

Diplomarbeit

**DIE RADIOLOGISCHE DIAGNOSTIK VON PANKREASTUMOREN UNTER
EINBEZIEHUNG VON STANDARDISIERTEN BEFUND-GUIDELINES UND IHRE
AUSWIRKUNGEN AUF DIE WEITERFÜHRENDEN THERAPEUTISCHEN
MAßNAHMEN**

eingereicht von

Michael Janisch

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Radiologie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Helmut Schöllnast

und

Dr. Eva Hassler

Eidesstaatliche 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, 06.09.2016

Michael Janisch eh

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Univ. Prof. Dr. Schöllnast für die Bereitschaft die Betreuung meiner Diplomarbeit zu übernehmen, bedanken. Durch seine wissenschaftliche Erfahrung konnte er mir wesentliche Verbesserungsvorschläge geben, die meine Arbeit bereicherten.

Besonderer Dank gebührt Frau Dr. Eva Hassler für die intensive Hilfestellung während des gesamten Arbeitsprozesses. Ihre Bereitschaft, mich stets bei der Bewältigung allfälliger Schwierigkeiten zu unterstützen, ist über einen so langen Zeitraum keineswegs selbstverständlich. Dieses Engagement erstreckte sich weit über die Grenzen einer gewöhnlichen Begleitung hinaus, wobei sie selbst während ihrer Karenz Zeit für mich und meine Anliegen fand. Ich hätte mir keine bessere Betreuung wünschen können.

Zu großem Dank bin ich meiner Frau Johanna verpflichtet. Erst durch sie zog es ich überhaupt in Erwägung, das Medizinstudium zu beginnen. Sie unterstützte mich nicht nur während des Studiums und der Erstellung dieser Arbeit, sondern ist immer an meiner Seite, feiert mit mir Erfolge und tröstet mich nach Niederlagen. Durch ihre Liebe, ihre Fürsorglichkeit und ihre Toleranz ist sie mir ein riesiges Vorbild.

Zu guter Letzt möchte ich die Gelegenheit wahrnehmen, um mich bei meiner Familie, meinen Eltern Walter und Petra, meinen Schwestern Susanne, Katharina und Johanna sowie meinen Schwiegereltern Manfred und Brigitte zu bedanken. Sie unterstützten mich, gaben mir Kraft, motivierten mich in stressigen Zeiten und gaben mir das Gefühl jederzeit auf sie zählen zu können.

Besonders meinen Eltern habe ich es zu verdanken, dass ich mir meinen Wunsch des Medizinstudiums erfüllen konnte. Sie sind nicht nur maßgeblich für mein Interesse an der Medizin verantwortlich, sondern waren stets geduldig, verständnisvoll und großzügig.

Zusammenfassung

Das Pankreaskarzinom gilt nach wie vor als eine der bösartigsten Tumorerkrankungen, die vor allem durch ein aggressives Wachstum und eine hohe Mortalität gekennzeichnet ist. Ein Grund für die hohe Sterblichkeitsrate ist, dass die Erkrankung oftmals lange asymptomatisch bleibt und somit erst später erkannt wird. Der bis dato einzige kurative Therapieansatz ist die vollständige chirurgische Resektion des Tumors, vorausgesetzt, es bestehen zum Zeitpunkt des Eingriffs keine metastatischen Absiedlungen. Um den Patienten und Patientinnen individuell die geeignete – kurative oder palliative – Therapie bieten zu können, muss folglich im Vorfeld die Frage der Resektabilität geklärt werden. Eine radiologische Schnittbildgebung in Form einer Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) soll helfen diese Frage zu beantworten.

Material und Methoden: Für diese retrospektive Studie wurden die präoperativen radiologischen Schnittbilder von 63 Patientinnen und Patienten mit einem Pankreaskarzinom, die zwischen 2005 und 2013 operiert wurden, herangezogen. Erforscht wurde, ob anhand der von einer Radiologin und einem Radiologen unabhängig voneinander im Schnittbild gemessenen Ummantelung der großen Bauchgefäße durch den Tumor eine signifikante Aussage über die Resektabilität getroffen werden kann.

Resultate: Mittels Exaktem Test nach Fisher konnte nachgewiesen werden, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Resektabilität und dem Ausmaß des Tumorkontakts mit den großen Blutgefäßen besteht.

Schlussfolgerung: Insbesondere für die A. mesenterica sup., die A. hepatica communis, den Tr. coeliacus sowie die V. portae gilt, dass ein Kontakt unter 180° des Gefäßquerschnitts tendenziell für die Möglichkeit einer Resektion spricht, während ein Tumor, der mehr als die Hälfte des Gefäßumfangs einschließt, selten entfernt werden kann.

Stichwörter: Pankreaskarzinom, Resektabilität, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Tumorkontakt, standardisierte Befundguidelines;

Abstract

As one of the most malignant carcinomas, the pancreatic carcinoma is known for its invasive growth and a high mortality rate. The fact that these neoplasms often stay asymptomatic and undetected until an advanced stage declines the patient's prognosis. So far the only curative therapy is the complete resection of the malignancy assuming that there are no distant metastasis. To be able to decide on the appropriate – curative or palliative – therapy cross-sectional images (CT, MRI) can significantly contribute to answer the question of resectability.

Material and Methods: In this retrospective study 63 patients with a pancreatic carcinoma, who had surgery between 2005 and 2013, were included. The pre-operative cross-sectional images were reported once again by two independent radiologists in order to investigate whether the extent of vessel involvement by the tumor determines resectability.

Results: By using Fisher's Exact Test a statistical correlation between the resectability and the extent of vascular involvement by the neoplasm was detected.

Conclusion: Especially the encasement of the superior mesenteric artery, the coeliac axis, the common hepatic artery and the portal vein over one half circumference militates against resection. Therefore a detailed, standardized reporting template can significantly help to figure out the most suitable therapy for patients with pancreatic carcinoma.

Keywords: pancreatic carcinoma, resectability, computer axial tomography, magnetic resonance imaging, vascular involvement, standardized reporting template;

Inhaltsverzeichnis

Eidesstaatliche Erklärung	I
Danksagung.....	II
Zusammenfassung	III
Abstract.....	IV
Abkürzungsverzeichnis und Glossar.....	VII
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	X
1. Einleitung.....	1
1.1. Anatomische Grundlagen des Pankreas	1
1.1.1. <i>Arterielle Blutversorgung</i>	2
1.1.2. <i>Venöse Blutversorgung</i>	2
1.1.3. <i>Lymphabfluss</i>	2
1.1.4. <i>Innervation</i>	3
1.2. Feinbau und Funktion des Pankreas.....	3
1.2.1. <i>Exokrines Pankreas</i>	3
1.2.2. <i>Endokrines Pankreas</i>	4
1.3. Pankreasneoplasien.....	5
1.3.1. <i>Endokrine Neoplasien des Pankreas</i>	5
1.3.2. <i>Zystische Neoplasien des Pankreas</i>	7
1.3.3. <i>Duktales Pankreaskarzinom (PDAC)</i>	10
1.4. Radiologischer Normalbefund des Pankreas	15
1.4.1. <i>Sonographischer Normalbefund</i>	15
1.4.2. <i>Normalbefund in der Computertomographie</i>	16
1.4.3. <i>Normalbefund in der Magnetresonanztomographie</i>	17
1.5. Bildgebende Diagnostik bei malignen Pankreasneoplasien	18
1.5.1. <i>Abdominelle Sonographie</i>	18
1.5.2. <i>Computertomographie (CT)</i>	19
1.5.3. <i>Magnetresonanztomographie (MRT)</i>	23
1.5.4. <i>Endoskopischer Ultraschall (EUS)</i>	28
1.5.5. <i>Positronenemissionstomographie (PET)</i>	29
1.6. Staging des Pankreaskarzinoms	29
1.6.1. <i>TNM-Staging</i>	29

1.6.2. <i>Grading</i>	31
1.6.3. <i>NCCN Guidelines für das Pankreaskarzinom</i>	31
2. Material und Methoden.....	36
2.1. Zielsetzung.....	36
2.2. Durchführung der Studie	36
2.3. Material	37
2.4. Patienten- und Patientinnenkollektiv	38
3. Ergebnisse	40
3.1. Deskriptive statistische Auswertung.....	40
3.1.1. <i>Lokalisation</i>	40
3.1.2. <i>Arterielle Evaluierung</i>	42
3.1.3. <i>Venöse Evaluierung</i>	44
3.1.4. <i>Extrapankreatische Evaluierung</i>	45
3.2. Statistische Signifikanzüberprüfung der Resektabilität.....	45
3.2.1. <i>Arteria mesenterica superior</i>	46
3.2.2. <i>Truncus coeliacus</i>	47
3.2.3. <i>Arteria hepatica communis</i>	48
3.2.4. <i>Vena portae</i>	49
3.2.5. <i>Vena mesenterica superior</i>	50
3.2.6. <i>Pathologische Lymphknoten</i>	51
4. Diskussion	52
5. Literaturverzeichnis	57

Abkürzungsverzeichnis und Glossar

5-JÜR	5-Jahres Überlebensrate
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
BD	branch duct type
Ca	Karzinom
comm.	communis
CT	Computertomographie
D.	Ductus
DAC	Duktales Pankreaskarzinom
EUS	endoskopische Ultraschalluntersuchung
FDG	Fluorodeoxyglukose
GE	Gradient-Echo
GRE	Gradienten-Echo
HE	Hounsfield-Einheiten
i.v.	intravenös
inf.	inferior
IPMN	intraductale papillär-muzinöse Neoplasien
K-RAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Onkogene
KAGes	steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft m.b.H.
KM	Kontrastmittel
MCN	muzinös-zystische Neoplasien
MDT	main duct type
MEN 1,4	multiple endokrine Neoplasien
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MUC2	Mucin-2 Protein
N.	Nervus
NCNN	National Comprehensive Cancer Network
NEC	neuroendokrine Karzinome
NET	neuroendokrine Tumore
NII.	Nodi lymphatici

PanIn	intraepitheliale Pankreasneoplasie
PDAC	duktale Pankreaskarzinom
PET	endokrine Pankeastumore
PET	Positronenemissionstomographie
Proc.	Processus
SCN	serös-zystische Neoplasien
SMA	seröse mikrozystische Adenome
SMV	Vena mesenterica superior
SOIA	seröse oligozystische Adenome
SPN	solid-pseudopapilläre Neoplasien
sup.	superior
supp.	superiores
T	Tesla
Tr.	Truncus
TSE	Turbo-Spin-Echo
UICC	Internationalen Vereinigung gegen Krebs
US	Ultraschall
V.	Vena
VHL	von-Hippel-Lindau-Syndrom
VIP	vasoaktives Intestinalpeptid
Vv.	Venae
WHO	Weltgesundheitsorganisation
κ	Kappa

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MRT eines Mikrozystadenoms	9
Abbildung 2: Risikofaktoren für Pankreaskarzinome nach (19).....	12
Abbildung 3: Das Pankreas im KM-verstärkten Computertomogramm.	16
Abbildung 4: MRT des Pankreas in T1-Sequenz mit KM	17
Abbildung 5: Computertomogramm eines Adeno-Ca im Pankreaskopf	21
Abbildung 6: Multiple Lebermetastasen im Computertomogramm	22
Abbildung 7: MRT eines Adenokarzinoms in T1-Wichtung	25
Abbildung 8: Multiple Lebermetastasen im MRT	27
Abbildung 9: Altersstruktur des Patienten- und Patientinnenkollektivs	38
Abbildung 10: Diagramm der durchgeführten Operationen (n = 63).....	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Funktionelle pankreatische endokrine Tumore (PETs) nach (10).....	6
Tabelle 2: Häufigkeit der zystischen Pankreasläsionen (7).....	7
Tabelle 3: PanIN – Grade nach (23).....	12
Tabelle 4: Erstsymptome Pankreaskarzinome nach (24).....	14
Tabelle 5: TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms nach (7).....	30
Tabelle 6: UICC-Stadien nach (36)	30
Tabelle 7: Grading des Pankreaskarzinoms nach (7).....	31
Tabelle 8: Morphologische Evaluierung des Pankreaskarzinoms nach (37)	33
Tabelle 9: Arterielle Evaluierung des Pankreaskarzinoms nach (37)	34
Tabelle 10: Venöse Evaluierung des Pankreaskarzinoms nach (37)	35
Tabelle 11: Extrapankreatische Evaluierung des Pankreaskarzinoms nach (37).	35
Tabelle 12: Verwendete CT/MR-Tomographen.....	38
Tabelle 13: Morphologische Verteilung der Pankreaskarzinome (n = 63)	40
Tabelle 14: Arterielle Evaluierung der Pankreaskarzinome (n = 63)	42
Tabelle 15: Anzahl der Patienten und Patientinnen nach der Anzahl der Arterien	43
Tabelle 16: Venöse Evaluierung der Pankreaskarzinome (n = 63)	44
Tabelle 17: Extrapankreatische Evaluierung der Pankreaskarzinome (n = 63)....	45
Tabelle 18: Die Tumorummantelung der A. mesenterica sup. – Auswerter 1	46
Tabelle 19: Die Tumorummantelung der A. mesenterica sup. – Auswerter 2	46
Tabelle 20: Cohen's Kappa für die A. mesenterica sup.....	46
Tabelle 21: Die Tumorummantelung des Tr. coeliacus – Auswerter 1	47
Tabelle 22: Die Tumorummantelung des Tr. coeliacus – Auswerter 2	47
Tabelle 23: Cohen's Kappa für den Tr. Coeliacus	47
Tabelle 24: Die Tumorummantelung der A. hepatica communis – Auswerter 1 ...	48
Tabelle 25: Die Tumorummantelung der A. hepatica communis – Auswerter 2 ...	48
Tabelle 26: Cohen's Kappa für die A. hepatica communis	48
Tabelle 27: Die Tumorummantelung der V. portae – Auswerter 1.....	49
Tabelle 28: Die Tumorummantelung der V. portae – Auswerter 2.....	49
Tabelle 29: Cohen's Kappa für die V. portae	49
Tabelle 30: Die Tumorummantelung der V. mesenterica sup. – Auswerter 1	50
Tabelle 31: Die Tumorummantelung der V. mesenterica sup. – Auswerter 2	50
Tabelle 32: Cohen's Kappa für die V. mesenterica sup.....	50

Tabelle 33: Pathologische Lymphknoten – Auswerter 1.....	51
Tabelle 34: Pathologische Lymphknoten – Auswerter 2.....	51
Tabelle 35: Cohen's Kappa für pathologische Lymphknoten.....	51

1. Einleitung

Bevor auf die radiologischen Fragestellungen eingegangen werden kann, müssen für ein besseres Verständnis zuerst die anatomischen und physiologischen Grundlagen dargelegt werden.

1.1. Anatomische Grundlagen des Pankreas

Das Pankreas (Bauchspeicheldrüse) ist ein retroperitoneal gelegenes Organ, das an der hinteren Bauchwand anliegend vom Duodenum bis zum Milzstiel verläuft und vom Peritoneum überzogen ist. Typisch für diese Drüse ist die S-förmige Krümmung sowie der – den Mundspeicheldrüsen ähnliche – gelappte Aufbau. (1)

Die Bauchspeicheldrüse kann man in folgende Abschnitte einteilen:

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

Das Caput pancreatis beginnt an der Pars descendens duodeni und reicht bis zur Incisura pancreatis, die durch das Hervortreten der Vasa mesenterica superiora gekennzeichnet ist. Kaudal zieht ein Fortsatz des Caput – der Processus uncinatus – hakenförmig hinter diese Gefäße. (1)

Zwischen Caput und Cauda erstreckt sich das Corpus pancreatis, dessen Projektion die Wirbelsäule von rechts nach links auf Höhe der ersten beiden Lendenwirbel kreuzt und diffus in die Cauda mündet. Der Pankreasschwanz endet im Ligamentum phrenicosplenicum, an dem er den Milzstiel erreicht. Hier ist anzumerken, dass die Cauda pancreatis intraperitoneal das Hilum splenicum erreicht. (1)

Das Pankreas besitzt einen Hauptgang - den Ductus pancreaticus major (Wirsung-Gang), der durch das ganze Pankreas zieht, einen Durchmesser von circa 2 mm hat und zusammen mit dem Ductus choledochus an der Papilla duodeni major in den absteigenden Teil des Duodenums mündet. Der Rückfluss der Galle in das Pankreas wird durch den M. sphincter ductus pancreatici kurz vor der Mündung verhindert. Zusätzlich kommt bei 40 % der Bevölkerung noch ein Ductus

pancreaticus accessorius vor, der über die Papilla duodeni minor ebenfalls ins Duodenum mündet. Dieser ist sehr variabel, denn er kann sowohl mit dem Ductus pancreaticus major kommunizieren als auch als eigenständiger Gang bestehen. (1,2)

1.1.1. Arterielle Blutversorgung

Versorgt wird das Pankreas sowohl vom Truncus coeliacus als auch von der Arteria mesenterica superior. Ihre Pankreasäste bilden Anastomosen um eine ausreichende Versorgung zu gewährleisten. Das Caput, sowie die Pars descendens duodeni werden über die A. pancreaticoduodenalis sup., welche aus der A. gastroduodenalis entspringt und über die A. pancreaticoduodenalis inf., welche aus der A. mesenterica sup. entspringt, versorgt, indem diese mit ihren Rami anteriores et posteriores den Pankreaskopf umschließen. Des Weiteren gibt die A. lienalis mehrere Rami pancreatici sowie eine A. pancreatica dorsalis ab, die Corpus et Cauda pancreatici arterielles Blut zuführen. Die A. pancreatica magna sowie die A. caudae pancreatis sind zusätzliche Äste der A. splenica und haben ihr Versorgungsgebiet ebenfalls im Bereich der Pankreasschwanzes. (1)

1.1.2. Venöse Blutversorgung

Venae pancreaticae leiten das Blut aus dem Kopf sowie dem Schwanz in die Vena splenica ab, die in die Vena portae hepatis mündet. Unterdessen gelangt das Blut über die Venae pancreaticoduodenales in die V. mesenterica sup. ehe es anschließend ebenfalls in die Pfortader abgeleitet wird. (2)

1.1.3. Lymphabfluss

Lymphflüssigkeit kann aus dem Caput über die Nll. pancreaticoduodenales superiores et inferiores zu den Nll. hepatici, den Nll. coeliaci sowie den Nll. mesenterici supp. abfließen. Eine Vielzahl an Nll. coeliaci und Nll. pancreatici inferiores befördern die Lymphe aus dem Corpus und der Cauda in die Nll. mesenterici supp. (1)

1.1.4. Innervation

Die Innervation wird von Sympathikus und Parasympathikus übernommen, wobei die sympathischen Fasern aus dem Ganglion coeliacum kommen und über Noradrenalin auf die Insulinproduktion hemmend wirken.

Der Parasympathikus mit seinen Fasern aus den Rami coeliaci des Truncus vagalis posterior regt dagegen durch Azetylcholin die Insulinproduktion an. (2)

1.2. Feinbau und Funktion des Pankreas

Prinzipiell kann man im Pankreas einen endokrinen Teil, der in kleinen Gruppierungen (Langerhans-Inseln) im gesamten Organ verteilt liegt, und einen exokrinen Teil unterscheiden, wobei Letzterer mit ca. 98 % den Großteil der Gesamtmasse ausmacht. (3)

1.2.1. Exokrines Pankreas

Als rein seröse Drüse besitzt die Bauchspeicheldrüse ein Parenchym, das durch Bindegewebssepten in Lappen (Lobi) unterteilt ist. Diese Septen beinhalten Ductus, Nerven und versorgende Gefäße. Einen Lobus kann man weiter in Lobuli gliedern, die ihrerseits aus Azini und Schaltstücken aufgebaut sind. Im histologischen Schnitt spricht man in diesem Zusammenhang von zentroazinären Zellen. In den Azinuszellen werden Verdauungsenzyme produziert und über das Gangsystem in das Duodenum sezerniert. Es handelt sich dabei um alpha-Amylasen, Proteasen und Lipasen. Neben den Enzymen werden HCO_3^- -Ionen freigesetzt, die dafür sorgen, dass das Pankreassekret einen pH-Wert von ca. 8 besitzt. Durch diesen basischen pH Wert wird das saure Milieu des Chymus aus dem Magen neutralisiert, wodurch die Enzyme ihre Funktion weiter aufrecht erhalten können. Das Pankreas produziert täglich ca. 2 L Sekret, das in den Dünndarm freigesetzt wird. Während der Nervus Vagus und das Cholezystokinin besonders die Bildung eines enzymreichen Pankreassaftes anregen, kurbelt Sekretin die Ausschüttung von Bikarbonat und Wasser an. (3,4)

1.2.2. Endokrines Pankreas

Die als Langerhans-Inseln bezeichneten Gruppierungen an hormonproduzierenden Zellen sind zwar auf das gesamte Organ verteilt, ihre Dichte ist jedoch in der Cauda am höchsten. Insgesamt besitzt das Pankreas über 1 Million dieser Zellverbände, wovon jeder einzelne aus Epithelzellen und Blutkapillaren besteht, über die Hormone in das Blut abgegeben werden. Durch Zellfärbemethoden kann man zumindest 4 Zellarten unterscheiden. Jede Zellart produziert dabei ein bestimmtes Hormon. (3)

Der Großteil der Inselzellen kann der Gruppe der B-Zellen zugeordnet werden. Bei erhöhtem Blutzuckerspiegel wird von diesen Zellen vermehrt Insulin ausgeschüttet, wodurch die Glukose in Körperzellen aufgenommen werden kann und die Konzentration des Blutzuckers wieder sinkt. (3)

Ca. 20 % aller Inselzellen sind A-Zellen, die nach dem Abfall der Glukosekonzentration im Blut Glukagon ausschütten. Dadurch wird Glukose aus der Leber freigesetzt und der Zuckerspiegel wieder erhöht. (3)

Somatostatin-produzierende D-Zellen und das pankreatische Polypeptid freisetzende PP-Zellen, stellen zusammen weniger als ein Zehntel aller Zellen der Langerhans-Inseln dar. Somatostatin wirkt v.a. hemmend auf die Glukagon produzierenden A-Zellen, während das pankreatische Polypeptid auf das exokrine Pankreas wirkt und darüber hinaus für das Sättigungsgefühl zuständig ist. (3)

1.3. Pankreasneoplasien

In weiterer Folge werden die Tumore des Pankreas vorgestellt. Je nach Ursprungszelltyp der Neoplasie ergeben sich unterschiedliche klinische Symptome, Krankheitsverläufe und Prognosen. In ca. 90 % der Fälle beginnt die Entstehung der Neoplasien in den Epithelzellen des exokrinen Pankreas. Seltener kann ein Tumor aber auch neuroendokrinen (1 - 2 % alle Pankreasneoplasien) oder zystischen Ursprungs sein. (5)

1.3.1. Endokrine Neoplasien des Pankreas

Schon 1907 wurden die Begriffe „Karzinoid“ und „Karzinom-ähnlich“ vom deutschen Pathologen Siegfried Oberndorfer für endokrine Neoplasien im Gastrointestinaltrakt verwendet. Erst in den letzten Jahren wurden sie durch andere Termini abgelöst, da sie zu unpräzise waren und viele verschiedene Tumorentitäten eingeschlossen haben. Anfangs ging man noch davon aus, dass alle „Karzinoide“ benignen Ursprungs seien. Im Laufe der Zeit und mit steigendem wissenschaftlichen Fortschritt erkannte man, dass endokrine Tumore von niedriger bis hochgradiger Malignität in allen Formen anzutreffen sind, weshalb eine genauere Terminologie gefunden werden musste. Heute wird von der WHO der Begriff „pancreatic endocrine tumors (PETs)“ empfohlen. (6) Ob ein PET als gutartig oder bösartig einzuschätzen ist, hängt in erster Linie von seinem Differenzierungsgrad, der Größe und der Ausdehnung ab. Während gutartig eingeschätzte PETs als NETs (neuroendokrine Tumore) zusammengefasst werden, spricht man bei wenig differenzierten neuroendokrinen Neoplasien von NECs (neuroendokrine Karzinome). (7)

PETs produzieren in 60 - 70 % aller Fälle exzessiv Hormone, wodurch ein Patient oder eine Patientin klinisch auffällig wird. Je nach Ursprung des Tumors werden unterschiedliche Hormone überschüssig produziert.

Insulinome mit ihrem Ursprung in einer B-Zelle verursachen durch vermehrte Insulinproduktion eine Hypoglykämie und treten durch die dafür typischen klinischen Symptome wie Schwäche und Zittern in Erscheinung. Sie imponieren fast ausschließlich als runde solitäre Tumore mit einer Größe von 1 - 2 cm.

Im Falle eines Glukagonoms handelt es sich zumeist um einen 3 - 4 cm großen Solitär tumor, der überall im Pankreas auftreten kann und häufig malignes Potential

aufweist. Diabetes mellitus und seltener ein nekrolytisches Erythema migrans sind Folgen dieser hormonellen Entgleisung. Cholelithiasis, Borborygmi und ebenfalls Diabetes bei Somatostatinomen, das Zollinger-Ellison Syndrom bei Gastrinomen, sowie eine massive Diarrhö zusammen mit einer Hypokaliämie infolge einer Hypersekretion von VIP (vasoaktives Intestinalpeptid) bei VIPomen können weitere Krankheitsbilder sein, die durch einen PET verursacht werden.

30 - 40 % aller PETs sind dagegen klinisch unauffällig. Diese Tatsache implementiert jedoch nicht, dass sie gar keine Hormone produzieren. Der Hormonspiegel ist lediglich zu niedrig um klinische Symptome zu verursachen. Erst durch die Kompression von umliegenden Strukturen bzw. die Invasion in benachbarte Organe werden auch nicht-funktionelle Tumore symptomatisch. (6-8)

Bisher war man der Meinung, dass PETs aus den Langerhans-Zellen selbst entstehen. Neueste Erkenntnisse stellen die Hypothese auf, dass pluripotente Stammzellen im exokrinen Pankreas für diese Neoplasien verantwortlich sind. (9) Obwohl neuroendokrine Pankreasneoplasien spontan in allen Altersklassen auftreten können, sind sie mit einer Prävalenz < 1 sehr selten. Gehäuft kommen sie aber im Zusammenhang mit den autosomal-dominanten Erbkrankheiten der multiplen endokrinen Neoplasien (MEN1, MEN4) vor. Unter Patienten und Patientinnen mit einer dieser Erbkrankheiten ist das Gastrinom der häufigste pankreatische neuroendokrine Tumor. (8,9)

Tumor	produziertes Hormon	klinische Symptome	Anteil aller PETs
Insulinom	Insulin	Schwäche, Zittern, Schwitzen, Verwirrtheit, Palpitationen	35 - 40 %
Gastrinom	Gastrin	abdominelle Schmerzen, Diarrhö	16 - 30 %
Glukagonom	Gukagon	Dermatitis, Diabetes mellitus, Diarrhö	< 10 %
VIPom	VIP	wässrige Diarrhö, Dehydration, Hypokaliämie,	< 10 %
Somatstatinom	Somatostatin	Diabetes mellitus, Cholelithiasis, Anämie, Gewichtsverlust, Steatorrhö	< 5 %

Tabelle 1: Funktionelle pankreatische endokrine Tumore (PETs) nach (10)

1.3.2. Zystische Neoplasien des Pankreas

Die Gruppe der zystischen Läsionen umfasst eine breite Bande von benignen Neoplasien bis zu hochmalignen Tumoren. Histologisch unterscheidet man seröse und duktal-muzinöse Neoplasien. De facto gibt es 4 neoplastische Entitäten, die 95 % dieser Gruppe ausmachen. Es handelt sich hierbei um intraductale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN), muzinös-zystische Neoplasien (MCN), serös-zystische Neoplasien (SCN) und solid-pseudopapilläre Neoplasien (SPN).

Für die Prognose ist die Früherkennung ein entscheidender Faktor. Wird eine zystische Neoplasie erkannt, bevor sie invasiven Charakter bekommt, konnte in einer Studie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 100 % erreicht werden. Diese Rate sank auf 51 - 68 %, wenn zum Zeitpunkt der Erstdiagnose schon ein invasives Karzinom vorlag. (11) Eine wichtige Differentialdiagnose der zystischen Neoplasien stellt die pankreatische Pseudozyste dar, da sie mit ca. 30 % fast ein Drittel aller zystischen Pankreasläsionen ausmacht und meist Pankreatitis-assoziiert entsteht. Sie wird in diesem Kapitel jedoch nicht weiter ausgeführt, da sie nicht-neoplastischen Ursprungs ist. Der Ausschluss einer Bauchspeicheldrüsenerkrankung gehört trotzdem zu jeder Untersuchung auf zystische Läsionen, da die Unterscheidung neoplastisch zu nicht-neoplastisch für die Therapie von entscheidender Bedeutung ist. (7)

Typ	Relative Häufigkeit	Dignität
nicht neoplastisch, ohne zelluläre Auskleidung	30 %	Pankreatitis assoziiert
epitheliale Auskleidung	30 % muzinöses Epithel	stadienabhängig
	20 % IPMN 10 % MCN 20 % serös 5 % andere	>90 % benigne
Neoplastisch, pseudo-zystisch-degenerativ	5 % solid-pseudopapilläre Neoplasie <5 % DAC <5 % endokrine Neoplasie	>90 % benigne

Tabelle 2: Häufigkeit der zystischen Pankreasläsionen (7) S.260

Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN)

Bei der IPMN handelt es sich um ursprünglich nicht-invasive, Muzin produzierende Neoplasien epithelialen Ursprungs im Pankreas. (12) Diese zu den duktalem Tumoren zählenden Läsionen lassen sich genauer in 2 Formen einteilen. Zum einen gibt es den Hauptgangtyp (MDT, main duct type), der zu 80 % Veränderungen im Bereich des Pankreaskopfes aufweist und eine schlechte Prognose hat. Zum anderen wird immer häufiger der sogenannte Seitengangtyp (BDT, branch duct type) im Processus uncinatus festgestellt. Da der BDT seltener Invasivität erlangt, korreliert dieser mit einer besseren Prognose. (13) Grundsätzlich sei aber betont, dass sowohl MDT als auch BDT über die Adenom-Karzinom-Sequenz in ein invasives Karzinom transformieren können. Es kann sich daraus entweder ein muzinöses, nicht zystisches oder aber ein invasives duktales Karzinom bilden. Letzteres verläuft zumeist prognostisch deutlich ungünstiger. Metastasierungen auf lymphogenem Weg verschlechtern ebenfalls die Prognose drastisch. Sie sind mit ca. 10 % jedoch seltener als eine fokale Invasion in Nachbarstrukturen. Als eine wichtige Differentialdiagnose sollte die intraepitheliale Neoplasie (PanIN) erwähnt werden, von der die intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie abzugrenzen ist. Ausschlaggebend ist hierfür u.a. eine Größe von >1 cm. (12)

Die IPMN wird u.a. als „disease of technology“ (zu Deutsch: „Krankheit der Technologie“) bezeichnet, da sie durch die verbesserte Bildgebung seit Jahren deutlich häufiger diagnostiziert wird. (7)

Muzinös-zystische Neoplasie (MCN)

Vor allem perimenopausale Frauen sind von dieser Art der zystischen Neoplasien betroffen. Der große Unterschied zur IPMN ist die fehlende Verbindung zu den Pankreasgängen durch die sie eindeutig unterschieden werden können. Die typische Lokalisation befindet sich in der Cauda pancreatica. Ähnlich wie die IPMN entwickeln sich auch die muzinös-zystische Neoplasien nach einer Adenom-Karzinom-Sequenz und weisen daher ein beträchtliches Malignitätsrisiko auf. (14) Besonders ist die Korrelation zum duktalem Adenokarzinom zu erwähnen, das sekundär aus einer MCN entsteht, jedoch im Allgemeinen weniger aggressiv verläuft als ein primäres Adeno-Ca. (7)

Serös-zystische Neoplasien (SCN)

Bei den serös-zystischen Neoplasien handelt es sich mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit um gutartige Läsionen. In vereinzelt Fällen kann aber auch eine SCN malignen Charakter aufweisen. (15) Etwa jede fünfte zystische Neoplasie kann den SCN zugeordnet werden, von denen wiederum drei Viertel im Pankreaskörper und –schwanz zu finden sind. Diese Läsionen, von denen hauptsächlich Frauen mittleren Alters (ca. 50 - 60 Jahre) betroffen sind, kann man in 3 verschiedene Subtypen unterteilen. Zum einen können mikrozystische (SMA) oder auch oligozystische Adenome (SOIA) auftreten. Andererseits können SCN auch mit dem von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL-ZA) assoziiert sein. Da SCN oftmals asymptomatisch verlaufen, werden sie häufig als Zufallsbefund diagnostiziert. Erst ab einer Größe von 4 bis 5 cm treten lokale Symptome wie Oberbauchschmerzen auf. Darüber hinaus besteht die Gefahr, dass aufgrund der Kompression eine akute Pankreatitis entsteht. (7)

Abbildung 1 zeigt ein Mikrozystadenom in einem Magnetresonanztomogramm. Die weißen Pfeile markieren zystische Strukturen im Pankreaskopf.

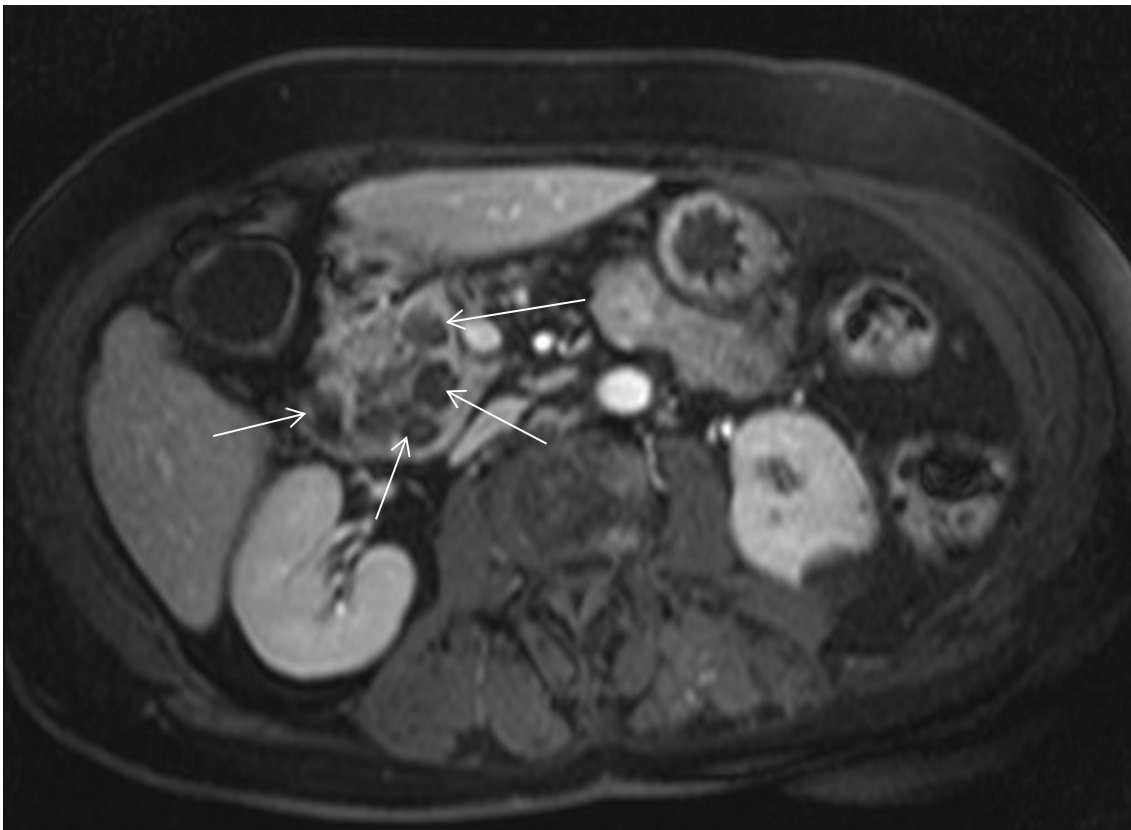


Abbildung 1: MRT eines Mikrozystadenoms

Solid-pseudopapilläre Neoplasie (SPN)

Mit nur ca. 5 % aller zystischen Neoplasien ist die solid-pseudopapilläre Neoplasie die seltenste aller in diesem Kapitel besprochenen Läsionen. Von der SPN, deren Pathogenese gänzlich unbekannt ist, sind zum Großteil jüngere Frauen im Alter von 20 - 30 Jahren betroffen. Ihr Erscheinungsbild kann sehr unterschiedlich mit sowohl soliden als auch zystischen Bereichen sein. SPN können zwar (Leber-) Metastasen bilden, werden aber trotzdem als niedrig-maligne (97 % 5-JÜR) eingeordnet. (7)

1.3.3. Duktales Pankreaskarzinom (PDAC)

Das duktales Pankreaskarzinom gilt als eines der gefürchtetsten Karzinome überhaupt, da es – obwohl mit knapp über 4 % aller Malignome eher selten – die vierthäufigste Krebstodesursache ist. Das durchschnittliche Alter der männlichen Patienten bei Erstdiagnose liegt bei 70 Jahren. Frauen sind im Schnitt um drei Jahre älter. Wie schlecht die Prognose von Pankreaskarzinomen ist, zeigt die Statistik anhand der 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR): Mit unter 10 % ist die 5-JÜR bei Pankreaskarzinomen niedriger als bei allen anderen bösartigen Neoplasien. Bezogen auf das Pankreas ist das duktales Adenokarzinom für 85 % aller Neoplasien verantwortlich. (16)

Risikofaktoren

Der wichtigste Risikofaktor für das PDAC ist der Tabakkonsum. Hierbei ist bisher noch ungeklärt, ob es eine Rolle spielt, in welcher Form der Tabak eingenommen wird. Es gilt aber als bestätigt, dass Raucher von Zigaretten und Zigarren ein erheblich erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome tragen. (17)

Kau- und Schnupftabak werden hingegen noch kontrovers diskutiert. (18) Darüberhinaus muss exzessiver Alkoholkonsum ebenfalls zu den bedeutenden Risikofaktoren für das PDAC gezählt werden, obwohl in der Vergangenheit nicht von einem Zusammenhang ausgegangen wurde. Die tägliche Einnahme von über 30 g Alkohol (> 3 Gläser eines alkoholhaltigen Getränks) pro Tag steigern das Risiko um 20 %. (19)

Chronische Pankreatitiden stehen nicht nur im Zusammenhang mit langjährigem Alkohol- und Nikotinkonsum, sondern sind in der Folge auch mit Pankreaskarzinomen vergesellschaftet. Hereditäre Entzündungen der Bauchspeicheldrüse stellen ein noch höheres Risiko dar. (20)

Umwelteinflüsse wie chlorierte Kohlenwasserstoffe und Nickel-Expositionen können ebenfalls zu der Entstehung von Pankreaskarzinomen beitragen. Der Einfluss von erhöhten bzw. erniedrigten Vitamin D-Spiegeln wird zwar weiterhin untersucht – bisher konnte er in einer Metaanalyse nicht restlos geklärt werden. (21)

Ein starker Zusammenhang besteht zwischen einer überaus fettreichen Ernährung, dem folgenden Übergewicht und dem Pankreaskarzinom. Sowohl steigender BMI als auch Taillenumfang sind mit einem erhöhten Risiko für das PDAC assoziiert. Diabetes muss in diesem Kontext mit Sicherheit auch erwähnt werden. Nicht zuletzt spielen auch der übermäßige Verzehr von rotem Fleisch, sowie eine verminderte Zufuhr von Obst und Gemüse in der Entstehung von Pankreaskarzinomen eine Rolle. (19)

Als bemerkenswert gilt auch die Korrelation von bestimmten Blutgruppen und dem erhöhten Risiko für ein PDAC. Vor allem die Blutgruppen A, B und AB weisen ein bis zu 40 % erhöhtes Risiko auf. Nicht zuletzt sei noch erwähnt, dass Infektionen mit *Helicobacter pylori* und auch chirurgische Eingriffe wie Gastrektomien und Cholezystektomien einen negativen Einfluss auf das Krebsrisiko haben. (19)

Auch wenn es keine Beweise für die eine hereditäre Form des PDAC gibt, so wurde doch gezeigt, dass das Risiko für ein PDAC signifikant erhöht ist, wenn Verwandte ersten Grades zuvor an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind. Dieses steigt sogar noch stärker an, wenn mehr als nur ein Familienmitglied an einem PDAC leiden. (22)

Neben den erwähnten Einflüssen muss das steigende Alter herausgestrichen werden, denn die Inzidenz steigt ab dem 45. Lebensjahr stetig an und erreicht ihren Höhepunkt ab dem 75. Lebensjahr. (7)

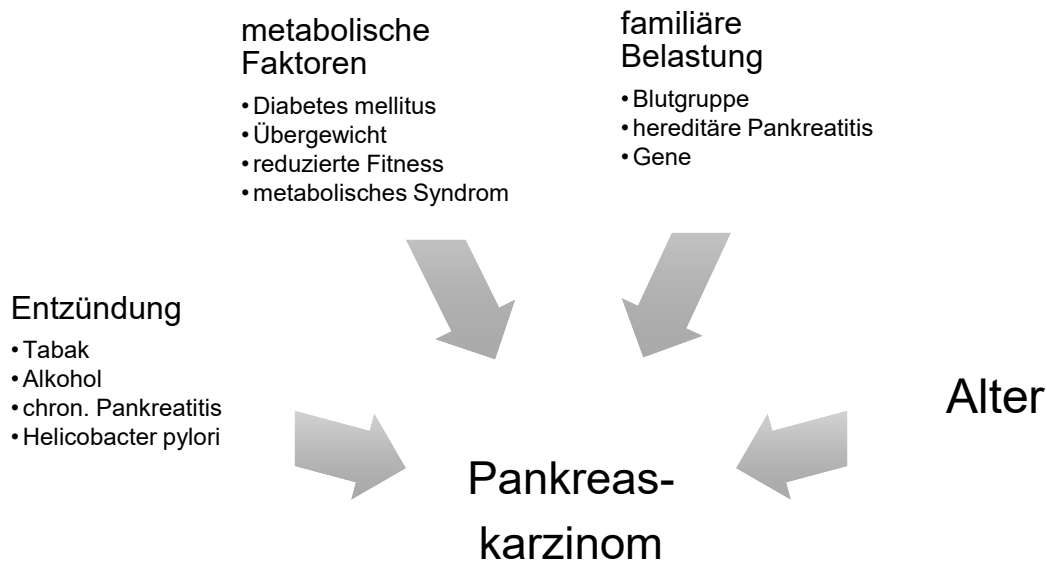


Abbildung 2: Risikofaktoren für Pankreaskarzinome nach (19)

Präkanzerosen

Als Vorstufen des invasiven Pankreaskarzinoms gelten die IPMN und die MCN, sowie die pankreatischen intraepithelialen Neoplasien (PanIN). Letztere ist bei weitem am häufigsten vorzufinden.

PanINs treten zumeist in kleinen Pankreasgängen auf und sind auf eine Größe von 0,5 cm beschränkt. Man kann sie in drei Grade einteilen:

PanIN	Eigenschaften
Grad 1	Basal, uniform angeordnete Zellen mit runden Zellkernen
- Grad 1A	Flache Läsion
- Grad 1B	Papilläre Läsion
Grad 2	Komplexere Architektur mit Pleomorphismen der Zellkerne, Hyperchromasie, und Pseudostratifikation
Grad 3	Papillae, kribiforme Strukturen, Zellcluster mit vergrößerten, pleomorphen Nuklei, prominente Nukleoli, Mitosefiguren

Tabelle 3: PanIN – Grade nach (23)

Die Anzahl an Zelltypen und Dysplasien steigt von Grad 1 bis 3, die Zellkerne sind vergrößert und pleomorph und es können Mitosefiguren unter dem Mikroskop beobachtet werden. Unterscheiden lassen sich PanIN von IPMN durch die Expression von MUC2, einem speziellen Muzin, das nur in IPMN vorkommt. Darüberhinaus weist eine Läsionsgröße von über 0,5 cm ebenfalls auf intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien hin. Unglücklicherweise gibt es eine Vielzahl von Läsionen, die sowohl Eigenschaften von PanINs als auch von IPMNs enthalten, bzw. können kleine PanINs mit Fortdauer der Zeit in größere Neoplasien transformieren, sodass eine eindeutige Zuordnung nicht uneingeschränkt möglich ist. Besonders zu erwähnen ist, dass PanINs unter Umständen eine Stase in den Pankreasgängen verursachen und somit Ursache für eine besondere Form der fokalen chronischen Pankreatitis sein können. Wie oben erwähnt, begünstigen chronische Pankreatitiden die Entstehung eines PDAC. Es entwickelt sich ein Circulus vitiosus, der das Risiko für ein duktales Karzinom weiter erhöht, indem Entzündung und Regeneration die PanIN-Läsion vorantreiben. PanINs können auch multifokal auftreten. Eine partielle Pankreatektomie führt somit nur bedingt zum gewünschten Resultat der „in toto-Resektion“. Genetische Veränderungen in den gleichen Genen, die auch die Entstehung des invasiven Tumors auslösen, sind Ursache für diese Vorläuferläsionen des Pankreaskarzinoms. Punktmutationen des K-RAS-Onkogens sowie Telomerverkürzungen konnten in diesem Zusammenhang beobachtet werden. (23)

Klinik des Pankreaskarzinoms

Ein Grund für die schlechte Prognose von Patienten und Patientinnen mit einem invasiven, duktalem Pankreaskarzinom ist, dass das klinische Bild sehr unspezifisch erscheint und der Tumor oft lange Zeit symptomlos bleibt. Das Karzinom wird somit oftmals erst in fortgeschrittenen – evtl. metastasierten - Stadien diagnostiziert. Je nach genauer Lokalisation im Pankreas und der Tumorausbreitung ergeben sich unterschiedliche Symptombilder. Die anatomische Lage des Pankreas im Retroperitoneum, die enge Beziehung zum Duodenum, den Vasae mesentericae supp. sowie dem Plexus solaris, sind u.a. für die Symptome verantwortlich. (7)

Symptome	Häufigkeit	Caput	Corpus	Cauda
Schmerz allg.	79 %	80 %	100 %	70 %
Rückenschmerz	49 %	42 %	84 %	50 %
Ikterus	56 %	73 %	10 %	0 %
Pruritus	32 %	44 %	0 %	0 %
Dunkler Urin	59 %	71 %	21 %	10 %
Helle Stühle	k.A.	68 %	26 %	0 %
Gewichtverlust	85 %	82 %	95 %	100 %
Asthenie	86 %	85 %	90 %	80 %
Inappetenz	83 %	85 %	90 %	60 %
Hepatomegalie	k.A.	32 %	32 %	10 %
Diarrhö	44 %	47 %	26 %	30 %
Steatorrhö	25 %	28 %	11 %	0 %
Übelkeit	51 %	55 %	58 %	20 %
Erbrechen	33 %	35 %	42 %	10 %

Tabelle 4: Erstsymptome Pankreaskarzinome (in Prozent der Patienten und Patientinnen) nach (24)

Wie in Tabelle 4 ersichtlich, ist Schmerz ein führendes Symptom bei Bauchspeicheldrüsenkarzinomen. Charakteristisch ist ein schleichender Beginn des viszeralen Schmerzes eines – oft metastasierten – PDAC, der Patienten und Patientinnen erst verzögert einen Arzt oder eine Ärztin aufsuchen lässt. Er wird als dumpf und zunehmend quälend beschrieben. Tumore im Korpus verursachen häufiger Schmerzen als im Caput-oder Caudabereich. In den Rücken ausstrahlende bzw. sogar im Rücken isolierte Schmerzen können auch auf ein Pankreasgeschehen hinweisen. Diese werden jedoch vielfach erst in Spätstadien angegeben. Vor allem im Liegen und daher nachts verschlimmern sich die Schmerzen. Bei einem Verschluss des Ductus pancreaticus können diese auch nach einer Mahlzeit zunehmen.

Der Ikterus, als klassisches Symptom von Karzinomen im Pankreaskopf entsteht durch die Okklusion des Ductus choledochus. Während Tumore in Corpus und Cauda in den seltensten Fällen einen Ikterus verursachen, gilt er bei Pankreaskopftumoren als Früh- und oft einziges Symptom. Pruritus und dunkler Urin sind in weiterer Folge gerne mit dem Ikterus vergesellschaftet.

Aus Tabelle 3 ist des Weiteren ersichtlich, dass Gewichtsverlust ebenfalls ein typisches Anzeichen darstellt. Ca. 85 % aller Pankreaskarzinom-Patienten weisen einen Verlust von über 10 % des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten

auf. Durch das Karzinom herrscht eine katabole Stoffwechsellage, die durch Erbrechen und Übelkeit sowie einer reduzierten Nahrungsaufnahme dramatisiert wird. Thrombosen, Hepatomegalie, akute Pankreatitis oder auch Maldigestion können u.a. auch auf ein malignes Geschehen im Pankreas hinweisen. Das Couvoisier-Zeichen beschreibt die tastbare, indolente Gallenblase unter dem Rippenbogen.
(7)

1.4. Radiologischer Normalbefund des Pankreas

Der Schwerpunkt der Diagnostik von Pankreasneoplasien liegt in der radiologischen Bildgebung, mit deren Hilfe pathologische Pankreasbefunde vom physiologischen Zustandsbild unterschieden werden. Um die Pathologien beschreiben zu können, muss zuerst geklärt werden, welche Eigenschaften einer gesunde Bauchspeicheldrüse in den unterschiedlichen Untersuchungsmodalitäten zu befunden sind.

1.4.1. Sonographischer Normalbefund

Die Größe des Pankreas sollte im Ultraschall bei ca. 3 cm im Kopf- und 2,5 cm im Korpusbereich liegen. Sie weist jedoch markante individuelle Unterschiede auf. Während sich der Durchmesser der Drüse im Normalfall vom Caput pancreatis bis zur Cauda verkleinert, kommt als Normvariante eine Hantelform vor. In diesem Fall verschmälert sich die Drüse im Bereich des Corpus pancreatis und wird zum Schwanz hin wieder dicker.

Das Parenchym imponiert im Ultraschall homogen und zumeist isoechogen zur Leber. Letzteres kann sich aber im Alter in Richtung höherer Echogenität aufgrund einer physiologischen Fetteinlagerung und der damit verbundenen Atrophie des Gewebes verändern. Der Pankreasgang sollte ein Kaliber von 2 - 3 mm aufweisen und im Bereich des Corpus pancreatis gut sichtbar sein. Da das Parenchym durch keine geschlossene Kapsel von den umliegenden Strukturen getrennt ist, lässt sich das Pankreas sonographisch nur schwer vom umliegenden retroperitonealen Fettgewebe abgrenzen.

Zur Auffindung des Corpus pancreatis dient die V. lienalis als Leitstruktur. Bei der Suche des Pankreaskopfes kann die V. mesenterica sup. Abhilfe schaffen, da sie diesen halbboogenförmig umschließt. (25)

1.4.2. Normalbefund in der Computertomographie

Die Bauchspeicheldrüse wird als lobuliert beschrieben und weist ein homogenes Parenchym mit einem Wert von 30 bis 60 Hounsfield-Einheiten (HE) auf, der durch die physiologisch stattfindende Fetteinlagerung im Alter sinkt. Eine Kontrastmittelgabe erhöht ihn auf ca. 120 HE. Der Ductus pancreaticus sollte durchgehend zu erkennen sein, keine Stenose offenbaren und darf an der Papilla Vateri einen Durchmesser bis zu 5 mm besitzen. Ansonsten sollte er ebenso wie im sonographischen Bild 3 mm nicht übersteigen. (25)

Abbildung 3 zeigt ein physiologisches Pankreas in einem computertomographischen Schnittbild.

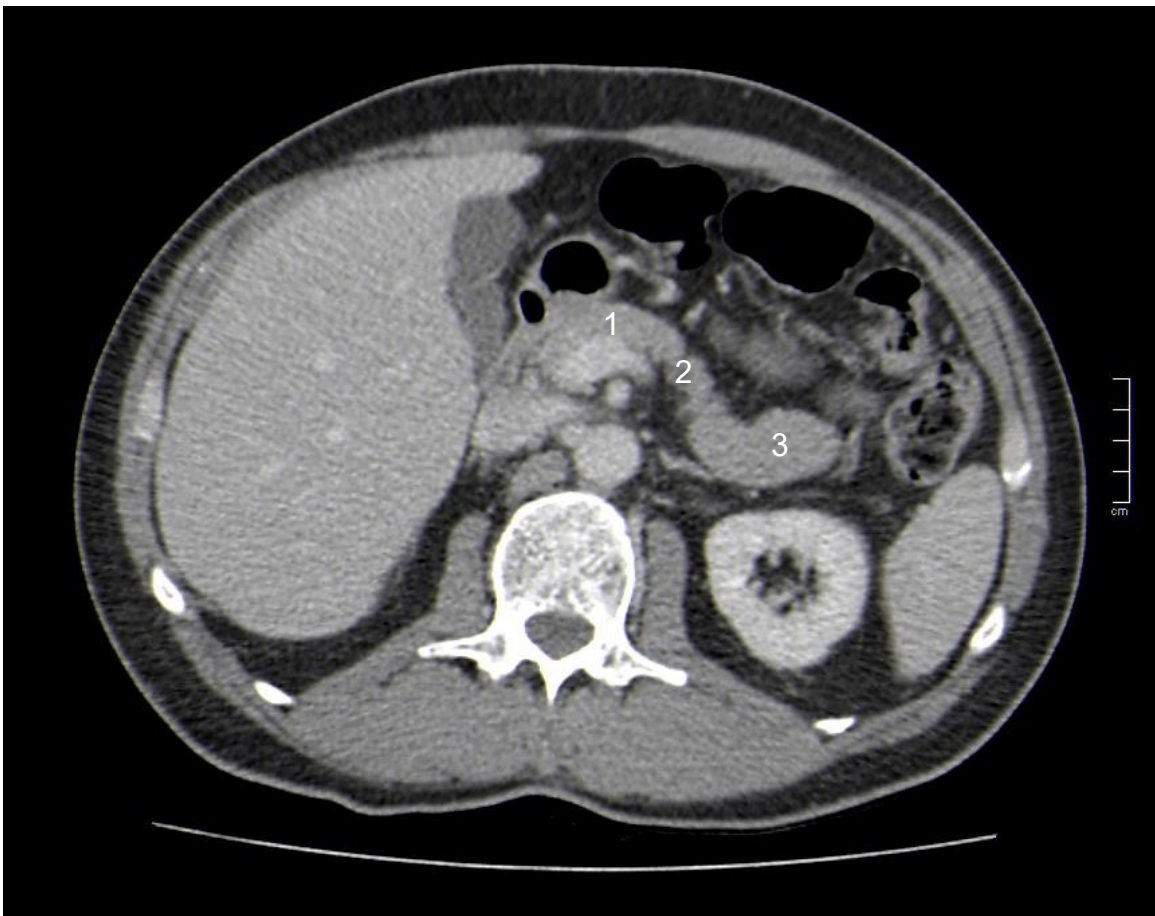


Abbildung 3: Das Pankreas im KM-verstärkten Computertomogramm – mit 1 ist das Caput, mit 2 der Corpus und mit der Zahl 3 die Cauda pancreatis gekennzeichnet.

1.4.3. Normalbefund in der Magnetresonanztomographie

In der MRT zeigt sich das Pankreas isointens zur Leber. Vor allem in der T1-gewichteten Gradienten-Echo (GRE-) Sequenz und der T2-gewichteten Turbo-Spin-Echo (TSE-) Sequenz sind die Signalintensitäten der beiden Organe ähnlich. Wie schon bei den vorangegangenen Untersuchungsmodalitäten beschrieben, verändert sich auch bei der Magnetresonanztomographie die Signalintensität mit der Zunahme der Fetteinlagerung im Laufe des Lebens. (25) Sie darf im physiologischen Zustand die Signalintensität der Leber nicht unterschreiten. (26)

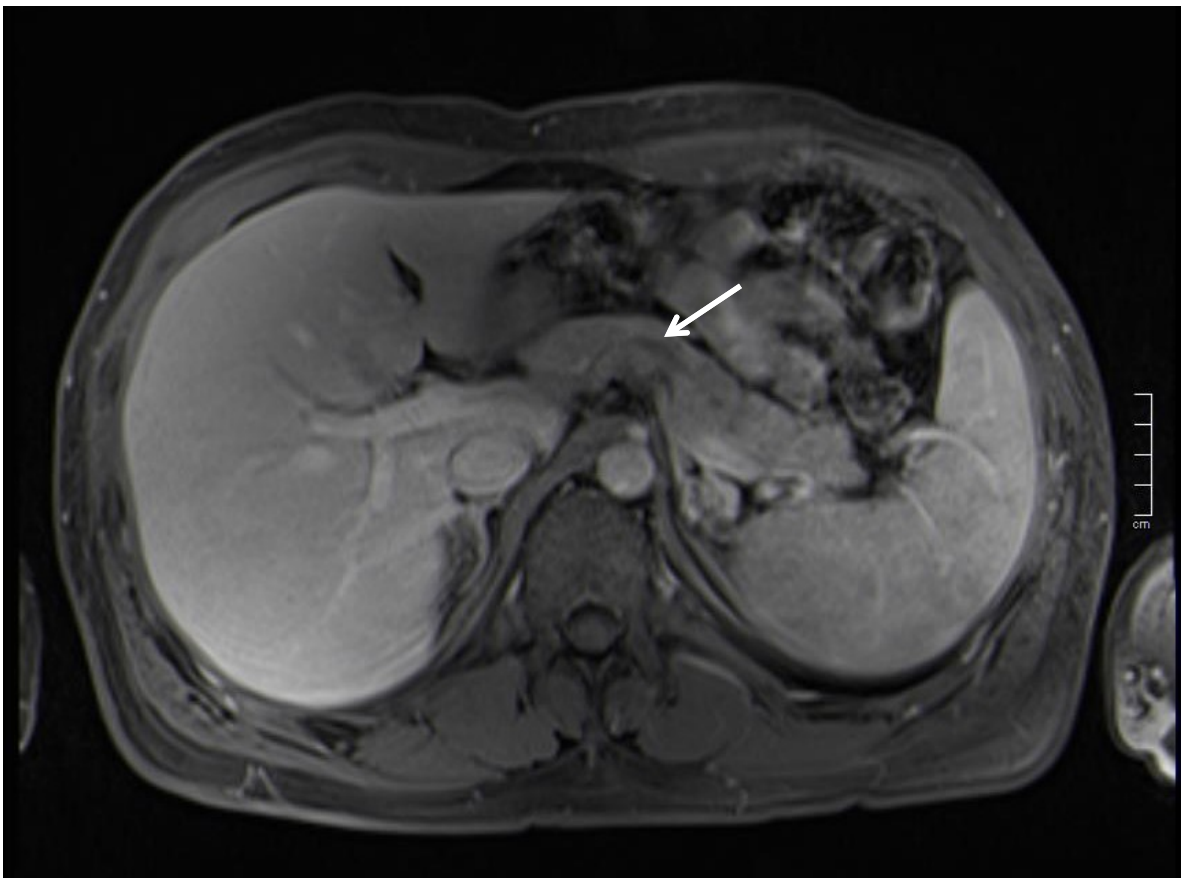


Abbildung 4: MRT des Pankreas in T1-Sequenz mit KM - der Pfeil markiert eine hypointense Struktur, die als ein Anschnitt des Ductus pancreaticus identifiziert werden kann.

1.5. Bildgebende Diagnostik bei malignen Pankreasneoplasien

Bei Verdacht auf ein Pankreaskarzinom wird zuerst meist die abdominelle Ultraschalluntersuchung eingesetzt, da sie am kostenschonendsten und gleichzeitig sehr rasch verfügbar ist. Weitere Unklarheiten werden mittels gezielter CT- und/oder MR-Untersuchung beseitigt. Zwar gelten die beiden letzteren Methoden bezüglich der Pankreaskarzinom-Diagnostik als gleichwertig - für die Untersuchung auf Lebermetastasen wird wegen des besseren Weichteilkontrastes der MRT ein Vorteil zugesprochen. Aus Gründen der Verfügbarkeit und der vergleichsweise niedrigeren Kosten wird zumeist dennoch die Computertomographie der Magnetresonanztomographie vorgezogen. (7)

Sollte nach den angeführten Schnittbilduntersuchungen ein unklares Ergebnis vorliegen, besteht die Möglichkeit der endoskopischen Ultraschalluntersuchung (EUS). Dieses Verfahren gilt nach wie vor als genaueste Modalität für die Detektion von kleineren Läsionen und die Bestimmung der Tumorgröße sowie der Lymphknoteninfiltration. Durch den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt in der radiologischen Routinediagnostik zusammen mit dem erhöhten Aufwand während der Untersuchung wird der EUS meist erst als zweiter bzw. dritter Schritt der Pankreasdiagnostik durchgeführt. (27)

Der größte Therapieerfolg bei Pankreaskarzinomen kann mit einer chirurgischen Resektion und anschließender Chemotherapie erreicht werden. Da in fortgeschrittenen Stadien jedoch auch diese Therapieoption nicht mehr zielführend ist und eine palliative, schonendere Therapie angestrebt werden sollte, ist eine genaue Bildgebung mit der dazugehörigen Bestimmung des Tumorstadiums unerlässlich. Die diagnostische Bildgebung soll demnach genau dies ermöglichen. Es kann einerseits beurteilt werden, wie gut ein Tumor auf die laufende Therapie anspricht (Regressionsgrad), auf der anderen Seite können rezidivierende Neoplasien durch modernste Verfahren früher erkannt werden. (7)

1.5.1. Abdominelle Sonographie

Wegen der raschen Verfügbarkeit, der kurzen Durchführungszeit und der vergleichsweise geringen Kosten wird die transabdominelle Ultraschalluntersuchung häufig als erste radiologische Diagnostikmethode eingesetzt. Es kann ein Nachteil sein, dass aufgrund einer Überlagerung durch den Magen, den Darm und dem

Milzhilus eine komplette Pankreasuntersuchung erschwert oder gar verhindert wird. In solch einer Situation können unterschiedliche Lagerungen und gezielte In- und Expiration des Patienten oder der Patientin Abhilfe schaffen. (25) Im Normalfall imponieren Pankreaskarzinome als echoarme Strukturen, die oftmals den Pankreasgang und/oder den Gallengang (bei Pankreaskopftumoren) bedrängen können. Kleine Lebermetastasen als wichtigste neoplastische Absiedlung des PDAC können mit dem US erkannt werden. Diese müssen aber anschließend mit weiteren diagnostischen Untersuchungen abgeklärt werden. (7) Die diagnostische Sensitivität für exokrine Pankreastumore ebenso wie für Pankreasneoplasien im Allgemeinen liegt bei bis zu 90 %. Aus diesem Grund erscheint die Verwendung des Ultraschalls als erste Untersuchungsmodalität absolut gerechtfertigt. (28)

1.5.2. Computertomographie (CT)

Der technische Standard der Computertomographie verbesserte sich in den letzten Jahrzehnten rapide. Die Untersuchungsmethode der Wahl ist mittlerweile die kontrastmittelverstärkte Mehrschicht-Computertomographie mit einem mindestens 64-Zeilen-Tomographen. Die CT weist bei Pankreaskarzinomen eine Sensitivität von 75-100 % und eine Spezifität von 70 - 100 % auf. Schlechtere Werte verzeichnet diese Modalität für Tumore mit einer Größe unter 2 cm. (29)

Im nativen Computertomogramm sind Pankreaskarzinome zumeist isodens zum physiologischen Pankreasgewebe und folglich schwer zu erkennen. Deshalb verabreicht man zu Beginn der CT-Untersuchung, die man in mehrere Phasen unterteilen kann, ein Kontrastmittel.

Kontrastmittelverhalten

Um das Pankreas ausreichend beurteilen zu können, sollte der Patient oder die Patientin in der Stunde vor der Untersuchung 1 L eines positiven oralen Kontrastmittels (Iod- oder bariumhaltiges KM) und kurz vor Beginn 0,5 L eines negativen oralen Kontrastmittels (Wasser) trinken. Dies führt dazu, dass das Caput pancreatis sowie Abszesse, Pseudozysten und Tumorgewebe besser vom Duodenum unterschieden werden können. Während der Untersuchung wird anschließend intravenös eine Iod-haltige Flüssigkeit verabreicht. (25)

Die *arterielle Phase* startet, sobald das i.v. Kontrastmittel die Baucharterien erreicht hat. Sie beginnt ca. 15 s nach KM-Applikation und endet nach 20 bis 40 s. Die Kontrastierung nimmt während dieser Zeit immer mehr zu, sodass mögliche Tumorinvasionen in den Arterienwänden sichtbar werden.

Im Anschluss an die arterielle Phase und zum Teil mit dieser überlappend folgt die *Parenchymphase*, in der Karzinome, Pseudozysten, Nekrosen und Abszesse am deutlichsten demarkiert werden. Zusätzlich sind auch die Ductus pancreaticus et choledochus besser zu erkennen. Die Arterien sind hingegen nicht mehr so gut darstellbar wie in der arteriellen Phase. Um keine falsche Diagnose zu stellen ist allerdings hier Vorsicht geboten. Unter Umständen entsteht ein Pseudothrombose-Artefakt in der Vena portae, das sich aus der zeitlich ungleichmäßigen Kontrastierung der V. lienalis (40 s nach KM-Start) und der V. mesenterica (50 s nach KM-Start) ergibt. Es handelt sich dabei um ein Flussartefakt im Bereich der V. portae und der V. lienalis, das mit Thrombosen oder einer Tumordinfiltration verwechselt werden kann.

Am Ende folgt eine *portalvenöse Phase*, in der schlecht durchblutete Lebermetastasen gut demarkiert erscheinen und venöse Auffälligkeiten (z.B. Tumordinfiltrationen) sichtbar werden. (30)

CT des duktales Adenokarzinoms

In der Parenchymphase erscheinen Adenokarzinome hypodens, wobei vor allem kleine Tumore schon nach einer halben Minute wieder isodens zum Parenchym imponieren können. Daher ist das Zeitfenster für die bestmögliche Bildgebung in diesem Fall sehr klein. Sollte kein direkter Nachweis einer Neoplasie erkennbar sein, könnte ein periampulläres oder gar intraduktales Karzinom dahinterstecken, die zwar in vielen Fällen operabel wären, durch ihr schlechtes Kontrastmittelverhalten aber häufig übersehen werden. Fokale Nekrosen können einerseits auf Pseudozysten hinweisen. Zum anderen kommen diese - vor allem in Kombination mit einer dicken unregelmäßigen Zystenwand und fehlenden Verkalkungen - bei Karzinomen vor. Die fehlende Darstellung bzw. ein plötzlicher Abbruch eines Gefäßes rund um die Bauchspeicheldrüse deuten stark auf eine Infiltration des Gefäßsystems hin. Unschärfen und Dichteunregelmäßigkeiten im umliegenden (Lymphangiosis carcinomatosa) und im omentalen (Metastasen im Netz) Fettge-

webe sowie Aszites (bei peritonealer Ausbreitung) sind Hinweise auf die fortgeschrittene Tumorausbreitung und müssen in die Therapieentscheidung eingebunden werden. Da bei Pankreaskarzinomen vielfach regionale Lymphknoten infiltriert sind, müssen auch diese genau untersucht und beurteilt werden. Sollte ein Knoten 1 - 1,5 cm im größten Durchmesser übersteigen, gilt er als verdächtig und bedarf einer weiteren Abklärung. Es sei jedoch erwähnt, dass auch befallene Lymphknoten eine normale Größe besitzen können. (29,30) Die Leber, sowie das Peritoneum als häufig von Metastasen befallene Strukturen, müssen unbedingt auf Tumorinfiltration kontrolliert werden (siehe Abbildung 6)

Bei Abbildung 5 handelt es sich um ein kontrastiertes computertomografisches Schnittbild in der Parenchymphase. Der Pfeil markiert ein duktales Adenokarzinom im Caput pancreatis, das als hypodense Struktur erscheint.

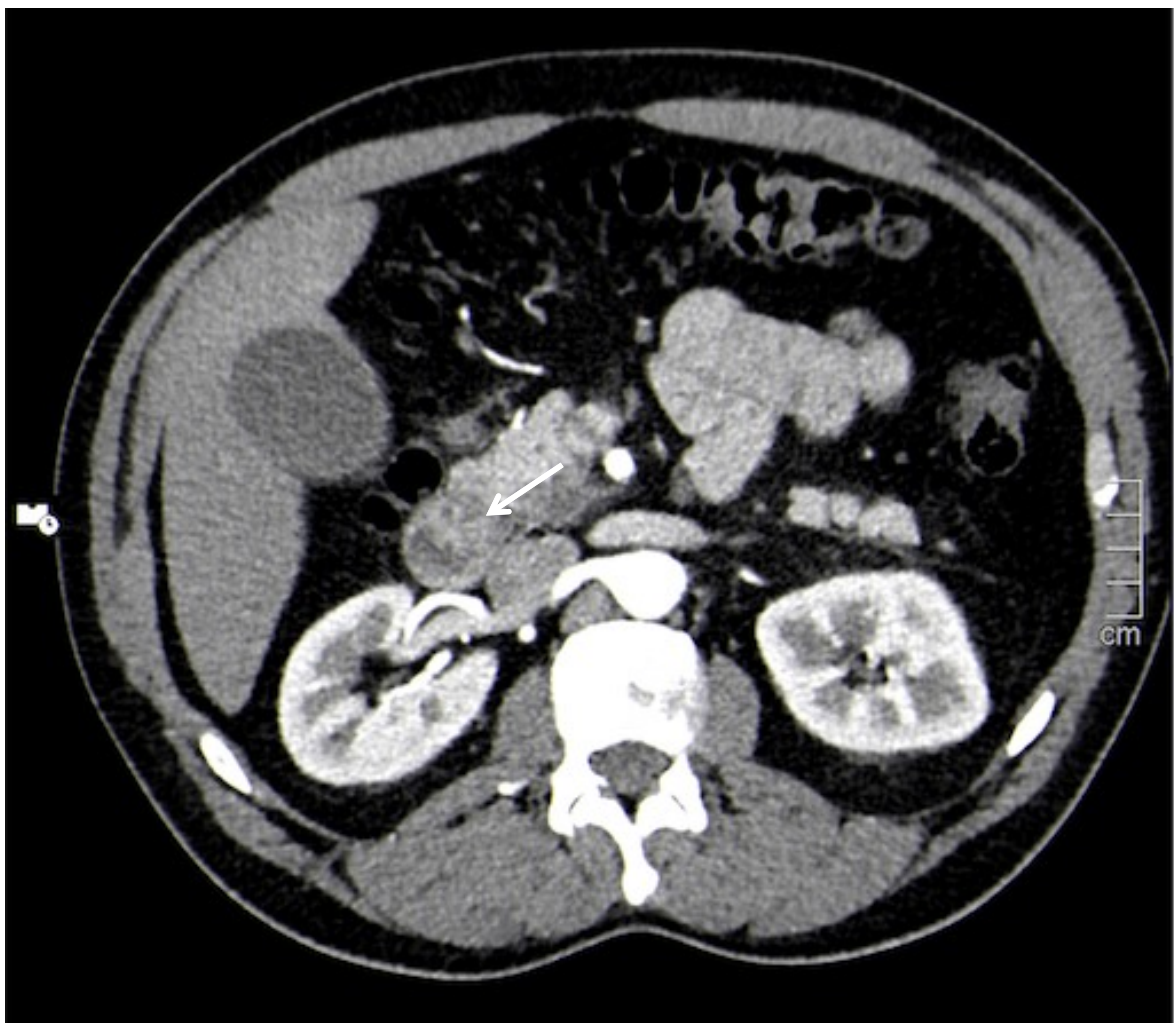


Abbildung 5: Computertomogramm eines Adeno-Ca im Pankreaskopf

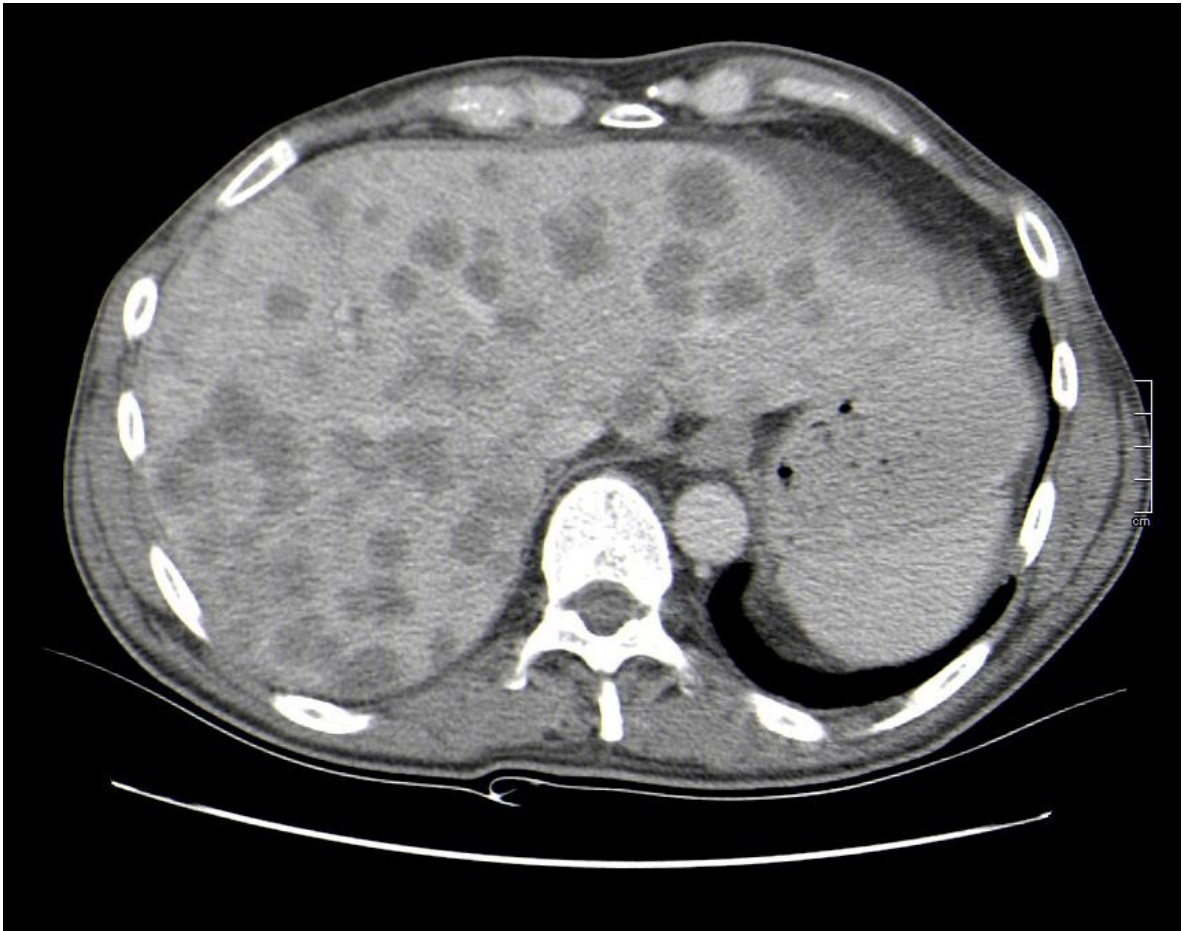


Abbildung 6: Multiple Lebermetastasen im Computertomogramm

CT neuroendokriner Tumoren

Neuroendokrine Tumore imponieren im Nativ-CT zumeist isodens, selten auch hypodens zum physiologischen Parenchym. Aufgrund der guten Vaskularisation dieser Neoplasien nehmen sie besonders in der arteriellen Phase viel Kontrastmittel auf. Sie erscheinen folglich in diesem Zeitfenster (15 - 40 s nach KM-Injektion) hyperdens um in den weiteren Phasen in der Regel wieder Isodensität zu erlangen. Tumore, die keine hormonelle Aktivität aufweisen, zeigen eine geringere Kontrastmittelaufnahme und zusätzlich häufig eine zentrale Nekrose als Unregelmäßigkeit. Da sie jedoch Adenokarzinomen ähneln, sind sie schwieriger von einander zu unterscheiden. Duktale Dilatationen, Parenchymatrophie und Verkalkungen sind weitere Hinweise auf Inselzelltumore. (30)

CT weiterer Neoplasien

Die seltenen soliden, papillären, epithelialen Tumore, von denen hauptsächlich Frauen mittleren Alters betroffen sind, zeigen häufig sowohl solide als auch zystische und nekrotische Anteile. Sie weisen Ähnlichkeiten zu makrozystischen Adenomen auf. Trotz teilweiser enormer Größe von über 10 cm (v.a. in der Cauda pancreatis) haben sie nur eine geringe Neigung zur Metastasierung. Sie nehmen darüberhinaus nur wenig Kontrastmittel auf. (30)

Das hochmaligne pleomorphe Karzinom zeichnet sich durch eine inhomogene Kontrastmittelaufnahme aus, da es zystisch nekrotische Areale beinhaltet. Typisch sind zudem Metastasen in mediastinalen Lymphknoten, Nieren und Nebennieren, sowie in der Lunge und im Skelett. (30)

Mamma-, Nieren-, Schilddrüsen-, Lungen-, Hoden- und Ovarial-Karzinome, aber auch Melanome können u.a. in das Pankreas metastasieren und erscheinen im CT je nach ursprünglichem Tumor entweder hyper- oder hypodens. Sie können im gesamten Organ lokalisiert sein und genau genommen im Schnittbildverfahren nicht von den primären Pankreastumoren unterschieden werden. (30)

1.5.3. Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Kernspin- oder auch Magnetresonanztomographie gilt neben der Computertomographie als eines der beiden wichtigsten bildgebenden Verfahren für die Untersuchung auf Pankreastumore. Im Gegensatz zur CT wird bei der MRT kein orales Kontrastmittel verabreicht da es keinen erheblichen Mehrwert bringt. Auch für diese Modalität hat der technische Fortschritt wichtige Neuerungen gebracht, die in der Pankreastumordiagnostik erfolgreich eingesetzt werden können. So kann mittlerweile der gesamte Oberbauch in einer Atemanhalteperiode mit T1- und T2-gewichteten Sequenzen gescannt werden. Folglich können atmungsabhängige Bewegungsartefakte bestmöglich verhindert und eine gute Bildqualität gewährleistet werden. Die Schichtdicke beträgt in diesem Fall 2 - 4 mm. Darüberhinaus verbessern höhere Feldstärken (3 Tesla) und Phased-array Spulen das Signal-Rausch-Verhältnis und die Auflösung im Raum. (7,26)

MR-Sequenzen in der Pankreasdiagnostik

Die Bauchspeicheldrüse kann vom stark hyperintensiven Fettgewebe am besten in einer T1-Wichtung unterschieden werden. Nötigenfalls kann auch die Signalintensität leicht verändert werden um den Unterschied noch deutlicher sichtbar zu machen. Malignome, die physiologische Parenchymatrophie, sowie Entzündungen können die Intensität aber deutlich abweichen lassen. Die T2-Wichtung lässt Flüssigkeiten hyperintens erscheinen, wodurch flüssigkeitsgefüllte Veränderungen im Pankreas sichtbar werden. Die Gefäße sind am besten in der 3D-Gradient-Echo-Sequenz (3D-GE-Sequenz) darstellbar. Es kann jedoch vorkommen, dass eine Kontrastmittel-MR-Angiographie für eine bessere Darstellung notwendig ist. (26)

Als Standardprotokoll werden transversale und koronare T2-Sequenzen, sowie transversale T1-gewichtete GE- und fettunterdrückte 3D-GE-Sequenzen durchgeführt, bevor das Gadolinium-haltige Kontrastmittel appliziert wird. Es folgen eine arterielle (15 - 20 s), eine früh-venöse (45 s), und eine spät-venöse Phase (120 s). Zusätzlich wird eine Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie durchgeführt, mit deren Hilfe man die Hauptgänge des Pankreas und die Gallengänge genauer beurteilen kann. (31)

MRT des duktales Adenokarzinoms

Mittels MRT können Pankreaskarzinome sowohl erstdiagnostiziert als auch durch ein Staging kontrolliert werden. Das Parenchym, der Ductus pancreaticus, die umliegenden Gefäße sowie das peripankreatische Fettgewebe lassen sich gut voneinander abgrenzen und darstellen. Das vitale Pankreasgewebe weist in der T1-gewichteten, fettunterdrückten Sequenz ohne Kontrastmittel eine hohe Signalintensität auf, da es u.a. reich an wasserhaltigen Proteinen in den Acini ist. (31)

In der arteriellen Phase der Kontrastmittel-Sequenz steigt das Signal des gesunden Gewebes zunächst stark an, ehe es in der frühvenösen Phase isointens zur Leber wird. Das Adenokarzinom hingegen erscheint in der T1-Sequenz ohne Kontrastmittel als hypointenses Areal im Pankreasparenchym bevor es zu Beginn der KM-Sequenz zwar eine Signalsteigerung erfährt, die jedoch weniger stark ausfällt als im umliegenden vitalen Parenchym. Es ist also auch hier eine Hypointensität gegeben. Diese Eigenschaften ergeben sich aus der Tatsache, dass ein duktales

Adenokarzinom weniger gut vaskularisiert ist und eine große Menge an fibrösem Stroma besitzt. Im frühvenösen - auch als interstitielle Phase bezeichneten - Abschnitt liegt bei duktalem Adenokarzinomen ein heterogenes Bild vor. Während die Signalintensität von größeren Tumoren weiterhin sehr gering ist und diese folglich hypointens bleiben, besitzen kleinere Läsionen ein breites Intensitätsspektrum. Das Ausmaß des venösen Abflusses und der Extrazellulärmatrix bestimmen hier, ob das Karzinom hypointens oder gar hyperintens erscheint. Adenokarzinome sind in T2-gewichteten Sequenzen sehr schwierig zu erkennen, da sich ihr Signal nur gering vom umliegenden Pankreas unterscheidet. (31)

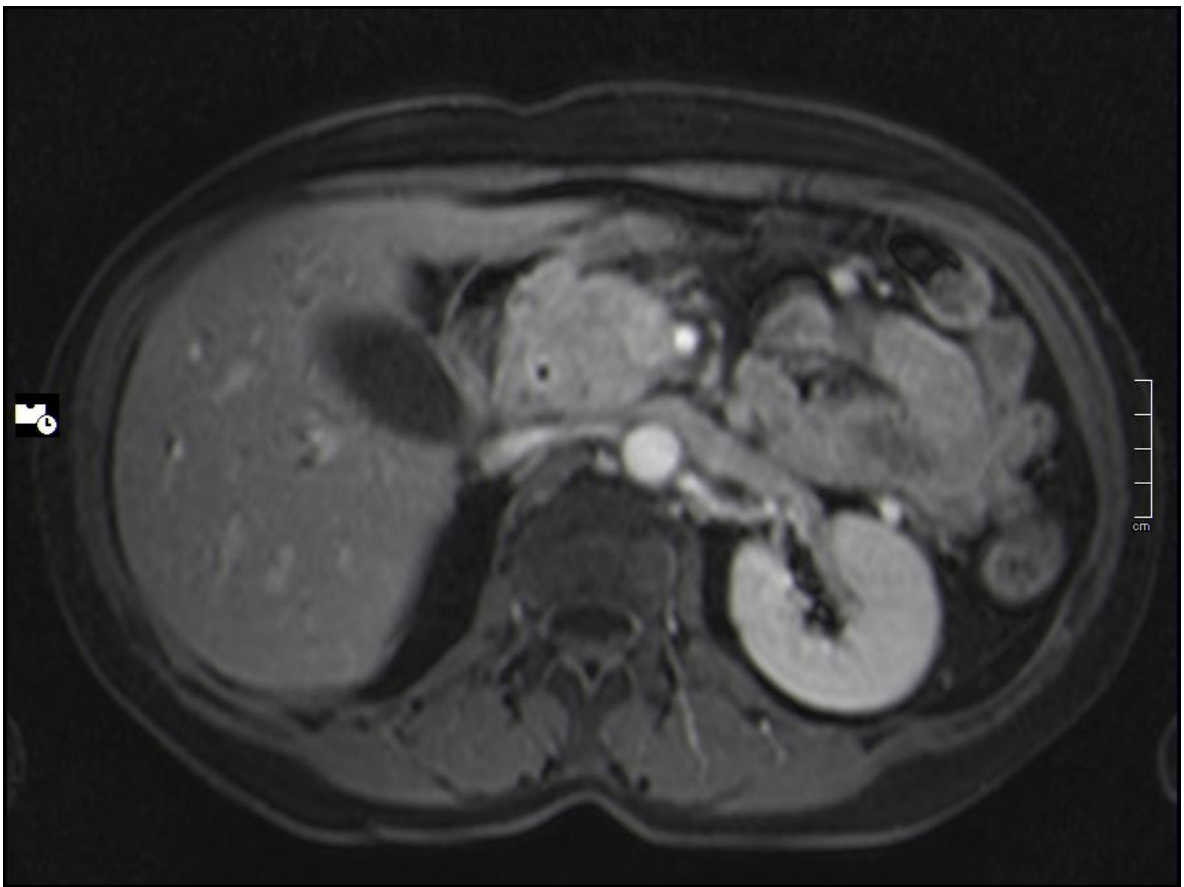


Abbildung 7: MRT eines Adenokarzinoms in T1-Wichtung

Ähnlich und deswegen im T1-gewichteten Bild ohne Kontrastmittel oftmals schwer zu differenzieren ist eine chronische Pankreatitis. Für dieses Problem ist vor allem die T1-gewichtete 3D-GE-Sequenz empfohlen, die für die Unterscheidung eine hohe Sensitivität ausweisen konnte. (32) Des Weiteren sind auffällige Lymphknoten (Lymphadenopathie) und Einschlüsse der Gefäße in dieser kontrastmittelverstärkten Sequenz sehr gut zu erkennen und somit hilfreiche Merkmale für Adenokarzinome. Um diagnostizieren zu können, ob die Pfortader oder die V. mesenterica sup. bereits von Tumorgewebe infiltriert sind, werden spezielle schräge Schnittbilder („right anterior coronal oblique) berechnet. (33) Kaliberschwankungen der Blutgefäßlumina, Tumorthromben und Gefäßabbrüche sind in diesem Zusammenhang eindeutige Zeichen einer Infiltration. (26)

Die Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP), mit deren Hilfe Dilatationen des Ductus choledochus oder des Ductus pancreaticus sehr zuverlässig entdeckt werden, sei in diesem Zusammenhang ebenfalls erwähnt.

Befindet sich der Tumor in der Nähe der Papille offenbart sich das typische Double-Duct-Sign (Abbruch des Gallen- und des Pankreasgangs). (26)

Bei duktalem Adenokarzinomen kommen Fernmetastasen am häufigsten in der Leber und im Peritoneum vor und stellen eine Kontraindikation für eine kurative chirurgische Resektion dar. Die Magnetresonanztomographie spielt deshalb für den Ausschluss solcher Tumorabsiedlungen eine besondere Rolle. Wie in Abbildung 8 mit Pfeilen gekennzeichnet, zeigen sich Lebermetastasen als unregelmäßig geformte Herde, die im T1-gewichteten Bild hypointens zur Leber sind und in der T2-gewichteten Sequenz eine leichte Hyperintensität aufweisen. (31)

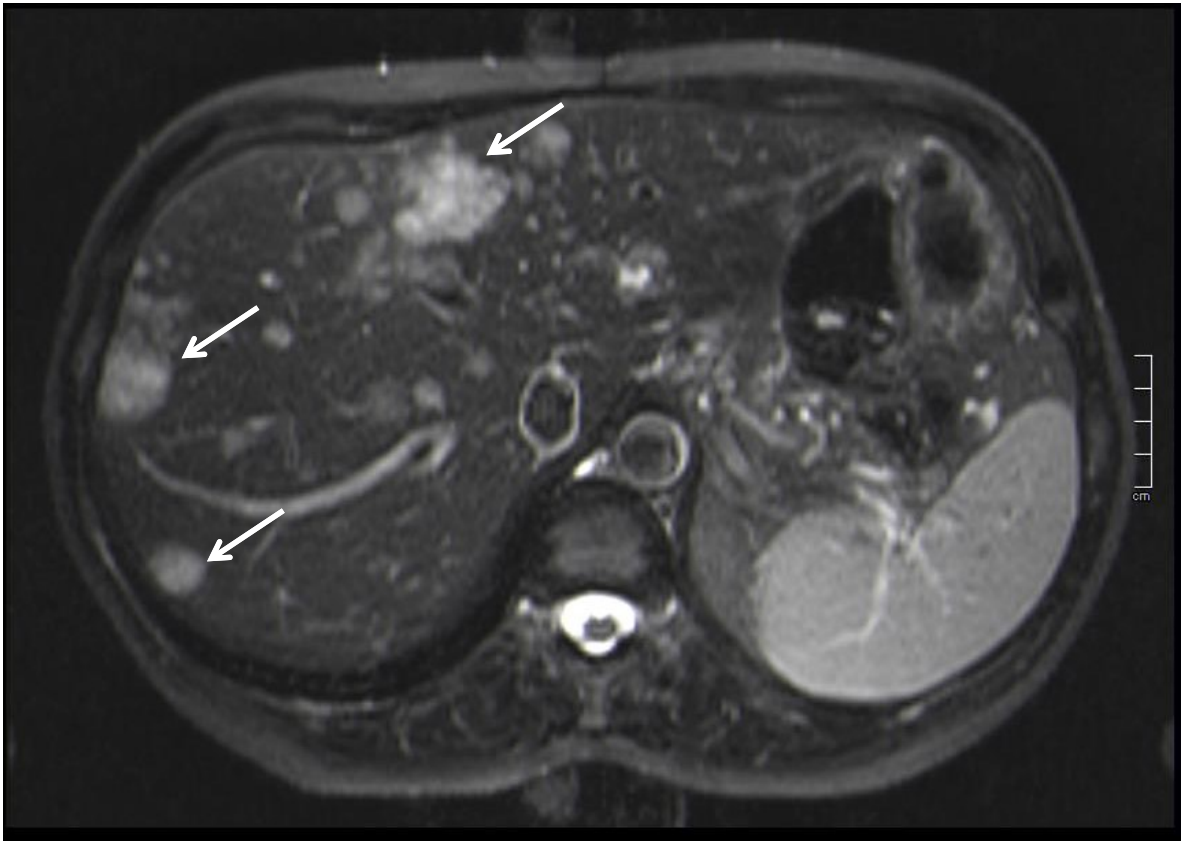


Abbildung 8: Multiple Lebermetastasen im MRT

In der arteriellen Phase der GE-Sequenz kann man einen Kontrastmittelverstärkten Ring um die Metastase erkennen. Entzündungszeichen und die Neovaskularisation können in dieser Sequenz in Form von keilförmigen, Kontrastmittel aufnehmenden Strukturen erkannt werden. Kleinere Läsionen, die bei 80% aller Pankreaskarzinompatienten mit Lebermetastasen zu finden sind, haben in der frühen Kontrastmittelphase die Eigenschaft einer homogenen Signalanhebung, bevor sie rasch wieder ein isointenses Signal liefern. (34)

Peritoneale Metastasen sind hingegen in der fettunterdrückten, frühvenösen Kontrastmittelsequenz sehr gut zu detektieren. Auf dem dunklen Hintergrund des Peritoneums imponieren sie als hyperintense Läsionen und lassen sich meist sehr gut darstellen. (31)

MRT neuroendokriner Tumoren

Inselzelltumore lassen sich am besten in der arteriellen Phase der Kontrastmittelverstärkten T1-gewichteten Sequenz sowie der fettgesättigten T2-gewichteten Sequenz hervorheben. Durch das Kontrastmittel Gadolinium weisen größere Tumoren eine Signalanhebung in Form eines Rings auf. Kleinere Tumore zeigen hingegen ein komplettes Enhancement. In der T1-gewichteten Sequenz sind sie hypo- und in der T2-gewichteten hyperintens. Lebermetastasen dieser Tumore haben in der Magnetresonanztomographie recht ähnliche Eigenschaften. (26)

MRT weiterer Neoplasien

Alternative Raumforderungen im Pankreas wie Metastasen von Malignomen der Niere, der Mamma oder der Lunge variieren in ihrem Erscheinungsbild je nach Primärtumor. Der Vaskularisierungsgrad entscheidet maßgeblich über das Signal- und Kontrastierungsverhalten. Lymphome sind meist hypointens in der T1-gewichteten Sequenz und besitzen auch in der T2-Gewichtung eine geringe Signalintensität. Darüberhinaus nehmen sie nur wenig Kontrastmittel auf. (26)

1.5.4. Endoskopischer Ultraschall (EUS)

Da Computertomographie und Magnetresonanztomographie in den vergangenen zehn Jahren rapide technologische Fortschritte erfahren haben, ist der EUS von der führenden bildgebenden Modalität etwas in den Hintergrund geraten. Dennoch hat die Endosonographie besonders aufgrund der genauen Detektion von kleinen Neoplasien < 2 cm ihren Stellenwert in der Pankreas-Diagnostik behalten. Dank der kurzen Distanz zwischen der Sonde und dem Pankreas kann eine sehr hohe Auflösung erzielt werden, die eine Detektion solch kleiner Strukturen möglich macht. Sie wird zumeist erst nach CT- bzw. MR-Untersuchung angewandt, nachdem entweder letztere einen unschlüssigen oder negativen Befund trotz klinischer Hinweise auf einen Pankreastumor ergeben haben oder sie für eine histologische/zytologische Bestätigung benötigt wird. Mit dem EUS lassen sich nicht nur axiale Bilder erstellen, sondern es werden auch – falls erforderlich – direkt Feinnadel-Biopsien durchgeführt. (27,29)

Darüber hinaus weist die Endosonographie eine höhere Sensitivität und Spezifität für ampulläre Tumore auf als die Computertomographie. In den letzten Jahren hat aber auch in diesem Zusammenhang die CT den Rückstand beinahe aufgeholt. (35)

1.5.5. Positronenemissionstomographie (PET)

Diese moderne Untersuchungsmodalität wird in vielen Bereichen der Tumordiagnostik schon recht erfolgreich verwendet. Für das initiale Staging von Pankreastumoren bringt bis dato jedoch weder die Positronenemissionstomographie noch die PET/CT-Untersuchung einen Mehrwert, der den großen Kostenaufwand rechtfertigen würde. Grundsätzlich speichern Pankreaskarzinome im Gegensatz zu den Adenomen ¹⁸F-Fluorodeoxyglukose (FDG), wodurch man sie von einander unterscheiden könnte. Da aber Entzündungen, wie die chronische Pankreatitis, ebenfalls ¹⁸F-Fluorodeoxyglukose (FDG) aufnehmen, ist dieser Uptake nicht eindeutig zuzuordnen. Lediglich für die Untersuchung auf Rezidive und Fernmetastasen kann von der PET profitiert werden. (7,25,29)

1.6. Staging des Pankreaskarzinoms

1.6.1. TNM-Staging

Histologisch kann das Pankreaskarzinom nach der TNM-Klassifikation codiert werden. Er handelt sich um ein Staging der anatomischen Ausbreitung des Tumors, dessen Ergebnis maßgeblich die folgende Therapie sowie die Prognose des Patienten oder der Patientin beeinflusst. Der aus dem Staging resultierende Code (z.B. T1N0M0 oder T3N1M1 usw.) wird in ein Stadiensystem der „Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC)“ eingeteilt, die eine Richtlinie in Bezug auf die Prognose geben sollen.

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Cacinoma in situ (inkl. PanIN-III-Läsionen)
T1	Primärtumor < 2 cm in größter Ausdehnung; auf Pankreas begrenzt
T2	Primärtumor > 2 cm in größter Ausdehnung; auf Pankreas begrenzt
T3	Ausbreitung des Primärtumors jenseits des Pankreas; ohne Truncus coelicus, A. mesenterica sup. zu infiltrieren
T4	Primärtumor infiltriert Truncus coeliacus oder A. mesenterica sup.
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknoteninfiltration
N1	Regionäre Lymphknoteninfiltration
M0	Kein Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 5: TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms nach (7), S.329

Stadium nach den UICC-Kriterien 2010	TNM-System		
Stadium Ia	Tis	N0	M0
Stadium Ib	T1	N0	M0
Stadium IIa	T2	N0	M0
Stadium IIb	T3	N0	M0
Stadium IIIa	T1-3	N1	M0
Stadium IIIb	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 6: UICC-Stadien nach (36)

1.6.2. Grading

Mithilfe des Grading wird der zelluläre Differenzierungsgrad der Läsion beschrieben. Wichtig ist die eindeutige Unterscheidung zum Staging um eine Verwechslung der beiden Termini zu vermeiden. Während das TNM-Schema eine anatomische Ausbreitung des Tumors beschreibt, wird diese beim Grading nicht berücksichtigt. Es wird ausschließlich untersucht, inwieweit sich Tumorzellen von ihren Ursprungszellen morphologisch unterscheiden.

GX	Differenzierung kann nicht erhoben werden
G1	Gute Differenzierung
G2	Mäßige Differenzierung
G3	Schlechte Differenzierung
G4	undifferenziert

Tabelle 7: Grading des Pankreaskarzinoms nach (7) S.329

1.6.3. NCCN Guidelines für das Pankreaskarzinom

Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ein Zusammenschluss von 25 Krebszentren in den Vereinigten Staaten von Amerika, definiert ein System, das anhand der Tumorausbreitung Richtlinien für die Therapie bereitstellen soll. Wie in weiterer Folge ersichtlich, teilt das NCCN alle Pankreaskarzinome nach ihrer Resektabilität ein. Es handelt sich hierbei um die Kriterien, die zuletzt im Februar 2014 vom NCCN überarbeitet wurden, ehe im Anschluss die neuen Kriterien aus dem Jahr 2015 erläutert werden: (37,38)

Ein Tumor gilt als resektabel, wenn: (38)

- keine Metastasen vorliegen (M0)
- kein radiologischer Nachweis einer Distorsion der V. mesenterica sup. und der Pfortader vorliegt
- eine eindeutige Fettschicht um den Truncus coeliacus, die A. hepatica communis und die A. mesenterica sup. zu erkennen ist.

Borderline-resektable Neoplasien erfüllen folgende Kriterien: (38)

- Keine Metastasen vorhanden
- Distorsion oder Einengung der V. mesenterica sup. und/oder Pfortader oder Okklusion der Vene proximal und distal davon
- Einschluss eines kurzen Segments einer gastrointestinalen Arterie bis zur A. hepatica bzw. Abutment der A. hepatica ohne Kontakt zum Truncus coeliacus
- Abutment der A. mesenterica sup. unter 180° des Gefäßumfangs

Ein Pankreaskarzinom gilt als nicht-resektabel wenn: (38)

- Metastasen vorliegen
- Lymphknoten außerhalb des Resektionsfeldes befallen sind
- Bei Karzinom im Pankreaskopf:
 - Die A. mesenterica sup. zu mehr als 180° des Gefäßumfangs umschlossen ist oder ein Abutment des Truncus coeliacus vorliegt.
 - Die Okklusion der V. mesenterica sup und/oder der Pfortader nicht rekonstruierbar ist.
 - Die Aorta und/oder die V. cava inf. befallen sind.
- Bei Karzinomen im Pankreaskorpus:
 - Die A. mesenterica sup. und/oder der Truncus coeliacus zu mehr als 180° des Gefäßumfangs umschlossen ist.
 - Die Okklusion der V. mesenterica sup und/oder der Pfortader nicht rekonstruierbar ist.
 - Die Aorta befallen ist.
- Bei Karzinomen im Pankreasschwanz:
 - Die A. mesenterica sup. und/oder der Truncus coeliacus zu mehr als 180° des Gefäßumfangs umschlossen ist.

Bei einem Abutment handelt es sich um einen Tumorkontakt mit einem Blutgefäß, der am radiologischen Schnittbild weniger als 180° beträgt. Sind mehr als 180° vom Tumor umgeben, spricht man von einem umschlossenen Blutgefäß.

Update der NCCN-Kriterien 2015

Eine Forschungsgruppe rund um Mahmoud Al-Hawary veröffentlichte 2014 ein standardisiertes Befundungsschema. Dieses ist durch seine Reproduzierbarkeit und seinen erhöhten Umfang charakterisiert und stellt eine Verbesserung im Bereich des präoperativen Stagings dar. Zudem soll es auch bei der Entscheidungsfindung pro bzw. contra einer operativen Resektion helfen. Die Kriterien aus dem Jahr 2014 ließen nach Al-Hawary wichtige radiologische Bilddetails außer Acht, die nun in das neue Befundungsschema aufgenommen wurden. (37)

Das Schema wird in vier Evaluierungsbereiche gegliedert. Morphologisch werden neben der Tumorgöße und der Lokalisation, unter anderem auch das Erscheinungsbild in der Parenchymphase des bildgebenden Verfahrens beschrieben. Die Evaluierung der Gefäße soll anschließend darlegen, inwieweit der Tumor bereits mit ihnen in Kontakt steht. Zu erwähnen ist, dass unscharfe Bezirke mit einer auffälligen Signalveränderung zwischen den Gefäßen und dem Tumor festgehalten werden müssen. (37)

Morphologische Parameter	Befund
Erscheinungsbild in Parenchymphase	hypodens, isodens, hyperdens
Tumorgöße (Maximaldurchmesser)	bei isodensen Tumoren schwierig
Lokalisation	Kopf/Proc. uncinatus bzw. Korpus/Schwanz
Pankreasgangstenose mit oder ohne Dilatation	vorhanden oder nicht vorhanden
Gallengangstenose mit oder ohne Dilatation	vorhanden oder nicht vorhanden

Tabelle 8: Morphologische Evaluierung des Pankreaskarzinoms nach (37)

Arterielle Evaluierung	Befund
Arteria mesenterica superior:	
Ausmaß des Weichteilkontakts	$\leq 180^\circ$ oder $> 180^\circ$
Ausmaß der unscharfen Maskierung	$\leq 180^\circ$ oder $> 180^\circ$
Fokale Gefäßstenose, Kaliberänderung	vorhanden oder nicht vorhanden
Ausbreitung bis zum ersten Gefäßast	vorhanden oder nicht vorhanden
Truncus coeliacus:	
Ausmaß des Weichteilkontakts	$\leq 180^\circ$ oder $> 180^\circ$
Ausmaß der unscharfen Maskierung	$\leq 180^\circ$ oder $> 180^\circ$
Fokale Gefäßstenose, Kaliberänderung	vorhanden oder nicht vorhanden
Arteria hepatica communis	
Ausmaß des Weichteilkontakts	$\leq 180^\circ$ oder $> 180^\circ$
Ausmaß der unscharfen Maskierung	$\leq 180^\circ$ oder $> 180^\circ$
Fokale Gefäßstenose, Kaliberänderung	vorhanden oder nicht vorhanden
Ausbreitung bis zum Truncus coeliacus	vorhanden oder nicht vorhanden
Ausbreitung bis zur Aufteilung der Arteria hepatica communis	vorhanden oder nicht vorhanden
Arterielle Varianten:	
akzessorische rechte Leberarterie, Verlaufsänderung der Arteriae hepaticae communis et dextra u.a.;	vorhanden oder nicht vorhanden
Ausmaß des Weichteilkontakts	$\leq 180^\circ$ oder $> 180^\circ$
Ausmaß der unscharfen Maskierung	$\leq 180^\circ$ oder $> 180^\circ$
Fokale Gefäßstenose, Kaliberänderung	vorhanden oder nicht vorhanden

Tabelle 9: Arterielle Evaluierung des Pankreaskarzinoms nach (37)

Venöse Evaluierung	Befund
Venenthrombus	vorhanden oder nicht vorhanden
Venöse Kollateralen um die Porta hepatis, den Pankreaskopf, die Mesenterialwurzel bzw. im linken oberen Quadranten	vorhanden oder nicht vorhanden
Vena portae:	
Ausmaß des Weichteilkontakts	$\leq 180^\circ$ oder $> 180^\circ$
Ausmaß der unscharfen Maskierung	$\leq 180^\circ$ oder $> 180^\circ$
fokale Gefäßstenose, Kaliberänderung	vorhanden oder nicht vorhanden
Vena mesenterica superior:	
Ausmaß des Weichteilkontakts	$\leq 180^\circ$ oder $> 180^\circ$
Ausmaß der unscharfen Maskierung	$\leq 180^\circ$ oder $> 180^\circ$
Fokale Gefäßstenose, Kaliberänderung	vorhanden oder nicht vorhanden
Ausbreitung bis zur ersten abführenden Vene	vorhanden oder nicht vorhanden

Tabelle 10: Venöse Evaluierung des Pankreaskarzinoms nach (37)

Extrapankreatische Evaluierung	Befund
Leberläsionen	vorhanden oder nicht vorhanden
verdächtige Lymphknoten	vorhanden oder nicht vorhanden
Aszites	vorhanden oder nicht vorhanden
peritoneale oder omentale Knötchen	vorhanden oder nicht vorhanden
Invasion in andere Strukturen sowie weitere extrapancreatische Krankheiten	vorhanden oder nicht vorhanden

Tabelle 11: Extrapankreatische Evaluierung des Pankreaskarzinoms nach (37)

2. Material und Methoden

2.1. Zielsetzung

Mithilfe vorliegender Studie sollte überprüft werden, inwieweit die neuen, standardisierten radiologischen Befundungsguidelines für Pankreasläsionen nach Al-Hawary et al. (37) Auswirkungen auf die folgende Therapie haben. Bedeutend war insbesondere die Frage, ob man anhand der standardisierten Auswertung eine Empfehlung bezüglich der Operabilität eines Pankreastumors geben kann.

2.2. Durchführung der Studie

Für diese retrospektive Studie wurden die radiologischen Schnittbilder von 63 in Folge eines Pankreaskarzinoms zwischen 2005 und 2013 an der Universitätsklinik für Chirurgie in Graz operierten Patienten und Patientinnen herangezogen. Die Bilder wurden abermals – diesmal jedoch nach dem neuen standardisierten Schema (37) – befundet.

Da es sich hierbei um patientensensitives Datenmaterial handelte, wurde ein Ethikantrag gemäß den Richtlinien der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingereicht und ohne Einwände genehmigt.

Für die Selektion der Patienten und Patientinnen war von Bedeutung, dass die benötigten Informationen inklusive des radiologischen Bildmaterials im Krankenhausinformationssystem „openMEDOCS“ der steiermärkischen Krankenanstalten GmbH (KAGes) vorgelegen waren. Es wurden ausschließlich Personen ausgewählt, bei denen eine präoperative Computer- bzw. Magnetresonanztomographiebilder des Abdomens vorgelegen waren.

Neben einer deskriptiven Darstellung der Ergebnisse sollte überprüft werden, ob ein statistischer Zusammenhang zwischen der Resektabilität und der Tumordinfiltration einzelner nach dem neuen Befundungsschema untersuchten Strukturen besteht. Ein besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die örtliche Beziehung des Tumors zu den umliegenden großen Blutgefäßen (Truncus coeliacus, A./V. mesenterica superior, A. hepatica communis und V. portae) gelegt. Es wurde untersucht, ob anhand der gewonnen radiologischen Daten eine statistisch signifikante Aussage bezüglich der Resektabilität eines Pankreastumors getätigt werden kann.

2.3. Material

Untersucht wurde mit Computertomographen und Magnetresonanztomographen der Firmen SIEMENS Healthcare GmbH, TOSHIBA Medical Systems GmbH, sowie GENERAL ELECTRIC Healthcare GmbH. Eine genaue Darstellung der Modelle mit denen die Untersuchungen durchgeführt wurden, befindet sich in Tabelle 12.

Die Schichtdicke der CT-Untersuchung lag zwischen 0,6 mm und 5 mm. Die MRTomogramme wurden mit 1,5 mm bis 10 mm erstellt.

Die radiologischen Untersuchungen wurden unter Verwendung der Software Syngo Plaza (SIEMENS Healthcare GmbH, Erlangen) von einer Radiologin und einem Radiologen im vierten bzw. fünften Ausbildungsjahr anhand der neuen Kriterien von Al-Hawary et. al. (37) ausgewertet. Die Ergebnisse wurden jeweils in einer Tabelle gesammelt und statistisch mit Excel und dem Statistikprogramm SPSS (Version 22.0) ausgewertet. Auf statistische Signifikanz wurde mittels *Exaktem Test nach Fisher* geprüft, da die Fallzahl für den klassischen *Chi-Quadrat-Test* zu gering war.

Modalität	Gerätebezeichnung	Anzahl der Personen
CT	General Electric Lightspeed 16-Zeiler	3
CT	Toshiba Aquilion One 320-Zeiler	5
CT	Toshiba Aquilion 64-Zeiler	12
CT	Siemens Sensation 64-Zeiler	18
MR	Siemens Magnetom Espree 1,5 T	1
MR	Siemens Verio 3 T	5
MR	Siemens Magnetom Sonata 1,5 T	9
MR	Siemens Symphony 1,5 T	10

Tabelle 12: Verwendete CT/MR-Tomographen

2.4. Patienten- und Patientinnenkollektiv

Von den 63 ausgewählten Patienten und Patientinnen waren 31 männlich und 32 weiblich. Das Durchschnittsalter des Kollektivs betrug 64,9 Jahre. Die jüngste Teilnehmerin an dieser Studie war zum Zeitpunkt der radiologischen Untersuchung 43, der Älteste 80 Jahre alt. Der folgende Boxplot (Abbildung 9) dient der Veranschaulichung der Altersstruktur.

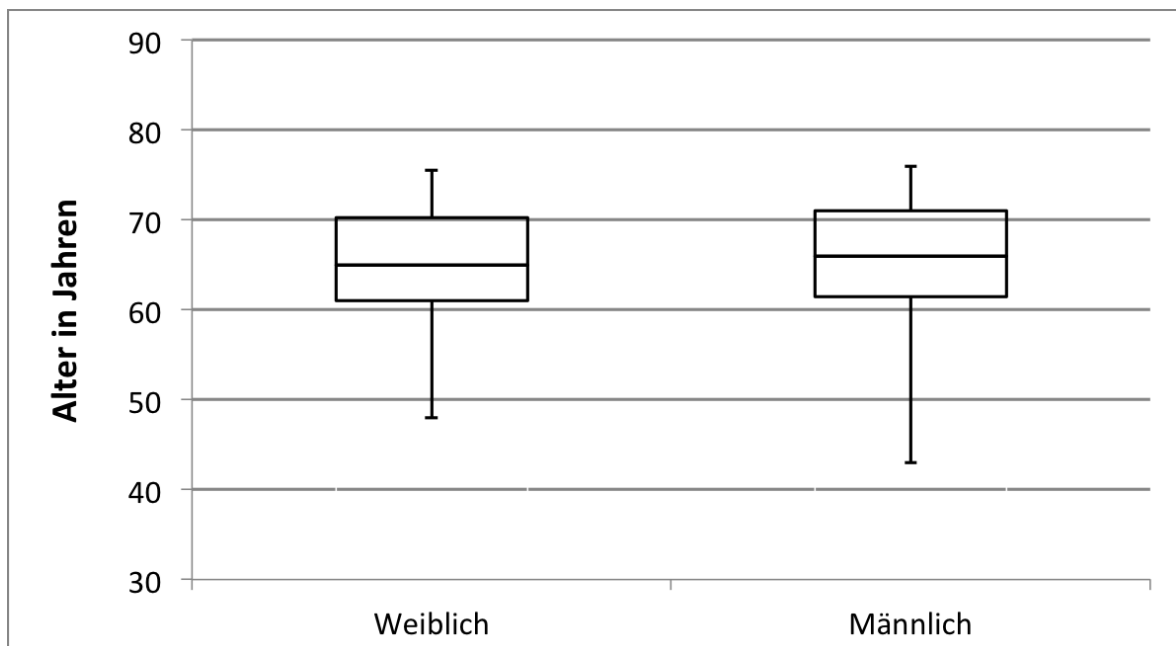


Abbildung 9: Altersstruktur des Patienten- und Patientinnenkollektivs

Bei 45 der ausgewählten Patienten und Patientinnen wurde die geplante Tumorsektion (Operation nach Kausch-Whipple, Pankreatektomie, Pankreaslinksresektion) erfolgreich beendet, während bei 18 Weiteren intraoperativ die Neoplasie für nicht-resektabel erklärt und somit anstatt des geplanten Eingriffs lediglich eine explorative Laparotomie durchgeführt wurde. Eine genaue Aufstellung der durchgeführten Eingriffe befindet sich im Tortendiagramm in Abbildung 10.

Die präoperative, Schnittbilduntersuchung wurde bei 38 Patienten und Patientinnen mit einer Computertomographie durchgeführt, während die weiteren 25 Patienten und Patientinnen einer MRT-Untersuchung unterzogen wurden.

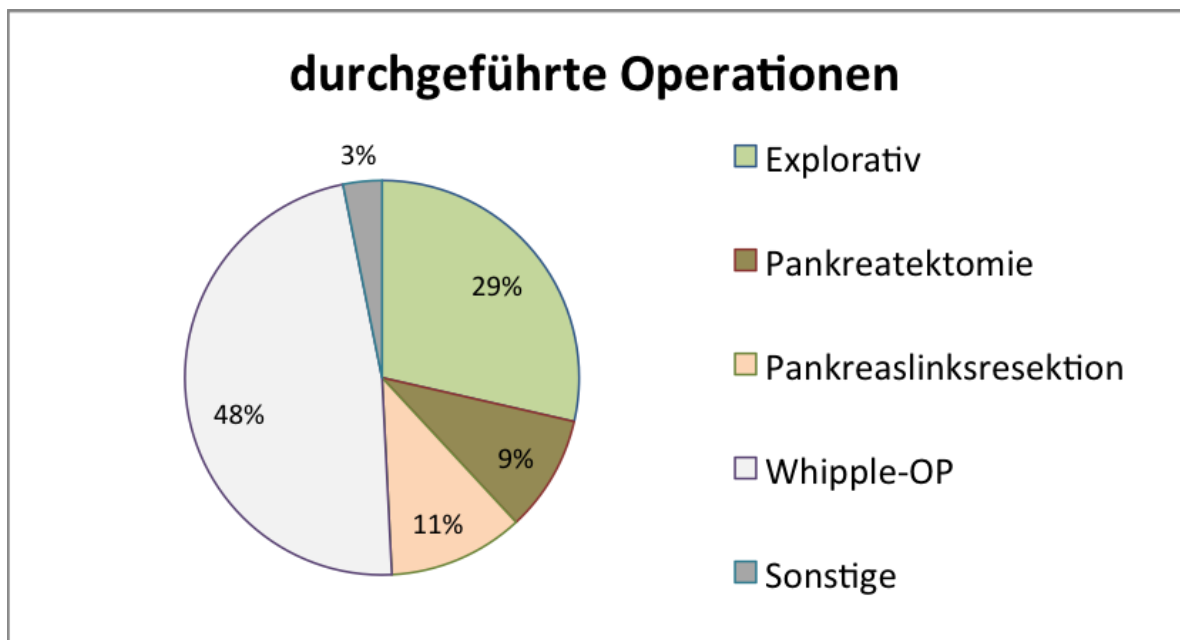


Abbildung 10: Diagramm der durchgeführten Operationen (n = 63)

3. Ergebnisse

Um die deskriptive Statistik darstellen zu können, werden für die beschreibende Statistik die Mittelwerte der Auswertungen des Radiologen und der Radiologin herangezogen. Anschließend werden die Ergebnisse der Signifikanzüberprüfung und eine Interobserver-Variabilität in Form des Cohen's Kappa angeführt.

3.1. Deskriptive statistische Auswertung

In Anlehnung an das standardisierte Befundungsschema nach Al-Hawary et al. (37) werden in diesem Kapitel absolute und relative Häufigkeiten der einzelnen Befunddetails beschrieben. Die Spalte „Nicht resektabel“ enthält alle Patienten und Patientinnen, deren Tumor lediglich mittels explorativer Laparotomie untersucht und auf weitere operative Maßnahmen verzichtet wurde. Da es sich, wie erwähnt, um Mittelwerte handelt, wurden die absoluten Zahlen zum besseren Verständnis und aufgrund der Sinnhaftigkeit auf ganze Werte gerundet. In der Spalte „Resektabel“ sind hingegen all jene Patienten und Patientinnen enthalten, die am Pankreas operiert worden sind. Die 3. Spalte mit dem Titel *Gesamt* weist die Summe der beiden Werte auf. Die angegebenen Prozentwerte setzen diese absoluten Zahlen in ein Verhältnis zur Gesamtheit der nicht-resektablen und resektablen Patienten und Patientinnen sowie des vollständigen Patienten- und Patientinnenkollektivs.

3.1.1. Lokalisation

Lokalisation	Nicht resektabel		Resektabel		Gesamt	
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	Summe	Prozent
Rechts der SMV	15	80,6 %	38	84,4 %	53	83,3 %
Links der SMV	6	33,3 %	9	20,0 %	15	23,8 %
Pankreaskopf	14	77,8 %	36	80,0 %	50	79,4 %
Proc. uncinatus	9	47,2 %	14	31,1 %	23	35,7 %
Pankreaskorpus	6	33,3 %	10	21,1 %	16	24,6 %
Pankreasschwanz	2	8,3 %	6	13,3 %	8	11,9 %

Tabelle 13: relative und absolute morphologische Verteilung der Pankreaskarzinome (n = 63)

Wie in Tabelle 13 ersichtlich, traten bei beinahe 80 %, nämlich bei 50 von 63 untersuchten Patienten und Patientinnen neoplastische Läsionen im Pankreaskopf auf. Bei etwas mehr als einem Drittel wurde ein Tumor im Proc. uncinatus diagnostiziert. Pankreaskorpus sowie -schwanz waren seltener von Neubildungen betroffen.

Betrachtet man die resektablen und nicht-resektablen Tumoren, so fällt ein ähnlicher Trend auf. Knapp 78 % der 18 Patienten und Patientinnen, die ausschließlich einer explorativen Laparotomie unterzogen wurden, erkrankten an einer Neoplasie im Pankreaskopf. Unter den resektablen Patienten und Patientinnen sind es exakt 80 %.

Bei 14 von 45 (31,5 %) Patienten und Patientinnen mit einem resektablen Tumor, fand sich dieser im Proc. Uncinatus. Häufiger, nämlich in fast 48 % aller Fälle wiesen die Patienten und Patientinnen mit einem nicht-resektablen Tumor diesen an jener Lokalisation auf.

Im Patienten- und Patientinnenkollektiv befanden sich u.a. Personen, die mehrere Tumorlokalisationen aufgewiesen haben. Aus diesem Grund übersteigt die Summe der einzelnen Lokalisationen die Gesamtgröße des Kollektivs (n = 63).

3.1.2. Arterielle Evaluierung

Arterielle Evaluierung	Nicht resektabel		Resektabel		Gesamt	
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	Summe	Prozent
A. mesenterica sup.						
Kontakt zu Tumor	9	47,2 %	6	12,2 %	14	22,2%
≤ 180°	7	36,1 %	5	11,1 %	12	18,3%
> 180°	2	11,1 %	1	1,1 %	3	4,0%
Truncus coeliacus						
Kontakt zu Tumor	4	22,2 %	1	2,2 %	5	7,9%
≤ 180°	0	0,0 %	1	1,1 %	1	0,8%
> 180°	4	22,2 %	1	1,1 %	5	7,1%
A. hepatica communis						
Kontakt zu Tumor	12	66,7 %	7	15,6 %	19	30,2%
≤ 180°	4	22,2 %	6	12,2 %	10	15,1%
> 180°	8	44,4 %	2	3,3 %	10	15,1%

Tabelle 14: Absolute und relative arterielle Evaluierung der Pankreaskarzinome (n = 63)

Begutachtet man die Daten zu den großen umliegenden Arterien, fällt auf, dass drei- bzw. viermal häufiger die Arteria mesenterica sup. oder die A. hepatica comm. vom Tumor infiltriert wurden als der Truncus coeliacus.

Bei nur 5 von 63 Patienten und Patientinnen hatte die Neubildung bereits Kontakt zu diesem. Beinahe alle waren jedoch im Querschnitt zu über 180° vom Tumor eingeschlossen. 22 % aller nicht-resektablen Patienten und Patientinnen wiesen diese Gefäßinfiltration auf. Unter den Patienten und Patientinnen, die erfolgreich operiert werden konnten, waren es nur 2,2 %.

Auf den radiologischen Bildern wurde in 30 % der Fälle eine Berührung zwischen der A. hepatica communis und der Neoplasie beschrieben. Von den 19 Betroffenen fielen 12 in die Gruppe der inoperablen Patienten und Patientinnen, 7 sind zu den resektablen Fällen zu zählen. Während der Tumorkontakt bei den resektablen Fällen größtenteils unter 180° war, so waren die Leberarterien im Pool der inope-

rablen Patienten und Patientinnen doppelt so häufig über 180° ummantelt als unter 180°.

Die A. mesenterica sup. betreffend, wurde bei immerhin in 14 von 63 Fällen – und somit bei 22 % des Gesamtkollektivs – ein Tumorkontakt beschrieben. Diese war jedoch seltener zu über 180° eingeschlossen. Selbst in der Gruppe der nicht-resektablen Patienten und Patientinnen war bei ca. 36 % die A. mesenterica sup. unter 180° und nur bei 11,1 % – und somit 2 von 18 Patienten und Patientinnen – über 180° umfasst.

Anzahl der betroffenen Arterien	Anzahl der Patienten und Patientinnen	
	nicht resektabel	resektabel
0	4	33
1	6	11
2	6	2
3	3	0

Tabelle 15: Anzahl der Patienten und Patientinnen gegliedert nach der Anzahl der Arterien mit Tumorkontakt

Wie anhand Tabelle 15 ersichtlich wird, hatte der Pankreastumor in 4 von 18 nicht resektablen Fällen zu keiner der drei großen abdominellen Arterien Kontakt. Bei 3 Patienten und Patientinnen dieser Gruppe konnte mittels radiologischer Bildgebung ein Kontakt zwischen dem Tumor und allen drei Gefäßen festgestellt werden. Unter den resektablen Patienten und Patientinnen konnte hingegen in über 70 % der Fälle keine arterielle Tumorinvasion nachgewiesen werden. Immerhin 11 der 45 operierten Pankreaskarzinome bildeten bereits einen Kontakt zu einer Arterie aus. Eine Infiltration sowohl des Truncus coeliacus, der A. mesenterica sup. als auch der A. hepatica communis konnte bei keinem oder keiner der Betroffenen diagnostiziert werden.

3.1.3. Venöse Evaluierung

Venöse Evaluierung	Nicht resektabel		Resektabel		Gesamt	
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	Summe	Prozent
Vena portae						
Kontakt zu Tumor	14	75,0 %	20	44,4 %	34	53,2 %
≤ 180°	5	27,8 %	16	35,6 %	21	33,3 %
> 180°	9	47,2 %	4	8,9 %	13	19,8 %
V. mesenterica sup.						
Kontakt zu Tumor	15	80,6 %	26	57,8 %	41	64,3 %
≤ 180°	9	50,0 %	23	51,1 %	32	50,8 %
> 180°	6	33,3 %	4	7,8 %	10	15,1 %

Tabelle 16: Absolute und relative venöse Evaluierung der Pankreaskarzinome (n = 63)

Sowohl die Pfortader als auch die Vena mesenterica sup. waren in unserem Patienten- und Patientinnenkollektiv sehr häufig von Tumordinfiltrationen betroffen. Bei 34 bzw. 41 von 63 Patienten und Patientinnen konnte ein Kontakt auf den radiologischen Schnittbildern diagnostiziert werden. Dies entspricht Prozentwerten von ca. 53 % und 64 %.

Untersucht man darüber hinaus Unterschiede zwischen den resektablen und nicht-resektablen Patienten und Patientinnen, bemerkt man, dass in der Gruppe der inoperablen Tumore beide Gefäße in mehr als 75 % der Fälle einen Kontakt aufwiesen. 47 % bzw. 33 % dieser Neoplasien schlossen den Tumor zu mehr als 180° ein.

Unter den resektablen Tumoren wurden die beiden großen Venen in lediglich knapp 8 % der Fälle um mehr als die Hälfte des Gefäßumfangs umschlossen.

3.1.4. Extrapankreatische Evaluierung

Extrapankreatische Evaluierung	Nicht resektabel		Resektabel		Gesamt	
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	Summe	Prozent
verdächtige Lymphknoten	12	66,7 %	12	25,6 %	24	37,3 %
Aszites	4	19,4 %	4	7,8 %	7	11,1 %
Extrapankreatische Krankheiten	11	58,3 %	17	36,7 %	27	42,9 %

Tabelle 17: Absolute und relative extrapankreatische Evaluierung der Pankreaskarzinome (n = 63)

Unter den 63 in diese Studie eingeschlossenen Patienten und Patientinnen wurden bei 24 bereits verdächtige Lymphknoten im Abflussgebiet (peritoneal und retroperitoneal) diagnostiziert. 12 von ihnen wurden der Gruppe der nicht-resektablen Patienten und Patientinnen zugerechnet. Dies entspricht einem Anteil von 66,7% aller Patienten und Patientinnen mit inoperablen Tumoren. Die restlichen 12 Patienten und Patientinnen stammen aus dem Pool der Resektablen.

3.2. Statistische Signifikanzüberprüfung der Resektabilität

In folgendem Kapitel sollte überprüft werden, inwieweit einzelne Details des standardisierten Befundungsschemas mit der Resektabilität korrelieren. Um dies auf statistische Signifikanz überprüfen zu können, wurde die Auswertung des gesamten Patienten- und Patientinnenkollektivs der Radiologin und des Radiologen für jedes Gefäß sowie für pathologische Lymphknoten einer Kreuztabellenanalyse unterzogen. Da bei jeder Analyse die erwartete Häufigkeit in zumindest einem der Felder unter fünf lag, wurde anstatt des Pearson-Chi-Quadrat-Tests der Fisher-Exakt-Test als statistisches Verfahren herangezogen und ein Signifikanzniveau $\alpha = 0,100$ festgelegt. Um anschließend das Ergebnis des Auswerter und der Auswerterin vergleichen zu können, wurde – ebenfalls für jedes Befunddetail – ein Cohen's Kappa als Interobserver-Variabilitätsüberprüfung berechnet. (39)

3.2.1. Arteria mesenterica superior

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	9,613 ^a	2	,008	,005	
Likelihood-Quotient	9,354	2	,009	,009	
Exakter Test nach Fisher	8,463			,005	
Zusammenhang linear-mit-linear	9,410 ^b	1	,002	,004	,004
Anzahl der gültigen Fälle	63				

Tabelle 18: Die Tumorummantelung der A. mesenterica sup. als Resektabilitätskriterium – Auswerter 1

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	10,551 ^a	2	,005	,006	
Likelihood-Quotient	9,934	2	,007	,010	
Exakter Test nach Fisher	10,088			,003	
Zusammenhang linear-mit-linear	9,696 ^b	1	,002	,003	,003
Anzahl der gültigen Fälle	63				

Tabelle 19: Die Tumorummantelung der A. mesenterica sup. als Resektabilitätskriterium – Auswerter 2

Symmetrische Maße

	Wert	Asymp. Standard- fehler ^a	Näherungsweise A ^b	Näherungsweise Sig.
Maß für die Übereinstimmung Kappa	,651	,103	6,234	,000
Anzahl der gültigen Fälle	63			

Tabelle 20: Cohen's Kappa für die A. mesenterica sup.

Wie in den Tabellen 18 und 19 ersichtlich ist, hat der für die A. mesenterica sup. veranlasste *Fisher Exakt Test* einen signifikanten statistischen Zusammenhang ($p_1 = 0,005$; $p_2 = 0,003$) zwischen der Resektabilität des Tumors und dem Grad der Ummantelung des Gefäßes ergeben. Das anschließend berechnete Cohen's Kappa κ ergab einen Wert von 0,651 und entspricht damit einer guten Interobserver-Übereinstimmung. (39)

3.2.2. *Truncus coeliacus*

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	13,828 ^a	2	,001	,001	
Likelihood-Quotient	14,171	2	,001	,001	
Exakter Test nach Fisher	11,920			,001	
Zusammenhang linear-mit-linear	11,884 ^b	1	,001	,001	,001
Anzahl der gültigen Fälle	63				

Tabelle 21: Die Tumorummantelung des *Tr. coeliacus* als Resektabilitätskriterium – Auswerter 1

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	4,511 ^a	1	,034	,067	,067
Kontinuitätskorrektur ^b	2,409	1	,121		
Likelihood-Quotient	3,984	1	,046	,067	,067
Exakter Test nach Fisher				,067	,067
Zusammenhang linear-mit-linear	4,440 ^c	1	,035	,067	,067
Anzahl der gültigen Fälle	63				

Tabelle 22: Die Tumorummantelung des *Tr. coeliacus* als Resektabilitätskriterium – Auswerter 2

Symmetrische Maße

	Wert	Asymp. Standard- fehler ^a	Näherungsweise A ^b	Näherungsweise Sig.
Maß für die Übereinstimmung Kappa	,570	,191	4,977	,000
Anzahl der gültigen Fälle	63			

Tabelle 23: Cohen's Kappa für den *Tr. Coeliacus*

Der statistische Zusammenhang zwischen der Tumorummantelung des *Truncus coeliacus* und der Resektabilität ist zumindest bei einem der beiden Auswerter etwas schwächer ausgeprägt. Dennoch liegen beim Auswerter und bei der Auswerterin die p-Werte des Fisher Exakt Tests mit $p_1 = 0,001$ und $p_2 = 0,067$ innerhalb des Signifikanzniveaus α . Die Interobserver-Reliabilität κ ist in diesem Fall 0,570 und somit Mittelmaß. (39)

3.2.3. Arteria hepatica communis

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	25,179 ^a	2	,000	,000	
Likelihood-Quotient	24,508	2	,000	,000	
Exakter Test nach Fisher	23,405			,000	
Zusammenhang linear-mit-linear	24,348 ^b	1	,000	,000	,000
Anzahl der gültigen Fälle	63				

Tabelle 24: Die Tumorummantelung der A. hepatica communis als Resektabilitätskriterium – Auswerter 1

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	15,524 ^a	2	,000	,000	
Likelihood-Quotient	14,582	2	,001	,001	
Exakter Test nach Fisher	14,324			,000	
Zusammenhang linear-mit-linear	15,262 ^b	1	,000	,000	,000
Anzahl der gültigen Fälle	63				

Tabelle 25: Die Tumorummantelung der A. hepatica communis als Resektabilitätskriterium – Auswerter 2

Symmetrische Maße

	Wert	Asymp. Standard- fehler ^a	Näherungsweise A ^b	Näherungsweise Sig.
Maß für die Übereinstimmung Kappa	,524	,101	5,561	,000
Anzahl der gültigen Fälle	63			

Tabelle 26: Cohen's Kappa für die A. hepatica communis

Mit $p_1 = 0,000$ und $p_2 = 0,000$ ist die statistische Signifikanz des Zusammenhangs zwischen der Resektabilität des Tumors und der Ummantelung der A. hepatica communis durch diesen sehr ausgeprägt. Eine fortgeschrittene Einschließung des Gefäßumfangs durch das Karzinom geht folglich mit einer verminderten Chance der Resektabilität einher. Das Cohen's κ ist mit 0,524 erneut mittelmäßig. (39)

3.2.4. Vena portae

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	13,868 ^a	2	,001	,001	
Likelihood-Quotient	13,012	2	,001	,002	
Exakter Test nach Fisher	12,512			,001	
Zusammenhang linear-mit-linear	11,645 ^b	1	,001	,001	,001
Anzahl der gültigen Fälle	63				

Tabelle 27: Die Tumorummantelung der V. portae als Resektabilitätskriterium – Auswerter 1

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	10,850 ^a	2	,004	,004	
Likelihood-Quotient	10,019	2	,007	,011	
Exakter Test nach Fisher	9,710			,007	
Zusammenhang linear-mit-linear	8,675 ^b	1	,003	,004	,003
Anzahl der gültigen Fälle	63				

Tabelle 28: Die Tumorummantelung der V. portae als Resektabilitätskriterium – Auswerter 2

Symmetrische Maße

	Wert	Asymp. Standard- fehler ^a	Näherungsweise A ^b	Näherungsweise Sig.
Maß für die Übereinstimmung Kappa	,647	,083	7,048	,000
Anzahl der gültigen Fälle	63			

Tabelle 29: Cohen's Kappa für die V. portae

Auch die Ummantelung der Pfortader durch den Tumor steht in deutlichem Zusammenhang mit der Resektabilität. Der exakte Test nach Fisher ergab Werte von $p_1=0,001$ und $p_2=0,007$ und somit deutlich unter dem Signifikanzniveau von $\alpha=0,010$. Das folgende κ von 0,647 stellt einen guten Wert für die Übereinstimmung der Befunde des Auswerterers und der Auswerterin dar. (39)

3.2.5. Vena mesenterica superior

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	12,632 ^a	2	,002	,002	
Likelihood-Quotient	11,476	2	,003	,004	
Exakter Test nach Fisher	10,950			,004	
Zusammenhang linear-mit-linear	8,179 ^b	1	,004	,007	,004
Anzahl der gültigen Fälle	63				

Tabelle 30: Die Tumorummantelung der V. mesenterica sup. als Resektabilitätskriterium – Auswerter 1

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	3,673 ^a	2	,159	,163	
Likelihood-Quotient	3,679	2	,159	,163	
Exakter Test nach Fisher	3,680			,163	
Zusammenhang linear-mit-linear	3,607 ^b	1	,058	,064	,046
Anzahl der gültigen Fälle	63				

Tabelle 31: Die Tumorummantelung der V. mesenterica sup. als Resektabilitätskriterium – Auswerter 2

Symmetrische Maße

	Wert	Asymp. Standard- fehler ^a	Näherungsweise A ^b	Näherungsweise Sig.
Maß für die Übereinstimmung Kappa	,392	,098	4,062	,000
Anzahl der gültigen Fälle	63			

Tabelle 32: Cohen's Kappa für die V. mesenterica sup.

Bezüglich der Vena mesenterica sup. ist die Interobserver-Reliabilität $\kappa = 0,392$. Dieser Wert entspricht nur mehr einer leichten Übereinstimmung. (39) Die mittels Fisher Exakt Test berechneten p-Werte sind ebenfalls recht unterschiedlich. Während Auswerter 1 einen p-Wert von $p_1 = 0,004$ und somit einen starken Zusammenhang zwischen der Resektabilität und der Ummantelung der V. mesenterica sup. durch den Tumor herstellt, ist bei Auswerter 2 dieser Wert $p_2 = 0,163$ und somit außerhalb des Signifikanzniveaus α .

3.2.6. Pathologische Lymphknoten

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (ein- seitig)
Pearson-Chi-Quadrat	8,737 ^a	1	,003	,006	,004
Kontinuitätskorrektur ^b	7,067	1	,008		
Likelihood-Quotient	8,521	1	,004	,006	,004
Exakter Test nach Fisher				,006	,004
Zusammenhang linear-mit-linear	8,596 ^c	1	,003	,006	,004
Anzahl der gültigen Fälle	62				

Tabelle 33: Pathologische Lymphknoten als Resektabilitätskriterium – Auswerter 1

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (ein- seitig)
Pearson-Chi-Quadrat	11,148 ^a	1	,001	,001	,001
Kontinuitätskorrektur ^b	9,326	1	,002		
Likelihood-Quotient	11,172	1	,001	,001	,001
Exakter Test nach Fisher				,001	,001
Zusammenhang linear-mit-linear	10,971 ^c	1	,001	,001	,001
Anzahl der gültigen Fälle	63				

Tabelle 34: Pathologische Lymphknoten als Resektabilitätskriterium – Auswerter 2

Symmetrische Maße				
	Wert	Asymp. Standard- fehler ^a	Näherungsweise A ^b	Näherungsweise Sig.
Maß für die Übereinstimmung Kappa	,310	,124	2,443	,015
Anzahl der gültigen Fälle	62			

Tabelle 35: Cohen's Kappa für pathologische Lymphknoten

Lymphknoten, die präoperativ anhand eines CTs oder MRTs in Kombination mit einem Pankreaskarzinom für pathologisch verändert eingestuft wurden, konnten vom Auswerter und von der Auswerterin mit Werten von $p_1 = 0,006$ und $p_2 = 0,001$ in statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Resektabilität gebracht werden. Die Übereinstimmung der beiden Auswertungen ist mit einem $\kappa = 0,310$ allerdings relativ gering. (39)

4. Diskussion

Zum heutigen Stand stellt die Resektion den einzigen potentiell kurativen Therapieansatz dar, obwohl multimodale Konzepte zur Heilung des Pankreaskarzinoms intensiv erforscht werden. Unglücklicherweise muss man an dieser Stelle jedoch auch bemerken, dass eine Resektion unglücklicherweise keinesfalls die Heilung des Patienten oder der Patientin verspricht. (40)

Unsere Studie hatte das Ziel bereits durch nicht-invasive Methoden wie der Computer- und der Magnetresonanztomographie eine Aussage über die Resektabilität eines Pankreastumors treffen zu können um in der Diskussion über die geeignete Therapie dieser schweren Erkrankung eine Hilfestellung zu geben.

Für die Entscheidung über die Resektion eines Pankreaskarzinoms werden präoperativ vor allem radiologische Schnittbilder herangezogen. Ziel dieser retrospektiven Studie war zu überprüfen, in wie weit das Ausmaß der Kontaktfläche zwischen dem Pankreastumor und den großen abdominellen Gefäßen mit der Resektabilität der Neoplasie statistisch zusammenhängen.

Die radiologisch-diagnostischen Guidelines nach Al-Hawary et al. (37) dienten als Schema um systematisch die präoperativen Schnittbilder von 63 Patienten und Patientinnen, die zwischen 2005 und 2013 an der Universitätsklinik für Chirurgie in Graz operiert worden waren, zu befunden.

Nach einer deskriptiven statistischen Aufstellung der Ergebnisse wurde für jedes einzelne im Schema enthaltene Blutgefäß eine Kreuztabellenanalyse mit der Resektabilität durchgeführt und ein Fisher-Exakt-Test berechnet.

Aufgrund des relativ kleinen Patienten- und Patientinnenkollektivs musste von einem Chi-Quadrat-Test abgesehen werden. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,100$ bestimmt.

Als Nullhypothese wurde festgelegt, dass die Möglichkeit einer Tumorsektion unabhängig vom Ausmaß der Ummantelung eines Blutgefäßes durch den Tumor am radiologischen Schnittbild ist. Die im Exakten Test nach Fisher berechnete p-Werte über dem Signifikanzniveau α würden diese Nullhypothese bestätigen.

Werte unter dem Signifikanzniveau fordern ein Verwerfen der aufgestellten Hypothese bzw. legen nahe, dass ein Zusammenhang vorliegt.

Das Alter des Kollektivs von durchschnittlich $64,9 \pm 8,91$ Jahren entspricht weitestgehend den Angaben zum durchschnittlichen Erkrankungsalter in der Literatur. (8)

Betrachtet man des Weiteren das Verteilungsmuster der Karzinome, so ergeben sich Lokalisationshäufigkeiten, die ebenfalls den allgemein gültigen Werten sehr ähnlich sind. (8) Mit knapp 80 % wurden Tumore im Pankreaskopf am häufigsten beschrieben während im Pankreasschwanz nur etwa 12 % aller Neoplasien diagnostiziert wurden.

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass unser Kollektiv eine repräsentative Stichprobe von Patienten und Patientinnen mit Pankreaskarzinomen darstellt.

Mittels Exaktem Test nach Fisher konnte ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Ummantelung eines großen Blutgefäßes durch den Tumor und dessen Resektabilität für die A. mesenterica superior, die A. hepatica communis, den Truncus coeliacus und die Pfortader hergestellt werden. Das Ergebnis war bei beinahe allen durchgeführten Tests sehr signifikant ($p \leq 0,010$). Einzig für die V. mesenterica sup. konnte die Auswertung von einem Radiologen oder einer Radiologin keinen statistischen Nachweis für einen Zusammenhang erbringen. Mit $p_2 = 0,163$ lag der Wert knapp oberhalb des Signifikanzniveaus α . Die Nullhypothese musste in diesem Fall beibehalten werden.

Warum in diesem Fall keine Signifikanz besteht, kann mehrere Ursachen haben. Zum einen wäre es möglich, dass die Vena mesenterica sup. keine derart große Bedeutung für die Resektabilität darstellt, da sie bei kurzstreckiger Tumorerinfiltration reseziert und nachfolgend operativ eine Prothese implantiert werden kann. Zusätzlich ist es möglich, dass es aufgrund der teilweise schlechten Bildqualität und der vorhandenen Bewegungsartefakte zu fehlerhaften Befunden gekommen ist.

Aus den beschriebenen Resultaten lässt sich ableiten, dass eine Ummantelung des Blutgefäßes von über 180° gegen eine Resektabilität spricht. Ist das Gefäß dagegen zu weniger als dem halben Umfang vom Tumor eingeschlossen, besteht demnach durchaus die Chance eine Tumorsektion in Form einer Operation nach

Kausch-Whipple, einer Pankreatektomie oder einer Pankreaslinksresektion (je nach Lokalisation des Tumors) durchzuführen. An dieser Stelle sei aber erwähnt, dass es sich hierbei ausschließlich um Tendenzen handelt. Wichtig für die Beurteilung ist v.a. auch die Zusammenschau aller diagnostizierten Details sowie weiterer Faktoren wie dem Allgemeinzustand des Patienten oder der Patientin, dem Alter und den Komorbiditäten. (41)

Mithilfe einer Studie von Lu et al. wurde bereits 1996 postuliert, dass eine Ummantelung von über 50 % des Gesamtumfangs eines großen Blutgefäßes durch das Pankreaskarzinom gegen eine Resektion spricht. Damals wurden 25 Patienten und Patientinnen in die Studie eingeschlossen und mit einem einheitlichen CT-Protokoll untersucht. (42) Hier gibt es einen wesentlichen Unterschied zu unserer Studie, in der zwar der Großteil ebenfalls mit einer Computertomographie aber immerhin 25 von 63 Patienten und Patientinnen stattdessen mittels Magnetresonanztomographie untersucht worden waren. Lu et al. behaupten, dass sich der Tumor bei einer Ummantelung des Blutgefäßes von weniger als 180° in den meisten Fällen sehr gut von diesem lösen ließe und somit eine Invasion in die Blutbahn mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht vorliege. (42)

O'Malley et al. haben 1999 ebenfalls eine sehr ähnliche Studie mit 25 Patienten und Patientinnen durchgeführt. Es wurden damals ausschließlich Patienten und Patientinnen mit Adenokarzinomen im Pankreaskopf herangezogen und präoperativ mittels Computertomographie untersucht. Sie stellten die Hypothese auf, dass zumindest ein Kontakt unter 90° des Gefäßumfangs mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit für die Möglichkeit einer Tumorsektion spricht, während ein Einschluss von $\frac{3}{4}$ des Umfangs durch das Karzinom eine Operation in den meisten Fällen nicht zulasse. (43)

Das Cohen's κ wurde bei unserer Studie eingesetzt, um eine Qualität der Bildanalyse bewerten zu können. Es diene als Maß für die zufallsunabhängige Übereinstimmung der beiden Auswertungen. In unserem Fall lag es mit Werten von 0,524 bis 0,651 bei allen Gefäßen ausgenommen der V. mesenterica sup. (0,392) in einem mittelmäßig bis guten Bereich. (39)

An 38 von 63 Patienten und Patientinnen wurde eine Computertomographie, an den restlichen 25 eine Magnetresonanztomographie durchgeführt wurde. Es handelt sich somit nicht um eine einheitliche Untersuchung mit der gleichen Untersuchungsmodalität und liefert daher unterschiedliche Schnittbilder.

Weitere Gründe warum das Cohen's Kappa nicht noch höher ausgefallen ist, sind u.U. in der mangelnden Qualität vor allem der älteren Bilder zu suchen. Da die untersuchten Schnittbilder im Zeitraum von 2005 bis 2013 aufgenommen wurden und sowohl die CT als auch die MRT in dieser Zeitspanne eine wesentliche technologische Weiterentwicklung erfahren haben, ist die Bildqualität je nach Alter des Untersuchungsgeräts unterschiedlich. Bilder von schlechterer Qualität lassen einen größeren Interpretationsspielraum für den Auswerter oder die Auswerterin zu und führen dadurch bei mehreren Auswertern und Auswerterinnen womöglich zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Erschwert wird die exakte Auswertung in einigen Bildern durch auftretende Bewegungsartefakte und der daraus resultierenden Unschärfe der Strukturen.

Da die präoperative radiologische Diagnostik einen wesentlichen Beitrag für die Auswahl der richtigen Therapie bei Pankreaskarzinompatienten und -patientinnen leistet, ist ein möglichst detaillierter Befund der Schnittbilder unerlässlich. Das standardisierte Schema nach Al-Hawary et al. (37) stellt diese genaue Beschreibung der einzelnen Merkmale dar. Es hat sich gezeigt, dass derartige Vorlagen zumindest gleichwertig effizient sind und sowohl von den Radiologen und Radiologinnen als auch den Klinikern und Klinikerinnen sogar bevorzugt werden. (44-46) Es wurde von Brook et al. festgestellt, dass standardisierte Befunde von Pankreaskarzinomen dem Chirurgen oder der Chirurgin nicht nur einen Mehrwert an wichtigen Informationen über die Tumorkonstitution bringen, sondern er oder sie darüberhinaus mit größerer Überzeugung die Resektabilität eines Karzinoms einschätzen kann. (47)

Daraus lässt sich ableiten, dass das Pankreasbefundschema durchaus auch in der Routinediagnostik eingesetzt werden sollte um von diesen Vorteilen flächendeckend profitieren zu können.

Zhang et al. haben in einer umfangreichen Metaanalyse festgestellt, dass Informationen über Gefäßinvasionen von Pankreastumoren durch MRT- aber auch CT-Bilder durchschnittlich präoperativ tendenziell unterschätzt werden. Nichtsdestotrotz seien die beiden Modalitäten in der Diagnostik der vaskulären Tumorinvasion ebenbürtig und gleichermaßen einzusetzen. (48)

Für eine weitere Vertiefung und Reevaluierung der gewonnenen Erkenntnisse wäre eine prospektive Studie mit einer höheren Fallzahl sinnvoll. Damit könnte eine noch höhere Aussagekraft erzielt werden. Dafür sollte ein einheitliches Untersuchungsprotokoll verwendet werden um den *Performance Bias* so gering wie möglich zu halten. Das Signifikanzniveau wäre bei höherer Fallzahl auf $\alpha = 0,050$ zu senken und anstatt des Exakten Test nach Fisher könnte man andere statistische Verfahren, wie etwa dem Pearson-Chi-Quadrat-Test anwenden.

Besonderes Augenmerk sollte auf die Tumorinfiltration in die Vena mesenterica sup. gelegt werden, für die in unserer Arbeit kein eindeutiger statistischer Zusammenhang mit der Resektabilität hergestellt werden konnte. Hier könnte eine größere Fallzahl Klarheit schaffen.

Da die Entscheidung über die Resektabilität zumeist individuell intraoperativ von den Chirurgen und Chirurginnen getroffen wird und diese Einschätzung durch persönliche Faktoren des Operateurs oder der Operateurin beeinflusst ist, stellt sie zwar für uns den Goldstandard dar, ist aber keineswegs als objektiv zu bezeichnen. Die Erfahrung sowohl der Operateure und Operateurinnen als auch der Radiologen und Radiologinnen spielt hierbei ebenso eine Rolle wie ihre persönliche Tagesverfassung und ihr Ausbildungsstand.

5. Literaturverzeichnis

- (1) Anderhuber F, Filler TJ, Pera, Franz, Peuker, Elmar T. Innere Organe in Throax, Abdomen und Becken. In: Anderhuber F, editor. *Waldeyer - Anatomie des Menschen*. 19., völlig überarb. Aufl. ed. Berlin [u.a.]: de Gruyter; 2012. p. 427-601.
- (2) Aumüller G. *Anatomie*. 2.Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2010.
- (3) Lüllmann-Rauch R. *Taschenlehrbuch Histologie*. 3.Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2009.
- (4) Weiss FU, Halangk W, Lerch MM. New advances in pancreatic cell physiology and pathophysiology. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2008 2;22(1):3-15.
- (5) Kulke MH, Benson AB,3rd, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, Choti MA, et al. Neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2012 Jun 1;10(6):724-764.
- (6) Asa SL. Pancreatic endocrine tumors. *Mod Pathol* 2011 Apr;24 Suppl 2:S66-77.
- (7) Beger HG, Büchler MW, Dralle H, Lerch MM, Malferttheiner P, Mössner J, et al. *Erkrankungen des Pankreas; Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. p. 201-469.
- (8) Böcker W, Denk H, Heitz PU. *Repetitorium Pathologie*. München: Urban & Fischer; 2008. p. 337-338.
- (9) Vortmeyer AO, Huang S, Lubensky I, Zhuang Z. Non-islet origin of pancreatic islet cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Apr;89(4):1934-1938.
- (10) McKenna LR, Edil BH. Update on pancreatic neuroendocrine tumors. *Gland Surg* 2014 Nov;3(4):258-275.
- (11) Crippa S, Fernandez-Del Castillo C, Salvia R, Finkelstein D, Bassi C, Dominguez I, et al. Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 Feb;8(2):213-219.
- (12) Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004 Aug;28(8):977-987.
- (13) Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O, Iishi H, Tatsumi K, Takakura R, et al. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut* 2008 Nov;57(11):1561-1565.

- (14) Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006;6(1-2):17-32.
- (15) Galanis C, Zamani A, Cameron JL, Campbell KA, Lillemoe KD, Caparrelli D, et al. Resected serous cystic neoplasms of the pancreas: a review of 158 patients with recommendations for treatment. *J Gastrointest Surg* 2007 Jul;11(7):820-826.
- (16) Statistik Austria editor. Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich. Wien; 2014.
- (17) Bertuccio P, La Vecchia C, Silverman DT, Petersen GM, Bracci PM, Negri E, et al. Cigar and pipe smoking, smokeless tobacco use and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2011 Jun;22(6):1420-1426.
- (18) Lee PN, Hamling J. The relation between smokeless tobacco and cancer in Northern Europe and North America. A commentary on differences between the conclusions reached by two recent reviews. *BMC Cancer* 2009 Jul 29;9:256-2407-9-256.
- (19) Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol* 2014 Dec 14.
- (20) Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013 Jun;144(6):1252-1261.
- (21) Liu SL, Zhao YP, Dai MH, You L, Wen Z, Xu JW. Vitamin D status and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)* 2013;126(17):3356-3359.
- (22) Jacobs EJ, Chanock SJ, Fuchs CS, Lacroix A, McWilliams RR, Steplowski E, et al. Family history of cancer and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Int J Cancer* 2010 Sep 1;127(6):1421-1428.
- (23) Hruban RH, Maitra A, Goggins M. Update on pancreatic intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Exp Pathol* 2008 Jan 1;1(4):306-316.
- (24) Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 2005 Jun;7(5):189-197.
- (25) Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ. Diagnostische und Interventionelle Radiologie. In: Rummeny EJ, editor. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. p. 864-900.
- (26) Rummeny EJ, Reimer P, Heindel W. Ganzkörper-MR-Tomographie. . 2.Auflage ed.: Thieme; 2006. p. 229-252.

- (27) De Angelis C, Brizzi RF, Pellicano R. Endoscopic ultrasonography for pancreatic cancer: current and future perspectives. *J Gastrointest Oncol* 2013 Jun;4(2):220-230.
- (28) Karlson BM, Ekblom A, Lindgren PG, Kallskog V, Rastad J. Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: prospective cohort analysis. *Radiology* 1999 Oct;213(1):107-111.
- (29) Shrikhande SV, Barreto SG, Goel M, Arya S. Multimodality imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a review of the literature. *HPB (Oxford)* 2012 Oct;14(10):658-668.
- (30) Prokop M, Galanski M, Schäfer-Prokop C, van der Molen, Aart J. Ganzkörper-Computertomographie. . 2.Auflage ed.: Thieme; 2007. p. 545-572.
- (31) Vachiranubhap B, Kim YH, Balci NC, Semelka RC. Magnetic resonance imaging of adenocarcinoma of the pancreas. *Top Magn Reson Imaging* 2009 Feb;20(1):3-9.
- (32) Kim JK, Altun E, Elias J,Jr, Pamuklar E, Rivero H, Semelka RC. Focal pancreatic mass: distinction of pancreatic cancer from chronic pancreatitis using gadolinium-enhanced 3D-gradient-echo MRI. *J Magn Reson Imaging* 2007 Aug;26(2):313-322.
- (33) Sheridan MB, Ward J, Guthrie JA, Spencer JA, Craven CM, Wilson D, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging and dual-phase helical CT in the pre-operative assessment of suspected pancreatic cancer: a comparative study with receiver operating characteristic analysis. *AJR Am J Roentgenol* 1999 Sep;173(3):583-590.
- (34) Danet IM, Semelka RC, Nagase LL, Woosely JT, Leonardou P, Armao D. Liver metastases from pancreatic adenocarcinoma: MR imaging characteristics. *J Magn Reson Imaging* 2003 Aug;18(2):181-188.
- (35) Artifon EL, Couto D,Jr, Sakai P, da Silveira EB. Prospective evaluation of EUS versus CT scan for staging of ampullary cancer. *Gastrointest Endosc* 2009 Aug;70(2):290-296.
- (36) Kächele V, Walter S, Etrich T. Pankreaskarzinom - Uniklinikum Ulm. 2014; Available at: <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/zentren/cccu/home/fuer-patienten-und-angehoerige/krebsbehandlung/krebs-spezifisch/pankreaskarzinom.html#c23145>.
- (37) Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association. *Gastroenterology* 2014 Jan;146(1):291-304.e1.

- (38) Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, Benson AB, 3rd, Casper ES, Chiorean EG, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2014 Aug;12(8):1083-1093.
- (39) Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S. Der Kappa-Koeffizient - Artikel Nr. 23 der Statistik-Serie in der DMW. *Deutsche Medizinische Wochenschrift, DMW* 2007;132:65-68.
- (40) Limani P, Samaras P, Lesurtel M, Graf R, DeOliveira ML, Petrowsky H, et al. Pancreatic cancer- a curable disease. *Praxis (Bern 1994)* 2015 Apr 22;104(9):453-460.
- (41) Andersson R, Vagianos CE, Williamson RC. Preoperative staging and evaluation of resectability in pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2004;6(1):5-12.
- (42) Lu DS, Reber HA, Krasny RM, Kadell BM, Sayre J. Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997 Jun;168(6):1439-1443.
- (43) O'Malley ME, Boland GW, Wood BJ, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL, Mueller PR. Adenocarcinoma of the head of the pancreas: determination of surgical unresectability with thin-section pancreatic-phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1999 Dec;173(6):1513-1518.
- (44) Naik SS, Hanbidge A, Wilson SR. Radiology reports: examining radiologist and clinician preferences regarding style and content. *AJR Am J Roentgenol* 2001 Mar;176(3):591-598.
- (45) Siström CL, Honeyman-Buck J. Free text versus structured format: information transfer efficiency of radiology reports. *AJR Am J Roentgenol* 2005 Sep;185(3):804-812.
- (46) Schwartz LH, Panicek DM, Berk AR, Li Y, Hricak H. Improving communication of diagnostic radiology findings through structured reporting. *Radiology* 2011 Jul;260(1):174-181.
- (47) Brook OR, Brook A, Vollmer CM, Kent TS, Sanchez N, Pedrosa I. Structured reporting of multiphasic CT for pancreatic cancer: potential effect on staging and surgical planning. *Radiology* 2015 Feb;274(2):464-472.
- (48) Zhang Y, Huang J, Chen M, Jiao LR. Preoperative vascular evaluation with computed tomography and magnetic resonance imaging for pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pancreatology* 2012 May-Jun;12(3):227-233.