

**Diplomarbeit**

**Diagnostische und prognostische Wertigkeit der TOF-<sup>18</sup>F-  
FDG PET/CT bei Patient\*innen mit malignen  
Pankreastumoren -  
eine retrospektive Studie**

eingereicht von

**Julia Theresa Schranzer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Radiologie**

**Klinische Abteilung für Nuklearmedizin**

unter der Anleitung von

Univ. FÄ Dr.<sup>in</sup> Susanne Stanzel

Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Reingard M. Aigner

Dr.<sup>in</sup> Tina Nazerani Hooshmand

Graz, am 29.10.2021

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 29.10.2021*

*Julia Theresa Schranzer eh.*

## **DANKSAGUNG**

An erster Stelle möchte ich meiner Betreuerin Frau Univ. FÄ Dr.<sup>in</sup> Susanne Stanzel danken, die mir nicht nur mit ihrer fachlichen Kompetenz, sondern auch mit ihrer Zeit und Geduld zur Seite stand.

Ich möchte mich auch bei meiner Zweitbetreuerin Frau Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Reingard Aigner und Frau Dr.<sup>in</sup> Tina Nazerani Hooshmand für ihre Unterstützung bedanken.

Ebenfalls danken möchte ich meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht haben. Ihr wart nicht nur eine Stütze während dieser Zeit, sondern auch auf meinem Weg hier hin. Euer Verständnis, ein immer offenes Ohr für mich und euer Vertrauen, besonders dann, wenn es mir gefehlt hat, haben mich ans Ziel geführt.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Freunden, die auch stressige Phasen, von denen es nicht wenige gab, erträglich gemacht haben. Sowohl im Studium als auch außerhalb sind es die Momente mit euch, an die ich mich am liebsten erinnere.

# INHALTSVERZEICHNIS

DANKSAGUNG .....	II
INHALTSVERZEICHNIS.....	III
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	V
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	VII
TABELLENVERZEICHNIS .....	VIII
ZUSAMMENFASSUNG.....	IX
ABSTRACT.....	XI
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1 PANKREAS.....	1
1.1.1 <i>Anatomie</i> .....	1
1.1.2 <i>Funktion</i> .....	1
1.2 MALIGNE TUMOREN.....	2
1.2.1 <i>Einteilung</i> .....	2
1.2.2 <i>Symptome</i> .....	5
1.2.3 <i>Stadien</i> .....	5
1.2.4 <i>Diagnose</i> .....	6
1.2.5 <i>Therapiemöglichkeit</i> .....	7
1.2.6 <i>Prognose</i> .....	8
1.2.7 <i>Risikofaktoren</i> .....	8
<b>2 MATERIAL UND METHODE.....</b>	<b>9</b>
2.1 STUDIEN POPULATION.....	9
2.2 DAS PRINZIP DER PET.....	9
2.3 DAS PRINZIP DER CT.....	10
2.4 DAS TRACERPRINZIP .....	11
2.4.1 <sup>18</sup> Fluor (F).....	12
2.5 DIE <sup>18</sup> F-FDG PET/CT.....	13
2.5.1 <i>TOF</i> .....	14
2.6 DURCHFÜHRUNG DER <sup>18</sup> F-FDG PET/CT.....	15
2.7 AUSWERTUNG DER PET/CT.....	16
2.8 DATENANALYSE.....	18
<b>3 RESULTATE.....</b>	<b>19</b>
3.1 PATIENT*INNEN CHARAKTERISTIKA.....	19
3.2 SUV <sub>MAX</sub> DER FRÜH- UND SPÄTAUFNAHME.....	21

3.3	VOLUMEN IN CM <sup>3</sup> MIT UND OHNE TOF, LÄSIONSGRÖÙE IN CM .....	22
3.4	VISUELLE PET/CT-BEFUNDUNG MIT UND OHNE TOF.....	22
3.4.1	<i>Bewertung des Primärtumors</i> .....	22
3.4.2	<i>Beurteilung der Metastasierung</i> .....	24
3.5	ÜBERLEBENSANALYSE .....	27
3.6	EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE ÜBERLEBENSRATE.....	28
3.6.1	<i>Univariate Analyse</i> .....	28
3.6.2	<i>Multivariate Analyse</i> .....	29
3.7	ROC-ANALYSE.....	29
3.8	ÜBERLEBENSANALYSE DES RI CUT-OFF-WERTES.....	33
3.9	VOLUMEN DER SPÄTAUFNAHME MIT TOF.....	34
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>36</b>
<b>5</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG</b> .....	<b>41</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>43</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AUC	Area under curve
BGO	Bismutgermanat
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
cm	Zentimeter
cm <sup>3</sup>	Kubikzentimeter
COX	Coxsches Regressionsmodell
CT	Computertomographie
DP	Dual phase
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
EUS	Endosonographie, Endoskopischer Ultraschall
FDG	Fluordesoxyglucose
<sup>18</sup> F	<sup>18</sup> Fluor
<sup>18</sup> F-FDG PET/CT	<sup>18</sup> F-Fluordesoxyglucose      Positronenemissionstomographie/ Computertomographie
g	Gramm
GLUT	Glukosetransporter
h	Stunde(n), engl. hour(s)
HD-PET	High definition Positronenemissionstomographie
HWZ	Halbwertszeit
IPMN	Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie
keV	Kiloelektronenvolt
L/B	Lesion to background ratio
LOR	Line of response
LSO	Lutetiumoxyorthosilicat
MBq	Megabecquerel
MCN	Muzinös zystische Neoplasie
MD-CT	Multi-Detektor-Computertomographie
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
Min.	Minute(n)
MIP	Maximum intensity projection
mm	Millimeter

MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NET	Neuroendokriner Tumor
OP	Operation
OS	Overall survival
PanIN III	Pankreatische intraepitheliale Neoplasie III
PET	Positronenemissionstomographie
p.i.	Post injectionem
RI	Retentionsindex
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
SPSS	Statistical Program for Social Sciences
STABW	Standardabweichung
SUV <sub>max</sub>	Maximum standardized uptake value
TM	Trademark
TOF	Time-of-Flight
US	Ultraschall
v.a.	Vor allem
VOI	Volume of interest
Z.n.	Zustand nach

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Tracerprinzip und Aufbau eines Radiotracers (57) .....	11
Abbildung 2: Chemische Struktur von $^{18}\text{F}$ -FDG .....	12
Abbildung 3: TOF- $^{18}\text{F}$ -FDG PET in der Frühaufnahme .....	13
Abbildung 4: TOF- $^{18}\text{F}$ -FDG PET in der Spätaufnahme .....	13
Abbildung 5: $^{18}\text{F}$ -FDG PET mit TOF in der Frühaufnahme .....	15
Abbildung 6: $^{18}\text{F}$ -FDG PET ohne TOF in der Frühaufnahme .....	15
Abbildung 7: Ganzkörper TOF- $^{18}\text{F}$ -FDG PET mit hohem Tracer-Uptake im Harntrakt inklusive Lebermetastasen und Primärtumor in der Cauda pancreatis .....	17
Abbildung 8: $^{18}\text{F}$ -FDG PET Frühaufnahme mit TOF .....	23
Abbildung 9: $^{18}\text{F}$ -FDG PET Frühaufnahme ohne TOF .....	23
Abbildung 10: TOF- $^{18}\text{F}$ -FDG PET mit multiplen mesenteriiellen und mesocolischen Lymphknotenmetastasen bei Peritonealkarzinose .....	24
Abbildung 11: $^{18}\text{F}$ -FDG PET ohne TOF mit multiplen mesenteriiellen und mesocolischen Lymphknotenmetastasen bei Peritonealkarzinose .....	24
Abbildung 12: TOF- $^{18}\text{F}$ -FDG PET Spätaufnahme mit abdominellen Lymphknotenmetastasen und Primum im Corpus pancreatis (Pfeil) bei einem 44-jährigen Mann .....	25
Abbildung 13: $^{18}\text{F}$ -FDG PET Spätaufnahme ohne TOF mit abdominellen Lymphknotenmetastasen und Primum im Corpus pancreatis (Pfeil) beim selben Patienten .....	25
Abbildung 14: MIP TOF- $^{18}\text{F}$ -FDG PET mit zwei Lebermetastasen.....	26
Abbildung 15: MIP $^{18}\text{F}$ -FDG PET ohne TOF mit zwei Lebermetastasen .....	26
Abbildung 16: Transaxiales TOF- $^{18}\text{F}$ -FDG PET mit einer Lebermetastase im Segment 5.....	26
Abbildung 17: Transaxiales $^{18}\text{F}$ -FDG PET ohne TOF mit einer Lebermetastase im Segment 5.....	26
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve .....	27
Abbildung 19: ROC-Kurve des RI ohne TOF .....	32
Abbildung 20: Überlebenskurve im Vergleich der RI-Werte ohne TOF .....	33
Abbildung 21: Überlebenskurve im Vergleich der Läsionsvolumina.....	35

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Maligne Pankreastumoren (4, 8, 9, 12 – 26) .....	3
Tabelle 2: Beschreibung der Arten der IPMN (47, 49) .....	4
Tabelle 3: Beschreibung der Arten der MCN (4, 47) .....	4
Tabelle 4: Stadieneinteilung der Tumoren (4).....	6
Tabelle 5: Charakteristika der Patient*innen (n=86) .....	20
Tabelle 6: Entwicklung des SUV <sub>max</sub> mit und ohne TOF .....	21
Tabelle 7: Volumen in cm <sup>3</sup> mit und ohne TOF, Läsionsgröße in cm .....	22
Tabelle 8: Überblick der Diagnostik der Primärtumoren.....	22
Tabelle 9: P-Werte der univariaten COX-Regression.....	28
Tabelle 10: P-Werte der multivariaten COX-Regression.....	29
Tabelle 11: Werte der ROC-Analyse .....	30

## **ZUSAMMENFASSUNG**

### ***Fragestellung***

Ziel dieser Arbeit ist einerseits die Beantwortung der Frage, ob durch den Gebrauch von Time-of-Flight im Rahmen des  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT maligne Läsionen des Pankreas besser diagnostiziert werden können und andererseits die Beurteilung der prognostischen Wertigkeit der durch diese Bildgebung gewonnenen Daten.

### ***Methode***

Im Rahmen der Studie wurden 86 Patient\*innen, die ein histologisch gesichertes malignes Pankreaskarzinom hatten, einer zweiphasigen (DP, engl. dual phase)  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT unterzogen, bei dem Aufnahmen 30 und 90 Min. p.i. gemacht wurden. Anschließend wurde eine TOF-Rekonstruktion durchgeführt. Bei zwei Patient\*innen konnte in der Frühaufnahme aufgrund eines technischen Defekts keine TOF-Rekonstruktion erstellt werden. Die Aufnahmen mit und ohne TOF-Rekonstruktion wurden retrospektiv miteinander verglichen und ausgewertet. Dabei wurde neben der visuellen Beurteilung auch das Volumen in  $\text{cm}^3$  (VOI) und der maximale Tracer-Uptake ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) der Läsionen bestimmt. Mithilfe des  $\text{SUV}_{\text{max}}$  in den Früh- und Spätaufnahmen konnte der RI (Retentionsindex, engl. retention index) errechnet werden. Dieser Wert wurde hinsichtlich seines Einflusses auf das Überleben mittels COX-Regression überprüft. Das erhaltene Resultat wurde mit anderen Studien aus der Literatur verglichen.

### ***Ergebnisse***

Von allen 86 malignen Tumoren konnten 80 dank der TOF PET/CT korrekt als solche erkannt werden. Ohne TOF wurden 76 Tumoren als maligne eingestuft.

Im Vergleich der Frühaufnahmen wurden ohne TOF 71 und mit TOF 76 maligne Tumoren als solche erkannt. In der Spätaufnahme wurden ohne TOF 77 Läsionen und mit TOF 79 Läsionen als richtig maligne bewertet.

Die statistische Auswertung der Überlebensparameter ergab einen signifikanten Einfluss des RI-Wertes ohne TOF und des Vorhandenseins von Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf die Sterberate.

Der erhobene Cut-off-Wert des RI ohne TOF, ab dem von einem kürzeren Überleben auszugehen ist, betrug 38,30% bei einer Sensitivität von 74,2% und einer Spezifität von 56,4%.

### ***Schlussfolgerung***

Für die PET/CT-Bilder mit TOF ergab sich eine Verbesserung der Diagnose von malignen Tumoren um 4,65% (4/86) im Verhältnis zu den Bildern ohne TOF. In der Frühaufnahme konnten 5,95% (5/84) mehr maligne Läsionen mit TOF-Rekonstruktion erkannt werden und in der Spätaufnahme 2,32% (2/86). Mithilfe der TOF können somit mehr maligne Läsionen als solche klassifiziert werden, aber eine statistisch signifikante Steigerung der Diagnoserate konnte nicht gezeigt werden ( $P > 0,05$ ).

Im Vergleich der Sterberate der Patient\*innen mit einem RI ohne TOF über dem Cut-off-Wert ergab sich eine höhere Mortalität als bei jenen, deren RI ohne TOF unter dem Cut-off-Wert lag. So hatten Teilnehmer\*innen mit einem RI ohne TOF über dem Cut-off-Wert ein medianes Überleben von 10 Monaten im Vergleich zu 18,5 Monaten bei Patient\*innen mit einem RI ohne TOF unter dem Cut-off-Wert. Der RI ohne TOF ist somit als Prädiktor für ein kürzeres Überleben anzusehen.

## **ABSTRACT**

### ***Issue***

The aim of this work is on the one hand to answer the question whether the application of time-of-flight in the context of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT can improve the accuracy of the diagnosis of malignant lesions in the pancreas and on the other hand to assess the prognostic value of the data obtained by this specific medical imaging technique.

### ***Methods***

During this study 86 patients with a histologically proven malignant pancreatic carcinoma underwent a dual phase (DP)  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT examination, in which images were taken after 30 and 90 min. p.i.

Afterwards a TOF reconstruction was implemented. In two patients, technical defects in early imaging restricted the possibility of TOF reconstruction. The images with and without TOF reconstruction were compared retrospectively to one other and were evaluated. During the procedure of visual assessment, the volume in  $\text{cm}^3$  (VOI) and the maximum tracer-uptake ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) of the lesion were also measured. With the help of the  $\text{SUV}_{\text{max}}$  in early and late images, the RI (retention index) was able to be calculated. This value was validated upon its influence on the patients' survival rate using COX-regression. The obtained result was compared to other studies.

### ***Results***

Out of all 86 malignant tumors, 80 were able to be correctly recognized as such due to TOF PET/CT. Without TOF, just 76 tumors were identified as malignant.

In contrast to the early images, 71 malignant tumors without TOF and 76 carcinomas with TOF were recognized as such. In the late images, 77 lesions without TOF and 79 lesions with TOF were correctly assessed as malignant.

The statistical evaluation of survival parameters showed a significant impact of the RI value without TOF and the presence of metastases at the time of diagnosis on the mortality rate.

The detected cut-off value of the RI without TOF, of which in case of transgression a short-time survival can be assumed, was 38,30% with a sensitivity of 74,2% and a specificity of 56,4%.

### ***Conclusion***

For the PET/CT images with TOF, there was an improvement in the diagnosis of malignant tumors of 4,65% (4/86) compared to the images without TOF. Within early imaging 5,95% (5/84) more and within late imaging 2,32% (2/86) more malignant lesions could be identified through TOF reconstruction. Therefore additional malignant lesions can be classified as such due to TOF, but a statistically significant increase in the diagnosis rate could not be shown ( $P > 0,05$ ).

Comparing the mortality rate of patients with an RI without TOF above the cut-off value, a higher mortality rate was revealed, than for those with an RI without TOF below the cut-off value. Thus, participants with an RI without TOF above the cut-off value had a median survival of 10 months compared to a median survival of 18,5 months for those patients with an RI without TOF below the cut-off value. As a consequence the RI without TOF can be considered as a predictor of short survival.

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 PANKREAS

Das Pankreas, oder auch Bauchspeicheldrüse genannt, ist ein retroperitoneales Organ im Oberbauch mit einer Größe von 15 bis 20 cm und einem Gewicht von 80 bis 90 g (1).

### 1.1.1 ANATOMIE

Das gestreckte S-förmig geschwungene Pankreas teilt sich in drei Abschnitte:

- Caput pancreatis (Kopf)
- Corpus pancreatis (Körper)
- Cauda pancreatis (Schwanz)

Das Caput pancreatis liegt rechts der Wirbelsäule in der konkav C-förmig geformten Schlinge des Duodenum. Es hat nach caudal einen hakenförmigen Fortsatz, den Processus uncinatus.

Der anschließende Körper überquert die Wirbelsäule auf der Ebene des ersten bis zweiten Lendenwirbels und geht nahtlos in die Cauda pancreatis über.

Das Pankreas liegt sehr dorsal sekundär retroperitoneal und ist bis auf die Cauda mit der hinteren Leibeswand verwachsen (2).

### 1.1.2 FUNKTION

Das Pankreas besitzt sowohl exokrine als auch endokrine Drüsenanteile. Die exokrinen Anteile werden von den Acini gebildet. Sie lagern sich um die Ausführungsgänge an und geben die in ihnen gebildeten Verdauungsenzyme direkt in diese ab. Die anfänglich kleinen Ausführungsgänge verbinden sich zum Ductus pancreaticus, der in das Duodenum mündet.

Der endokrine Teil wird von den Langerhans-Inseln gebildet. Ihre Aufgabe ist die Bildung der Hormone Insulin und Glukagon, die für die Regulation des Blutzuckerspiegels verantwortlich sind und direkt in das Blut abgegeben werden. Dabei führt Insulin zu einer Senkung und Glukagon als Gegenspieler zu einer Erhöhung des Glukosespiegels (1,3).

## **1.2 MALIGNE TUMOREN**

Maligne Tumoren des Pankreas sind deutlich häufiger als benigne (7).

Als Risikofaktoren konnten Nikotinabusus und hereditäre Pankreatitis bereits identifiziert werden (4). Auch die Adipositas, Diabetes mellitus und genetische Faktoren stehen im Verdacht, eine Tumorentstehung zu begünstigen (7).

Nach wie vor sind maligne Tumoren des Pankreas assoziiert mit einer späten Diagnose und einer ungünstigen Prognose (9).

Der mit Abstand am öftesten vorkommende Vertreter ist das duktales Adenokarzinom (7). Sein präferiertes Alter ist das 60. bis 80. Lebensjahr, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen (11).

### **1.2.1 EINTEILUNG**

Man kann zwei Gruppen von malignen epithelialen Tumoren unterscheiden: die Pankreaskarzinome und die zystischen Pankreasneoplasien (5).

Pankreaskarzinome sind hochmaligne Gewebevermehrungen des exokrinen Pankreas, die eine sehr schlechte Prognose haben mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 3 – 4% (4, 53). Der häufigste Vertreter ist das duktales Adenokarzinom, das von Pankreasepithelzellen ausgeht (7). Ein weiterer Vertreter der Pankreaskarzinome ist das Azinuszellkarzinom. Es macht nur ca. 10% aus und sein Ursprung ist das Azinusepithel. Beim Pankreaskarzinom gilt: schwierige Diagnose, schwere Therapie und schlechte Prognose (9).

Die zystischen Neoplasien, die nicht immer einen malignen Verlauf haben, zählen zu den selteneren Tumoren des Pankreas. Ihre Inzidenz stieg durch eine Verbesserung und eine Häufung des Einsatzes der bildgebenden diagnostischen Verfahren an (7, 29). Dadurch gelang es auch kleinere Läsionen zu entdecken. Die zystischen Tumoren sind gekennzeichnet durch eine sehr heterogene Morphologie mit vertreterabhängigem Malignitätsrisiko (6). Die intraduktal-papillär-muzinöse Neoplasie und die muzinös-zystische Neoplasie weisen drei Dignitäten auf. Sie lassen sich in benigne, borderline und maligne Tumoren klassifizieren (47).

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die exokrinen Pankreastumoren inklusive ihrer häufigsten Lokalisation, Symptome und Prognose (4, 8, 9, 12 – 26).

Bei den angegebenen Symptomen handelt es sich um Spätsymptome, die vor allem durch die lokale Tumorausbreitung entstehen. Frühsymptome sind selten (9).

**TABELLE 1: Maligne Pankreastumoren (4, 8, 9, 12 – 26)**

<b>Typen</b>	<b>Lokalisation</b>	<b>Symptome</b>	<b>Prognose</b>
<b>Duktales Adenokarzinom</b>	Caput, Corpus & Cauda pancreatis	Appetitverlust, Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Ikterus, Gewichtsverlust	Schlechte Prognose
<b>Azinuszellkarzinom</b>	Caput pancreatis	Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Übelkeit, Diarrhoe	Schlechte Prognose
<b>Muzinöses Zystadenokarzinom</b> - nicht invasiv (Carcinoma in situ) - invasiv	Corpus & Cauda pancreatis	Symptome erst durch Kompression umliegender Strukturen	Gute Prognose, wenn Tumor vollständig entfernt werden kann
<b>Intraduktal-papillär-muzinöses Karzinom</b> - nicht invasiv (Carcinoma in situ) - invasiv	Caput pancreatis, auch in Corpus und Cauda möglich	Oberbauchschmerzen, Pankreatitis, Gewichtsverlust, Diabetes mellitus, Ikterus	Gut, wenn der Tumor vollständig entfernt werden kann
<b>Solides pseudopapilläres Karzinom</b>	Caput, Corpus & Cauda pancreatis	Abdominelle Beschwerden, Bauchschmerzen	Gute Prognose
<b>Pankreatoblastom</b> (v.a. im Kindesalter)	Caput pancreatis	Schmerzen, Gewichtsverlust, Diarrhoe	Ohne Metastasen sehr gute Prognose

Die muzinös zystische Neoplasie (MCN) und die intraduktal-papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN) zeigen nicht immer einen malignen Verlauf. Man kann drei

Untergruppen unterscheiden, von denen nur das Carcinoma in situ und das invasive Karzinom eindeutig maligne sind. Diese werden auch als muzinöses Zystadenokarzinom bzw. als intraduktal-papillär-muzinöses Karzinom bezeichnet (4).

Die nachfolgenden Tabellen beschreiben die möglichen Formen der beiden Tumoren und ihre Histopathologie inklusive Grad der Dysplasie.

**TABELLE 2: Beschreibung der Arten der IPMN (47, 49)**

<b>IPMN-Arten</b>	<b>Dignität</b>	<b>Histopathologie</b>	<b>Dysplasiegrad</b>
<b>Adenom</b>	Benigne	Zylinderepithel, muzinhaltige Zellen	Keine oder geringfügige Dysplasie
<b>Borderline Neoplasie</b>	Proliferativ, nicht invasiv	Zellpolarität mäßig verloren, Zellkern vergrößert, nukleäre Hyperchromasie, Pseudostratifizierung	Moderate Dysplasien (Stromazentrum erkennbar; pseudopapilläre Strukturen)
<b>Invasives Karzinom</b>	Maligne	Papilläre Architektur, Wachstum kribriform	Schwere Dysplasien (Zellpolarität ist verloren, keine zytoplasmatischen Charakteristika differenzierter Zellen)

**TABELLE 3: Beschreibung der Arten der MCN (4, 47)**

<b>MCN-Arten</b>	<b>Dignität</b>	<b>Histopathologie</b>	<b>Dysplasiegrad</b>
<b>Adenom</b>	Benigne	Prismatisches, einreihiges Epithel Leichte Vergrößerung der basalen Zellkerne	Geringgradige Dysplasie
<b>Borderline Neoplasie</b>	Proliferativ, nicht invasiv	Papilläre Ausstülpung, zelluläre Pseudostratifikation mit verdichteten, leicht	Mäßiggradige Dysplasie

		vergrößerten Zellkernen und Mitosen	
<b>Invasives Karzinom</b>	Maligne	Fokale, hochgradige intraepitheliale Neoplasie	Hochgradige Dysplasie

### 1.2.2 SYMPTOME

Die Symptome der Pankreastumoren sind sehr vielfältig. Ein großes Problem ist, dass es erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium zum Auftreten von klinischen Zeichen kommt. Frühsymptome treten sehr selten auf (9).

Beim duktalem Adenokarzinom kann das Auftreten eines Ikterus ein frühes Zeichen darstellen. Bei 25% der Betroffenen mit einem Pankreaskopfkarzinom kommt es durch die tumorbedingte Kompression des Ductus choledochus zu einer Gelbsucht (8, 9).

Bei den zystischen Neoplasien sind die Symptome stark von der Größe des Tumors abhängig. Kleinere Tumoren sind meist asymptomatisch und werden zufällig diagnostiziert (11). Bei Patient\*innen die Symptome aufweisen, sind diese ähnlich der chronischen Pankreatitis (9). Ein Hinweis, dass trotz unspezifischer Anzeichen eine zystische Neoplasie vorliegt, ist eine vorangegangene Pankreatitis oder das Vorhandensein der zugehörigen Risikofaktoren, wie langjähriger Alkoholismus oder Gallenwegserkrankungen (9, 30).

Die Symptome des primär im Kindesalter auftretenden Pankreatoblastoms sind mit Schmerzen, Gewichtsverlust und Diarrhoe ebenfalls nur schwer zuzuordnen (25).

### 1.2.3 STADIEN

Die Einteilung in Stadien erfolgt nach der TNM-Klassifikation (4).

#### **Primärtumor T**

Das T der Klassifikation beschreibt die Ausbreitung des Primärtumors innerhalb des Pankreas und der umliegenden Strukturen:

TX Primärtumor nicht beurteilbar

T0 Kein Hinweis auf einen Primärtumor

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumor beschränkt auf Pankreas; maximale Größe von 2 cm

- T2 Tumor beschränkt auf Pankreas; Größe > 2 cm
- T3 Tumor wächst in Duodenum, Gallengang oder peripankreatisches Gewebe
- T4 Tumor wächst in Magen, Milz, Colon oder in benachbarte große Gefäße

**Regionale Lymphknoten N**

- NX Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
- N1 Regionale Lymphknotenmetastasen
  - N1a Metastasen nur in einem regionalen Lymphknoten
  - N1b Metastasen in mehreren regionalen Lymphknoten

**Fernmetastasen M**

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

**1.2.3.1 STADIENZUTEILUNG**

Anhand der TNM-Klassifikation werden die Tumoren wie folgt in Stadien eingeteilt:

**TABELLE 4: Stadieneinteilung der Tumoren (4)**

<b>Stadium</b>	<b>T-Klassifikation</b>	<b>N-Klassifikation</b>	<b>M-Klassifikation</b>
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium 1	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadium 2	T3	N0	M0
Stadium 3	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stadium 4A	T4	Jedes N	M0
Stadium 4B	Jedes T	Jedes N	M1

**1.2.4 DIAGNOSE**

Sollte der Verdacht auf ein Pankreaskarzinom bestehen, wird als erstes eine Oberbauchsonographie durchgeführt (6, 32). Um die bessere Differenzierung zu ermöglichen, kommen die Multidetektor-Computertomographie (MD-CT), die

Magnetresonanztomographie (MRT) und das <sup>18</sup>F-FDG PET/CT zum Einsatz (38). Weiters können die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) und die Endosonographie (EUS, engl. endoscopic ultrasonography) durchgeführt werden. Auch der Nachweis der Tumormarker CA 19-9 und CEA ist möglich. Diese sind jedoch nicht zur Früherkennung geeignet, sondern werden postoperativ gemessen, um eine Rezidivfreiheit zu überprüfen (9).

Bei der Diagnose der zystischen Neoplasie ist es sehr wichtig, benigne und maligne unterscheiden zu können. Die Differenzierung wird gewöhnlich durch MRT mit Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP), CT und Endosonographie (EUS) erreicht (6). Die Unterscheidung ist jedoch auch mittels <sup>18</sup>F-FDG PET/CT möglich (48, 54). Zusätzlich kann die Feinnadelbiopsie durchgeführt werden mit anschließender zytologischer Untersuchung (31). Das Risiko von falsch negativem zytologischen Material in der gezielten Feinnadelaspirationspunktion ist jedoch relativ hoch mit 23 – 50% (50 – 52).

### **1.2.5 THERAPIEMÖGLICHKEIT**

Gleich nach der Diagnosestellung eines duktales Adenokarzinoms muss die Resektabilität festgestellt werden (32). Um die Tumorausbreitung abzuklären, verwendet man präoperativ in erster Linie das MD-CT und die Endosonographie (10). Chancen auf Heilung bestehen nur, wenn der Tumor operiert werden kann. Sollten umliegende Gefäße infiltriert oder umwachsen sein, gilt das Karzinom als inoperabel (5).

Je nach Tumorlokalisation wird unterschiedlich viel Gewebe des Pankreas entfernt. Bei Pankreasschwanztumoren muss meist nur ein Teil des Organs entfernt werden, während bei Pankreaskörpertumoren das gesamte Pankreas ektomiert werden muss. Bei einer Lokalisation im Kopf wird eine Whipple-Operation durchgeführt, wobei neben dem Pankreaskopf auch der Duodenum entfernt wird (5). Adjuvant wird nach der Operation eine Chemotherapie für 6 Monate empfohlen (44 – 46).

Auch symptomatische zystische Neoplasien stellen eine Operationsindikation dar (39, 40). Operationspflichtig sind Tumoren, die über 4 cm groß sind, schnell wachsen, eine Pankreashauptgängerweiterung von mehr als 5mm aufweisen, Tumorknoten oder Wandverdickungen haben und Malignitätszeichen zeigen (40). Ansonsten kann der Tumor im Verlauf beobachtet werden, solange es sich nicht um ein intraduktal-papillär-muzinöses Karzinom des Hauptganges, ein muzinöses

Adenokarzinom oder ein solides pseudopapilläres Karzinom handelt. In diesen Fällen wird wegen den höheren Entartungsrisiken eine chirurgische Therapie empfohlen (6, 9, 40 – 43).

### **1.2.6 PROGNOSE**

Die Prognose der Pankreaskarzinome ist ungünstig. Der Großteil der Tumoren hat bei Diagnosestellung bereits Metastasen gebildet. Ohne Therapie beträgt die mittlere Überlebenszeit nur 6 Monate. Besonders Karzinome in Corpus und Cauda pancreatis haben eine schlechte Prognose, da sie nicht so wie Pankreaskopfkarzinome zu einem frühen Ikterus neigen, werden sie noch später erkannt (5). Wenn eine kurative Operation durchführbar ist, steigt die 5-Jahres-Überlebensrate von 1% auf 5% an (7).

Trotz der Malignität mancher zystischer Pankreasneoplasien haben sie dennoch eine bessere Prognose als das duktales Adenokarzinom. Die Langzeitüberlebensrate wird beeinflusst durch das Auftreten von invasiven Tumorgebieten, die dazu führen, dass die Langzeitüberlebensrate abfällt und das Rezidivrisiko ansteigt (6). Die Prognose ist am günstigsten, wenn der Tumor frühzeitig operativ entfernt werden kann und sich zum Zeitpunkt der Resektion noch keine Metastasen gebildet haben (9).

### **1.2.7 RISIKOFAKTOREN**

Für das duktales Adenokarzinom zählt das Alter zu den Hauptrisikofaktoren. Bereits ab dem 45. Lebensjahr kann ein Anstieg der Inzidenz beobachtet werden. Nikotinabusus führt zu einer Risikoerhöhung um 50% (33). Weitere prädisponierende Faktoren sind fettreiche und fleischlastige Ernährung, Adipositas, Diabetes mellitus und eine chronische Pankreatitis, wobei die hereditäre chronische Pankreatitis ein besonders großes Risiko darstellt (33 – 37). Auch der Einfluss von Alkohol wurde untersucht. Das Ergebnis war, dass hoher Alkoholkonsum das Auftreten eines duktales Adenokarzinoms erhöht (6).

Bei den zystischen Neoplasien sind die Risikofaktoren je nach Subtyp individuell (4, 7). Bei dem muzinösen Zystadenokarzinom wird ein hormoneller Einfluss vermutet (19). Als Risikofaktor des intraduktal-papillär-muzinösen Karzinoms ist Nikotinabusus möglich (28). Die Ätiologie des Azinuszellkarzinoms und des Pankreatoblastoms ist nicht bekannt (4).

## **2 MATERIAL UND METHODE**

### **2.1 STUDIEN POPULATION**

Die Daten der Patient\*innen stammen aus einer abgeschlossenen prospektiven Studie, die 86 Proband\*innen inkludierte, von denen 29 weiblich und 57 männlich waren. Sie waren zwischen 43 und 81 Jahre alt. Alle Proband\*innen haben einen histologisch gesicherten malignen Pankreastumor. Während der prospektiven Studie von 2014 bis 2019 wurde eine  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT-Untersuchung mit und ohne Time-of-Flight (TOF)-Rekonstruktion an der klinischen Abteilung für Nuklearmedizin am LKH-Universitätsklinikum Graz durchgeführt. Die PET-Bilder mit und ohne TOF wurden retrospektiv miteinander verglichen, um festzustellen, wie viele der malignen Läsionen korrekt als solche erkannt wurden. Das führte zu dem Ergebnis, dass in der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT mit TOF 80 der Tumoren als maligne erkannt wurden und ohne TOF 76.

Die Einschlusskriterien waren eine bereits histologisch gesicherte maligne Pankreasläsion und ein radiologisches oder klinisches Follow-up. Patient\*innen ohne histologische Sicherung durch Operation, Biopsie oder Feinnadelpunktion oder ohne Follow-up wurden aus der Studie ausgeschlossen. Ebenso wurden jene Patient\*innen aus der Studie ausgeschlossen, deren Blutzuckerwerte über 160 mg/dl lagen.

Für diese retrospektive Studie ist kein schriftliches Einverständnis notwendig. Das Studienprotokoll wurde von der lokalen Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt und ist im Einklang mit der Deklaration von Helsinki für humane Studien.

### **2.2 DAS PRINZIP DER PET**

Die PET beruht auf der Tatsache, dass Elektronen und Positronen als Teilchen und Antiteilchen nicht nebeneinander existieren können. Positron und Elektron haben die gleiche Masse aber entgegengesetzte Ladungen (57). Beim Zerfall eines Positronenstrahlers (z. B.  $^{18}\text{F}$ ) wird ein Positron ( $\beta^+$ ) emittiert, das auf ein Elektron ( $e^-$ ) trifft. Dabei entstehen zwei Gammaquanten mit einer Energie von 511 keV, die sich in einem 180 Grad Winkel mit Lichtgeschwindigkeit voneinander wegbewegen. Die dabei entstehende Gammastrahlung nennt man Vernichtungsstrahlung oder

Annihilationsstrahlung (57). Um diese Strahlung messen zu können, besitzt der Positronenemissionstomograph ringförmig angeordneten Detektoren, die sich während der Untersuchung nicht bewegen (56).

Die Gammaquanten können an zwei gegenüberliegenden Detektoren gemessen werden, wodurch eindeutig die Gerade bestimmt werden kann, auf welcher der Zerfall stattfand (56). Diese Gerade wird als line of response (LOR) bezeichnet (57). In der vorliegenden Studie bestehen die ringförmig angeordneten Detektoren aus Lutetiumoxyorthosilicat (LSO) als Szintillator. Ein anderes mögliches Szintillationsmaterial ist z. B. Bismutgermanat (BGO).

Zeitliche Unterschiede bei der Detektion, die entstehen, wenn die Paarung von Positron und Elektron näher an einem der Detektoren stattfindet, können vom LSO besser festgestellt werden als von Szintillatoren mit Bismutgermanat (BGO) (57).

## **2.3 DAS PRINZIP DER CT**

Während der Computertomographie (CT) wird der/die Patient\*in von einem Röntgenstrahler durchstrahlt. Die Strahlen die den/die Patient\*in durchdringen, werden von einem Detektor gemessen. Anhand der Röntgenschwächung kann der Absorptionskoeffizient jedes Volumenelements (=Voxels) innerhalb einer Schicht bestimmt werden. Der Absorptionskoeffizient jedes Voxels wird dann als Grauwert auf das betreffende Pixel im zweidimensionalen Bild übertragen.

Um das gesamte Schwächungsprofil des/der Patient\*in zu erhalten, werden die Strahlenquelle und der Detektor nach jeder Messung um einen kleinen Winkel im Umlauf verschoben. Aus den dadurch erhaltenen Messwerten wird das zweidimensionale Schichtbild erstellt.

Dadurch können überlagerungsfreie Bilder der Schichten erzeugt werden, die auch die Anatomie der kontrastschwächeren Weichteilstrukturen darstellen (75).

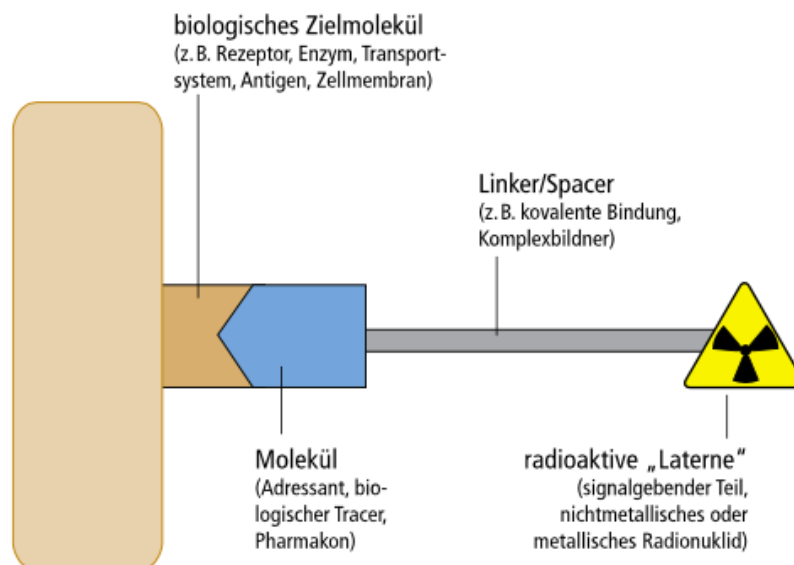
Seit dem ersten CT-Gerät aus dem Jahr 1972, das nur zwei Schichten zeitgleich scannte, wurden bereits vier weitere Generationen von CT-Geräten entwickelt. Die heute gebräuchlichen Geräte sind Scanner der 3. Generation. Bei diesen Röhren rotiert der Strahler gemeinsam mit dem Detektor um den/die Patient\*in.

In Geräten der 4. Generation rotiert lediglich der Röntgenstrahler, da der Detektor den gesamten Umfang der Röhre auskleidet. Aufgrund hoher Kosten und Problemen bei der Bildqualität werden diese Geräte nicht mehr verwendet (75).

## 2.4 DAS TRACERPRINZIP

Mithilfe eines radioaktiven Tracers kann in der nuklearmedizinischen Bildgebung der Metabolismus eines Organs dargestellt werden. Ein Tracer ist ein Molekül, das in seiner originalen Zusammensetzung an bestimmten Stoffwechselfvorgängen im Organismus beteiligt ist. Der Unterschied zu natürlichen Metaboliten besteht darin, dass das Molekül (Pharmakon, Adressant, biologischer Tracer) radioaktiv markiert wird, damit seine Verteilung von außen verfolgt werden kann. Dafür werden bestimmte Ionengruppen des Moleküls ausgetauscht und mit radioaktiven Isotopen ersetzt. Die vom Isotop emittierte Strahlung kann von außen gemessen werden und macht den Tracer im Organismus sichtbar. Trägermolekül und radioaktives Isotop bilden somit zusammen das Radiopharmakon oder den radioaktiven Tracer (56).

In Abbildung 1 ist das Prinzip der radioaktiven Markierung schematisch dargestellt. Das radioaktive Isotop ist über einen Linker als Verbindungsstück an das Trägermolekül geheftet. Das Trägermolekül stellt den Kontakt mit dem Zielorgan her, indem es spezifisch an ein molekulares Target bindet (z. B. Rezeptor, Enzym) (57).



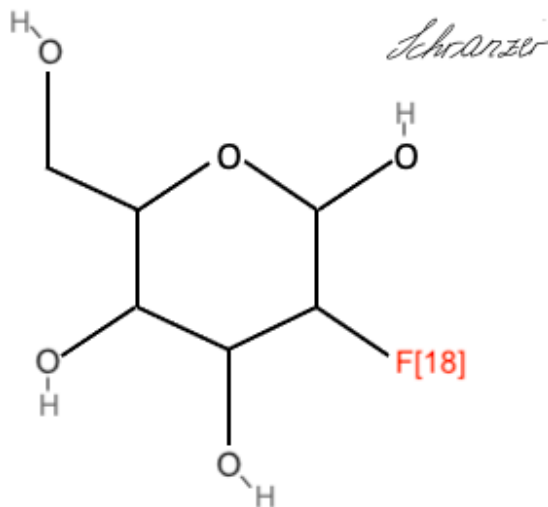
**ABBILDUNG 1: Tracerprinzip und Aufbau eines Radiotracers (57)**

### 2.4.1 <sup>18</sup>F (F)

Das Radionuklid <sup>18</sup>F wird im Zyklotron (Teilchenbeschleuniger) durch Beschuss eines Ausgangsnuklids mit Protonen, Deuteronen oder Alphateilchen in einem Vakuum hergestellt (76, 77).

<sup>18</sup>Fluor hat eine relativ lange physikalische Halbwertszeit (HWZ) von 110 Minuten und kann für die Radiomarkierung von verschiedenen Radiopharmazeutika (z. B. <sup>18</sup>F-FDG) verwendet werden. Diese können daher täglich an die jeweilige nuklearmedizinische Abteilung angeliefert werden (57).

<sup>18</sup>F-FDG ist eine Verbindung zwischen dem Radionuklid <sup>18</sup>Fluor und der Fluor-2-desoxy-D-glucose (57).



**ABBILDUNG 2: Chemische Struktur von <sup>18</sup>F-FDG**

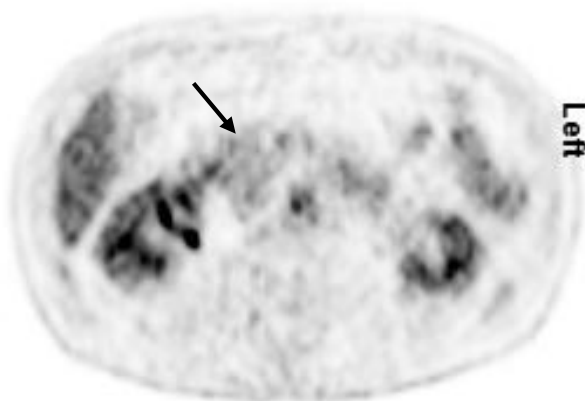
Bereits seit den 1970er-Jahren ist die <sup>18</sup>F-Fluordesoxyglucose der bedeutendste Radiotracer. Sein Anwendungsschwerpunkt ist die Tumorbildgebung durch das PET oder PET/CT. Sein Vorteil liegt in der Möglichkeit, den Glukosestoffwechsel in Läsionen zu ermitteln (57).

## 2.5 DIE $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT

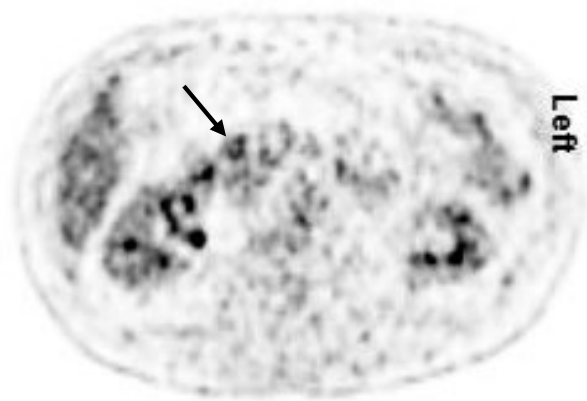
Die PET/CT verbindet die anatomische Bildgebung der Computertomographie (CT) mit der funktionellen Bildgebung der Positronenemissionstomographie (PET) (55). Weil Tumoren eine gesteigerte Glykolyse aufweisen, ist auch die Expression der Glukosetransportproteine GLUT 1 und GLUT 2 erhöht (58, 61). Der glukoseanaloge Tracer  $^{18}\text{F}$ -FDG wird somit vermehrt in die Tumorzellen transportiert (58). Durch das  $^{18}\text{F}$ -FDG PET kann der Glukosestoffwechsel beurteilt werden, wodurch sich der Einsatz bei der Bildgebung von malignen Tumoren etabliert hat (62 – 64). Jedoch ist die Traceraufnahme auch im entzündlichen Gewebe wie z. B. bei Pankreatitis erhöht (59). Um tracerbedingte falsch-positive PET-Befunde zu vermeiden, kann neben dem zusätzlichen CT auch eine zweizeitige PET/CT-Aufnahme durchgeführt werden (56). Bei entzündlichen Herden nimmt die  $^{18}\text{F}$ -FDG-Aufnahme nach einer Stunde ab, während sie bei bösartigen Tumoren in den folgenden Stunden zunimmt (65).

Ein fehlender Tracer-Uptake der Tumorzellen ist vereinbar mit einer benignen Läsion oder einer Nekrose (54).

Die folgenden Abbildungen zeigen jeweils ein Adenokarzinom im Pankreaskopf. Abbildung 3 wurde 30 Min. p.i. aufgenommen und stellt den Tumor nicht dar. Die Abbildung 4 zeigt die gleiche Schnittbildebene in der Spätaufnahme 90 Min. p.i., wobei die Läsion deutlich sichtbar ist.



**ABBILDUNG 3: TOF- $^{18}\text{F}$ -FDG PET in der Frühaufnahme**



**ABBILDUNG 4: TOF- $^{18}\text{F}$ -FDG PET in der Spätaufnahme**

## 2.5.1 TOF

Die TOF-Technik ist ein neuer Rekonstruktionsalgorithmus in der PET/CT, der jedoch nur bei moderneren Geräten durchführbar ist. Mittels High-Definition-PET-Technik kann das räumliche Auflösungsvermögen entscheidend verbessert werden (auf 2 mm) und die Sensitivität (TOF) um den Faktor 3 gesteigert werden. Die Kombination beider Techniken (HD-PET mit TOF) bezeichnet man als Ultra-HD-PET (74).

Bei dem Zerfall des Radioisotops und der folgenden Interaktion eines Positrons mit einem Elektron entstehen Gammaphotonen, die sich in entgegengesetzte Richtungen voneinander entfernen. Wenn diese beiden Photonen auf den Tomographen treffen, wird dieses primäre Bildgebungssignal registriert. Sollte sich das Annihilationsereignis genau in der Mitte der LOR befinden, würden die beiden Photonen zeitgleich vom PET-Tomographen detektiert werden. Wenn sich das Annihilationsereignis aber in unregelmäßigen Abständen zum PET ereignet, hat ein Photon eine längere Strecke als das andere. Somit ist ihre Time-of-Flight unterschiedlich (78 – 80). Mit TOF PET Geräten wird diese Zeitdifferenz bestimmt und dann dafür genutzt, um die Position der Annihilation entlang der LOR erahnen zu können.

Mithilfe des TOF PET/CT kann die zeitliche Differenz zwischen den Detektionen der beiden Gammaphotonen genauer bestimmt werden. Dadurch ist die Position des Zerfalles des Tracers auf der LOR und somit die Verteilung des Tracers innerhalb des Gewebes klarer abgrenzbar (56).

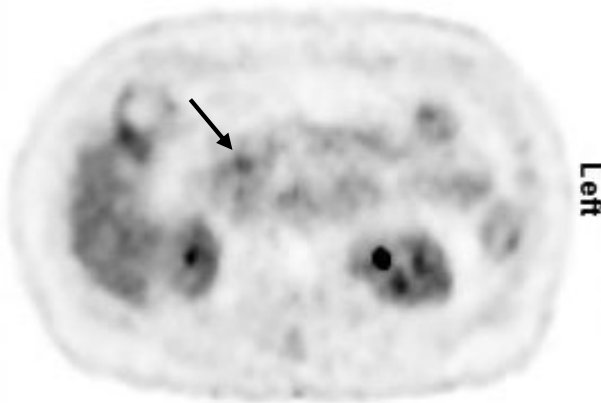
Durch TOF kann die Ausbreitung des Bildrauschens reduziert werden, indem es Ereignisse entlang von Segmenten jeder LOR lokalisiert, anstatt das Rauschen über die gesamte Länge jeder LOR zu verbreiten. Dieser positive Einfluss auf das Signal-Rausch-Verhältnis kann eine bessere räumliche Auflösung im endgültigen Bild unterstützen (71 – 73).

Vergleichsstudien konnten neben dieser besseren räumlichen Auflösung auch eine Verbesserung des Kontrastes und des Rauschens innerhalb der Voxel zeigen (68 – 70).

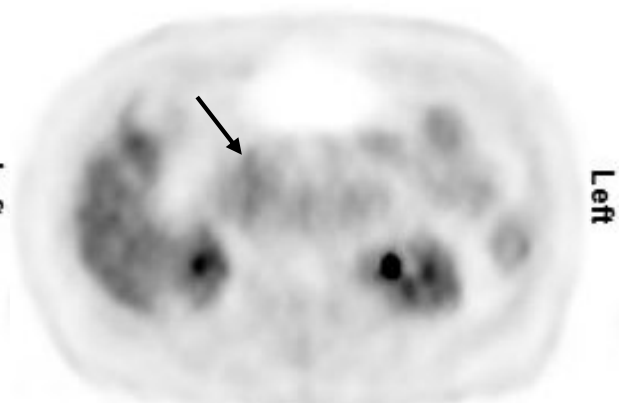
Damit es durch die TOF Vorteile in der Bildqualität gibt, wird eine sehr schnelle zeitliche Auflösung benötigt. Dies konnte durch hochauflösende, schnelle Detektorelektronen und Szintillatoren erreicht werden (67 – 70).

Die Bildqualität bei adipösen Patient\*innen ist in der konventionellen PET eingeschränkt, da die Abschwächung der Photonen mit der Masse zunimmt, was zu einem Verlust von echten Zählimpulsen und einer Zunahme von Streuimpulsen führt. Besonders in diesen Fällen ist TOF von Vorteil, da es die Bildqualität vor allem bei adipösen Patient\*innen sichtlich verbessert (68).

Die folgenden Bilder zeigen in Abbildung 6 eine Frühaufnahme ohne TOF. In dieser Abbildung zeigt das Pankreaskopfkarcinom keinen gesteigerten Tracer-Uptake. Erst mit der TOF-Rekonstruktion, die in Abbildung 5 gezeigt wird, kann das Adenokarcinom identifiziert werden.



**ABBILDUNG 5:**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET mit TOF in der Frühaufnahme



**ABBILDUNG 6:**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET ohne TOF in der Frühaufnahme

## 2.6 DURCHFÜHRUNG DER $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT

Nach intravenöser Verabreichung von  $^{18}\text{F}$ -FDG wurde 30 Min. p.i. eine Ganzkörperaufnahme von der Schädelbasis bis zum proximalen Oberschenkel und 90 Min. p.i. ein Spätbild des Abdomens, jeweils mit und ohne TOF durchgeführt. Die verwendeten PET/CT-Scanner waren der Biograph<sup>TM</sup>mCT (Siemens Healthineers) und der GE Discovery MI (GE Healthcare Company). Zusätzlich wurde 30 Min. p.i. ein diagnostisches CT des Oberbauchs mit jodhaltigem Kontrastmittel und Pankreasprotokoll, oder im Falle von erhöhtem Kreatinin- oder erniedrigten GFR oder TSH-Werten, ein diagnostisches CT ohne Kontrastmittel durchgeführt. Das diagnostische CT wurde zur besseren anatomischen Lokalisation der Pankreasläsionen sowie zur Messung der Läsionsgröße in cm im Pankreas

durchgeführt. 72 Patient\*innen erhielten ein diagnostisches CT mit Kontrastmittel und 14 ein natives CT. Nach der <sup>18</sup>F-FDG-Injektion bekamen die Patient\*innen 500 ml Wasser als negatives Kontrastmittel zur Darmdistension zu trinken. In dieser Zeit lagen die Patient\*innen in einem abgedunkelten Raum und waren angehalten, sich möglichst wenig zu bewegen.

Die Patient\*innen durften 6 Stunden vor der <sup>18</sup>F-FDG PET/CT keine Speisen und Getränke zu sich nehmen, mit Ausnahme von Wasser. Auch Medikamente durften mit Wasser eingenommen werden. Vor den Untersuchungen mussten die Patient\*innen ihre Harnblase entleeren und metallische Gegenstände von ihren Körpern entfernen.

Die verabreichte Dosis <sup>18</sup>F-FDG ist abhängig vom Gewicht der Patient\*innen. In dieser Studie betrug die mittlere Dosis 317 MBq (180 – 422 MBq).

## **2.7 AUSWERTUNG DER PET/CT**

Die während der laufenden Studie angefertigten PET/CT-Aufnahmen mit und ohne TOF wurden von Fachärzt\*innen für Nuklearmedizin hinsichtlich der Dignität ausgewertet.

In der retrospektiven Analyse wurden die PET/CT-Bilder der Früh- und Spätaufnahmen jeweils mit und ohne TOF separat miteinander verglichen und die Region des Pankreas mit dem höchsten Tracer-Uptake ausgemessen. Hierbei wurde eine ovale dreidimensionale VOI (volume of interest) über die betroffene Läsion gelegt und sowohl der SUV<sub>max</sub> als auch das Volumen der Läsionen in cm<sup>3</sup> erhoben.

Diese VOI (volume of interest) wurde in allen vier Darstellungen gemessen.

Mithilfe der erhobenen Messwerte des SUV<sub>max</sub> konnte der RI (Retentionsindex, engl. retention index) errechnet werden.

Dafür wurde die Formel

$$\frac{SUV_{max} (90 \text{ Min. p. i.}) - SUV_{max} (30 \text{ Min. p. i.})}{SUV_{max} (30 \text{ Min. p. i.})} * 100$$

verwendet.

Es wurde sowohl ein RI für die Aufnahmen mit TOF und ein RI für die Aufnahmen ohne TOF berechnet.

Nachdem es sich bei dem verwendeten Tracer um ein auf Glukose-basiertes Molekül handelt, zeigen auch andere Organe mit entzündlichen Veränderungen eine höhere Tracer-Aufnahme.

Während der Ausscheidung des  $^{18}\text{F}$ -FDG-Tracers über die Nieren und die Harnblase akkumuliert dieser radioaktiv markierte Stoff deutlich in diesen Organen.

Abbildung 7 zeigt die physiologische Tracerverteilung von  $^{18}\text{F}$ -FDG in den Nieren, Uretern, der Harnblase, im Myokard, Gehirn, Leber und der Larynxmuskulatur. Zusätzlich stellen sich 2 Lebermetastasen und der Primärtumor in der Cauda pancreatis dar.



**ABBILDUNG 7: Ganzkörper TOF- $^{18}\text{F}$ -FDG PET mit hohem Tracer-Uptake im Harntrakt inklusive Lebermetastasen und Primärtumor in der Cauda pancreatis**

## 2.8 DATENANALYSE

Alle gemessenen und errechneten Daten wurden gespeichert und in eine Microsoft®-Office-Excel-Tabelle übertragen. Bereits vorhandene Daten zur Tumorlokalisierung und zu klinischen und pathologischen Klassifikationen wurden retrospektiv bewertet. Der McNemar-Test wurde angewandt, um die Anzahl der mit und ohne TOF als richtig maligne erkannten Pankreasläsionen miteinander zu vergleichen.

Die ROC-Analyse wurde durchgeführt, um einen Cut-off-Wert des RI für eine schlechte Überlebenszeit zu ermitteln. Der P-Wert wurde als signifikant eingestuft, wenn er einen Wert kleiner als 0,05 aufwies.

Weiters wurde zur Ermittlung des durchschnittlichen Gesamtüberlebens in Monaten nach der PET/CT-Untersuchung eine Überlebensanalyse mittels Kaplan-Meier-Kurve erstellt.

Für die Bestimmung eines prognostischen Faktors wurde eine univariate Analyse durchgeführt mittels COX-Regression, Kaplan-Meier und Log-Rank-Test. Die COX-Regression wurde außerdem für die multivariate Analyse derjenigen Variablen angewandt, die in der univariaten Analyse einen P-Wert kleiner als 0,05 erreichten. Die statistische Analyse wurde mithilfe des Programmes SPSS® (Version 26,0; IBM®) erhoben.

### **3 RESULTATE**

Ziel der Studie war festzustellen, wie viele Läsionen mit und ohne TOF als maligne erkannt werden können. Dafür wurden die PET/CT-Resultate mit und ohne TOF-Rekonstruktion verglichen. In der Beurteilung der Früh- und Spätaufnahmen zusammen konnten mit TOF 80 und ohne TOF 76 Läsionen als richtig maligne erkannt werden.

Es konnte gezeigt werden, dass in der Frühaufnahme mit TOF 76 und ohne TOF 71 Tumoren korrekt als bösartig eingestuft werden konnten. Die Anzahl der Patient\*innen mit TOF-Rekonstruktion betrug in der Frühaufnahme nur 84, da durch technische Probleme bei zwei Patient\*innen keine TOF-Rekonstruktion durchgeführt werden konnte.

In der Spätaufnahme, wobei man davon ausgeht, dass der Tracer-Uptake von bösartigen Tumoren zunimmt, wurden von insgesamt 86 malignen Tumoren mit TOF 79 und ohne TOF 77 Läsionen als richtig maligne bewertet. Somit konnten in der Frühaufnahme mit TOF fünf Karzinome mehr als richtig maligne diagnostiziert werden und in der Spätaufnahme zwei bösartige Läsionen mehr als solche erkannt werden.

Als sekundäres Ziel stand die prognostische Information, die aus der <sup>18</sup>F-FDG PET/CT-Untersuchung gewonnen werden kann, im Vordergrund. Dabei wurden neun Einflussfaktoren auf ihre prognostische Wertigkeit überprüft.

#### **3.1 PATIENT\*INNEN CHARAKTERISTIKA**

Die nachstehende Tabelle gibt einen Überblick über die medizinischen und biologischen Charakteristika der 86 Patient\*innen.

**TABELLE 5: Charakteristika der Patient\*innen (n=86)**

<i>Patientencharakteristika</i>	<i>n (%)</i>
Geschlecht	
männlich	57 (66,28%)
weiblich	29 (33,72%)
Alter	
Durchschnittsalter	65,92 Jahre
Altersspanne	43 – 81 Jahre
Art der Läsion <sup>1</sup>	
Adenokarzinom	72 (83,72%)
PanIN III	4 (4,65%)
NET	3 (3,49%)
Lymphom	3 (3,49%)
IPMN	2 (2,33%)
Azinuszellkarzinom	1 (1,16%)
Mesenchymale Neoplasie	1 (1,16%)
Tumorlokalisation	
Caput pancreatis	49 (56,98%)
Corpus pancreatis	17 (19,76%)
Cauda pancreatis	6 (6,98%)
Processus uncinatus	14 (16,28%)
Metastasen <sup>2</sup>	
Ja	34 (39,53%)
Nein	52 (60,47%)
Verstorben	
Ja	31 (36,05%)
Nein	55 (63,95%)
Follow-up <sup>3</sup>	
Zeitspanne in Monaten	2 – 87
Mittelwert ± Standardabweichung	17,17 ± 14,8
Vorangegangene Pankreatitis	
Ja	11 (12,79%)
Nein	75 (87,21%)

<sup>1</sup> Ein Proband hatte histologisch ein Adenokarzinom und ein IPMN des Pankreas. Dieser Teilnehmer wurde zu den Adenokarzinomen gezählt.

<sup>2</sup> Eine zweite Läsion an einer anderen Lokalisation des Pankreas wurde als Metastase gewertet.

<sup>3</sup> Das Follow-up erstreckte sich vom PET/CT-Untersuchungsdatum bis zum letzten vermerkten Kontrolltermin bzw. zum Sterbedatum.

### 3.2 SUV<sub>MAX</sub> DER FRÜH- UND SPÄTAUFNAHME

Im direkten Vergleich der Früh- und Spätaufnahmen sowohl mit als auch ohne TOF veränderte sich der SUV<sub>max</sub>. Der maximale Uptake der malignen Läsionen war in den Spätaufnahmen nach 90 Min. p.i. höher als in den Frühaufnahmen 30 Min. p.i. Dieses Resultat konnte mit TOF bei 73 Fällen (84,88%) beobachtet werden. Bei den Auswertungen ohne TOF wurde bei 78 Patient\*innen (90,7%) ein höherer Tracer-Uptake in der Spätaufnahme verzeichnet.

Die Tabelle 6 zeigt die Entwicklung des <sup>18</sup>F-FDG-Uptakes mit und ohne TOF und die statistische Signifikanz der Tracer-Zunahme als P-Wert.

**TABELLE 6: Entwicklung des SUV<sub>max</sub> mit und ohne TOF**

<b>Mit TOF</b>		
	<b><i>MW ± STABW</i></b>	<b><i>P</i></b>
SUV <sub>max</sub> 30 min. p.i.	8,68 ± 5,848	< 0,0001
SUV <sub>max</sub> 90 min. p.i.	12,11 ± 8,85	
<b>Ohne TOF</b>		
	<b><i>MW ± STABW</i></b>	<b><i>P</i></b>
SUV <sub>max</sub> 30 min. p.i. ohne TOF	7,03 ± 5,44	< 0,0001
SUV <sub>max</sub> 90 min. p.i. ohne TOF	11,52 ± 8,73	

Der mittlere SUV<sub>max</sub> der Spätaufnahme mit sowie ohne TOF war signifikant höher als in der Frühaufnahme (P < 0,0001) (Tabelle 6).

Ebenso ergab sich ein statisch signifikanter Unterschied zwischen dem mittleren SUV<sub>max</sub> mit und ohne TOF. Sowohl in der Früh- als auch in der Spätaufnahme war der SUV<sub>max</sub> mit TOF signifikant höher als ohne TOF (P < 0,0001).

Bei 73 Patient\*innen (84,9%) nahm der SUV<sub>max</sub> in der Spätaufnahme mit TOF zu, im Vergleich zu 78 Patient\*innen (90,7%) ohne TOF (P=0,125).

### 3.3 VOLUMEN IN CM<sup>3</sup> MIT UND OHNE TOF, LÄSIONSGRÖßE IN CM

Die Tabelle 7 zeigt die Mittelwerte des Volumens der Läsionen in cm<sup>3</sup> mit und ohne TOF und die Läsionsgröße in cm gemessen im diagnostischen CT.

**TABELLE 7: Volumen in cm<sup>3</sup> mit und ohne TOF, Läsionsgröße in cm**

	<b>MW ± STABW</b>	<b>P</b>
Volumen in cm <sup>3</sup> mit TOF	16,33 ± 9,15	< 0,0001
Volumen in cm <sup>3</sup> ohne TOF	20,37 ± 17,18	
Läsionsgröße in cm	3,2 ± 1,38	

Zum Vergleich der Mittelwerte der Volumina wurde ein t-Test durchgeführt, bei dem eine deutliche Steigerung des Volumens in der Messung ohne TOF gezeigt wurde (P < 0,0001).

### 3.4 VISUELLE PET/CT-BEFUNDUNG MIT UND OHNE TOF

Um den Aussagenwert der TOF bestimmen zu können, wurde das PET-Bild ohne TOF und das PET-Bild mit TOF-Rekonstruktion der einzelnen Patient\*innen getrennt bewertet. Die daraus resultierenden Ergebnisse wurden miteinander verglichen.

#### 3.4.1 BEWERTUNG DES PRIMÄRTUMORS

Die folgende Tabelle zeigt wie viele Tumoren von insgesamt 86 jeweils mit und ohne TOF als richtig maligne klassifiziert wurden. Die Spalte „*Prozentuale Verbesserung der Diagnoserate mit TOF*“ gibt den prozentualen Anteil wieder, mit dem durch TOF-Rekonstruktion mehr maligne Tumoren erkannt werden konnten.

**TABELLE 8: Überblick der Diagnostik der Primärtumoren**

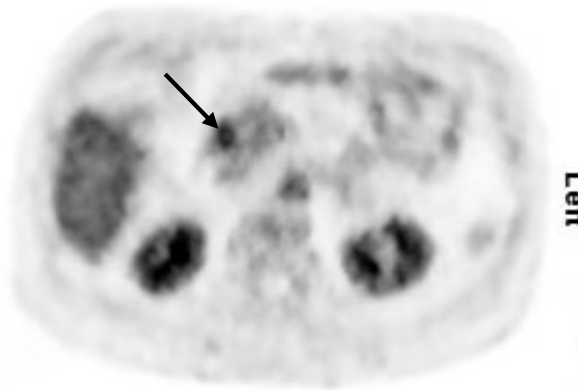
<b>Bildgebung</b>	<b>Ohne TOF</b>	<b>Mit TOF</b>	<b>Prozentuale Verbesserung der Diagnoserate mit TOF</b>	
PET gesamt	76	80	(4/86)	4,65%
Frühaufnahme <sup>1</sup>	71	76	(5/84)	5,95%
Spätaufnahme	77	79	(2/86)	2,33%

<sup>1</sup> In der Frühaufnahme beträgt die Gesamtzahl der Tumoren 84, da für zwei Patient\*innen keine TOF Frühaufnahmen existieren

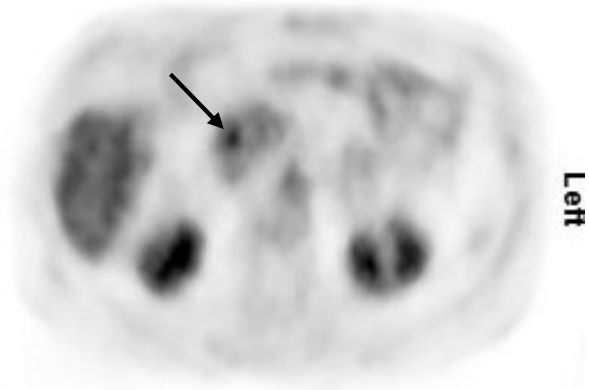
Zusammenfassend kann gesagt werden, dass alle Tumoren, die in der Rekonstruktion mit TOF als benigne eingestuft wurden, auch ohne TOF als benigne bewertet wurden. Für die Bilder mit TOF spricht, dass viele Karzinome, die ohne TOF fälschlicherweise als benigne diagnostiziert wurden, mit TOF korrekt als bösartig erkannt werden konnten.

Die Auswertung der PET/CT-Bilder mit TOF-Rekonstruktion war somit erfolgreicher als ohne.

Die Abbildungen 8 und 9 zeigen einen der vier Fälle, in denen der Tumor ohne TOF als benigne klassifiziert wurde und erst mit TOF die tatsächliche Dignität in der Bildgebung erkannt werden konnte.



**ABBILDUNG 8:  $^{18}\text{F}$ -FDG PET Frühaufnahme mit TOF**



**ABBILDUNG 9:  $^{18}\text{F}$ -FDG PET Frühaufnahme ohne TOF**

Um den Zusammenhang zwischen der Anzahl der als richtig maligne diagnostizierten Tumoren und der fälschlicherweise als benigne eingestuft Läsionen mit und ohne TOF herzustellen, wurde ein McNemar-Test durchgeführt. Dabei wurde gezeigt, dass das Resultat der Auswertung der PET-Aufnahmen bezogen auf den Primärtumor mit TOF besser war, aber keine statistische Signifikanz nachweisbar ist. Diese Schlussfolgerung kann sowohl für die Früh- als auch die Spätaufnahme und für die gesamte PET-Auswertung gezeigt werden ( $P > 0,05$ ).

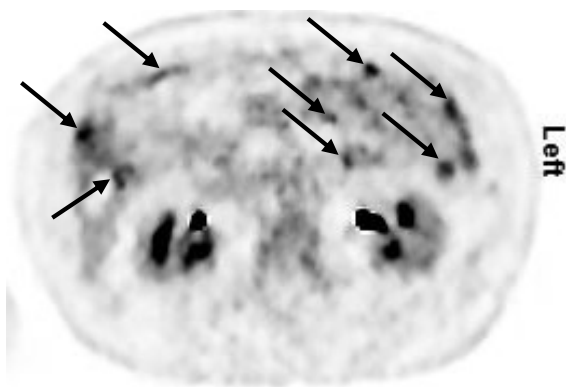
Die TOF führt damit zu keiner signifikant höheren Diagnoserate der Tumoren.

### 3.4.2 BEURTEILUNG DER METASTASIERUNG

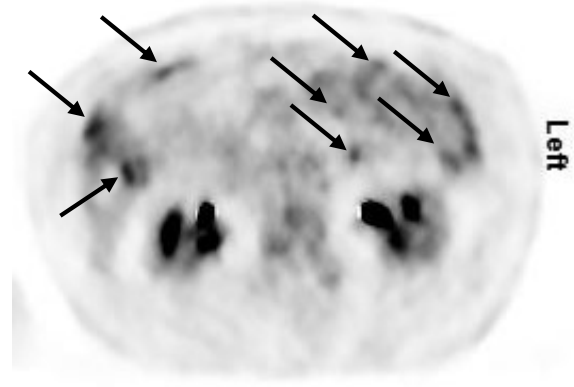
Während der visuellen Auswertung der PET/CT-Aufnahmen konnte auch festgestellt werden, dass Metastasen in den TOF-Rekonstruktionen deutlicher zu erkennen sind als in PET/CT-Bildern ohne TOF.

Sowohl die sekundäre Absiedelung in abdominellen Lymphknoten als auch der häufige Metastasenbefall der Leber konnten in manchen Fällen nur mit TOF entdeckt werden.

Die Abbildungen 10 bis 13 zeigen die abdominellen Lymphknotenmetastasen des gleichen Patienten, jeweils im Vergleich mit und ohne TOF sowohl in transaxialer (Abbildung 10, 11) als auch in coronarer Schnittebene (Abbildung 12,13).



**ABBILDUNG 10: TOF-<sup>18</sup>F-FDG PET mit multiplen mesenterischen und mesocolischen Lymphknotenmetastasen bei Peritonealkarzinose**

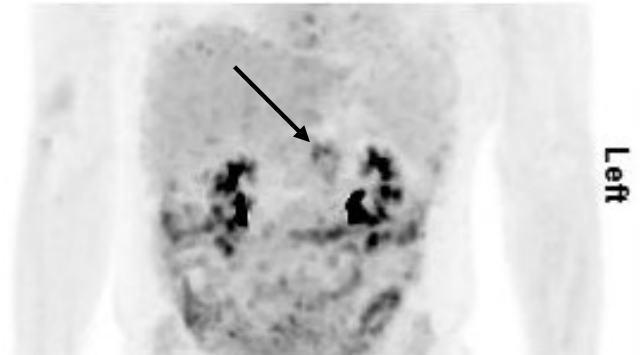
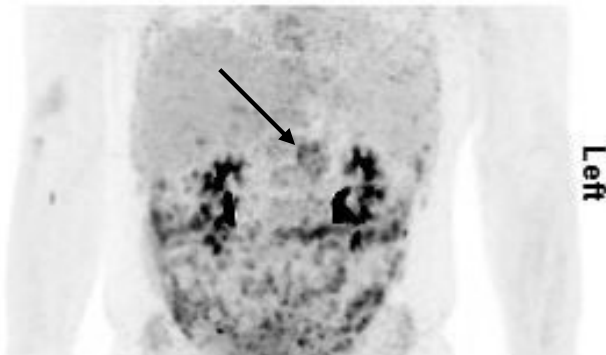


**ABBILDUNG 11: <sup>18</sup>F-FDG PET ohne TOF mit multiplen mesenterischen und mesocolischen Lymphknotenmetastasen bei Peritonealkarzinose**

Dabei ist deutlich der Unterschied der Bildqualität mit TOF zu erkennen (Abbildung 10). So sind die Lymphknotenmetastasen in Abbildung 10 schärfer abgrenzbar und besser identifizierbar und können somit von der physiologischen Darmaktivität leichter unterschieden werden.

In den Abbildungen 12 und 13 erkennt man ebenfalls im Spätbild mit TOF die befallenen Lymphknoten besser, die sich auch hier kontrastreicher und schärfer darstellen.

Außerdem ist das Primum im Corpus pancreatis am Übergang zur Cauda pancreatis mit TOF besser erkennbar als ohne TOF (Abbildung 12).



**ABBILDUNG 12: TOF-<sup>18</sup>F-FDG PET Spätaufnahme mit abdominellen Lymphknotenmetastasen und Primum im Corpus pancreatis (Pfeil) bei einem 44-jährigen Mann**

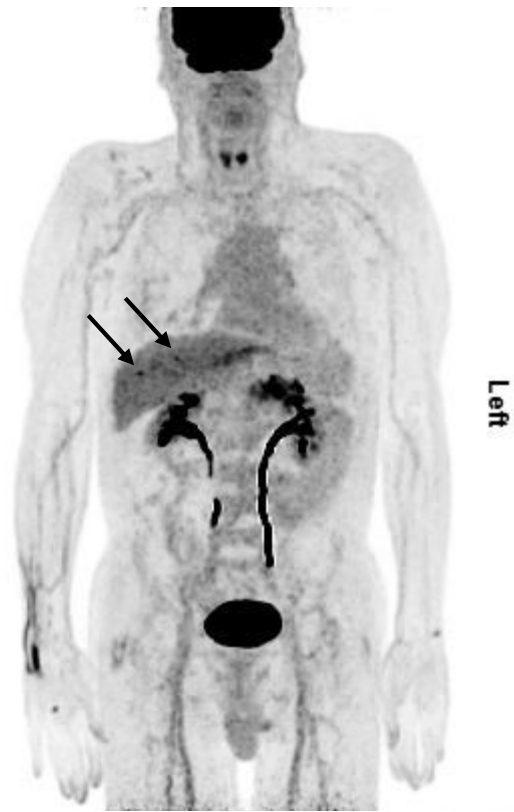
**ABBILDUNG 13: <sup>18</sup>F-FDG PET Spätaufnahme ohne TOF mit abdominellen Lymphknotenmetastasen und Primum im Corpus pancreatis (Pfeil) beim selben Patienten**

Die Abbildungen 14 bis 17 stammen von einem Patienten mit zwei Lebermetastasen. Diese sind nur in der MIP-Aufnahme mit TOF (Abbildung 14) deutlich zu erkennen, während sie in der MIP-Aufnahme ohne TOF nicht identifizierbar sind (Abbildung 15).

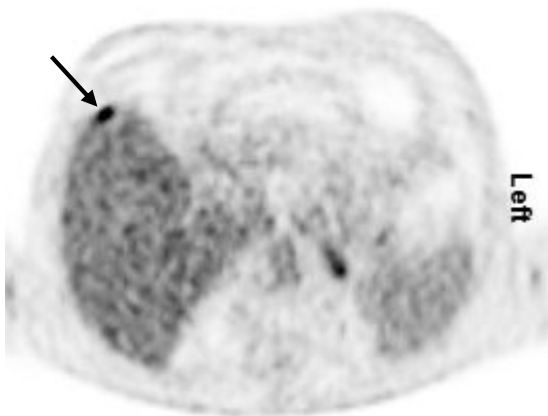
Zwischen den beiden transaxialen Schnittbildaufnahmen in Abbildung 16 und 17 ist die Differenz der Bildqualität nicht so deutlich festzustellen. Dennoch ist die Metastase in der PET mit TOF kontrastreicher und schärfer begrenzt, wodurch sie auch klarer als Auffälligkeit klassifizierter werden kann.



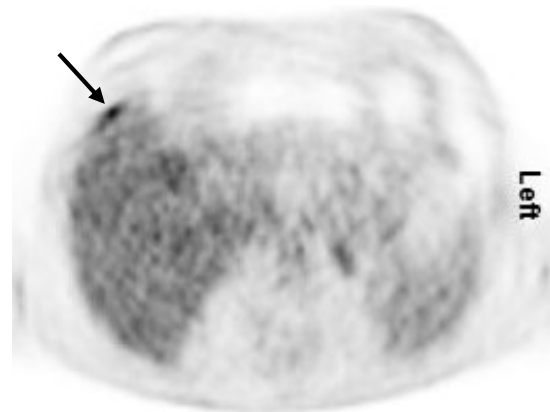
**ABBILDUNG 14: MIP TOF-<sup>18</sup>F-FDG PET mit zwei Lebermetastasen**



**ABBILDUNG 15: MIP <sup>18</sup>F-FDG PET ohne TOF mit zwei Lebermetastasen**



**ABBILDUNG 16: Transaxiales TOF-<sup>18</sup>F-FDG PET mit einer Lebermetastase im Segment 5**

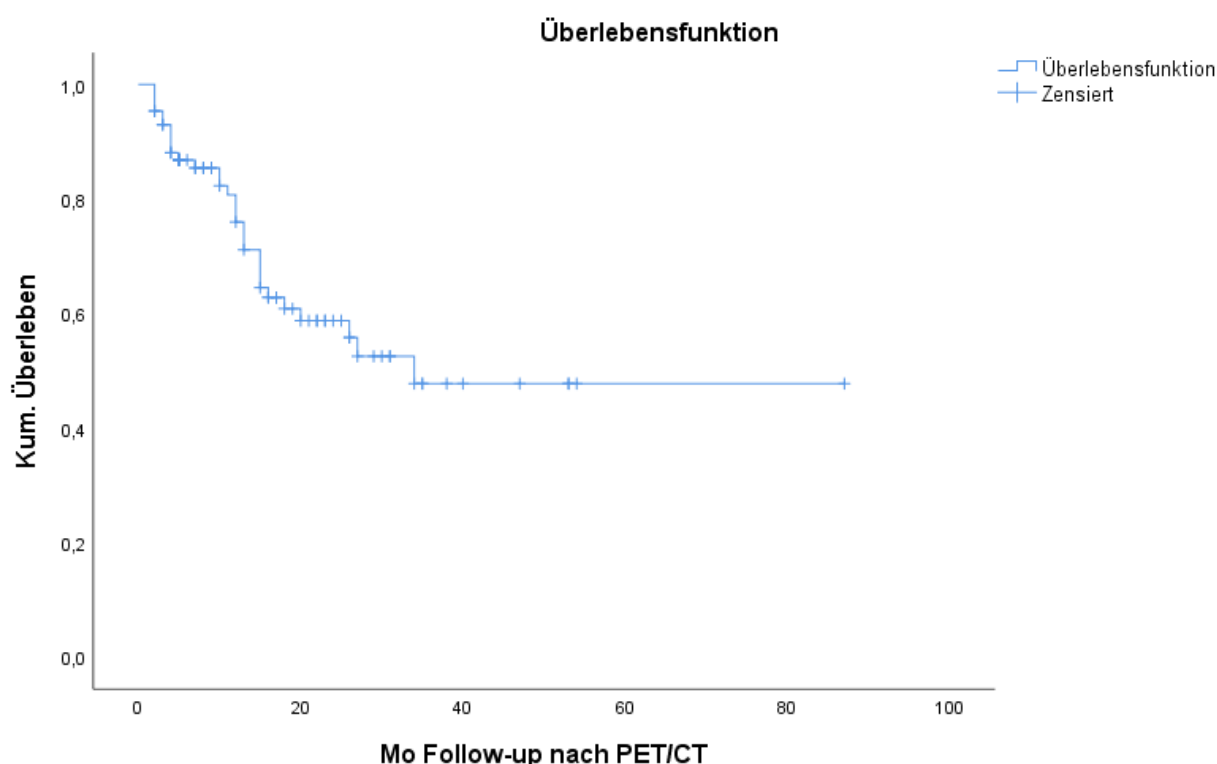


**ABBILDUNG 17: Transaxiales <sup>18</sup>F-FDG PET ohne TOF mit einer Lebermetastase im Segment 5**

### 3.5 ÜBERLEBENSANALYSE

Um die durchschnittliche Überlebenszeit der Patient\*innen analysieren zu können, wurde eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt. Dafür wurde das erhobene Follow-up in Beziehung zu dem Ereignis des Todes gestellt. Das mediane Follow-up beträgt 17,2 Monate (Spanne 2 – 87 Monate).

Bei den 55 Patient\*innen, die nicht verstorben sind, endet das Follow-up mit dem letzten Systemvermerk zu einer medizinischen Versorgung. Diese Proband\*innen werden in der dargestellten Kaplan-Meier-Kurve zensiert wiedergegeben.



**ABBILDUNG 18: Kaplan-Meier-Kurve**

Die geschätzte Überlebenszeit für alle Proband\*innen beträgt 49,1 Monate mit einem Standard-Fehler von  $\pm 5,3$  Monaten. Das Vorhandensein von Metastasen verringerte die geschätzte Überlebenszeit auf 25,4 Monate.

Die 31 Todesfälle ereigneten sich vom 2. bis zum 34. Beobachtungsmonat und hatten ein medianes Überleben von 12 Monaten. Ab dem Eintritt in die Studie lebten die bereits Verstorbenen im Durchschnitt 11,3 Monate.

### 3.6 EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE ÜBERLEBENSRATE

Die Bedeutung der verschiedenen Variablen auf die Überlebensrate wurde anhand einer uni- und multivariaten COX-Regression bewertet.

Hierfür wurde der Einfluss von personenabhängigen Faktoren wie Alter und Geschlecht, als auch von klinischen Zuständen wie eine vorangegangene Pankreatitis und Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, sowie von radiologischen Parametern wie die Läsionsgröße in cm, gemessen im diagnostischen CT des Oberbauchs, untersucht.

Weiters wurden die während der retrospektiven Auswertung erhobenen Daten in die COX-Regression miteinbezogen. Dazu zählen das Volumen der Pankreasläsion in  $\text{cm}^3$  in der Spätaufnahme mit und ohne TOF und der errechnete RI mit und ohne TOF.

#### 3.6.1 UNIVARIATE ANALYSE

Die univariate COX-Regression ergab nur für das Vorhandensein von Metastasen, das Volumen in  $\text{cm}^3$  mit TOF und den RI ohne TOF eine Signifikanz.

**TABELLE 9: P-Werte der univariaten COX-Regression**

<i>Variable</i>	<i>P</i>
Geschlecht	0,581
Alter	0,985
Z.n. Pankreatitis	0,838
<b>Metastasen</b>	<b>0,034</b>
<b>Volumen in <math>\text{cm}^3</math> mit TOF</b>	<b>0,032</b>
Volumen in $\text{cm}^3$ ohne TOF	0,072
Läsionsgröße in cm	0,942
RI mit TOF	0,150
<b>RI ohne TOF</b>	<b>0,013</b>

Die Variablen, die in der univariaten Analyse signifikant waren, wurden in die multivariate Auswertung übernommen.

### 3.6.2 MULTIVARIATE ANALYSE

Die folgende Tabelle zeigt die berücksichtigten Parameter und ihre statistische Signifikanz anhand der P-Werte

**TABELLE 10: P-Werte der multivariaten COX-Regression**

<i>Variablen</i>	<i>P</i>
Metastasen	0,039
Volumen in cm <sup>3</sup> mit TOF	0,205
RI ohne TOF	0,030

In der multivariaten COX-Regression ergab sich eine statistische Signifikanz für das Vorhandensein von Metastasen zum Diagnosezeitpunkt sowie für den RI ohne TOF. Damit ist von einem Zusammenhang zwischen diesen Parametern und einem kürzeren Überleben auszugehen.

Das Volumen in cm<sup>3</sup> mit TOF ergab keinen signifikanten Zusammenhang.

### 3.7 ROC-ANALYSE

Aufgrund des statistisch signifikanten Verhältnisses zwischen dem RI ohne TOF und der Sterberate in der uni- und multivariaten COX-Analyse wurde ein Cut-off-Wert des RI ohne TOF mittels ROC-Analyse ermittelt. Dabei wird gezeigt, ab welchem RI von einer geringeren Überlebenszeit auszugehen ist.

Die Analyse ergab einen Cut-off-Wert des RI ohne TOF von 38,3% mit einer Sensitivität von 74,2% und einer Spezifität von 56,4%.

Die zugehörige Fläche unter der Kurve (AUC, engl. area under curve) lag bei 0,624 und war daher statistisch signifikant.

Somit ist der RI ohne TOF als Prädiktor für ein kürzeres Überleben einzustufen.

Die folgende Tabelle gibt die Genauigkeit der unterschiedlichen Werte mit ihrer zugehörigen Sensitivität und Spezifität wieder. Es werden jedoch nicht alle zu der ROC-Kurve gehörenden Werte angegeben.

TABELLE 11: Werte der ROC-Analyse

Positiv, wenn größer oder gleich <sup>1</sup>	Sensitivität	1 – Spezifität	Genauigkeit
-38,922000	1,000	1,000	0,5
-24,036500	0,968	0,945	0,5115
-17,415000	0,968	0,909	0,5295
-7,285350	0,968	0,873	0,5475
0,796450	0,968	0,836	0,566
9,465000	0,935	0,818	0,5585
12,228500	0,903	0,800	0,5515
16,726000	0,871	0,782	0,5445
19,481000	0,806	0,745	0,5305
20,499000	0,806	0,709	0,5485
23,406500	0,774	0,655	0,5595
26,128000	0,774	0,618	0,578
29,807500	0,774	0,545	0,6145
31,022500	0,774	0,509	0,6325
33,652000	0,774	0,473	0,6505
35,993500	0,742	0,473	0,6345
37,060500	0,742	0,455	0,6435
<b>38,301000</b>	<b>0,742</b>	<b>0,436</b>	<b>0,653</b>
39,014500	0,710	0,436	0,637
37,060500	0,742	0,455	0,6435
40,524500	0,645	0,436	0,6045
42,856000	0,613	0,382	0,6155
46,293000	0,548	0,345	0,6015
48,528500	0,452	0,291	0,5805
51,965500	0,387	0,255	0,566
57,344000	0,290	0,236	0,527
62,822500	0,258	0,218	0,52
67,748500	0,194	0,182	0,506
78,385500	0,161	0,164	0,4985
82,993500	0,161	0,127	0,517

86,571000	0,161	0,091	0,535
104,47000	0,161	0,055	0,553
114,98000	0,129	0,036	0,5465
125,506500	0,065	0,036	0,5145
184,583500	0,032	0,018	0,507
301,140000	0,000	0,000	0,5

<sup>1</sup> Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

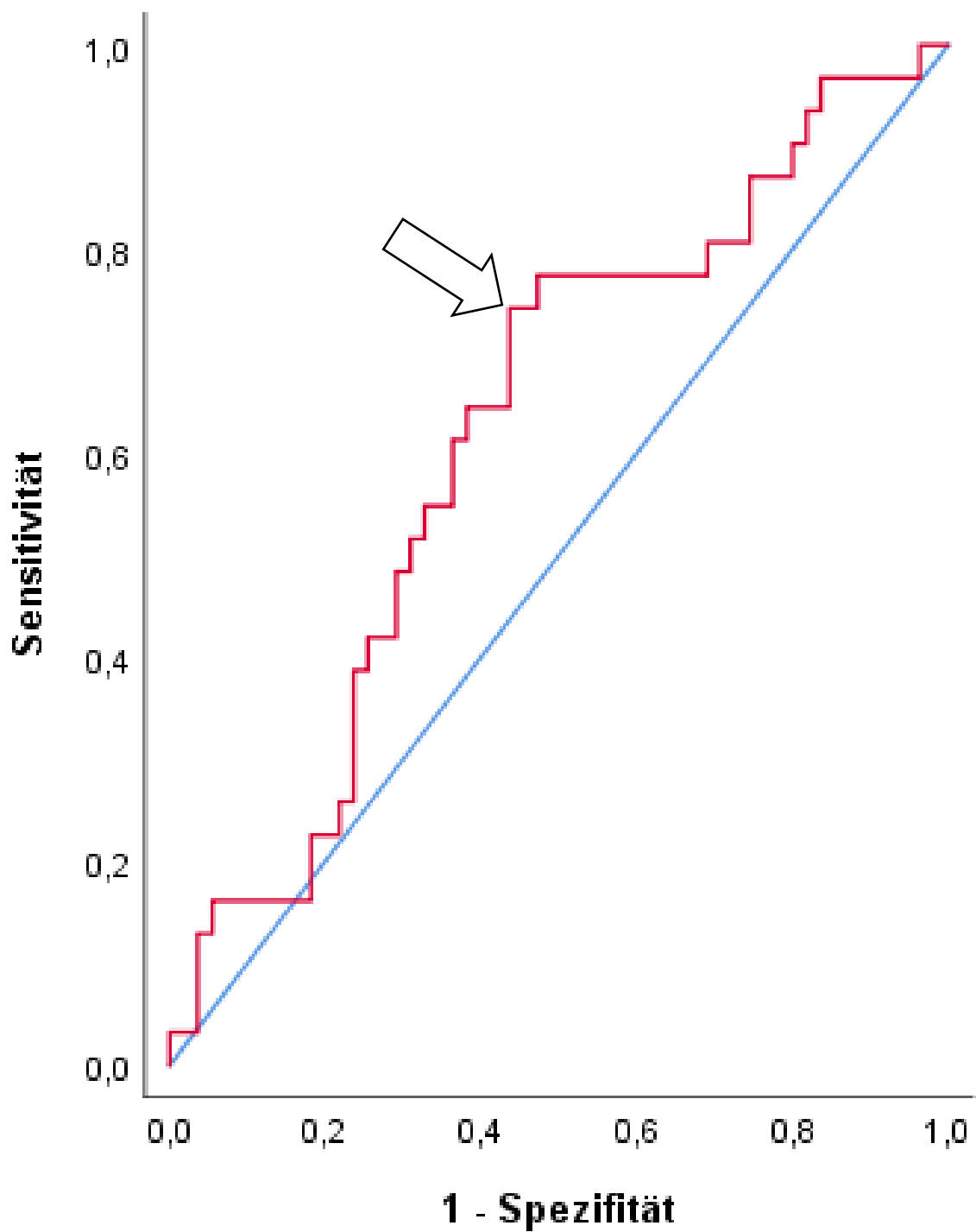
Diese, in der Tabelle aufgelisteten Werte und jene, die nicht aufgelistet wurden, ergeben in ihrer Gesamtheit die unter Abbildung 19 rot dargestellte ROC-Kurve.

Die y-Achse zeigt die Sensitivität, die von 0% bis 100% geht.

Auf der x-Achse wird die Spezifität gezeigt. Weil sich die Spezifität aus  $1 - \text{Spezifität}$  errechnet, ist sie umso höher, je niedriger der Wert auf der x-Achse ist. Somit beginnt die Spezifität bei 100% und geht bis 0%. Dies ist notwendig, um eine abfallende Kurve zu vermeiden.

Die Kurve steht in Relation zu der blau gezeigten Diagonale und ergibt den Cut-off-Wert an dem Punkt der höchsten Sensitivität in Kombination mit der höchsten Spezifität.

Somit ist der Cut-off-Wert der Kurvenbereich, der die weiteste Distanz von der Diagonale aufweist und die größte Fläche unter der Kurve (AUC, engl. area under curve) ergibt.

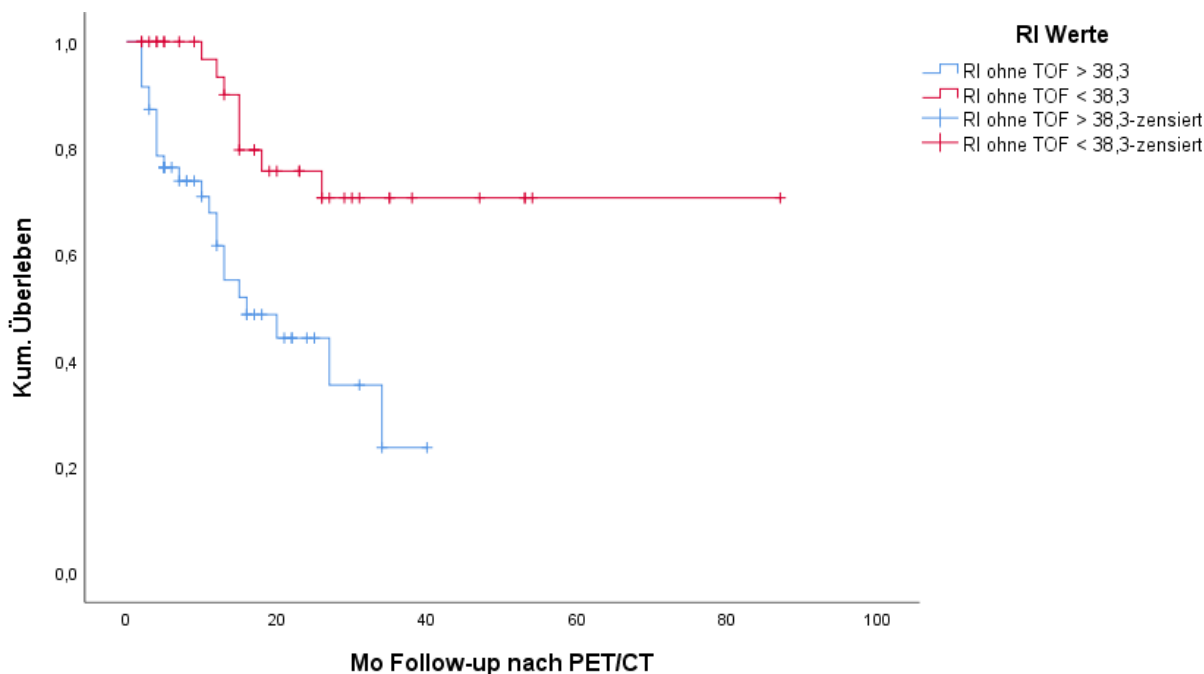


**ABBILDUNG 19: ROC-Kurve des RI ohne TOF**

Der Pfeil markiert den Punkt mit der höchsten Genauigkeit, Spezifität und Sensitivität.

### 3.8 ÜBERLEBENSANALYSE DES RI CUT-OFF-WERTES

Die Überlebenskurven der Abbildung 20 veranschaulichen das kumulative Überleben der Patient\*innen, die einen RI-Wert ohne TOF von  $\geq 38,3\%$  hatten, mit dem Überleben jener Proband\*innen deren RI unter  $38,3\%$  lag.



**ABBILDUNG 20: Überlebenskurve im Vergleich der RI-Werte ohne TOF**

In der Kurve ist deutlich zu sehen, dass die Patient\*innen mit einem RI ohne TOF über dem Cut-off-Wert eine höhere Mortalität aufwiesen.

Von den 31 bereits verstorbenen Personen hatten 23 einen RI Wert ohne TOF, der höher als  $38,3\%$  war und 8 einen RI Wert ohne TOF, der darunter lag.

Von allen 86 Studienteilnehmer\*innen konnte bei 47 Proband\*innen ein RI ohne TOF höher als  $38,3\%$  erfasst werden. Für diese ergab sich eine mediane Gesamtüberlebenszeit (OS, engl. overall survival) von 10 Monaten, während sie für alle 39 Personen, deren RI ohne TOF unter dem Cut-off-Wert lag, 18,5 Monate betrug.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit erstreckt sich vom Tag der PET/CT-Untersuchung bis zum Datum des letzten Follow-up bzw. bis zum Sterbedatum.

Betrachtet man nicht jeden RI-Wert individuell, sondern klassifiziert man die Patient\*innen nach dem RI-Wert ohne TOF über und unter dem Cut-off-Wert, ergibt sich für den Einfluss des RI-Wertes ohne TOF auf die Mortalität eine deutliche statistische Signifikanz ( $P=0,001$ ).

### **3.9 VOLUMEN DER SPÄTAUFNAHME MIT TOF**

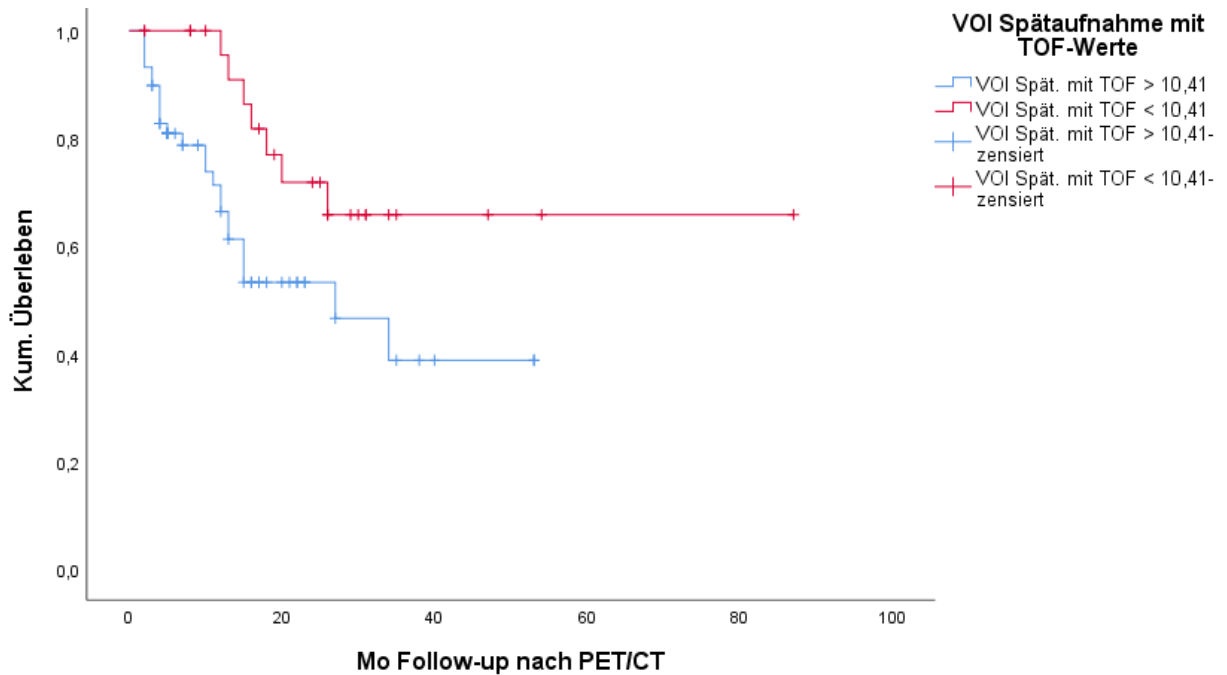
Obwohl sich für das Volumen mit TOF nur in der univariaten COX-Regression eine statistische Signifikanz ergab, wurde dennoch eine ROC-Analyse für diese Variable erhoben.

Dabei ergab sich der Cut-off-Wert von  $10,41 \text{ cm}^3$  mit einer Sensitivität von 77,4% und einer Spezifität von 36,4%.

Von allen Studienteilnehmer\*innen hatten 59 ein Läsionsvolumen mit TOF über  $10,41 \text{ cm}^3$ , wovon bereits 24 verstorben sind. 27 hatten ein Volumen darunter und davon verstarben bereits 7 Personen.

Betrachtet man den Cut-off-Wert in Bezug auf das zeitliche Überleben der Proband\*innen, ergibt sich für jene Personen, deren Volumen über  $10,41 \text{ cm}^3$  liegt, eine mediane Gesamtüberlebenszeit (OS, engl. overall survival) von 11 Monaten und für Patient\*innen mit einem Volumen unter  $10,41 \text{ cm}^3$ , eine mediane Überlebenszeit von 24 Monaten.

Die Abbildung 21 zeigt die beiden Überlebenskurven der Patient\*innen, deren Volumen in  $\text{cm}^3$  jeweils über und unter dem Cut-off-Wert lag.



**ABBILDUNG 21: Überlebenskurve im Vergleich der Läsionsvolumina**

So wie für den RI ohne TOF ergibt sich auch für das Volumen in der Spätaufnahme mit TOF eine andere Signifikanz, wenn man die Todesfälle mit dem Volumen größer oder kleiner des Cut-off-Wertes vergleicht. So konnte für die Kaplan-Meier-Kurve ein statistischer Einfluss des Volumens der Spätaufnahme mit TOF auf das zeitliche Überleben festgestellt werden ( $P=0,029$ ).

## 4 DISKUSSION

### ***Diagnostische Wertigkeit der TOF-<sup>18</sup>F-FDG PET/CT***

Zur Beantwortung des ersten Teils der Forschungsfrage, ob die TOF-Rekonstruktion in der <sup>18</sup>F-FDG PET/CT zu einer Verbesserung der Diagnostik von malignen Pankreastumoren führt, kann gesagt werden, dass es zwar zu einer Steigerung der als richtig maligne bewerteten Tumoren kam, im Vergleich zu der Beurteilung ohne TOF aber eine statistische Signifikanz weder für die zweiphasigen Aufnahmen, noch für die Gesamtheit der PET/CT-Bilder gezeigt werden konnte. Dennoch ist zu erwähnen, dass von 86 bösartigen Tumoren insgesamt 4 Tumoren und in der Spätaufnahme 2 Tumoren nur mit TOF als maligne gewertet wurden. In der Frühaufnahme konnten von 84 Tumoren um 5 mehr durch TOF korrekt als maligne Läsionen bewertet werden.

Ebenso wurden anhand der TOF-Rekonstruktion Metastasen besser dargestellt und somit auch diagnostiziert.

Kadmas et al. (66) konnten diesen Effekt in ihrer Phantomstudie ebenfalls zeigen. Sie verglichen die generelle Läsionserkennung unabhängig der Dignität zwischen verauschten PET/CT-Bildern mit und ohne TOF und zeigten eine deutlich signifikante Steigerung der Diagnoseleistung mit TOF-Rekonstruktion ( $P = 0,001$ ). Diesen Erfolg schrieben Kadmas et al. der Steigerung des Kontrastes und dem geringeren Rauschen dank TOF zu, wodurch sich die Bildqualität verbesserte.

Auch Karp et al. (68) erkannten in ihrer Studie mit experimentellen Phantomen die Nützlichkeit von TOF, bei dem es im Vergleich zu den nicht TOF-Bildern zu einem besseren Kontrast kam. Karp et al. sahen diesen Vorteil besonders in Bezug auf adipöse Patient\*innen, bei denen sich durch die Abschwächung der Photonen die Bildqualität stark verschlechtert.

Die Zunahme des  $SUV_{max}$  in der Spätaufnahme, im Vergleich zur Frühaufnahme, die in dieser Studie als signifikant nachgewiesen wurde, konnte auch in einer Studie von Kawada et al. (60) gezeigt werden. Kawadas Studie schloss 116 Patient\*innen ein, von denen 60 Min. nach der <sup>18</sup>F-FDG-Injektion eine Ganzkörperaufnahme und 120 Min. p.i. eine Abdomenaufnahme gemacht wurde.

Hierin wurde der Tracer-Uptake von benignen und malignen Pankreastumoren verglichen, mit dem Resultat, dass der frühe SUV<sub>max</sub> maligner Tumoren höher war als in benignen und der Uptake maligner Pankreastumoren kleiner als 25 mm in der Spätaufnahme signifikant zunahm ( $P < 0,0001$ ). Für Tumoren, die größer als 25 mm waren, konnten Kawada et al. keinen signifikanten Unterschied feststellen. Der diagnostische Vorteil der zweiphasigen <sup>18</sup>F-FDG PET/CT inklusive der Zunahme des SUV<sub>max</sub> in der Spätaufnahme wird hier vor allem für kleine Tumoren deutlich. Diese fehlende Signifikanz für Tumoren, die eine Größe von über 25 mm haben, konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Hier lag die durchschnittliche Tumorgöße bei 32 mm ± 14 mm (Spanne: 7 – 75 mm) und es konnte dennoch eine statistisch signifikante Zunahme des SUV<sub>max</sub> im Spätbild nachgewiesen werden.

### ***Prognostische Wertigkeit der TOF-<sup>18</sup>F-FDG PET/CT***

Um den zweiten Teil der Forschungsfrage zu beantworten, ob die TOF-<sup>18</sup>F-FDG PET/CT eine prognostische Wertigkeit aufweist, können nur der RI ohne TOF und das Vorhandensein von Metastasen als prognostische Faktoren genannt werden. Nur diese beiden Parameter ergaben die gewünschte statistische Signifikanz ( $P < 0,05$ ). Obwohl das Volumen der Spätaufnahme mit TOF als alleiniger Faktor einen Einfluss auf das Überleben zeigte ( $P = 0,032$ ), spielte es im Verhältnis aller Faktoren keine signifikante Rolle ( $P = 0,205$ ).

In diesem Kontext ist als Referenzstudie jene von Santhosh et al. (81) aus dem Jahr 2014 zu nennen. Santhosh et al. untersuchten 50 Patient\*innen, die in der konventionellen Bildgebung (US, CT, MRT, EUS) eine Raumforderung des Pankreas zeigten. Sie führten ein kontrastmittelgestütztes zweiphasiges <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 60 und 120 Min. p.i. durch, gefolgt von einer histopathologischen Untersuchung durch Feinnadelaspirationspunktion oder Biopsie.

Das Ziel ihrer Studie war es, herauszufinden, wie viele Tumoren durch die Bildgebung als benigne oder als maligne erkannt werden können und welche prognostischen Informationen aus den Aufnahmen erhalten werden können.

Ein malignes Pankreaskarzinom hatten 31 dieser Patient\*innen. Davon zeigten 29 einen erhöhten Tracer-Uptake. Die restlichen 2 malignen Fälle wurden als falsch negativ beurteilt.

Santhosh et al. konnten keine diagnostische Wertigkeit der zweiphasigen  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT bei der Differenzierung von benignen und malignen Pankreasläsionen feststellen. Sie überprüften den frühen und den späten  $\text{SUV}_{\text{max}}$ , die Veränderung des Tracer-Uptakes, den RI und das Verhältnis der Traceraufnahme zwischen der Leber und der Pankreasläsion (L/B, engl. lesion to background ratio). Dabei ergab sich für den Unterschied zwischen malignen und benignen Tumoren eine statistische Signifikanz für den Mittelwert des frühen  $\text{SUV}_{\text{max}}$ , die L/B Ratio, den späten  $\text{SUV}_{\text{max}}$  und den RI. Hinsichtlich der Unterscheidung benigner und maligner Pankreasläsionen hatte die Beurteilung des  $^{18}\text{F}$ -FDG-Tracerverteilungsmusters die höchste Sensitivität (93,5%) und Spezifität (100%).

Als bester Indikator für Malignität wurde der fokale Tracer-Uptake in der Frühaufnahme von den Autoren ermittelt (81).

Als prognostische Parameter untersuchten Santhosh et al. elf potenzielle Einflussfaktoren. Dazu zählten das Alter und Geschlecht, die Tumorlokalisierung im Pankreas, der Lymphknotenstatus, das Tumorstadium, das Vorhandensein von Metastasen, der frühe  $\text{SUV}_{\text{max}}$ , die L/B Ratio, der späte  $\text{SUV}_{\text{max}}$ , der RI und die Tumorgröße (81). Weil Santhosh et al. nur eine zweiphasige PET/CT ohne TOF-Rekonstruktion durchführten, lagen nur Werte ohne TOF vor.

In der univariaten Analyse ergab sich eine statistische Signifikanz für den RI mit einem Cut-off von 18,7% und für die Tumorgröße in cm mit einem Cut-off von 2,6 cm. Als diese Faktoren in der multivariaten COX-Regression bewertet wurden, ergab sich nur für den RI ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit (81). Ein ähnliches Resultat konnte auch in der vorliegenden Studie gezeigt werden. Lediglich der RI ohne TOF kann auch in der multivariaten Analyse als Prädiktor für ein kürzeres Überleben erkannt werden. Der vorliegende Cut-off-Wert betrug 38,3%.

Patient\*innen deren RI ohne TOF über dem Cut-off-Wert lag, hatten ein kurzes Überleben. Diese Folgerung ergab sich analog zur Studie von Santhosh et al. Als Ursache stellten Santhosh et al. (81) die Hypothese auf, dass ein hoher RI eine höhere tumorassoziierte Entzündung kennzeichnet, die eine geringere Überlebensrate zur Folge hat.

Die Tumorgroße in cm war in der vorliegenden Studie auch in der univariaten COX-Regression nicht statistisch signifikant ( $P=0,942$ ), das Volumen der Spätaufnahme mit TOF in  $\text{cm}^3$  jedoch schon. Diese Signifikanz wurde in der multivariaten Analyse nicht bestätigt. Der ermittelte Cut-off-Wert von  $10,41 \text{ cm}^3$  hatte eine Sensitivität von 77,4% bei einer Spezifität von lediglich 36,4%.

Wie bereits bekannt, ist das Vorhandensein von Metastasen und ein positiver Lymphknotenstatus ein ungünstiges Überlebenszeichen (83). Dennoch ergab sich bei Santhosh et al. (81) für diese beiden Parameter kein Einfluss auf die Überlebensrate.

In der vorliegenden Studie konnte ein positiver Status für Metastasen durchaus als negativer statistisch signifikanter Einflussfaktor auf die Mortalitätsrate erhoben werden ( $P=0,039$ ).

In beiden Studien war der  $\text{SUV}_{\text{max}}$  der Frühaufnahme und der Spätaufnahme kein Prädiktor für ein höheres Mortalitätsrisiko. Santhosh et al. schlussfolgerten daraus, dass der  $\text{SUV}_{\text{max}}$  dadurch, dass er nur den Bereich des größten Tracer-Uptakes misst, den tatsächlichen Metabolismus der Läsion nicht wiedergibt, da es sich um heterogene Läsionen handelt (81).

Als limitierender Faktor der vorliegenden Studie ist anzumerken, dass nur ein kleines Patientenkollektiv eingeschlossen war. Um den tatsächlichen Einfluss der TOF auf die Diagnose von malignen Pankreastumoren zu erheben, sollte eine weitere Studie mit einer größeren Anzahl an Patient\*innen durchgeführt werden. Außerdem ist es möglicherweise von Vorteil, sowohl benigne als auch maligne Tumoren gleichzeitig zu Beurteilen. Weil in dieser Studie nur histologisch gesicherte maligne Tumoren bewertet wurden, konnten nur die Parallelen der Bildgebung aufgezeigt werden, aber keine Referenzwerte zu benignen Tumoren erhoben werden.

Die PET/CT wurde 30 und 90 Min. p.i. durchgeführt, obwohl die typische Durchführungszeit 60 und 120 Min. p.i. ist. Als Grund für die Wahl dieser frühen Aufnahmezeitpunkte in der vorliegenden Studie galt die Annahme, dass in der „frühen Perfusionsphase“ vor allem entzündliche Läsionen einen gesteigerten

Tracer-Uptake zeigen, der 90 Min. p.i. abnimmt, während maligne Tumore 90 Min. p.i. eine zunehmende  $^{18}\text{F}$ -FDG-Avidität zeigen.

In malignen Tumoren verändert bzw. erhöht sich der Tracer-Uptake deutlicher nach 1 und 2h p.i. Eine Aufnahme nach diesen Standardzeiten wäre sinnvoller gewesen. Dadurch wären die Ergebnisse auch besser mit den angegebenen Studien vergleichbar, da hierbei die Aufnahmen immer nach 60 und 120 Min. p.i. gemacht wurden.

Eine Möglichkeit für weiterführende Studien der TOF- $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT ist die Untersuchung des Vorteils von TOF in der Diagnostik von Metastasen. Die kontrastreichere und bessere Darstellung von Sekundärabsiedelungen kann einen entscheidenden Zusatzgewinn in der Früherkennung maligner Pankreastumoren bedeuten.

## 5 SCHLUSSFOLGERUNG

Wird in Bezug auf die diagnostische Wertigkeit der Umstand berücksichtigt, dass sich für die Patient\*innen durch eine TOF-Rekonstruktion weder ein Aufwand noch eine Mehrbelastung ergibt, ist durchaus von einem Vorteil der TOF auszugehen, auch wenn in dieser Studien für die Verbesserung der Diagnose von malignen Tumoren keine statistische Signifikanz gezeigt werden konnte.

Tumoren können dank TOF besser dargestellt werden, was vor allem für ungeübte Beurteiler\*innen von Nutzen ist. Besonders dann, wenn eine bessere Bildqualität benötigt wird, wie bei übergewichtigen Patient\*innen oder bei sehr kleinen Läsionen, bringt die TOF-Rekonstruktion einen Vorteil.

Weiters sollte auch die bessere Darstellung von Lymphknotenmetastasen und anderen sekundären Tumorabsiedlungen nicht unterschätzt werden.

Die Zunahme des  $SUV_{max}$  in der Spätaufnahme kann ein Hinweis auf einen malignen Tumor sein, da es für benigne Läsionen oder Entzündungen typisch ist, nach 1h das Maximum des Uptakes erreicht zu haben (82). Demzufolge sind Aufnahmen 30 und 90 Min. p.i. nicht geeignet um entzündliche von malignen Pankreasläsionen unterscheiden zu können. Eine Beurteilung der Dignität – alleine durch den  $SUV_{max}$  – ist nicht sinnvoll, da auch entzündliche Veränderungen eine Zunahme des Tracer-Uptakes in der Spätaufnahme zeigen können (82).

Einen Ersatz der histologischen Sicherung von Tumoren wird die TOF- $^{18}F$ -FDG PET/CT nicht liefern.

Die aus der Studie gewonnenen Parameter der Überlebensanalyse zeigen bei dem Einfluss des RI ohne TOF eine deutliche signifikante Wertigkeit. Der RI ohne TOF kann also dafür verwendet werden, die Überlebenschance vorherzusagen.

Dementsprechend ist es möglich die prognostischen Informationen, die aus der  $^{18}F$ -FDG PET/CT gewonnen werden können, einzusetzen, um die individuelle Therapieplanung zu optimieren. Das mittlere Gesamtüberleben kann anhand des RI ohne TOF geschätzt werden. Diese Überlebenszeit kann dann in Relation zu der geschätzten Überlebenszeit durch medizinische Interventionen gesetzt werden. So kann die Angemessenheit einer Therapie individueller bewertet werden.

Es muss jedoch gesagt werden, dass für die Erhebung der prognostischen Einflussfaktoren Zeit benötigt wird, was sich in der klinischen Praxis im Einzelfall als schwierig erweisen kann.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Schwegler J, Lucius R, Der Mensch: Anatomie und Physiologie. 6. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016.
2. Waldeyer A, Anderhuber F, Pera F, Streicher J, Waldeyer: Anatomie des Menschen. 19. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Boston: De Gruyter; 2010.
3. McCracken TO, Walker R, Der 3D Anatomie Atlas. Augsburg: Weltbild; 2000; 114.
4. Hamilton S, Aaltonen L, World Health Organization, Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2000; 10: 219–250.
5. Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S, Basislehrbuch: Innere Medizin. 6. Auflage. München: Elsevier; 2018; 7(3): 653–671.
6. Beger HG, Büchler MW, Dralle H et al. Erkrankungen des Pankreas: Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf. Berlin: Springer; 2013.
7. Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C et al. Duale Reihe: Innere Medizin. 4., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018; 3: 669–688.
8. Höfler G, Kreipe H, Moch H, Pathologie: Das Lehrbuch. 6. Auflage. München: Elsevier; 2019; 35: 681–689.
9. Herold G, Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln: Herold; 2019; 4: 506–508.
10. Bipat S, Phoa SSKS, Van Delden OM et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. J Comput Assist Tomogr; 2005; 29(4): 438–445.
11. Solcia E, Capella C, Kloppel G, Tumours of the Pancreas. AFIP: Washington D. C.; 1997.
12. Hoorens A, Lemoine NR, McLellan E, Morohoshi T, Kamisawa T, Heitz PU, Stamm B, Ruschoff J, Wiedermann B, Kloppel G, Pancreatic acinar cell carcinoma: An analysis of cell lineage markers, p53 expression and Ki-ras mutation. Am J Pathol; 1993; 143: 685–698.
13. Klimstra DS, Heffess CS, Oertel JE, Rosai J, Acinar cell carcinoma of the pancreas: A clinicopathologic study of 28 cases. Am J Surg Pathol; 1992; 16: 815–837.
14. Kuopio T, Ekfors TO, Nikkanen V, Nevalainen TJ, Acinar cell carcinoma of the pancreas: Report of three cases. APMIS; 1995; 103: 69–78.

15. Webb JN, Acinar cell neoplasms of the exocrine pancreas. *J Clin Pathol*; 1977; 30: 103–112.
16. Compagno J, Oertel JE, Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma): A clinicopathologic study of 41 cases. *Am J Clin Pathol*; 1978; 69: 573–580.
17. Thompson LD, Becker RC, Przygodzki RM, Adair CF, Heffess CS, Mucinous cystic neoplasm (mucinous cystadenocarcinoma of low-grade malignant potential) of the pancreas: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol*; 1999; 23: 1–16.
18. Yamada M, Kozuka S, Yamano K, Nakazawa S, Naitoh Y, Tsukamoto Y, Mucin-producing tumor of the pancreas. *Cancer*; 1991; 68: 159–168.
19. Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, Iacono C, Bassi C, Talamini, Sessa F, Capella C, Solcia E, Rickaert F, Mariuzzi GM, Kloppel G, Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship of other mucinous cystic tumors. *AM J Surg Pathol*; 1999; 23: 410–422.
20. Yasuda H, Takada T, Amano H, Yoshida M, Surgery for mucin-producing pancreatic tumors. *Hepatogastroenterology*; 1998; 45: 2009–2015.
21. Traverso LW, Peralta EA, Ryan-JA J, Kozarek RA, Intraductal neoplasms of the pancreas. *Am J Surg*; 1998; 175: 426–432.
22. Kloppel G, Clinicopathologic view of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas. *Hepatogastroenterology*; 1998; 45: 1981–1985.
23. Morohoshi T, Kanda M, Horie A, Chott A, Dreyer T, Kloppel G, Heitz PU, Immunocytochemical markers of uncommon pancreatic tumors: Acinar cell carcinoma, pancreatoblastoma, and solid cystic (papillary-cystic) tumor. *Cancer*; 1987; 59: 739–747.
24. Nishihara K, Nagoshi M, Tsuneyoshi M, Yamaguchi K, Hayashi Y, Papillary cystic tumors of the pancreas: Assessment of their malignant potential. *Cancer*; 1993; 71: 82–92.
25. Prassmore SJ, Berry PJ, Oakhill A, Recurrent pancreatoblastoma with inappropriate adrenocorticotrophic hormone secretion. *Arch Dis Child*; 1988; 63: 1494–1496.
26. Kataria R, Bhatnagar V, Agarwala S, Sharma MC, Gupta AK, Mitra DK, Clinical course and management of pancreatoblastoma in children. *Trop Gastroenterol*; 1998; 19: 67–69.
27. Murakami T, Ueki K, Kawakami H, Gondo T, Kuga T, Esato K, Furukawa S, Pancreatoblastoma: case report and review of treatment in the literature. *Med Pediatr Oncol*; 1996; 27: 193–197.

28. Fukushima N, Mukai K, Pancreatic neoplasms with abundant mucus production: emphasis on intraductal papillary-mucinous tumors and mucinous cystic tumors. *Adv Anat Pathol*; 1999; 6: 65–77.
29. Adsay NV, Cystic lesions of the pancreas. *Mod Pathol*; 2007; 20: 71–73.
30. Fernandez-del Castillo C, Adsay NV, Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology*; 2010; 139(3): 708–713, 713: e701–702.
31. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*; 2004; 126: 1330–1336.
32. Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC et al. S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“: Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz. *Z Gastroenterol*; 2007; 45: 487–523.
33. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*; 2006; 20: 197–209.
34. Everhart J, Wright D, Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer- a metaanalysis. *JAMA*; 1995; 273: 1605–1609.
35. Lowenfels AB et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer: International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med*; 1993; 328: 1433–1437.
36. Michaud DS et al. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *N Natl Cancer Inst*; 2002; 94: 1293–1300.
37. Michaud DS et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA*; 2001; 286: 921–929.
38. Goodman M, Willmann JK, Brooke Jeffrey R, Incidentally discovered solid pancreatic masses: imaging and clinical observations. *Abdom Imaging*; 2012; 37: 91–97.
39. Tanaka M, Chari S, Adsay V et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology*; 2006; 6: 17–32.
40. Tanaka M, Fernandez-Del Castillo C, Adsay V et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*; 2012; 12: 183–197.
41. Krug S, Bartsch DK, Schober M et al. Successful selective internal radiotherapy (SIRT) in a patient with a malignant solid pseudopapillary pancreatic neoplasm (SPN). *Pancreatology*; 2012; 12: 423–427.
42. Papavramidis T, Papavramidis S, Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *J Am Coll Surg*; 2005; 200: 965–972.

43. Crippa S, Salvia R, Warshaw AL et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas in not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg*; 2008; 247: 571–579.
44. Oettle H, Post S, Nehaus P et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*; 2007; 297(3): 267–277.
45. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y et al. A randomized phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer*; 2009; 101(6): 908–915.
46. Neoptolemos JP, Stocker DD, Friess H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*; 2004; 350(12): 1200–1210.
47. Gnant M, Göttinger P, Kornek G, Schindl M et al. Erkrankungen des Pankreas: Akute und chronische Pankreatitis, Pankreaszysten, Pankreaskarzinom, Neuroendokrine Tumore. *CliniCum*; 2013.
48. Sperti C, Bissoli S, Pasquali C et al. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography enhances computed tomography diagnosis of malignant intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg*; 2007; 246(6):932–937.
49. Ott C, Heinmöller E, Gaumann A, Schölmerich J, Klebl F, Intraepitheliale Neoplasien (PanIN) und intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN) des Pankreas als Vorläufer des Pankreaskarzinoms. München: Medizinische Klinik; 2007; 102(2):127–135.
50. Walsh RM, Henderson JM, Vogt DP et al. Prospective preoperative determination of mucinous pancreatic cystic neoplasms. *Surgery*; 2002; 132(4):628–633.
51. Wiesenauer CA, Schmidt CM, Cummings OW et al. Preoperative predictors of malignancy in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. *Arch Surg*; 2003; 138(6):610–617.
52. Celle G, Savarino V, Biggi E et al. Fine-needle aspiration cytodiagnosis: a simple and safe procedure for cancer of the pancreas. *Gastroenterol. Clin. Biol.*; 1986; 10(8-9):545–548.
53. Gudjonsson B, Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer*; 1987; 60(9):2284–2303.
54. Sperti C, Pasquali C, Decet G et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differentiating malignant from benign pancreatic cysts: a prospective study. *J Gastrointest Surg.*; 2005; 9(1):22–28.
55. Friedland G, Thurber B, The birth of CT. *Am J Roentgenol*; 1996; 167:1365–1371.

56. Hör G, Mohnike K, Schelbert H et al. PET/CT-Atlas. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2011.
57. Schicha H, Schober O, Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung. 7. Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2013.
58. Reske SN, Grillenberger KG, Glatting G et al. Overexpression of glucose transporter 1 and increased FDG uptake in pancreatic carcinoma. *J Nucl Med*; 1997; 38:1344–1348.
59. Bares R, Klever P, Hellwig D et al. Pancreatic cancer detected by positron emission tomography with <sup>18</sup>F-labelled deoxyglucose: method and first results. *Nucl Med Comm*; 1993; 14:596–601.
60. Kawada N, Uehara H, Hasoki T et al. Usefulness of dual-phase <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for diagnosing small pancreatic tumors. *Pancreas*; 2015; 44(4): 655–659
61. Warburg O, The metabolism of tumors. London, England: Constable; 1930.
62. Strauss LG, Clorius JH, Schlag P et al. Recurrence of colorectal tumors: PET evaluation. *Radiology*; 1989; 170:329–332.
63. Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T et al. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. *J Nucl Med*; 1990; 31:1927–1933.
64. Tse NY, Hoh CK, Hawkins RA et al. The application of positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose to the evaluation of breast disease. *Ann Surg*; 1992; 216:27–34.
65. Yamada S, Kubota K, Kubota R, Ido T, Tamahashi N, High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue. *J Nucl Med*; 1995; 36(7):1301–1306.
66. Kadmas DJ, Casey ME, Conti M, Jakoby BW, Lois C, Townsend DW, Impact of time-of-flight on PET tumor detection. *J Nucl Med*; 2009; 50(8):1315–1323.
67. Conti M, Bendriem B, Casey M et al. First experimental results of time-of-flight reconstruction on an LSO PET scanner. *Phys Med Biol*. 2005; 50(19):4507–4526.
68. Karp JS, Surti S, Daube-Witherspoon ME, Muehllehner G, Benefit of time-of-flight in PET: Experimental and clinical results. *J Nucl Med*; 2008; 49:462–470.
69. Surti S, Karp JS, Popescu LM, Daube-Witherspoon ME, Werner M, Investigation of time-of-flight benefit for fully 3-D PET. *IEEE Trans Med Imaging*; 2006; 25(5):529–538.
70. Surti S, Kuhn A, Werner ME, Perkins AE, Kolthammer J, Karp JS, Performance of Philips Gemini TF PET/CT scanner with special

- consideration for its time-of-flight imaging capabilities. *J Nucl Med.* 2007; 48:471–480.
71. Budinger TF, Time-of-flight positron emission tomography: status relative to conventional PET. *J Nucl Med*; 1983; 24(1):73–78
  72. Tomitani T, Image-reconstruction and noise evaluation in photon time-of-flight assisted positron emission tomography. *IEEE Trans Nucl Sci*; 1981; 28:4581–4589
  73. Watson CC, An evaluation of image noise variance for time-of-flight PET. *IEEE Trans Nucl Sci*; 2007; 54:1639–1647
  74. Inside Biograph mCT. The technologies behind the world's first molecular CT. (cited 2021 Mai 7) Available from: URL: <https://cdn.medwrench.com/eMan/equipmentNo/3942/siemens-biograph-mct-inside.pdf>.
  75. Alkadhi H, Leschka S, Stolzmann P et al. *Wie funktioniert CT?*. Berlin Heidelberg: Springer; 2011
  76. Kauffmann GW, Moser E, Sauer R. *Radiologie*. 3. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2006
  77. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Duale Reihe Radiologie*. 2. korrigierte Auflage. Thieme; 2006
  78. Allemand R, Gresset C, Vacher J. Potential advantages of a cesium fluoridescintillator for a time-of-flight positron camera. *J Nucl Med*; 1980; 21:153–155
  79. Mullani NA, Markham J, Ter-Pogossian MM. Feasibility of time-of-flight reconstruction in positron emission tomography. *J Nucl Med*; 1980; 21:1095–1097
  80. Ter-Pogossian MM, Mullani NA, Ficke DC, Markham J, Snyder DL. Photon time-of-flight-assisted positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr*; 1981; 5:227–239
  81. Santhosh S, Mittal BR, Bhasin D et al. Dual-phase <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging in the characterization of pancreatic lesions: does it offer prognostic information?. *Nucl Med Commun*; 2014; 35(10):1018–1025
  82. Asagi A, Ohta K, Nasu J et al. Utility of contrast-enhanced FDG-PET/CT in the clinical management of pancreatic cancer. *Pancreas*; 2013; 42(1):11–19
  83. Stocken DD, Hassan AB, Altman DG et al. Modelling prognostic factors in advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*; 2008; 99(6):883–893