation der Daten	26
2.2.2. Radiologische Diagnosekriterien	27
2.2.2.1. Resektabilität	28
2.2.2.2. Fernmetastasierung	30
2.2.2.3. Lymphknotenstatus	31
2.2.2.4. Gefäßbeziehungen	31
2.2.3. Histopathologische Diagnosekriterien	32
2.2.3.1. Resektabilität	32
2.2.3.2. Fernmetastasierung	32
2.2.3.3. Lymphknotenstatus	32

2.2.3.4. Gefäßbeteiligung	32
2.3. Statistische Auswertung	33
2.3.1. Sensitivität und Spezifität	33
2.3.2. Positiver und Negativer Likelihood-Quotient	34
2.3.3. Methode nach Kaplan-Meier	36
3. ERGEBNISSE	37
3.1. Analyse der Patientendaten	37
3.1.1. Allgemeines	37
3.1.2. Alters- und Geschlechtsstruktur der Patienten	40
3.1.2.1. Mittleres Alter aller Patienten bei Diagnosestellung	40
3.1.2.2. Mittleres Alter der Patienten nach Beantwortung der Fragebögen (mit Überlebenszeitraum)	41
3.1.2.3. Medianes Überleben	43
3.2. Sensitivität und Spezifität	43
3.2.1. Resektabilität	44
3.2.2. Fernmetastasen	45
3.2.3. Lymphknoten	46
3.2.4. Gefäßbeteiligung	47
3.3. Ergebnisse bei ermitteltem Überlebenszeitraum	48
3.4. Likelihood-Ratio	49
3.4.1. Resektabilität	49
3.4.2. Fernmetastasierung	50
3.4.3. Lymphknotenstatus	51
3.4.4. Gefäßbeteiligung	51
3.5. Methode nach Kaplan-Meier	52
3.5.1. CT und MRT gemeinsam, alle Tumorentitäten	54
3.5.2. CT und MRT gemeinsam, Adenokarzinome	56
3.5.3. CT und MRT gemeinsam, Neuroendokrine Tumore	58
4. DISKUSSION	60
4.1. Studiendesign	60
4.2. Diskussion der Ergebnisse	60
4.2.1. Diagnostische Wertigkeit von CT und MRT bei Beurteilung der Resektabilität	60
4.2.2. Diagnostische Wertigkeit von CT und MRT bei Beurteilung von Fernmetastasen	65
4.2.3. Diagnostische Wertigkeit von CT und MRT bei Beurteilung der Lymphknoten	68
4.2.4. Diagnostische Wertigkeit von CT und MRT bei Beurteilung der Gefäßbeteiligung	72
4.2.5. Kaplan-Meier-Kurven und Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Resektionsstatus	77
4.2.6. Kaplan-Meier-Kurven und Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Fernmetastasen	79
4.2.7. Kaplan-Meier-Kurven und Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus	83
4.2.8. Kaplan-Meier-Kurven und Überlebenszeiten in Beziehung zur Gefäßbeteiligung	85
4.3. Limitationen und Ausblick	87

4.3.1. Limitationen	87
4.3.2. Ausblick	88
5. ZUSAMMENFASSUNG	90
6. SUMMARY	92
7. LITERATURVERZEICHNIS	94
8. ANHANG	115
8.1. Fragebogen	115
8.2. Vierfeldertafeln zur Berechnung der Sensitivität, Spezifität und Likelihood-Ratio	116
9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	121
10. ABBILDUNGS-, DIAGRAMM- UND TABELLENVERZEICHNIS	122
11. PERSÖNLICHER ANHANG	126
11.1. Verzeichnis der akademischen Lehrer	126
11.2. Danksagungen	127

## 1. Einleitung

Im Jahre 2010 erkrankten in Deutschland 477.300 Menschen neu an Krebs, 218.258 starben an ihrer Krebserkrankung. Damit sind Neoplasien nach den Erkrankungen des kardiovaskulären Systems die zweithäufigste Todesursache. 2,5% der Malignome haben ihren Ursprung in den Drüsenzellen des Pankreas, darunter ist das exokrine Adenokarzinom mit etwa 95% die dominierende Entität. Durch seine extrem hohe Letalitätsrate belegt das Pankreaskarzinom den vierten Platz in der Statistik der Krebstodesursachen (Zentrum für Krebsregisterdaten). Für Früherkennungsmaßnahmen der asymptomatischen Bevölkerung gibt es bisher keine wissenschaftliche Evidenz (Homma und Tsuchiya 1991). Bei einem bereits klinisch manifesten Tumor ist daher besonders eine zuverlässige Bildgebung zur Diagnostik und Therapieplanung wichtig. Im Rahmen der bildgebenden Diagnostik stehen beim Pankreaskarzinom die Sonografie (US), die Endosonografie (EUS), die kontrastverstärkte Computertomografie (CT) und die Magnetresonanztomografie (MRT) zur Verfügung. Bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas kommen zusätzlich die Angiografie mit selektiv venöser Blutentnahme oder nuklearmedizinische Verfahren wie die Somatostatin–Rezeptor–Szintigraphie (SRS) und die Positronen-Emissionstomographie (PET) in Frage (Holzapfel et al. 2014). In der vorliegenden retrospektiven Studie soll die diagnostische Wertigkeit der CT und der MRT bei Pankreastumoren untersucht werden.

### 1.1. Einteilung der Pankreastumoren

#### 1.1.1. Exokrine Tumoren

Exokrine Tumoren des Pankreas stellen mit einem Anteil von 95% die häufigste Entität aller Pankreastumore dar (Saif 2011). Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die verschiedenen Tumorentitäten des exokrinen Pankreasgewebes.

Exokrine Pankreastumoren entwickeln sich am häufigsten aus nicht invasiven Vorläuferläsionen, den sogenannten PanIN (**P**ancreatic **I**ntraepithelial **N**eoplasia) - Läsionen Typ 1-3. Dabei handelt es sich um mikroskopische < 5mm im Durchmesser messende Neoplasien des Pankreasgewebes. Diese erwerben im Laufe ihrer Entwicklung verschiedene, sich summierende genetische

Veränderungen, die zur Entstehung eines invasiven Tumors führen können. Karzinome des Pankreas können weiterhin aus intraduktalen papillären muzinösen Neoplasien (IPMN) oder muzinösen zystischen Neoplasien entstehen (Hruban et al. 2000).

Da die Erkrankung zu Beginn nur unspezifische Krankheitszeichen hervorruft, deuten Symptome, die typisch für einen Tumor des exokrinen Pankreas sind, meist auf ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium hin, wenn sich der Tumor bereits auf umliegendes Gewebe ausgebreitet hat (Vincent et al. 2011). Tumore im Bereich des Pankreaskopfes treten klinisch oft mit einem schmerzlosen Ikterus in Erscheinung, der auf eine lokal begrenzte Erkrankung hindeuten kann. Tumore des Körpers oder des Schwanzes präsentieren sich am häufigsten mit in den Oberbauch oder den Rücken ausstrahlenden Schmerzen und sprechen dann in der Mehrzahl der Fälle für ein fortgeschrittenes und bereits metastasiertes Erkrankungsstadium (Kalser et al. 1985). Weitere Symptome können das Auftreten tiefer oder oberflächlicher Venenthrombosen betreffen sowie Magenausgangsstenosen mit Übelkeit und Erbrechen (Vincent et al. 2011).

Tumorart	Spezifizierung	Subspezifizierung
<b>Benigne</b>	Seröses Zystadenom	
	Muzinöses Zystadenom	
	Intraduktales papilläres-muzinöses Tumor	
	Reifes Teratom	
<b>Borderline (unsicheres malignes Potenzial)</b>	Muzinöser zystischer Tumor mit mäßiger Dysplasie	
	Intraduktales papillär-zystischer Tumor mit mäßiger Dysplasie	
	Solid pseudopapilläres Tumor	
<b>Maligne</b>	Duktales Dysplasie/ Carcinoma in situ	
	Duktales Adenokarzinom	Muzinöses nicht-zystisches Karzinom Siegelring-Zell-Karzinom Adenosquamöses Karzinom Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom Gemischtes duktales-endokrines Karzinom
	Osteoklasten ähnlicher Riesenzelltumor	
	Seröses Zystadenokarzinom	
	Muzinöses Zystadenokarzinom	Nicht-invasiv Invasiv
	Intraduktales papillär-muzinöses Karzinom	Nicht-invasiv Invasiv
	Azinuszellkarzinom	Azinuszellzystadenokarzinom Gemischtes azinus-endokrines Karzinom
	Pankreatoblastom	
	Solides pseudopapilläres Karzinom	
	Sonstige Karzinome	

**Tab. 1:** Histologische WHO-Klassifikation der exokrinen Pankreastumoren (Klöppl 1996)

Stadium	Primärtumor (T)	Regionale Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
III	T4	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

**Tab. 2:** Staging exokriner und endokriner Pankreastumore gemäß AJCC (Bilimoria et al. 2007)

	Primärtumor (T)	Regionale Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	NX Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden	M0 Keine Fernmetastasen
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors	N0 Keine regionalen Lymphknoten-Metastasen	M1 Fernmetastasen
Tis	Carcinoma in situ	N1 Regionale Lymphknoten-Metastasen	
T1	Tumor auf das Pankreas begrenzt, ≤ 2cm in der größten Ausdehnung		
T2	Tumor auf das Pankreas begrenzt, ≥ 2cm in der größten Ausdehnung		
T3	Tumor breitet sich in peripankreat. Gewebe aus, jedoch ohne Bet. der coeliacalen Achse od. der A.mes.sup.		
T4	Tumor infiltriert angrenzende große Gefäße		

**Tab. 3:** Definition TNM-Klassifikation gemäß AJCC (Bilimoria et al. 2007)

### 1.1.2. Neuroendokrine Tumoren

Neuroendokrine Tumoren stellen eine seltene Entität innerhalb der Pankreastumoren dar. Seit einigen Jahren ist jedoch eine stetige Inzidenzzunahme festzustellen (Giandomenico et al. 2013). Diese ist zum Teil durch Verbesserungen in der bildgebenden Diagnostik bedingt (Fraenkel et al. 2012). Es wird davon ausgegangen, dass 1 von 100 000 Menschen an einem neuroendokrinen Tumor des Pankreas erkrankt und neuroendokrine Tumore 1-2 % aller Neoplasien des Pankreas darstellen (Öberg und Eriksson 2005). Die Einteilung der neuroendokrinen Tumoren war aufgrund ihrer Seltenheit und der heterogenen Tumorbilologie häufigen Änderungen unterworfen. Bis 2010 wurden neuroendokrine Tumore gemäß WHO folgendermaßen eingeteilt: 1) gut differenzierte neuroendokrine Tumore, 2) gut differenzierte neuroendokrine Karzinome, 3) schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome (Tabelle 2). Für die Beurteilung eines neuroendokrinen Tumors war es bei dieser Klassifikation notwendig, folgende Parameter zu erfassen: Metastasierung, Invasion umgebender Organe, histologische Differenzierung, Tumorgöße, Angioinvasion und Funktionalität. Diese Einteilung wurde im Jahre 2010 modifiziert (Tabelle 5):

Klassifikation		WHO-Gruppe	Metastasen	Invasion Organe	histol. Diff.	Tumorgöße	Angioinvasion	Ki-67-Index
gut diff. neuroendokr. Tumor	Benigne	1a	-	-	gut	≤ 1cm	-	< 2
	Benigne oder niedriggradig maligne	1b	-	-	gut	≤ 2cm	+/-	< 2
gut diff. neuroendokr. Karzinom		2	+	+	gut	> 2cm	+	> 2
schlecht diff. neuroendokr. Karzinom		3	+	+	schlecht	jede Größe	+	> 20

**Tab. 4:** WHO-Klassifikation neuroendokriner Tumore 2004 (Klöppel et al. 2004)

Differenzierung	Grad	Anzahl Mitosen	Ki-67-Index	WHO Klassifikation
Gut differenziert	G1	< 2 per 10 HPF	<3 %	Neuroendokriner Tumor Grad 1
	G2	2-20 per 10 HPF	3-20 %	Neuroendokriner Tumor Grad 2
Schlecht differenziert	G3	>20 per 10 HPF	>20 %	Neuroendokrines Karzinom, Grad 3, kleinzellig Neuroendokrines Karzinom, Grad 3, großzellig

**Tab. 5:** WHO- Klassifikation Neuroendokrine Tumore 2010 (Klimstra et al. 2010)

Beide Klassifikationen (WHO 2004 und 2010) unterscheiden zwischen gut und schlecht differenzierten Neoplasien. Alle gut differenzierten Neoplasien werden, unabhängig davon, ob sie Metastasen entwickeln, als neuroendokrine Tumore bezeichnet. Alle schlecht differenzierten Tumore werden als neuroendokrine Karzinome bezeichnet (Klöppel 2011). Die WHO-Klassifikation 2010 geht davon aus, dass alle gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumore (GEP-NEN) potenziell maligne sind, sich jedoch hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit zu metastasieren, unterscheiden. Gut differenzierte neuroendokrine Neoplasien (NEN) werden zusammengefasst unter dem Begriff neuroendokriner Tumor (NET) G1 oder G2. Das neuroendokrine Karzinom (NEC) bezeichnet, im Gegensatz zum NET, alle schlecht differenzierten NEN. Diese werden weiter in eine kleinzellige und eine großzellige Variante unterteilt (Tabelle 5). Ergänzt wird diese Klassifikation durch ein GEP-NEN-spezifisches TNM-Staging (Tabelle 2).

Zusätzlich wird bei den neuroendokrinen Tumoren des Pankreas zwischen funktionellen und nicht funktionellen Tumoren unterschieden. Nicht funktionelle Tumoren scheinen häufiger als funktionelle Tumoren aufzutreten (Metz und Jensen 2008). Funktionelle Tumoren setzen biologisch aktive Peptide frei und rufen für das jeweilige Peptid klinisch typische Symptome hervor. In der Gruppe der funktionellen neuroendokrinen Tumoren sind das Insulinom und das Gastrinom am häufigsten

vertreten. Tumoren, die VIP, Glukagon, Somatostatin, GRH, ACTH oder PTH freisetzen, sind sehr selten (Jensen et al. 2012).

Das Auftreten neuroendokriner Tumoren ist in 1-2% der Fälle mit dem Vorkommen bestimmter Erbkrankheiten assoziiert. Zu diesen gehören die multiplen endokrinen Neoplasien Typ I (MEN I), das von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL), die Neurofibromatose Typ I (NF-I) sowie die tuberöse Sklerose (Ito et al. 2012), wobei MEN I den größten Risikofaktor darstellt, da 20-80% aller Patienten mit dieser Erkrankung einen klinisch auffälligen neuroendokrinen Tumor entwickeln (Jensen et al. 2008).

Während hormonaktive Tumoren häufig sehr klein sind und früher durch die klinischen Auswirkungen der Hormonsekretion auffällig werden, manifestieren sich nicht funktionelle Tumoren durch Zeichen des Tumorwachstums und werden häufig erst im fortgeschrittenen Stadium sowie zufällig entdeckt. Die Herausforderung für die bildgebende Diagnostik besteht darin, funktionelle endokrine Tumoren genau zu lokalisieren und nicht funktionelle Tumoren in ihrer Ausdehnung zu charakterisieren. Auch die Detektion von Metastasen ist für die Behandlungsplanung und für die Beurteilung der Prognose sehr wichtig (Holzapfel et al. 2014).

## **1.2. Epidemiologie**

Im Jahre 2010 erkrankten in Deutschland insgesamt 8020 Männer und 8060 Frauen an einem Tumor des Pankreas. Bei den Männern wurden 7537 Sterbefälle verzeichnet, bei den Frauen 7950. Damit entspricht die Inzidenz des Pankreaskarzinoms nahezu der Mortalität. Das Pankreaskarzinom steht bei Männern an 10. Stelle und bei Frauen an 6.Stelle der häufigsten Tumorerkrankungen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für männliche Patienten bei 71 Jahren, für weibliche Patienten bei 75 Jahren. In der Krebstodesfallstatistik belegt das Pankreaskarzinom den vierten Platz. Das mediane 5-Jahres-Überleben betrug für beide Geschlechter 7 Monate. Damit hat das Pankreaskarzinom die niedrigste Überlebensrate unter allen Tumoren (Zentrum für Krebsregisterdaten).

Als stärkster Risikofaktor für die Entstehung eines Adenokarzinoms gilt die familiäre Pankreatitis mit einem kumulativen Lebensrisiko für ein Pankreaskarzinom von 40% (Fendrich et al. 2014). Zu weiteren Risikofaktoren gehören unter anderem Rauchen (Iodice et al. 2008), eine positive Familienanamnese (Jacobs et al. 2010), fortgeschrittenes Lebensalter (Zentrum für Krebsregisterdaten), männliches Geschlecht (Horner, M. J. et al. 2009), Diabetes mellitus (Luo et al. 2007), Übergewicht (Berrington de Gonzalez, Amy et al. 2010), afroamerikanische Herkunft (Horner, M. J. et al. 2009), das Vorhandensein einer anderen Blutgruppe als 0 (Wolpin et al. 2010), Erkrankungen des Zahnfleisches (Meyer et al. 2008) sowie eine Ernährungsweise, die arm an Obst und Gemüse ist (Jansen et al. 2011). Weiterhin sind verschiedene genetische Mutationen beschrieben, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen. So sind Keimbahnmutationen für 5-10% aller Pankreastumoren verantwortlich. Zu den Erkrankungen mit Keimbahnmutationen zählen das FAMMM-Syndrom (Goldstein et al. 2004), das Peutz-Jeghers-Syndrom (Lim et al. 2004) sowie die familiäre Pankreatitis (Lowenfels et al. 1997), mit einem kumulativen Lebenszeitrisiko von 17%, 36% und 40% (Fendrich et al. 2014).

Nach Diagnosestellung eines exokrinen Pankreastumors überleben nur 4% aller Patienten die kommenden 5 Jahre. Dabei ist das Überleben für diejenigen Patienten länger, deren Erkrankung auf das Pankreas begrenzt ist. Allerdings stellen sich 80-85% aller Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren vor. Am häufigsten treten Tumore im Bereich des Pankreaskopfs (78%) auf, gefolgt vom Körper (10%) und Schwanz (10%) (Sener et al. 1999).

Neuroendokrine Tumore des Pankreas haben insgesamt eine bessere Überlebensprognose sowie ein längeres Langzeit-Überleben als exokrine Tumore (Fesinmeyer et al. 2005). Dabei spielt die Funktionalität der Tumore eine Rolle: So haben Patienten mit einem Insulinom, der häufigsten Tumorentität unter den funktionellen neuroendokrinen Pankreastumoren, nach chirurgischer Resektion im Allgemeinen ein ausgezeichnetes Langzeitüberleben. Heilungsraten von 98% wurden beschrieben. Bei Patienten, die an einem Gastrinom, dem zweithäufigsten funktionellen neuroendokrinen Tumor des Pankreas, erkranken, liegen die 5-10-Jahres-Überlebensraten zwischen 95-100%, wobei 40% aller Patienten 5 Jahre

nach chirurgischer Resektion geheilt waren (Mansour und Chen 2004a). Nicht funktionelle Tumore des endokrinen Pankreas scheinen mit einer schlechteren Überlebensrate als funktionelle Tumore einherzugehen. Die Überlebensraten liegen bei 26-58% (Halfdanarson et al. 2008).

### **1.3. Bildgebende Diagnostik der Pankreastumoren**

Als diagnostische Verfahren der ersten Wahl zur Detektion eines Pankreaskarzinoms eignen sich die Oberbauchsonographie, die Endosonographie, die Multidetektor-CT, die MRT mit MRCP oder die ERCP (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Bei neuroendokrinen Tumoren kommen zusätzlich die Angiografie mit selektiv venöser Blutentnahme sowie nuklearmedizinische Verfahren zum Einsatz (Holzapfel et al. 2014).

Bei 80% aller Patienten mit einem exokrinen Pankreaskarzinom liegt zum Diagnosezeitpunkt bereits ein fortgeschrittenes Stadium vor. Nur bei 15-20% der Patienten handelt es sich bei Erstdiagnose um einen auf das Pankreas begrenzten Tumor, der eine potenziell kurative Tumorsektion ermöglicht (Lall et al. 2007). In bis zu 25% der Fälle wird eine Operation abgebrochen, da sich eine Ausbreitung des Tumors zeigt, die eine vollständige Resektion unmöglich macht (Pelzer et al. 2014).

Die Diagnostik der neuroendokrinen pankreatischen Tumoren kann in zwei Bereiche unterteilt werden. Für die hormonell funktionellen Tumoren wie das Insulinom und Gastrinom steht die Sicherung durch standardisierte biochemische Tests (Hungerversuch, Sekretin-Provokationstest) im Vordergrund, da sich diese Tumore aufgrund ihrer oft geringen Größe der Bildgebung entziehen können. Hier sollte auch ohne bildgebenden Nachweis die Indikation zur Operation gestellt werden. Bei nicht funktionellen Tumoren stellt der Nachweis durch die Bildgebung aufgrund ihrer Größe meist kein Problem dar (Fendrich und Bartsch 2010).

#### **1.3.1. Sonographie**

Die Oberbauchsonographie gehört zu der am weitesten verbreiteten diagnostischen Methode und ist häufig Mittel der Wahl bei Erstbeurteilung von Patienten mit Verdacht auf einen Pankreastumor (Shrikhande et al. 2012). Studien berichten von einer Sensitivität und Spezifität über 90% für die Detektion von Pankreaskarzinomen

(Tanaka et al. 1996; Karlson et al. 1999). Bei neuroendokrinen Tumoren schwankt die Sensitivität bezüglich der Detektionsraten je nach Studie von unter 20% (Mansour und Chen 2004b) bis 80% (Buetow et al. 1997). Limitierend auf die Darstellung pankreatischer Raumforderungen wirken vor allem der Körperumfang, die retroperitoneale Lage des Pankreas, Überlagerung des Pankreas durch gashaltige Darmschlingen sowie die Untersucherabhängigkeit. Diese Faktoren schließen die Oberbauchsonographie als genaue Staging-Methode aus (Shrikhande et al. 2012), auch wenn durch die Verabreichung eines oralen Kontrastmittels die Beurteilbarkeit verbessert werden kann (Vassos et al. 2012).

### **1.3.2. Endosonographie**

Die Endosonographie stellt eine wertvolle, obgleich invasive Methode in der Diagnostik von Pankreastumoren dar. Ihre Bedeutung liegt vor allem in der Detektion kleiner exo- und endokriner Tumore und der Möglichkeit zur Gewinnung von Gewebeproben mittels Feinnadelaspiration (Papanikolaou et al. 2010). Es werden Sensitivitäten von 100% und Spezifitäten > 95% für Läsionen < 2cm erreicht (Legmann et al. 1998; DeWitt 2004). Mehrere Studien konnten eine Überlegenheit der EUS gegenüber der CT hinsichtlich der Sensitivität nachweisen (Rösch et al. 1991; Hunt und Faigel 2002). Zudem erlaubt die Endosonographie eine präzise Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung in Nachbarorgane und Lymphknoten sowie eine Beurteilung peripankreatischer Gefäße. Nicht alle Gefäße sind jedoch gleich gut darstellbar (DeWitt 2004). Zur Diagnose eines bereits in der CT nachweisbaren Tumors ist die EUS nicht erforderlich.

### **1.3.3. Computertomographie**

Die Computertomographie hat in den letzten Jahrzehnten große Entwicklungsfortschritte gemacht, besonders hinsichtlich einer verbesserten Bildauflösung und einer damit verbundenen höheren diagnostischen Aussagekraft. Zur Detektion von Pankreastumoren ist hierbei die intravenöse kontrastverstärkte Mehrzeilen-CT die radiologische Untersuchungsmethode der Wahl. Ein Vorteil der CT gegenüber der MRT liegt in der kürzeren Untersuchungszeit. So nimmt eine CT des Abdomen nur wenige Minuten in Anspruch, wohingegen die MRT mit Kontrastmittel bis zu einer Stunde dauert. Eine Studie aus dem Jahre 2008 untersuchte die Detektionsrate bei Inselzelltumoren des Pankreas von 1983-1993

sowie von 1994-2007 und zeigte insbesondere die positive Entwicklung der CT auf: Die Detektionsraten stiegen von 24% auf 80% (Nikfarjam et al. 2008). Sowohl exokrine als auch endokrine Tumore lassen sich am besten mit kontrastmittelverstärkten Techniken detektieren. Direktes Tumorzeichen eines exokrinen Pankreaskarzinoms ist das Vorhandensein einer hypodensen Läsion in der Parenchymphase. Als indirekte Tumorzeichen gelten die Dilatation oder der Gangabbruch des Ductus choledochus, des Ductus pancreaticus, das „double-duct-sign“, der Verlust der Lobulierung sowie der Konturverlust (Vassos et al. 2012). Eine deutliche Hypervaskularisation sowohl des Primärtumors als auch seiner Metastasen zeigt sich mit Kontrastmittelgabe bei neuroendokrinen Tumoren (Holzapfel et al. 2014). Größere Läsionen zeigen häufig zystische Veränderungen, Nekrosen, fibrotische Anteile oder Verkalkungen (Buetow et al. 1997). Limitationen entstehen vor allem durch Nichtentdeckung einer Ausbreitung auf das Retroperitoneum oder Veränderungen des Gallen- und des Pankreasganges durch sehr kleine Tumore. Weiterhin kann die CT nur schwer neoplastische von inflammatorischen Prozessen unterscheiden sowie kleine Lebermetastasen detektieren (Schima et al. 2002).

#### **1.3.4. Magnetresonanztomographie**

In der MRT werden mit Hilfe von künstlich erzeugten Magnetfeldern Wasserstoffkerne des Körpers angeregt, durch Abgabe von Energie messbare Signale auszusenden. Die MRT zeichnet sich gegenüber anderen bildgebenden Verfahren durch eine bessere Fähigkeit Weichteilkontraste darzustellen aus. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass die MRT ohne die Nutzung ionisierender Strahlen auskommt. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Kontrastmittelunverträglichkeit sollte die MRT als bildgebendes Verfahren der ersten Wahl durchgeführt werden, mitunter auch ergänzend zur CT (Vassos et al. 2012).

Mit der MRCP (Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatikographie) und der MR-Angiographie besteht bei der Diagnostik eines Pankreaskarzinoms die Möglichkeit, das Gallen- und Pankreasgangsystem sowie die Blutgefäße des Oberbauchs abzubilden.

Neuroendokrine Tumore stellen sich in der MRT meist hyperdens zum umliegenden Gewebe dar, mit homogener oder ringförmiger Kontrastmittelaufnahme (Holzapfel et

al. 2014). Wie für die CT verglichen Nikfarjam et al. (2008) die Detektionsraten für Inselzelltumoren auch für die MRT von 1983-1993 und 1994-2007. Sie stiegen von 43% auf 70% und belegen damit die Fortschritte in der MRT.

### **1.3.5. Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikografie**

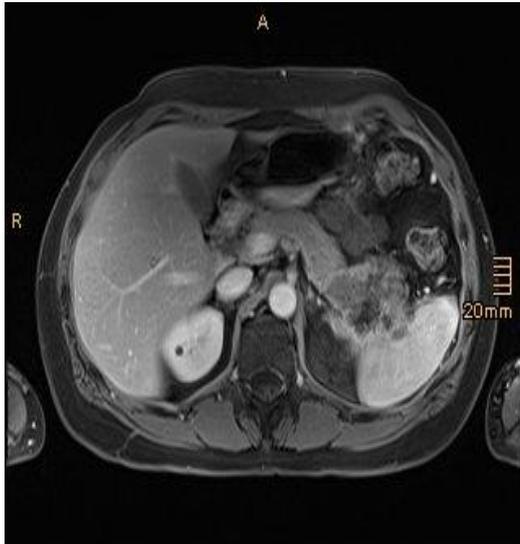
Die ERCP zählt zu den sensitivsten Verfahren, wenn es um die Darstellung von Veränderungen der Pankreasgänge sowie kleiner intraduktaler Strukturen geht. Da sie nur Veränderungen der intraduktalen Gänge nachweisen kann, ist die ERCP allein nicht zur Diagnose eines duktales Pankreaskarzinoms geeignet (Adamek et al. 2000).

### **1.3.6. Nuklearmedizinische Verfahren/ Positronen-Emissions-Tomographie**

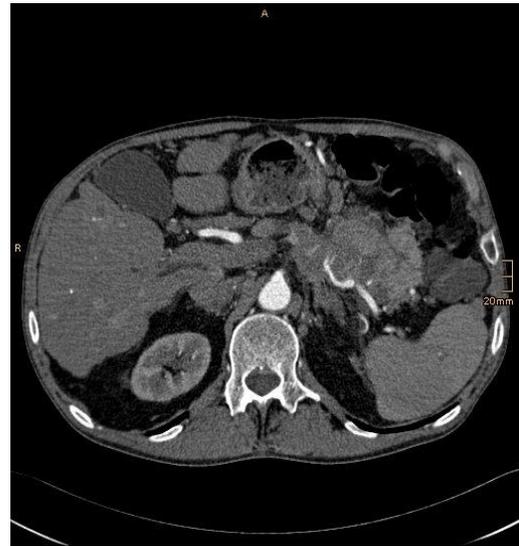
Können durch CT und MRT keine ausreichenden Informationen gewonnen werden, so kann die PET als zusätzliches bildgebendes Verfahren bei unspezifischen Veränderungen des Pankreas zum Einsatz kommen. Mithilfe des Tracers <sup>18</sup>F-Fluor-2-Deoxy-D-Glukose (FDG) kann mit einer Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 94% ein Pankreaskarzinom detektiert werden und sicher zwischen entzündlichen und neoplastischen Läsionen unterschieden werden (Kauhanen et al. 2009).

Bei neuroendokrinen Tumoren wird am häufigsten die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie durchgeführt. Ihre Sensitivität beträgt mehr als 80% und ist für die Detektion eines Gastrinom am höchsten (Gibril et al. 1996).

### 1.3.7. Beispielbilder



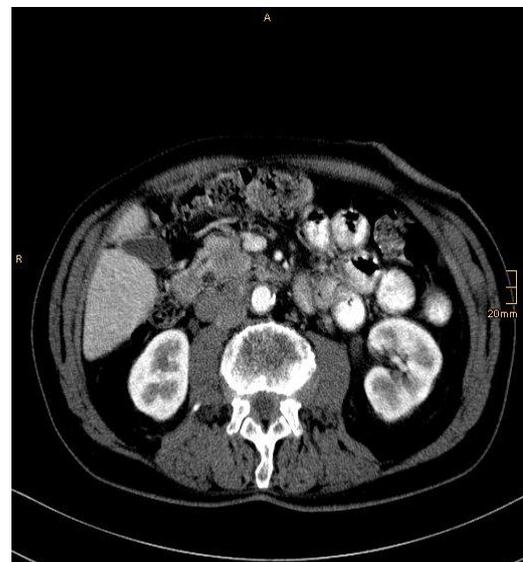
**Abb. 1:** T. R., männlich, 48 Jahre, MRT mit KM, gering diff. neuroendokrines Karzinom des Pankreasschwanzes, funktionell inaktiv mit Infiltration per continuitatem der Milz sowie der V. ilenalis



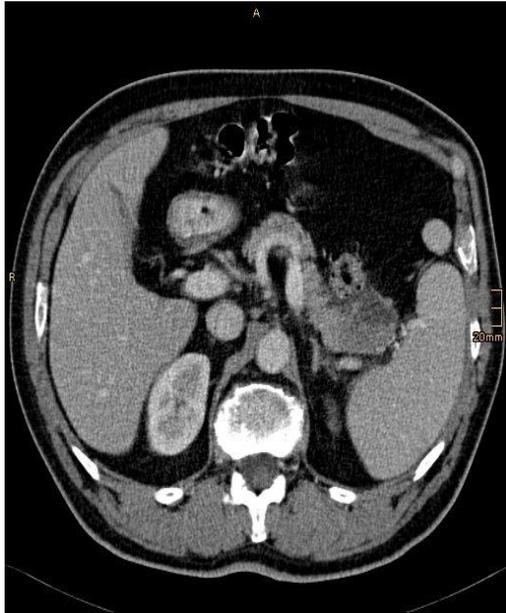
**Abb. 2:** E. G., männlich, 70 Jahre, CT mit KM, neuroendokrines low grade Karzinom des Pankreasschwanzes, lokal resektabel trotz Umschließung der V. ilenalis



**Abb. 3:** W. B., männlich, 77 Jahre, MRT mit KM, Azinuszellkarzinom, morphologisch irresektables Karzinom mit Tumorencasement der mesenterialen Gefäßachse und hepatischer Metastasierung



**Abb. 4:** K. H., 72 Jahre, männlich, MRT mit KM, Adenokarzinom, RF Pankreaskopf, keine Infiltration benachbarter Strukturen, 3x2cm große retroperitoneale mesenteriale Lymphadenopathie



**Abb. 5:** R.F., männlich, 66 Jahre, CT, muzinöses duktales Adenokarzinom, 4,0x3,4cm teils zystische RF des Pankreasschwanzes, keine Infiltration benachbarter Organe, resektabel



**Abb. 6:** E. K., männlich, 79 Jahre, gering diff. papillennahes duktales Adenokarzinom, Aufstau Ductus pancreaticus major u. Ductus coledochus ("double-duct-sign"), Atrophie Corpus u. Cauda



**Abb. 7:** E. K., männlich, 79 Jahre, gering diff. papillennahes duktales Adenokarzinom, Aufstau Ductus pancreaticus major u. Ductus coledochus ("double-duct-sign"), Atrophie Corpus u. Cauda



**Abb. 8:** E. K., männlich, 79 Jahre, gering diff. papillennahes duktales Adenokarzinom, Aufstau Ductus pancreaticus major u. Ductus coledochus ("double-duct-sign"), Atrophie Corpus u. Cauda

## **1.4. Histopathologische Diagnosestellung**

Die in dieser Studie ausgewerteten histopathologischen Daten entstammen den postoperativen Befunden. Sowohl die Herstellung der Schnellschnitte als auch die Anfertigung der endgültigen histopathologischen Präparate unterliegen einem standardisierten Ablauf (Dr. Ramaswamy, 2014).

### **1.4.1. Anfertigung eines Schnellschnitts**

Bei duktalem Adenokarzinomen des Pankreas wird regelmäßig eine Schnellschnitt-Untersuchung des intraoperativ entnommenen Gewebes vorgenommen, während bei neuroendokrinen Tumoren darauf meist verzichtet werden kann. Intraoperativ durchgeführte Schnellschnittuntersuchungen können bei Adenokarzinomen des Pankreas durch Nachresektion die Rate an R0- resezierten Tumoren erhöhen (Schmidt et al. 2007).

Die Schnellschnittuntersuchung beginnt mit der Anfertigung eines Gefrierschnitts. Dazu wird das Gewebe mit Hilfe von flüssigem Stickstoff schockgefroren, anschließend mittels Mikrotom geschnitten, auf einen Objektträger aufgetragen und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Standardisiert folgt nun die Beurteilung folgender Absetzungskanten unter dem Mikroskop:

- Pankreasabsetzungskante
- Choledochusabsetzungskante
- Duodenalabsetzungskante

Dieses Verfahren ermöglicht es, bereits 30 Minuten nach Entnahme der Gewebeprobe Aussagen hinsichtlich der Dignität des entnommenen Gewebes zu treffen. Bei infiltrierten Resektionsrändern sollen durch weiterführendes operatives Resezieren tumorfreie Resektionsränder erreicht werden.

Eine endgültige Charakterisierung der Zellen ist jedoch erst durch den aufwändigeren Paraffin-Schnitt möglich.

### **1.4.2. Anfertigung des Paraffin-Schnitts**

Hierbei muss das entnommene Gewebe zunächst in Formalin fixiert werden. Diese Fixierung verläuft nach einem mehrstufigen standardisierten Protokoll. Im Anschluss

erfolgt die Einbettung in Paraffin und die Fertigung der Gewebeschnitte. Routinemäßig werden alle Tumore sowohl HE- als auch mittels PAS-Reaktion gefärbt. Die HE-Färbung ermöglicht eine gute Darstellung des Gewebes, wobei sich Zellkerne blau-violett färben, das Zytoplasma rosa. Tumore der Drüsen werden mit Hilfe der PAS-Reaktion (Periodic acid-Schiff reaction) identifiziert, da diese kohlenhydrathaltige Komponenten, wie die von Drüsen produzierten Muzine, einfärbt.

#### **1.4.3. Pathologisch-anatomische Begutachtung**

Die pathologisch-anatomische Begutachtung mit makro- und mikroskopischer Befunderstellung enthält regelmäßig die Beurteilung folgender Merkmale:

1. Resektionskante oral
2. Resektionskante aboral
3. Duodenalabsetzungskante
4. ResektionskanteTumor
- 5.-8. Beurteilung weiterer Gewebeanhänge (z.B. peripankreatische Lymphknoten, Ductus choledochus, Gallenblase, Milz)

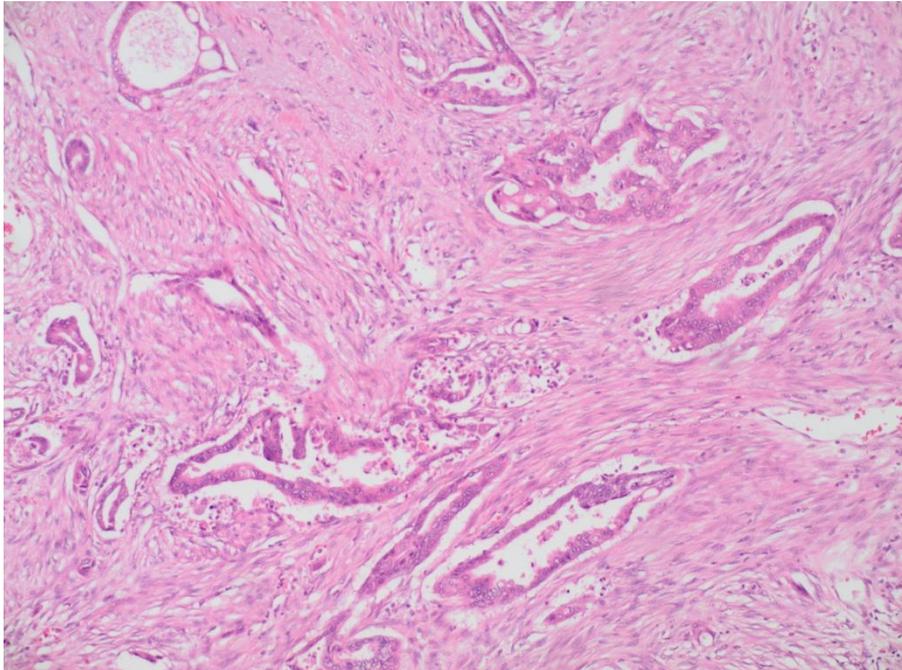
Bei Beurteilung der Dignität wird zwischen zytologischen und histologischen Malignitätskriterien unterschieden. Zu den zytologische Malignitätskriterien zählen beispielsweise: Kernpleomorphien, hohe Kern-Plasmarelationen, atypische Mitosen, Kernatypien oder Hyperchromasien. Infiltratives und destruktives Wachstum sind Zeichen histologischer Malignität. Nervenscheideninfiltrationen sind vor allem für das duktales Adenokarzinom des Pankreas charakteristisch.

Den Abschluss der pathologisch-anatomischen Begutachtung bildet die endgültige Diagnose mit Tumorformel. Diese beinhaltet die Tumorausdehnung (T), die Lymphknotenmetastasen (N), die Fernmetastasen (M), den Differenzierungsgrad der veränderten Zellen (G) und das Resttumorgewebe (R). Fakultativ werden der Befall des Lymphgefäßsystems (L), der Einbruch in Venen (V) sowie die perineurale Invasion (Pn) beschrieben.

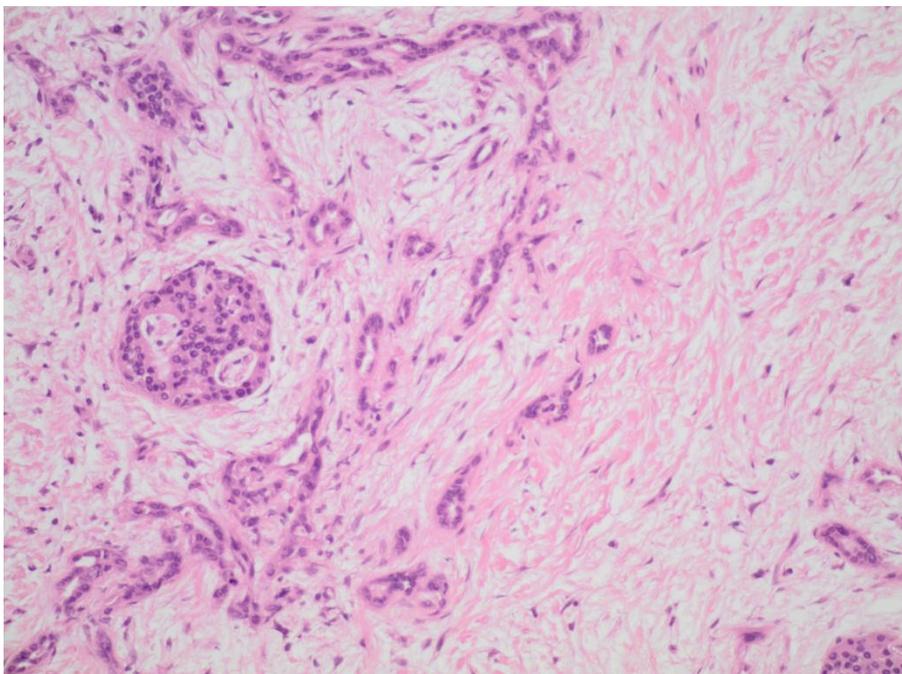
#### **1.4.4. Besonderheiten bei neuroendokrinen Tumoren**

Bei neuroendokrinen Tumoren ist eine Beurteilung der Dignität schwieriger, Schnellschnittuntersuchungen werden seltener durchgeführt. Zusätzlich zu den üblichen Färbemethoden (HE- Färbung, PAS-Reaktion) werden die Zellen daher immunhistochemisch auf folgende neuroendokrine Marker untersucht: Chromogranin A, Synaptophysin und Ki-67. Fakultativ kann auch der immunhistochemische Nachweis einer Insulin-Expression erfolgen.

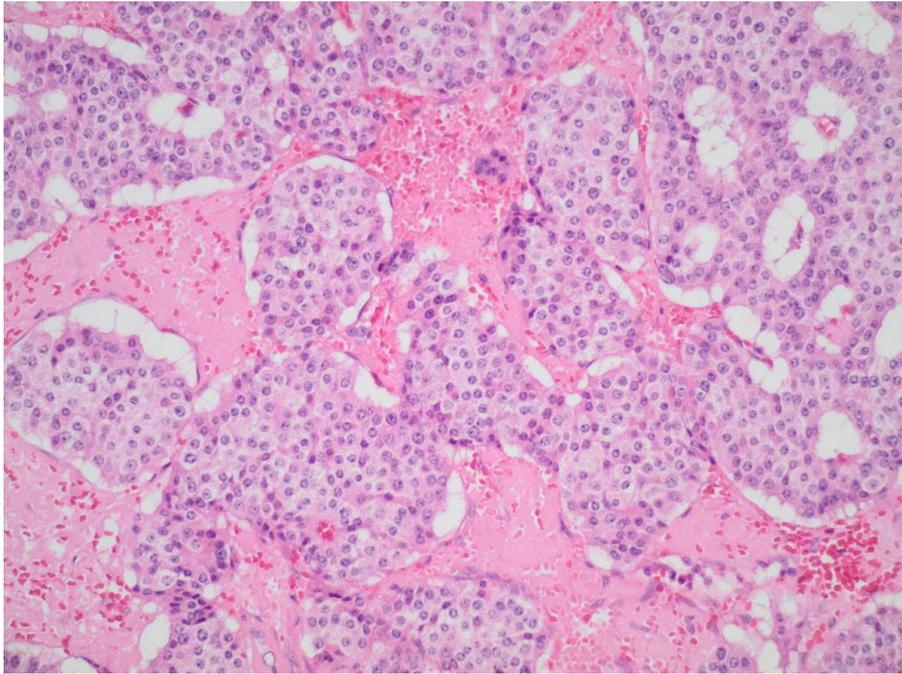
#### 1.4.5. Histologische Beispielbilder



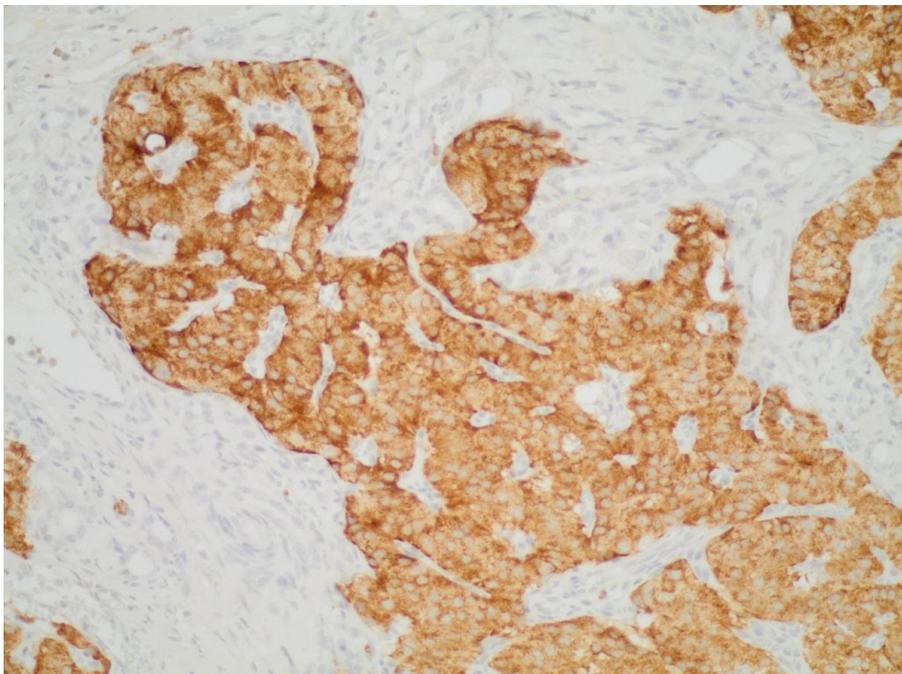
**Abb. 9:** Patientin E.M., 71 Jahre, Duktales Adenokarzinom, HE-Färbung



**Abb. 10:** Patientin E.M., 71 Jahre, Duktales Adenokarzinom, R1-Resektion an der Pankreasabsetzungskante, HE-Färbung



**Abb. 11:** Patientin G.K., 69 Jahre, Neuroendokriner Tumor (Insulinom), HE-Färbung



**Abb. 12:** Patientin G.K., 69 Jahre, Neuroendokriner Tumor (Insulinom), Immunhistochemie (Chromogranin A)

## 1.5. Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie von Pankreaskarzinomen stellt die einzige Aussicht auf Heilung dar (Sener et al. 1999; Sohn et al. 2000). Ziel einer Operation sollte immer die Resektion im Gesunden sein (Wagner et al. 2004). Abhängig vom Stadium der Erkrankung kann das Pankreaskarzinom in Gruppen mit zunehmender Verschlechterung der Prognose eingeteilt werden (Vincent et al. 2011):

- Lokales oder resektables Pankreaskarzinom
  - ca. 10% aller Patienten, mittleres Überleben 17-23 Monate
- Borderline resektables Pankreaskarzinom
  - ca. 10% aller Patienten, mittleres Überleben bis zu 20 Monate
- Lokal fortgeschrittenes oder nicht resektables Pankreaskarzinom
  - ca. 30% aller Patienten, mittleres Überleben 8-14 Monate
- Metastasiertes Karzinom
  - ca. 60% aller Patienten, mittleres Überleben 4-6 Monate

Bis heute stellt die Pankreatikoduodenektomie mit regionaler Lymphadenektomie die Operationsmethode der Wahl bei Karzinomen des Kopfes oder des Uncinatus dar (Kawarada et al. 1999). In seltenen Fällen kann eine totale Pankreatektomie notwendig werden (Okushiba et al. 2003). Bei Patienten mit Tumoren des Pankreaskörpers oder des Pankreasschwanzes gilt die distale oder subtotale Pankreatektomie als Methode der Wahl (Muniraj und Barve 2013).

Je nach Lokalisation des Tumors werden unterschiedliche Operationsverfahren mit kurativer Intention eingesetzt. Zu diesen gehören die pyloruserhaltende partielle Pankreatikoduodenektomie, die klassische Kausch-Whipple Operation, die Pankreasschwanzresektion und die totale Pankreasresektion.

Es wird zwischen der totalen (klassischen) Pankreatikoduodenektomie und der pyloruserhaltenden partiellen Pankreatikoduodenektomie unterschieden, die sich hinsichtlich Morbidität, Mortalität und Überleben jedoch nicht unterscheiden (Lippincott, Williams, and Wilkins 2007). Die klassische Pankreatikoduodenektomie nach Whipple beinhaltet die Entfernung des Pankreaskopfes, der Gallenblase, des distalen Gallenblasengangs, Teile des Duodenums und des proximalen Jejunums sowie die Entfernung des Magenantrums und wird vor allem bei Tumoren des

Kopfes angewendet. Bei der pyloruserhaltenden partiellen Pankreatikoduodenektomie bleibt der gesamte Magen einschließlich des Pylorus erhalten. Die postoperative Mortalität ist stark von der Anzahl der durchgeführten Operationen im Jahr (Birkmeyer et al. 2003) und der Erfahrung des Operateurs (Birkmeyer et al. 2002) abhängig, es besteht eine inverse Korrelation.

Bei Tumoren des Pankreaskörpers oder des Pankreasschwanzes ist die Pankreasschwanzresektion mit Splenektomie Methode der Wahl (Gebhardt et al. 2000).

Bei der totalen Pankreatektomie kommt es zu einer en bloc Resektion des gesamten Pankreas, der Gallenblase, des Duodenums, der Milz und Teilen des Omentum majus (Kulu et al. 2009).

Bei neuroendokrinen Tumoren besteht die einzige Möglichkeit einer dauerhaften Heilung ebenfalls in der kompletten chirurgischen Entfernung des Primärtumors, der Rezidive sowie vorhandener Lymphknoten- und Fernmetastasen. Durch radikale chirurgische Therapieansätze kann eine dauerhafte Heilung von benignen neuroendokrinen Tumoren wie auch ein Langzeitüberleben von Patienten mit malignen neuroendokrinen Tumoren des Pankreas erzielt werden. Neben einer chirurgischen Resektion kommen bei metastasierten NET weitere therapeutische Optionen in Betracht. Dazu zählen Chemotherapie, Chemoembolisation, Kryochirurgie, Radiofrequenzablation, Lebertransplantation oder die Radioligandentherapie (Fendrich und Bartsch 2011).

## **1.6. Adjuvante und palliative Therapiemodalitäten beim exokrinen Pankreaskarzinom**

Nach Resektion eines Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium I-III gilt eine 6-monatige adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabine als Standard (Oettle et al. 2007). Hierdurch ist ein mittleres Überleben von etwa 23 Monaten zu erwarten sowie eine Verdoppelung des 5-Jahres-Überleben von etwa 10% auf 20% (Oettle et al. 2013).

Patienten mit einem primär inoperablen oder nach Operation rezidierten Adenokarzinom sollte eine systemische Chemotherapie mit Gemcitabine angeboten

werden, da auch hierbei das mittlere Überleben sowie das 1-Jahres-Überleben signifikant gesteigert werden kann. Gleichzeitig zeigte sich eine Verbesserung der Lebensqualität (Burriss et al. 1997).

Bei symptomatischen Metastasen oder Metastasen mit drohender Symptomatik kann eine palliative Strahlentherapie zur Symptomkontrolle und Vermeidung von Komplikationen durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

Seit einigen Jahren wird bei gesicherter Inoperabilität und fehlendem Nachweis von Metastasen die verbesserte Tumorkontrolle durch Radiochemotherapie untersucht. Erste Studien hierzu konnten aber den erhofften Erfolg nicht nachweisen (Pelzer et al. 2014).

### **1.7. Kriterien der Resektabilität**

Das Ziel einer Resektion sollte stets die Entfernung im Gesunden (R0) sein, da hier für den Patienten die größte Chance auf ein Langzeitüberleben besteht (Wagner et al. 2004). Daher ist möglichst präoperativ zu evaluieren, ob eine Resektion im Gesunden möglich ist.

Das Alter des Patienten allein stellt kein Ausschlusskriterium für eine chirurgische Resektion dar (Fong et al. 1995). Allerdings können Komorbiditäten, z.B. koronare Herzerkrankungen, Patienten von einem operativen Eingriff ausschließen (Guidelines for Assessing and Managing the Perioperative Risk from Coronary Artery Disease Associated with Major Noncardiac Surgery 1997).

Pankreastumore können unabhängig von ihrer Lokalisation chirurgisch entfernt werden. Auch lokal fortgeschrittene Tumore können ohne Verschlechterung der Prognose mit entsprechenden Nachbarorganen en bloc reseziert werden (Nikfarjam et al. 2009; Sasson et al. 2002).

Bei neuroendokrinen Tumoren stellt die chirurgische Resektion des Primärtumors die Therapie der Wahl dar. Das trifft selbst beim Vorhandensein nicht resektabler Metastasen zu (Fendrich et al. 2006). Die Wahl der Therapie bei neuroendokrinen Tumoren hängt aber von verschiedenen Faktoren ab, wie der Funktionalität, der Biologie sowie der systemischen Ausbreitung (Eehalt et al. 2009).

Im Falle einer bereits präoperativ nachgewiesenen Fernmetastasierung sollte bei duktalem Adenokarzinomen des Pankreas die Resektion des Primärtumors unterbleiben (Shrikhande et al. 2007).

Die Infiltration umliegender Gefäße steht in den meisten Fällen einer Resektion im Gesunden entgegen (Tabelle 6). Das Staging gemäß TNM-Klassifikation erfordert deshalb die Beurteilung der Gefäßinfiltration durch den Radiologen. Bei erst intraoperativ nachgewiesenen Fernmetastasen sollte eine Resektion trotz vorhandener Resektabilität unterbleiben (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

Die Beurteilung der Resektabilität ist aufgrund verbesserter technischer Entwicklungen in der Bildgebung und sich erweiternder chirurgischer Operationsmöglichkeiten ständigen Veränderungen unterworfen.

Die Entscheidung der interdisziplinären Tumorkonferenz für eine

- kurative Resektion
- palliative Resektion
- neoadjuvante Chemotherapie

wird wesentlich von der radiologischen Beurteilung beeinflusst.

Dass in etwa 25% der Fälle die Operation abgebrochen wird, weil sich eine inoperable Gefäßinfiltration oder systemische Aussaat zeigt (Pelzer et al. 2014), unterstreicht die Bedeutung der präoperativen radiologischen Diagnostik.

Radiologische Zeichen der Irresektabilität		Ausnahmen		
Gefäßbeteiligung	Arterien	Truncus coeliacus	Linke Pankreatektomie mit Resektion der coeliakalen Achse für Karzinome der Köpers und des Schwanzes, wenn A. mes. sup., A. gastroduodenalis und A. hep. propria frei sind	
		A. hep. comm.		
		A. hep. propria oder aberrierende hepatische Arterien		
	Venen	A. mes. sup.		Wenn chirurgische Rekonstruktion möglich
		V. mes. sup.		
		V. cava inf.		
	V. renalis			
Metastasen	hepatische oder andere hämatogene Metastasen			
	Peritonealkarzinose			
Einbruch in benachbarte Organe	Milz, Kolon, Dünndarm, Magen, Nebenniere	individuelle Entscheidung wenn R0-Resektion möglich erscheint		

**Tab. 6:** Zeichen der Irresektabilität in der Computertomografie und der Magnet-Resonanztomografie (Denecke et al. 2013)

## 1.8. Zielsetzung/Fragestellung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wird die diagnostische Wertigkeit von MRT- und CT- Untersuchungen durch den Vergleich mit Ergebnissen der postoperativen histopathologischen Untersuchung bestimmt. Dabei wird die diagnostische Wertigkeit durch folgende Parameter beschrieben:

- Sensitivität
- Spezifität
- Likelihood-Ratio

Es soll untersucht werden, ob bezüglich der diagnostischen Wertigkeit Unterschiede zwischen MRT und CT bei neuroendokrinen und exokrinen Pankreastumoren bestehen.

Für die Bestimmung der diagnostischen Wertigkeit werden in dieser Studie anhand radiologischer Befunde folgende Kriterien bewertet:

- Fernmetastasen
- Lymphknotenstatus
- Gefäßbeteiligung

Unter Berücksichtigung dieser drei Kriterien erfolgte durch den Radiologen eine Einschätzung der Resektabilität, die wiederum anhand des histopathologischen Befundes durch die Parameter Sensitivität, Spezifität und Likelihood-Ratio überprüft wird.

Durch die Auswertung von Fragebögen konnte bei 79,05% aller Patienten der Überlebenszeitraum nach Erstdiagnose ermittelt werden. Dadurch ist es möglich, den Überlebenszeitraum in Bezug auf die vier radiologischen Diagnosekriterien in den beiden Erkrankungsgruppen zu untersuchen.

Die Verbesserung der chirurgischen Operationsmöglichkeiten sowie die ständige Weiterentwicklung der bildgebenden Verfahren bei der weiterhin außergewöhnlich schlechten Prognose von Pankreastumoren, machen eine stetige Neubewertung und Überprüfung der radiologischen Resektabilitätskriterien notwendig.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1. Studiendesign**

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektiv durchgeführte Diagnosestudie.

In die Studie eingeschlossen wurden 105 Patienten, die zwischen Januar 2005 und Januar 2011 in der Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Marburg an einem Pankreastumor operiert wurden. Da die ganz überwiegende Anzahl der Fälle, die von der Radiologie als irresektabel eingeschätzt wurden, keiner histopathologischen Untersuchung unterzogen werden konnten, liegt in unserer Studie ein *partial verification bias* vor. Von jedem in die Studie aufgenommenen Patienten lag also ein histopathologischer Befund vor. Weitere Voraussetzung war, dass von allen Patienten präoperativ entweder eine CT- oder eine MRT- Bildgebung des Abdomen vorhanden war. In 5 Fällen lag sowohl eine CT- als auch eine MRT- Untersuchung vor, sodass insgesamt 110 Bilder in der Auswertung berücksichtigt wurden.

### **2.2. Datenerhebung**

#### **2.2.1. Dokumentation der Daten**

Die Daten wurden den digitalen Krankenakten in Orbis® entnommen und über Excel- Tabellen mit folgenden Merkmalen kategorisiert:

- PID-Nummer
- Geburtsdatum
- Histologie des Pankreastumors
- Gewähltes Schnittbildverfahren (CT/MRT)
- Alter bei Diagnosestellung
- Gegenüberstellung Beurteilungskriterien Radiologie/Pathologie
- Adresse des weiterbehandelnden Arztes, Sendestatus
- Datum der Erstdiagnose
- Überlebenszeitraum
- Zeitpunkt des Todes
- Körperlicher Zustand bei letztmaliger Vorstellung in Arztpraxis

Zusätzlich wurden am Ende der Datenerhebung selbst entwickelte Fragebögen (Anhang) an die behandelnden Hausärzte bzw. die weiterbehandelnden Fachärzte der Patienten versendet. Der Überlebenszeitraum konnte bei 83 von 105 Patienten (79,05%) dokumentiert werden. In den übrigen 22 Fällen enthielten die beantworteten Fragebögen keine diesbezügliche Angabe. Die Ermittlung des Überlebenszeitraumes erfolgte bis Dezember 2011.

### **2.2.2 Radiologische Diagnosekriterien**

Die radiologische Diagnose exo- und endokriner Pankreastumore mit den nicht invasiven Schnittbildverfahren CT und MRT erfolgte durch die Radiologen an der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Marburg. Vor der retrospektiven Datenauswertung wurden drei Kriterien definiert, anhand derer die diagnostische Wertigkeit der beiden bildgebenden Verfahren überprüft werden sollte. Diese Kriterien waren das Vorliegen von Fernmetastasen, die Beurteilung der Gefäßbeziehungen des Tumors sowie der umliegenden Lymphknoten. Jedes dieser drei Kriterien wurde mit dem Ergebnis der histopathologischen Untersuchung verglichen. Am Ende jedes radiologischen Befundes schätzte der diagnostizierende Radiologe die Möglichkeit einer chirurgischen Resektabilität ein. In Fällen, in denen vom befundenden Radiologen nicht alle Kriterien beurteilt wurden oder keine Aussage hinsichtlich der Resektabilität getroffen wurden, befundete Professor Heverhagen (stellvertretender Direktor der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Universitätsklinikum Marburg) diese CT- oder MRT- Bilder nachträglich (18 Fälle).

Für jedes präoperative CT- und MRT-Bild wurden folgende vier Kriterien dokumentiert:

- Fernmetastasierung
- Lymphknotenstatus
- Gefäßbeteiligung
- Resektabilität

### **2.2.2.1. Resektabilität**

Die vollständige Tumorsektion stellt nach wie vor die einzige potentiell kurative Therapiemöglichkeit dar. Die präoperative Einschätzung der Resektabilität durch die Radiologie ist von entscheidender Bedeutung, da durch sie irresektable Fälle identifiziert werden können und sie einen unverzichtbaren Bestandteil der chirurgischen Planung darstellt.

Es existieren bis heute verschiedene radiologische Kriterien für die Einschätzung der Resektabilität. So wird davon ausgegangen, dass eine kurative Resektion bei vorhandenen Fernmetastasen nicht mehr möglich ist. Eine palliative Resektabilität des Tumors kann trotz des Vorhandenseins von Fernmetastasen jedoch notwendig sein. Von lokaler Irresektabilität war in dieser Studie auszugehen, wenn folgende Merkmale erkennbar waren:

- Infiltration/Ummauerung des Truncus coeliacus  $\geq 50\%$  bzw.  $\geq 180^\circ$
- Infiltration/ Ummauerung der Arteria mesenterica superior  $\geq 50\%$  bzw.  $\geq 180^\circ$
- Infiltration/Ummauerung der Arteria hepatica propria  $\geq 50\%$  bzw.  $\geq 180^\circ$
- Infiltration/Ummauerung der Arteria hepatica communis  $\geq 50\%$  bzw.  $\geq 180^\circ$
- Infiltration/Ummauerung der Vena mesenterica superior  $\geq 50\%$  bzw.  $\geq 180^\circ$
- Infiltration/Ummauerung der Vena portae  $\geq 50\%$  bzw.  $\geq 180^\circ$

Zur statistischen Auswertung wurde das Diagnosemerkmal *Resektabilität* kodiert:

- 1 → Lokale Resektabilität gegeben
- 0 → Lokale Resektabilität nicht gegeben

Unabhängig von der Kodierung traten jedoch Fälle auf, in denen trotz radiologisch eingeschätzter Irresektabilität eine chirurgische Resektion unternommen wurde. Bei Adenokarzinomen gab es sieben Fälle, in denen radiologisch Fernmetastasen beschrieben wurden. Diese wurden in zwei Fällen durch die Pathologie bestätigt, in fünf Fällen handelte es sich histopathologisch nicht um Fernmetastasen eines duktales Adenokarzinoms. Bei vier Patienten wurden Fernmetastasen radiologisch

nicht entdeckt. Dies waren in allen Fällen radiologisch nicht erkennbare Filiae der Leber. In allen Fällen, in denen die Radiologie irrtümlicherweise Metastasen diagnostizierte, wurden fälschlicherweise Metastasen der Leber beschrieben. Bei neuroendokrinen Tumoren wurden bei zwölf Patienten Fernmetastasen radiologisch identifiziert, die in zehn Fällen durch die Histopathologie bestätigt wurden. In den übrigen beiden Fällen handelte es sich um ein Adenom der Nebenniere sowie um ein Adenom der Leber.

*Beispiel 1: Patient mit einem Adenokarzinom des Pankreas*

	<b>Radiologie</b>	<b>Pathologie</b>
<b>Resektabilität</b>	0	0
<b>Fernmetastasierung</b>	1	1
<b>Lymphknoten</b>	0	0
<b>Gefäßbeteiligung</b>	1	1

#### Erläuterung Beispiel 1:

Präoperativ wurden hier anhand der bildgebenden Verfahren Fernmetastasen und eine Gefäßbeteiligungen (Kodierung 1) diagnostiziert. Letztendlich wurde der Tumor von radiologischer Seite als primär nicht lokal resektabel eingeschätzt (Resektabilität 0). Trotz dieser radiologischen Einschätzung wurde der Patient operiert. Die lokale Irresektabilität wurde während der Operation und im histopathologischen Befund bestätigt, wie auch Fernmetastasen und Beteiligung der Gefäße.

*Beispiel 2: Patient mit einem Adenokarzinom des Pankreas*

	<b>Radiologie</b>	<b>Pathologie</b>
<b>Resektabilität</b>	1	0
<b>Fernmetastasierung</b>	0	0
<b>Lymphknoten</b>	0	0
<b>Gefäßbeteiligung</b>	0	1

#### Erläuterung Beispiel 2 :

Hier wurde nach radiologischer Beurteilung die Empfehlung zur operativen Resektion (Resektabilität 1) des duktales Adenokarzinoms gegeben. In der Bildgebung wurden keine Fernmetastasen, keine Beteiligung umliegender Gefäße sowie keine Infiltration peripankreatischer Lymphknoten beschrieben. Während der Operation wurde jedoch eine Infiltration der Arteria mesenterica superior festgestellt (Gefäßbeteiligung 1), die eine R0-Resektion verhinderte. In der anschließenden histopathologischen Untersuchung fand sich keine tumorfreie Absetzungskante (Resektabilität 0).

#### **2.2.2.2. Fernmetastasierung**

In der CT-oder MRT sollen Fernmetastasen des Primärtumors detektiert werden. Fernmetastasen deuten auf eine maligne Erkrankung hin, die sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befindet. Vom Radiologen wurden Fernmetastasen in Anzahl, Größe und Lokalisation dokumentiert. In die Tabelle aufgenommen wurde, ob Metastasen vorhanden waren oder nicht. Zur statistischen Auswertung wurde das Diagnosemerkmale *Fernmetastasierung* codiert:

- 1 → Fernmetastasierung vorhanden
- 0 → keine Fernmetastasierung vorhanden

### **2.2.2.3. Lymphknotenstatus**

Zur vollständigen Beurteilung eines Pankreastumors gehört die Beurteilung der peripankreatischen Lymphknoten. Sofern sich in der Bildgebung Lymphknoten mit einem Durchmesser  $\geq 1$  cm demaskierten, wurde davon ausgegangen, dass diese von Tumorzellen infiltriert waren. Zur statistischen Auswertung wurde das Diagnosemerkmal *Lymphknotenstatus* kodiert:

- 1 → Lymphknoten  $\geq 1$  cm, positiver Lymphknotenstatus
- 0 → Lymphknoten  $\leq 1$  cm, negativer Lymphknotenstatus

### **2.2.2.4. Gefäßbeziehungen**

Sofern sich in den CT- oder MRT-Bildern eine Infiltration  $\geq 50$  % bzw. eine Ummauerung bestimmter Gefäße  $\geq 180^\circ$  durch den Tumor nachweisen ließ, wurde vom Radiologen der Tumor als lokal irresektabel angesehen. Diese Einschätzung bezog sich auf folgende Gefäße:

- Arteria mesenterica superior
- Truncus coeliacus
- Arteria hepatica propria
- Arteria hepatica communis
- Vena mesenterica superior
- Vena portae

Unabhängig davon müssen die Beziehungen des Tumors zu umliegenden Gefäßen vollständig durch die Radiologie erfasst werden, da sie wichtige präoperative Informationen für die Chirurgie und deren Möglichkeiten zur Gefäßrekonstruktion darstellen. Festgestellt wurden Infiltrationen der Vena lienalis, der Arteria lienalis sowie der Arteria gastrica sinistra, die jedoch eine Resektion im Gesunden nicht ausschlossen.

Zur statistischen Auswertung wurde das Diagnosemerkmal *Gefäßbeteiligung* kodiert:

- 1 → Gefäßinfiltration vorhanden
- 0 → keine Gefäßinfiltration vorhanden

### **2.2.3. Histopathologische Diagnosekriterien**

#### **2.2.3.1. Resektabilität**

Wurde im histopathologischen Befund eine R0-Resektion aller Absetzungskanten beschrieben, so wurde dies in der Studie als positive Resektabilität gewertet. Fand sich ein mikro- oder makroskopisch infiltrierter Resektionsrand nur einer Absetzungskante (R1-, R2-Resektion), so wurde dies als Irresektabilität bzw. negative Resektabilität gewertet.

- 1 → Tumor vollständig reseziert, Resektabilität
- 0 → Tumor nicht vollständig reseziert, Irresektabilität

#### **2.2.3.2. Fernmetastasierung**

Wurden in einem der bildgebenden Verfahren oder während der Operation Herde identifiziert, die eine metastatische Infiltration vermuten ließen, wurden Gewebeproben entnommen und histopathologisch untersucht.

- 1 → nachgewiesene Fernmetastase
- 0 → keine Fernmetastasierung

#### **2.2.3.3. Lymphknotenstatus**

Routinemäßig wurden peripankreatische Lymphknoten auf maligne Infiltration histopathologisch untersucht. Fanden sich maligne Zellen in den Lymphknoten, wurde dies in der Tumorformel angegeben.

- 1 → Lymphknoten maligne infiltriert
- 0 → keine maligne Infiltration der Lymphknoten

#### **2.2.3.4. Gefäßbeteiligung**

In der TNM-Klassifikation bezeichnet ein T4-Tumor die Ausdehnung des Tumors auf die angrenzenden großen Gefäße. Fand sich in der Tumorformel diese Beschreibung oder die explizite Nennung der Infiltration eines Gefäßes, so wurde dies als positive Gefäßbeteiligung bezeichnet. Ebenso wurden Gefäßbeziehungen als positiv gewertet, wenn im Operationsbericht eine makroskopische Infiltration beschrieben wurde.

- 1 → Gefäßbeteiligung vorhanden
- 0 → keine Gefäßbeteiligung

## 2.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte sowohl mit Excel als auch mit Hilfe der Statistik-Software SPSS.

### 2.3.1. Sensitivität und Spezifität

Um die Güte eines diagnostischen Testverfahrens zu bestimmen, wurden zuerst Sensitivität und Spezifität beider bildgebender Verfahren anhand einer Vier-Felder-Tafel berechnet. Eine Beispieltafel soll dies veranschaulichen:

	<b>Pathologie positiv (Goldstandard)</b>	<b>Pathologie negativ (Goldstandard)</b>	
<b>Radiologie positiv</b>	Richtig positiv	Falsch positiv	<b>Anzahl Test-Positiver</b>
<b>Radiologie negativ</b>	Falsch negativ	Richtig negativ	<b>Anzahl Test-Negativer</b>
<b>Gesamt</b>	Anzahl Kranker	Anzahl Gesunder	

**Tab. 7:** Vierfeldertafel zur Sensitivitäts- und Spezifitätsbestimmung

Die Sensitivität eines diagnostischen Testverfahrens gibt an, bei welchem Prozentsatz erkrankter Patienten, diese durch den Test auch als tatsächlich krank erkannt werden. Sie errechnet sich als der Quotient aus richtig Positiven und der Summe aus richtig Positiven und falsch Negativen.

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Anzahl richtig Positiver}}{\text{Anzahl richtig Positiver} + \text{Anzahl falsch Negativer}}$$

Die Spezifität eines diagnostischen Testverfahrens ermittelt den Prozentsatz, bei dem tatsächlich Gesunde, die also nicht an der zu testenden Erkrankung leiden, auch als tatsächlich gesund im Test erkannt werden. Diese errechnet sich als

Quotient aus richtig Negativen und der Summe aus richtig Negativen und falsch Positiven.

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Anzahl richtig Negativer}}{\text{Anzahl richtig Negativer} + \text{Anzahl falsch Positiver}}$$

### 2.3.2. Positiver und Negativer Likelihood-Quotient

Der Likelihood-Quotient ist ein Wahrscheinlichkeitsverhältnis. Ein positiver Likelihood-Quotient (LR+) gibt an, wie sich die Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung bei einem positiven Testergebnis verändert. Anders ausgedrückt: Um wie viel Mal häufiger kommt ein positives Testresultat bei Personen mit Erkrankung vor im Vergleich zu Personen ohne Erkrankung?

Im Gegenzug bewertet ein negativer Likelihood-Quotient (LR-) die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung bei einem negativen Testergebnis. Anders ausgedrückt: Um wie viel Mal häufiger kommt ein negatives Testergebnis bei Personen mit Erkrankung vor im Vergleich zu Personen ohne Erkrankung?

Die Likelihood-Ratio lässt sich mithilfe der Sensitivität und Spezifität berechnen:

$$\text{LR} + = \frac{\text{Sensitivität}}{1 - \text{Spezifität}}$$

$$\text{LR} - = \frac{1 - \text{Sensitivität}}{\text{Spezifität}}$$

Eine Likelihood-Ratio von „1“ gibt an, dass sich Vortest- und Nachtestwahrscheinlichkeit für eine bestimmte Erkrankung nicht unterscheiden.

Eine Likelihood-Ratio  $> 1$  erhöht die Wahrscheinlichkeit an dieser Erkrankung zu leiden. Je höher die Likelihood-Ratio, umso höher die Wahrscheinlichkeit, an der untersuchten Erkrankung zu leiden.

Jaeschke (1994) entwickelte eine Einteilung der Likelihood-Ratio, anhand derer die Güte eines diagnostischen Tests bewertet werden kann:

Positive Likelihood-Ratio	Negative Likelihood-Ratio	Shift in Probability Condition is Present
$> 10$	$< 0.1$	Large, often conclusive
5 – 10	0.1 - 0.2	Moderate but usually important
2 – 5	0.2 - 0.5	Small, sometimes important
1 – 2	0.5 - 1	Very small, usually unimportant

Von Schwarzer et al. (2002) wurde diese Einteilung modifiziert:

Positive Likelihood-Ratio	Negative Likelihood-Ratio	Interpretation
$> 10$	$< 0.1$	"überzeugende diagnostische Evidenz"
5 – 10	0.1 - 0.2	"hohe diagnostische Evidenz"
2 – 5	0.2 - 0.5	"schwache diagnostische Evidenz"
1 – 2	0.5 - 1	"kaum relevante diagnostische Evidenz"

**Abb. 13:** Einteilung der Likelihood-Ratio nach Schwarzer et al. (2002) in Anlehnung an Jaeschke (1994)

Die Auswertung und Beurteilung der Likelihood-Ratio bezieht sich in unserer Studie auf die Einteilung nach Schwarzer et al. (2002).

### **2.3.3. Methode nach Kaplan-Meier**

Mittels Kaplan-Meier-Schätzer können Überlebensanalysen durchgeführt werden. Die Analyse sowie die anschließende graphische Darstellung wurden mit der Erstellung von Kreuztabellen in der Statistik-Software SPSS durchgeführt.

Auf der y-Achse ist die Anzahl der Patienten als lineare Prozentskala von 0 – 100% erfasst. Auf der x-Achse ist die Überlebenszeit in Monaten eingetragen. Kleine Kreuze markieren Zensurzeitpunkte. Es wird von einer zensierten Überlebenszeit gesprochen, wenn das Endereignis (in diesem Fall „Tod“ als Endereignis) zum Stichtag der Auswertung (hier 21.12.2011, letzter Eingang des rückgesendeten Fragebogens) bei einem Patienten noch nicht eingetreten ist, die Nachbeobachtung also nicht abgeschlossen ist. Jede Stufe der Kurve kennzeichnet die Abnahme der Patientenzahl durch Eintreten eines weiteren Todesfalles.

Die Kaplan-Meier-Kurven konnten für diejenigen Patienten erstellt werden, bei denen die Überlebenszeiten durch Rücksendung der Fragebögen ermittelt werden konnte. Das traf bei 83 von 105 Patienten zu.

In Ergänzung der Kaplan-Meier Kurven ist das mediane Überleben in Abhängigkeit vom endgültigen histopathologischen Befund ermittelt worden. Die mediane Überlebenszeit ist der Zeitraum, bis zu dem bei der Hälfte der Patienten ein Ereignis (Tod) eingetreten ist. Falls der Kaplan-Meier-Schätzer in der gesamten Beobachtungszeit über 50% liegt, ist die mediane Überlebenszeit nicht zu bestimmen. In diesem Fall ist bis zur maximalen Beobachtungszeit für weniger als 50% der Patienten ein Ereignis eingetreten.

Um die Überlebenszeiten statistisch miteinander zu vergleichen, wurde der Log-rank-Test angewendet, der für einfache Gruppenvergleiche in der Überlebenszeitanalyse das Standardverfahren darstellt. Mit diesem nichtparametrischen Test lässt sich statistisch überprüfen, ob das Mortalitätsrisiko in zwei oder mehr Gruppen verschieden ist. Liegt der p-Wert  $< 0,05$  wird von einem signifikanten Unterschied ausgegangen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Analyse der Patientendaten

##### 3.1.1. Allgemeines

In die Studie aufgenommen wurden Patienten, die zwischen Januar 2005 und Januar 2011 im Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, in der Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie an einem Pankreastumor operiert worden sind. Dabei handelte es sich um insgesamt 105 Patienten, 63 (60%) Männer und 42 (40%) Frauen. 60 Patienten waren an einem duktalem Adenokarzinom, 39 Patienten an einem neuroendokrinen Tumor des Pankreas erkrankt. Die übrigen sechs Patienten litten an Pankreastumoren, die sich nicht exakt einer dieser beiden Kategorien zuordnen ließen. Dabei handelte es sich um ein Azinuszellkarzinom, ein fokales anaplastisches Karzinom, ein Adenom, eine muzinös-zystische Neoplasie und zwei spindelzellige undifferenzierte Karzinome. Diese Einteilung wurde anhand des endgültigen histopathologischen Befundes vorgenommen. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war, dass von allen Patienten befundete CT- oder MRT-Untersuchungen vorhanden waren. Da fünf Patienten präoperativ sowohl eine CT- als auch eine MRT-Untersuchung erhielten, wurden insgesamt 110 CT- und MRT-Untersuchungen bei 105 Patienten durchgeführt.

	Anzahl Patienten	Gesamtzahl Bilder	Anzahl CT Bilder	Anzahl MRT Bilder
<b>Alle Tumore</b>	105	110	40	70
<b>Adenokarzinome</b>	60	64	21	43
<b>Neuroendokrine Tumore</b>	39	40	17	23
<b>Sonstige</b>	6	6	2	4

**Tab. 8:** Übersicht über die durchgeführten Schnittbildverfahren

Werden nur die Patienten berücksichtigt, von denen der Überlebenszeitraum durch Beantwortung der Fragebögen bestimmt werden konnte, so ergibt sich folgende Verteilung:

	Anzahl Patienten	Gesamtzahl Bilder	Anzahl CT Bilder	Anzahl MRT Bilder
<b>Alle Tumore</b>	83	83	31	52
<b>Adenokarzinom</b>	52	52	17	35
<b>Neuroendokrine Tumore</b>	31	31	14	17

**Tab. 9:** Übersicht über die durchgeführten Schnittbildverfahren (Überlebenszeitraum)

Von 105 durchgeführten Operationen waren 8 klassische Whipple-Operationen, 48 pyloruserhaltende partielle Pankreatikoduodenektomien (pp-Whipple), 32 distale Pankreatektomien, 4 totale Pankreatektomien sowie 12 lokale Enukleationen. Eine Operation wurde aufgrund nicht operabler Infiltration umliegenden Gewebes abgebrochen.

	Klassische Whipple-Op	pp-Whipple	totale Pankreatektomie
<b>Adenokarzinom</b>	6	38	4
<b>Neuroendokrine Tumore</b>	2	6	0
<b>Sonstige</b>	0	4	0

**Tab. 10:** Übersicht über die durchgeführten Operationen

	<b>Distale Pankreatektomie</b>	<b>Lokale Enukleation</b>	<b>Abbruch der Op</b>
<b>Adenokarzinom</b>	11	1	0
<b>Neuroendokrine Tumore</b>	20	11	0
<b>Sonstige</b>	1	0	1

**Tab. 11:** Übersicht über die durchgeführten Operationen

In dieser Studie wurden 39 Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor des Pankreas untersucht. Davon waren 29 Patienten (74,4%) an einem funktionell inaktiven Tumor erkrankt, acht Patienten (20,5%) an einem Insulinom und zwei Patienten (5,1%) an einem Gastrinom. Da diese Studie Patienten im Zeitraum 2006 – 2011 untersuchte, wurden alle Patienten noch gemäß der alten WHO-Klassifikation 2000 eingeteilt. Alle Insulinome gehörten zu den gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren. Bei den Gastrinomen handelte es sich um einen gut differenzierten NET sowie um ein schlecht differenziertes neuroendokrines Karzinom. Für die funktionell inaktiven neuroendokrinen Tumore ließen sich zwölf gut differenzierte NET (41,1%), sechs gut differenzierte neuroendokrine Karzinome (20,7%) und zehn schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome (34,5%) finden. Bei einem Tumor (3,4%) handelte es sich um einen „pseudozystisch umgebauten neuroendokrinen Tumor“. 50% der Insulinome waren im Pankreaskopf lokalisiert, 25% jeweils im Corpus und der Cauda. Die Mehrzahl der hormoninaktiven Tumore war im Pankreasschwanz lokalisiert, gefolgt vom Pankreaskopf und –körper (siehe Tabelle 10).

Funktionalität	Anzahl	Einteilung				Lokalisation			
		gut diff. NET	gut diff. NEC	schlecht diff. NEC	Andere	Caput	Corpus	Cauda	Andere
<b>Insulinom</b>	8	8	0	0	0	4	2	2	0
<b>Gastrinom</b>	2	1	0	1	0	1	1	0	0
<b>Hormoninaktive NET</b>	29	12	6	10	1	9	8	12	0

Tab. 12: Übersicht über die untersuchten neuroendokrinen Tumore

### 3.1.2. Alters- und Geschlechtsstruktur der Patienten

#### 3.1.2.1. Mittleres Alter aller Patienten bei Diagnosestellung

Das durchschnittliche Alter aller Patienten mit einem Pankreastumor lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 61,9 Jahren. Das Datum der Erstdiagnose ließ sich anhand der im ORBIS vorhandenen Arztbriefe ermitteln. Das höchste Alter eines Patienten bei Diagnosestellung lag bei 84 Jahren, der jüngste Patient war zu diesem Zeitpunkt 25 Jahre alt. Insgesamt wurden 63 Männer und 42 Frauen in die Studie aufgenommen.

Das durchschnittliche Alter der Patienten, die an einem neuroendokrinen Tumor des Pankreas erkrankt waren, lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 56,2 Jahren. Der älteste Patient war 82 Jahre alt, der jüngste 29 Jahre. Insgesamt waren 39 Patienten an einem neuroendokrinen Tumor des Pankreas erkrankt; 18 Frauen und 21 Männer. Frauen erkrankten im Durchschnitt in dieser Gruppe im Alter von 57,6 Jahren, Männer im Alter von 55 Jahren.

Das Durchschnittsalter der Patienten, die an einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas litten, war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 67,4 Jahre. 84 Jahre betrug das Alter des ältesten Patienten, 51 Jahre das des jüngsten Patienten. Insgesamt waren 60 der in die Studie aufgenommenen Patienten an einem duktalem Adenokarzinom erkrankt. Davon 39 Männer und 21 Frauen. Frauen wurden durchschnittlich mit 69,4 Jahren erstdiagnostiziert, Männer mit 66,6 Jahren.

Bei den Tumoren, die sich nicht in die o.g. Kategorien einordnen ließen (Sonstige), betrug das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose 62,2 Jahre. Der älteste Patient war hier 81 Jahre alt, der jüngste Patient 25 Jahre alt. Von 6 Patienten waren drei männlich und drei weiblich. Frauen erkrankten im Durchschnitt mit 47 Jahren, Männer mit 77,3 Jahren.

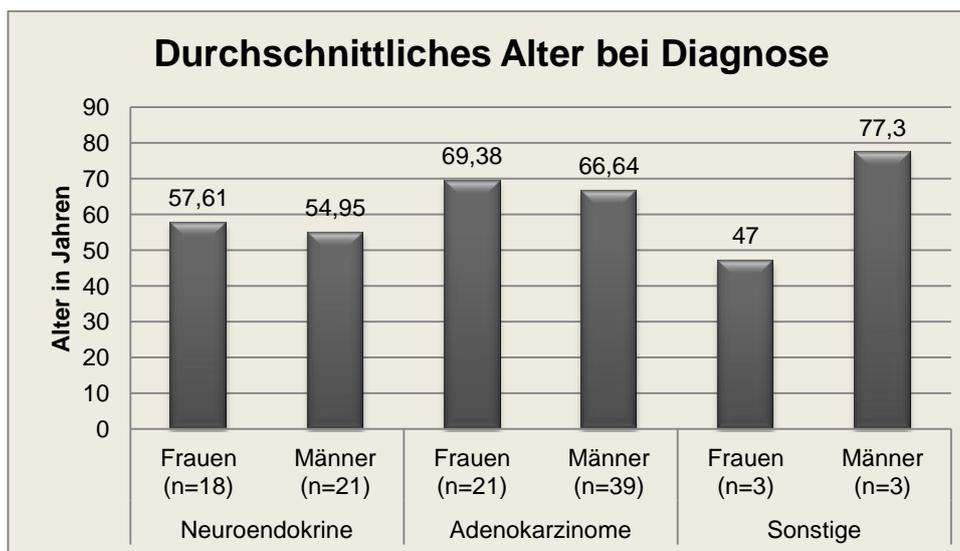


Diagramm 1: Durchschnittliches Alter aller Patienten bei Erstdiagnose

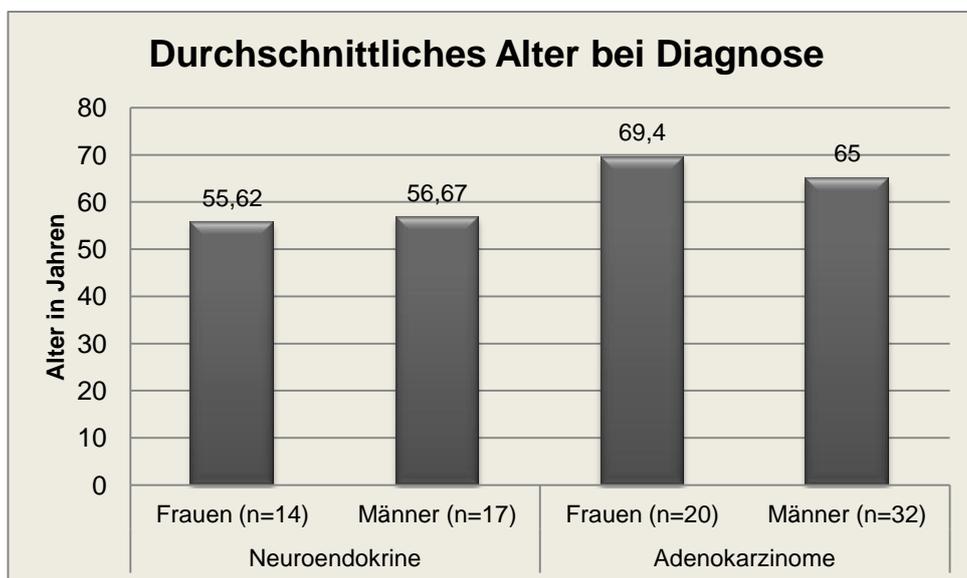
### 3.1.2.2. Mittleres Alter der Patienten nach Beantwortung der Fragebögen (mit Überlebenszeitraum)

Durch Versendung der Fragebögen an die weiterbehandelnden Ärzte, erhielten wir Auskunft über den Überlebenszeitraum von 83 Patienten (entspricht 79,05% aller Patienten). Darunter befanden sich 31 Patienten, die an einem neuroendokrinen Tumor erkrankt waren (entspricht 79,5% aller Patienten mit neuroendokrinem Tumor) und 52 Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom (entspricht 86,7% aller Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom).

Das Durchschnittsalter bei allen Tumoren des Pankreas lag bei 60,32 Jahren. Der älteste Patient wurde mit 83 Jahren diagnostiziert, der jüngste Patient mit 29 Jahren. Insgesamt handelte es sich um 30 Frauen und 53 Männer.

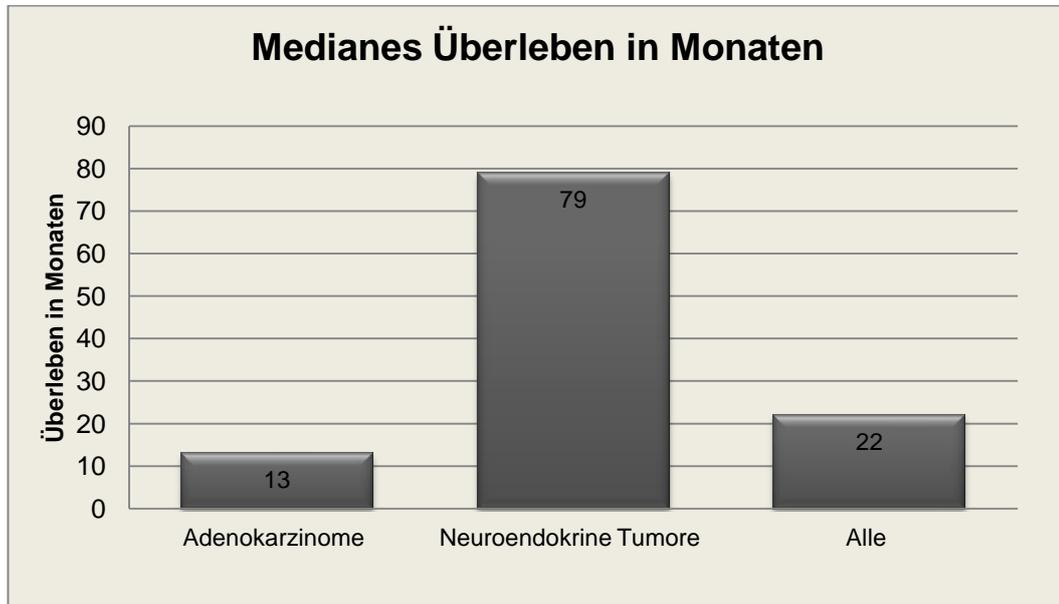
Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor waren bei Bekanntwerden der Erkrankung durchschnittlich 55,6 Jahre alt, der älteste Patient 79 Jahre. Von den 31 Patienten waren hier 14 Frauen und 17 Männer. Frauen erkrankten durchschnittlich mit 55,6 Jahren an einem neuroendokrinen Tumor, Männer mit 56,7 Jahren.

Patienten, die an einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas litten, waren bei Diagnosestellung im Mittel 66,2 Jahre alt. Das höchste Alter lag bei 83 Jahren, das niedrigste bei 51 Jahren. Hiervon waren 20 Patienten weiblich und 32 männlich. Bei Frauen wurde die Diagnose im Mittel mit 69,4 Jahren gestellt, bei Männern mit 65,0 Jahren.



**Diagramm 2:** Durchschnittliches Alter derjenigen Patienten bei Erstdiagnose, von denen Überlebenszeitraum ermittelt werden konnte

### 3.1.2.3. Medianes Überleben



**Diagramm 3:** Medianes Überleben in Monaten

Patienten mit einem Adenokarzinom wiesen ein medianes Überleben von 13,0 Monaten auf (95%- Konfidenzintervall: 9,5 – 16,5). Patienten, die an einem neuroendokrinen Tumor erkrankt waren, hatten ein medianes Überleben von 79,0 Monaten (95%- Konfidenzintervall: 52,5 – 105,5). Zusammen betrug das mediane postoperative Überleben 22,0 Monate (95%- Konfidenzintervall: 11,37 – 32,6).

### 3.2. Sensitivität und Spezifität

In diese retrospektive Studie wurden 105 Patienten aufgenommen, die zwischen Januar 2005 und Januar 2011 an einem Pankreastumor in der Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, operiert wurden und eine präoperative Bildgebung erhielten. Bezüglich der Bildauswertungskriterien (Resektabilität, Fernmetastasierung, Lymphknotenstatus, Gefäßbeteiligung) wurden Sensitivität und Spezifität der CT- und MRT-Untersuchungen bestimmt. Als Referenzstandard wurden die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung gewählt.

Die entsprechenden Vierfeldertafeln, mit Hilfe derer die Sensitivitäten und Spezifitäten berechnet wurden, finden sich im Anhang.

### **3.2.1. Resektabilität**

Patienten mit einem Pankreastumor müssen ohne Zeitverzug operiert werden, sofern sich der Tumor in einem lokal operablen nicht metastasierten Stadium befindet. Da die chirurgische Therapie das einzige potentiell kurative Therapieverfahren ist, hat die radiologische Einschätzung der Resektabilität vor der Operation entscheidenden Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf.

Die radiologische Einschätzung der Resektabilität wurde anhand der Tumorabsetzungskanten in der Histopathologie überprüft. Bei Vorliegen einer R0-Resektion - es ließen sich in den Tumorabsetzungskanten weder makro- noch mikroskopische Tumorreste nachweisen - wurde dies in der Studie als Resektabilität (Codierung = 1) gewertet. Fanden sich in dem Tumorpräparat noch makro- oder mikroskopische Tumorreste (R1 - oder R2 - Resektion) an den Absetzungskanten, wurde dies als nicht resektabel (Codierung = 0) gewertet.

Als Irresektabilitätskriterium galt neben dem Vorhandensein von Fernmetastasen die durch den Tumor bedingte Ummauerung der Zirkumzision um mehr als 180° des Truncus coeliacus, der Arteria mesenterica superior, der Arteria hepatica propria, der Arteria hepatica communis, der Vena mesenterica superior sowie der Vena portae.

Bei der Beurteilung der Resektabilität erreichten CT und MRT gemeinsam für alle Tumorentitäten eine Sensitivität von 0,857 und eine Spezifität von 0,368. Allein erzielte die CT eine Sensitivität von 0,838 und eine Spezifität von 0,333, die MRT erreichte eine Sensitivität von 0,87 und eine Spezifität von 0,375. Für die verschiedenen Tumorarten ergeben sich unterschiedliche Werte der beiden bildgebenden Verfahren. In der Einschätzung der Resektabilität bei Adenokarzinomen erreichte die CT eine Sensitivität von 0,895, die Spezifität lag bei 0. Das MRT erzielte Werte für die Sensitivität von 0,875 und für die Spezifität von 0,455. Bei den neuroendokrinen Tumoren des Pankreas lag die Sensitivität computertomographischer Untersuchungen für die Beurteilung der Resektabilität bei

0,75 und die Spezifität bei 1,0. Die MRT erreichte einen Wert von 0,842 für die Sensitivität und 0,25 für die Spezifität.

	Neuroendokrine Tumore		Adenokarzinome		Alle Tumore	
	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.
<b>CT</b>	0,75	1	0,895	0	0,838	0,333
<b>MRT</b>	0,842	0,25	0,875	0,455	0,87	0,375
<b>CT und MRT</b>	0,794	0,4	0,882	0,385	0,857	0,368

**Tab. 13:** Sensitivität und Spezifität bei radiologischer Beurteilung der Resektabilität

### 3.2.2. Fernmetastasen

Zusammen erreichten CT und MRT bei allen Tumorentitäten in der Detektion von Fernmetastasen eine Sensitivität von 0,8 und eine Spezifität von 0,922. Allein erreichte das CT eine Sensitivität von 0,625 und eine Spezifität von 0,875. Die MRT-Untersuchungen zeigten bei allen Tumorarten eine Sensitivität von 0,917 und eine Spezifität von 0,948. Die CT konnte in der Detektion von Fernmetastasen bei Adenokarzinomen nur eine Sensitivität von 0 erzielen, die Spezifität zeigte jedoch einen Wert von 0,889. Mit einer Sensitivität von 0,5 und einer Spezifität von 0,923 wurden Fernmetastasen in der MRT detektiert. Bei neuroendokrinen Tumoren erreichte die CT eine Sensitivität von 1,0 und eine Spezifität von 0,833. Die MRT zeigte bei diesen Patienten die besten Ergebnisse unserer Studie. Für die Erkennung von Fernmetastasen bei neuroendokrinen Tumoren erzielte die MRT-Untersuchung sowohl eine Sensitivität als auch eine Spezifität von 1,0.

	Neuroendokrine Tumore		Adenokarzinome		Alle Tumore	
	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.
<b>CT</b>	1	0,833	0	0,889	0,625	0,875
<b>MRT</b>	1	1	0,5	0,923	0,917	0,948
<b>CT und MRT</b>	1	0,923	0,286	0,912	0,8	0,922

**Tab. 14:** Sensitivität und Spezifität bei radiologischer Beurteilung der Fernmetastasierung

### 3.2.3. Lymphknoten

Als metastasenverdächtig wurden Lymphknoten ab einer Größe von > 1 cm eingestuft. Hier fanden sich sowohl für die MRT als auch für die CT die niedrigsten Werte für Sensitivität und Spezifität. Insgesamt konnten die MRT und CT bei allen Tumorentitäten für die Beurteilung der Lymphknoten eine Sensitivität von 0,37 und eine Spezifität von 0,732 erzielen. Auch hier ergaben sich für MRT und CT Unterschiede. Allein erreichte die CT eine Sensitivität von 0,381 und eine Spezifität 0,526. Für die MRT errechnete sich eine Sensitivität von 0,363 und eine Spezifität von 0,838. Auch hier ergeben sich weitere Differenzen für die verschiedenen Tumorentitäten. Beim Adenokarzinom lag die Sensitivität der CT bei 0,385 und die Spezifität bei 0,25. Für die MRT fand sich eine Sensitivität von 0,4 und eine Spezifität von 0,833. Bei den neuroendokrinen Tumoren kam die CT auf eine Sensitivität von 0,286 und eine Spezifität von 0,8. Die Ergebnisse der MRT waren mit einer Sensitivität von 0,286 und einer Spezifität von 0,875 fast identisch.

	Neuroendokrine Tumore		Adenokarzinome		Alle Tumore	
	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.
<b>CT</b>	0,286	0,8	0,385	0,25	0,381	0,526
<b>MRT</b>	0,286	0,875	0,4	0,833	0,363	0,838
<b>CT und MRT</b>	0,286	0,84	0,395	0,654	0,37	0,732

**Tab. 15:** Sensitivität und Spezifität bei radiologischer Beurteilung des Lymphknotenstatus

### 3.2.4. Gefäßbeteiligung

Insgesamt ergibt sich für die CT- und MRT- Untersuchungen bei allen Tumorentitäten eine Sensitivität von 0,667 und eine Spezifität 0,905. Wird MRT und CT getrennt berechnet, so erreicht die MRT bei allen Tumorarten eine Sensitivität von 0,680 und eine Spezifität von 0,889. Mit einer Sensitivität von 0,636 und einer Spezifität von 0,931 wurde in der CT die Gefäßbeteiligung eingeschätzt. Somit erreichte die MRT gegenüber der CT in der Sensitivität höhere Ergebnisse. Umgekehrt erzielte die CT bessere Werte für die Spezifität bei der radiologischen Beurteilung der Gefäßbeteiligung.

Deutlicher werden die Unterschiede bei Berechnung der Sensitivität und Spezifität für die einzelnen Tumorentitäten. So erreichte bei Beurteilung der Gefäßbeteiligung beim Adenokarzinom die CT eine Sensitivität von 0,75 bei einer Spezifität von 0,941. Mit einer Sensitivität von 0,667 und einer Spezifität von 0,821 wurde die Gefäßbeteiligung in der MRT beurteilt.

Bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas erzielte die CT eine Sensitivität von 0,5 und eine Spezifität von 0. Die MRT erreichte hier mit einer Sensitivität von 0,75 und einer Spezifität von 1,0 höhere Werte als die CT.

	Neuroendokrine Tumore		Adenokarzinome		Alle Tumore	
	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.
<b>CT</b>	0,5	0,91	0,75	0,941	0,636	0,931
<b>MRT</b>	0,75	1	0,667	0,821	0,68	0,889
<b>CT und MRT</b>	0,643	0,92	0,684	0,867	0,667	0,905

**Tab. 16:** Sensitivität und Spezifität bei radiologischer Beurteilung der Gefäßbeteiligung

### **3.3. Ergebnisse bei ermitteltem Überlebenszeitraum**

Um den Überlebenszeitraum der Patienten postoperativ bestimmen zu können, wurden Fragebögen an die weiterbehandelnden Ärzte verschickt. In diesen wurden die Ärzte gebeten, Auskunft über den klinischen Zustand oder den Todeszeitpunkt des Patienten zu geben. Nur für diejenigen Patienten, deren Überlebenszeitraum ermittelt werden konnte, wurden hier Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die radiologische Einschätzung der Resektabilität berechnet.

Von 105 Patienten beantworteten die Hausärzte unseren Fragebogen für 83 Patienten. Damit kann in 79,05% der Fälle eine Aussage über das Überleben oder den Todeszeitpunkt bis zum 21.12.2011 (Zeitpunkt der letzten eingegangenen Rückantwort) getroffen werden.

Für CT und MRT gemeinsam errechnet sich bei allen Tumorentitäten eine Sensitivität von 0,838 und eine Spezifität von 0,583. Die Sensitivität gibt hier den Prozentsatz lokal resektabler Patienten an der Gesamtheit aller resektabler Patienten an, die von CT und MRT tatsächlich als lokal resektabel erkannt wurden. Spezifität bedeutet an dieser Stelle, den Anteil nicht resektabler Fälle an der Gesamtheit aller nicht resektablen Patienten, die in der CT und MRT als tatsächlich nicht resektabel erkannt wurden.

Die CT allein erreichte bei allen Tumoren eine Sensitivität von 0,867 und eine Spezifität von 0,333. Die MRT erzielte eine Sensitivität von 0,818 und eine Spezifität von 0,273. Für das Adenokarzinom des Pankreas ergeben sich folgende Werte: Die CT erreichte eine Sensitivität von 0,867. Mit einer Sensitivität von 0,815 und einer Spezifität von 0,25 erfolgte die radiologische Beurteilung der Resektabilität in der MRT. Bei neuroendokrinen Tumoren ergeben sich folgende Werte: Sensitivität der CT von 0,846 und Spezifität von 1,0, die MRT erreicht eine Sensitivität von 0,786 und eine Spezifität von 0,333. Bei seltenen „sonstigen“ Tumoren (spindelzelliges Karzinom, Azinuszellkarzinom etc.) erreichten sowohl CT als auch MRT eine Sensitivität von 1,0.

Somit zeigt sich im Vergleich zu Patienten ohne ermittelten Überlebenszeitraum (Tabelle 13), dass auch hier bei neuroendokrinen Tumoren die CT eine höhere Spezifität als die MRT in der Beurteilung der Resektabilität aufweist. Bei der Sensitivität erzielt hier die CT höhere Werte als die MRT. Für Adenokarzinome zeigt die CT weiterhin bessere Ergebnisse sowohl für Sensitivität als auch für Spezifität. Bei allen Tumoren kehrt sich das Verhältnis um; hier zeigt sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität für die CT höhere Werte als für die MRT.

	Neuroendokrine Tumore		Adenokarzinome		Alle Tumore	
	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.
<b>CT</b>	0,846	1	0,867	/	0,867	0,333
<b>MRT</b>	0,786	0,333	0,818	0,25	0,818	0,273
<b>CT und MRT</b>	0,815	0,5	0,833	0,2	0,838	0,583

**Tab. 17:** Sensitivität und Spezifität bei radiologischer Beurteilung der Resektabilität bei ermitteltem Überlebenszeitraum

### 3.4. Likelihood-Ratio

Aus den Werten der Sensitivität und der Spezifität lässt sich die Likelihood-Ratio berechnen, die als Wahrscheinlichkeitsverhältnis die Güte eines diagnostischen Testverfahrens bewertet. Die Likelihood-Ratio gibt an, wie sich die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung bei Vorliegen eines positiven oder negativen Testresultats verhält.

#### 3.4.1. Resektabilität

In dieser Tabelle sind die Likelihood-Ratios für das Kriterium der Resektabilität aufgeführt. Gemäß der Einteilung der Likelihood-Ratio nach Schwarzer et al. (2002) findet sich eine „schwache diagnostische Evidenz“ für die negative Likelihood-Ratio bei der Bestimmung der Resektabilität in der CT von neuroendokrinen Tumoren. Ebenso zeigt sich eine „schwache diagnostische Evidenz“ für die negative

Likelihood-Ratio bei Einschätzung der Resektabilität von Adenokarzinomen und allen Tumoren in der MRT.

	Neuroendokrine Tumore		Adenokarzinome		Alle	
	pos. LR	neg. LR	pos. LR	neg. LR	pos. LR	neg. LR
<b>CT</b>	/	0,25	0,895	/	1,257	0,486
<b>MRT</b>	1,123	0,632	1,604	0,275	1,393	0,346
<b>CT und MRT</b>	1,324	0,515	1,434	0,306	1,357	0,388

**Tab. 18:** Likelihood-Ratio bei radiologischer Beurteilung der Resektabilität

### 3.4.2. Fernmetastasierung

Bei radiologischer Beurteilung der Fernmetastasierung zeigt sich eine „hohe diagnostische Evidenz“ mit einem positiven LR von 6,0 für die CT bei neuroendokrinen Tumoren. Das bedeutet, dass mit „hoher diagnostischer Evidenz“ ein Patient mit Fernmetastasen ein positives Testergebnis erhält, die Metastasen in der Bildgebung also detektiert werden. Weiterhin zeigt sich hier für die MRT bei radiologischer Beurteilung der Fernmetastasen von Adenokarzinomen eine „hohe diagnostische Evidenz“ mit einer positiven LR von 6,25. CT und MRT erreichen gemeinsam bei Beurteilung der Fernmetastasen eine mindestens „schwache diagnostische Evidenz“ der positiven LR. Für alle Tumore zeigt sich sogar eine „überzeugende diagnostische Evidenz“ der positiven LR bei CT und MRT. Hier erreicht das MRT allein bei allen Tumoren ebenfalls auf eine „überzeugende diagnostische Evidenz“.

Zusammenfassend zeigen die Resultate, dass sowohl CT als auch MRT eine mindestens „hohe diagnostische Evidenz“ bei der Erkennung von Fernmetastasen bei allen Pankreastumoren besitzen.

In der negativen LR zeigt die MRT eine „überzeugende diagnostische Evidenz“ bei Beurteilung der Fernmetastasen von allen Pankreastumoren. Die CT zeigt eine „schwache diagnostische Evidenz“ der negativen LR bei Beurteilung von Fernmetastasen für alle Tumoren des Pankreas.

	Neuroendokrine Tumore		Adenokarzinome		Alle	
	pos. LR	neg. LR	pos. LR	neg. LR	pos. LR	neg. LR
<b>CT</b>	6	0	0	1,125	5	0,429
<b>MRT</b>	/	0	6,5	0,542	17,722	0,088
<b>CT und MRT</b>	13	0	3,257	0,783	10,286	0,217

**Tab. 19:** Likelihood-Ratio bei radiologischer Beurteilung der Fernmetastasierung

### 3.4.3. Lymphknotenstatus

Bei der Beurteilung des Lymphknotenstatus zeigt sich eine „schwache diagnostische Evidenz“ der positiven LR bei allen Pankreastumoren für die MRT. Weiterhin hat die MRT eine „schwache diagnostische Evidenz“ der positiven LR sowohl bei neuroendokrinen Tumoren als auch bei Adenokarzinomen und allen Tumoren.

	Neuroendokrine Tumore		Adenokarzinome		Alle	
	pos. LR	neg. LR	pos. LR	neg. LR	pos. LR	neg. LR
<b>CT</b>	1,429	0,893	0,513	2,462	0,804	1,176
<b>MRT</b>	2,286	0,816	2,4	0,72	2,242	0,76
<b>CT und MRT</b>	1,786	0,85	1,14	0,926	1,383	0,86

**Tab. 20:** Likelihood-Ratio bei radiologischer Beurteilung des Lymphknotenstatus

### 3.4.4. Gefäßbeteiligung

In der Beurteilung der Gefäßbeteiligung zeigen CT und MRT gemeinsam eine „hohe diagnostische Evidenz“ der positiven LR bei neuroendokrinen Tumoren wie auch bei Adenokarzinomen. Die CT erreicht bei der positiven LR in der Diagnostik der Gefäßbeteiligung bei duktalem Adenokarzinomen eine „überzeugend hohe diagnostische Evidenz“. Das bedeutet, dass mit höherer Wahrscheinlichkeit ein

positives Testergebnis bei Patienten mit vorhandener Gefäßbeteiligung eintritt als bei Patienten ohne Gefäßbeteiligung. Die MRT erreicht hier ein positives LR von 3,744 und damit „schwache diagnostische Evidenz“. Sowohl die CT als auch die MRT erreichen für alle Tumorarten gemeinsam sowie einzeln bei positiver LR eine „hohe diagnostische Evidenz“. Bei der Bestimmung der negativen LR zeigt die MRT bei neuroendokrinen Tumoren und Adenokarzinomen eine „schwache diagnostische Evidenz“. Sowohl CT als auch MRT erreichen einzeln bei Beurteilung der Gefäßbeteiligung für das negative LR eine „schwache diagnostische Evidenz“. Dies gilt für alle Tumorarten und Adenokarzinome.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass CT und MRT gemeinsam sowohl bei neuroendokrinen Tumoren als auch bei Adenokarzinomen und allen Tumoren eine mindestens „schwache diagnostische Evidenz“ erlangen.

	Neuroendokrine Tumore		Adenokarzinome		Alle	
	pos. LR	neg. LR	pos. LR	neg. LR	pos. LR	neg. LR
<b>CT</b>	0,5	0	12,75	0,266	9,227	0,391
<b>MRT</b>	/	0,25	3,733	0,406	6,12	0,36
<b>CT und MRT</b>	8,036	0,388	5,132	0,364	7,048	0,368

**Tab. 21:** Likelihood-Ratio bei radiologischer Beurteilung der Gefäßbeteiligung

### 3.5. Methode nach Kaplan-Meier

Um die Beziehung zwischen Überlebenszeit und radiologischer Diagnosestellung zu untersuchen, wurden Kurven ausgewählt, die zwischen falsch negativer, falsch positiver, richtig negativer und richtig positiver radiologischer Diagnose differenzieren. An der rechten Seite der Kurven sind diese Möglichkeiten der radiologischen Beurteilung als Legende mit Abkürzungen und Farben versehen:

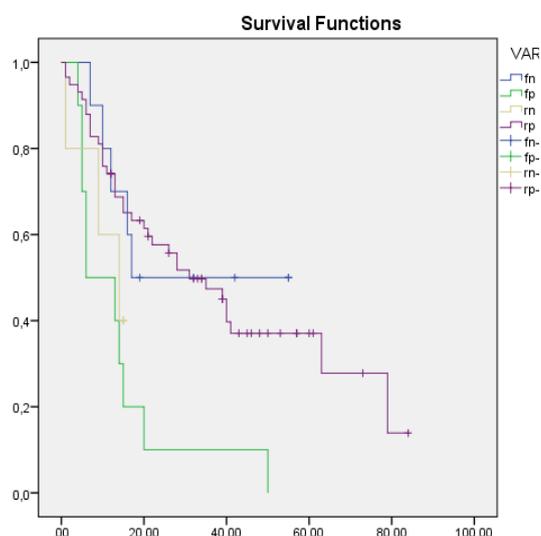
- fn = falsch negativ
- fp = falsch positiv

- rn = richtig negativ
- rp = richtig positiv

Für jedes beurteilte Kriterium (Resektabilität, Fernmetastasierung, Lymphknotenstatus, Gefäßbeteiligung) wurde in Bezug auf die korrekte oder inkorrekte radiologische Diagnosestellung die Überlebensraten als Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Dabei ist jeweils zwischen Art der Bildgebung und Art des Tumors differenziert worden.

Unter den Kaplan-Meier Kurven finden sich die medianen Überlebenszeiten mit den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen in Abhängigkeit vom histopathologischen Befund.

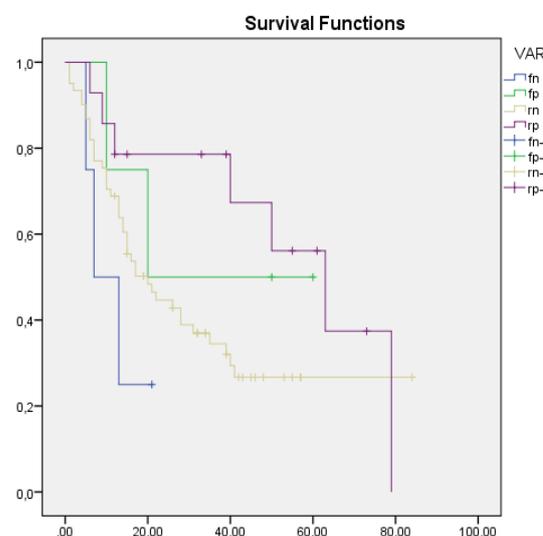
### 3.5.1. CT und MRT gemeinsam, alle Tumorentitäten



**p-Wert = 0,265**

**Abb. 14:** CT und MRT alle Tumorentitäten (n=83), Resektabilität

Bei radiologischer Beurteilung der Resektabilität für alle Tumore zeigt sich das längste Überleben bei richtig positiver Diagnose. Der kürzeste Überlebenszeitraum findet sich bei richtig negativer Diagnose. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden.



**p-Wert= 0,096**

**Abb. 15:** CT und MRT alle Tumorentitäten (n=83), Fernmetastasierung

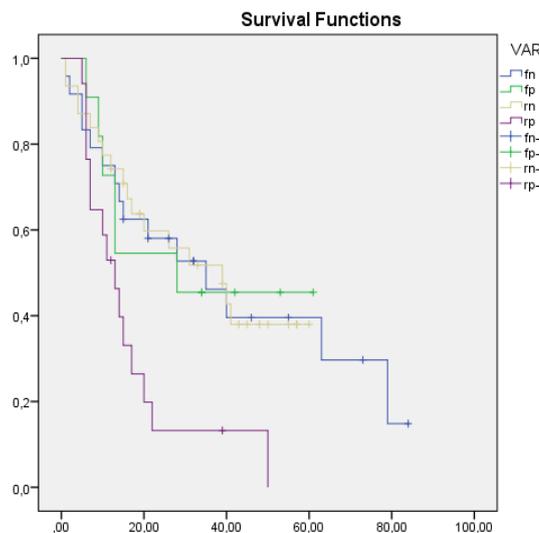
Bei radiologischer Beurteilung von Fernmetastasen zeigt sich das längste Überleben bei richtig negativer Diagnose durch die Radiologie. Bei falsch negativer Diagnose ergibt sich der kürzeste Überlebenszeitraum. Auch hier fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Patho	Median	95% Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
0 (n=15)	13	5,4	20,6
1 (n=68)	31	16,7	45,3
Gesamt	22	11,3	32,6
<b>p-Wert</b>	<b>0,001</b>		

**Tab. 22:** Medianes Überleben aller Pat. in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Patho	Median	95% Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
0 (n=65)	20	12,7	27,3
1 (n=18)	50	25,2	74,8
Gesamt	22	11,4	32,6
<b>p-Wert</b>	<b>0,226</b>		

**Tab. 23:** Medianes Überleben aller Pat. in Abhängigkeit von Fernmetastasen



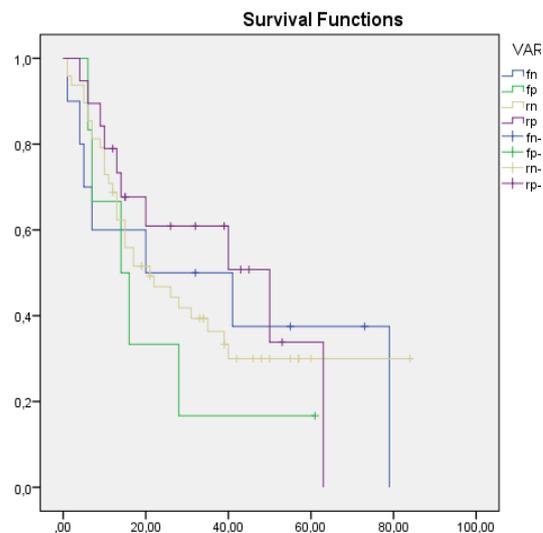
**p-Wert= 0,056**

**Abb. 16:** CT und MRT alle Tumorentitäten (n=83), Lymphknoten

Bei der Beurteilung des Lymphknotenstatus konnte festgestellt werden, dass bei falsch negativer Diagnose das längste Überleben resultiert. Den kürzesten Überlebenszeitraum haben Patienten, denen radiologisch eine richtig positive Diagnose gestellt wurde. Der p-Wert erreicht für dieses Ergebnis fast das Signifikanzniveau.

Patho	Median	95% Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
0 (n=42)	39	21,2	56,9
1 (n=41)	17	8,7	25,3
Gesamt	22	11,4	32,6
<b>p-Wert</b>	<b>0,163</b>		

**Tab. 24:** Medianes Überleben aller Pat. in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus



**p-Wert= 0,545**

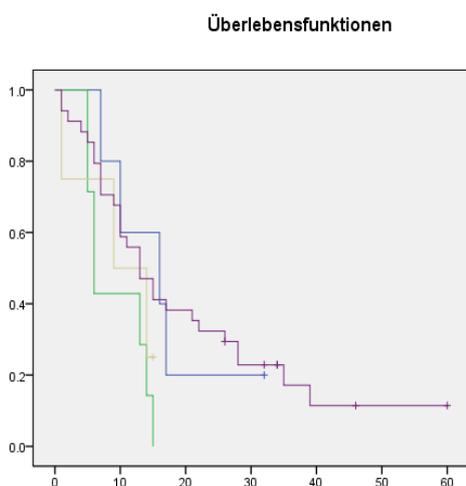
**Abb. 17:** CT und MRT alle Tumorentitäten (n=83), Gefäßbeteiligung

In Abb. 17 zeigt sich, dass eine richtig negative Beurteilung der Gefäßbeteiligung mit dem längsten postoperativen Überleben einher geht. Das kürzeste Überleben zeigt sich bei falsch positiver Diagnose durch die Radiologie.

Patho	Median	95% Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
0 (n=54)	17	4,8	29,2
1 (n=29)	41	8,6	73,4
Gesamt	22	11,4	32,6
<b>p-Wert</b>	<b>0,363</b>		

**Tab. 25:** Medianes Überleben aller Pat. in Abhängigkeit von einer Beteiligung der Gefäße

### 3.5.2. CT und MRT gemeinsam, Adenokarzinome



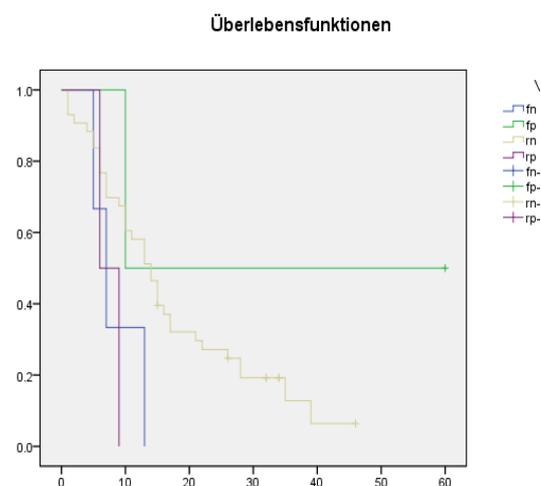
**p-Wert= 0,239**

**Abb. 18:** CT und MRT Adenokarzinome (n=52), Resektabilität

Bei radiologischer Einschätzung der Resektabilität für Adenokarzinome findet sich das längste Überleben nach Diagnosestellung bei richtig positiver Diagnose. Den kürzesten Überlebenszeitraum besitzen Patienten mit richtig negativer und falsch positiver Diagnose. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

Patho	Median	95% Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
0 (n=12)	9	2,5	15,5
1 (n=40)	13	8,1	17,9
Gesamt	13	9,1	17
<b>p-Wert</b>	<b>0,047</b>		

**Tab. 26:** Medianes Überleben von Pat. mit einem Adenokarzinom in Abhängigkeit vom Resektionsstatus



**p-Wert= 0,072**

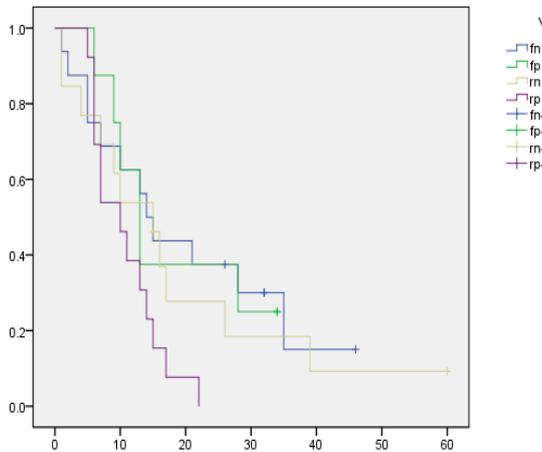
**Abb. 19:** CT und MRT Adenokarzinome (n=52), Fernmetastasierung

Hier zeigt sich das längste Überleben bei falsch positiver Befundung. Das zweitlängste Überleben weisen jedoch richtig negativ diagnostizierte Patienten auf. Den hingegen kürzesten Überlebenszeitraum weisen Patienten mit richtig positiv diagnostizierten Fernmetastasen auf. Hier wurde das Signifikanzniveau knapp nicht erreicht.

Patho	Median	95% Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
0 (n=47)	14	10,7	17,3
1 (n=5)	7	4,9	9,1
Gesamt	13	9,1	17
<b>p-Wert</b>	<b>0,014</b>		

**Tab. 27:** Medianes Überleben von Pat. mit einem Adenokarzinom in Abhängigkeit von Fernmetastasen

Überlebensfunktionen

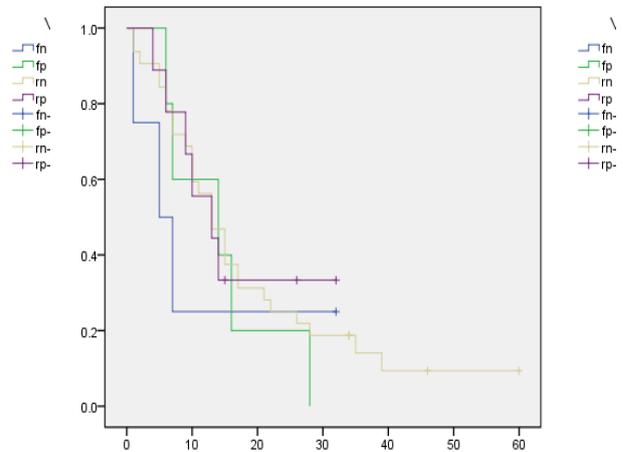


**p-Wert= 0,189**

**Abb. 20:** CT und MRT Adenokarzinome (n=52), Lymphknoten

Für die Beurteilung des Lymphknotenstatus ergibt sich das längste Überleben bei richtig negativ diagnostizierter Lymphknotenbeteiligung. Den kürzesten Überlebenszeitraum weisen Patienten mit richtig positiv diagnostizierter Lymphadenopathie auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht ermittelt werden.

Überlebensfunktionen



**p-Wert= 0,912**

**Abb. 21:** CT und MRT Adenokarzinome (n=52), Gefäßbeteiligung

Den längsten Überlebenszeitraum besitzen Patienten mit richtig negativ diagnostizierter Gefäßbeteiligung. Das kürzeste Überleben weisen Patienten mit falsch positivem radiologischem Befund auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte allerdings nicht festgestellt werden.

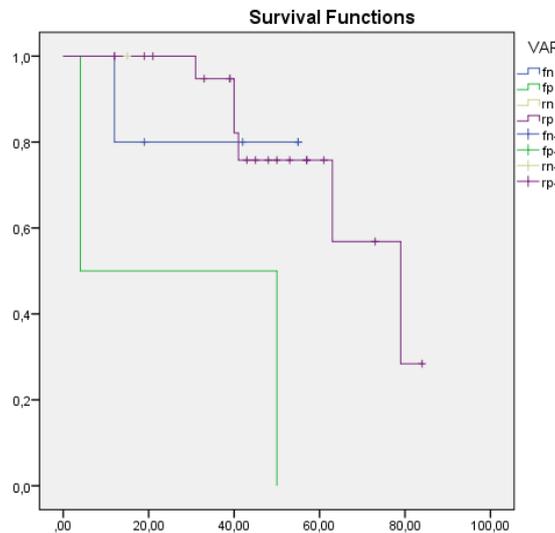
Patho	Median	95% Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
0 (n=22)	13	5,5	20,5
1 (n=30)	13	7,8	18,2
Gesamt	13	9,1	17
<b>p-Wert</b>	<b>0,556</b>		

**Tab. 28:** Medianes Überleben von Pat. mit einem Adenokarzinom in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Patho	Median	95% Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
0 (n=37)	13	9,6	16,4
1 (n=15)	10	3	17
Gesamt	13	9,1	17
<b>p-Wert</b>	<b>0,906</b>		

**Tab. 29:** Medianes Überleben von Pat. mit einem Adenokarzinom in Abhängigkeit von einer Beteiligung der Gefäße

### 3.5.3. CT und MRT gemeinsam, Neuroendokrine Tumore



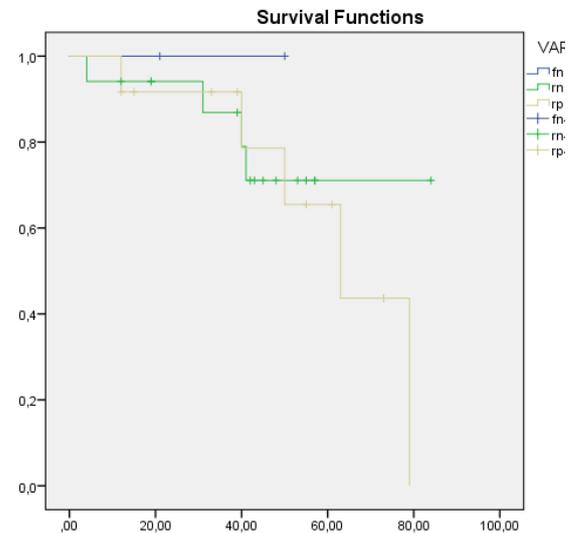
**p-Wert= 0,350**

**Abb. 22:** CT und MRT Neuroendokrine Tumore (n=31), Resektabilität

Bei neuroendokrinen Tumoren zeigt sich, dass Patienten mit richtig positiv diagnostizierter Resektabilität den längsten Überlebenszeitraum aufweisen. Den kürzesten weisen Patienten mit richtig negativer Diagnose auf. Ein signifikanter Unterschied ließ sich nicht feststellen.

Patho	Median	95% Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
0 (n=3)	50	/	/
1 (n=28)	79	54,8	103,2
Gesamt	79	52,5	105,5
<b>p-Wert</b>	<b>0,017</b>		

**Tab. 30:** Medianes Überleben von Pat. mit einem neuroendokrinen Tumor in Abhängigkeit vom Resektionsstatus



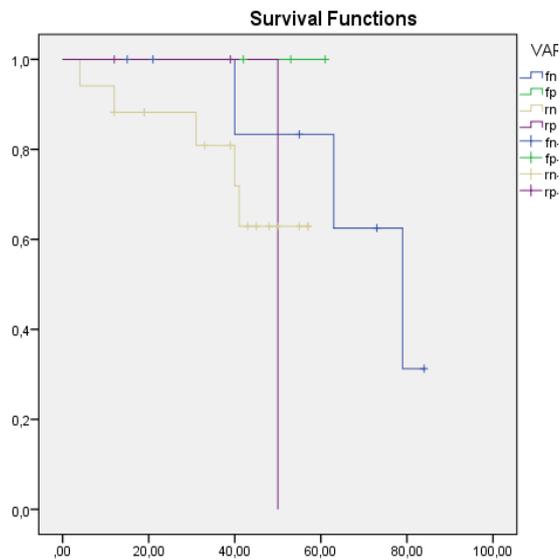
**p-Wert= 0,401**

**Abb. 23:** CT und MRT Neuroendokrine Tumore (n=31), Fernmetastasierung

In Abbildung 23 zeigt sich bei richtiger positiver Diagnose für die Beurteilung von Fernmetastasen das längste postoperative Überleben. Der kürzeste Überlebenszeitraum findet sich bei falsch negativer Diagnose. Das Signifikanzniveau wurde nicht erreicht.

Patho	Median	95% Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
0 (n=18)	/	/	/
1 (n=13)	63	38,5	87,5
Gesamt	79	52,5	105,5
<b>p-Wert</b>	<b>0,526</b>		

**Tab. 31:** Medianes Überleben von Pat. mit einem neuroendokrinen Tumor in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus



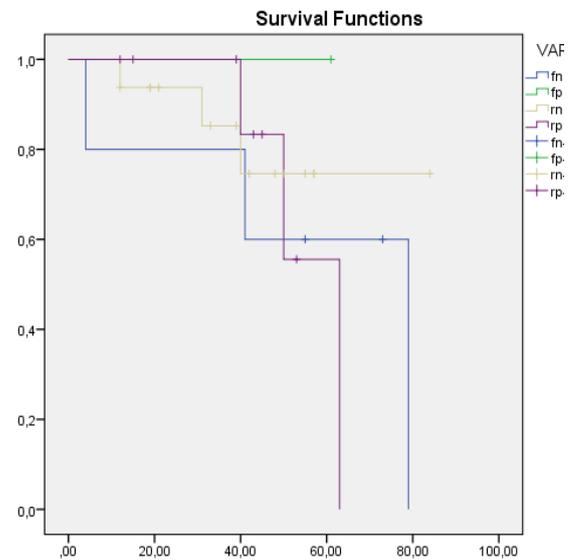
**p-Wert= 0,15**

**Abb. 24:** CT und MRT Neuroendokrine Tumore (n=31), Lymphknoten

Bei radiologischer Beurteilung des Lymphknotenstatus neuroendokriner Tumore zeigt sich, dass bei falsch negativer Diagnose das längste Überleben resultiert. Der kürzeste Überlebenszeitraum zeigt sich bei richtig negativer Diagnosestellung. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht.

Patho	Median	95% Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
0 (n=20)	/	/	/
1 (n=11)	79	51,7	106,3
Gesamt	79	52,5	105,5
<b>p-Wert</b>	<b>0,603</b>		

**Tab. 32:** Medianes Überleben von Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus



**p-Wert= 0,947**

**Abb. 25:** CT und MRT Neuroendokrine Tumore (n=31), Gefäßbeteiligung

Bei radiologischer Beurteilung der Gefäßbeteiligung ergibt sich für Patienten mit falsch negativer Diagnose das längste Überleben. Den kürzesten Überlebenszeitraum haben Patienten mit falsch positiver Einschätzung. Der p-Wert ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Patho	Median	95% Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
0 (n=17)	/	/	/
1 (n=14)	63	38,5	87,5
Gesamt	79	52,5	105,5
<b>p-Wert</b>	<b>0,374</b>		

**Tab. 33:** Medianes Überleben von Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor in Abhängigkeit von einer Beteiligung der Gefäße

## **4. Diskussion**

### **4.1. Studiendesign**

In unserer Studie wurden 105 Patienten, die an einem Tumor des Pankreas zwischen 2006 und 2011 am Universitätsklinikum Marburg in der Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie operiert wurden, retrospektiv analysiert.

Es war nur möglich, diejenigen Patienten mit einem Pankreastumor sowohl radiologisch als auch histopathologisch zu untersuchen, die tatsächlich operiert wurden. Bedingt durch die besondere Tumorbilogie, die vor allem bei den Adenokarzinomen durch ein aggressives und infiltratives Wachstum gekennzeichnet ist, konnte die Mehrzahl der Patienten nicht mehr operiert und somit in unserer Studie nicht berücksichtigt werden.

### **4.2. Diskussion der Ergebnisse**

#### **4.2.1. Diagnostische Wertigkeit von CT und MRT bei Beurteilung der Resektabilität**

Gemäß der S3-Leitlinie „*Exokrines* Pankreaskarzinom 2013“ sind zur Klärung eines Tumorverdachts unterschiedliche diagnostische Verfahren geeignet. Zu den Methoden der ersten Wahl gehören die Oberbauchsonographie, die Endosonographie, die Multidetektor-CT- Untersuchung sowie die MRT in Kombination mit der MRCP.

Bei *neuroendokrinen* Tumoren eignen sich zur Detektion, zum Staging und zur Bestimmung der Resektabilität sowohl CT- als auch MRT-Untersuchungen, da diese Tumore ein typisches Aussehen in der kontrastmittelverstärkten Bildgebung zeigen (Noone et al. 2005).

In der hier vorliegenden Studie wurde die Beurteilung der Resektabilität bei neuroendokrinen und exokrinen Tumoren retrospektiv anhand CT- und MRT-Untersuchungen überprüft. Beide Untersuchungsmodalitäten stellen nicht invasive Verfahren der modernen Radiologie dar. Gegenüber der MRT gelten die hohe Strahlenbelastung sowie die Verwendung von jodhaltigem Kontrastmittel bei CT-Untersuchungen als Nachteil. CT-Untersuchungen können jedoch schneller und

kostengünstiger durchgeführt werden. Vorteile der MRT liegen in ihrem hohen Weichteilkontrast, der durch die Verwendung geeigneter Kontrastmittel und Einstellungsparameter weiter verbessert werden kann.

Der rasante technische Fortschritt auf dem Gebiet der CT und der MRT sowie verbesserte chirurgische Möglichkeiten machen eine stetige Überprüfung der diagnostischen Methoden zur radiologischen Einschätzung der Resektabilität notwendig.

In einer Studie von Park et al. (2009), die die präoperative Bewertung der Resektabilität bei *Adenokarzinomen* zwischen CT und MRT verglich, erreichte die MRT Sensitivitäten von 83,3% und 85,7%. Die CT erreichte 83,3%. Für die Bewertung der Resektabilität mittels MRT wurde eine Spezifität von 63,6% errechnet. Für die CT ergaben sich Spezifitäten von 75% und 63,3%. Bei Park et al. wurden die Daten von 54 Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom untersucht, die innerhalb von vier Wochen präoperativ sowohl eine CT- als auch eine MRT-Bildgebung des Abdomen erhielten. Die Schnittbilder wurden unabhängig voneinander von zwei erfahrenen Radiologen hinsichtlich Resektabilität interpretiert. Die Zeichen der Irresektabilität deckten sich weitgehend mit den Kriterien unserer Studie. Als nicht resektabel galt ein Tumor bei Infiltration des Truncus coeliacus, der A. hepatica, der A. mesenterica superior, der V. portae, der V. mesenterica superior. Anders als in unserer Studie galt jedoch eine Infiltration angrenzender Organe wie beispielsweise des Magens, der Milz oder des Kolons als Kriterium der Irresektabilität. Bei Denecke et al. (2013) gilt, wie auch in unserer Studie, die Invasion angrenzender Organe (Milz, Kolon, Dünndarm, Magen, Nebenniere) nicht als Zeichen der Irresektabilität. Bei Tumorinfiltrationen dieser Organe sollte nach ihrer Auffassung individuell und interdisziplinär erwogen werden, ob eine R0-Resektion hier dennoch im Bereich des Möglichen liegt.

Insgesamt wird die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien durch die unterschiedliche Bewertung der Resektabilitätskriterien eingeschränkt. Es gibt bis heute keine Definition, die eine Unterscheidung zwischen Resektabilität und Irresektabilität nach einheitlichen Kriterien regelt. Gleiche Befunde bei gleichen Kriterien führen mitunter zu unterschiedlicher Bewertung der Resektabilität.

In den letzten Jahren wurde die radiologische Beurteilung der Resektabilität in verschiedenen Studien untersucht (Tab. 34). Bei Fusari et al. (2010) sowie bei Ren et al. (2006), die jeweils 24 und 14 Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom untersuchten, zeigte die CT eine höhere Sensitivität als die MRT. Nur bei Ren et al. (2006) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Im Gegensatz zu unserer Studie galt bei Fusari et al. (2010) eine Beteiligung der A. oder V. lienalis als absolute Kontraindikation für eine chirurgische Resektion. Denecke et al. (2013) zählten eine Beteiligung der Milzgefäße nicht zu den Irresektabilitätskriterien. Eine weitere retrospektive Studie konnte sogar eine Sensitivität von 100% für die Beurteilung der Resektabilität mittels MRT nachweisen (Tapper et al. 2010). Gemäß der „S3-Leitlinie exokrines Pankreaskarzinom“ ist die CT-Untersuchung als diagnostisches Mittel zur Beurteilung der Resektabilität zu bevorzugen. In unserer Studie fand sich mit 89,5% für die CT eine etwas höhere Sensitivität als für die MRT mit 87,5%. Demnach sind bei der Evaluation der Resektabilität von Adenokarzinomen CT und MRT nahezu gleichwertig.

Für die Spezifität wurden Werte von 45,5% für die MRT und 0% für die CT erreicht. Die Spezifität von 0% liegt darin begründet, dass die Kategorisierung „richtig negativ“ in den ausgewerteten Daten nicht auftrat, das heißt, eine mittels CT radiologisch befundene Irresektabilität in Verbindung mit einer chirurgisch/histopathologischen Bestätigung dieses Befundes kam im untersuchten Datenmaterial nicht vor.

Die richtige Einschätzung der Resektabilität ist vor allem bei duktalem Adenokarzinomen von ganz wesentlicher Bedeutung und bedarf einer ständigen Überprüfung, da aufgrund der schlechten Prognose resektable von nicht resektablen Tumoren sicher unterschieden werden sollen, um den Patienten unnötige Belastungen zu ersparen. Es gilt, den „point of no return“ zu vermeiden: Eine unvollständige Operation mit dem Ergebnis einer R2-Resektion, die ein perioperatives Risiko in sich birgt und zu keiner Verbesserung der Prognose führt (Denecke et al. 2013).

Autor	Jahr	Studiendesign	Modalität	Sensitivität	Spezifität
Fusari et al.	2010	prospektiv	MDCT	92%	100%
			MRT	88%	100%
Karmazanaovsky et al.	2005	retrospektiv	Spiral-CT	79%	82%
Eigene Untersuchung	2014	retrospektiv	MDCT	89,5%	0%
			MRT	87,5%	45,5%
Park et al.	2009	prospektiv	MDCT	83,3% / 83,3%	75% / 63,6%
			MRT	83,3% / 85,7%	63,3% / 63,3%
Ren et al.	2006	retrospektiv	MDCT	77,8%	95%
			MRT	66,7%	90%
Tapper et al.	2010	retrospektiv	MRT	100%	61,2%

**Tab. 34:** Studien zur Bestimmung der Wertigkeit von CT und MRT bei Beurteilung der Resektabilität von Adenokarzinomen

Einschränkungen der Vergleichbarkeit ergeben sich durch die verschiedenen Studiendesigns, aber auch durch die unterschiedliche histopathologische Bewertung der Resektabilität. Bis heute existiert kein Konsens hinsichtlich der Beurteilung der Resektionsränder. Vor allem in europäischen Zentren wird von einer R1-Resektion gesprochen, wenn sich Tumorzellen innerhalb eines Millimeters zur Absetzungskante finden lassen. In anderen Zentren müssen Tumorzellen direkt an der Absetzungskante (Abstand 0 mm) vorhanden sein, um von einer R1-Resektion auszugehen. Diese Definition ist jedoch nur für Tumore geeignet, die feste Zellverbände bilden. Bei Adenokarzinomen des Pankreas, die zur Bildung loser Zellverbände neigen, garantiert das Fehlen von Tumorzellen auf der Absetzungskante nicht die Resektion im Gesunden (Verbeke 2013). In unserer Studie wurde als R0-Resektion bezeichnet, wenn der Tumor nicht direkt randbildend war, ein Abstand von 0,1mm eingehalten wurde. Dabei geht der Abstand der tumorfreien Resektionsränder mit einem unterschiedlich langen postoperativen Überleben einher. In einer Studie von Chang et al. (2009) zeigt sich, dass ein tumorfreier Resektionsrand mit einem signifikant längeren Überleben einhergeht als ein infiltrierter Resektionsrand. Es wurde herausgefunden, dass ein tumorfreier

Rand von  $\geq 1,5$  mm einen unabhängigen Faktor für das Langzeitüberleben bei Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom darstellt.

Für *neuroendokrine* Tumore existieren zur radiologischen Einschätzung der Resektabilität keine vergleichbaren Kriterien wie für exokrine Pankreastumore. Dies liegt sowohl in der weniger einheitlichen Tumorbilogie der neuroendokrinen Tumore begründet (Low et al. 2011) als auch in der Seltenheit ihres Auftretens, so dass prospektive Daten bezüglich der Resektabilität im Sinne unserer Studie hierzu fehlen. Die geringe Größe von meist nur wenigen Zentimetern, beispielsweise von Insulinomen, macht oftmals einen parenchymsparenden lokal begrenzten Eingriff möglich (Fendrich et al. 2004). Dies ist bei Adenokarzinomen aufgrund ihres infiltrativen Wachstums in der Regel nicht möglich. Selbst im fortgeschrittenen metastasierten Stadium kann bei neuroendokrinen Tumoren eine Empfehlung zur chirurgischen Resektion gegeben werden, da sowohl die Resektion von Metastasen als auch die Reduktion der Tumorlast mit einem Überlebensvorteil einhergehen oder eine Resektion des Primärtumors zur Kontrolle der Symptome notwendig wird (Chamberlain et al. 2000). Dennoch ist die kurative Resektion unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, Kontraindikationen und methodischer Resektabilität stets im interdisziplinären Kontext zu überprüfen, da die erfolgreiche R0-Resektion mit den besten Langzeitergebnissen assoziiert ist (Pape et al. 2011). Allerdings wurde in einer prospektiven Studie auch festgestellt, dass sich die Prognose für pankreatische neuroendokrine Tumore bei R1-Resektion gegenüber der bei R0-Resektion nicht signifikant unterscheidet (Fischer et al. 2008).

In unserer Studie zeigte sich bei der Bestimmung der Resektabilität von neuroendokrinen Tumoren eine Sensitivität von 84,2% für die MRT und von 75% für die CT. Mit einer Spezifität von 100% erreichte die CT bessere Ergebnisse als die MRT mit einer Spezifität von 25%.

Die präoperative Kenntnis von Lagebeziehungen und der Ausbreitung neuroendokriner Tumore ist bedeutsam für die chirurgische Planung. Die vorliegende Studie zeigt, dass sowohl MRT als auch CT mit hoher Sensitivität die Resektabilität neuroendokriner Tumore beurteilen können.

#### **4.2.2. Diagnostische Wertigkeit von CT und MRT bei Beurteilung von Fernmetastasen**

Fernmetastasen deuten auf eine fortgeschrittene systemische Erkrankung hin, die einer kurativen Therapie meist nicht mehr zugänglich ist. Aus diesem Grund sollte eine Resektion im Fall des Nachweises von Fernmetastasen bei *duktalen* Adenokarzinomen unterbleiben, da hier eine Resektion des Primärtumors die Prognose nicht verbessert (Shrikhande et al. 2012). Allerdings befinden sich mehr als 50% der Patienten bei Diagnosestellung in einem metastasierten Stadium (Katz et al. 2008). Als Fernmetastasen gelten neben Organmetastasen die Peritonealkarzinose sowie als Fernmetastasen eingestufte Lymphknotenmetastasen (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Eine retrospektive Studie von Danet et al. (2003) untersuchte Patienten mit Lebermetastasen bei einem Adenokarzinom des Pankreas. Bei allen Erkrankten fanden sich Tumoren < 1,5cm. Lediglich 19% von ihnen wiesen größere Herde auf. Vor allem in der Detektion kleiner Lebermetastasen (< 1cm) zeigte sich die CT der MRT unterlegen (Holalkere et al. 2006).

In einer prospektiven Studie von Holzapfel et al. (2011) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen CT und MRT in der Detektionsrate von Lebermetastasen. Hier war die MRT mit einer Sensitivität von 86,7% der CT mit 53,3% überlegen. Bei der Spezifität kam die MRT auf 97,5%, die CT auf 77,8%. Ein ähnliches Wertigkeitsverhältnis der beiden bildgebenden Verfahren zeigte sich in unserer Studie: Hier erreichte die MRT eine Sensitivität von 50%, die CT von 0%. Auch hinsichtlich der Spezifität zeigte die MRT ein besseres Ergebnis mit 92,3% als die CT mit 88,9%.

Bei sieben von insgesamt 60 in unserer Studie untersuchten Patienten mit duktalen Adenokarzinom wurden radiologisch Fernmetastasen beschrieben. Diese konnten nur in zwei Fällen histopathologisch bestätigt werden. Diese Fälle wurden mit dem MRT diagnostiziert. Mit einem Wert von +6,5 für die MRT zeigte sich hier eine „hohe diagnostische Evidenz“. In anderen fünf Fällen wurden Fernmetastasen während der chirurgischen Exploration entdeckt, die vorher nicht in der Bildgebung beschrieben wurden. In diesen Fällen handelte es sich um jeweils < 1cm große Metastasen der Leber, in einem Fall lag zusätzlich eine Peritonealkarzinose vor.

Diese Metastasen wurden in drei Fällen nicht in der CT detektiert, in zwei Fällen nicht in der MRT. In fünf Fällen wurden radiologisch Metastasen beschrieben, die histopathologisch nicht bestätigt werden konnten. Davon wurden drei in der MRT und zwei in der CT detektiert. Die in unserer Studie ermittelten Werte für die Sensitivität und Spezifität sind vergleichsweise niedrig. Dies erklärt sich aus der Zusammensetzung des Patientenkollektivs, da nur Patienten in die Studie einbezogen wurden, die auch operiert worden sind. Da das Vorhandensein von Fernmetastasen ein Irresektabilitätskriterium darstellt, sind die meisten Patienten mit Fernmetastasen nicht Bestandteil unserer Studie.

Motosugi et al. (2011) zeigten in einer prospektiven Studie einen Vorteil für die MRT, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied. Mit Sensitivitäten von 92% - 94% wurden mittels MRT Lebermetastasen detektiert, mit Sensitivitäten von 74% - 76% in der CT. Für die Spezifität ergab sich in der MRT 97% - 100%, in der CT 96% - 98%. Auch Trede et al. (1997) zeigten einen Vorteil für die MRT in der Beurteilung von Lebermetastasen: Hier konnte die MRT eine Sensitivität von 100% erreichen, die CT nur von 80%. Der Unterschied in der Spezifitätsbestimmung war weniger deutlich, für die MRT wurde ein Wert von 91,7% errechnet, für die CT von 90,6%.

Author	Jahr	Studiendesign	Modalität	Sensitivität	Spezifität
Eigene Untersuchung	2014	retrospektiv	MDCT	0%	88,9%
			MRT	50%	92,3%
Holzapfel et al.	2011	prospektiv	MDCT	53,5%	80,9%
			MRT	86,7%	95,5%
Motosugi et al.	2011	retrospektiv	MDCT	60% / 60% / 60%	95% / 97% / 97%
			MRT	73% / 87% / 87%	95% / 100% / 100%
Trede et al.	1997	prospektiv	Helix- CT	71,4%	90,6%
			MRT	100%	91,7%

**Tab. 35:** Studien zur Bestimmung der Wertigkeit von CT und MRT in der Beurteilung von Fernmetastasen bei Adenokarzinomen

Bei *neuroendokrinen* Tumoren des Pankreas gelten Metastasen als Hinweis für Malignität und gehen mit einer Verschlechterung des Gesamtüberlebens einher

(Rindi et al. 2012). Da sich die Prognose mit Entfernung der Metastasen verbessern lässt, ist es essentiell, diese präoperativ zu detektieren, um das chirurgische Vorgehen planen zu können. In einer Studie von Pisegna et al. (1993) zeigte sich für die MRT eine höhere Sensitivität mit 83% als für die CT mit 56%. Die Verfasser kommen zu dem Schluss, dass die MRT-Untersuchung als bildgebendes Verfahren der Wahl in der Beurteilung von Lebermetastasen bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren eingesetzt werden sollte. Allerdings wurden in dieser Studie nur Patienten mit einem Zollinger-Ellison Syndrom untersucht. In einer prospektiven Studie von Dromain et al. (2005) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen CT und MRT in der Beurteilung hepatischer Herde. Die MRT detektierte Lebermetastasen mit einer Sensitivität von 95,2%, die CT mit 78,5%. Die Autoren empfehlen daher gezielt MRT-Untersuchungen bei Patienten mit gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren durchzuführen. Foti et al. (2013) konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Untersuchungsmodalitäten in der Detektion von Lebermetastasen feststellen, kamen jedoch zu dem Schluss, dass aufgrund der besseren Verfügbarkeit und Zugänglichkeit die CT bei präoperativer Beurteilung von nicht funktionellen neuroendokrinen Tumoren als Untersuchung der Wahl gelten sollte. Die MRT stellt jedoch eine alternative Methode bei Kontraindikationen für eine CT-Untersuchung dar. In unserer Studie wurden ähnliche Ergebnisse ermittelt. Sowohl MRT als auch CT erreichten eine Sensitivität von 100%. Bei Berechnung der Likelihood-Ratio konnte für die CT eine „hohe diagnostische Evidenz“ mit einem Wert von +6,0 für die Detektion von Fernmetastasen bei neuroendokrinen Tumoren errechnet werden. Bei Berechnung der Spezifität fand sich in unserer Studie ein besseres Ergebnis für die MRT mit 100% gegenüber der CT mit 83,3%. Gemeinsam weisen CT und MRT mit einer positiven Likelihood-Ratio von +13 eine „überzeugende diagnostische Evidenz“ bei der präoperativen Beurteilung von Fernmetastasen bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas auf.

Autor	Jahr	Studiendesign	Modalität	Sensitivität	Spezifität
Eigene Untersuchung	2014	retrospektiv	MDCT	100%	83,3%
			MRT	100%	100%
Dormain et al.	2005	prospektiv	Spiral-CT	78,5%	--
			MRT	95,2%	--
Foti et al.	2013	retrospektiv	MDCT	81,8%	95%
			MRT	90,9%	95%
Pisegna et al.	1993	prospektiv	CT	56%	96%
			MRT	83%	84%

**Tab. 36:** Studien zur Bestimmung der Wertigkeit von CT und MRT in der Beurteilung von Fernmetastasen bei neuroendokrinen Tumoren

#### 4.2.3. Diagnostische Wertigkeit von CT und MRT bei Beurteilung der Lymphknoten

Lymphknotenmetastasen stellen einen der wichtigsten Prognosefaktoren bei Tumoren des gastrointestinalen Systems, insbesondere bei Tumoren des Pankreas, dar. Bei *duktalen* Adenokarzinomen gilt der Befall beispielsweise paraaortaler Lymphknoten als Ausdruck einer systemischen Erkrankung, bei der Zurückhaltung hinsichtlich radikaler chirurgischer Maßnahmen geboten ist (Doi et al. 2007). Massucco et al. (2009) zeigten, dass neben der Anzahl positiver Lymphknoten auch die Lymphnode-Ratio (Anteil positiver Lymphknoten an allen entnommenen Lymphknoten) sowie das Level der befallenen Lymphknoten jeweils voneinander unabhängige Prognosefaktoren darstellen. So wurden die Lymphknoten in drei Level eingeteilt: Level 1 beinhaltete peripankreatische Lymphknoten, Level 2 umfasste infrapylorisch gelegene Lymphknoten, Lymphknoten entlang der A. hepatica propria und der A. mesenterica superior sowie entlang des Truncus coeliacus. Waren paraaortale Lymphknoten befallen, erfolgte die Einstufung in Level 3. Die Studie ergab, dass sich bei auf Level 1 begrenztem Befall das Überleben nur wenig von den Patienten unterscheidet, die keinen Lymphknotenbefall aufwiesen. Bei Befall der Lymphknoten in Level 2 und 3 verschlechterte sich die Prognose signifikant.

Grundsätzlich gilt die präoperative Darstellung metastatischer Lymphknoten als schwierig. Die Schnittbildverfahren zeigen bei der Diagnostik von Lymphknotenmetastasen bei exokrinen Pankreastumoren unbefriedigende Resultate, da vor allem die Vergrößerung der Lymphknoten als Kennzeichen für einen Metastasierung bewertet wird. So können normal große Lymphknoten Mikrometastasen beherbergen und vergrößerte Lymphknoten lediglich reaktiv verändert sein (Brambs, H.-J. und Juchems 2006). Diese Problematik verdeutlicht sich in einer Studie von Roche et al. (2003). Wurde eine Größe von > 10mm als Zeichen eines Lymphknotenbefalls gewertet, resultierte in der CT eine Sensitivität von 14% und eine Spezifität von 85%. Eine Abstufung des Größenkriteriums auf > 5mm führte zwar zu einer Erhöhung der Sensitivität auf 71%, gleichzeitig jedoch zu einer Verringerung der Spezifität auf 64%.

In einer Studie von Imai et al. (2010), in der die präoperative Beurteilung paraaortaler Lymphknoten bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom untersucht wurde, konnten weder CT noch MRT histopathologisch bestätigte Lymphknotenmetastasen identifizieren. Die Sensitivität lag für beide Untersuchungsmodalitäten bei 0%. Als Indikator für einen positiven Lymphknotenbefall galt hier ein Länge > 10mm. Die CT erreichte bei der Spezifität 79,4%, die MRT 96,8%. Da der Befall paraaortaler Lymphknoten entscheidend für die weitere Therapieplanung ist, empfahlen Imai et al. (2010) eine primäre intraoperative Evaluation dieser Lymphknotengruppe, bevor weitere Resektionen unternommen werden.

Eine retrospektive Studie von Kim et al. (2008), die die präoperative Charakterisierung von paraaortalen Lymphknoten bei Patienten mit einem Tumor des pankreatiko-biliären Systems in CT und MRT verglich, fand vergleichbare Resultate für beide Untersuchungsmodalitäten. Bei einem „Cut-off“ von > 5,3mm in der Kurzachse als Indikator eines positiven Lymphknotenbefalls, errechnete sich für die CT eine Sensitivität von 77,8% und eine Spezifität von 66,4%. Wurde ein „Cut-off“ von > 11,6mm in der Längsachse verwandt, ergab sich bei einer Sensitivität von 50% eine Spezifität von 91%.

In der hier durchgeführten retrospektiven Studie ergaben sich in der Detektion positiver Lymphknoten bei Adenokarzinomen mit einer Sensitivität von 40% und einer Spezifität von 83,3% bessere Ergebnisse für die MRT-Untersuchung. Die CT erreichte eine Sensitivität von 38,5% sowie eine Spezifität von 25%. Dieses Ergebnis ähnelt im Verhältnis von MRT und CT einer prospektiven Studie von Trede et al. (1997). In dieser Untersuchung wurde ebenfalls die diagnostische Genauigkeit bildgebender Verfahren in der präoperativen Resektabilitätsbestimmung überprüft. Bei der Bewertung umliegender Lymphknoten erreichte die MRT eine Sensitivität von 75% gegenüber der CT mit 57,1%. Bei der Spezifitätsbestimmung kam die MRT auf 86,4%, die CT auf 83,3%.

Autor	Jahr	Studiendesign	Modalität	Größe Lymphknoten	Sensitivität	Spezifität
Eigene Untersuchung	2014	retrospektiv	MDCT		38,5%	25%
					40%	83,3%
Imai et al.	2010	prospektiv	MDCT		0%	79,4%
					0%	96,8%
Kim et al.	2008	retrospektiv	MDCT	> 5,3mm (Kurzachse)	77,8%	66,4%
				> 11,6mm (Längsachse)	50%	91%
Nanashima et al.	2010	prospektiv	MDCT		37%	82,4%
Roche et al.	2003	prospektiv	Helix-CT	> 10mm	14%	85%
				> 5mm	71%	64%
Trede et al.	1997	prospektiv	Helix-CT		57,1%	83,3%
			MRT		75%	86,4%

**Tab. 37:** Studien zur Bestimmung der Wertigkeit von CT und MRT in der Beurteilung des Lymphknotenstatus bei Adenokarzinomen

Die pankreatischen *neuroendokrinen* Tumore stellen eine sehr seltene Entität innerhalb aller Tumorerkrankungen dar, ihre Biologie ist bisher nicht vollständig geklärt. Nicht zuletzt deshalb bestehen Unklarheiten im optimalen Management mit regionalen Lymphknoten während der Resektion des Primärtumors (Hashim et al. 2014). Bilimoria et al. (2008) gehen davon aus, dass der Befall umliegender Lymphknoten bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas mit einer

Verschlechterung der Prognose einhergeht und Ausdruck einer systemischen Erkrankung ist. Andere Studien fanden dagegen keine Auswirkungen eines Lymphknotenbefalls auf das Überleben (Kazanjian et al. 2006). Damit bleibt zum einen die Bedeutung eines Lymphknotenbefalls für den weiteren Krankheitsverlauf unklar (Hashim et al. 2014), zum anderen werden regionale Lymphknoten bei neuroendokrinen pankreatischen Tumoren nicht standardmäßig intraoperativ evaluiert. Allerdings dürften dadurch Patienten mitunter nicht richtig diagnostiziert und möglicherweise unvollständige reseziert werden (Parekh et al. 2012). Hashim et al. (2014) stellten bei ihren Studie fest, dass ein Befall der Lymphknoten sowohl mit kürzerem krankheitsfreien Überleben assoziiert ist als auch mit kürzerem Gesamtüberleben. Da der Lymphknotenbefall Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf hat, wird eine regionale Lymphadenektomie für alle Patienten mit nicht funktionellen pankreatischen Tumoren empfohlen. Parekh et al. (2012) gehen davon aus, dass sich anhand der Größe des Primärtumors keine Vorhersage über den Befall von Lymphknoten treffen lässt, auch wenn mit zunehmender Größe des Primärtumors die Wahrscheinlichkeit für einen Lymphknotenbefall steigt. Demgegenüber fanden Tsutsumi et al. (2012) einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Größe des Primärtumors und dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen.

In einer Studie von Foti et al. (2013) zeigte sich in der präoperativen Beurteilung lokoregionaler Lymphknoten bei nicht funktionellen pankreatischen neuroendokrinen Tumoren eine Gleichwertigkeit beider Untersuchungsmodalitäten. Mit einer Sensitivität von 61,1% wurden in der CT Lymphknotenmetastasen detektiert, in der MRT mit einer Sensitivität von 55,5%. Die Spezifität betrug für die CT 87,8%, für die MRT 84,8%.

In unserer Studie erreichten sowohl die MRT als auch die CT eine Sensitivität von 28,6%. Bei der Spezifität erreichte die MRT 87,5%, die CT 80%. Damit resultiert aus unseren Untersuchungen, dass CT und MRT in der Detektion umliegender Lymphknoten bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas hinsichtlich der Sensitivität sowie Spezifität gleichwertig sind.

Autor	Jahr	Studiendesgin	Modalität	Sensitivität	Spezifität
Eigene Untersuchung	2014	retrospektiv	MDCT	28,6%	80%
			MRT	28,6%	87,5%
Foti et al.	2013	prospektiv	MDCT	61,1%	87,8%
			MRT	55,5%	84,8%

**Tab. 38:** Studien zu Bestimmung der Wertigkeit von CT und MRT in der Beurteilung des Lymphknotenstatus bei neuroendokrinen Tumoren

#### 4.2.4. Diagnostische Wertigkeit von CT und MRT bei Beurteilung der Gefäßbeteiligung

Die präoperative Evaluierung einer Beteiligung der Gefäße hat bei *Pankreaskarzinomen* einen hohen Stellenwert. Der häufigste Grund für Irresektabilität liegt neben dem Vorhandensein von Fernmetastasen im Einbruch des Primärtumors in große Gefäße. So können bei einer Pankreaslinksresektion mit Beteiligung der Milzgefäße diese häufig gemeinsam mit Pankreasschwanz und Milz reseziert werden. Im Falle eines Pankreaskopfkarcinoms, der häufigsten Lokalisation, sind die umliegenden Gefäßstrukturen wesentlich komplexer. Zudem muss die arterielle Versorgung von Leber, Magen und Darm, sowie die mesenteriko-portalvenöse Achse erhalten bleiben. Durch die Verbesserung der chirurgischen Operationstechniken können Gefäßresektionen und –rekonstruktionen mittlerweile sicher durchgeführt werden. Die operationstechnischen Möglichkeiten zur Gefäßrekonstruktion müssen allerdings im Hinblick auf die Krankheitsprognose bei den schwerstkranken Patienten kritisch abgewogen werden. Gilt die Infiltration arterieller Gefäße fast immer als Zeichen der Irresektabilität, kann bei Beteiligung venöser Gefäße eine Tumorresektion eher in Betracht gezogen werden (Denecke et al. 2013). Die genaue Darstellung der Gefäßanatomie und die richtige Beurteilung einer möglichen Gefäßinfiltration, sind für die Einschätzung der Resektabilität unentbehrlich. Zudem können dabei Gefäßvarianten erkannt und so die chirurgische Planung unterstützt werden. Durch die ständige Weiterentwicklung chirurgischer Operationstechniken sowie der computergestützten bildgebenden Verfahren, ist eine kontinuierliche Neubewertung der Resektabilitätskriterien erforderlich. (Denecke et al. 2013). Bis heute gibt es allerdings keine Definition, die eine

Unterscheidung zwischen Resektabilität und Irresektabilität nach einheitlichen Kriterien ermöglicht. Gleiche Befunde bei gleichen Kriterien führen mitunter zu unterschiedlicher Bewertung der Resektabilität.

Als Zeichen der Irresektabilität galt in unserer Studie eine Gefäßinfiltration  $\geq 50\%$  oder eine Ummauerung  $\geq 180^\circ$  des Truncus coeliacus, der A. mesenterica superior, der A. hepatica propria, der A. hepatica communis, der V. mesenterica superior oder der V. portae.

Arslan et al. (2001) untersuchten in einer retrospektiven Studie mit 31 Patienten, die an einem Adenokarzinom des Pankreas operiert wurden, ebenfalls die präoperative Evaluation der Gefäßbeteiligung in CT und MRT. Die Ergebnisse zeigten, dass CT und MRT gleichermaßen in der Beurteilung der Gefäße geeignet sind. In dieser Studie lag allerdings nur bei 9 von 31 Patienten eine Gefäßbeteiligung vor. Es wurde nicht beschrieben, welche Gefäße im Einzelnen beurteilt wurden. Von Irresektabilität wurde ausgegangen, wenn eine Ummauerung  $\geq 180^\circ$  oder eine Okklusion peripankreatischer Gefäße durch den Tumor vorlag.

Helmreich et al. (2004) untersuchten in einer prospektiven Studie die Wertigkeit der MRT in der präoperativen Beurteilung des peripankreatischen Gefäßstatus und fanden hohe Sensitivitäts- und Spezifitätswerte von jeweils 94%. Es wurden zahlreiche Gefäße untersucht: Truncus coeliacus, A. hepatica communis, A. hepatica propria, A. hepatica sinistra, A. hepatica dextra, A. gastroduodenalis, A. lienalis, A. mesenterica superior, V. lienalis, V. mesenterica superior, Confluens, V. portae.

Die Studie von Trede et al. (1997) untersuchte anhand folgender Kriterien die Resektabilität der Adenokarzinome: Ausdehnung des Tumors auf extrapancreatisches Gewebe, Nachweis hepatischer Metastasen, Beteiligung umliegender Lymphknoten (peripankreatisch, periportal, paraaortal und coeliacal) sowie Gefäßbeteiligung (insbesondere der retropancreatischen Venen). Bezüglich der Gefäßbeteiligung erreichte die CT mit 73,7% eine geringere Sensitivität als die MRT mit 81,0%. Auch für die Spezifität wurde bei der CT mit 85% ein geringerer Wert als für die MRT mit 96% errechnet.

In unserer Studie zeigte sich bei Evaluation der Gefäßbeteiligung bei Adenokarzinomen eine höhere Spezifität und Sensitivität für die CT. Die CT erreichte eine Sensitivität von 75% gegenüber der MRT mit 66,7%. Die Spezifität der CT lag bei 94,1%, die der MRT bei 82,1%. Mit einer positiven Likelihood-Ratio von +12,75 erreichte die CT in unseren Untersuchungen eine „überzeugende diagnostische Evidenz“, die MRT erreichte mit einem Wert von +3,7 eine „schwache diagnostische Evidenz“.

Lee et al. (2010) fanden ebenfalls höhere Sensitivitäten für die CT, konnten allerdings keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Untersuchungsmodalitäten feststellen. Die Zeichen der Irresektabilität ähnelten in dieser Studie denen von Denecke et al. (2013). Als Irresektabilitätskriterium galt eine Beteiligung des Truncus coeliacus, der A. hepatica und der A. mesenterica superior. Eine eingeschränkte Beteiligung der V. mesenterica superior und der Portalvene galt nicht als Zeichen der Irresektabilität, ebenso wenig eine Beteiligung der A. und V. ilenalis.

Eine Metaanalyse von Li et al. (2013), die 16 Studien mit 797 an einem Adenokarzinom erkrankte Patienten zusammenfasste, errechnete Werte, die den in unserer Studie ermittelten Ergebnissen ähnlich sind. In dieser Metaanalyse erreichte die CT eine kumulative Sensitivität von 73%, die MRT von 63%. Bei den kumulativen Spezifitäten ergab sich für die CT ein Wert von 95% und für die MRT von 93%. Li et al. (2013) schlussfolgerten daraus, dass die computertomographische Untersuchung die erste Untersuchungsmodalität des präoperativen Staging darstellen sollte.

Autor	Jahr	Studiendesign	Modalität	Sensitivität	Spezifität
Eigene Untersuchungen	2014	retrospektiv	MDCT	75%	94,1%
			MRT	66,7%	82,1%
Arslan et al.	2001	retrospektiv	Helix-CT	67%	100%
			MRT	56%	100%
Helmreich et al.	2004	prospektiv	MRT	94%	94%
Lee et al.	2010	retrospektiv	MDCT	61% / 64%	96% / 94%
			MRT	57% / 57%	98% / 99%
Li et al.	2013	Meta-Analyse	CT	73%	95%
			MRT	63%	93%
Trede et al.	1997	prospektiv	CT	73%	85%
			MRT	81%	96%

**Tab. 39:** Studien zur Bestimmung der Wertigkeit von CT und MRT in Beurteilung der Gefäßbeteiligung bei Adenokarzinomen

Hinsichtlich des chirurgischen Vorgehens bei *neuroendokrinen Tumoren* mit Gefäßbeteiligung bestehen kontroverse Auffassungen. Norton et al. (2011) zufolge hat eine Beteiligung der Gefäße bei neuroendokrinen Tumoren keinen Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben. In anderen Studien hingegen stellen die Infiltration großer arterieller Gefäße sowie das Fehlen einer makroskopisch radikalen Resektion unabhängige Prognosefaktoren mit Verschlechterung des Gesamtüberlebens dar (Han et al. 2014b; Ekeblad et al. 2008). In der Studie von Norton et al. (2011) konnte gezeigt werden, dass bei neuroendokrinen Tumoren chirurgische Resektionen oder Rekonstruktionen der Gefäße mit niedriger Morbidität und ohne Mortalität durchgeführt werden können. Selbst bei radiologisch und chirurgisch bestätigter Gefäßbeteiligung kann der Tumor in den meisten Fällen mittels vorsichtiger Präparation ohne Gefäßrekonstruktion vollständig entfernt werden. Dies unterscheidet sich von exokrinen Pankreastumoren, bei denen häufig eine venöse Resektion notwendig sei und der Anteil an potenziell resektablen Tumoren mit Beteiligung der großen Gefäße wesentlich geringer ist. Insgesamt sind sowohl die Fünf-Jahres-Langzeitüberlebensraten (70%) als auch das krankheitsfreie

Überleben nach fünf Jahren (55%) bei chirurgischer Resektion neuroendokriner Tumore hoch. Eine signifikante Verbesserung des Langzeitüberlebens oder des krankheitsfreien Überlebens konnte durch die Gefäßresektionen nicht festgestellt werden. Dennoch plädiert die Studie dafür, eine Gefäßbeteiligung bei neuroendokrinen Pankreastumoren nicht als Ausschlusskriterium für eine Resektion zu werten, da sich so die Zahl der Patienten erhöht, für die eine chirurgische Resektion in Erwägung gezogen werden kann, tritt doch bei 20% der Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumor eine Beteiligung der Gefäße auf (Norton et al. 2011).

In einer retrospektiven Studie von Foti et al. (2013) zeigte sich bei radiologischer Beurteilung der Gefäßbeteiligung bei 51 nicht funktionellen neuroendokrinen Pankreastumoren ein statistisch nicht signifikanter Unterschied zwischen MRT und CT. Es fand sich eine Sensitivität für die CT von 86,9%, für die MRT von 78,2%. Die CT war mit 86,8% spezifischer als die MRT mit 81,5%. Die Autoren schlussfolgerten, dass sich sowohl CT als auch MRT in der präoperativen Beurteilung pankreatischer nicht funktioneller neuroendokriner Tumore eignen, die CT aufgrund ihrer besseren Verfügbarkeit und der etwas höheren Genauigkeit jedoch zu bevorzugen sei.

Auch in unserer Untersuchung fand sich bei der radiologischen Beurteilung der Gefäßbeteiligung keine eindeutige Präferenz für CT oder MRT. Die MRT konnte mit einer Sensitivität von 75% Gefäßbeteiligungen bei neuroendokrinen Tumoren detektieren, die CT mit 50%. Bei der Spezifität erreichte die MRT 100%, die CT 91%. Die Vergleichbarkeit beider Untersuchungen ist jedoch eingeschränkt, da in unserer Studie von 39 Patienten nur 29 an einem nicht funktionellen Tumor erkrankt waren, zehn Patienten hingegen an einem funktionellen neuroendokrinen Tumor.

Autor	Jahr	Studiendesign	Modalität	Sensitivität	Spezifität
Eigene Untersuchung	2014	retrospektiv	MDCT	50%	91%
			MRT	75%	100%
Foti et al.	2013	prospektiv	MDCT	86,9%	86,8%
			MRT	78,2%	81,5%

**Tab. 40:** Studien zur Wertigkeit von CT und MRT in Beurteilung der Gefäßbeteiligung bei neuroendokrinen Tumoren

#### **4.2.5. Kaplan-Meier-Kurven und Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Resektionsstatus**

Eine vollständige chirurgische Resektion von Pankreastumoren stellt bis heute die einzige Aussicht auf Heilung oder Verlängerung des Überlebens dar. Dies gilt sowohl für Adenokarzinome (Doi et al. 2008) als auch für neuroendokrine Tumore des Pankreas (Jarufe et al. 2005). Präoperativ werden durch interdisziplinäres Tumorstaging resektable von nicht resektablen Fällen differenziert. Hierbei hat die Verwendung radiologischer Resektabilitätskriterien einen hohen Stellenwert. In der vorliegenden Studie wurden Patienten untersucht, die bereits an einem Pankreastumor operiert worden sind. So war es möglich, die präoperative radiologische Einschätzung der Resektabilität und die histopathologische Diagnose in Beziehung zum postoperativen Überlebenszeitraum statistisch zu untersuchen.

Die Auswertung der Kaplan-Meier-Kurven zeigt, dass sowohl bei neuroendokrinen Tumoren als auch bei Adenokarzinomen das längste Überleben bei „richtig positiver“ und das kürzeste Überleben bei „richtig negativer“ radiologischer Beurteilung festgestellt werden konnte. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den vier radiologischen, durch den histopathologischen Befund überprüften Diagnosemöglichkeiten („richtig negativ“, „falsch negativ“, „richtig positiv“, „falsch positiv“), konnte nicht ermittelt werden.

Wurde der Überlebenszeitraum allein in Abhängigkeit vom histopathologischen Befund untersucht, ergaben sich sowohl bei Adenokarzinomen als auch bei neuroendokrinen Tumoren signifikante Unterschiede zwischen vollständig (R0) und nicht vollständig (R1/R2) resezierten Patienten.

Patienten mit einem R0-resezierten *Adenokarzinom* wiesen ein medianes Überleben von 13,0 Monaten auf (95%-Konfidenzintervall: 8,1 Monate – 17,9 Monate). Für Patienten mit mikro- oder makroskopischen Tumorresten (R1- oder R2-Resektion), wurde ein medianes Überleben von 9,0 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 2,5 Monate – 15,5 Monate) errechnet.

Vergleichbare Resultate fanden sich in einer Studie von Distler et al. (2013), die 195 Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom nach Pankreaskopfresektion untersuchte. Das mediane postoperative Überleben dieser Patienten betrug 17,08

Monate. Eine Studie von Lewis et al. (2013), in der 424 Patienten nach Operation eines Adenokarzinoms untersucht wurden, ermittelte ein medianes Überleben von 21,3 Monaten.

Der in unserer Studie festgestellte signifikante Unterschied im Überlebenszeitraum zwischen einer R0- und einer R1-/R2- Resektion findet sich auch in einer Studie von Fatima et al.(2010). Dort hatten Patienten, die nach einer Pankreatikoduodenektomie bei einem duktalem Adenokarzinomen R0 reseziert werden konnten, ein medianes Überleben von 18 Monaten. Patienten, bei denen noch mikro- oder makroskopisch Tumorgewebe nachgewiesen wurde, hatten ein medianes Überleben von 15 bzw. 10 Monaten.

Autor	Jahr	Anzahl Patienten	Medianes Überleben in Monaten			p-Wert
			R0	R1/R2	Gesamt	
Eigene Untersuchung	2014	52	13,0	9,0	13,0	signifikant
Distler et al.	2013	195	--	--	17,08	--
Fatima et al.	2010	617	19,0	R1: 15,0 R2: 10,0	18,0	signifikant
Kato et al.	2009	138	15,2	R1: 9,4 R2: 6,2	--	signifikant
Lewis et al.	2013	424	--	--	21,3	--
Rau et al.	2012	88	18,0	13,8	--	signifikant

**Tab. 41:** Medianes Überleben nach Operation eines duktalem Adenokarzinoms in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Bei *neuroendokrinen Tumoren* der Pankreas gilt ebenfalls, dass eine kurative Behandlung nur durch Resektion erfolgreich sein kann. Dabei ist die R0-Resektion mit den besten Langzeitergebnissen assoziiert (Pape et al. 2011).

Die Auswertung der Kaplan-Meier-Kurven unserer Studie zeigte, dass Patienten mit radiologisch „richtig positiv“ eingeschätzter Resektabilität bei einem neuroendokrinen Tumor das längste postoperative Überleben aufweisen. Patienten,

mit „richtig negativ“ beurteilter Resektabilität hatten den kürzesten Überlebenszeitraum. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden. Bei der Ermittlung der Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom histopathologischen Untersuchungsergebnis ist ein signifikanter Unterschied festgestellt worden. Patienten, bei denen der Tumor vollständig entfernt werden konnte, wiesen ein medianes Überleben von 79,0 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 54,8 Monate – 103,2 Monate) auf. Demgegenüber hatten Patienten, bei denen nur eine R1- oder R2-Resektion erreicht wurde, mit 50 Monaten ein deutlich geringeres medianes Überleben. Ein ähnliches Ergebnis findet sich in einer Studie von Madeira et al. (1998). Auch hier ging eine R0-Resektion bei neuroendokrinen Tumoren der duodenopankreatischen Region mit einem signifikant längeren Überleben einher als eine unvollständige Resektion. Diesen Ergebnissen steht eine prospektive Studie von Fischer et al. (2008) entgegen, bei der kein signifikanter Unterschied für das mediane Überleben bei R0- oder R1-/R2- Resektion festgestellt werden konnte.

#### **4.2.6. Kaplan-Meier-Kurven und Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Fernmetastasen**

Das Vorhandensein von Fernmetastasen beim *Pankreaskarzinom* ist ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben der Patienten (Weber et al. 2010) und stellt prinzipiell eine Kontraindikation für eine Resektion dar, da die mit der Operation assoziierten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken größer sind als die möglichen Vorteile (Hüser et al. 2010).

In der hier durchgeführten Studie betrug das mediane Überleben für Patienten mit einem metastasierten duktalem Adenokarzinom 7,0 Monate (95%-Konfidenzintervall: 4,9 Monate – 9,1 Monate). Insgesamt wurden fünf Patienten operiert, die eine histopathologisch bestätigte Metastasierung der Leber oder eine Peritonealkarzinose aufwiesen und deren Überlebenszeitraum ermittelt werden konnte. In vier Fällen wurden diese Metastasen jedoch erst intraoperativ entdeckt, so dass nur in einem Fall die präoperative radiologische Diagnose mit der chirurgisch-histopathologischen übereinstimmte. In drei anderen Fällen wurden radiologisch Metastasen der Leber detektiert, die jedoch histopathologisch nicht bestätigt werden konnten. Dies erklärt, dass sich in den Kaplan-Meier Kurven der

längste Überlebenszeitraum für Fernmetastasierung bei Adenokarzinomen mit falsch positiver Diagnosestellung findet.

Von den fünf Operationen, bei denen intraoperativ Lebermetastasen festgestellt wurden, ist eine Operation abgebrochen worden. Dabei handelte es sich um einen 77-jährigen Patienten, der den Eingriff um fünf Monate überlebte. In zwei anderen Fällen wurde eine Exzision der Metastasen durchgeführt. In einem Fall konnte die Metastase durch eine Keilexzision des Segments 3 und im anderen Fall durch eine atypische Keilresektion entfernt werden. Diese Operation wurde als palliative pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie durchgeführt. Der erste Patient, ein 63-jähriger Mann, überlebte 13 Monate, der zweite Patient, ein 69-jähriger Patient, überlebte neun Monate. In den zwei übrigen Fällen, handelte es sich zum einen um einen 60-jährigen Mann mit Metastasen der Leber sowie einer Peritonealkarzinose. Hier erfolgte eine Pankreasschwanzresektion mit Milzexstirpation, der Patient überlebte sieben Monate. Der andere, ein 76-jähriger Patient, wurde trotz Mikrometastasen der Leber durch eine partielle Duodenopankreatektomie operiert. Diese Mikrometastasen, die in der präoperativen Bildgebung nicht erkannt wurden, sind in der Schnellschnittuntersuchung irrtümlich als Vernarbungen der Portalfelder diagnostiziert worden. Dieser Patient überlebte sechs Monaten.

Die Analyse des Überlebenszeitraumes unserer fünf mit Fernmetastasen operierten Patienten ergab, dass die Resektion der Metastasen ein längeres Überleben zur Folge hatte als eine Operation ohne Metastasenresektion.

Eine Review von Michalski et al. (2008) analysierte Studien, die Pankreasresektionen in Verbindung mit Resektionen von Lebermetastasen beschrieben. Die Autoren kamen zu der Empfehlung, dass die Resektabilitätskriterien für den Tumor auch auf Metastasen ausgeweitet werden sollten, da die chirurgische Intervention sowohl die beste Palliativtherapie als auch die einzige, wenn auch kleine, Aussicht auf Heilung beim fortgeschrittenen Adenokarzinom bietet. In dieser Auffassung bestätigt sehen sich die Autoren durch die bisherigen Ergebnisse der aktuellen palliativen Standardtherapie mit Gemcitabine, die lediglich eine Ansprechrate von 5-10% zeigt und bestenfalls zu einer Verlängerung des Überlebens um 1-3 Monate führt.

In einer retrospektiven Studie beschrieben Shrikhande et al. (2007), dass Patienten mit Metastasenresektion der Leber bei einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom sogar signifikant länger lebten als Patienten, bei denen eine explorative Laparotomie ohne Metastasenresektion durchgeführt wurden. Patienten mit Metastasenresektion hatten ein medianes Überleben von 11,4 Monaten, Patienten ohne Metastasenresektion von 5,9 Monaten. Es ergab sich kein Unterschied, ob die Metastasen R0 oder R1 reseziert wurden.

Sofern Patienten mit einem metastasierten Adenokarzinom nicht operiert wurden, beträgt nach Vincent et al. (2011) die durchschnittliche Überlebenszeit 4-6 Monate. Ein medianes Überleben von nur 83 Tage ermittelten DeWitt et al. (2010) in einer retrospektiven Studie bei Patienten mit Lebermetastasen, die mittels endoskopisch geführter Feinnadelbiopsie diagnostiziert wurden.

In unserer Studie erreichten Patienten ohne histopathologisch nachgewiesene Fernmetastasen ein medianes Überleben von 14,0 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 10,7 Monate – 17,3 Monate). Dabei besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den medianen Überlebenszeiten von Patienten mit und ohne Fernmetastasierung. Bei Auswertung der Kaplan-Meier-Kurven konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Der kürzeste Überlebenszeitraum ließ sich hier bei radiologisch „richtig positiv“ beurteilter Fernmetastasierung nachweisen, das längste Überleben erreichten Patienten mit „falsch positiv“ diagnostizierter Fernmetastasierung.

Die von uns ermittelten Überlebenszeiten sind mit den Überlebenszeiten anderer Studien vergleichbar. Han et al. (2006) zufolge, hatten Patienten ohne Fernmetastasen, die kurativ operiert wurden, ein postoperatives medianes Überleben von 14,8 Monaten. In einer weiteren Studie von Jarufe et al. (2004), die das Langzeit-Überleben nach Resektion eines Pankreaskopftumors untersuchte, ergab sich ein medianes Überleben von 13,4 Monaten. Von einem mehr als doppelt so langen Überleben nach Resektion eines duktales Adenokarzinoms ohne Fernmetastasen berichten Shimada et al. (2006). Sie ermittelten ein medianes Überleben von 31 Monaten bei Patienten  $\leq 63$  Jahre und einem Tumordiameter  $\leq 40$ mm.

Autor	Jahr	Medianes Überleben in Monaten				Kommentar
		M1/ KI + keine Op	M1 + Op	M1 + M1- Resektion	M0 + Op	
Eigene Untersuchung	2014	--	7,0	--	14,0	p < 0,05
DeWitt et al.	2010	83 Tage	--	--	--	Diagnose durch Feinnadelbiopsie der Leber
Han et al.	2006	7,0	--	--	14,8	p < 0,001
Jarufe et al.	2004	--	--	--	13,4	Pat. mit Pankreaskopftumor
Shimada et al.	2006	--	--	--	31,0	nur Pat. < 63 Jahre + Tumor < 40mm
Shrikhande et al.	2007	5,9	--	11,4	--	11 Pat. + Lebermet. + Resektion, 118 Pat. + Lebermet. + Exploration
Vincent et al.	2011	4,0 - 6,0	--	--	--	

**Tab. 42:** Studien mit Untersuchung des Überlebenszeitraums bei duktalem Adenokarzinomen und M1-Situation

Martin, Robert C. G. et al. (2011) berichteten, dass bei *neuroendokrinen Tumoren* des Pankreas Fernmetastasen mit einer signifikanten Verschlechterung der Überlebensprognose einhergehen. In unserer Studie zeigte sich für Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor ein medianes Überleben von 79,0 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 52,5 Monate – 105,5 Monate). Patienten mit Fernmetastasen hatten ein medianes Überleben von 63,0 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 38,5 Monate – 87,5 Monate). Für Patienten ohne Metastasen konnte das mediane Überleben nicht berechnet werden, im Mittel lebten diese Patienten 69,6 Monate (95%-Konfidenzintervall: 57,3 Monate – 82,0 Monate). Patienten mit Metastasen lebten dagegen im Mittel nur 61,4 Monate (95%-Konfidenzintervall: 46,6 Monate – 76,1 Monate). Ein signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden. Die Auswertung der Kaplan-Meier Kurven ergab entsprechende Ergebnisse, das längste Überleben bei „richtig negativ“ diagnostizierter Fernmetastasierung, das kürzeste Überleben bei Patienten mit „falsch negativ“ bewerteter Fernmetastasierung. Ein signifikanter Unterschied konnte aber nicht festgestellt werden.

Fendrich et al. (2007) berichteten, dass bei 30% aller Patienten mit einem Gastrinom oder einem nicht funktionellen neuroendokrinen Pankreastumor bei Diagnosestellung bereits Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen vorliegen. Da Chemo- und Radiotherapie keine bedeutsamen therapeutischen Effekte haben, besteht die einzige Chance auf Heilung in der chirurgischen Entfernung des Tumors und seiner Metastasen. Dies gilt sowohl für Insulinome und Gastrinome als auch für nicht funktionelle neuroendokrine Tumore. Obwohl maligne neuroendokrine Tumore ein deutlich langsames und weniger aggressives Verhalten als exokrine Pankreastumore zeigen, führt auch hier die Progression nicht resezierter Tumore sowie die Entwicklung von Lebermetastasen zum Tod. Allerdings liegt das 15-Jahres-Überleben beim sporadischen Gastrinomen mit Metastasierung der Leber bei 68%. Bei nicht funktionellen Tumoren sind bei hepatischer Resektion von Lebermetastasen 5-Jahres- Überlebensraten bis 86% und 10-Jahres-Überlebensraten bis 79% beschrieben worden (Lee et al. 2012). Auch unsere Studie zeigt, dass trotz Vorliegen von Fernmetastasen eines neuroendokrinen Tumors Überlebensraten > 5 Jahre erreicht werden können.

#### **4.2.7. Kaplan-Meier-Kurven und Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus**

Bei Auswertung der Kaplan-Meier-Kurven für die radiologische Beurteilung des Lymphknotenstatus resultierte beim *duktalen* Adenokarzinom das kürzeste Überleben bei „richtig positiver“ Diagnosestellung. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. Patienten mit histopathologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen erreichten ein medianes Überleben von 13,0 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 7,8 Monate – 18,2 Monate). Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung wiesen ebenfalls ein medianes Überleben von 13,0 Monaten auf (95%-Konfidenzintervall: 5,5 – 20,5).

Katuchova et al. (2012) konnten in ihrer Studie zeigen, dass Patienten ohne Lymphknotenbefall ein signifikant längeres Überleben nach Pankreasresektion aufwiesen als Patienten mit Mikrometastasen der Lymphknoten. In einer weiteren Studie von Massucco et al. (2009) hatten Patienten mit einem Adenokarzinom des Corpus oder der Cauda und Lymphknotenmetastasen ein medianes postoperatives Überleben von 11,8 Monaten, wohingegen Patienten mit negativem

Lymphknotenstatus ein medianes Überleben von 15,8 Monaten aufwiesen. Auch Kadera et al. (2014), die Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom untersuchten, identifizierten Lymphknotenmetastasen als signifikanten Prognosefaktor. Diese Ergebnisse bestätigten sich in unserer Studie nicht.

Da es sich bei *neuroendokrinen* Tumoren des Pankreas um eine seltene und heterogene Gruppe von Tumoren handelt, sind prädiktive Faktoren für den Krankheitsverlauf und das Überleben noch weitgehend unbekannt. Studien, die die Bedeutung des Lymphknotenstatus bei neuroendokrinen Tumoren untersuchten, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Eine Studie von Han et al. (2014a) konnte für Patienten mit positivem Lymphknotenstatus ein signifikant kürzeres Überleben als für Patienten ohne Lymphknotenbefall nachweisen. Patienten mit Infiltration der Lymphknoten hatten ein medianes Überleben von 61,6 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 52,7 Monate – 70,6 Monate). Das mediane Überleben für Patienten ohne Lymphknotenmetastasen konnte nicht berechnet werden, da in weniger als 50% der Patienten ein Ereignis (Tod) eingetreten war. Oh et al. (2012) kamen zu einem anderen Ergebnis. In ihrer Studie wurden 37 Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor des Pankreas untersucht. Bei 29 Patienten handelte es sich um einen nicht funktionellen neuroendokrinen Tumor, bei acht Patienten um einen funktionellen Tumor. Die Autoren stellten fest, dass ein Befall der Lymphknoten nicht mit einem signifikant kürzeren Gesamtüberleben einhergeht, jedoch mit einem kürzeren krankheitsfreien Überleben. Krampitz et al. (2012) fanden einen ähnlichen Zusammenhang. Lymphknotenmetastasen führen ihren Untersuchungen zufolge zu keiner signifikanten Verschlechterung des medianen Überlebens, verkürzen allerdings die Zeit bis zum Auftreten von Lebermetastasen. Bei Analyse der in unserer Studie erstellten Kaplan-Meier-Kurven zeigt sich, dass bei „richtig positiver“ radiologischer Diagnose das kürzeste Überleben resultiert. Das längste Überleben ergab sich allerdings bei „falsch negativer“ Diagnose, ohne dass hierbei ein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte. Die Ermittlung der Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom histopathologischen Befund zeigt, dass Patienten mit positivem Lymphknotenstatus ein längeres medianes Überleben aufweisen als Patienten ohne Lymphknotenbefall. Patienten mit Lymphknotenmetastasen hatten ein medianes Überleben von 79,0 Monaten (95%-

Konfidenzintervall: 51,7 Monate – 106,3 Monate). Für Patienten ohne Lymphknotenmetastasen konnte das mediane Überleben nicht ermittelt werden, da in weniger als 50% der Fälle ein Ereignis eingetreten war. Im Mittel überlebten diese Patienten 51,0 Monate (95%-Konfidenzintervall: 43,1 Monate – 59,0 Monate), Patienten mit positivem Lymphknotenstatus im Mittel 67,8 Monate (95%-Konfidenzintervall: 55,4 Monate – 80,1 Monate). Ein signifikanter Unterschied besteht nicht. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass auch mit Lymphknotenmetastasen ein Langzeitüberleben bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren möglich ist.

#### **4.2.8. Kaplan-Meier-Kurven und Überlebenszeiten in Beziehung zur Gefäßbeteiligung**

Eine Infiltration peripankreatischer Gefäße bei *exokrinen* Pankreastumoren ist für die Beurteilung der Resektabilität und für die Planung des operativen Eingriffs von Bedeutung. Außerdem kann die Beteiligung einzelner Gefäße mit einer Verkürzung des Überlebenszeitraumes einhergehen. So beschrieben Partelli et al. (2011), dass Patienten mit Infiltration der A. und V. lienalis durch einen Pankreastumor eine signifikant schlechtere Prognose hatten als Patienten ohne Gefäßbeteiligung. Es wurden 19 Patienten mit einem Corpus- oder Caudatumor und histopathologisch bestätigter Infiltration der A. oder V. lienalis untersucht. Für Patienten mit Beteiligung der A. lienalis errechnete sich ein postoperatives medianes Überleben von 15 Monaten, für Patienten ohne Gefäßinfiltration von 39 Monaten. Eine Beteiligung der V. lienalis führte zu einer Verkürzung des medianen Überlebens von 44 auf 24 Monate. Yekebas et al. (2008) kamen bei ihren Untersuchungen zu anderen Ergebnissen. Hier konnte im Überleben zwischen Patienten mit und ohne Gefäßbeteiligung kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In ihrer prospektiv durchgeführten Studie wurde bei Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom (ohne Fernmetastasen und Peritonealkarzinose sowie ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der Mesenterialwurzel) die beteiligten Gefäße reseziert. Von 100 operierten Patienten konnte in 77 Fällen eine Infiltration histopathologisch bestätigte werden. Patienten, deren Gefäße infiltriert waren und reseziert wurden, hatten ein medianes Überleben von 15 Monaten. Patienten ohne

Beteiligung der Gefäße wiesen ein postoperatives medianes Überleben von 16 Monaten auf.

In unserer Studie zeigt sich bei Auswertung der Kaplan-Meier-Kurven das längste Überleben in Abhängigkeit von der radiologisch beurteilten Gefäßbeteiligung bei „richtig negativer“ Diagnosestellung, das kürzeste Überleben ergab sich bei „falsch positiver“ Diagnose. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht ermittelt werden. Patienten ohne histopathologisch nachgewiesener Beteiligung der Gefäße lebten mit einem medianen Überleben von 13,0 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 9,6 Monate – 16,4 Monate) zwar länger als Patienten mit histopathologisch bestätigter Gefäßbeteiligung, die ein medianes Überleben von 10 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 3 Monate – 17 Monate) aufwiesen, ein signifikanter Unterschied konnte allerdings nicht festgestellt werden.

Die Bedeutung einer Gefäßbeteiligung ist bei *neuroendokrinen* Pankreastumoren nicht vollständig geklärt. Dies liegt sowohl an der Seltenheit dieser Tumorentität (jährliche Inzidenz <1 pro 100000) als auch an der sehr heterogenen Tumorbilologie. Bis heute fehlen prospektive randomisierte Studien (Norton et al. 2003). Norton et al. (2011) berichteten, dass bei fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren in 20% aller Fälle eine Gefäßbeteiligung vorliegt. In einer Studie von Han et al. (2014b) wurden 104 Patienten, die an einem neuroendokrinen Pankreastumor operiert wurden, retrospektiv analysiert. Davon waren 27 Patienten an einem funktionellen Tumor erkrankt, 77 an einem nicht funktionellen. Es zeigte sich, dass Patienten mit Infiltration großer Gefäße ein signifikant kürzeres Überleben aufwiesen als Patienten ohne Gefäßinfiltration. Welche Gefäße im Einzelnen infiltriert waren, wurde in der Studie nicht beschrieben. Patienten mit Gefäßbeteiligung hatten ein medianes Überleben von 139,8 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 59,8 Monate – 219,8 Monate). Für Patienten ohne Gefäßinfiltration konnte das mediane Überleben nicht angegeben werden, da bis zum Beobachtungsende für weniger als die Hälfte der Fälle ein Ereignis eingetreten war.

Ekeblad et al. (2008) stellten in ihrer retrospektiven Studie mit 324 Patienten mit einem neuroendokrinen Pankreastumor einen ähnlichen Zusammenhang fest.

Patienten mit der TNM-Klassifikation III a (Tumor infiltriert angrenzende große Gefäße) hatten zwar ein kürzeres Überleben als Patienten mit einer Erkrankung im Stadium I (Tumor auf das Pankreas begrenzt). Allerdings konnte hier kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Es wurde nicht erwähnt, welche Gefäße im Einzelnen betroffen waren.

In unserer Studie hatten Patienten mit einer Gefäßbeteiligung ein medianes Überleben von 69 Monaten. Das mediane Überleben für Patienten ohne eine Beteiligung der Gefäße konnte nicht errechnet werden, da bei weniger als 50% der Fälle bis zum Beobachtungsende ein Ereignis eingetreten war. Im Mittel überleben diese Patienten 71,4 Monate (95%-Konfidenzintervall: 58,7 Monate – 84,1 Monate). Ein signifikanter Unterschied wurde nicht festgestellt.

### **4.3. Limitationen und Ausblick**

#### **4.3.1. Limitationen**

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Diagnosestudie. Es wurden alle Patienten untersucht, die zwischen Januar 2005 und Januar 2011 in der Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Marburg an einem Pankreastumor operiert wurden. So lagen für alle Patienten auch histopathologische Befunde vor, die die Richtigkeit der radiologischen Bewertung verifizierten. Im Vergleich zu einer Reihe anderer Studien fanden Patienten, die radiologisch nach einer CT- oder MRT- Untersuchung zwar bewertet, aufgrund verschiedener Ursachen (z.B. Komorbiditäten) aber *nicht* operiert wurden, keinen Eingang in die Studie. Dies führt zu einem häufigen Problem diagnostischer Testverfahren, dem sogenannten *partial verification bias*, der die Aussagekraft derartiger Untersuchungen einschränkt. Fälle, in denen der Referenzstandard (in der vorliegenden Studie die histopathologische Untersuchung) nicht erhoben werden kann, werden aus der Studie ausgeschlossen. Hierbei handelt es sich allerdings um ein bei der Bewertung bildgebender Verfahren akzeptiertes Defizit. Eine Überprüfung aller Fälle mittels Referenzstandard (Operation und Histopathologie) ist praktisch und ethisch nicht realisierbar.

Da es sich bei den Patienten um klinische Alltagsfälle handelt, liegen überwiegend nur entweder CT- oder MRT-Bildgebungen vor. Lediglich bei fünf Patienten wurden

beide radiologischen Verfahren angewendet. Ein Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von CT und MRT war daher nicht an den jeweils gleichen Fällen möglich.

Die Erhebung der radiologischen Befunde erfolgte im Zeitraum von Januar 2005 bis Januar 2011 durch verschiedene an der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikum Marburg tätige Radiologen. Bei der radiologischen Diagnosestellung wurde kein standardisiertes Protokoll verwendet. Es ist nicht auszuschließen, dass die unterschiedliche Erfahrung der auswertenden Radiologen einen Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse hat. In 18 Fällen wurden nicht alle vier Resektabilitätskriterien (Fernmetastasierung, Lymphknotenstatus, Gefäßbeteiligung, Resektabilität) beurteilt. Hier erfolgte eine Nachbefundung durch den stellvertretenden Direktor der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikum Marburg, Professor Heverhagen.

#### **4.3.2. Ausblick**

Bei einem *exokrinen* Pankreastumor liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in mehr als 95% der Fälle bereits ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium vor. Trotz aller Fortschritte im Verständnis der Tumorbilogie und den Verbesserungen der Therapiemöglichkeiten, bleibt das zu 75-80% der Fälle irresektable Pankreaskarzinom eine Erkrankung mit infauster Prognose, die nur ein palliatives Therapiekonzept zulässt. In den übrigen 20-25% bildet die chirurgische Resektion die einzige Möglichkeit, eine potentielle Heilung zu erreichen. Wichtigster Prognosefaktor ist dabei die vollständige Tumorentfernung, die nur durch eine frühe Diagnosestellung und ein präzises Tumorstaging erreicht werden kann. Gegenwärtig müssen allerdings noch immer 25% der Operationen abgebrochen werden, da sich eine inoperable Gefäßbeteiligung oder systemische Aussaat des Tumors zeigt. Der radiologischen Diagnostik kommt bei der Verringerung dieser Fälle eine hohe Bedeutung zu. Die technische Weiterentwicklung der bildgebenden Verfahren wird dazu führen, beteiligte Strukturen noch besser zu differenzieren. Dabei könnten standardisierte und reproduzierbare Bewertungsprotokolle helfen, subjektive Einflüsse zu verringern. Ob und in wie weit sich zukünftig die Wertigkeit der einzelnen Resektabilitätskriterien dadurch verändert, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Trotz intensiver Forschung und neuer therapeutischer Optionen (z.B. Paclitaxel plus Gemcitabine (Taberero et al. 2013)) beim *Adenokarzinom* bleibt der klinische Erfolg hinter den Erwartungen zurück. Das postoperative Überleben beträgt im lokal fortgeschrittenen nicht metastasierten Stadium nur 6-10 Monate, nach R1-/R2-Resektion zwischen 8-22 Monaten und nach R0-Resektion zwischen 17-28 Monaten. Das 5-Jahres-Überleben liegt für alle Pankreaskarzinome < 5%. Eine aktuelle Studie von Malvezzi et al. (2014) zeigt, dass das exokrine Pankreaskarzinom die einzige Tumorart ist, deren Mortalität in Europa auch altersbereinigt in beiden Geschlechtern zunimmt. So stieg die altersstandardisierte Mortalitätsrate seit dem Jahr 2000 bei Männern von 7,6 auf 8,0 pro 100.000 Personen und bei Frauen von 5,0 auf 5,6. Diese unbefriedigende Situation erfordert weitere Anstrengungen zur früheren Detektion und zur Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze.

*Neuroendokrine Tumore* sind sehr seltene Erkrankungen. Seit einigen Jahren ist eine stetige Inzidenzzunahme festzustellen, die diese Tumorentität verstärkt zum Gegenstand aktueller Forschung werden lässt. So zeigt eine Studie von Frilling et al. (2010), dass die <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT gegenüber den beiden bildgebenden Verfahren der Wahl, MRT und CT, eine signifikant höhere Detektionsrate von neuroendokrinen Tumoren aufweist. Inwieweit diese Untersuchungsmethode das Potential hat, die Therapieplanung zu optimieren und die Resultate chirurgischer Resektionen zu verbessern, bleibt weiteren Studien vorbehalten.

## 5. Zusammenfassung

Jährlich werden in Deutschland bei mehr als 470 000 Menschen onkologische Erkrankungen diagnostiziert. Etwa 2,5% der Tumorerkrankungen haben ihren Ursprung in den Drüsenzellen der Bauchspeicheldrüse, mit etwa 95% ist hier das *Adenokarzinom* die dominierende Entität. Durch seine sehr hohe Letalität belegt das Pankreaskarzinom den vierten Platz in der Krebstodesursachenstatistik. Ein geeignetes Screening der asymptomatischen Bevölkerung ist bisher nicht bekannt. Bei dem bereits klinisch manifesten Tumor ist die radiologische Bildgebung wichtig, um ein präzises Staging zur Beurteilung der Operabilität zu ermitteln. *Neuroendokrine Tumore* des Pankreas stellen mit einer Inzidenz von 0,01 bis 0,04 Promille eine sehr seltene Tumorart dar. Die bildgebende Diagnostik hat hier die Aufgabe, *funktionelle* endokrine Tumore aufgrund ihrer sehr geringen Größe zu lokalisieren und *nicht funktionelle* Tumore durch das verdrängende Wachstum in ihrer Ausdehnung zu beschreiben.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wird die diagnostische Wertigkeit von MRT- und CT- Untersuchungen durch den Vergleich mit Ergebnissen des postoperativen histopathologischen Befundes untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden 105 Patienten, die von 2005 bis 2011 in der Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Marburg an einem Pankreastumor operiert wurden. Anhand der präoperativen radiologischen Beurteilung von Fernmetastasen, Lymphknoten und Gefäßbeteiligungen sowie der Einschätzung der Resektabilität, wurde die diagnostische Wertigkeit beider bildgebender Verfahren überprüft. Die Studie zeigt, dass bei Evaluation der Resektabilität von Adenokarzinomen CT und MRT nahezu gleichwertig sind. Bei neuroendokrinen Tumoren können sowohl CT als auch MRT mit hoher Sensitivität zur Beurteilung der Resektabilität herangezogen werden. Bei der Detektion von Fernmetastasen findet sich bei Adenokarzinomen eine höhere Wertigkeit des MRT, wohingegen bei neuroendokrinen Tumoren beide bildgebenden Verfahren eine „hohe diagnostische Evidenz“ aufweisen. Die Evaluation des Lymphknotenstatus ergibt bei beiden Tumorentitäten für CT und MRT die niedrigsten Sensitivitäten unserer Studie im Vergleich zu den übrigen bewerteten Kriterien. Bei Beurteilung der Gefäßinfiltration erreicht bei Adenokarzinomen die CT eine „überzeugende

diagnostische Evidenz“ gegenüber einer „schwachen diagnostischen Evidenz“ der MRT. Bei neuroendokrinen Tumoren eignen sich CT und MRT gleichermaßen in der präoperativen Beurteilung einer peripankreatischen Gefäßbeteiligung, wobei das MRT etwas höhere Sensitivitäts- und Spezifitätswerte aufweist.

Durch die Auswertung von Fragebögen konnte bei 79% aller Patienten der Überlebenszeitraum nach Erstdiagnose ermittelt werden. So war es möglich, das postoperative Überleben auch in Bezug auf die vier radiologischen Diagnosekriterien zu untersuchen. Dabei zeigt sich, dass eine R0-Resektion bei beiden Tumorentitäten mit einem signifikant längeren Überleben einhergeht als eine R1-/R2-Resektion. Patienten mit Fernmetastasen weisen bei einem Adenokarzinom ein signifikant kürzeres Überleben auf als Patienten ohne Fernmetastasen. Darüber hinaus ergibt sich, dass eine Operation mit Metastasenresektion ein längeres Überleben zur Folge hat, als eine Operation ohne Entfernung der Metastasen. Bei neuroendokrinen Tumoren können trotz Fernmetastasen Überlebensraten > 5 Jahre erreicht werden. Beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen bei Adenokarzinomen ergibt sich in unserer Studie keine Verkürzung des Überlebenszeitraumes. Bei neuroendokrinen Tumoren kann auch mit Lymphknotenmetastasen ein Langzeitüberleben nachgewiesen werden. Eine histopathologisch nachgewiesene Beteiligung der Gefäße führt beim Adenokarzinom zwar zu einer kürzeren Überlebenszeit als eine fehlende Gefäßbeteiligung, ein signifikanter Unterschied kann allerdings nicht festgestellt werden. Bei neuroendokrinen Tumoren ist kein Einfluss einer Gefäßinfiltration auf das postoperative Überleben festzustellen.

Trotz intensiver Forschung und neuer therapeutischer Optionen bleibt der klinische Erfolg beim Adenokarzinom hinter den Erwartungen zurück. Gegenwärtig müssen noch immer 25% der Operationen abgebrochen werden, da sich eine inoperable Gefäßbeteiligung oder systemische Aussaat des Tumors zeigt. Der radiologischen Diagnostik kommt bei der Verringerung dieser Fälle eine hohe Bedeutung zu. Die technische Weiterentwicklung der bildgebenden Verfahren wird dazu führen, beteiligte Strukturen noch besser zu differenzieren. Ob und in wie weit sich zukünftig die Wertigkeit der einzelnen Resektabilitätskriterien dadurch verändert, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

## 6. Summary

Every year in Germany there are more than 450 000 people who are diagnosed with oncological diseases. Approximately 2,5% of all tumors have their origin in the adenozytes of the pancreas. The *adenocarcinoma* is the leading entity with about 95%. Due to its high mortality rate the adenocarcinoma of the exocrine pancreas stands at fourth position of cancer related deaths. Proper screening methods for the asymptomatic population are not available yet. Radiological resectability assessment is of great importance because many obviously unresectable cases can be identified preoperatively. *Neuroendocrine* tumors of the pancreas are very rare with a incidence of 0,01 to 0,04 per mill. The purpose for imaging procedures is to localize *functional* endocrine tumors because of their small size and to characterize *non functional* tumors due to their expanding growth.

This study retrospectively evaluates the diagnostic validity of magnetic resonance imaging and computed tomography by comparing them with the results of the histopathological examination. 105 patients who were operated between 2005 and 2011 at the Department of Visceral, Thoracic and Vascular Surgery at the University Hospital Marburg, had been included in this study. On the basis of the preoperatively radiological evaluation regarding the following four criteria such as *distant metastasis, lymphnodes, vascular involvement and resectability assessment*, we reviewed the diagnostic validity of both imaging procedures.

The study shows comparable results for MRI and CT in evaluating the resectability of adenocarcinoma of the pancreas. In neuroendocrine tumors both MRI and CT are able to evaluate resectability with high sensitivity. In identifying distant metastases in adenocarcinoma, MRI achieves higher diagnostic validity. Whereas in neuroendocrine tumors both imaging procedures show “moderate but usually important” diagnostic evidence concerning distant metastases. The preoperative lymph node staging shows the lowest sensitivities for both MRI and CT compared with the remaining criteria. For the evaluation of vascular involvement in adenocarcinoma CT shows “large, often conclusive” evidence compared to “small, sometimes important” evidence of the MRI. In neuroendocrine tumors both MRI and CT are capable to preoperatively evaluate peripancreatic vascular involvement, although MRI achieves slightly higher sensitivity and specificity.

Based on the evaluation of the questionnaire results we could determine the survival times after initial diagnosis of 79% of all patients. Therefore it was possible to analyze postoperative survival in relation to the four radiological diagnostic criteria. It became evident that for both types of tumor R0-resection correlated with significant longer survival than R1-/R2- resection. Patients with distant metastases in adenocarcinoma had a significantly worse prognosis than those without distant metastasis. Furthermore, resection of distant metastases in adenocarcinoma goes along with longer survival than operations without metastasis resection. Despite the presence of distant metastases survival rates > 5 years in neuroendocrine tumors are possible. Lymph node metastases have no significant impact on the survival rate of patients with adenocarcinoma of the pancreas. Although lymph node metastases are present long term survival in neuroendocrine tumors can be achieved. Vascular involvement shortens the survival of patients with adenocarcinoma but there was no significant difference. In neuroendocrine tumors vascular involvement had no influence on postoperative survival.

Despite intensive research and new therapeutic approaches the clinical success lags behind the stated expectations concerning adenocarcinoma of the pancreas. At present 25% of operations performed had to be terminated because of inoperable vascular involvement or metastatic disease. Precise radiological diagnostic is a subject of major importance. The technical progress of imaging procedures will lead to a better differentiation between involved structures. Further studies will have to decide if or to which extent signs of unresectability will change.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Guidelines for Assessing and Managing the Perioperative Risk from Coronary Artery Disease Associated with Major Noncardiac Surgery (1997). In: *Ann Intern Med* 127 (4), S. 309.
2. Adamek, H. E.; Albert, J.; Breer, H.; Weitz, M.; Schilling, D.; Riemann, J. F. (2000): Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. In: *Lancet* 356 (9225), S. 190–193. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02479-X.
3. Arslan, A.; Buanes, T.; Geitung, J. T. (2001): Pancreatic carcinoma: MR, MR angiography and dynamic helical CT in the evaluation of vascular invasion. In: *Eur J Radiol* 38 (2), S. 151–159.
4. Berrington de Gonzalez, Amy; Hartge, Patricia; Cerhan, James R.; Flint, Alan J.; Hannan, Lindsay; MacInnis, Robert J. et al. (2010): Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. In: *N. Engl. J. Med.* 363 (23), S. 2211–2219. DOI: 10.1056/NEJMoa1000367.
5. Bilimoria, Karl Y.; Bentrem, David J.; Ko, Clifford Y.; Ritchey, Jamie; Stewart, Andrew K.; Winchester, David P.; Talamonti, Mark S. (2007): Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. In: *Cancer* 110 (4), S. 738–744. DOI: 10.1002/cncr.22852.
6. Bilimoria, Karl Y.; Talamonti, Mark S.; Tomlinson, James S.; Stewart, Andrew K.; Winchester, David P.; Ko, Clifford Y.; Bentrem, David J. (2008): Prognostic score predicting survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumors: analysis of 3851 patients. In: *Ann. Surg.* 247 (3), S. 490–500. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815b9cae.
7. Birkmeyer, John D.; Siewers, Andrea E.; Finlayson, Emily V A; Stukel, Therese A.; Lucas, F. Lee; Batista, Ida et al. (2002): Hospital volume and surgical mortality in the United States. In: *N. Engl. J. Med.* 346 (15), S. 1128–1137. DOI: 10.1056/NEJMsa012337.

8. Birkmeyer, John D.; Stukel, Therese A.; Siewers, Andrea E.; Goodney, Philip P.; Wennberg, David E.; Lucas, F. Lee (2003): Surgeon volume and operative mortality in the United States. In: *N. Engl. J. Med.* 349 (22), S. 2117–2127. DOI: 10.1056/NEJMsa035205.
9. Brambs, H.-J.; Juchems, M. (2006): Radiologische Diagnostik des Pankreaskarzinoms. In: *Radiologie up2date* 6 (2), S. 101–120. DOI: 10.1055/s-2006-925412.
10. Buetow, P. C.; Miller, D. L.; Parrino, T. V.; Buck, J. L. (1997): Islet cell tumors of the pancreas: clinical, radiologic, and pathologic correlation in diagnosis and localization. In: *Radiographics* 17 (2), S. 453-72; quiz 472A-472B. DOI: 10.1148/radiographics.17.2.9084084.
11. Burris, H. A.; Moore, M. J.; Andersen, J.; Green, M. R.; Rothenberg, M. L.; Modiano, M. R. et al. (1997): Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. In: *J Clin Oncol* 15 (6), S. 2403–2413.
12. Chamberlain, R. S.; Canes, D.; Brown, K. T.; Saltz, L.; Jarnagin, W.; Fong, Y.; Blumgart, L. H. (2000): Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? In: *J. Am. Coll. Surg.* 190 (4), S. 432–445.
13. Chang, David K.; Johns, Amber L.; Merrett, Neil D.; Gill, Anthony J.; Colvin, Emily K.; Scarlett, Christopher J. et al. (2009): Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. In: *J. Clin. Oncol.* 27 (17), S. 2855–2862. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5104.
14. Danet, Ioana-Maria; Semelka, Richard C.; Nagase, Larissa L.; Woosely, John T.; Leonardou, Polytimi; Armao, Diane (2003): Liver metastases from pancreatic adenocarcinoma: MR imaging characteristics. In: *J Magn Reson Imaging* 18 (2), S. 181–188. DOI: 10.1002/jmri.10337.
15. Denecke, T.; Grieser, C.; Neuhaus, P.; Bahra, M. (2013): Radiologic Resectability Assessment in Pancreatic Cancer. In: *Fortschr Röntgenstr* 186 (01), S. 23–29. DOI: 10.1055/s-0033-1350190.

16. DeWitt, John (2004): Comparison of Endoscopic Ultrasonography and Multidetector Computed Tomography for Detecting and Staging Pancreatic Cancer. In: *Ann Intern Med* 141 (10), S. 753. DOI: 10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00006.
17. DeWitt, John; Yu, Menggang; Al-Haddad, Mohamad A.; Sherman, Stuart; McHenry, Lee; Leblanc, Julia K. (2010): Survival in patients with pancreatic cancer after the diagnosis of malignant ascites or liver metastases by EUS-FNA. In: *Gastrointest Endosc* 71 (2), S. 260–265. DOI: 10.1016/j.gie.2009.08.025.
18. Distler, Marius; Ruckert, Felix; Hunger, Maximilian; Kersting, Stephan; Pilarsky, Christian; Saeger, Hans-Detlev; Grutzmann, Robert (2013): Evaluation of survival in patients after pancreatic head resection for ductal adenocarcinoma. In: *BMC Surg* 13, S. 12. DOI: 10.1186/1471-2482-13-12.
19. Doi, Ryuichiro; Imamura, Masayuki; Hosotani, Ryo; Imaizumi, Toshihide; Hatori, Takashi; Takasaki, Ken et al. (2008): Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. In: *Surg. Today* 38 (11), S. 1021–1028. DOI: 10.1007/s00595-007-3745-8.
20. Doi, Ryuichiro; Kami, Kazuhiro; Ito, Daisuke; Fujimoto, Koji; Kawaguchi, Yoshiya; Wada, Michihiko et al. (2007): Prognostic implication of para-aortic lymph node metastasis in resectable pancreatic cancer. In: *World J Surg* 31 (1), S. 147–154. DOI: 10.1007/s00268-005-0730-5.
21. Dromain, Clarisse; Baere, Thierry de; Lumbroso, Jean; Caillet, Hubert; Laplanche, Agnes; Boige, Valerie et al. (2005): Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. In: *J Clin Oncol* 23 (1), S. 70–78. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.013.
22. Eehalt, F.; Saeger, H. D.; Schmidt, C. M.; Grutzmann, R. (2009): Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. In: *The Oncologist* 14 (5), S. 456–467. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0259.

23. Ekeblad, Sara; Skogseid, Britt; Dunder, Kristina; Oberg, Kjell; Eriksson, Barbro (2008): Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. In: *Clin. Cancer Res.* 14 (23), S. 7798–7803. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0734.
24. Fatima, Javairiah; Schnelldorfer, Thomas; Barton, Joshua; Wood, Christina M.; Wiste, Heather J.; Smyrk, Thomas C. et al. (2010): Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: implications of positive margin on survival. In: *Arch Surg* 145 (2), S. 167–172. DOI: 10.1001/archsurg.2009.282.
25. Fendrich, V.; Bartsch, D. K. (2010): Diagnostik und operative Therapie des Gastrinoms, Vipoms, Glukagonoms, Somatostatinoms und nichtfunktioneller endokriner Pankreastumoren. In: *Zentralbl Chir* 135 (3), S. 210–217. DOI: 10.1055/s-0030-1247352.
26. Fendrich, V.; Bartsch, D. K.; Langer, P.; Zielke, A.; Rothmund, M. (2004): Diagnostik und operative Therapie beim Insulinom--Erfahrungen bei 40 Patienten. In: *Dtsch. Med. Wochenschr.* 129 (17), S. 941–946. DOI: 10.1055/s-2004-823060.
27. Fendrich, V.; Habbe, N.; Celik, I.; Langer, P.; Zielke, A.; Bartsch, D. K.; Rothmund, M. (2007): Operative Therapie und Langzeitüberleben bei neuroendokrinen Pankreastumoren--Erfahrungen bei 144 Patienten. In: *Dtsch. Med. Wochenschr.* 132 (5), S. 195–200. DOI: 10.1055/s-2007-959309.
28. Fendrich, Volker; Bartsch, Detlef K. (2011): Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. In: *Langenbecks Arch Surg* 396 (3), S. 299–311. DOI: 10.1007/s00423-011-0741-7.
29. Fendrich, Volker; Langer, Peter; Bartsch, Detlef K. (2014): Familial pancreatic cancer-status quo. In: *Int J Colorectal Dis* 29 (2), S. 139–145. DOI: 10.1007/s00384-013-1760-3.
30. Fendrich, Volker; Langer, Peter; Celik, Ilhan; Bartsch, Detlef K.; Zielke, Andreas; Ramaswamy, Anette; Rothmund, Matthias (2006): An aggressive surgical approach leads to long-term survival in patients with pancreatic

- endocrine tumors. In: *Ann. Surg.* 244 (6), S. 845-51; discussion 852-3. DOI: 10.1097/01.sla.0000246951.21252.60.
31. Fesinmeyer, Megan Dann; Austin, Melissa A.; Li, Christopher I.; De Roos, Anneclaire J; Bowen, Deborah J. (2005): Differences in survival by histologic type of pancreatic cancer. In: *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 14 (7), S. 1766–1773. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0120.
32. Fischer, L.; Kleeff, J.; Esposito, I.; Hinz, U.; Zimmermann, A.; Friess, H.; Büchler, M. W. (2008): Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. In: *Br J Surg* 95 (5), S. 627–635. DOI: 10.1002/bjs.6051.
33. Fong, Y.; Blumgart, L. H.; Fortner, J. G.; Brennan, M. F. (1995): Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. In: *Ann. Surg.* 222 (4), S. 426-34; discussion 434-7.
34. Foti, Giovanni; Boninsegna, Letizia; Falconi, Massimo; Mucelli, Roberto Pozzi (2013): Preoperative assessment of nonfunctioning pancreatic endocrine tumours: role of MDCT and MRI. In: *Radiol Med* 118 (7), S. 1082–1101. DOI: 10.1007/s11547-013-0956-5.
35. Fraenkel, M.; Kim, M. K.; Faggiano, A.; Valk, G. D. (2012): Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. In: *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 26 (6), S. 691–703. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.01.006.
36. Frilling, Andrea; Sotiropoulos, Georgios C.; Radtke, Arnold; Malago, Massimo; Bockisch, Andreas; Kuehl, Hilmar et al. (2010): The impact of 68Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. In: *Ann. Surg.* 252 (5), S. 850–856. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181fd37e8.
37. Fusari, M.; Maurea, S.; Imbriaco, M.; Mollica, C.; Avitabile, G.; Soscia, F. et al. (2010): Comparison between multislice CT and MR imaging in the diagnostic evaluation of patients with pancreatic masses. In: *Radiol Med* 115 (3), S. 453–466. DOI: 10.1007/s11547-010-0490-7.

38. Gebhardt, C.; Meyer, W.; Jurowich, C. (2000): Ist die Resektion des linksseitigen duktaalen Pankreaskarzinoms sinnvoll? In: *Zentralbl Chir* 125 (12), S. 966–969. DOI: 10.1055/s-2000-10070.
39. Giandomenico, Valeria; Modlin, Irvin M.; Pontén, Fredrik; Nilsson, Mats; Landegren, Ulf; Bergqvist, Jonas et al. (2013): Improving the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors: Utilizing New Advances in Biomarker and Molecular Imaging Science. In: *Neuroendocrinology* 98 (1), S. 16–30. DOI: 10.1159/000348832.
40. Gibril, F.; Reynolds, J. C.; Doppman, J. L.; Chen, C. C.; Venzon, D. J.; Termanini, B. et al. (1996): Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. In: *Ann Intern Med* 125 (1), S. 26–34.
41. Goldstein, A. M.; Struwing, J. P.; Fraser, M. C.; Smith, M. W.; Tucker, M. A. (2004): Prospective risk of cancer in CDKN2A germline mutation carriers. In: *J. Med. Genet.* 41 (6), S. 421–424.
42. Halfdanarson, Thorvardur R.; Rubin, Joseph; Farnell, Michael B.; Grant, Clive S.; Petersen, Gloria M. (2008): Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. In: *Endocr. Relat. Cancer* 15 (2), S. 409–427. DOI: 10.1677/ERC-07-0221.
43. Han, Sung-Sik; Jang, Jin-Young; Kim, Sun-Whe; Kim, Woo-Ho; Lee, Kuhn Uk; Park, Yong-Hyun (2006): Analysis of long-term survivors after surgical resection for pancreatic cancer. In: *Pancreas* 32 (3), S. 271–275. DOI: 10.1097/01.mpa.0000202953.87740.93.
44. Han, Xu; Xu, Xuefeng; Jin, Dayong; Wang, Dansong; Ji, Yuan; Lou, Wenhui (2014a): Clinicopathological characteristics and prognosis-related factors of resectable pancreatic neuroendocrine tumors: a retrospective study of 104 cases in a single chinese center. In: *Pancreas* 43 (4), S. 526–531. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000065.
45. Han, Xu; Xu, Xuefeng; Jin, Dayong; Wang, Dansong; Ji, Yuan; Lou, Wenhui (2014b): Clinicopathological Characteristics and Prognosis-Related Factors

- of Resectable Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Retrospective Study of 104 Cases in a Single Chinese Center. In: *Pancreas*. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000065.
46. Hashim, Yassar M.; Trinkaus, Kathryn M.; Linehan, David C.; Strasberg, Steven S.; Fields, Ryan C.; Cao, Dengfeng; Hawkins, William G. (2014): Regional lymphadenectomy is indicated in the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). In: *Ann. Surg.* 259 (2), S. 197–203. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000348.
47. Helmreich, F.; Schniewind, B.; Biederer, J.; Heller, M.; Reuter, M. (2004): Wertigkeit der Magnetresonanzangiographie zur präoperativen Beurteilung des peripankreatischen Gefäßstatus bei Pankreaskarzinomen. In: *Rofo* 176 (2), S. 239–245. DOI: 10.1055/s-2004-817634.
48. Holalkere, Nagaraj-Setty; Sahani, Dushyant V.; Blake, Michael A.; Halpern, Elkan F.; Hahn, Peter F.; Mueller, Peter R. (2006): Characterization of small liver lesions: Added role of MR after MDCT. In: *J Comput Assist Tomogr* 30 (4), S. 591–596.
49. Holzapfel, K.; Gärtner, F.; Eiber, M.; Rummeny, E. (2014): Multimodale Bildgebung neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltrakts. In: *Radiologie up2date* 14 (01), S. 35–48. DOI: 10.1055/s-0033-1359271.
50. Holzapfel, Konstantin; Reiser-Erkan, Carolin; Fingerle, Alexander A.; Erkan, Merd; Eiber, Matthias J.; Rummeny, Ernst J. et al. (2011): Comparison of diffusion-weighted MR imaging and multidetector-row CT in the detection of liver metastases in patients operated for pancreatic cancer. In: *Abdom Imaging* 36 (2), S. 179–184. DOI: 10.1007/s00261-010-9633-5.
51. Homma, T.; Tsuchiya, R. (1991): The study of the mass screening of persons without symptoms and of the screening of outpatients with gastrointestinal complaints or icterus for pancreatic cancer in Japan, using CA19-9 and elastase-1 or ultrasonography. In: *Int. J. Pancreatol.* 9, S. 119–124.
52. Horner, M. J. et al. (2009): SEER Cancer Statistics Review 1975-2006. National Cancer Institute. Online verfügbar unter

[http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2006/](http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2006/), zuletzt geprüft am 06.03.2014.

53. Hruban, R. H.; Goggins, M.; Parsons, J.; Kern, S. E. (2000): Progression model for pancreatic cancer. In: *Clin. Cancer Res.* 6 (8), S. 2969–2972.
54. Hunt, Gordon C.; Faigel, Douglas O. (2002): Assessment of EUS for diagnosing, staging, and determining resectability of pancreatic cancer: a review. In: *Gastrointest. Endosc.* 55 (2), S. 232–237. DOI: 10.1067/mge.2002.121342.
55. Hüser, N.; Assfalg, V.; Michalski, C. W.; Gillen, S.; Kleeff, J.; Friess, H. (2010): Das inoperable Pankreaskarzinom--palliative interventionelle und chirurgische Therapie. In: *Zentralbl Chir* 135 (6), S. 502–507. DOI: 10.1055/s-0030-1262549.
56. Imai, Hisashi; Doi, Ryuichiro; Kanazawa, Hiroyuki; Kamo, Naoko; Koizumi, Masayuki; Masui, Toshihiko et al. (2010): Preoperative assessment of para-aortic lymph node metastasis in patients with pancreatic cancer. In: *Int. J. Clin. Oncol.* 15 (3), S. 294–300. DOI: 10.1007/s10147-010-0066-5.
57. Iodice, Simona; Gandini, Sara; Maisonneuve, Patrick; Lowenfels, Albert B. (2008): Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. In: *Langenbecks Arch Surg* 393 (4), S. 535–545. DOI: 10.1007/s00423-007-0266-2.
58. Ito, Tetsuhide; Igarashi, Hisato; Jensen, Robert T. (2012): Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. In: *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 26 (6), S. 737–753. DOI: 10.1016/j.bpg.2012.12.003.
59. Jacobs, Eric J.; Chanock, Stephen J.; Fuchs, Charles S.; Lacroix, Andrea; McWilliams, Robert R.; Stepłowski, Emily et al. (2010): Family history of cancer and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). In: *Int. J. Cancer* 127 (6), S. 1421–1428. DOI: 10.1002/ijc.25148.

60. Jaeschke, Roman (1994): Users' Guides to the Medical Literature. In: *JAMA* 271 (5), S. 389. DOI: 10.1001/jama.1994.03510290071040.
61. Jansen, Rick J.; Robinson, Dennis P.; Stolzenberg-Solomon, Rachael Z.; Bamlet, William R.; Andrade, Mariza de; Oberg, Ann L. et al. (2011): Fruit and vegetable consumption is inversely associated with having pancreatic cancer. In: *Cancer Causes Control* 22 (12), S. 1613–1625. DOI: 10.1007/s10552-011-9838-0.
62. Jarufe, N. P.; Coldham, C.; Mayer, A. D.; Mirza, D. F.; Buckels, J A C; Bramhall, S. R. (2004): Favourable prognostic factors in a large UK experience of adenocarcinoma of the head of the pancreas and periampullary region. In: *Dig Surg* 21 (3), S. 202–209. DOI: 10.1159/000079346.
63. Jarufe, N. P.; Coldham, C.; Orug, T.; Mayer, A. D.; Mirza, D. F.; Buckels, J A C; Bramhall, S. R. (2005): Neuroendocrine tumours of the pancreas: predictors of survival after surgical treatment. In: *Dig Surg* 22 (3), S. 157–162. DOI: 10.1159/000087148.
64. Jensen, Robert T.; Berna, Marc J.; Bingham, David B.; Norton, Jeffrey A. (2008): Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. In: *Cancer* 113 (7 Suppl), S. 1807–1843. DOI: 10.1002/cncr.23648.
65. Jensen, Robert T.; Cadiot, Guillaume; Brandi, Maria L.; de Herder, Wouter W; Kaltsas, Gregory; Komminoth, Paul et al. (2012): ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. In: *Neuroendocrinology* 95 (2), S. 98–119. DOI: 10.1159/000335591.
66. Kadera, Brian E.; Sunjaya, Dharma B.; Isacoff, William H.; Li, Luyi; Hines, O. Joe; Tomlinson, James S. et al. (2014): Locally advanced pancreatic cancer: association between prolonged preoperative treatment and lymph-node negativity and overall survival. In: *JAMA Surg* 149 (2), S. 145–153. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.2690.

67. Kalsner, M. H.; Barkin, J.; MacIntyre, J. M. (1985): Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. In: *Cancer* 56 (2), S. 397–402.
68. Karlson, B. M.; Ekbom, A.; Lindgren, P. G.; Källskog, V.; Rastad, J. (1999): Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: prospective cohort analysis. In: *Radiology* 213 (1), S. 107–111. DOI: 10.1148/radiology.213.1.r99oc25107.
69. Katuchova, J.; Bober, J.; Katuch, V.; Radonak, J. (2012): Significance of lymph node micrometastasis in pancreatic cancer patients. In: *Eur Surg Res* 48 (1), S. 10–15. DOI: 10.1159/000334171.
70. Katz, Matthew; Hwang, Rosa; Fleming, Jason B.; Evans, Douglas B. (2008): Tumor-node-metastasis staging of pancreatic adenocarcinoma. In: *CA Cancer J Clin* 58 (2), S. 111–125. DOI: 10.3322/CA.2007.0012.
71. Kauhanen, Saira P.; Komar, Gaber; Seppänen, Marko P.; Dean, Kirsti I.; Minn, Heikki R.; Kajander, Sami A. et al. (2009): A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. In: *Ann. Surg.* 250 (6), S. 957–963. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b2fafa.
72. Kawarada, Y.; Yokoi, H.; Isaji, S.; Naganuma, T.; Tabata, M.; Machishi, H. et al. (1999): Modified standard pancreaticoduodenectomy for the treatment of pancreatic head cancer. In: *Digestion* 60 Suppl 1, S. 120–125.
73. Kazanjian, Kevork K.; Reber, Howard A.; Hines, Oscar J. (2006): Resection of pancreatic neuroendocrine tumors: results of 70 cases. In: *Arch Surg* 141 (8), S. 765-9; discussion 769-70. DOI: 10.1001/archsurg.141.8.765.
74. Kim, Young-Chul; Park, Mi-Suk; Cha, Seung-Whan; Chung, Yong-Eun; Lim, Joon-Suk; Kim, Kyung-Sik et al. (2008): Comparison of CT and MRI for presurgical characterization of paraaortic lymph nodes in patients with pancreatico-biliary carcinoma. In: *World J Gastroenterol* 14 (14), S. 2208–2212.

75. Klimstra, David S.; Modlin, Irvin R.; Coppola, Domenico; Lloyd, Ricardo V.; Suster, Saul (2010): The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. In: *Pancreas* 39 (6), S. 707–712. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ec124e.
76. Klöppel, G. (1996): *Histological Typing of Tumours of the Exocrine Pancreas*: Springer Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter <http://books.google.de/books?id=dPgq8DYlp74C>.
77. Klöppel, Günter (2011): Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. In: *Endocr. Relat. Cancer* 18 Suppl 1, S. S1-16. DOI: 10.1530/ERC-11-0013.
78. Klöppel.; PERREN, AUREL; HEITZ, PHILIPP U. (2004): The Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Cell System and Its Tumors: The WHO Classification. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1014 (1), S. 13–27. DOI: 10.1196/annals.1294.002.
79. Krampitz, Geoffrey W.; Norton, Jeffrey A.; Poultsides, George A.; Visser, Brendan C.; Sun, Lixian; Jensen, Robert T. (2012): Lymph nodes and survival in pancreatic neuroendocrine tumors. In: *Arch Surg* 147 (9), S. 820–827. DOI: 10.1001/archsurg.2012.1261.
80. Kulu, Yakup; Schmied, Bruno M.; Werner, Jens; Muselli, Pietro; Büchler, Markus W.; Schmidt, Jan (2009): Total pancreatectomy for pancreatic cancer: indications and operative technique. In: *HPB (Oxford)* 11 (6), S. 469–475. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2009.00085.x.
81. Lall, Chandana G.; Howard, Thomas J.; Skandarajah, Arunan; DeWitt, John M.; Aisen, Alex M.; Sandrasegaran, Kumaresan (2007): New concepts in staging and treatment of locally advanced pancreatic head cancer. In: *AJR Am J Roentgenol* 189 (5), S. 1044–1050. DOI: 10.2214/AJR.07.2131.
82. Lee, Jeong Kyong; Kim, Ah Young; Kim, Pyo Nyun; Lee, Moon-Gyu; Ha, Hyun Kwon (2010): Prediction of vascular involvement and resectability by multidetector-row CT versus MR imaging with MR angiography in patients who underwent surgery for resection of pancreatic ductal adenocarcinoma.

- In: *European Journal of Radiology* 73 (2), S. 310–316. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.10.028.
83. Lee, Ser Yee; Cheow, Peng Chung; Teo, Jin Yao; Ooi, London L P J (2012): Surgical treatment of neuroendocrine liver metastases. In: *Int J Hepatol* 2012, S. 146590. DOI: 10.1155/2012/146590.
84. Legmann, P.; Vignaux, O.; Dousset, B.; Baraza, A. J.; Palazzo, L.; Dumontier, I. et al. (1998): Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. In: *AJR Am J Roentgenol* 170 (5), S. 1315–1322. DOI: 10.2214/ajr.170.5.9574609.
85. Leitlinienprogramm Onkologie 2013: S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom. Online verfügbar unter [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-010OLI\\_S3\\_Exokrines\\_Pankreaskarzinom\\_21112013.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-010OLI_S3_Exokrines_Pankreaskarzinom_21112013.pdf), zuletzt geprüft am 01.02.2014.
86. Lewis, Russell; Drebin, Jeffrey A.; Callery, Mark P.; Fraker, Douglas; Kent, Tara S.; Gates, Jenna; Vollmer, Charles M. (2013): A contemporary analysis of survival for resected pancreatic ductal adenocarcinoma. In: *HPB (Oxford)* 15 (1), S. 49–60. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00571.x.
87. Li, Angela; Li, Bob; Ng, Bernard H. K.; McCormack, Sam; Vedelago, John; Clarke, Stephen et al. (2013): Diagnostic Accuracy of Imaging Modalities in the Evaluation of Vascular Invasion in Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. In: *World J Oncol*. DOI: 10.4021/wjon657w.
88. Lim, Wendy; Olschwang, Sylviane; Keller, Josbert J.; Westerman, Anne Marie; Menko, Fred H.; Boardman, Lisa A. et al. (2004): Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. In: *Gastroenterology* 126 (7), S. 1788–1794.
89. Lippincott, Williams, and Wilkins (2007): A Systematic Review and Meta-analysis of Pylorus-preserving Versus Classical Pancreaticoduodenectomy for Surgical Treatment of Periampullary and Pancreatic Carcinoma. Unter Mitarbeit von Markus K. Diener, Hanns-Peter Knaebel, Christina Heukauffer, Gerd Antes, Markus W. Büchler und Christoph M. Seiler. Online verfügbar

unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1876989/>, zuletzt aktualisiert am 01.02.2007, zuletzt geprüft am 07.03.2014.

90. Low, Gavin; Panu, Anukul; Millo, Noam; Leen, Edward (2011): Multimodality imaging of neoplastic and nonneoplastic solid lesions of the pancreas. In: *Radiographics* 31 (4), S. 993–1015. DOI: 10.1148/rg.314105731.
91. Lowenfels, A. B.; Maisonneuve, P.; Dimagno, E. P.; Elitsur, Y.; Gates, L. K.; Perrault, J.; Whitcomb, D. C. (1997): Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. In: *J. Natl. Cancer Inst.* 89 (6), S. 442–446.
92. Luo, Juhua; Iwasaki, Motoki; Inoue, Manami; Sasazuki, Shizuka; Otani, Tetsuya; Ye, Weimin; Tsugane, Shoichiro (2007): Body mass index, physical activity and the risk of pancreatic cancer in relation to smoking status and history of diabetes: a large-scale population-based cohort study in Japan--the JPHC study. In: *Cancer Causes Control* 18 (6), S. 603–612. DOI: 10.1007/s10552-007-9002-z.
93. Madeira, I.; Terris, B.; Voss, M.; Denys, A.; Sauvanet, A.; Flejou, J-F et al. (1998): Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area. In: *Gut* 43 (3), S. 422–427. DOI: 10.1136/gut.43.3.422.
94. Malvezzi, M.; Bertuccio, P.; Levi, F.; La Vecchia, C.; Negri, E. (2014): European cancer mortality predictions for the year 2014. In: *Ann. Oncol.* DOI: 10.1093/annonc/mdu138.
95. Mansour, John C.; Chen, Herbert (2004a): Pancreatic endocrine tumors. In: *J. Surg. Res.* 120 (1), S. 139–161. DOI: 10.1016/j.jss.2003.12.007.
96. Mansour, John C.; Chen, Herbert (2004b): Pancreatic endocrine tumors. In: *Journal of Surgical Research* 120 (1), S. 139–161. DOI: 10.1016/j.jss.2003.12.007.
97. Martin, Robert C. G.; Kooby, David A.; Weber, Sharon M.; Merchant, Nipun B.; Parikh, Alex A.; Cho, Clifford S. et al. (2011): Analysis of 6,747 pancreatic

- neuroendocrine tumors for a proposed staging system. In: *J Gastrointest Surg* 15 (1), S. 175–183. DOI: 10.1007/s11605-010-1380-y.
98. Massucco, Paolo; Ribero, Dario; Sgotto, Enrico; Mellano, Alfredo; Muratore, Andrea; Capussotti, Lorenzo (2009): Prognostic significance of lymph node metastases in pancreatic head cancer treated with extended lymphadenectomy: not just a matter of numbers. In: *Ann. Surg. Oncol.* 16 (12), S. 3323–3332. DOI: 10.1245/s10434-009-0672-5.
99. Metz, David C.; Jensen, Robert T. (2008): Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Pancreatic Endocrine Tumors. In: *Gastroenterology* 135 (5), S. 1469–1492. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.047.
100. Meyer, Mara S.; Joshipura, Kaumudi; Giovannucci, Edward; Michaud, Dominique S. (2008): A review of the relationship between tooth loss, periodontal disease, and cancer. In: *Cancer Causes Control* 19 (9), S. 895–907. DOI: 10.1007/s10552-008-9163-4.
101. Michalski, Christoph W.; Erkan, Mert; Huser, Norbert; Muller, Michael W.; Hartel, Mark; Friess, Helmut; Kleeff, Jorg (2008): Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review. In: *Dig Surg* 25 (6), S. 473–480. DOI: 10.1159/000184739.
102. Motosugi, Utaroh; Ichikawa, Tomoaki; Morisaka, Hiroyuki; Sou, Hironobu; Muhi, Ali; Kimura, Kazufumi et al. (2011): Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. In: *Radiology* 260 (2), S. 446–453. DOI: 10.1148/radiol.11103548.
103. Muniraj, Thiruvengadam; Barve, Pranav (2013): Laparoscopic staging and surgical treatment of pancreatic cancer. In: *N Am J Med Sci* 5 (1), S. 1–9. DOI: 10.4103/1947-2714.106183.
104. Nikfarjam, Mehrdad; Sehbey, Mandeep; Kimchi, Eric T.; Gusani, Niraj J.; Shereef, Serene; Avella, Diego M.; Staveley-O’Carroll, Kevin F. (2009): Additional Organ Resection Combined with Pancreaticoduodenectomy does not Increase Postoperative Morbidity and

- Mortality. In: *J Gastrointest Surg* 13 (5), S. 915–921. DOI: 10.1007/s11605-009-0801-2.
105. Nikfarjam, Mehrdad; Warshaw, Andrew L.; Axelrod, Lloyd; Deshpande, Vikram; Thayer, Sarah P.; Ferrone, Cristina R.; Fernandez-del Castillo, Carlos (2008): Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. In: *Ann Surg* 247 (1), S. 165–172. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815792ed.
106. Noone, Tara C.; Hosey, Jason; Firat, Zeynep; Semelka, Richard C. (2005): Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. In: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 19 (2), S. 195–211. DOI: 10.1016/j.beem.2004.11.013.
107. Norton, Jeffrey A.; Harris, Edmund J.; Chen, Yijun; Visser, Brendan C.; Poultides, George A.; Kunz, Pamela C. et al. (2011): Pancreatic endocrine tumors with major vascular abutment, involvement, or encasement and indication for resection. In: *Arch Surg* 146 (6), S. 724–732. DOI: 10.1001/archsurg.2011.129.
108. Norton, Jeffrey A.; Kivlen, Maryann; Li, Michelle; Schneider, Darren; Chuter, Timothy; Jensen, Robert T. (2003): Morbidity and mortality of aggressive resection in patients with advanced neuroendocrine tumors. In: *Arch Surg* 138 (8), S. 859–866. DOI: 10.1001/archsurg.138.8.859.
109. Öberg, Kjell; Eriksson, Barbro (2005): Endocrine tumours of the pancreas. In: *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 19 (5), S. 753–781. DOI: 10.1016/j.bpg.2005.06.002.
110. Oettle, Helmut; Neuhaus, Peter; Hochhaus, Andreas; Hartmann, Jörg Thomas; Gellert, Klaus; Ridwelski, Karsten et al. (2013): Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. In: *JAMA* 310 (14), S. 1473–1481. DOI: 10.1001/jama.2013.279201.
111. Oettle, Helmut; Post, Stefan; Neuhaus, Peter; Gellert, Klaus; Langrehr, Jan; Ridwelski, Karsten et al. (2007): Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection

- of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. In: *JAMA* 297 (3), S. 267–277. DOI: 10.1001/jama.297.3.267.
112. Oh, Tak Geun; Chung, Moon Jae; Park, Jeong Yeop; Bang, Seung Min; Park, Seung Woo; Chung, Jae Bok; Song, Si Young (2012): Prognostic factors and characteristics of pancreatic neuroendocrine tumors: single center experience. In: *Yonsei Med J* 53 (5), S. 944–951. DOI: 10.3349/ymj.2012.53.5.944.
113. Okushiba, Shunichi; Morikawa, Toshiaki; Kondo, Satoshi; Ambo, Yoshiyasu; Tanaka, Eiichi; Katoh, Hiroyuki; Hirano, Satoshi (2003): Results of radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for locally advanced cancer of the pancreatic body. In: *Langenbeck's Archives of Surgery* 388 (2), S. 101–106. DOI: 10.1007/s00423-003-0375-5.
114. Papanikolaou, Ioannis S.; Karatzas, Pantelis S.; Triantafyllou, Konstantinos; Adler, Andreas (2010): Role of pancreatic endoscopic ultrasonography in 2010. In: *World J Gastrointest Endosc* 2 (10), S. 335–343. DOI: 10.4253/wjge.v2.i10.335.
115. Pape, U-F; Pascher, A.; Arsenic, R.; Ezziddin, S.; Jann, H.; Pavel, M. E.; Wiedenmann, B. (2011): Neuroendokrine Neoplasien im Gastrointestinaltrakt: Neue Individualisierte Therapieansätze. In: *Dtsch. Med. Wochenschr.* 136 (36), S. 1801–1806. DOI: 10.1055/s-0031-1286106.
116. Parekh, Justin R.; Wang, Sam C.; Bergsland, Emily K.; Venook, Alan P.; Warren, Robert S.; Kim, Grace E.; Nakakura, Eric K. (2012): Lymph node sampling rates and predictors of nodal metastasis in pancreatic neuroendocrine tumor resections: the UCSF experience with 149 patients. In: *Pancreas* 41 (6), S. 840–844. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31823cdaa0.
117. Park, Hee Sun; Lee, Jeong Min; Choi, Hei Kyung; Hong, Sung Hyun; Han, Joon Koo; Choi, Byung Ihn (2009): Preoperative evaluation of pancreatic cancer: Comparison of gadolinium-enhanced dynamic MRI with MR cholangiopancreatography versus MDCT. In: *J. Magn. Reson. Imaging* 30 (3), S. 586–595. DOI: 10.1002/jmri.21889.

118. Partelli, Stefano; Crippa, Stefano; Barugola, Giuliano; Tamburrino, Domenico; Capelli, Paola; D'Onofrio, Mirko et al. (2011): Splenic artery invasion in pancreatic adenocarcinoma of the body and tail: a novel prognostic parameter for patient selection. In: *Ann Surg Oncol* 18 (13), S. 3608–3614. DOI: 10.1245/s10434-011-1769-1.
119. Pelzer, U.; Sinn, M.; Stieler, J.; Riess, H. (2014): Multimodale Therapie des Pankreaskarzinoms. In: *Internist* 55 (1), S. 31–36. DOI: 10.1007/s00108-013-3316-6.
120. Pisegna, J. R.; Doppman, J. L.; Norton, J. A.; Metz, D. C.; Jensen, R. T. (1993): Prospective comparative study of ability of MR imaging and other imaging modalities to localize tumors in patients with Zollinger-Ellison syndrome. In: *Dig. Dis. Sci.* 38 (7), S. 1318–1328.
121. Ren, Ying; Jin, Zheng-yu; Xue, Hua-dan; You, Hui; Feng, Feng (2006): Comparison of multi-slice spiral CT and magnetic resonance imaging in evaluation of the un-resectability of blood vessels in pancreatic tumor. In: *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 28 (1), S. 76–79.
122. Rindi, G.; Falconi, M.; Klersy, C.; Albarello, L.; Boninsegna, L.; Buchler, M. W. et al. (2012): TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. In: *J. Natl. Cancer Inst.* 104 (10), S. 764–777. DOI: 10.1093/jnci/djs208.
123. Roche, Clare J.; Hughes, Mark L.; Garvey, Conall J.; Campbell, Fiona; White, Donagh A.; Jones, Lucie; Neoptolemos, John P. (2003): CT and pathologic assessment of prospective nodal staging in patients with ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. In: *AJR Am J Roentgenol* 180 (2), S. 475–480. DOI: 10.2214/ajr.180.2.1800475.
124. Rösch, T.; Lorenz, R.; Braig, C.; Feuerbach, S.; Siewert, J. R.; Schusdziarra, V.; Classen, M. (1991): Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. In: *Gastrointest. Endosc.* 37 (3), S. 347–352.
125. Saif, Muhammad Wasif (2011): Pancreatic Neoplasm in 2011: An Update. In: *JOP. J Pancreas (Online)* 2011 July 8; 12(4):316-321. (Vol.12 No.4), S. 316–321. Online verfügbar unter

[http://www.joplink.net/prev/201107/201107\\_20.pdf](http://www.joplink.net/prev/201107/201107_20.pdf), zuletzt geprüft am 24.02.2014.

126. Sasson, Aaron R.; Hoffman, John P.; Ross, Eric A.; Kagan, Steven A.; Pingpank, James F.; Eisenberg, Burton L. (2002): En bloc resection for locally advanced cancer of the pancreas: is it worthwhile? In: *J. Gastrointest. Surg.* 6 (2), S. 147-57; discussion 157-8.
127. Schima, Wolfgang; Fugger, Reinhold; Schober, Ewald; Oettl, Claudia; Wamser, Peter; Grabenwoger, Florian et al. (2002): Diagnosis and staging of pancreatic cancer: comparison of mangafodipir trisodium-enhanced MR imaging and contrast-enhanced helical hydro-CT. In: *AJR Am J Roentgenol* 179 (3), S. 717–724. DOI: 10.2214/ajr.179.3.1790717.
128. Schmidt, C. Max; Glant, Jeffrey; Winter, Jordan M.; Kennard, Jason; Dixon, Jennifer; Zhao, Qianqian et al. (2007): Total pancreatectomy (R0 resection) improves survival over subtotal pancreatectomy in isolated neck margin positive pancreatic adenocarcinoma. In: *Surgery* 142 (4), S. 572-8; discussion 578-80. DOI: 10.1016/j.surg.2007.07.016.
129. Schwarzer et al. (2002): Wahrscheinlichkeitsverhältnis (Likelihood Ratio) - Alternative zu Sensitivität und Spezifität. In: *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* (57), S. 660–661. Online verfügbar unter <http://www.ebm-netzwerk.de/pdf/zahnsplitter/12.pdf>, zuletzt geprüft am 10.02.2014.
130. Sener, Stephen F.; Fremgen, Amy; Menck, Herman R.; Winchester, David P. (1999): Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985–1995, using the National Cancer Database<sup>11</sup>No competing interests declared. In: *Journal of the American College of Surgeons* 189 (1), S. 1–7. DOI: 10.1016/S1072-7515(99)00075-7.
131. Shimada, Kazuaki; Sakamoto, Yoshihiro; Sano, Tsuyoshi; Kosuge, Tomoo; Hiraoka, Nobuyoshi (2006): Reappraisal of the clinical significance of tumor size in patients with pancreatic ductal carcinoma. In: *Pancreas* 33 (3), S. 233–239. DOI: 10.1097/01.mpa.0000232917.78890.01.
132. Shrikhande, Shailesh V.; Barreto, Savio George; Goel, Mahesh; Arya, Supreeta (2012): Multimodality imaging of pancreatic ductal

- adenocarcinoma: a review of the literature. In: *HPB (Oxford)* 14 (10), S. 658–668. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00508.x.
133. Shrikhande, Shailesh V.; Kleeff, Jorg; Reiser, Carolin; Weitz, Jurgen; Hinz, Ulf; Esposito, Irene et al. (2007): Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. In: *Ann Surg Oncol* 14 (1), S. 118–127. DOI: 10.1245/s10434-006-9131-8.
134. Sohn, T. A.; Yeo, C. J.; Cameron, J. L.; Koniaris, L.; Kaushal, S.; Abrams, R. A. et al. (2000): Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. In: *J. Gastrointest. Surg.* 4 (6), S. 567–579.
135. Taberero, J.; Hoff, D. von; Moore, M.; Ervin, T.; Arena, F.; Chiorean, E. et al. (2013): O-0001 \* PHASE III TRIAL (MPACT) OF WEEKLY NAB-PACLITAXEL PLUS GEMCITABINE IN METASTATIC PANCREATIC CANCER: INFLUENCE OF PROGNOSTIC FACTORS ON SURVIVAL. In: *Annals of Oncology* 24 (suppl 4), S. iv11. DOI: 10.1093/annonc/mdt201.1.
136. Tanaka et al. (1996): Evaluation of Routine Sonography for Early Detection of Pancreatic Cancer. In: *Japanes Journal Clinical Oncology* (26), S. 422–427. Online verfügbar unter <http://jjco.oxfordjournals.org/content/26/6/422.full.pdf>, zuletzt geprüft am 11.03.2014.
137. Tapper, Elliot B.; Martin, Diego; Adsay, N. Volkan; Kooby, David; Kalb, Bobby; Sarmiento, Juan M. (2010): An MRI-driven practice: a new perspective on MRI for the evaluation of adenocarcinoma of the head of the pancreas. In: *J. Gastrointest. Surg.* 14 (8), S. 1292–1297. DOI: 10.1007/s11605-010-1221-z.
138. Trede, M.; Rumstadt, B.; Wendl, K.; Gaa, J.; Tesdal, K.; Lehmann, K. J. et al. (1997): Ultrafast magnetic resonance imaging improves the staging of pancreatic tumors. In: *Ann. Surg.* 226 (4), S. 393-405; discussion 405-7.
139. Tsutsumi, Kosuke; Ohtsuka, Takao; Mori, Yasuhisa; Fujino, Minoru; Yasui, Takaharu; Aishima, Shinichi et al. (2012): Analysis of lymph node metastasis in pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) based on the

- tumor size and hormonal production. In: *J. Gastroenterol.* 47 (6), S. 678–685. DOI: 10.1007/s00535-012-0540-0.
140. Vassos, Nikolaos; Müller, Volker; Küfner, Michael (2012): Übersicht – Bildgebende Diagnostik des Pankreaskarzinoms. In: *TumorDiagn u Ther* 33 (08), S. 458–461. DOI: 10.1055/s-0032-1319093.
141. Verbeke, C. S. (2013): Resection margins in pancreatic cancer. In: *Pathologe* 34 Suppl 2, S. 241–247. DOI: 10.1007/s00292-013-1799-5.
142. Vincent, Audrey; Herman, Joseph; Schulick, Rich; Hruban, Ralph H.; Goggins, Michael (2011): Pancreatic cancer. In: *The Lancet* 378 (9791), S. 607–620. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0.
143. Wagner, M.; Redaelli, C.; Lietz, M.; Seiler, C. A.; Friess, H.; Büchler, M. W. (2004): Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. In: *Br J Surg* 91 (5), S. 586–594. DOI: 10.1002/bjs.4484.
144. Weber, A.; Kehl, V.; Mittermeyer, T.; Herberich, E.; Röthling, N.; Schmid, R. M.; Prinz, C. (2010): Prognostische Faktoren für die Überlebenszeit von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom. In: *Z Gastroenterol* 48 (08). DOI: 10.1055/s-0030-1263965.
145. Wolpin, Brian M.; Kraft, Peter; Gross, Myron; Helzlsouer, Kathy; Bueno-de-Mesquita, H. Bas; Steplowski, Emily et al. (2010): Pancreatic cancer risk and ABO blood group alleles: results from the pancreatic cancer cohort consortium. In: *Cancer Res.* 70 (3), S. 1015–1023. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2993.
146. Yekebas, Emre F.; Bogoevski, Dean; Cataldegirmen, Guellue; Kunze, Christina; Marx, Andreas; Vashist, Yogesh K. et al. (2008): En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. In: *Ann. Surg.* 247 (2), S. 300–309. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815aab22.
147. Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs - Bauchspeicheldrüsenkrebs. Online verfügbar unter

[http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs\\_node.html;jsessionid=37D48C1978DEB9D66A4FE6494566FA53.2\\_cid363](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs_node.html;jsessionid=37D48C1978DEB9D66A4FE6494566FA53.2_cid363), zuletzt geprüft am 26.02.2014.

## 8. Anhang

### 8.1. Fragebogen



Philipps-Universität Marburg  
Fachbereich Medizin  
Klinik für Strahlendiagnostik  
z. Hd. Prof. Heverhagen/Laura Kuhl  
Baldinger Straße  
35043 Marburg

Stempel des Hausarztes/Überweisers:

#### **Fragebogen Krankheitsverlauf Pankreastumoren**

Patient: Name, Geburtsdatum, Adresse

Diagnose: Tumorentität (ED Tag/Monat/Jahr)  
Letzter Arztbrief des Klinikums an Hausarzt/Überweiser vom:

1. Ist der oben genannte Patient noch in ihrer Behandlung? (Bitte ankreuzen)  
Ja  Nein  Patient ist verstorben  In welchem Monat/Jahr? : \_\_\_\_\_
2. Wann stellte sich der Patient das letzte Mal in ihrer Praxis vor? : \_\_\_\_\_
3. Wie ist der klinische Zustand bei seiner letzten Vorstellung zu bewerten? (Bitte ankreuzen)  
Guter Allgemeinzustand   
Leicht reduzierter Allgemeinzustand   
Reduzierter Allgemeinzustand   
Stark reduzierter Allgemeinzustand
4. In welchem klinischen Zustand war der Patient bei seiner Erstvorstellung nach Entlassung aus unserer Klinik? (Bitte ankreuzen)  
Guter Allgemeinzustand   
Leicht reduzierter Allgemeinzustand   
Reduzierter Allgemeinzustand   
Stark reduzierter Allgemeinzustand
5. Sind die Informationen der Universitätsklinik aus Ihrer Sicht für eine optimale Patientennachsorge ausreichend?  
Ja  Könnten umfangreicher sein  sind eher unzureichend

## 8.2. Vierfeldertafeln zur Berechnung der Sensitivität, Spezifität und Likelihood-Ratio

	Radio			
	positiv	negativ	Summe	
Patho	positiv	12	4	16
	negativ	0	1	1
	<b>Summe</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	

Tab. 43: Neuroendokrine Tumore, CT, Resektabilität

	Radio			
	positiv	negativ	Summe	
Patho	positiv	16	3	19
	negativ	3	1	4
	<b>Summe</b>	<b>19</b>	<b>4</b>	

Tab. 44: Neuroendokrine Tumore, MRT, Resektabilität

	Radio			
	positiv	negativ	Summe	
Patho	positiv	28	7	35
	negativ	3	2	5
	<b>Summe</b>	<b>31</b>	<b>9</b>	

Tab. 45: Neuroendokrine Tumore, CT und MRT, Resektabilität

	Radio			
	positiv	negativ	Summe	
Patho	positiv	17	2	19
	negativ	2	0	2
	<b>Summe</b>	<b>19</b>	<b>2</b>	

Tab. 46: Adenokarzinom, CT, Resektabilität

	Radio			
	positiv	negativ	Summe	
Patho	positiv	28	4	32
	negativ	6	5	11
	<b>Summe</b>	<b>34</b>	<b>9</b>	

Tab. 47: Adenokarzinom, MRT, Resektabilität

	Radio			
	positiv	negativ	Summe	
Patho	positiv	45	6	51
	negativ	8	5	13
	<b>Summe</b>	<b>53</b>	<b>11</b>	

Tab. 48: Adenokarzinom, CT und MRT, Resektabilität

	Radio			
	positiv	negativ	Summe	
Patho	positiv	31	6	37
	negativ	2	1	3
	<b>Summe</b>	<b>33</b>	<b>7</b>	

Tab. 49: Alle Tumore, CT, Resektabilität

	Radio			
	positiv	negativ	Summe	
Patho	positiv	47	7	53
	negativ	10	6	16
	<b>Summe</b>	<b>57</b>	<b>13</b>	

Tab. 50: Alle Tumore, MRT, Resektabilität

	Radio		
	positiv	negativ	Summe
<b>Patho</b>	78	13	<b>91</b>
	12	7	<b>19</b>
	<b>90</b>	<b>20</b>	

**Tab. 51:** Alle Tumore, CT und MRT, Resektabilität

	Radio		
	positiv	negativ	Summe
<b>Patho</b>	5	0	<b>5</b>
	2	10	<b>12</b>
	<b>5</b>	<b>10</b>	

**Tab. 52:** Neuroendokrine Tumore, CT, Fernmetastasen

	Radio		
	positiv	negativ	Summe
<b>Patho</b>	8	0	<b>8</b>
	0	15	<b>15</b>
	<b>8</b>	<b>15</b>	

**Tab. 53:** Neuroendokrine Tumore, MRT, Fernmetastasen

	Radio		
	positiv	negativ	Summe
<b>Patho</b>	13	0	<b>13</b>
	2	25	<b>27</b>
	<b>15</b>	<b>25</b>	

**Tab. 54:** Neuroendokrine Tumore, CT und MRT, Fernmetastasen

	Radio		
	positiv	negativ	Summe
<b>Patho</b>	0	3	<b>3</b>
	2	16	<b>18</b>
	<b>2</b>	<b>19</b>	

**Tab. 55:** Adenokarzinom, CT, Fernmetastasen

	Radio		
	positiv	negativ	Summe
<b>Patho</b>	2	2	<b>4</b>
	3	36	<b>39</b>
	<b>5</b>	<b>38</b>	

**Tab. 56:** Adenokarzinom, MRT, Fernmetastasen

	Radio		
	positiv	negativ	Summe
<b>Patho</b>	2	5	<b>7</b>
	5	52	<b>57</b>
	<b>7</b>	<b>57</b>	

**Tab. 57:** Adenokarzinom, CT und MRT, Fernmetastasen

	Radio		
	positiv	negativ	Summe
<b>Patho</b>	5	3	<b>8</b>
	4	28	<b>32</b>
	<b>9</b>	<b>31</b>	

**Tab. 58:** Alle Tumore, CT, Fernmetastasen

	Radio		
	positiv	negativ	Summe
<b>Patho</b>	positiv 11	1	<b>12</b>
	negativ 3	55	<b>58</b>
	<b>Summe 14</b>	<b>56</b>	

Tab. 59: Alle Tumore, MRT, Fernmetastasen

	Radio		
	positiv	negativ	Summe
<b>Patho</b>	positiv 16	4	<b>20</b>
	negativ 7	83	<b>90</b>
	<b>Summe 23</b>	<b>87</b>	

Tab. 60: Alle Tumore, CT und MRT, Fernmetastasen

	Radio		
	positiv	negativ	Summe
<b>Patho</b>	positiv 2	5	<b>7</b>
	negativ 2	8	<b>10</b>
	<b>Summe 4</b>	<b>13</b>	

Tab. 61: Neuroendokrine Tumore, CT, Lymphknoten

	Radio		
	positiv	negativ	Summe
<b>Patho</b>	positiv 2	5	<b>7</b>
	negativ 2	14	<b>16</b>
	<b>Summe 4</b>	<b>19</b>	

Tab. 62: Neuroendokrine Tumore, MRT, Lymphknoten

	Radio		
	positiv	negativ	Summe
<b>Patho</b>	positiv 4	10	<b>14</b>
	negativ 4	22	<b>26</b>
	<b>Summe 8</b>	<b>32</b>	

Tab. 63: Neuroendokrine Tumore, CT und MRT, Lymphknoten

	Radio		
	positiv	negativ	Summe
<b>Patho</b>	positiv 5	8	<b>13</b>
	negativ 6	2	<b>8</b>
	<b>Summe 11</b>	<b>10</b>	

Tab. 64: Adenokarzinom, CT, Lymphknoten

	Radio		
	positiv	negativ	Summe
<b>Patho</b>	positiv 10	15	<b>25</b>
	negativ 3	15	<b>18</b>
	<b>Summe 13</b>	<b>30</b>	

Tab. 65: Adenokarzinom, MRT, Lymphknoten

	Radio		
	positiv	negativ	Summe
<b>Patho</b>	positiv 15	23	<b>38</b>
	negativ 9	17	<b>26</b>
	<b>Summe 24</b>	<b>40</b>	

Tab. 66: Adenokarzinom, MRT und CT, Lymphknoten

	Radio			
	positiv	negativ	Summe	
Patho	positiv	8	13	21
	negativ	9	10	19
	<b>Summe</b>	<b>17</b>	<b>23</b>	

Tab. 67: Alle Tumore, CT, Lymphknoten

	Radio			
	positiv	negativ	Summe	
Patho	positiv	12	21	33
	negativ	6	31	37
	<b>Summe</b>	<b>18</b>	<b>52</b>	

Tab. 68: Alle Tumore, MRT, Lymphknoten

	Radio			
	positiv	negativ	Summe	
Patho	positiv	20	34	54
	negativ	15	41	56
	<b>Summe</b>	<b>35</b>	<b>75</b>	

Tab. 69: Alle Tumore, CT und MRT, Lymphknoten

	Radio			
	positiv	negativ	Summe	
Patho	positiv	3	3	6
	negativ	1	10	11
	<b>Summe</b>	<b>4</b>	<b>13</b>	

Tab. 70: Neuroendokrine Tumore, CT, GefäÙe

	Radio			
	positiv	negativ	Summe	
Patho	positiv	6	2	8
	negativ	0	15	15
	<b>Summe</b>	<b>6</b>	<b>17</b>	

Tab. 71: Neuroendokrine Tumore, MRT, GefäÙe

	Radio			
	positiv	negativ	Summe	
Patho	positiv	9	5	14
	negativ	1	25	26
	<b>Summe</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	

Tab. 72: Neuroendokrine Tumore, CT und MRT, GefäÙe

	Radio			
	positiv	negativ	Summe	
Patho	positiv	3	1	4
	negativ	1	16	17
	<b>Summe</b>	<b>4</b>	<b>20</b>	

Tab. 73: Adenokarzinom, CT, GefäÙe

	Radio			
	positiv	negativ	Summe	
Patho	positiv	10	5	15
	negativ	5	23	28
	<b>Summe</b>	<b>15</b>	<b>28</b>	

Tab. 74: Adenokarzinome, MRT, GefäÙe

	Radio			
	positiv	negativ	Summe	
Patho	positiv	13	6	19
	negativ	6	39	45
	<b>Summe</b>	<b>19</b>	<b>45</b>	

Tab. 75: Adenokarzinome, CT und MRT, Gefäße

	Radio			
	positiv	negativ	Summe	
Patho	positiv	7	4	11
	negativ	2	27	29
	<b>Summe</b>	<b>9</b>	<b>31</b>	

Tab. 76: Alle Tumore, CT, Gefäße

	Radio			
	positiv	negativ	Summe	
Patho	positiv	17	8	25
	negativ	5	40	45
	<b>Summe</b>	<b>22</b>	<b>48</b>	

Tab. 77: Alle Tumore, MRT, Gefäße

	Radio			
	positiv	negativ	Summe	
Patho	positiv	24	12	36
	negativ	7	67	74
	<b>Summe</b>	<b>31</b>	<b>79</b>	

Tab. 78: Alle Tumore, CT und MRT, Gefäße

## 9. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
CT	Computertomographie
diff.	Differenziert
EUS	Endoskopische Ultraschalluntersuchung
HE	Hämatoxylin-Eosin
KM	Kontrastmittel
MRT	Magnetresonanztomographie
Pat.	Patienten
RF	Raumforderung
V.	Vena

## 10. Abbildungs-, Diagramm- und Tabellenverzeichnis

### Abbildungen

Abb. 1: T. R., männlich, 48 Jahre, MRT mit KM, gering diff. neuroendokrines Karzinom des Pankreasschwanzes, funktionell inaktiv mit Infiltration per continuitatem der Milz sowie der V. ilenalis .....	13
Abb. 2: E. G., männlich, 70 Jahre, CT mit KM, neuroendokrines low grade Karzinom des Pankreasschwanzes, lokal resektabel trotz Umschließung der V. ilenalis .....	13
Abb. 3: W. B., männlich, 77 Jahre, MRT mit KM, Azinuszellkarzinom, morphologisch irresektables Karzinom mit Tumorencasement der mesenterialen Gefäßachse und hepatischer Metastasierung .....	13
Abb. 4: K. H., 72 Jahre, männlich, MRT mit KM, Adenokarzinom, RF Pankreaskopf, keine Infiltration benachbarter Strukturen, 3x2cm große retroperitoneale mesenteriale Lymphadenopathie.....	13
Abb. 5: R.F., männlich, 66 Jahre, CT, muzinös duktales Adenokarzinom, 4,0x3,4cm teils zystische RF des Pankreasschwanzes, keine Infiltration benachbarter Organe, resektabel	14
Abb. 6: E. K., männlich, 79 Jahre, gering diff. papillennahes duktales Adenokarzinom, Aufstau Ductus pancreaticus major u. Ductus coledochus ("double-duct-sign"), Atrophie Corpus u. Cauda .....	14
Abb. 7: E. K., männlich, 79 Jahre, gering diff. papillennahes duktales Adenokarzinom, Aufstau Ductus pancreaticus major u. Ductus coledochus ("double-duct-sign"), Atrophie Corpus u. Cauda .....	14
Abb. 8: E. K., männlich, 79 Jahre, gering diff. papillennahes duktales Adenokarzinom, Aufstau Ductus pancreaticus major u. Ductus coledochus ("double-duct-sign"), Atrophie Corpus u. Cauda .....	14
Abb. 9: Patientin E.M., 71 Jahre, Duktales Adenokarzinom, HE-Färbung .....	18
Abb. 10: Patientin E.M., 71 Jahre, Duktales Adenokarzinom, R1-Resektion an der Pankreasabsetzungskante, HE-Färbung .....	18
Abb. 11: Patientin G.K., 69 Jahre, Neuroendokriner Tumor (Insulinom), HE-Färbung .....	19
Abb. 12: Patientin G.K., 69 Jahre, Neuroendokriner Tumor (Insulinom), Immunhistochemie (Chromogranin A).....	19

Abb. 13: Einteilung der Likelihood-Ratio nach Schwarzer et al. (2002) in Anlehnung an Jaeschke (1994).....	35
Abb. 14: CT und MRT alle Tumorentitäten (n=83), Resektabilität.....	54
Abb. 15: CT und MRT alle Tumorentitäten (n=83), Fernmetastasierung .....	54
Abb. 16: CT und MRT alle Tumorentitäten (n=83), Lymphknoten.....	55
Abb. 17: CT und MRT alle Tumorentitäten (n=83), Gefäßbeteiligung.....	55
Abb. 18: CT und MRT Adenokarzinome (n=52), Resektabilität.....	56
Abb. 19: CT und MRT Adenokarzinome (n=52), Fernmetastasierung .....	56
Abb. 20: CT und MRT Adenokarzinome (n=52), Lymphknoten.....	57
Abb. 21: CT und MRT Adenokarzinome (n=52), Gefäßbeteiligung.....	57
Abb. 22: CT und MRT Neuroendokrine Tumore (n=31), Resektabilität.....	58
Abb. 23: CT und MRT Neuroendokrine Tumore (n=31), Fernmetastasierung .....	58
Abb. 24: CT und MRT Neuroendokrine Tumore (n=31), Lymphknoten.....	59
Abb. 25: CT und MRT Neuroendokrine Tumore (n=31), Gefäßbeteiligung.....	59

### Diagramme

Diagramm 1: Durchschnittliches Alter aller Patienten bei Erstdiagnose.....	41
Diagramm 2: Durchschnittliches Alter derjenigen Patienten bei Erstdiagnose, von denen Überlebenszeitraum ermittelt werden konnte .....	42
Diagramm 3: Medianes Überleben in Monaten .....	43

### Tabellen

Tab. 1: Histologische WHO-Klassifikation der exokrinen Pankreastumoren (Klöppel 1996) .	3
Tab. 2: Staging exokriner und endokriner Pankreastumore gemäß AJCC (Bilimoria et al. 2007) .....	4
Tab. 3: Definition TNM-Klassifikation gemäß AJCC (Bilimoria et al. 2007).....	4
Tab. 4: WHO-Klassifikation neuroendokriner Tumore 2004 (Klöppel et al. 2004).....	5
Tab. 5: WHO- Klassifikation Neuroendokrine Tumore 2010 (Klimstra et al. 2010) .....	6
Tab. 6: Zeichen der Irresektabilität in der Computertomografie und der Magnet-Resonanztomografie (Denecke et al. 2013) .....	24

Tab. 7: Vierfeldertafel zur Sensitivitäts- und Spezifitätsbestimmung.....	33
Tab. 8: Übersicht über die durchgeführten Schnittbildverfahren .....	37
Tab. 9: Übersicht über die durchgeführten Schnittbildverfahren (Überlebenszeitraum) .....	38
Tab. 10: Übersicht über die durchgeführten Operationen .....	38
Tab. 11: Übersicht über die durchgeführten Operationen .....	39
Tab. 12: Übersicht über die untersuchten neuroendokrinen Tumore .....	40
Tab. 13: Sensitivität und Spezifität bei radiologischer Beurteilung der Resektabilität .....	45
Tab. 14: Sensitivität und Spezifität bei radiologischer Beurteilung der Fernmetastasierung .....	46
Tab. 15: Sensitivität und Spezifität bei radiologischer Beurteilung des Lymphknotenstatus	46
Tab. 16: Sensitivität und Spezifität bei radiologischer Beurteilung der Gefäßbeteiligung ....	47
Tab. 17: Sensitivität und Spezifität bei radiologischer Beurteilung der Resektabilität bei ermitteltem Überlebenszeitraum .....	49
Tab. 18: Likelihood-Ratio bei radiologischer Beurteilung der Resektabilität .....	50
Tab. 19: Likelihood-Ratio bei radiologischer Beurteilung der Fernmetastasierung .....	51
Tab. 20: Likelihood-Ratio bei radiologischer Beurteilung des Lymphknotenstatus .....	51
Tab. 21: Likelihood-Ratio bei radiologischer Beurteilung der Gefäßbeteiligung.....	52
Tab. 22: Medianes Überleben aller Pat. in Abhängigkeit vom Resektionsstatus .....	54
Tab. 23: Medianes Überleben aller Pat. in Abhängigkeit von Fernmetastasen.....	54
Tab. 24: Medianes Überleben aller Pat. in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus .....	55
Tab. 25: Medianes Überleben aller Pat. in Abhängigkeit von einer Beteiligung der Gefäße	55
Tab. 26: Medianes Überleben von Pat. mit einem Adenokarzinom in Abhängigkeit vom Resektionsstatus.....	56
Tab. 27: Medianes Überleben von Pat. mit einem Adenokarzinom in Abhängigkeit von Fernmetastasen .....	56
Tab. 28: Medianes Überleben von Pat. mit einem Adenokarzinom in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus .....	57
Tab. 29: Medianes Überleben von Pat. mit einem Adenokarzinom in Abhängigkeit von einer Beteiligung der Gefäße .....	57

Tab. 30: Medianes Überleben von Pat. mit einem neuroendokrinen Tumor in Abhängigkeit vom Resektionsstatus .....	58
Tab. 31: Medianes Überleben von Pat. mit einem neuroendokrinen Tumor in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus .....	58
Tab. 32: Medianes Überleben von Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus .....	59
Tab. 33: Medianes Überleben von Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor in Abhängigkeit von einer Beteiligung der Gefäße .....	59
Tab. 34: Studien zur Bestimmung der Wertigkeit von CT und MRT bei Beurteilung der Resektabilität von Adenokarzinomen.....	63
Tab. 35: Studien zur Bestimmung der Wertigkeit von CT und MRT in der Beurteilung von Fernmetastasen bei Adenokarzinomen .....	66
Tab. 36: Studien zur Bestimmung der Wertigkeit von CT und MRT in der Beurteilung von Fernmetastasen bei neuroendokrinen Tumoren.....	68
Tab. 37: Studien zur Bestimmung der Wertigkeit von CT und MRT in der Beurteilung des Lymphknotenstatus bei Adenokarzinomen .....	70
Tab. 38: Studien zu Bestimmung der Wertigkeit von CT und MRT in der Beurteilung des Lymphknotenstatus bei neuroendokrinen Tumoren .....	72
Tab. 39: Studien zur Bestimmung der Wertigkeit von CT und MRT in Beurteilung der Gefäßbeteiligung bei Adenokarzinomen.....	75
Tab. 40: Studien zur Wertigkeit von CT und MRT in Beurteilung der Gefäßbeteiligung bei neuroendokrinen Tumoren.....	76
Tab. 41: Medianes Überleben nach Operation eines duktales Adenokarzinoms in Abhängigkeit vom Resektionsstatus .....	78
Tab. 42: Studien mit Untersuchung des Überlebenszeitraums bei duktales Adenokarzinomen und M1- Situation .....	82

## **11. Persönlicher Anhang**

### **11.1. Verzeichnis der akademischen Lehrer**

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

Prof. Dr. R. Barth, Prof. Dr. D. K. Bartsch, Prof. Dr. E. Baum, Prof. Dr. K. Becker, Prof. Dr. S. Becker, Prof. Dr. R. Berger, Prof. Dr. S. Bien, Prof. Dr. S.K. Bohlander, Prof. Dr. Y. Cetin, Prof. Dr. F. Czubayko, Prof. Dr. A. del Rey, Prof. Dr. V. Ellenrieder, Prof. Dr. R. Engenhart-Cabillic, Dr. B. Feuser, Prof. Dr. S. Fuchs-Winkelmann, Prof. Dr. C. Görg, Prof. Dr. T. Gress, Dr. K. Grundmann, Prof. Dr. K.-H. Grzeschik, Prof. Dr. M. Hertl, Prof. Dr. J. Heverhagen, Prof. Dr. R. Hofmann, PD Dr.H. Höffken, Prof. Dr. A. Hoyer, Prof. Dr. W. Hundt, Prof. Dr. Dr. P.H. Kann, Prof. Dr. T. Kircher, Prof. Dr. K.-J. Klose, Dr. B. Kolb-Niemann, Prof. Dr. J. Koolmann, Prof. Dr. M. Kühnert, Prof. Dr. R. Lill, Prof. Dr. M. Löffler, Prof. Dr. M. Lohoff, Prof. Dr. med. A.H. Mahnken, Prof. Dr. R. F. Maier, Prof. Dr. B. Maisch, Prof. Dr. R. Moll, Prof. Dr. R. Moosdorf, Prof. Dr. U. O. Mueller, Prof. Dr. R. Mutters, Prof. Dr. A. Neubauer, Prof. Dr. med. C. Nimsky, Prof. Dr. Dr. W.H. Oertel, Prof. Dr. D. Oliver, Prof. Dr. A. Pagenstecher, Prof. Dr. T. Plant, PD Dr. R. Preisig-Müller, Dr. A. Ramaswamy, Prof. Dr. H. Renz, Prof. Dr. K.-H. Röhm, Prof. Dr. S. Ruchholtz, Prof. Dr. I. Sahmland, Prof. Dr. H. Schäfer, Prof. Dr. J. Schäfer, Prof. Dr. S. Schmidt, Prof. Dr. J. Seitz, Prof. Dr. W. Sekundo, Prof. Dr. B. Steiniger, Prof. Dr. C. F. Vogelmeier, Prof. Dr. U. Wagner, Prof. Dr. J.A. Werner, Dr. R. Westermann, Prof. Dr. E. Weihe, Prof. Dr. H. Wulf.

## **11.2. Danksagungen**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer, Herrn Prof. Dr. Dr. J. Heverhagen, für die Überlassung des Themas, für die engagierte Betreuung und die stetige Unterstützung meiner Doktorarbeit trotz der am Ende großen Distanz zwischen Marburg und Bern.

Frau Dr. A. Ramaswamy danke ich für ihre wertvollen Erläuterungen über die Anfertigung histopathologischer Präparate.

Frau Dr. P. Seyfer gilt mein Dank für ihre Unterstützung bei der Auswertung und Interpretation von CT- und MRT-Bildern.

Für die Beantwortung und Rücksendung der Fragebögen möchte ich mich bei allen Hausärzten und Fachärzten bedanken.

Mein persönlicher Dank gilt meiner Familie, für ihre liebevolle und ermutigende Unterstützung. Und Klaus, der diese Zeit zu etwas ganz Besonderem gemacht hat.

Insbesondere kann ich meinem Vater für die unzähligen Telefonate und Stunden am Küchentisch oder in der Praxis nicht genug danken. Auch wenn es nicht immer leicht mit uns beiden war, ohne dich wäre diese Arbeit wahrscheinlich nie fertig geworden. Ich kann mich sehr glücklich schätzen. Die Mittwochnachmittage werden wir wohl beide vermissen. Danke!