

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Generierung und Analyse der diagnostischen Wertigkeit parametrischer Karten aus
⁶⁸Ga-FAPI-46-PET Datensätzen für Patient*innen mit Pathologien des Pankreas

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Isabelle Kassow
aus Bad Soden am Taunus

Mainz, 2026

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 08. Juli 2026

Nachnutzungslizenz: InC-1.0

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
1 Ziel der Dissertation	1
2 Stand der Wissenschaft	3
2.1 Das Pankreas	3
2.1.1 Makroskopischer Aufbau	3
2.1.2 Mikroskopischer Aufbau	5
2.2 Das Pankreaskarzinom	6
2.2.1 Epidemiologie	6
2.2.2 Ätiologie	7
2.2.3 Risikofaktoren und assoziierte Erkrankungen bei der Entstehung eines PDAC	8
2.2.4 Das Tumorstroma des Pankreaskarzinoms	10
2.2.5 Screening von Hochrisikogruppen für das PDAC	12
2.2.6 Diagnose von Pankreaskarzinomen und anderen Pankreaspathologien	13
2.2.7 Chirurgische Therapie	16
2.3 Differentialdiagnosen des PDAC	18
2.3.1 Entzündliche Veränderungen	18
2.3.2 Präkanzeröse Läsionen	22
2.3.3 Postoperative Veränderungen	23
2.4 Bildgebende Diagnostik des Pankreas	25
2.4.1 Sonographie	26
2.4.2 Computertomographie	27
2.4.3 Magnetresonanztomographie	28
2.4.4 Positronen-Emissions-Tomographie	28
2.4.5 Quantitative Analyse von PET-Daten	34
3 FAPI-PET beim Pankreaskarzinom	36
3.1 Biologische Grundlagen	36
3.1.1 Fibroblasten im Tumormikromilieu	36
3.1.2 Fibroblasten-Aktivierungsprotein (FAP)	38
3.2 FAPI (Fibroblast Activation Protein Inhibitor)	39
3.2.1 FAP-Liganden in der Diagnostik	40
3.2.2 Limitationen der FAPI-PET	42
4 Physikalische Grundlagen der kinetischen Modellierung	43
4.1 Logan Plot	43
4.2 One-Tissue-Compartment-Modell (Zhou GRRSC)	45
4.3 Two-Tissue-Compartment-Modell K1/k2	47
5 Material und Methoden	49
5.1 Dynamische und statische PET/CT-Bildgebung	50
5.2 Statistische Auswertung	51
5.3 Ethische Aspekte	51

5.4	Software	52
5.5	Kinetische Modellierung	52
6	Ergebnisse.....	58
6.1	Patientenkollektiv	58
6.2	Patient*innen Charakterisierung.....	60
6.3	Differenzierung in der Primärsituation	60
6.4	Differenzierung bei fraglichen Rezidiven.....	61
6.5	Visuelle Kontraste und Vergleich der TBR	61
7	Literaturdiskussion	68
8	Zusammenfassung	71
9	Eigenanteil der Datenerhebung und -auswertung.....	72
10	Literaturverzeichnis	73
11	Danksagung.....	84
12	Tabellarischer Lebenslauf	85

Abkürzungsverzeichnis

18F	18-Fluor
1TC	One Tissue Compartment
2TC	Two Tissue Compartment
68Ga	68-Gallium
A.	Arteria
ADC	Apparent diffusion coefficient
AHP	Arteria hepatica propria
AMG	Arzneimittelgesetz
AMS	Arteria mesenterica superior
APC	Adenomatous Polyposis Coli
ATM	Ataxia telangiectasia mutated
AUP	Autoimmunpankreatitis
Azini	Azinuszellen
B-Mode	Brightness mode
BMI	Body mass index
BR-A	Borderline resektabel – arteriell
BR-PV	Borderline resektabel – Portalvene
BRCA1	Breast cancer 1
BRCA2	Breast cancer 2
CA	Carbohydrat-Antigen
CAF	Cancer associated fibroblasts
CD26	Dipeptidylpeptidase IV
cm	Zentimeter
CP	Chronische Pankreatitis
CT	Computertomographie
DPP	Dipeptidylpeptidase
DSCT	Dual source CT
DV	Distribution volume
DWI	Diffusionsbildgebung
ECM	Extrazelluläre Matrix
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie
EUS	Endosonographie
F	Fluor
FAMMM	Familiäres atypisches multiples Muttermal- und Melanom-Syndrom
FAP	Fibroblast activation protein
FAPI	Fibroblast activation protein inhibitor
FDG	Fluordesoxyglucose
g	Gramm
HEP	Hepatisch
HWZ	Halbwertszeit
ICDC	International consensus diagnostic criteria
IDCP	Idiopathic Duct-Centric Pancreatitis
IL-6	Interleukin-6
ILP	Entzündliche Läsion des Pankreas
IPMN	Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
KM	Kontrastmittel
LA	Lokal fortgeschritten (lokalavanciert)
LP	Logan Plot
LPSP	Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis
LRRC	Leucine rich repeat containing proteins
M	Metastasen
MCN	Muzinöse zystische Neoplasie

meCAF	Metabolische CAF
MFCP	Mass-forming chronic pancreatitis
MHC	Major histocompatibility complex
Min	Minute
MRCP	Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MSCT	Multi Slice CT
myCAF	Myofibroblastische CAFs
NETG1	Netrin G1
OP	Operation
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
PanIN	Pankreatische intraepitheliale Neoplasie
PD-1/PD-L-1	Programmed death ligand 1
PDAC	Duktales Adenokarzinom des Pankreas
PER	Peritoneal
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	PET kombiniert mit CT
PMOD	PMOD Technologies (Software zur quantitativen Bildanalyse)
PP-Zellen	Pankreatische Polypeptid-Zellen
PREP	Prolyl-Oligopeptidase
PRSS1	Serinprotease 1 (Kationisches Trypsinogen)
PRT	Postoperatives reaktives Gewebe
PSC	Lipoproteinrezeptor-positiv
PSF	Punktspreizfunktion
PUL	Pulmonal
PV	Portalvene
QALY	Qualitätskorrigierte Lebensjahre
R	Resektabel (Tumor)
ROC	Receiver-operating-characteristic
ROI	Region of interest
RR	Ridge regression
Sec	Sekunde
SPINK1	Serinpeptidase-Inhibitor Kazal-Typ 1
STK11	Serin/Threonin-Kinase 11
SUV	Standardized uptake value
SUV _{max}	Standardized uptake value maximum
SUV _{mean}	Standardized uptake value mean
T	Tumor
TAC	Time activity curve
TBR	Tumor to background ratio
TC	Truncus coeliacus
TGF- β	Transforming growth factor beta
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
TNM	Tumor Nodes Metastasis
TOF	Time of flight
UICC	International Union for Cancer Control
US	Transabdominaler Ultraschall
V.	Vena
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VMS	Vena mesenterica superior
VOI	Volume of interest
V _t	Velocity of transport (Gesamtverteilungsvolumen)
WHO	World Health Organization
α -SMA	Alpha Smooth muscle actin

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Schematische makroskopische Darstellung des Pankreas (Schünke et al., 2018).....</i>	<i>4</i>
<i>Abbildung 2: CAFs und die zelluläre Ursprungsheterogenität beim PDAC</i>	<i>11</i>
<i>Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus bei einem PDAC.....</i>	<i>14</i>
<i>Abbildung 4: Schematische Darstellung eines PET-Detektorrings.</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 5: Biograph™ mCT PET/CT der Firma Siemens Healthineers (Siemens Healthineers 2023).</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 6: Schema zur Darstellung spezifischer SUV-Parameter.....</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 7: Herkunft und Subtypen von Fibroblasten im PDAC und CP.....</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 8: Darstellung eines Fibroblasten-Aktivierungsprotein als Homodimer.....</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 9: Strukturformal von FAPI-46.....</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 10: Beispielhafte Darstellung der graphischen Analyse des Logan Plots.</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 11: Darstellung der Spezifikation der Inputkurve bei der Vorverarbeitung des Blutes im PXMOD Tool zur Erstellung von ITC – Karten (LCC).....</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 12: Darstellung der Parameter zur Vorverarbeitungs Modells im PXMOD Tool zur Erstellung von ITC - Karten.</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 13: Darstellung der Kartenparameter zur Erstellung der ITC - Karten im PXMOD - Tool.</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 14: Darstellung der Parameter zur Vorverarbeitung des Modells im PXMOD Tool zur Erstellung von 2TC-Karten.</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 15: Darstellung der Kartenparameter zur Erstellung der 2TCKarten im PXMOD-Tools. ..</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 16: Maskierungsoberfläche im PXMOD-Tool.</i>	<i>53</i>
<i>Abbildung 17: VOI/TAC-Auflistung im PXMOD Tool.....</i>	<i>54</i>
<i>Abbildung 18: Konfigurieren der Modellvorverarbeitung zur Erstellung der 2TC- und ITC-Karten..</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 19: Kartenkonfiguration für die Erstellung einer LP-Karte.</i>	<i>56</i>
<i>Abbildung 20: Modellkonfiguration für die Erstellung der 2TC-Karten.....</i>	<i>56</i>
<i>Abbildung 21: Fertiggestellte LP-parametrische Karten.</i>	<i>57</i>
<i>Abbildung 22: Analyse von statischen und dynamischen 68Ga-46-PET/CT Anreicherung, die mit parametrischer Bildgebung erstellt wurden von 16 Patient*innen mit PDAC und 10 mit ILP.....</i>	<i>62</i>
<i>Abbildung 23: Analyse der statischen und dynamischen 68Ga-FAPI-46-PET/CT-Aufnahme mit parametrischer Bildgebung bei 7 Patient*innen mit PRT und 9 mit PDAC-Rezidiv.</i>	<i>63</i>
<i>Abbildung 24: Repräsentative statische und parametrische Bildgebungsdaten mit 68Ga-FAPI-46-PET/CT eines Patienten mit PDAC und eines Patienten mit ILP.....</i>	<i>64</i>
<i>Abbildung 25: Repräsentative statische und parametrische Bildgebungsdaten mit 68Ga-FAPI-46-PET/CT von einem Patienten mit PR und einem Patienten mit PDAC-Rezidiv.....</i>	<i>65</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Risikoklassen und assoziierte Faktoren für das PDAC</i>	7
<i>Tabelle 2: Übersicht über hereditäre Syndrome, genetische Alterationen und externe Risikofaktoren, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines PDAC assoziiert sind (O. Belyaev, 2019).</i>	9
<i>Tabelle 3: Vergleich der Bildgebenden Verfahren in der Diagnose des PDAC</i>	14
<i>Tabelle 4: Aktuelle TNM-Klassifikation des PDAC (Wittekind C, 2017).</i>	15
<i>Tabelle 5: UICC-Stadieneinteilung des PDAC. (Wittekind C, 2017).</i>	15
<i>Tabelle 6: Konsensus-Klassifikation der International Association of Pancreatology zur CT-basierten anatomischen Resektabilität bei Pankreaskarzinomen.</i>	17
<i>Tabelle 7: Überblick über die verwendeten Softwares.</i>	52
<i>Tabelle 8: Übersicht des Patientenkollektivs.</i>	60
<i>Tabelle 9: Tumor to Background Ratio von PRT vs. PDAC-Rezidiven von der Leber, abdominellem Fett, Magen und Duodenum.</i>	66
<i>Tabelle 10: Tumor to Background Ratio ILP vs. PDAC von der Leber, abdominellem Fett, Magen, Duodenum und normalen Pankreasgewebe.</i>	66
<i>Tabelle 11: Konfidenz Intervalle der Pearson Correlation, des p-values und der unteren und oberen Konfidenz Intervalle.</i>	67

Formelverzeichnis

<i>Formel 1: Darstellung des physikalischen Modells von 1TC (A) und 2TC (B).</i>	43
<i>Formel 2: Berechnung des Logan Plots</i>	43
<i>Formel 3: Darstellung des physikalischen Modells von 1TC.</i>	45
<i>Formel 4: Differentialgleichung zur Erstellung der 1TC-Karten (LCC).</i>	45
<i>Formel 5: Darstellung des physikalischen Modells des 2TC (LCC).</i>	47
<i>Formel 6: Differentialgleichung zur Erstellung der 2TC-Karten (LCC).</i>	47

1 Ziel der Dissertation

Mit 230.000 Sterbefällen im Jahr 2023 stellen Krebserkrankungen die zweithäufigste Todesursache nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar (Bundesamt, 2023). Unter diesen bildet das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 12 % eine der aggressivsten Krebsarten (Siegel et al., 2023). Das PDAC stellt die häufigste neoplastische Läsion des Pankreas dar (Onkologie, 2021). Charakteristisch für das PDAC ist ein weitgehend asymptomatischer Verlauf, was eine frühzeitige Diagnosestellung erschwert. Dies hat zur Folge, dass der Tumor sich bei Erstdiagnose häufig bereits in fortgeschrittenes Stadium befindet (Strobel et al., 2019).

Der derzeitige Behandlungsstandard für das PDAC ist eine kombinierte Therapie bestehend aus einer chirurgischen Resektion und einer adjuvanten Chemotherapie. Aufgrund diagnostischer Herausforderungen profitiert jedoch nur ein geringer Teil der Patient*innen klinisch signifikant von dieser Standardtherapie. (Onkologie, 2021). Im präoperativen Setting kommt der frühzeitigen und differenzierten Erkennung neu aufgetretener primärer Pankreasläsionen eine zentrale Bedeutung zu, da sie die entscheidende Grundlage für die Abgrenzung zwischen malignen und benignen Veränderungen sowie für die Planung des weiteren therapeutischen Vorgehens bildet. Im postoperativen Kontext steht hingegen die Beurteilung möglicher Tumorrezidive im Vordergrund, wobei insbesondere die zuverlässige Unterscheidung gegenüber postoperativen Entzündungen oder reaktiven Gewebsveränderungen essenziell ist, um eine adäquate Nachsorge und gegebenenfalls eine rechtzeitige Therapieeinleitung zu gewährleisten (Sperti et al., 2010, Hashimoto et al., 2017). Besteht ein Tumorverdacht kommen in der Primärdiagnostik verschiedene bildgebende Verfahren und laborchemische Untersuchungen zum Einsatz. Zu den bildgebenden Verfahren gehören die Sonographie, die Endosonographie, die Multidetektor CT, die MRT mit MRCP oder ERCP und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) kombiniert mit Computertomographie (PET/CT) (Langer, 2024). Das in der Onkologie am häufigsten verwendete Radiopharmakon für die PET ist ^{18}F -Fluorodesoxyglukose (^{18}F -FDG). ^{18}F -FDG ist ein Glukoseanalogon, das mit Glukose um die Phosphorylierung konkurriert (Kotasidis et al., 2014). Nach der Injektion wird ^{18}F -FDG über Glukosetransporter in die Zellen aufgenommen und dort in die initialen Schritte des glykolytischen Stoffwechselweges eingeschleust (Boellaard et al., 2015). Die dabei emittierte radioaktive Strahlung ermöglicht die Quantifizierung des Gewebe-Glukoseverbrauchs. Auf diese Weise lassen sich funktionelle Informationen gewinnen, die in Kombination mit strukturellen Bildgebungsverfahren wie CT oder MRT zu einer präziseren diagnostischen Beurteilung beitragen (Ashraf and Goyal, 2025). Ein Nachteil dieser Methode ist die unspezifische ^{18}F -FDG-Anreicherung, da nicht nur Tumorgewebe, sondern auch benigne Läsionen wie entzündliche Prozesse ^{18}F -FDG-Aufnahme zeigen (Pu et al., 2021, Kato et al., 2013, Yeh et al., 2018). Eine präzise Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen ist jedoch essenziell, um eine akkurate Diagnosestellung und Therapieentscheidung zu gewährleisten. Seit 2018 sind neue Radiopharmaka, sogenannte Fibroblast Activation Protein

Inhibitoren (FAPIs) klinisch verfügbar. FAPIs binden spezifisch an das Fibroblasten Aktivierungsprotein (FAP) (Lindner et al., 2018). FAP wird im Stroma zahlreicher Tumore, einschließlich des PDAC, überexprimiert, während seine Expression in normalem Gewebe minimal ist (Mori et al., 2023, Simkova et al., 2020). Diese Eigenschaften machen die FAPI – PET/CT-Bildgebung zu einem vielversprechenden Verfahren für die Differenzierung von benignen und malignen Läsionen in der Primärsituation (Lang et al., 2023, Röhrich et al., 2022, Spektor et al., 2024). Bisher ist unter den FAPI-Varianten FAPI-46 als diagnostisches „lead compound“ am besten etabliert. Auf Basis mehrerer Pilotstudien aus den letzten Jahren wird die FAPI-PET heute häufig zur Tumordetektion eingesetzt, insbesondere bei Patient*innen mit unklaren Befunden in der Standardbildgebung (Röhrich et al., 2022). Ein Großteil der Patient*innen mit diagnostiziertem und therapiertem PDAC entwickeln innerhalb von zwei Jahren ein Rezidiv (Yeh et al., 2018). Die Unterscheidung zwischen entzündlichen postoperativen Veränderungen und einem Tumorrezidiv stellt jedoch weiterhin eine erhebliche Herausforderung dar (Zhang et al., 2023, Chu et al., 2023, Birth et al., 2010). Studien haben gezeigt, dass die FAPI-PET/CT bei der Detektion von Tumorerkrankungen und TNM-Staging von PDAC spezifischer ist als die ^{18}F -FDG-PET/CT (Koerber et al., 2023, Li et al., 2024). Dennoch kann die Diagnostik in Einzelfällen problematisch bleiben, da entzündliche Läsionen, insbesondere solche mit Fibrose oder chronischen Entzündung, ebenfalls FAP exprimieren können. Dies kann zu falsch positiven Befunden führen (Hoppner et al., 2023, Röhrich et al., 2021). Klinisch erfolgt die Auswertung von PET – Daten in der Regel anhand statischer Datensätze. Hierbei wird der standardisierte Uptake-Wert (SUV) analysiert und eine visuelle Beurteilung durchgeführt (Dimitrakopoulou-Strauss et al., 2022). Es wird jedoch zunehmend erforscht, inwieweit dynamische PET-Daten mit kinetischen Modellierungstechniken und geeigneten Bildrekonstruktionsverfahren zusätzliche Informationen liefern können, um die diagnostische Genauigkeit zu erhöhen (Kotasidis et al., 2014). Der Unterschied zwischen statischen und dynamischen Daten liegt in den Akquisitionsprotokollen. Während statische Bilder nur zu festen Zeitpunkten – meist 60 Minuten nach Injektion – aufgenommen werden, erfolgen dynamische Aufnahmen kontinuierlich über bis zu 60 Minuten. Dynamische PET/CT-Daten ermöglichen die Erstellung parametrischer Karten, die eine voxelweise Analyse kinetischer Parameter wie Aufnahmegeschwindigkeit, Bindungspotenzial und Auswaschrates des Tracers erlauben (Dimitrakopoulou-Strauss et al., 2022). Da maligne Läsionen in dynamischen Datensätzen typischerweise andere kinetische Profile als benigne entzündliche Prozesse aufweisen (Lang et al., 2023, Chen et al., 2023), wird angenommen, dass die Sensitivität und Spezifität der Diagnostik durch diese Methode verbessert werden können (Röhrich et al., 2025).

In dieser retrospektiven Studie wurden drei verschiedene parametrische Karten (Logan Plot (LP), One-Tissue-Compartment (Zhou GRRSC) (1TC), Two Tissue Compartment K1/k2 (2TC)) auf Basis dynamischer ^{68}Ga -FAPI-46-PET-Daten mit der PMOD-Software erstellt und anschließend analysiert. Ziel war es, die diagnostische Wertigkeit der FAPI-46-Aufnahme in Primär- und Rezidivszenarien zu bewerten. Die Studie analysiert, ob die parametrische Bildgebung die Differenzierung zwischen PDAC

und entzündlichen Pankreasläsionen (ILP) sowie zwischen PDAC-Rezidiven und benignem postoperativem Gewebe (PRT) im Vergleich zu statischen Bildern verbessern kann.

2 Stand der Wissenschaft

2.1 Das Pankreas

2.1.1 Makroskopischer Aufbau

Das Pankreas ist ein längliches Organ, das quer im oberen Abdomen liegt. Der größte Teil des Organs befindet sich in der Regio epigastrica (Schünke et al., 2018). Mit einer Länge von 14-18 cm, einer Breite von 2-9 cm und einem Durchmesser von 2-3 cm weist das Pankreas ein Gewicht von etwa 50 bis 100g auf. Es ist von einer fibrösen Kapsel umgeben, die dem Organ strukturellen Halt verleiht (Dolenšek et al., 2015). Makroskopisch wird das Pankreas in drei Hauptabschnitte unterteilt: Caput (Kopf), Corpus (Körper) und Cauda pancreatis (Schwanz). Die Übergänge zwischen diesen Abschnitten sind nicht eindeutig abgegrenzt. Der Pankreaskopf weist eine charakteristische C-Form auf und liegt in enger anatomischer Beziehung zur oberen Krümmung des Duodenums. Der flache und relativ schmale Körper des Pankreas befindet sich dorsal des Magens. In dieser Regio kreuzt das Pankreas wichtige vaskuläre Strukturen, darunter die Arteria und Vena mesenterica superior, die Aorta abdominalis, die Vena cava inferior und die Portalvene der Leber (Schünke et al., 2018). Der Schwanz des Pankreas erstreckt sich bis zum Hilum der Milz, mit dem er in Kontakt steht. Das Pankreas wird über seine gesamte Länge vom Ductus pancreaticus durchzogen, der in der Pars descendens duodeni auf der Papilla duodeni major mündet. Dieser Gang entsteht aus der Verschmelzung der Kanäle der ehemals getrennten ventralen und dorsalen Pankreasanlagen. Ein kleiner Rest des ventralen Gangsystems bleibt dabei im Caput pancreatis erhalten. Neben dem Hauptgang existiert ein weiterer, sekundärer Gang, der Ductus pancreaticus accessorius, der in der Papilla duodeni minor mündet. Die anatomische Ausprägung dieses Nebenkanals variiert zwischen Individuen (Schünke et al., 2018).

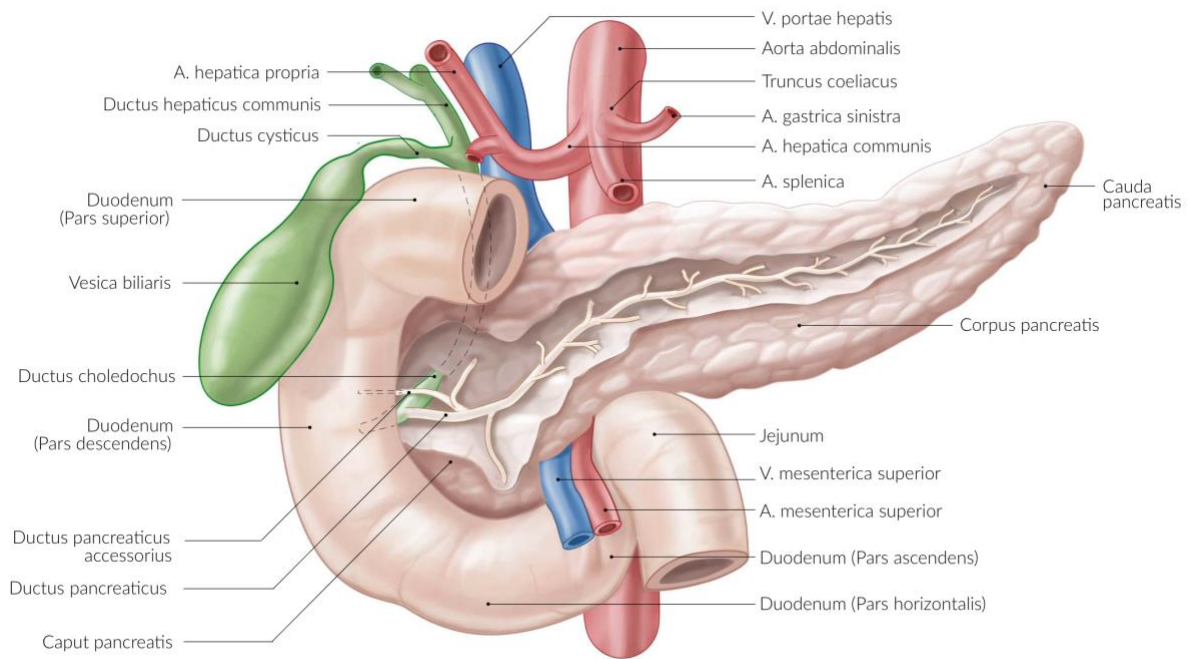


Abbildung 1: Schematische makroskopische Darstellung des Pankreas (Schünke et al., 2018)

Der Pankreas projiziert sich mittig in Längsrichtung angeschnitten und stellt sich mit Cauda pancreatis, Corpus pancreatis, Caput pancreaticus sowie dem Ductus pancreaticus und Ductus pancreaticus accessorius dar. In den Caput pancreatis projiziert sich der Ductus choledochus. In Grün dargestellt ist die Vesica biliaris mit angeschlossenem Ductus cysticus und Ductus hepaticus communis. In Blau dargestellt ist die Vena portae hepatis die aus der Vereinigung der Vena. mesenterica superior mit der Vena linealis entsteht (nicht dargestellt). In Rot ist die Aorta abdominalis mit den Verzweigungen der A. gastrica sinistra, A. splenica und A. hepatica communis und im Verlauf der A. mesenterica superior abgebildet. Das Duodenum ist mit seiner Pars superior, Pars descendens, Pars horizontalis und Pars ascendens abgebildet, der im Verlauf in das Jejunum übergeht (Schünke et al., 2018).

2.1.2 Mikroskopischer Aufbau

Das Pankreas lässt sich funktionelle in zwei Hauptbereiche unterteilen: das exokrine und das endokrine Pankreas.

Das exokrine Pankreas macht etwa 98 % der Organmasse aus und ist für die Produktion und Sekretion von Verdauungsenzymen verantwortlich (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019). Es besteht aus kleinen Läppchen (Lobuli), die durch Bindegewebssepten voneinander getrennt sind. Die strukturelle Grundlage der Lobuli bilden die Azinuszellen (Azini) und die daran anschließenden Schaltstücke. Die Azini setzen sich aus pyramidenförmigen Drüsenzellen zusammen, die inaktive Vorstufen von Enzymen (Proenzyme) synthetisieren und sezernieren. Zu den Proenzymen gehören Proteasen, Glykosidasen, Lipasen und Nukleasen. Die Schaltstücke, die ein einschichtiges Epithel aufweisen, führen das Sekret in intralobulären Ausführungsgänge, die sich letztlich im Ductus pancreaticus vereinigen (Thieme, 2024). Die größeren Ausführungsgänge des exokrinen Pankreas sind mit einem hochprismatischen Epithel ausgekleidet, das Mucine produziert. Zusätzlich sezernieren die Zellen der intralobulären Ausführungsgänge und Schaltstücke Hydrogencarbonat in das Drüsensekret (Thieme, 2024). Dies führt zu einem enzym- und biokarbonatreichen Sekret, von dem täglich etwa zwei Liter über den Ductus pancreaticus in das Duodenum abgegeben werden (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019).

Die verbliebenen 2 % der Organmasse werden aus dem endokrinen Pankreas gebildet. Dieser wird als Inselapparat bezeichnet. Es besteht aus etwa einer Million verstreuter Zellaggregate, den sogenannten Insulae pancreaticae (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019). Diese sind von Bindegewebe umgeben und werden von einem dichten Kapillarnetz durchzogen. Die Inseln setzen sich aus fünf Zelltypen zusammen, die verschiedene Hormone synthetisieren. Die β -Zellen sind mit einem Anteil von 80 % die häufigsten Zellen und produzieren Insulin. α -Zellen machen 15 % aus und sind für die Sekretion von Glukagon verantwortlich. δ – Zellen synthetisieren Somatostatin, PP – Zellen produzieren das pankreatische Polypeptid und EC – Zellen synthetisieren Serotonin, Motilin und Substanz P (Thieme, 2024). Die endokrinen Zellen des Pankreas lassen sich als gastro-entero-pankreatisches System zusammenfassen (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019).

2.2 Das Pankreaskarzinom

2.2.1 Epidemiologie

Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 12 % zählt das PDAC zu den aggressivsten Tumorentitäten (Siegel et al., 2023). Eine Verlängerung der Überlebenszeit ist in erster Linie durch eine frühzeitige Diagnosestellung sowie ein präzises Staging möglich (Wood et al., 2022). Adenokarzinome, die sich aus prämaligen Läsionen des Gangepithels, sogenannte Pancreatic Intraepithelial Neoplasia (PanIN), entwickeln, machen circa 95 % aller Pankreaskarzinome aus. Die verbleibenden 5 % entfallen auf zystische Tumore, azinäre Tumore sowie seltene endokrine Tumore (Onkologie, 2021).

In Deutschland erkranken jährlich etwa 19.000 Personen an einem PDAC, wobei Männer und Frauen im etwa gleichermaßen betroffen sind (Deutsches Krebsregister e.V. 2019/2020). Die Erkrankung tritt überwiegend im höheren Lebensalter auf, mit einem mittleren Erkrankungsalter von 72 Jahren bei Männern und 76 Jahren bei Frauen. Die Inzidenz des PDAC liegt nahezu auf dem Niveau der jährlichen Mortalitätsrate (GEKID, 2016), was die geringe Wahrscheinlichkeit einer langfristigen Überlebenszeit verdeutlicht.

Die niedrige Überlebensrate ist primär auf die späte Diagnosestellung zurückzuführen. Patient*innen mit einem PDAC zeigen zumeist einen asymptomatischen Krankheitsverlauf, sodass die Erkrankung oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird. Dies limitiert die Anzahl der Betroffenen, die von der derzeitigen Standardtherapie profitieren können. Diese umfasst eine chirurgische Resektion, ergänzt durch eine adjuvante Chemotherapie (Strobel et al., 2019). Die mittlere Überlebenszeit variiert stark in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium: Sie beträgt laut Belyaev et al. 20-24 Monate im Stadium I, in Stadium II verhält es sich in Abhängigkeit von der Resektabilität, 9-15 Monate im Stadium III und reduziert sich im Stadium IV auf lediglich 6-12 Monate (O. Belyaev, 2019). Eine detaillierte Übersicht der Stadieneinteilung findet sich in Abbildung 3.

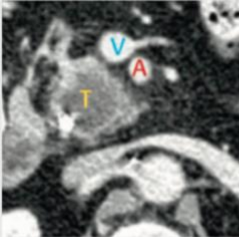
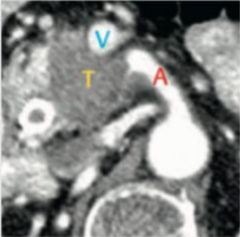
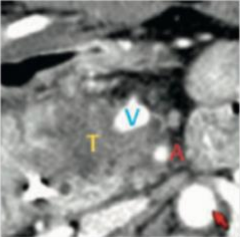
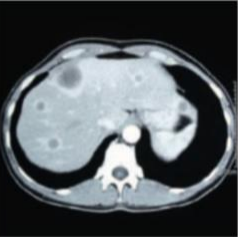
				
Inzidenz	20%	5–10%	20%	50–60%
tumorbedingte Veneninfiltration/ Metastasen	keine/geringe tumorbedingte Veneninfiltration	moderate tumorbedingte Veneninfiltration	ausgeprägte tumorbedingte Veneninfiltration	metastasiert
Resektabilität	resektabel	borderline	irresektabel	keine Resektion
erreichbarer R-Status	R0	R1 wahrscheinlich	R2 wahrscheinlich	R2
Rolle primärer OP	gut	suboptimal	kein Benefit	kein Benefit
Überleben	20–24 Monate	abhängig von Resektabilität	9–15 Monate	6–12 Monate

Tabelle 1: Risikoklassen und assoziierte Faktoren für das PDAC

Die Abbildung zeigt die Einteilung des PDAC basierend auf Bildgebung und prognostischen Parametern. Dargestellt sind die Inzidenz, das Vorhandensein tumorbedingter Veneninfiltrationen oder Metastasen, die Resektabilität, der erreichbare R-Status, die Rolle der primären chirurgischen Therapie sowie die Überlebensprognose. Dabei steht V für Vene, A für Arterie und T für Tumor. Das rechte Bild zeigt ein axiales Schnittbild einer Kontrastmittelverstärkten CT auf Leberhöhe mit sichtbaren Lebermetastasen. Die Bilder 1, 2 und 3 (links nach rechts) veranschaulichen die Tumorausdehnung und die Infiltration umliegender Gefäße (O. Belyaev, 2019)

2.2.2 Ätiologie

Das PDAC kann in drei ätiologische Gruppen unterteilt werden: sporadisch (90 %), familiär (7 %) und hereditär (3 %). Die wichtigsten Risikofaktoren, einschließlich genetischer Syndrome und Lebensstilfaktoren, sind in Tabelle 1 zusammengefasst (O. Belyaev, 2019). Besonders seltene hereditäre Erkrankungen mit Keimbahnmutationen, wie beispielsweise Mutationen in den Genen BRCA1-, BRCA2- oder PALB2, sowie die hereditäre chronische Pankreatitis, stellen die häufigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines PDAC dar (Maisonnette, 2019). Ist ein direkter Angehöriger an einem PDAC erkrankt, steigt das Risiko um das 4,5-fache an. Sind drei oder mehr direkte Angehörige betroffen sogar bis auf das 32-fache (Chang et al., 2017).

Neben den genetischen und familiären Risikofaktoren ist Nikotinabusus der wichtigste modifizierbare Risikofaktor. Rauchen erhöht nicht nur das Erkrankungsrisiko, sondern senkt auch das durchschnittliche Erkrankungsalter. Übermäßiger Alkoholkonsum beeinflusst die Entwicklung eines PDAC auf zwei Ebenen: Zum einen wirkt Alkohol zytotoxisch und erhöht direkt das Erkrankungsrisiko, zum anderen ist er der häufigste Auslöser einer chronischen Pankreatitis. Diese wiederum kann durch rezidivierende entzündliche Episoden über Jahre hinweg die Entstehung eines PDAC fördern (Onkologie, 2021, O. Belyaev, 2019).

2.2.3 Risikofaktoren und assoziierte Erkrankungen bei der Entstehung eines PDAC

Die Entwicklung eines PDAC wird durch eine Vielzahl von Erkrankungen und Risikofaktoren beeinflusst, die in der Allgemeinbevölkerung unterschiedlich häufig auftreten. Zu den etablierten Risikofaktoren zählen Nikotinkonsum, exzessiver Alkoholkonsum und Adipositas. Darüber hinaus tragen bestimmte Erkrankungen wie Diabetes mellitus und chronische Pankreatitis sowie berufliche Expositionen gegenüber spezifischen Chemikalien wie Pestiziden, Fungiziden und Herbiziden zur Risikoerhöhung bei (Langer, 2024). Eine detaillierte Auflistung der Risikoklassen und assoziierten Faktoren sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Eine medikamentöse Prophylaxe zur Prävention des Pankreaskarzinoms steht derzeit nicht zur Verfügung. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass eine gesunde Lebensweise, einschließlich regelmäßiger körperlicher Aktivität sowie einer ausgewogenen und nährstoffreichen Ernährung, potenziell protektive Effekte haben können. Allerdings existieren bislang keine spezifischen Ernährungsempfehlungen, die das Risiko für die Entstehung eines PDAC gezielt reduzieren können (Grosso et al., 2017, Morze et al., 2021). Zu den berufsbedingten Risikofaktoren zählen der Kontakt mit Herbiziden, Fungiziden und Pestiziden. Darüber hinaus gelten Chrom und Chromverbindungen, chlorierte Kohlenwasserstoffe, elektromagnetische Felder sowie Kraftstoffdämpfe als Substanzen, die das Pankreaskarzinomrisiko erhöhen können (Langer, 2024). Adipositas, insbesondere die viszerale Adipositas, ist eng mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms assoziiert. Studien haben gezeigt, dass eine klare Verbindung zwischen einem erhöhten viszeralen Fettanteil und einem gesteigerten Erkrankungsrisiko vorliegt. Mehrere Metaanalysen und systematische Reviews bestätigen, dass sowohl Typ-1- als auch Typ-2-Diabetes mellitus mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms assoziiert sind (Langer, 2024). Besonders hoch ist das Risiko in den ersten zwei Jahren nach der Diagnosestellung eines Diabetes. Es nimmt jedoch mit der Dauer der Erkrankung ab und ist nach mehr als zehn Jahren nicht mehr nachweisbar. Ein weiterer Risikofaktor ist die gleichzeitige Präsenz eines erhöhten Body-Mass-Indexes (BMI) bei Patient*innen mit Diabetes mellitus. Zusätzlich zu Diabetes mellitus und Adipositas sind auch hepato-biliäre Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Infektionskrankheiten und ein schlechter Zahnstatus mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms verbunden (Langer, 2024).

Risikoklasse	Syndrome und Lebensweise
Hereditäre Syndrome mit sehr hohem Risiko	- Hereditäre chronische Pankreatitis mit Keimbahnmutation in PRSS1, SPINK1 - Hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinome mit Mutationen in BRCA1-, BRCA2- oder PALB2 – Genen - Peutz – Jeghers – Syndrom mit Mutationen in STK11 – Gen - Familiäres Pankreaskarzinom mit 2 oder mehr Verwandten I. Grades mit PDAC - FAMMM – Syndrom mit Mutationen in CDKN2a - Gen
Genetische Alterationen mit hohem Risiko	- Familiäre adenomatöse Polyposis - Ataxie – Teleangiektasie – Syndrom - Falconi – Anämie - Von – Hippel – Lindau – Syndrom - Li – Fraumeni - Syndrom
Externe Faktoren mit hohem Risiko	- Nikotinkonsum - Alkoholkonsum - Adipositas - Diabetes mellitus Typ 2 - Chronische Pankreatitis
BRCA1/2 = Tumorsuppressorgene Breast Cancer 1/2; FAMMM= familiäres atypisches multiples Muttermal- und Melanom-Syndrom	

Tabelle 2: Übersicht über hereditäre Syndrome, genetische Alterationen und externe Risikofaktoren, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines PDAC assoziiert sind (O. Belyaev, 2019).

2.2.4 Das Tumorstroma des Pankreaskarzinoms

Der überwiegende Anteil der Pankreaskarzinome entsteht aus dem Epithel der kleinen und großen Gänge des exokrinen Pankreas (Lüllmann-Rauch R, 2019). Histopathologisch ist das PDAC durch atypische, gangartige Drüsenstrukturen gekennzeichnet, die durch eine ausgeprägte Hypovaskularisation, eine fibrotische Umgebung sowie Schleimproduktion charakterisiert sind (O. Belyaev, 2019). Zu den gesicherten Vorläuferläsionen des PDAC zählen die pankreatische intraepitheliale Neoplasie (PanIN), die intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN) sowie die muzinöse zystische Neoplasie (MCN) (O. Belyaev, 2019). Ein typisches Merkmal des PDAC ist das desmoplastische Tumorstroma (Leppanen et al., 2019).

Das Tumorstroma des PDAC besteht aus einer Vielzahl zellulärer und nichtzellulärer Komponenten. Zu den zellulären Anteilen gehören Fibroblasten, vaskuläre Zellen sowie Immunzellen, während die nichtzellulären Bestandteile hauptsächlich aus der extrazellulären Matrix (ECM) bestehen. Das Stroma entwickelt sich typischerweise um maligne Zellstrukturen, die eine Größe von 1–2 mm überschreiten. Studien deuten darauf hin, dass im Tumorstroma ein komplexer Austausch zwischen neoplastischen und nicht-neoplastischen Zellen stattfindet, der eine zentrale Rolle bei der Tumorentwicklung und -progression spielt. Dies umfasst die Hochregulation onkogener und pro-onkogener Faktoren sowie die Optimierung des Tumorstoffwechsels, wodurch Wachstumsfaktoren wie Transforming Growth Factor Beta (TGF- β), angiogene Faktoren wie der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF), Interleukin 6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor Alpha (TNF- α) moduliert werden. Diese Tumormikroumgebung beeinflusst zahlreiche grundlegende Prozesse, darunter Tumorprogression, Invasion, Metastasierung, Immunüberwachung und Arzneimittelresistenz (Dendl et al., 2021)

Eine wichtige Rolle im Tumorstroma des PDAC spielen die tumorassoziierten Fibroblasten (CAF, cancer-associated fibroblasts), die das Fibroblasten-Aktivierungsprotein (FAP) exprimieren (Saúde-Conde et al., 2024).

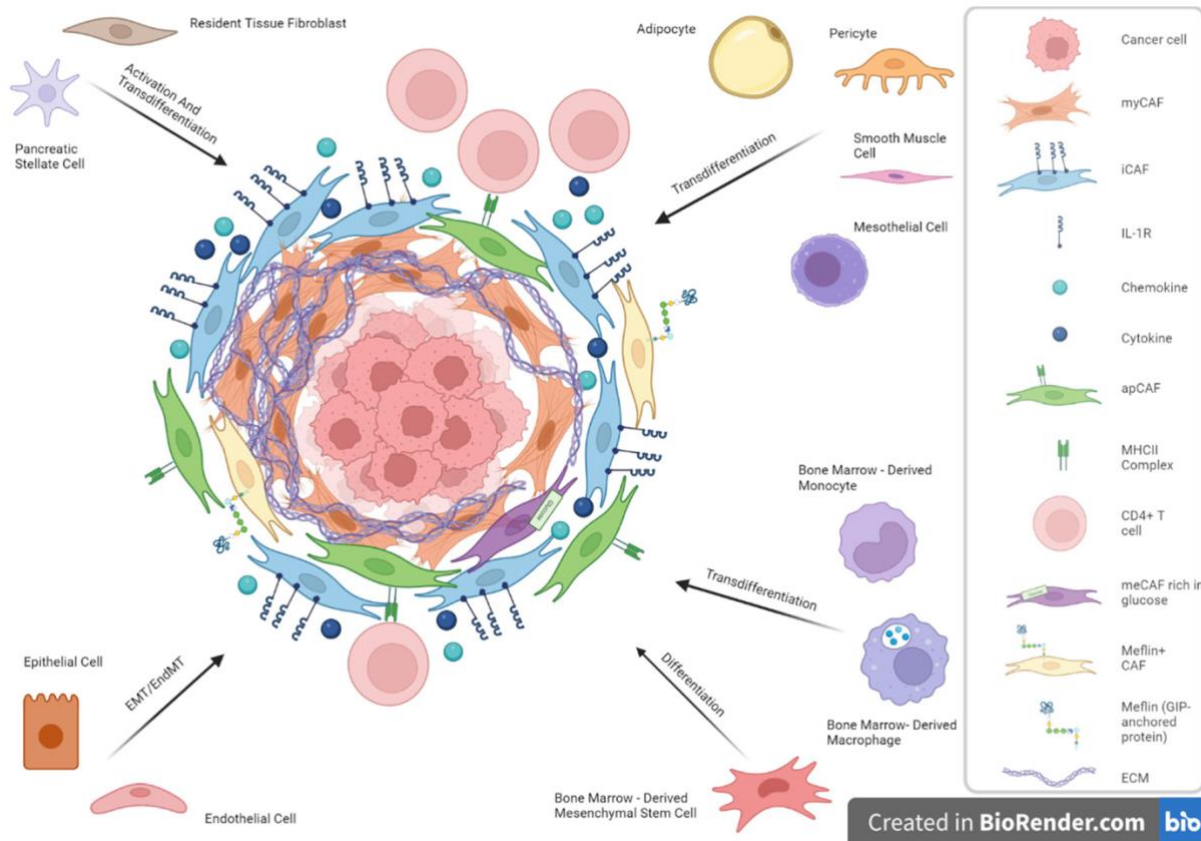


Abbildung 2: CAFs und die zelluläre Ursprungsheterogenität beim PDAC

Die Abbildung zeigt eine schematische Übersicht der zellulären Ursprünge und Heterogenität der CAFs im PDAC. Unterschiedliche stromale und parenchymale Zelltypen, darunter pankreatische Sternzellen, residente Fibroblasten, mesenchymale Stammzellen sowie Endothel- und Epithelzellen, können durch Aktivierung und Transdifferenzierung zu verschiedenen CAF-Subtypen differenzieren (Saúde-Conde et al., 2024).

2.2.5 Screening von Hochrisikogruppen für das PDAC

Die Inzidenz des Pankreaskarzinoms bei Patient*innen über 50 Jahren beträgt 37 Fälle pro 100.000 Personen (Sharma et al., 2018). Zu den etablierten Methoden des Screenings gehören eine bildgebende Diagnostik durch eine MRT/MRCP und/oder ein endoskopischer Ultraschall und die Bestimmung des Tumormarkers CA 19-9, eine molekularbiologische Biomarkeranalyse. Im Rahmen der Surveillance sollte.(Langer, 2024). Aktuell existieren jedoch keine evidenzbasierten Empfehlungen, die ein bevölkerungsweites Screening rechtfertigen. Die US Preventive Services Task Force und das International Cancer of the Pancreas Screening Consortium betonen, dass das mittlere Lebenszeitrisko für die Allgemeinbevölkerung zu gering ist, um ein flächendeckendes Screening als sinnvoll zu erachten (Goggins et al., 2020, Siegel et al., 2023, Force et al., 2019).

Ein gezieltes Screening könnte jedoch für bestimmte Hochrisikogruppen sinnvoll sein. Dazu gehören Personen, die die Kriterien für ein familiäres Pankreaskarzinom erfüllen, Träger von prädisponierenden Genen wie APC, ATM und anderen, sowie Personen mit dem Peutz-Jeghers-Syndrom oder einer wahrscheinlichen pathogenen Keimbahnmutation im STK11- oder CDKN2A-Gen. Auch Patient*innen mit einer hereditären chronischen Pankreatitis gehören zu diesen Hochrisikogruppen (Langer, 2024). Die bevorzugten Methoden zur Erstuntersuchung dieser Hochrisikogruppen umfassen die Magnetresonanztomographie (MRT), kombiniert mit einer Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) und/oder einen endoskopischen Ultraschall. Die MRT bietet aufgrund ihrer hohen Sensitivität bei der Detektion kleiner Läsionen wie Zysten und dem Fehlen von Strahlenbelastung wichtige Vorteile (Goggins et al., 2020). Trotz dieser Fortschritte bleibt die Aussagekraft bildgebender Verfahren hinsichtlich der Früherkennung von benignen und malignen Pankreaskarzinomen limitiert (Canto et al., 2004, Canto et al., 2006, Brentnall, 2005, Kimmey et al., 2002). Weitere Forschung ist erforderlich, um die diagnostische Genauigkeit und den Nutzen solcher Verfahren speziell für diese Risikogruppen zu verbessern.

2.2.6 Diagnose von Pankreaskarzinomen und anderen Pankreopathologien

Die meisten Pathologien des Pankreas weisen keine spezifischen Symptome auf, die eindeutig auf ihre Existenz hinweisen könnten. Die diagnostischen Methoden und deren Anwendung werden ausführlich in der aktuellen S3-Leitlinie exokrines Pankreaskarzinom von 2024 beschrieben (Langer, 2024). Im Falle eines Verdachts auf einen Tumor können verschiedene bildgebende Verfahren in der Primärdiagnostik eingesetzt werden. Geeignet sind hierbei unter anderem die Sonographie, Endosonographie, Multidetektor-Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) inklusive MRCP (Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie) und ERCP (Endoskopisch Retrograde Cholangio-Pankreatikographie (Langer, 2024). Wie Reiser et al. hervorheben, führt die kombinierte Nutzung von Sonographie, CT und ERCP zu einer diagnostischen Genauigkeit von 85–90 % und gilt daher als besonders effektiv (Reiser et al., 2017). Wenn eine Raumforderung im Pankreas entdeckt wird, kann eine anschließende Laboruntersuchung sinnvoll sein, bei der der Tumormarker CA 19-9 bestimmt wird. Ein hoher CA 19-9-Wert deutet auf ein pathologisches Geschehen hin (Langer, 2024). Ein weiterer Tumormarker, der eine Rolle in der Diagnostik spielt, ist CA 50. Dieser Marker ermöglicht keine Frühdiagnose, aber er kann nach chirurgischen Eingriffen zur Überwachung auf Rezidive eingesetzt werden (Reiser et al., 2017). Eine Gewebediagnostik mittels endosonographisch gesteuerter Biopsie wird in der Regel bei Raumforderungen durchgeführt, bei denen keine primär chirurgische Resektion geplant ist, um eine histologische Sicherung der Diagnose zu ermöglichen. Bei Patient*innen, die palliativ eingestuft werden, ist eine biotische Diagnosesicherung zwingend notwendig, unabhängig von der klinischen Charakterisierung des Pankreaskarzinoms (David et al., 1998). Die Klassifikation des PDAC erfolgt gemäß der TNM-Klassifikation und der Stadieneinteilung der UICC (siehe Tabelle 4). Obwohl der endoskopische Ultraschall eine höhere Sensitivität aufweist, bietet er keine ausreichende Dokumentation für die Operationsplanung (Krishna et al., 2017, James et al., 2017). Optimalerweise liegen prätherapeutisch ausreichend detaillierte MRT- und Multidetektor-CT-Bilder vor, um zusätzliche Untersuchungen zu vermeiden (Bipat et al., 2005). Bei einem lokal operablen Befund kann eine MRT erfolgen, oder alternativ ein PET/CT, das Spezifitätsraten von bis zu 76 % und Sensitivitätsraten von bis zu 93 % bietet. Die NICE-Guidelines des britischen Gesundheitssystems empfehlen den Einsatz eines ^{18}F -FDG-PET/CT im Rahmen des präoperativen Stagings, da dieses Verfahren die Lebensqualität der Patient*innen verbessern und zu einer Erhöhung der qualitätskorrigierten Lebensjahre (QALY) beitragen kann (Langer, 2024). Die Studie von James Toft et al. verdeutlicht jedoch, dass die PET/CT-Untersuchung mit ^{18}F -FDG im Hinblick auf diagnostische Genauigkeit und Spezifität vergleichsweise niedrig abschneidet und in Bezug auf die Sensitivität nur leicht über dem transabdominalen Ultraschall liegt (Toft, 2017). Die spezifischen Daten zur Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität der PET/CT, CT, MRT, EUS und US sind in Tabelle 3 dargestellt.

	Genauigkeit (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
PET/CT	84	89	70
CT	89	90	87
MRT	90	93	89
EUS	89	91	86
US	91	88	94

Tabelle 3: Vergleich der Bildgebenden Verfahren in der Diagnose des PDAC.

In dieser Tabelle werden die Unterschiede zwischen verschiedenen bildgebenden Verfahren in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms hinsichtlich Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität dargestellt. Die Daten verdeutlichen die diagnostische Leistung jedes Verfahrens und unterstützen die Auswahl des am besten geeigneten Verfahrens je nach klinischem Fall. PET/CT: Positronenemissionstomographie kombiniert mit CT; CT: Computertomographie; MRT: Magnetresonanztomographie; EUS: Endosonographie; US: transabdominellen Ultraschalls (Toft, 2017).

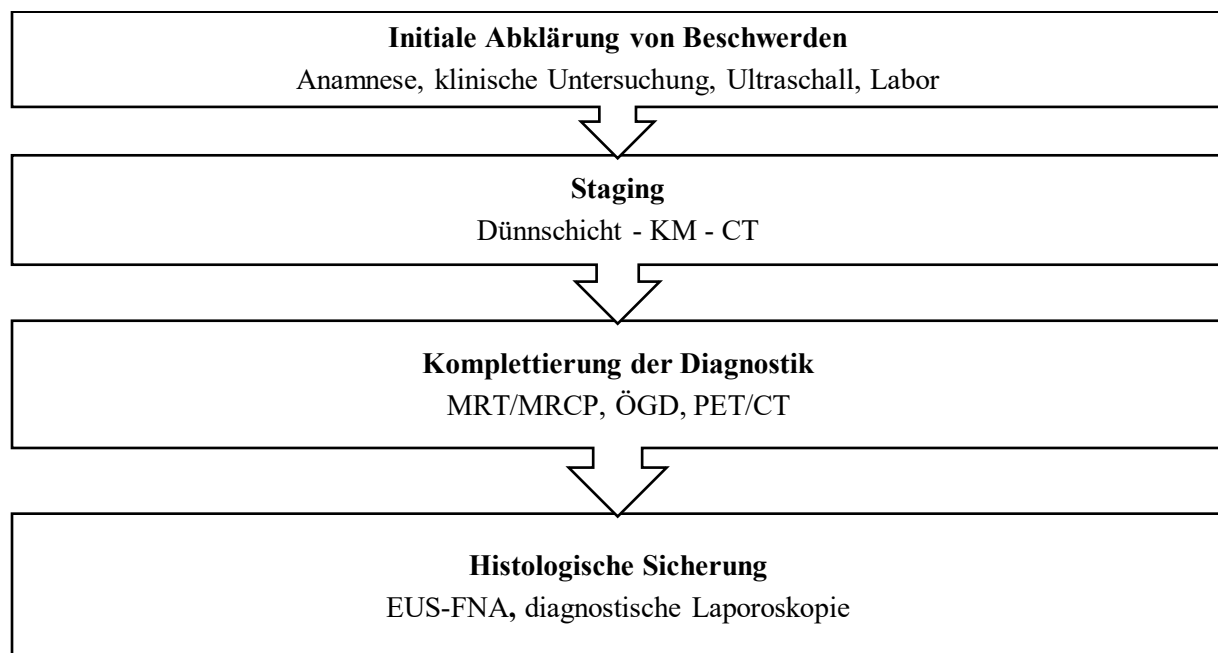


Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus bei einem PDAC.

Schematische Darstellung des diagnostischen Prozesses für ein PDAC, inklusive Einsatz von EUS-FNA (endoskopische Ultrasound-gestützte Feinnadelaspiration), Kontrastmittel-CT (KM-CT), MRCP (Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikografie), ÖGD (Ösophagogastrroduodenoskopie) und PET-CT (Positronen-Emissions-Tomographie-CT). Nachgebildet (O. Belyaev, 2019).

TNM -Klassifikation	Kennzeichen
Primärtumor	
Tis	Carcinoma in situ (inklusive PanIN III)
T1 (a,b,c)	Maximaler Tumordurchmesser ≤ 2 cm ($< 0,5$ cm, $0,5 - 1$ cm, $1-2$ cm)
T2	Maximaler Tumordurchmesser > 2 cm und ≤ 4 cm
T3	Maximaler Tumordurchmesser > 4 cm
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder AMS mit Inoperabilität
Lymphknoten	
N0	Keine befallenen lokoregionären Lymphknoten
N1	1 – 3 befallene lokoregionäre Lymphknoten
N2	≥ 4 befallene lokoregionäre Lymphknoten
Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen (HEP, PUL, PER usw.)

Tabelle 4: Aktuelle TNM-Klassifikation des PDAC (Wittekind C, 2017).

Stadieneinteilung	
UICC IA	T1 N0 M0
UICC IB	T2 N0 M0
UICC IIA	T3 N0 M0
UICC IIB	T1 – 3 N1 M0
UICC III	T1 – 4 N2 M0
UICC IV	T1-4 N1-2 M1

Tabelle 5: UICC-Stadieneinteilung des PDAC. (Wittekind C, 2017).

Die Tabellen zeigen die Klassifikation des PDAC gemäß der TNM-Kriterien (2017) und die Stadieneinteilung nach der UICC (Union internationale contre le cancer). Abkürzungen: AMS = Arteria mesenterica superior; HEP = hepatisch; PER = peritoneal; PUL = pulmonal (O. Belyaev, 2019, Wittekind C, 2017).

2.2.7 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie stellt das einzige potenziell kurative Behandlungsverfahren bei einem Pankreaskarzinom dar. Allerdings zeigt sich die Operation im Vergleich zur Radiochemotherapie als unterlegen (Doi et al., 2008). In Einzelfällen kann es ratsam sein, vor der Operation eine präoperative Gallenableitung oder eine diagnostische Laparoskopie durchzuführen, insbesondere bei großen Tumoren, akuten Aszites oder erhöhten Tumormarkern (CA 19-9 > 500 U/ml) (Langer, 2024). Zudem sollten im Vorfeld des Eingriffs nachgewiesene Lymphknotenmetastasen im PET/CT und/oder ein präoperativer CA 19-9-Wert berücksichtigt werden, da sie Einfluss auf die Einstufung der Resektabilität haben (Khorana et al., 2016). Ziel einer chirurgischen Resektion ist eine R0-Resektion im gesunden Gewebe, da diese die besten postoperativen Überlebenschancen bietet (Wagner et al., 2004). Eine kontrastmittelverstärkte CT sollte vor der Operation zur Abschätzung der anatomischen Gegebenheiten und lokoregionären Gefäßbeteiligung durchgeführt werden, um die Resektabilität adäquat zu bewerten. Bei einer R0-Resektion stellen Tumordinfiltrationen in Nachbarorganen keine Kontraindikation dar. Primäre Resektionen sollten jedoch vermieden werden, wenn der Truncus coeliacus und/oder die Arteria mesenterica superior mehr als 180° zirkumferentiell infiltriert sind, wenn die Aorta oder die A. hepatica communis betroffen sind, oder wenn die V. mesenterica superior und ihre Zuflüsse involviert sind. Fernmetastasen stellen ebenfalls eine Kontraindikation für die primäre Resektion dar (Langer, 2024). Eine genaue Übersicht über die Resektabilitätsstadien ist in Tabelle 4 dargestellt. Das Resektionsausmaß bei Pankreaskopfkarzinomen umfasst in der Regel die partielle Duodenopankreatektomie (Whipple-Operation) mit oder ohne Pyloruserhalt (pp-Whipple-Operation). Beide chirurgischen Techniken sind hinsichtlich der onkologischen Langzeitergebnisse, Letalität und postoperativen Komplikationen gleichwertig (Diener et al., 2007). Eine totale Pankreatektomie ist nur erforderlich, wenn das Karzinom weiter nach links ausgedehnt ist. Bei Karzinomen im Pankreasschwanz ist die Pankreaslinksresektion das bevorzugte chirurgische Verfahren. Bei Pankreaskorpuskarzinomen wird laut Leitlinie eine subtotale Pankreaslinksresektion oder gegebenenfalls eine totale Duodenopankreatektomie vorgesehen. Es wird empfohlen, bei allen Arten der Pankreaskarzinom-Resektion eine standardisierte Lymphadenektomie durchzuführen, wobei mindestens zwölf regionäre Lymphknoten entfernt werden sollten (Langer, 2024).

Resektabilität Status	VMS/PV-Kontakt	AMS/TC/AHC-Kontakt	Aorta Kontakt	Fernmetastasen
R	kein Tumorkontakt oder Kontakt < 180° mit unilateraler Einengung	kein Tumorkontakt	kein Tumorkontakt	keine
BR-PV	Tumorkontakt ≥ 180° oder bilaterale Einengung bis oberhalb des Duodenalunterrandes	kein Tumorkontakt	kein Tumorkontakt	keine
BR-A	kein Tumorkontakt	AMS/TC-Kontakt < 180° ohne Gefäßdeformität AHC-Kontakt wenn AHP/TC frei	kein Tumorkontakt	keine
LA	bilaterale Einengung bis unterhalb des Duodenalunterrandes	AMS/TC-Kontakt ≥ 180° AHC-Kontakt mit AHP/TC-Beteiligung	Kontakt oder Infiltration	keine
M	egal	egal	egal	vorhanden

Tabelle 6: Konsensus-Klassifikation der International Association of Pancreatology zur CT-basierten anatomischen Resektabilität bei Pankreaskarzinomen.

Darstellung des Resektabilitätsstatus, des VMS/PV-Kontaktes, AMS/TC/AHC-Kontaktes, Aortenkontakte und der Fernmetastasierung einschließlich extraregionärer Lymphknoten paraaortal und extraabdominal. Die Klassifizierung unterscheidet zwischen resektablem Tumor (R), lokalavanciert (LA), borderline resektabel-arteriell (BR-A) und borderline resektabel-Portalvene (BR-PV). Der Resektabilitätsstatus berücksichtigt den Kontakt mit der V. mesenterica superior (VMS), der Portalvene (PV), der Arteria mesenterica superior (AMS), dem Truncus coeliacus (TC), der Aorta (AHC) sowie die Beteiligung der Arteria hepatica propria (AHP). Metastasen (M) können vorliegen oder fehlen (O. Belyaev, 2019).

Da das Langzeitüberleben nach alleiniger chirurgischer Therapie dennoch unter 20 % liegt (Wagner et al., 2004), wird empfohlen, nach einer R0-Resektion im UICC-Stadium I–III eine adjuvante Chemotherapie durchzuführen (Langer, 2024). Als eingesetzte Chemotherapeutika kommen hierbei insbesondere Gemcitabin sowie FOLFIRINOX zum Einsatz (Conroy et al., 2018). Die adjuvante Behandlung sollte über einen Zeitraum von sechs Monaten erfolgen. Eine darüber hinausgehende neoadjuvante Chemotherapie, kombinierte Strahlentherapie oder alleinige Strahlentherapie sollte bei einem als resektabel eingeschätzten Pankreaskarzinom ausschließlich im Rahmen klinischer Studien angeboten werden (Langer, 2024).

2.3 Differentialdiagnosen des PDAC

2.3.1 Entzündliche Veränderungen

2.3.1.1 *Akute und nekrotisierende Pankreatitis*

Die akute Pankreatitis zählt zu den häufigsten benignen Aufnahmediagnosen in der Gastroenterologie. In den letzten Jahren wurde eine steigende Inzidenz beobachtet; in Deutschland wird die Erkrankung mit 13 bis 43 Fällen pro 100.000 Einwohner angegeben. Charakteristisch ist eine primär sterile Entzündung des Pankreas, die in etwa 80 % der Fälle einen milden Verlauf nimmt. Schwer verlaufende Formen gehen hingegen mit erheblicher Morbidität und einer Letalität von bis zu 50 % einher (Beyer et al., 2022). Zu den wesentlichen Risikofaktoren zählen Gallensteine und chronischer Alkoholmissbrauch. Daneben können auch Hypertriglyzeridämie sowie invasive Verfahren wie die ERCP das Auftreten einer akuten Pankreatitis begünstigen (Beyer et al., 2022). Zu den selteneren Ätiologien gehören Hyperkalzämie, Hyperlipidämie, Medikamente, hereditäre Faktoren, Trauma oder Viren (Lutz, 2007). Klinisch äußert sich die Erkrankung typischerweise durch akute, meist stark ausgeprägte epigastrische Schmerzen, die häufig mit Übelkeit und Erbrechen einhergehen. Die Diagnose kann in der Regel klinisch gestellt werden, wenn mindestens zwei der drei klassischen Kriterien erfüllt sind: charakteristische Schmerzen im Oberbauch, eine Erhöhung der Serum-Lipase auf das Dreifache des Normwertes oder typische Veränderungen in der Bildgebung (Beyer et al., 2022). Dabei dient die Bildgebung nicht nur der Diagnosesicherung, sondern auch der Beurteilung von Komplikationen. Häufig wird zunächst ein transabdomineller Ultraschall durchgeführt, während die CT insbesondere bei unklarer oder schwerer Symptomatik sowie bei stark erhöhter Lipase von zentraler Bedeutung ist (Beyer et al., 2022). Eine MRT wird nur in Ausnahmefällen als diagnostisches Mittel hinzugezogen (Scheffel et al., 2012). Pathophysiologisch beruht die akute Pankreatitis auf einer primären Nekrose des Pankreas, der eine sekundäre entzündliche Reaktion folgt, ausgelöst durch eine fokale Autodigestion (G. Klöppel, 2020). Histologisch lassen sich initial Fettnekrosen erkennen, seltener Gangnekrosen oder Nekrosen der Azinuszellen. Makroskopisch zeigt sich die milde Form durch kleine, punktförmige Nekrosen auf der Pankreasoberfläche („Kalkspritzernekrosen“), während die akut nekrotisierende Variante großflächige, konfluierende Fettnekrosen mit Blutungseinlagerungen aufweist. Auf mikroskopischer Ebene ist typischerweise eine Liquifikationsnekrose zu beobachten (G. Klöppel, 2020). Typische Ausbreitungswege der akuten Pankreatitis sind parakolisch zur linken, seltener zur rechten Niere, mesenterial und mesokolisch (Lutz, 2007). Die Abgrenzung zwischen akuter Pankreatitis und einem PDAC stellt in der klinischen Praxis eine besondere Herausforderung dar. Vor allem die fokale Form der Pankreatitis kann in der Bildgebung einem PDAC stark ähneln. Begleitende Veränderungen wie peripankreatisches Ödem, Flüssigkeitsansammlungen oder Nekrosezonen deuten in der Regel auf eine entzündliche Ursache hin, während sie beim PDAC typischerweise fehlen. Auch der zeitliche Verlauf kann entscheidende Hinweise liefern: Entzündliche Veränderungen bilden sich meist

innerhalb weniger Wochen zurück, während ein PDAC persistiert oder progredient wächst. Differenzialdiagnostisch kann zudem die Beurteilung der Pankreas- und Gallengänge herangezogen werden. Ein abruptes „Cut-off“ des Ductus pancreaticus oder des Ductus choledochus, das sogenannte „Double-duct sign“, weist eher auf ein PDAC hin, während bei einer Pankreatitis meist nur irreguläre, nicht abrupt endende Gangerweiterungen zu beobachten sind. Trotz dieser Hinweise bleibt die Abgrenzung im Einzelfall schwierig, sodass Fehldiagnosen nicht ausgeschlossen werden können (Elsherif et al., 2020).

2.3.1.2 Chronische Pankreatitis

Die chronische Pankreatitis ist eine fortschreitende entzündliche Erkrankung des Pankreas, die durch rezidivierende Entzündungsschübe gekennzeichnet ist und zu fibrotischen Umbauprozessen des Bindegewebes führt (Beyer et al., 2022). Im weiteren Verlauf resultiert daraus ein irreversibler Verlust der exokrinen und, meist erst im Spätstadium, auch der endokrinen Pankreasfunktion (Beyer et al., 2022, Scheffel et al., 2012, Lutz, 2007). Die weltweite Inzidenz liegt bei etwa 10 Fällen pro 100.000 Einwohner (Beyer et al., 2022). Die Pathogenese ist nicht abschließend geklärt. Als wichtigste gesicherte Ursache gilt ein chronischer Alkoholkonsum, daneben spielen auch Nikotinabusus, Autoimmunerkrankungen, genetische Faktoren, Malignome und ein primärer Hyperparathyreoidismus eine Rolle (Lutz, 2007, Beyer et al., 2022). Eine genetische Disposition kann die Krankheitsentstehung zusätzlich begünstigen (Beyer et al., 2022). Morphologisch zeigen sich im Verlauf erweiterte Gangsysteme, Nekrosen, ein fortschreitender Verlust des Drüsengewebes sowie parenchymale Vernarbungen. Insbesondere die alkoholinduzierte Form ist häufig durch Verkalkungen und Steinbildungen gekennzeichnet, zudem treten bei vielen Patient*innen kleine Pseudo- oder Retentionszysten. Zu den möglichen Komplikationen zählen obstruktive Veränderungen des Ductus choledochus oder des Duodenum sowie vaskuläre Komplikationen wie eine Thrombose der Milzvene oder der Pfortader (Lutz, 2007). Für die Diagnostik stehen vor allem die EUS, die CT und die MRT zur Verfügung, die eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen. Die Endosonographie hat dabei den Vorteil, auch frühe Krankheitsstadien erfassen zu können. Bei unklaren Befunden sind CT und MRT hilfreich, zudem eignet sich die Cambridge-Klassifikation für die Einteilung der Erkrankung (Beyer et al., 2022). Therapeutisch steht die Schmerzbehandlung im Vordergrund, wobei nicht selten Opiate erforderlich werden (Beyer et al., 2022). Im Krankheitsverlauf können Komplikationen wie symptomatische Pseudozysten, vaskuläre Probleme oder Veränderungen der Pankreas- und Gallengänge auftreten. Von besonderer Bedeutung ist zudem das erhöhte Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms, welches in epidemiologischen Studien als bis zu 16-fach gesteigert beschrieben wird (Beyer et al., 2022, Elsherif et al., 2020). Die Abgrenzung zur malignen Raumforderung, insbesondere zum Pankreaskarzinom, stellt eine große diagnostische Herausforderung

dar. Dies gilt vor allem für die massenbildende Form der chronischen Pankreatitis (mass-forming chronic pancreatitis, MFCP), die sich klinisch und bildgebend kaum vom Pankreaskarzinom unterscheiden lässt. Beide können sich als hypovaskuläre, hypoattenuierende Raumforderung darstellen und klinische Symptome wie Schmerzen, Gewichtsverlust oder Ikterus hervorrufen (Elsherif et al., 2020). Hinweise auf eine benigne Genese sind Verkalkungen, intrapankreatische Pseudozysten oder das sogenannte „duct-penetrating sign“, bei dem der Pankreasgang durch die entzündliche Masse hindurch verläuft. Ein abruptes Abreißen des Pankreas- oder Gallenganges mit konsekutiver Dilatation („double-duct sign“) spricht hingegen eher für ein Karzinom (Elsherif et al., 2020). Ergänzende Verfahren wie Perfusions-CT, MRT oder PET-CT können weitere Informationen liefern, auch wenn entzündliche Veränderungen gelegentlich zu falsch-positiven Befunden führen. In vielen Fällen bleibt daher eine histologische Sicherung mittels endosonographisch gesteuerter Feinnadelaspiration notwendig, wobei fibrotische Veränderungen die Diagnostik erschweren können (Elsherif et al., 2020).

Zusammenfassend handelt es sich bei der chronischen Pankreatitis um eine kontinuierlich oder in Schüben fortschreitende Erkrankung, die zu einer irreversiblen Schädigung der Pankreasfunktion führt. Die Abgrenzung zu malignen Veränderungen, insbesondere zum Pankreaskarzinom, bleibt trotz moderner Bildgebung schwierig, sodass häufig eine histologische Abklärung erforderlich ist, um eine definitive Diagnose zu sichern und unnötige operative Eingriffe zu vermeiden.

2.3.1.3 Autoimmunpankreatitis (Typ I und II)

Die Autoimmunpankreatitis (AIP) stellt eine eigenständige Form der chronischen Pankreatitis dar, die sich durch charakteristische bildmorphologische Veränderungen des Pankreas sowie typische histologische Befunde auszeichnet. Sie kann mit extrapankreatischen Manifestationen im Rahmen einer IgG4-assoziierten Erkrankung oder anderen Autoimmunerkrankungen einhergehen. Ein zentrales klinisches Merkmal ist das fast ausnahmslos gute Ansprechen auf eine Steroidtherapie, wodurch sich Symptome und bildgebende Befunde in der Regel vollständig zurückbilden (Beyer et al., 2022). Nach den internationalen Konsensus-Kriterien (International Consensus Diagnostic Criteria, ICDC) gilt die AIP als distinkte Form der Pankreatitis. Klinisch tritt sie häufig in Form eines obstruktiven Ikterus auf, mit oder ohne das Vorliegen einer Pankreasraumforderung (Beyer et al., 2022). Histopathologisch finden sich typischerweise lymphoplasmazelluläre Infiltrate und eine teils ausgeprägte Fibrosierung (Beyer et al., 2022, Scheffel et al., 2012). Die AIP wird in zwei Subtypen unterteilt: Typ 1 entspricht der *lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis* (LPSP) und wird als Manifestation einer systemischen IgG4-assoziierten Erkrankung verstanden. Typ 2 hingegen, die *idiopathic duct-centric pancreatitis* (IDCP), ist seltener, immunhistologisch unterschiedlich charakterisiert und zeigt keine Assoziation mit IgG4 (Beyer et al., 2022). Die Diagnosestellung erfolgt gemäß ICDC anhand von fünf

Hauptkriterien: Bildgebung, Serologie, Histologie, Nachweis einer weiteren Organbeteiligung sowie das klinische Ansprechen auf Steroide (Beyer et al., 2022). In der Bildgebung zeigen sich typischerweise eine fokale oder diffuse Vergrößerung des Pankreas mit homogener Signalintensität im MRT und ohne Zeichen einer peripankreatischen Exsudation (Scheffel et al., 2012). Der Pankreasgang ist dabei häufig stark verengt oder nicht abgrenzbar (Scheffel et al., 2012, Lutz, 2007). Sonographisch imponieren echoarme Vergrößerungen des gesamten Pankreas oder lokalisierte echoarme Läsionen, die teilweise tumorverdächtig wirken können, insbesondere wenn ein dilatierter Ductus choledochus oder ein eingengter Pankreasgang vorliegt (Lutz, 2007). Während für die definitive Diagnosestellung von Typ 1 die Kombination aus typischer Klinik und Steroidansprechen ausreichend ist, ist beim Verdacht auf Typ 2 stets eine histologische Sicherung erforderlich. Therapeutisch steht die Gabe von Kortikosteroiden im Vordergrund, insbesondere bei symptomatischen Patient*innen (Beyer et al., 2022). Bei Typ 1 wird aufgrund der hohen Rezidivraten häufig eine niedrig dosierte Erhaltungstherapie empfohlen. Bei Therapieversagen oder Kontraindikationen können anti-CD20-Antikörper als Alternative eingesetzt werden. Eine chirurgische Intervention ist erforderlich, wenn ein Pankreas- oder Gallengangskarzinom nicht sicher ausgeschlossen werden kann oder operationspflichtige Komplikationen bestehen (Beyer et al., 2022). Langfristig wird eine strukturierte Nachsorge empfohlen, die sich an der Betreuung chronisch Pankreatitis-Betroffener orientiert. Pathogenetisch gilt die AIP als Ausdruck eines systemischen immunologischen Prozesses. Bei Typ 1 sollte daher stets nach extrapankreatischen Manifestationen einer IgG4-assoziierten Erkrankung gesucht werden. Histologisch kennzeichnend sind ein diffuses Befallmuster, lymphoplasmazelluläre Infiltrate in den Pankreasgängen, eine ausgeprägte Fibrose sowie eine obliterierende Venulitis (Scheffel et al., 2012). Epidemiologisch zeigt sich, dass die Erkrankung in Europa seltener vorkommt als in Japan (Lutz, 2007). Typische klinische Konstellationen bestehen aus obstruktivem Ikterus in Kombination mit immunologischen Phänomenen. Die bildmorphologischen Kriterien umfassen segmentäre oder diffuse Pankreasvergrößerungen, die häufig tumorähnlich imponieren. Bemerkenswert bleibt jedoch, dass sich die klinischen Symptome, die histopathologischen Befunde sowie die morphologischen Veränderungen unter einer Steroidtherapie in der Regel vollständig zurückbilden (Beyer et al., 2022, Scheffel et al., 2012, Lutz, 2007).

Die Differenzierung der AIP von malignen Pankreastumoren, insbesondere dem PDAC, stellt eine wesentliche diagnostische Herausforderung dar. Insbesondere fokale Manifestationen der AIP im Bereich des Pankreaskopfes können klinisch und bildmorphologisch ein Pankreaskarzinom imitieren. In der CT präsentiert sich die AIP häufig als diffuse oder fokale Organvergrößerung mit einem hypodensen, kapselartigen „Halo“. Im MRT können T2-hyperintense Läsionen mit einer hypointensen Begrenzung und verzögertem Kontrastmittel-Enhancement nachweisbar sein. Ein entscheidendes Unterscheidungsmerkmal ist dabei das Fehlen eines abrupten Gangabbruchs des Ductus pancreaticus, wie er typischerweise bei PDAC beobachtet wird. Im MRCP zeigen sich bei AIP segmentale oder diffuse Stenosen des Pankreasgangs, die eine tumorähnliche Morphologie vortäuschen können.

Serologisch kann ein erhöhter IgG4-Spiegel auf eine AIP hinweisen, jedoch ist diese Abgrenzung nicht absolut, da auch ein Teil der PDAC-Patient*innen erhöhte IgG4-Werte aufweist. Vor diesem Hintergrund gilt die sichere Unterscheidung zwischen AIP und malignen Tumoren als komplex und erfordert eine integrative Bewertung von Bildgebung, Serologie, Histologie und dem Ansprechen auf eine Steroidtherapie (Elsherif et al., 2020).

2.3.2 Präkanzeröse Läsionen

2.3.2.1 Pankreatische intraepitheliale Neoplasien

Pankreatische intraepitheliale Neoplasien (PanIN) stellen die häufigsten präinvasiven Läsionen des Pankreas dar und gelten als zentrale Vorstufen des PDAC (Pian et al., 2024). Sie entwickeln sich in kleinen Pankreasgängen mit einem Durchmesser von weniger als 5 mm und sind mikroskopisch klein, wodurch sie weder bildgebend noch durch Biopsie zuverlässig nachweisbar sind. Klinisch verursachen PanINs keine spezifischen Symptome (Ott et al., 2007). Die histologische Klassifikation der PanIN wurde erstmals 2001 von Hruban et al. beschrieben und 2004 modifiziert (Hruban et al., 2001, Hruban et al., 2004). Sie erfolgt nach dem Grad der zellulären und architektonischen Dysplasie in PanIN-1A und -1B, PanIN-2 sowie PanIN-3 (Ott et al., 2007, Ottenhof et al., 2009). PanIN-1 umfasst flaches oder papillär-muzinöses Epithel mit minimaler Atypie, PanIN-2 zeigt stärker atypische Zellkerne, Pseudostratifikation und Verlust der Polarität, während PanIN-3 als hochgradige Dysplasie bzw. „carcinoma in situ“ mit komplexer Architektur, Kernhyperchromasie, Pleomorphie, Mitosen und gelegentlicher Nekrose charakterisiert ist, jedoch noch ohne Invasion (Ottenhof et al., 2009, Pian et al., 2024). Genetisch spiegeln PanINs die Entwicklung des PDAC wider. KRAS2-Mutationen treten sehr früh auf und sind bereits bei PanIN-1 nachweisbar, während p16/INK4A-Verluste ebenfalls früh auftreten (Ottenhof et al., 2009). Späte Ereignisse, wie Mutationen in TP53 und SMAD4/DPC4, treten überwiegend in PanIN-3 und in invasiven Karzinomen auf (Ottenhof et al., 2009, Pian et al., 2024). Telomerverkürzungen lassen sich bereits in niedriggradigen Läsionen nachweisen (Ottenhof et al., 2009). Die klinische Relevanz von PanIN liegt in ihrer Rolle als stille Vorstufe des PDAC. Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz: Ab der fünften Lebensdekade können PanIN in bis zu 96 % aller Patienten nachgewiesen werden. Studien zeigen, dass nach histologischer Sicherung einer PanIN innerhalb von 17 Monaten bis 10 Jahren ein invasives PDAC entstehen kann (Ott et al., 2007). Aufgrund ihrer mikroskopischen Größe und fehlender spezifischer Symptome stellt die Differenzierung zwischen PanIN und frühem PDAC eine diagnostische Herausforderung dar, weshalb molekulare und genetische Analysen als ergänzende Werkzeuge herangezogen werden (Pian et al., 2024).

2.3.2.2 *Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie*

Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN) stellen ebenfalls präinvasive Läsionen des Pankreas dar, sind jedoch makroskopisch sichtbar und unterscheiden sich damit von den mikroskopischen PanINs (Pian et al., 2024). Sie manifestieren sich als papilläres, muzinhaltiges Epithelwachstum in den Haupt- oder Seitenästen des Ductus pancreaticus, häufig im Kopfbereich des Pankreas (Ott et al., 2007, Pian et al., 2024). IPMNs produzieren zähen Schleim, der zu einer Dilatation der Pankreasgänge führt und klinisch Symptome einer chronischen Pankreatitis hervorrufen kann (Ott et al., 2007). Die Klassifikation der IPMN erfolgte erstmals 1996 durch die WHO (Klöppel et al., 1996) und wurde später modifiziert (Hruban et al., 2004). Die Einteilung erfolgt nach dem Grad der zytologischen und architektonischen Dysplasie, wobei ein Risikograd für die Entwicklung eines invasiven Karzinoms besteht (Ott et al., 2007). Zur Abgrenzung zwischen niedrig- und hochgradigen IPMN sowie invasivem PDAC werden verschiedene molekulare und immunhistochemische Marker untersucht (Pian et al., 2024). Therapeutisch ist das Vorgehen bei IPMN nicht einheitlich geregelt. Diskutiert werden regelmäßige sonographische Kontrollen, zytologische Untersuchungen und chirurgische Resektion. Letztere wird in der Regel empfohlen, da ein Rezidivrisiko von etwa 10 % besteht (Ott et al., 2007). Ähnlich wie PanIN können IPMNs die Entstehung eines invasiven PDAC fördern, unterscheiden sich jedoch durch ihre makroskopische Sichtbarkeit und durch die produzierte Muzinmenge, was sie in der Diagnostik und Behandlung von klassischen Pankreastumoren abgrenzt (Pian et al., 2024). Während PanINs die häufigsten Vorstufen des klassischen duktales Adenokarzinoms darstellen, gelten IPMNs als alternative, jedoch weniger häufige Vorläuferläsionen (Ottenhof et al., 2009).

2.3.3 **Postoperative Veränderungen**

Nach Resektion eines Pankreaskarzinoms sind postoperative Veränderungen im Operationsgebiet sehr häufig und erschweren die radiologische Abgrenzung zu einem Tumorrezidiv erheblich. Typischerweise finden sich entzündlich-fibrotische Veränderungen, die sich insbesondere als perivaskuläres Weichgewebe entlang der mesenterialen Gefäße manifestieren. Auch benigne Portalvenenstenosen nach Gefäßrekonstruktionen treten relativ häufig auf und können in frühen CT-Kontrollen in bis zu 84 % der Fälle beobachtet werden. Diese Befunde sind oft stabil oder bilden sich im Verlauf zurück (Chu et al., 2023). Klinisch sind postoperative Veränderungen unspezifisch und resultieren aus Inflammation, Fibrose oder radiogen bedingter Gewebsreaktion. Da klare Symptome fehlen, ist die Differenzierung zu einem Rezidiv allein anhand der Klinik kaum möglich. Laborchemische Parameter wie CA 19-9 können zwar frühzeitig ansteigen, sind jedoch ebenfalls unspezifisch. Histologisch lassen sich entzündlich-fibrotische Areale ohne Biopsie nicht eindeutig von vitalen Tumorzellen unterscheiden, was die diagnostische Unsicherheit zusätzlich verstärkt (Chu et al., 2023). Bildgebend stellt das CT mit multiphasischen Protokollen und dünnen Schichtdicken die Standardmethode in der Routinenachsorge dar. Die MRT wird ergänzend vor allem bei unklaren Befunden oder zur Leberabklärung eingesetzt.

PET/CT oder PET/MR werden nicht routinemäßig durchgeführt, sind aber in Situationen mit unklarer Morphologie oder klinischem Verdacht bei unauffälligem CT wertvoll. Studien zeigen, dass PET/CT in der Detektion von Lokalrezidiven eine höhere Sensitivität aufweist als CT oder MRT, während CT/MRT beim Nachweis von Lebermetastasen überlegen bleiben. In einer Metaanalyse erreichte PET/CT Sensitivitäten von bis zu 0,88 (0,95 in Kombination mit Kontrast-CT) gegenüber 0,70 beim CT, bei Spezifitäten zwischen 0,81 und 0,89 (Chu et al., 2023). Die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Veränderungen bleibt dennoch eine große Herausforderung. Ill-definiertes Weichgewebe ist meist benign, während solide Strukturen, zunehmendes perivaskuläres Encasement oder progrediente Portalvenenstenosen als verdächtig einzustufen sind. Entscheidend ist dabei der zeitliche Verlauf: Benigne Befunde bleiben stabil oder bilden sich zurück, während Tumorrezidive progredient verlaufen. Neue Läsionen in Leber oder Peritoneum sind stets verdächtig. Klinische Parameter, Tumormarker und gegebenenfalls Biopsien sind zur Absicherung notwendig (Chu et al., 2023). Auch aus MRT-Perspektive bestehen erhebliche Überschneidungen zwischen Narbengewebe und Rezidiven. Konventionelle Kriterien wie Lokalisation, Signalintensität oder Kontrastmittelaufnahme erlauben nur eingeschränkt eine Differenzierung, da sich sowohl Fibrosen als auch Tumoren T2-hyperintens und mit verzögertem Enhancement darstellen können. Deutlich höhere Trennschärfe bietet die Diffusionsbildgebung (DWI): Tumorrezidive zeigen fast immer eine Diffusionsrestriktion und signifikant niedrigere ADC-Werte (Median $1,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) im Vergleich zu Fibrosen (Median $1,7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Ein Schwellenwert von $1,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ermöglichte in einer Studie eine Sensitivität von 81 % und eine Spezifität von 88 %. Während die Sensitivität der konventionellen MRT je nach Befunder bei 42–62 % lag, konnte sie mit Einbeziehung der DWI auf 85–89 % gesteigert werden, bei stabiler Spezifität. Auch die Interobserver-Übereinstimmung verbesserte sich dadurch deutlich. Damit kann die DWI eine wertvolle Rolle in der Nachsorge spielen, insbesondere bei unklaren CT-Befunden oder widersprüchlichen CA-19-9-Verläufen. Sie bietet zudem eine mögliche Alternative zum ^{18}F -FDG-PET/CT, das durch inflammatorische Veränderungen falsch-positive Ergebnisse liefern kann (Shin et al., 2022). Die Arbeiten von Mortelé et al. verdeutlichen, dass sich eine Vielzahl typischer postoperativer Veränderungen nach Whipple-Operationen findet, die meist benign sind. Hierzu zählen perivaskuläres Stranding, Pneumobilie, reaktive Lymphknoten oder Flüssigkeitsansammlungen, die häufig spontan regredient verlaufen. Dagegen gelten solide Massen im Operationsbett, persistierende Lymphadenopathien, neue Leberläsionen sowie insbesondere Aszites, der mehr als 30 Tage postoperativ neu auftritt, als hochverdächtig für ein Rezidiv. Problematisch sind die morphologischen Überschneidungen, die eine sichere Unterscheidung in einer Einzeluntersuchung unmöglich machen. Erst durch den longitudinalen Verlauf und die Kombination mit Tumormarkern sowie klinischen Parametern gelingt eine zuverlässigere Klassifizierung (Mortele et al., 2000). Insgesamt wird deutlich, dass die radiologische Abgrenzung zwischen benignen postoperativen Veränderungen und malignen Rezidiven eine erhebliche Herausforderung darstellt. Limitierend sind neben Artefakten durch Operationsmaterial auch unspezifische Befunde wie nicht-opazifizierte Anastomosen oder biliäre

Dilatationen. Zudem können frühe Rezidive im CT übersehen werden. Daher ist eine enge Korrelation mit klinischen Daten, Tumormarkern und gegebenenfalls Biopsien essenziell. Gleichzeitig besteht ein Bedarf an Standardisierung, sowohl hinsichtlich der Terminologie zur Beschreibung postoperativer Befunde als auch in Bezug auf konsentiierte Kriterien für Rezidivverdacht. Dies würde die interindividuelle Variabilität reduzieren und die diagnostische Sicherheit in der Nachsorge von Pankreaskarzinompatienten erhöhen (Chu et al., 2023, Mortelet et al., 2000, Shin et al., 2022).

2.4 Bildgebende Diagnostik des Pankreas

Eine korrekte Diagnose von Pankreasläsionen stellt für Ärztinnen, Ärzte und Wissenschaftler eine erhebliche Herausforderung dar. Frühsymptome bei einem Pankreaskarzinom treten selten bis gar nicht auf. Allgemeine Beschwerden wie Appetitverlust, Oberbauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Übelkeit und Gewichtsverlust erschweren die Differenzialdiagnose zusätzlich (Reiser et al., 2017). Eine klare Abgrenzung zwischen PDAC und einer akuten/chronischen Pankreatitis mit mäßig erhöhtem Stoffwechsel ist oftmals schwierig. Pankreastumore können sich zystisch, solide oder gemischt präsentieren und weisen charakteristische morphologische Merkmale auf, die vor allem in Schnittbildverfahren sichtbar gemacht werden können (Reiser et al., 2017). Zu den wichtigsten bildgebenden Verfahren zur Diagnostik von Pankreasp pathologien gehören die Sonographie, CT und ERCP (Zechmann et al., 2024, Reiser et al., 2017, Hofer, 2021). Die Sonographie ermöglicht die Beurteilung des Pankreasparenchyms hinsichtlich Kontur, Echotextur und Organgröße. Die CT bietet Vorteile bei der Darstellung von Tumoren sowie der Diagnostik der Pankreatitis, da sie das Organ überlagerungsfrei und ohne Kalibersprünge dargestellt. Die MRT spielt eine wichtige Rolle bei der Beurteilung von zystischen Veränderungen wie IPMNs (Zechmann et al., 2024). Die PET/CT wird primär im Rahmen des Tumor-Stagings eingesetzt, wobei die Unterscheidung zwischen Adenokarzinomen und chronischer Pankreatitis nicht immer zuverlässig möglich ist. Technische Fortschritte der MRT ermöglichen inzwischen dünn-schichtige Aufnahmen mit Artefaktreduktion durch Kombination von MRT und MRCP. Eine Optimierung der Bildqualität erfolgt zusätzlich durch patientengesteuerte Atemtechnik (Reiser et al., 2017). Bildgebende Verfahren zeigen bei akuter Pankreatitis typischerweise peripankreatische hypodense Exsudate und Bindegewebsödeme. Die äußere Organstruktur erscheint verstrichen und unscharf, häufig mit Lobulierungen an der Oberfläche. Bei der chronischen Pankreatitis sind multifokale Fibrosierung und Kalzifikation charakteristisch. Zusätzlich können sich Pseudozysten in der unmittelbaren Umgebung bilden, und der Ductus pancreaticus kann unregelmäßig erscheinen (Hofer, 2021). Differentialdiagnostisch zeigen sowohl Pankreaskarzinom als auch Pankreatitiden häufig einen Verlust der trennenden Fettschicht zu benachbarten Organen und Gefäßen. Darüber hinaus können Thrombosen der Milzvene oder Pfortader auftreten (Reiser et al., 2017). Pankreaskarzinome weisen in der Bildgebung eine verminderte Echogenität auf, reichern weniger Kontrastmittel (KM) an und können sich vergrößert sowie mit unregelmäßigen Konturen

präsentieren (Hofer, 2021). Die PET/CT bietet zusätzlichen diagnostischen Mehrwert bei der Detektion von Fernmetastasen und Zweittumoren. Dies ist von besonderer Bedeutung, da Pankreaskarzinome frühzeitig in die Leber sowie in regionäre Lymphknoten metastasieren (Hofer, 2021, Reiser et al., 2017).

2.4.1 Sonographie

Die Sonographie gehört zu den grundlegenden bildgebenden Verfahren in der klinischen Diagnostik und wird auch bei pankreatischen Erkrankungen regelmäßig eingesetzt. Sie arbeitet mit hochfrequenten Ultraschallwellen, die über den piezoelektrischen Effekt in einem Quarzkristall erzeugt werden. Der Kristall dient gleichzeitig als Sender und Empfänger. Treffen die Schallwellen im Körper auf Grenzflächen mit unterschiedlichem akustischem Widerstand, etwa an der Grenze zwischen Fettgewebe und Flüssigkeit, werden sie reflektiert. Diese Signale werden vom Schallkopf registriert und in elektrische Spannungen umgewandelt, aus denen Schnittbilder berechnet werden. Neben Reflexion können im Gewebe auch Absorption, Streuung, Refraktion und Diffraction auftreten. Für die Bildgebung stehen unterschiedliche Verfahren wie M-Mode, B-Mode oder Dopplersonographie zur Verfügung. Moderne Geräte bestehen aus einem Rechnersystem mit Steuerungseinheit, Monitor, verschiedenen Schallköpfen und einer Anbindung an digitale Archivierungssysteme (Kahl-Scholz and Vockelmann, 2023). Für die Untersuchung des Pankreas wird vor allem die B-Mode-Sonographie eingesetzt. Ergänzend kann die Dopplertechnik, insbesondere bei malignen Prozessen, hilfreich sein, da sie die Beurteilung einer möglichen Gefäßinfiltration erlaubt. Die Untersuchung erfolgt idealerweise nüchtern, um Überlagerungen durch Magen- und Darminhalte zu vermeiden. Meist wird in Rücken- oder Linksseitenlage untersucht, wobei Kopf, Körper und Schwanz des Pankreas systematisch beurteilt werden (Lutz, 2007). Entzündliche Veränderungen des Pankreas zeigen sich im Ultraschall sehr variabel. Bei akuter Pankreatitis können die Befunde von einem unspezifischen Ödem bis hin zu echoarmen, inhomogenen Nekrosearealen reichen, die sonographisch nicht zuverlässig von Abszessen abzugrenzen sind. Zudem erschwert Darmgas in bis zu einem Fünftel der Fälle die Beurteilbarkeit. Die chronische Pankreatitis weist ein breites Spektrum an Veränderungen auf: von unauffälligen Befunden im Frühstadium über Gangdilatationen und Parenchymveränderungen bis hin zu Verkalkungen und Pseudozysten im Spätstadium. Auch die seltenere autoimmune Pankreatitis kann durch diffuse echoarme Vergrößerungen oder segmentale Veränderungen ein tumortypisches Bild imitieren (Lutz, 2007). Das PDAC erscheint typischerweise als echoarme Raumforderung. Kleine Tumoren sind häufig rundlich und scharf begrenzt, größere dagegen eher inhomogen mit unscharfen Rändern. Ein proximales Karzinom führt nicht selten frühzeitig zu einer Obstruktion des Ductus choledochus, was klinisch in einem schmerzlosen Ikterus und sonographisch in Form eines Gallengangsverschlusses mit vergrößerter Gallenblase (Courvoisier-Zeichen) sichtbar wird. Im Doppler, insbesondere nach Kontrastmittelgabe, lässt sich zudem die für das Tumorgewebe typische Hypovaskularität darstellen. IPMN zeigen sich

hingegen meist durch Gangdilatationen oder größere zystische Läsionen, wobei kleine wandständige Tumoranteile sonographisch schwer erkennbar sind (Lutz, 2007). Die größte Herausforderung der Sonographie liegt in der Unterscheidung maligner von benignen oder entzündlichen Läsionen. Echoarme Strukturen können sowohl einem Karzinom als auch einer fokalen Pankreatitis entsprechen. Eine sichere Abgrenzung anhand der B-Bild-Sonographie ist daher oft nicht möglich, und auch die Dopplertechnik erhöht die diagnostische Sicherheit nur begrenzt. Damit besteht das Risiko von Fehldiagnosen, insbesondere beim Übersehen kleiner Tumoren (Lutz, 2007, Kahl-Scholz and Vockelmann, 2023).

2.4.2 Computertomographie

Die CT wurde 1968 von A. Cormack und G. Hounsfield entwickelt und 1979 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet. Sie basiert auf einem Röntgenverfahren zur Erstellung von Schnittbildern von Geweben und Organen, wobei die Schwächung der Röntgenstrahlen beim Durchtritt durch das Gewebe indirekt gemessen wird (Zechmann et al., 2024, Hofer, 2021). Ein CT-Gerät besteht aus der Gantry, dem Patientenlagerungstisch, dem Bedienpult und einem Computer. In der Gantry sind der Hochspannungsgenerator, die Röntgenröhre, ein Blendsystem, die Kühlung sowie das Detektorsystem integriert. Detektorsysteme sind entweder als Gasdetektoren oder als Festkörperdetektoren wie Szintillationsdetektoren ausgeführt (Reiser et al., 2017). Während der Untersuchung rotiert die Röntgenröhre um die Patient*innen, wobei ein schmaler, kollimierter Röntgenstrahl emittiert wird. Die Intensitätsschwächung, die durch das Gewebe hervorgerufen wird, wird anschließend von einem Detektorsystem erfasst und in elektrische Signale umgewandelt, die zur Rekonstruktion der CT-Bilder genutzt werden. (Zechmann et al., 2024). Zur Bildrekonstruktion kommen verschiedene Verfahren zum Einsatz. Eine verbreitete Methode ist die gefilterte Rückprojektion, bei der die erfassten Intensitätsschwächungen logarithmiert und nach einer Hoch- und Tiefpassfilterung in Bilddaten umgerechnet werden. Alternativ kann die iterative Rekonstruktion angewandt werden, bei der aus den Rohdaten der Winkelprojektionen ein Rohbild errechnet und mit den gemessenen Daten verglichen wird. Dieser Prozess ermöglicht die Erstellung eines Korrekturbildes. Durch wiederholte Iterationen gleichen sich die berechneten Bilddaten schließlich den gemessenen Rohdaten an (Reiser et al., 2017). Heutzutage existieren mehrere CT-Varianten, die unterschiedliche Anwendungsgebiete abdecken. Bei der Spiral-CT rotiert die Röntgenröhre kontinuierlich um die Patient*innen, während sich der Untersuchungstisch gleichzeitig in Längsrichtung bewegt. Befinden sich mehrere Detektorreihen in der Gantry, spricht man von einer Multi-Slice-CT. Diese ermöglicht die simultane Erfassung mehrerer Schichten und die Erstellung eines dreidimensionalen Volumendatensatzes (Reiser et al., 2017, Zechmann et al., 2024). Eine andere Weiterentwicklung ist die Dual-Source-CT, die durch den Einbau zweier Röntgenröhren, die um 90° versetzt in der Gantry positioniert sind, überzeugt. Sie zeichnet sich

durch kurze Scanzeiten sowie eine höhere räumliche und zeitliche Auflösung aus, was insbesondere der Reduktion von Bewegungsartefakten zugutekommt (Zechmann et al., 2024).

2.4.3 Magnetresonanztomographie

Die MRT zählt zu den zentralen bildgebenden Verfahren der modernen Radiologie und stellt heute eine der Standarduntersuchungsmethoden dar. Das Prinzip der MRT basiert auf dem magnetischen Moment von Protonen und deren Wechselwirkung mit Hochfrequenzstrahlung in einem statischen Magnetfeld. Ein wesentlicher Vorteil der Methode besteht darin, dass im Gegensatz zu anderen radiologischen Verfahren keine ionisierende Strahlenbelastung für die Patient*innen entsteht. Die Kontrastbildung hängt von den Gewebeeigenschaften ab und kann durch unterschiedliche Gewichtungen dargestellt werden. Dabei spielen insbesondere die Relaxationszeiten T1 und T2 eine entscheidende Rolle (Petersen, 2020).

Der physikalische Aufbau eines MRT-Systems umfasst im Kern ein Magnetfeld, das durch einen supraleitenden Magneten erzeugt wird. Dieser wird mithilfe von flüssigem Helium gekühlt, um nahezu widerstandsfreie Stromflüsse zu ermöglichen. Typische Feldstärken klinischer und experimenteller Systeme liegen bei 1,5 T, 3 T, 7 T oder 9,4 T. Ergänzend kommen Gradientenspulen sowie Send- und Empfangsspulen zum Einsatz. Die eigentliche Bildentstehung erfolgt über komplexe Rekonstruktionsverfahren, die auf einem Bildrekonstruktions- und einem Steuerungsrechner implementiert sind (Pollmann and Noesselt, 2023).

Auch in der Diagnostik pankreatischer Pathologien findet die MRT-Anwendung. Besonders relevant ist hierbei der sogenannte Apparent Diffusion Coefficient (ADC), der zur Charakterisierung von Läsionen herangezogen wird. Während der ADC-Wert im Tumorgewebe aufgrund von Fibrosen und erhöhter Zellularität typischerweise niedriger ausfällt als im umliegenden Parenchym, zeigt sich bei einer Pankreatitis ein im Vergleich erhöhter ADC-Wert (Scheffel et al., 2012). Die Unterscheidung zwischen fokaler Pankreatitis und PDAC ist allerdings erschwert, da die fokale Pankreatitis im MRT häufig keine signifikanten Unterschiede zum angrenzenden gesunden Pankreasparenchym aufweist (Fattahi et al., 2009).

2.4.4 Positronen-Emissions-Tomographie

Die PET ist ein bildgebendes Verfahren, das in der Onkologie zur Diagnostik von benignen und malignen Anomalien eingesetzt wird (Kotasidis et al., 2014). Eine Standard-PET besteht aus 24 Ringen, die jeweils 384 Detektorelemente enthalten und kreisförmig auf 360° verteilt sind. Dadurch ergibt sich eine Gesamtanzahl von 9216 Detektorelementen bei einem axialen Gesichtsfeld von 16 cm (Dietlein et al., 2023).

Die PET ermöglicht eine dreidimensionale, dynamische Messung der Aktivitätsverteilung, die hinsichtlich Zeit und Ort quantifiziert wird (Dietlein et al., 2023). Physikalisch basiert die PET auf dem Beta-Plus-Zerfall und der anschließenden Detektion von zwei Koinzidenz-Photonen mit jeweils 511 keV, die aus einer Positron-Elektron-Annihilation resultieren (Coura-Filho et al., 2024).

Abbildung 4: Schematische Darstellung eines PET-Detektorrings.

Beim Beta-Plus-Zerfall handelt es sich um einen isobaren Zerfallsprozess, bei dem ein Proton im Radionuklidkern in ein Neutron umgewandelt wird. Dabei werden gleichzeitig ein Neutrino und ein Positron emittiert (Jäkel and Karger, 2017). Nach der Emission kommt es zur Annihilation des Positrons mit einem Elektron, wobei zwei Photonen entstehen, die sich mit Lichtgeschwindigkeit in entgegengesetzte Richtung bewegen und durch elektronisch gekoppelte Detektoren erfasst werden. Treffen zwei dieser Photonen innerhalb eines Zeitintervalls von 10 ns auf einer 180°-Ebene ein, lassen sich Rückschlüsse auf den Ort der Annihilation ziehen (Zechmann et al., 2024). Dieses Aktivitätsverteilungsmuster wird anschließend für die Rekonstruktion von Bildern in transversaler, sagittaler und koronarer Schichtebene genutzt (Reiser et al., 2017). Das Zeitintervall, in dem die beiden Photonen registriert werden, wird als „Koinzidenz – Timing – Fenster“ bezeichnet (Coura-Filho et al., 2024).

zeigt ein großes Potenzial für die diagnostische Bildgebung und möglicherweise auch für die gezielte Therapie von Tumoren mit einem hohen Anteil an aktivierten Fibroblasten (Lindner et al., 2018).

2.4.4.1 Funktionsweise des PET/CTs



Abbildung 5: Biograph™ mCT PET/CT der Firma Siemens Healthineers (Siemens Healthineers 2023).

Die PET/CT stellt eine kombinierte Bildgebungsmethode dar, die in der Diagnostik, Stadieneinteilung und Therapieanpassung von Erkrankungen Anwendung findet (Dimitrakopoulou-Strauss et al., 2022). Es kombiniert ein CT-System mit einer PET-Einheit in einem Hybridgerät, das eine simultane Untersuchung von Patient*innen ermöglicht (Coura-Filho et al., 2024). Die PET/CT verfügt über ein gemeinsames Außengehäuse, die sogenannte Gantry, sowie einen einheitlichen Patientenlagerungstisch. Durch die Verwendung eines identischen Koordinatensystems können Fusionsbilder erstellt werden, die anatomische Informationen der CT mit den metabolischen Daten der PET überlagern. Diese Kombination verbessert die diagnostische Genauigkeit erheblich, da sowohl die hohe räumlich Auflösung der CT als auch die funktionellen Informationen der PET in einem Bild vereint werden (Reiser et al., 2017).

Ein Beispiel für ein solches Hybridgerät ist der Biograph™ mCT PET/CT der Firma Siemens Healthineers. Dieses System bietet eine hohe volumetrische Auflösung von 78 mm^3 und verwendet $4 \times 4 \text{ mm}$ große Lutetium-Oxyorthosilikat-Kristallelemente als Detektoren. Die CT kann mit 40 bis 128 Schichten betrieben werden und unterstützt dabei Niedrigdosis-Technologien zur Reduktion der Strahlenbelastung (Siemens Healthineers, 2023). Im Vergleich zur isolierten Anwendung von PET oder CT weist eine PET/CT-Gerät sowohl eine höhere Sensitivität als auch Spezifität auf, wodurch es in der klinischen Praxis eine entscheidende Rolle bei der präzisen Diagnose und Therapieplanung einnimmt (Reiser et al., 2017).

2.4.4.2 Radiotracer

Die PET zur Bestimmung diagnostischer Werte verwendet Radiopharmaka, sogenannte Tracer, die aus mehreren Komponenten bestehen (Haug A, 2017). Ein Tracer besteht aus einem radioaktiven Isotop (Radionuklid), einem Pharmakophor (wie einem Liganden oder Substrat) und möglicherweise einer zusätzlichen strukturellen Komponente, die das Radionuklid an das Pharmakophor bindet. Das Pharmakophor ist entscheidend für die Anreicherung des Tracers am Zielgewebe; es kann spezifisch an das Target binden, transportiert oder metabolisiert werden (Dietlein et al., 2023). Das Radionuklid emittiert Positronen und ermöglicht die Detektion und Lokalisierung des Moleküls im Zielgewebe (Haug A, 2017). Für die Herstellung von Radionukliden sind mehrere Schritte notwendig (Zechmann et al., 2024, Reiser et al., 2017). In einem Kernreaktor wird durch Bestrahlung stabiler Kerne mit Neutronen eine Umwandlung in radioaktive Nuklide erzeugt. Im Nuklidgenerator erfolgt eine Trennung stabiler Mutternuklide von metastabilen Tochternukliden, wobei kurzlebige γ -Strahler freigesetzt werden. Im Zyklotron werden vor allem β -Strahler wie das ^{68}Ga durch Beschuss stabiler Kerne mit α -Teilchen oder Protonen erzeugt (Zechmann et al., 2024). Die gewünschten Eigenschaften eines Tracers umfassen eine möglichst spezifische Bindung, eine hohe Affinität und Selektivität an das Target, um dieses eindeutig einem oder mehreren Krankheitsprozessen zuordnen zu können. Bei der Anwendung eines Tracers wird das biochemische Verhalten von organischen Verbindungen genutzt, da diese unverändert bleiben, wenn stabile Atome durch entsprechende radioaktive Isotope ersetzt werden (Reiser et al., 2017). Eine hohe metabolische Stabilität der Leitstrukturen ist entscheidend, um eine effektive Anreicherung zu erreichen und unspezifische Interaktionen zu minimieren (Dietlein et al., 2023). Die Anreicherung des Tracers ermöglicht es, Aussagen über Stoffwechselvorgänge und Organfunktionen zu treffen (Zechmann et al., 2024). Im diagnostischen Bereich werden radioaktive Isotope verwendet, die über eine ausreichende Reichweite verfügen, sodass ihre Aktivität nach Durchtritt durch Gewebe mittels Szintigraphie detektiert und gemessen werden kann. Radionuklide werden in sehr geringen Mengen im piko- bis mikromolaren Bereich entweder intravenös oder oral appliziert (Zechmann et al., 2024). In der konventionellen Diagnostik kommen reine γ -Strahler zur Anwendung, während in der PET-Diagnostik β^+ -Strahler verwendet werden, abhängig von der klinischen Fragestellung und dem Krankheitsbild (Reiser et al., 2017, Delso et al., 2015).

2.4.4.3 ^{18}F -FDG-PET/CT

^{18}F -FDG ist ein radioaktiver, Positronen emittierender Radiotracer, der als Glukoseanalogon fungiert und in Kombination mit der PET zu diagnostischen Zwecken eingesetzt wird. ^{18}F -FDG ermöglicht die Lokalisation von Geweben mit verändertem Stoffwechsel, insbesondere in Fällen, in denen der Glukoseverbrauch pathologisch erhöht ist. Eine therapeutische Anwendung besitzt ^{18}F -FDG nicht, sein Nutzen liegt ausschließlich in der diagnostischen Darstellung metabolischer Prozesse (Ashraf and Goyal, 2025). Der Glukosestoffwechsel stellt dabei einen sensiblen Indikator dar, da er bei malignen Tumoren, entzündlichen Erkrankungen und anderen pathologischen Zuständen verändert ist. Das für diagnostische Zwecke genutzte Radionuklid Fluor-18 wird im Zyklotron hergestellt und besitzt eine kurze Halbwertszeit von etwa 110 Minuten (Ashraf and Goyal, 2025, Boellaard et al., 2015). Der Tracer wird 30 bis 60 Minuten vor der Bildgebung intravenös appliziert. Nach der Injektion wird ^{18}F -FDG über Glukosetransporter in die Zelle aufgenommen und dort in die ersten Schritte des glykolytischen Stoffwechselweges integriert (Boellaard et al., 2015). Die bei diesem Prozess entstehende radioaktive Emission erlaubt die Bestimmung der Glukoseverbrauchsrate des Gewebes. Damit werden funktionelle Informationen gewonnen, die in Kombination mit strukturellen Verfahren wie CT oder MRT eine präzisere Diagnostik ermöglichen (Ashraf and Goyal, 2025). Die ^{18}F -FDG-PET/CT ist ein nicht-invasives, tomografisches Verfahren, das quantitative Parameter der Stoffwechselaktivität liefert. Zu den häufigsten klinischen Indikationen gehören die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen, das Staging und die Verlaufskontrolle bei bekannten Malignomen, die Beurteilung des Therapieansprechens sowie die Detektion von Tumorrezidiven integriert (Boellaard et al., 2015). Darüber hinaus wird sie in der onkologischen Diagnostik auch zur Identifikation eines unbekannten Primärtumors und in der Bildgebung von Entzündungen und Infektionen eingesetzt (Boellaard et al., 2015, Pijl et al., 2021). Bei Pankreaserkrankungen kommt die ^{18}F -FDG-PET/CT insbesondere bei der Diagnostik, Stadieneinteilung und der Beurteilung der Resektabilität von Tumoren zum Einsatz. Maligne Läsionen des Pankreas zeigen in der Regel eine hohe ^{18}F -FDG-Anreicherung, was sich in einem erhöhten SUVmax äußert. Dadurch können auch kleinere Tumoren zuverlässig detektiert werden. Die Gesamtsensitivität der ^{18}F -FDG-PET bei Pankreaskarzinomen liegt in der Literatur zwischen 90 % und 95 %, die Spezifität zwischen 82 % und 100 %. Dennoch zeigt sich, dass ein negatives PET/CT-Ergebnis einen malignen Befund nicht sicher ausschließen kann, da der negativ prädiktive Wert bei etwa 75 % liegt (Pu et al., 2021). Trotz dieser diagnostischen Vorteile besitzt die ^{18}F -FDG-PET/CT relevante Einschränkungen, insbesondere bei Pankreasläsionen. Ein wesentliches Problem stellt die begrenzte Spezifität der ^{18}F -FDG-Anreicherung dar. Sowohl entzündliche als auch neoplastische Prozesse zeigen eine gesteigerte Glukoseaufnahme, was die Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen erschwert. Insbesondere die Abgrenzung zwischen einem Pankreaskarzinom und einer autoimmunen oder chronischen Pankreatitis ist schwierig, da beide Krankheitsbilder mit einer erhöhten ^{18}F -FDG-Anreicherung einhergehen (Pijl et al., 2021, Pu et al., 2021). Auch eine massive Pankreatitis kann ähnliche Bildmuster erzeugen wie ein nicht metastasiertes Pankreaskarzinom (Pu et al., 2021). Neben

diesen klinischen Limitierungen bestehen auch technische und praktische Herausforderungen. Die Herstellung von ^{18}F -FDG ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Radionuklids zeitkritisch, da die Synthese nicht weit im Voraus durchgeführt werden kann (Ashraf and Goyal, 2025, Pijl et al., 2021). Für die Untersuchung müssen die Patient*innen über mehrere Stunden nüchtern bleiben, um ein optimales Verhältnis zwischen Läsions- und Hintergrundaktivität zu erzielen. Nach der Injektion des Tracers ist zudem eine Ruhephase erforderlich, um eine ^{18}F -FDG-Aufnahme in der Skelettmuskulatur zu vermeiden, was die Gesamtdauer im Vergleich zu einer konventionellen CT verlängert. Auch postoperative Veränderungen stellen eine diagnostische Herausforderung dar: Entzündungsreaktionen im Heilungsprozess können zu einer ausgeprägten ^{18}F -FDG-Anreicherung führen und die Beurteilung der Resektionsränder oder möglicher Rezidive erschweren. Ähnliche Probleme entstehen bei Tumorpatient*innen, die mit Immuntherapeutika wie Checkpoint-Inhibitoren behandelt werden, da diese systemische Entzündungsreaktionen hervorrufen können, die ebenfalls eine erhöhte ^{18}F -FDG-Aufnahme außerhalb des Tumorgewebes bedingen (Pijl et al., 2021). Diese Faktoren verdeutlichen die begrenzte Spezifität der ^{18}F -FDG-PET/CT bei der Beurteilung von Pankreasläsionen und die Notwendigkeit, ergänzende diagnostische Verfahren heranzuziehen. Aufgrund dieser Einschränkungen werden kontinuierlich neue Zielmoleküle und PET-Tracer entwickelt, die eine höhere Spezifität für maligne Zellen aufweisen sollen (Pijl et al., 2021, Pu et al., 2021). Diese Entwicklungen markieren einen wichtigen Schritt in der Weiterentwicklung der molekularen Bildgebung, mit dem Ziel, die diagnostische Genauigkeit zu verbessern und falsch positive Befunde zu reduzieren (Ashraf and Goyal, 2025, Boellaard et al., 2015, Pijl et al., 2021, Pu et al., 2021). Bei Patient*innen mit therapiertem PDAC kommt es häufig innerhalb von zwei Jahren zu einem Rezidiv. In Fällen unklarer Befunde wird die PET/CT daher ergänzend eingesetzt. Während die PET/CT gegenüber CT und MRT eine höhere Sensitivität aufweist, können posttherapeutische Veränderungen wie Fibrosen nach Chemotherapie oder Radiatio sowie lokoregionale Veränderungen nach chirurgischen Eingriffen die ^{18}F -FDG-Anreicherung beeinflussen und die Diagnose erschweren (Yeh et al., 2018).

2.4.4.4 FAPI tracer

Diese Einschränkungen verdeutlichen den Bedarf an alternativen PET-Tracern wie FAPI-46, die eine gezieltere Darstellung stromareicher Tumoren ermöglichen und die diagnostische Genauigkeit in der Onkologie verbessern. Im Jahr 2019 zeigten in vivo Studien, dass FAP-Liganden einen vergleichbaren Tumor-Uptake wie ^{18}F -FDG aufwiesen (Giesel et al., 2019, Loktev et al., 2018), allerdings mit deutlich geringerer Aufnahme im Gehirn und in anderen Geweben (Giesel et al., 2019). Kratochwill et al. bestätigten diese Ergebnisse und zeigten, dass ein hoher FAP-Uptake bei Sarkomen, Ösophaguskarzinomen und Mammakarzinomen bei gleichzeitig geringerem Hintergrund nachweisbar ist (Kratochwil et al., 2019). In den letzten Jahren gewinnt die FAPI-PET/CT zunehmend an Bedeutung für die Tumordetektion, insbesondere bei komplexeren Diagnosen wie Pankreaskarzinomen, wo sie ein vielversprechendes Werkzeug für die Primärdiagnostik darstellt (Röhrich et al., 2022). Dennoch ist die PET/CT weder mit ^{18}F -FDG noch mit FAPI Teil der standardisierten Primärdiagnostik des Pankreaskarzinoms (Langer, 2024). Die laufende Forschung deutet jedoch darauf hin, dass insbesondere FAPI-basierte Tracer in Zukunft eine zunehmend wichtige Ergänzung in der onkologischen Bildgebung darstellen können.

2.4.5 Quantitative Analyse von PET-Daten

2.4.5.1 Statische Datensätze

In der klinischen Praxis erfolgt die Beurteilung von PET-Daten überwiegend anhand statischer Datensätze. Die Auswertung beinhaltet die visuelle Inspektion der Tracer Anreicherung sowie die Berechnung des Standardized Uptake Value (SUV), einem grundlegenden semi-quantitativen Parameter (Dimitrakopoulou-Strauss et al., 2022, Kotasidis et al., 2014). Der SUV wird folgendermaßen berechnet (Thie, 2004, Kinahan and Fletcher, 2010):

$$SUV = \frac{\text{Aktivitätskonzentration im Gewebe} * \text{Patientengewicht}}{\text{Injizierte Aktivität}}$$

Für Läsionen lassen sich spezifische SUV-Parameter ableiten, wie der SUVmax (höchster gemessener Wert innerhalb der Läsion) und der SUVmean (durchschnittlicher Wert innerhalb eines ausgewählten Bereichs). In der Bildgebung dienen diese Parameter der Quantifizierung der Traceranreicherung und unterstützen die Diagnose, Differenzierung sowie Analyse onkologischer Läsionen (Kotasidis et al., 2014). Während statische Datensätze wertvolle Informationen liefern, eröffnet die dynamische PET-Bildgebung durch Tracer-Kinetik-Modellierung und geeignete Bildrekonstruktionsverfahren zusätzliche diagnostische Möglichkeiten.

2.4.5.2 Dynamische Datensätze

Dynamische Datensätze ermöglichen die Analyse der zeitabhängigen Verteilung des Tracers im Gewebe und liefern so detaillierte Informationen über den zugrunde liegenden physiologischen Prozess (Kotasidis et al., 2014). Die parametrische Bildgebung analysiert dynamische PET-Daten voxelweise und erzeugt Bilder, die unterschiedliche kinetische Parameter sowie das Verhalten des applizierten Tracers widerspiegeln (Dimitrakopoulou-Strauss et al., 2022). Durch die Modellierung von Tracerkinetiken lassen sich voxelbasierte Parameterkarten erstellen, die physiologische Eigenschaften wie Transportraten (K_1 , k_2 , k_3 , k_4) und das Verteilungsvolumen (v_B) in einem 1-Tissue- oder 2-Tissue-Compartmentmodell darstellen (Dimitrakopoulou-Strauss et al., 2022). Zur quantitativen Analyse dynamische PET-Daten bieten spezialisierte Softwarelösungen wie PMOD Technologies LLC entsprechende Werkzeuge an. Hierzu gehört das Tool PKIN für allgemeine kinetische Modellierung sowie PXMOD zur pixelbasierten Analyse (LCC, 2022). Die Bildpixelwerte in diesen Karten repräsentieren die durchschnittliche Traceraktivitätskonzentration im Gewebe während des Aufnahmezeitraums. Die finale Quantifizierung basiert auf den abgeleiteten Modellparametern, die die physiologischen Prozesse und Gewebeeigenschaften (LCC, 2022). Die PMOD-Software umfasst verschiedene Modellierungsansätze, darunter den LP, das 1TC sowie das 2TC. Diese Modelle ermöglichen die Erstellung parametrischer Karten aus dynamischen PET/CT-Daten und bieten so erweiterte diagnostische Informationen (LCC, 2022).

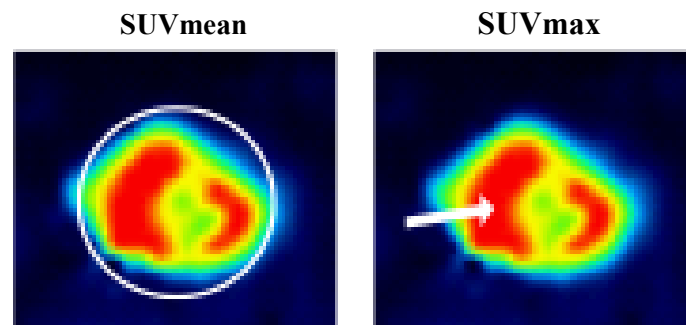


Abbildung 6: Schema zur Darstellung spezifischer SUV-Parameter

Die linke Abbildung beschreibt SUVmean. Der weiße Kreis symbolisiert den durchschnittlichen Wert innerhalb eines ausgewählten Bereichs. Die rechte Abbildung zeigt einen SUVmax Messbereich an, der höchste gemessene Wert ist mit einem weißen Pfeil gekennzeichnet. Hohe Werte sind rot, niedrige Werte sind in dunkelblau dargestellt. Abbildung aus eigenen Daten.

3 FAPI-PET beim Pankreaskarzinom

3.1 Biologische Grundlagen

3.1.1 Fibroblasten im Tumormikromilieu

Fibroblasten sind spezifische ortsständige Zellen des Bindegewebes, die am Stoffwechsel extrazellulärer Matrixbestandteile beteiligt sind (Lüllmann-Rauch, 2012). Sie sind mesenchymaler Herkunft und zeichnen sich morphologisch durch einen gestreckten Zellkörper mit langen Ausläufern, einem spindelförmigen Kern sowie einem ausgeprägten Golgi-Apparat und endoplasmatischen Retikulum aus (Lüllmann-Rauch, 2012). Fibroblasten werden charakterisiert durch ihre Morphologie, Gewebelokalisation und das Fehlen von Leukozyten sowie epithelialen und endothelialen Zelllinienmarkern (Sahai et al., 2020). In Tumoren entstehen viele Fibroblasten aus lokalen Fibroblasten (Arina et al., 2016), Adipozyten, Monozyten, Endothelzellen, Knochenmarkzellen und ruhenden Sternzellen (Huang et al., 2024). Fibroblasten spielen eine bedeutende Rolle im Tumorwachstum und Metastasierung, indem sie entzündliche Zytokine wie IL-6, Chemokine und Chemokin-Liganden sezernieren (Padoan et al., 2019). Cancer-associated Fibroblasten (CAFs) stellen eine der bedeutendste Subpopulation der im Tumorstroma vorkommenden Zellen dar (Mori et al., 2023). Diese Zellen zeichnen sich durch eine erhöhte Expression spezifischer Oberflächenmarker aus, wobei das Fibroblast Activation Protein (FAP) den spezifischsten darstellt (Huang et al., 2024). Verschiedene CAF-Untertypen wurden identifiziert, die spezifische immunologische und funktionelle Merkmale aufweisen. Zu diesen gehören inflammatorische CAFs (iCAFs), myofibroblastische CAFs (myCAFs), antigen-präsentierende CAFs (apCAFs), metabolische CAFs (meCAFs), LRRC15⁺ CAFs, Podoplanin⁺ CAFs, NETG1⁺ CAFs und Periostin⁺ CAFs (Huang et al., 2024). iCAFs befinden sich nicht in unmittelbarer Nähe zum Tumorstroma und können mit myCAFs koexistieren. Sie sezernieren entzündliche Zytokine wie IL-6, IL-11 und LIF, die das Tumorumfeld beeinflussen (Ohlund et al., 2017). myCAFs sind in der Nähe neoplastischer Zellen lokalisiert und sind an der Bildung des desmoplastischen Tumorstromas beteiligt. Eine erhöhte Expression von alpha-smooth-muscle-actin (α -SMA) ist typisch für myCAFs und dient als prognostischer Marker bei Patient*innen mit PDAC nach Pankreatektomie (Ohlund et al., 2017). Eine hohe α -SMA-Expression ist mit einer signifikant schlechteren Überlebensrate assoziiert, da sie auf eine erhöhte Invasivität und Proliferation der Tumorzellen hinweist (Nanda, 2010). Elyada et al. identifizierten einen Subtyp von myCAFs, der durch die Expression von Leucin-Rich Repeat Containing 15 definiert ist (biologisch korrekte Bezeichnung für LRRC15⁺CAF-Subtyp). apCAFs spielen eine Rolle bei der Aktivierung von CD4⁺ T-Zellen und exprimieren MHC-Klasse II und CD74, was auf ihre immunmodulatorischen Fähigkeiten hinweist (Elyada et al., 2019). meCAFs zeichnen sich durch eine hyperaktive Glykolyse aus und sind mit einem besseren Ansprechen auf Immuntherapie assoziiert. Gleichzeitig zeigt sich jedoch ein höheres Metastasierungsrisiko, was die Prognose verschlechtert (Wang et al., 2021). Periostin⁺ - CAFs und Podoplanin⁺ - CAFs unterscheiden sich durch ihren immunologischen Phänotyp und ihre Beziehung zu aggressiven Tumoren. Podoplanin⁺ - CAFs sind mit

dendritischen Zellinfiltraten assoziiert, während Periostin⁺ - CAFs mit Makrophageninfiltraten in Verbindung stehen (Neuzillet et al., 2022). Ein weiterer Subtyp ist der NetrinG1⁺ - CAF (NetG1⁺-CAF), der durch den Glutamat/Glutamin-Stoffwechsel unterstützt und die Hemmung natürlicher Killerzellen begünstigt, was das Überleben von PDAC-Zellen fördert (Francescone et al., 2021). Die Fibroblasten der chronischen Pankreatitis (CP) lassen sich in vier Subtypen unterteilen: ruhende PSC, aktivierte PSC, sehr niedrige Dichte lipoproteinrezeptor-positive PSC (VLDLR+PSC) und bisher unerforschte Subtypen (Huang et al., 2024). CAFs exprimieren das FAP (Sahai et al., 2020), das in verschiedenen Tumoren vorkommt, insbesondere bei Tumoren mit stark ausgeprägten desmoplastischen Reaktionen. FAP-exprimierende Tumore, wie Mamma-, Kolon-, Lunge-, Prostata- und Pankreaskarzinome, zeigen eine schlechtere Prognose für die Patient*innen. Die spezifische Expression von FAP in ruhenden Fibroblasten und gesundem Gewebe ermöglicht eine gezielte Bildgebung von pathologischen Veränderungen (Mori et al., 2023). Diese zellulären Subtypen und ihre spezifischen Eigenschaften bieten bedeutende Einblicke in die Mechanismen, durch die CAFs das Tumormikromilieu modulieren und die Tumorprogression beeinflussen. Diese Erkenntnisse könnten entscheidend für zukünftige diagnostische und therapeutische Ansätze bei der Behandlung von Tumoren sein.

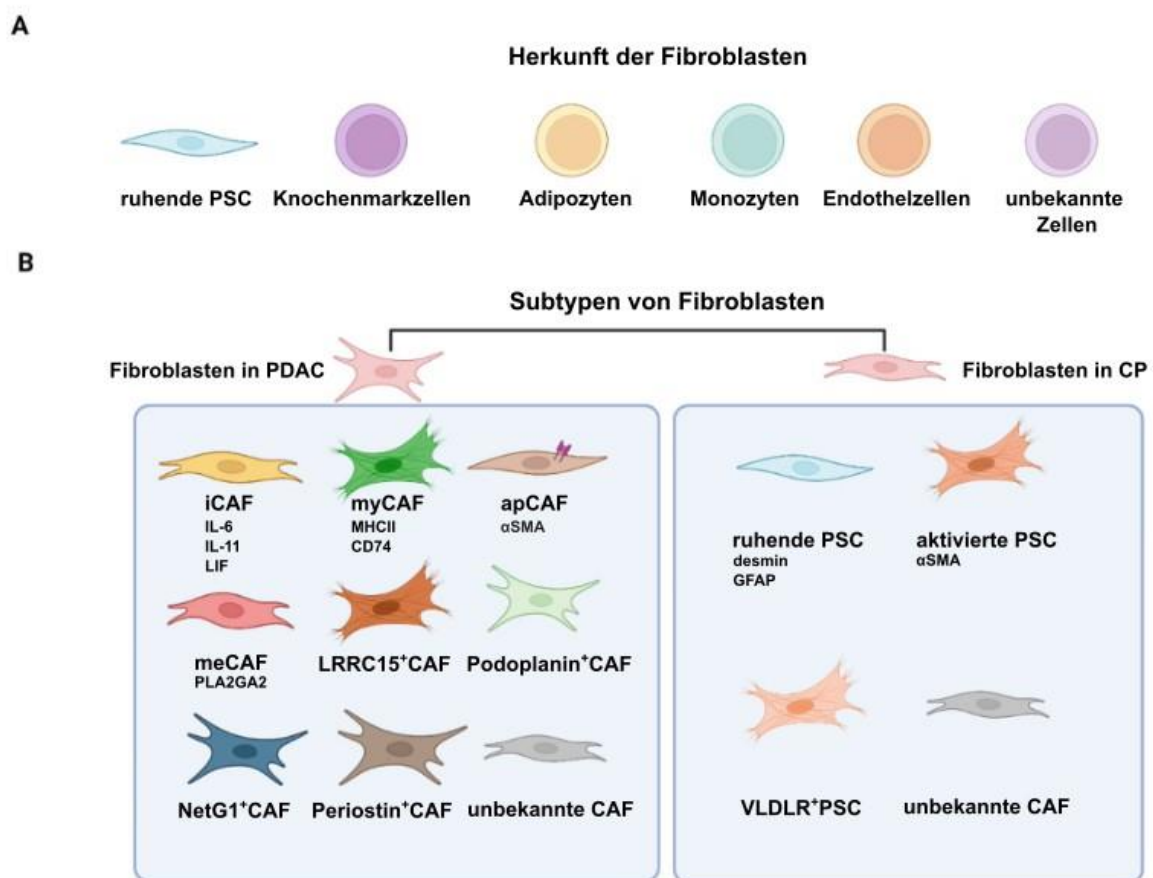


Abbildung 7: Herkunft und Subtypen von Fibroblasten im PDAC und CP.

Ursprünglich aus ruhenden peripheren Sternzellen (PSCs), Knochenmarkzellen, Adipozyten, Monozyten und Endothelzellen sowie weiteren bislang nicht identifizierten Quellen stammende Fibroblasten (B) In PDAC enthalten Subtypen wie inflammatorische CAFs, myofibroblastic CAFs, antigen-präsentierende CAFs, metabolische CAFs, LRRC15⁺ CAFs, Podoplanin⁺ CAFs, NetG1⁺ CAFs und Periostin⁺ CAFs, neben anderen bisher unklassifizierten CAF-Subtypen. In CP sind die Subtypen die ruhenden PSCs, aktivierten PSCs, sehr low-density-lipoprotein-rezeptor-exprimierende PSCs und weitere bislang nicht charakterisierte CAF-Subtypen (Huang et al., 2024).

3.1.2 Fibroblasten-Aktivierungsprotein (FAP)

Das Fibroblasten-Aktivierungsprotein (FAP) ist ein 170 kDa schweres, Single-Pass-Typ-II-Transmembranglykoprotein (Scanlan et al., 1994, Klemann et al., 2016). Erstmals beschrieben wurde FAP 1986 von Wolfgang Rettig und Kollegen. FAP weist eine große extrazelluläre Domäne auf, die aus einer α/β -Hydrolase und einem achtblättrigen β -Propeller besteht (Aertgeerts et al., 2005). Es wird während der Embryonalentwicklung exprimiert und zeigt eine Hochregulierung in Verbindung mit einem aktivierten Stroma, wie bei soliden Tumoren, wie etwa beim Pankreaskarzinom (Zboralski et al., 2022, Mori et al., 2023). FAP wird selektiv auf der Zelloberfläche von CAFs exprimiert (Garin-Chesa et al., 1990) und bietet vielversprechende Ansätze für die Diagnostik und Therapie (Mori et al., 2023). Es existieren einige Ausnahmefälle, in denen FAP auch von anderen Zellen gebildet wird. Dazu gehören die alpha-Zellen des gesunden Pankreas (Busek et al., 2015) und multipotente Stromazellen des Knochenmarks (Bae et al., 2008). Auch im Gebärmutterstroma, vor allem in der proliferativen Phase, in der menschlichen Plazenta und durch Hautfibroblasten kann FAP exprimiert werden (Schuberth et al., 2013, Sahai et al., 2020, Huber et al., 2006). FAP wird in über 90% der epithelialen Tumore hochreguliert und ist mit einer immunsuppressiven Tumormikroumgebung, einem höheren Tumorgad und einer schlechten Gesamtprognose verbunden (Mori et al., 2023, Simkova et al., 2020). In einem Mausmodell des PDAC beschleunigte die stromale FAP-Exprimierung die Tumorentwicklung und förderte die Ausbreitung der Tumorzellen (Lo et al., 2017). FAP dient als Zielmolekül für die PET-Bildgebung bei einer Vielzahl von Tumorerkrankungen (Röhrich et al., 2021).

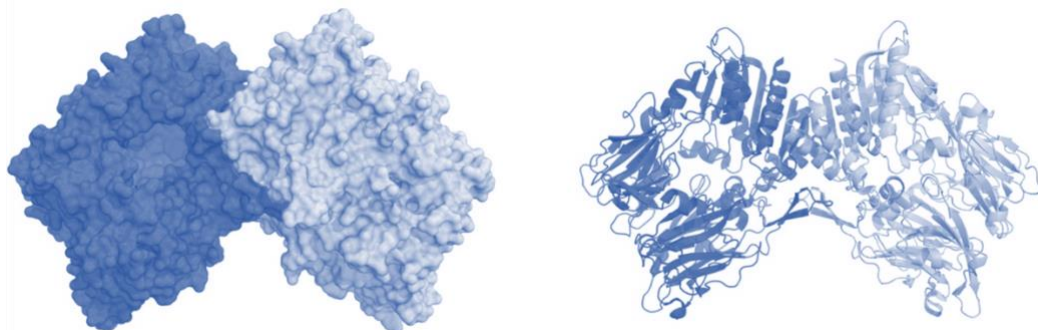


Abbildung 8: Darstellung eines Fibroblasten-Aktivierungsprotein als Homodimer.

Jedes Monomer ist durch einen anderen Blauton gekennzeichnet. Adaptierte Darstellung (Simkova et al., 2020).

3.2 FAPI (Fibroblast Activation Protein Inhibitor)

Der Fibroblast Activation Protein Inhibitor (FAPI) ist ein theranostischer PET-Tracer, der spezifisch an CAFs bindet und vor allem in der PET-Bildgebung eingesetzt wird (Mori et al., 2023). Die ersten vielversprechenden FAPI-Forschungsergebnisse wurden 2013 von Jansen et al. beschrieben, die das molekulare N-(4-Chinolinoyl)-Glycyl-2-(2-Cyanopyrrolidin)-Gerüst identifizierten, das eine nanomolare Affinität und hohe Selektivität aufweist (Jansen et al., 2013). Diese Affinität betrifft die Enzyme Dipeptidylpeptidase (DPP) und Prolyl-Oligopeptidasen (PREP). Ein spezifischer Enzyminhibitor mit erhöhter Spezifität für FAP ist UAMC-1110 (Jansen et al., 2013). Lindner et al. gelang es 2018 durch eine chemische Modifikation der Chinolingruppe von UAMC-1110 ^{68}Ga -markierte FAPIs mit spezifischer Bindung an FAP zu erzielen (Lindner et al., 2018). Eine dosimetrische Analyse zeigte im Vergleich von ^{68}Ga -FAPI-02 und -04 bei Patient*innen eine günstige Äquivalentdosis von etwa 3-4 mSv für 200 MBq von beiden Radiopharmaka. Dies entspricht den Äquivalentdosen von ^{18}F -FDG oder ^{68}Ga -DOTA-(Tyr3)-Octreotat (DOTATATE) (Giesel et al., 2019). Ein höherer Bildkontrast sowie eine Verbesserung der TBR konnten insbesondere für ^{68}Ga -FAPI-21 und -46 erzielt werden (Loktev et al., 2019). Vor allem ^{68}Ga -FAPI-46 zeigte eine mit der Zeit zunehmende TBR, was diesen Tracer als vielversprechendes Instrument für zukünftige theranostische Anwendungen qualifiziert (Mori, 2023).

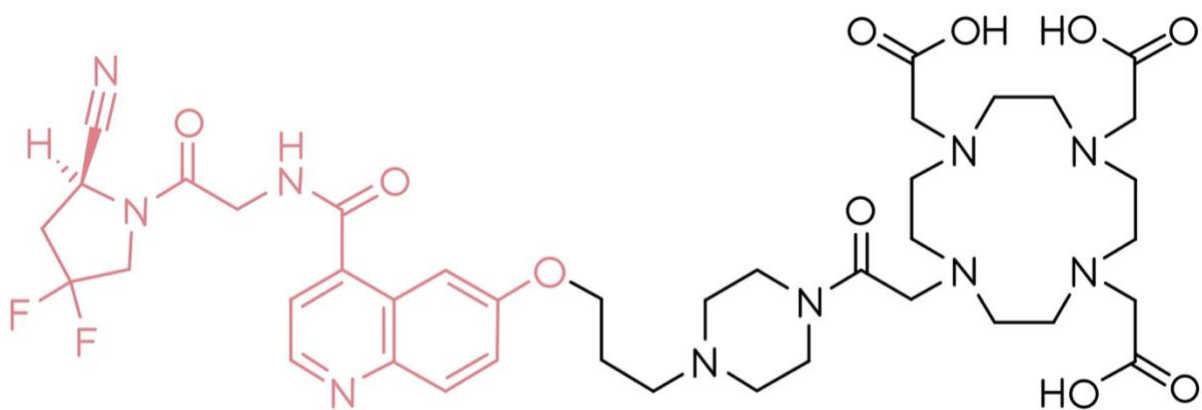


Abbildung 9: Strukturformal von FAPI-46.

In Rot dargestellt ist UICC-110, in Schwarz die Verbindung mit einem DOTAGA Chelator. Abbildung adaptiert nach (Lindner et al., 2018).

Die klinische Anwendung von FAPI-Radiotracer zielt darauf ab, stromale Tumorzellen des Tumormikromilieus zu visualisieren, insbesondere in epithelialen Tumoren, in denen sie den dominierenden Anteil des Stromas ausmachen. Die hohe Signalintensität, die durch die Bindung von FAPI an CAFs erreicht wird, ermöglicht eine präzise Darstellung der Tumorregionen. FAPI-PET wird zur Bildgebung von verschiedenen Tumorarten verwendet, darunter Glioblastome, Pankreaskarzinome,

Nasopharyngealkarzinomen und Kopf-Hals-Tumore (Mori et al., 2023). Die Anwendung von FAPI-Radiotracer hat sich auch bei der Darstellung von benignen Erkrankungen und Prozessen als nützlich erwiesen. So konnten aktivierte Fibroblasten bei der Narbenbildung (z.B. im ischämischen Gewebe nach Herzinfarkt), Fibrose (Leber, Niere, Lunge), gutartigen Tumoren sowie chronisch-entzündlichen oder destruktiven Prozessen gefunden werden (Mori et al., 2023). Dieser erhöhte FAPI-Uptake ermöglicht eine präzise Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen und kann somit wichtige Informationen für die Diagnose und das Management von Patient*innen liefern. Die FAPI-PET hat diagnostisches und therapeutisches Potenzial in der Onkologie und darüber hinaus.

3.2.1 FAP-Liganden in der Diagnostik

Im Jahr 2019 zeigten in-vivo-Studien, dass FAP-Liganden einen vergleichbaren Tumor-Uptake wie ^{18}F -FDG aufwiesen (Giesel et al., 2019, Loktev et al., 2018), allerdings mit deutlich geringerer Aufnahme im Gehirn und in anderen Geweben (Giesel et al., 2019). Kratochwil et al. bestätigten diese Ergebnisse und zeigten, dass ein hoher FAP-Uptake bei Sarkomen, Ösophaguskarzinomen und Mammakarzinomen bei gleichzeitig geringerem Hintergrund nachgewiesen werden konnten (Kratochwil et al., 2019). In den letzten Jahren gewinnt die FAPI-PET/CT zunehmend an Bedeutung für die Tumordetektion, insbesondere bei komplexeren Diagnosen wie Pankreaskarzinomen, wo es ein vielversprechendes Werkzeug für die Primärdiagnostik darstellt (Röhrich et al., 2022). Dennoch ist eine PET/CT-Untersuchung bisher noch nicht Teil der Standarddiagnostik des Pankreaskarzinoms, weder mit ^{18}F -FDG noch FAPI (Langer, 2024).

Das am häufigsten verwendete Radiopharmakon in der onkologischen Bildgebung ist ^{18}F -FDG. Ergänzend kommen Tracer wie ^{18}F -Fluorethylthymosin (^{18}F -FET) und ^{68}Ga -DOTATOC oder PSMA-Liganden insbesondere in theranostischen Ansätzen zum Einsatz. Neuere Entwicklungen fokussieren sich auf ^{68}Ga -FAPI, die Bildgebung von T-Zellen sowie PD-1/PD-L1 zur Überwachung von Immuntherapien (Dimitrakopoulou-Strauss et al., 2022). ^{18}F -FDG ist ein Glukoseanalogon, das mit körpereigener Glukose um die Phosphorylierung konkurriert (Kotasidis et al., 2014). Die ^{18}F -FDG-PET/CT basiert auf den erhöhten glykolytischen Raten von Tumorzellen, um eine gezielte Anreicherung des Tracers zu ermöglichen (Almuhaideb et al., 2011). Die Aufnahme wird jedoch durch Faktoren wie hypoxische Tumoreareale, Zellproliferation und gestörte Tumorsuppressionsmechanismen beeinflusst (Kotasidis et al., 2014).

Ein zentrales Ziel der PET-Diagnostik ist die zuverlässige Unterscheidung zwischen malignen und benignen Läsionen, da hiervon sowohl Diagnose als auch Therapieplanung abhängen (Yeh et al., 2018). Bei Pankreasläsionen liefern die ^{18}F -FDG-PET/CT jedoch nur eingeschränkte diagnostische Ergebnisse (Pu et al., 2021, Kato et al., 2013). Besonders problematisch ist die Glukoseintoleranz: Ein erhöhter Blutglukosespiegel kann die ^{18}F -FDG-Aufnahme im Pankreas reduzieren und zu falsch-negativen Befunden führen (Yeh et al., 2018). Bei Patient*innen mit therapiertem PDAC kommt es häufig

innerhalb von zwei Jahren zu einem Rezidiv. In Fällen unklarer Befunde wird die PET/CT ergänzend eingesetzt. Während die PET/CT gegenüber CT und MRT eine höhere Sensitivität aufweist, können posttherapeutische Veränderungen wie Fibrosen nach Chemotherapie oder Radiatio sowie loko regionale Veränderungen nach chirurgischen Eingriffen die ^{18}F -FDG-Anreicherung beeinflussen und die Diagnose erschweren (Yeh et al., 2018). Darüber hinaus schränkt die Abhängigkeit der ^{18}F -FDG-Bildgebung vom Glukosemetabolismus die Differenzierungsfähigkeit zwischen Tumor und benachbartem Gewebe ein (Manohar et al., 2013). Dies kann zu einer diagnostisch schlechteren Abgrenzung zwischen Tumor und Organ führen kann (Almuhaideb et al., 2011). Auch Entzündungsreaktionen, Blutungen oder Fibrosen können die ^{18}F -FDG-Aufnahme erhöhen und die Befundung weiter erschweren (Yeh et al., 2018). Praktische Einschränkungen ergeben sich zudem aus den Anforderungen an die Tracerapplikation: Patient*innen müssen mindestens vier Stunden vor der Untersuchung Nahrungskarenz einhalten, um einen Blutglukosespiegel $< 200 \text{ mg/dl}$ zu gewährleisten (Surasi et al., 2014). Dies ist besonders für Menschen mit Diabetes mellitus eine Herausforderung; in Deutschland sind etwa 11 Millionen Menschen betroffen, davon 8,7 Millionen mit Typ-2-Diabetes (Diabetes, 2022). Diese Einschränkungen der ^{18}F -FDG-PET/CT verdeutlichen den Bedarf an alternativen PET-Traceern wie FAPI, die eine gezieltere Darstellung stromareicher Tumoren ermöglichen und die diagnostische Genauigkeit in der Onkologie verbessern.

3.2.2 Limitationen der FAPI-PET

Die Diagnostik mittels FAPI-PET und ^{18}F -FDG-PET gehört zu den molekularen Bildgebung und ermöglichen eine Beurteilung der Tumorbilogie. Damit gehen sie über klassische morphologische diagnostische Verfahren hinaus. ^{18}F -FDG ist zwar stark etabliert, jedoch in seiner Spezifität eingeschränkt, da es den Glukosetransport und damit den Zellstoffwechsel widerspiegelt (Chandekar et al., 2023). Der große Vorteil des FAPI-Tracers hingegen ist, dass er eine hohe Sensitivität hat und über 90% der epithelialen Tumore FAP exprimieren (Chandekar et al., 2023, Ouyang et al., 2023). Dies zeigt sich auch im Besonderen bei gastrointestinalen Tumoren, zu denen auch das PDAC gehört. Hier ist die Sensitivität im Vergleich zu ^{18}F -FDG signifikant höher (Ouyang et al., 2023). Ein zentrales Problem bleibt jedoch die Spezifität. So finden sich Uptakes bei Wundheilung, Gewebeumbau, Fibrose und degenerativen und arthritischen Prozessen (Chandekar et al., 2023). Studien berichten regelmäßig von unspezifischen Aufnahmen bei degenerativen, traumatischen, entzündlichen und physiologischen Prozessen (Kessler et al., 2022). Auch die in dieser Analyse untersuchten Differentialdiagnosen IPMN, PanIN und postoperative Veränderungen zeigen einen erhöhten Uptake.

Bei PanIN ist eine bildgebende Detektion aufgrund der kleinen Größe kaum möglich und die diagnostische Aussagekraft bleibt dadurch gering. Zudem zeigen sich nur geringe Übereinstimmungen bei der Befundung unterschiedlicher Befunder*innen (Sagami et al., 2021). Auch beim IPMN ist die Spezifität von großem Interesse, da nur rund 35% der Fälle rechtzeitig resiziert werden. Die bisher herangezogenen Diagnostikkriterien nach Leitlinie oder Fukukoa Kriterien zeigen keine ausreichende Spezifität und Sensitivität. Erste Studien zeigen, dass statische und dynamische FAPI-PET-Parameter Hinweise auf eine maligne Transformation geben können. Hier fehlen noch robuste Validierungen (Lang et al., 2023).

FAP-Expressionen nehmen mit steigender Malignität zu und können somit ein Marker zur Risikoabschätzung bei Pankreasläsionen sein. Gleichzeitig wird FAP aber auch bei nicht-malignen Prozessen hochreguliert (Spektor et al., 2024). Dies führt zu Überschneidungen, die die Unterscheidung zwischen Tumor und benignen Prozessen erschweren (Kessler et al., 2022, Spektor et al., 2024).

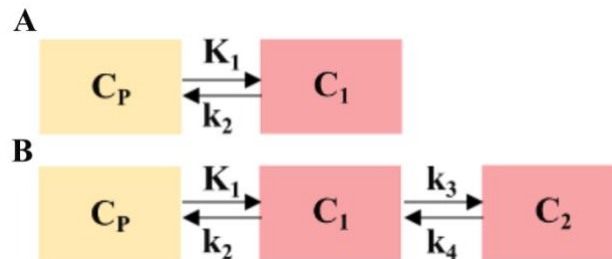
Da die Bildauswertung stark von den jeweiligen Befunder*innen abhängt und variabel ist (Chandekar et al., 2023), ist das Ziel aktueller Studien, die Genauigkeit und Standardisierung der Interpretation von FAPI-Bildern zu verbessern (Kessler et al., 2022).

Die FAPI-PET ist ein hochsensitives, aber nicht tumorspezifisches Verfahren. Der klinische Nutzen wird durch falsch-positive Befunde bei benignen, entzündlichen oder posttherapeutischen Veränderungen limitiert. Da PanIN und frühe IPMN mit aktuellen Methoden nur schwer differenzierbar sind, besteht ein klarer Bedarf an neuen, spezifischeren diagnostischen Strategien zur frühzeitigen und zuverlässigen Abgrenzung von PDAC.

4 Physikalische Grundlagen der kinetischen Modellierung

4.1 Logan Plot

Der Logan Plot, erstmals 1990 von Logan et al. eingeführt, wurde entwickelt, um Liganden zu analysieren, die sich reversibel sowohl an Enzyme als auch an Rezeptoren binden können. Dieses Verfahren ermöglicht die Schätzung des Gesamtverteilungsvolumens (V_t) und bietet eine Grundlage zur Interpretation in Bezug auf Ein- und Zwei-Kompartimentmodelle (LLC).



Formel 1: Darstellung des physikalischen Modells von 1TC (A) und 2TC (B).

C_P = Arteriell Blutplasma; C_1 = Erstes Kompartiment; C_2 = Zweites Kompartiment; K_1 = Aufnahmeweg des Tracers aus dem arteriellen Blutplasma in das erste Kompartiment; k_2 = Rückdiffusion eines Teiles des Tracers, der nicht gebunden hat, in das arterielle Blutplasma; k_3 = Aufnahme des Tracers in ein zweites Kompartiment; k_4 = Rückdiffusion eines Teil des Tracers in das erste Kompartiment, der im zweiten Kompartiment nicht gebunden hat (LLC).

Der Logan Plot basiert auf einer grafischen Analyse, bei der die gemessene Gewebeaktivitätskurve ($C_T(T)$) mathematisch transformiert und gegen eine „normalisierte Zeit“ aufgetragen wird. Die zugrundeliegende Gleichung lautet:

$$\frac{\int_0^t C_T(\tau) d\tau}{C_T(t)} = K \frac{\int_0^t C_P(\tau) d\tau}{C_T(t)} + b$$

Formel 2: Berechnung des Logan Plots.

$C_T(T)$ = gemessene Gewebe TAC; $C_P(t)$ = gemessene input curve; K = Matrix der Transferkonstanten; b = Rezeptor Konzentration (Logan et al., 1990)

Die Gewebeaktivität wird ab dem Zeitpunkt der Tracer-Injektion integriert, durch die aktuelle Gewebeaktivität dividiert und gegen die normierte Zeit aufgetragen. Nach einer Gleichgewichtszeit (t^*) zeigt das System bei reversiblen Kompartimentmodellen eine lineare Beziehung (LLC).

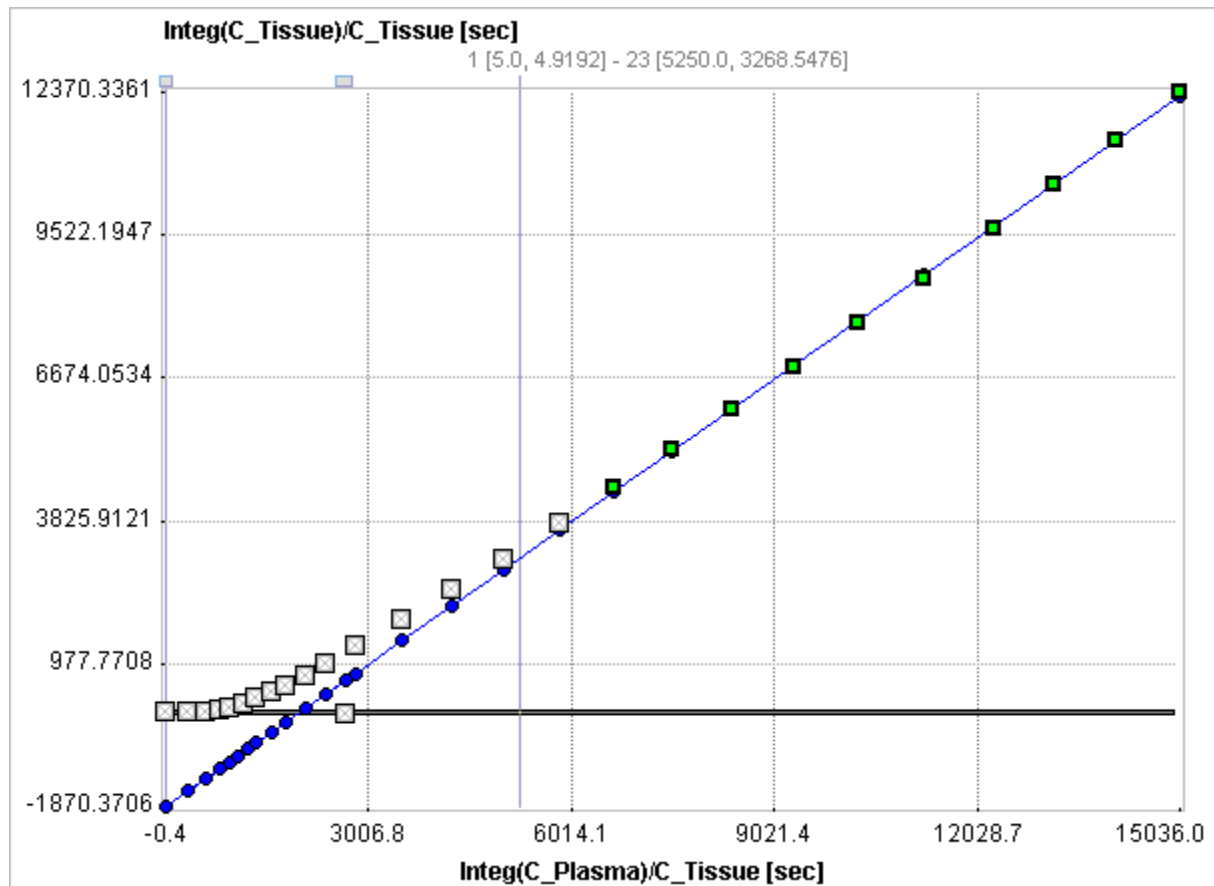


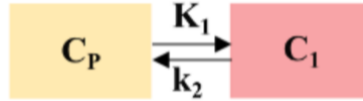
Abbildung 10: Beispielhafte Darstellung der graphischen Analyse des Logan Plots.

Y-Achse: Integrierte Gewebeaktivität zum Injektionszeitpunkt in Sekunden (sec); X-Achse: Integrierte Gewebeaktivität im Plasma in sec. Die Grünen Punkte zeigen die Länge der Gerade an. Hier beispielhaft 10 Punkte (LLC)

Das PET-Signal setzt sich aus der Summe der Gewebeaktivität und einem Teil des Plasmasignals zusammen, was den LP von den Differentialgleichungen des 1TC- bzw. 2TC-Modells unterscheidet. Die Steigung der resultierenden Geraden repräsentiert dabei nicht nur das Verteilungsvolumens V_t , sondern zusätzlich den Anteil des Plasmaraumes (v_P). Für die Kalibrierung sind Blutdaten erforderlich, die entweder durch direkte Blutabnahme aus einer peripheren Arterie oder indirekt durch eine Vision of interest (VOI) in der Aorta abdominalis descendens aus Bilddaten gewonnen werden können. Die Gewebeaktivitätskurve (TAC) wird aus einer Region of interest (ROI) extrahiert. Vor der graphischen Analyse muss eine Zerfallskorrektur der Blutaktivität erfolgen. Der lineare Abschnitt der Logan Plots korreliert mit V_t , wobei der Startpunkt der linearen Phase individuell festgelegt wird (LLC). Der Logan Plot stellt somit ein robustes Verfahren zur Quantifizierung reversibler Bindungsprozesse dar und findet breite Anwendung in der PET/CT-Bildgebung. Die Kombination aus dynamischen Datensätzen, normierten Zeitreihen und grafischer Analyse ermöglicht eine präzise Bestimmung von Verteilungsvolumina und Rezeptorbindungskapazitäten.

4.2 One-Tissue-Compartment-Modell (Zhou GRRSC)

Das 1TC-Modell beschreibt die Verteilung des Tracers zwischen dem arteriellen Blutplasma (C_P) und einem Gewebekompartiment (C_1). Die Kinetik dieses Systems wird durch zwei Parameter bestimmt: K_1 beschreibt die Aufnahme rate des Tracers aus dem Blutplasma in das Gewebe, k_2 die Clearance-Rate, die die Rückdiffusion des freien Tracers ins Blutplasma (LCC).



Formel 3: Darstellung des physikalischen Modells von 1TC.

C_P = Arteriell Blutplasma; C_1 = Erstes Kompartiment; K_1 = Aufnahmeweg des Tracers aus dem arteriellen Blutplasma in das erste Kompartiment; k_2 = Rückdiffusion eines Teiles des Tracers, der nicht gebunden hat in das arterielle Blutplasma (LCC).

Die zugrundeliegende Differentialgleichung lautet:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = K_1 C_P(t) - k_2 C_1(t)$$

Formel 4: Differentialgleichung zur Erstellung der 1TC-Karten (LCC).

Hierbei beschreibt $C_1(t)$ die Tracerkonzentration im Gewebe zu einem bestimmten Zeitpunkt t (LCC).

Zhou et al. entwickelten eine Modifikation des 1TC-Modells (Zhou GRRSC), die auf einer multilinenen Formulierung basiert. Hierbei wird die Modellgleichung durch eine gewichtete lineare Regression gelöst, wobei zur Optimierung die Ridge Regression (RR) angewandt wird. Die RR-Methode reduziert das Signal-Rausch-Verhältnis der parametrischen Karten durch gezielte Glättung verrauschter Pixel. Je höher das Rauschen, desto stärker erfolgt die Glättung (Zhou et al., 2003).

Zur Erstellung von 1TC-parametrischen Karten werden dynamische PET-Datensätze verwendet. Die benötigten Blutdaten werden, wie beim LP, durch Blutabnahme oder VOI-Analyse ermittelt. Im PXMOD-Tool erfolgt eine Vorverarbeitung der Blut-TAC durch Zerfallskorrektur und Filterung (LCC).

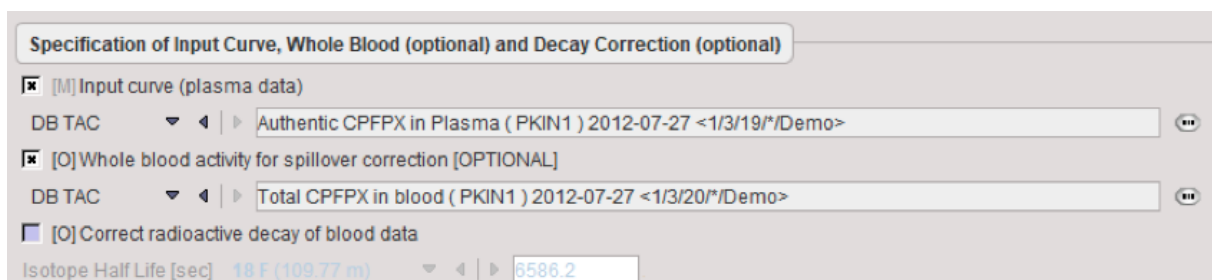


Abbildung 11: Darstellung der Spezifikation der Inputkurve bei der Vorverarbeitung des Blutes im PXMOD Tool zur Erstellung von 1TC – Karten (LCC).

☒ [M] Preparation of model calculation
☒ [M] Use corrected blood data

☒ vB	0.05	☒ Restrict: Lower	0.0	Upper	1.0	[ml/ccm]
☒ Filter planar	5.0					[1/1]
☒ Filter axial	3.0					[1/1]
☒ Threshold	3.0					[0-100%]

☒ [O] Display Original blood data ☒ [O] Display Corrected blood data ☒ [O] Display Original whole blood curve ☒ [O] Display Corrected whole blood curve

Abbildung 12: Darstellung der Parameter zur Vorverarbeitung des Modells im PXMOT Tool zur Erstellung von ITC - Karten.

vB = Blutvolumenanteil: Definition der pixelweisen Korrektur des Blutüberlaufes; Filter planar = Anzahl der Pixel im Glättungsfilter in x und y; Filter axial = Anzahl der Pixel im Glättungsfilter in z; Threshold = Unterscheidungsschwelle für die Hintergrundmaskierung (LCC)

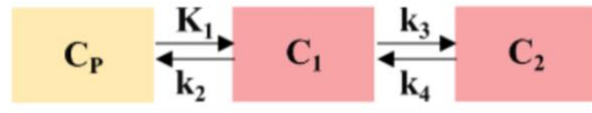
☒ vB	☒ Restrict: Lower	0.0	Upper	1.0	[ml/ccm]
☒ K1	☒ Restrict: Lower	0.0	Upper	1.0	[ml/ccm/min]
☒ k2	☒ Restrict: Lower	0.0	Upper	1.0	[1/min]
☒ Vt	☒ Restrict: Lower	0.0	Upper	20.0	[1/1]

Abbildung 13: Darstellung der Kartenparameter zur Erstellung der ITC - Karten im PXMOT - Tool.

vB = Blutvolumenanteil: Definition der pixelweisen Korrektur des Blutüberlaufes; K1 = K1-Ratenkonstante des 1 – Gewebe – Kompartiment – Modells; k2 = k2-Ratenkonstante des 1 – Gewebe – Kompartiment – Modells; Vt = Verteilungsvolumen (LCC)

4.3 Two-Tissue-Compartment-Modell K1/k2

Das 2TC-Modell erweitert das 1TC-Modell um ein zweites Gewebekompartiment (C_2), das den spezifisch gebundenen Tracer darstellt. Die Kinetik wird durch vier Ratenkonstanten beschrieben: K_1 , k_2 , k_3 und k_4 (LCC).



Formel 5: Darstellung des physikalischen Modells des 2TC (LCC).

Die zugehörige Differentialgleichung lautet:

$$\begin{aligned}\frac{dC_1(t)}{dt} &= K_1 C_P(t) - (k_2 + k_3) C_1(t) + k_4 C_2(t) \\ \frac{dC_2(t)}{dt} &= k_3 C_1(t) - k_4 C_2(t)\end{aligned}$$

Formel 6: Differentialgleichung zur Erstellung der 2TC-Karten (LCC).

K_1 (ml/ccm/min) und k_2 (1/min) beschreiben die Aufnahme- und Clearance – Ratenkonstanten. K_3 (1/min) und k_4 (1/min) repräsentieren den Stoffaustausch zwischen den unterschiedlichen Gewebekompartimenten (LCC). Die übliche Interpretation führt zu dem Schluss, dass C_1 den freien und unspezifisch an das Gewebe gebundenen Tracer repräsentiert und C_2 den spezifisch gebundenen Tracer. Zur Berechnung der parametrischen Karten werden K_1/k_2 als Anpassungsparameter herangezogen, wobei das Gesamtverteilungsvolumen V_t durch die Gleichung $V_t = \frac{K_1}{k_2} * 1 + \frac{k_3}{k_4}$ beschrieben wird.

Für die Erstellung von 2TC-Karten wird ein dynamischer PET-Datensatz verwendet. Die Blutdaten werden wie beim LP gewonnen. Die Gewebe-TAC wird zur Bestimmung der Startparameter und des K_1/k_2 -Verhältnisses auf VOI-Basis eines repräsentativen Gewebebereichs analysiert (LCC). Im PXMOD-Tool werden die relevanten Parameter zur Erstellung der Karten definiert: v_B , K_1/k_2 , k_3/k_4 und V_t . Zusätzlich können Rauschkorrekturen durch Filterung und Hintergrundmaskierung vorgenommen werden (LCC).

Timing

☒ [M] Model handles slice-wise timing ☒ Zero time at administration

Iterative fit for one TAC for establishing Start Parameters

Tissue Regions

☒ [M] Target tissue. Is used to establish the initial parameters of the model during the pixel-wise fits.

VOI

Parameters

☐ vB	0.05	☒ Restrict: Lower	0.0	Upper	1.0	[1/1]
☒ K1	0.1	☒ Restrict: Lower	0.0	Upper	1.0	[ml/ccm/min]
☒ K1/k2	0.1	☒ Restrict: Lower	0.0	Upper	20.0	[ml/ccm]
☒ k3	0.01	☒ Restrict: Lower	0.0	Upper	1.0	[1/min]
☒ k4	0.01	☒ Restrict: Lower	0.0	Upper	1.0	[1/min]
☒ Percent masked pixels	30.0					[%]

Abbildung 14: Darstellung der Parameter zur Vorverarbeitung des Modells im PXMOD Tool zur Erstellung von 2TC-Karten.

vB = Blutvolumenanteil: Anteil des Blutes im Gewebe, im Mittel 5% als Konstante; K1, K1/k2, k3, k4 = Ratenkonstanten des 2 TC; Prozent der maskierten Pixel = Anschluss des angegebenen Prozentsatzes der Pixel (Nicht angewendet bei vorhandener Maske (LCC)).

☐ vB	☒ Restrict: Lower	0.0	Upper	1.0	[1/1]
☒ K1	☒ Restrict: Lower	0.0	Upper	1.0	[ml/ccm/min]
☒ K1/k2	☒ Restrict: Lower	0.0	Upper	20.0	[ml/ccm]
☒ k3	☒ Restrict: Lower	0.0	Upper	1.0	[1/min]
☒ k4	☒ Restrict: Lower	0.0	Upper	1.0	[1/min]
☐ k2	☐ Restrict: Lower	0.0	Upper	0.0	[1/min]
☒ Vt	☒ Restrict: Lower	0.0	Upper	50.0	[ml/ccm]
☐ Vs	☒ Restrict: Lower	0.0	Upper	50.0	[ml/ccm]
☐ k3/k4	☒ Restrict: Lower	0.0	Upper	50.0	[1/1]
☐ Flux	☐ Restrict: Lower	0.0	Upper	0.0	[ml/ccm/min]
☐ ssq	☐ Restrict: Lower	0.0	Upper	0.0	[1/1]

Abbildung 15: Darstellung der Kartenparameter zur Erstellung der 2TCKarten im PXMOD-Tools.

vB = Blutvolumenanteil: Definition der pixelweisen Korrektur des Blutüberlaufes; K1, k2, k3, k4 = Verteilungsvolumen des nicht verdrängbaren Kompartiments; Vt = Verteilungsvolumen; Vs = Verteilungsvolumen des 2. Fachs. Nur für eine reversible Konfiguration, bei der k4 auf Passung geprüft wurde; k3/k4 = Fluss zum zweiten Kompartiment $(K1 \cdot k3) / (k2 + k3)$; Flux = Blutvolumenanteil: Definition der pixelweisen Korrektur des Spillovers; Ssq = Summe der Quadrate der resultierenden Anpassung. Regionen mit schlechten Anpassungen können isoliert werden (LCC).

5 Material und Methoden

In die vorliegende Untersuchung wurden 55 Patient*innen eingeschlossen, die entweder an primären Läsionen des Pankreas litten oder sich im Follow-Up nach einer chirurgischen Therapie befanden. Die Nachbeobachtungs-Dauer betrug dabei mindestens 18 Monate. Die Datenerhebung erfolgte durch eine ^{68}Ga -FAPI-46-PET/CT-Bildgebung im Zeitraum von September 2018 und September 2023. Bei Patient*innen mit primären Pankreasläsionen wurden in allen bis auf drei Fällen eine chirurgische Resektion oder eine Biopsie durchgeführt. Das Follow-Up zur Diagnose eines möglichen Rezidivs umfasste neben der Bildgebung mittels CT auch eine körperliche Untersuchung sowie die Analyse relevanter Laborparameter, einschließlich des Kohlenhydrat-Antigens Kohlenhydrat-Antigen 19-9 (CA 19-9), des C-reaktiven Proteins, der Lipase und der Amylase.

Die Läsionen wurden entsprechend den zuvor veröffentlichten Kriterien von Hoppner et al. entweder als Rezidive oder reaktive Veränderungen klassifiziert (Hoppner et al., 2023). In der CT wurden lokale Rezidive als raumfordernde, progrediente Läsionen beschrieben, die mit einer Verengung der umgebenden Gefäße einhergingen. Im Gegensatz dazu zeigt sich eine chronische Pankreatitis typischerweise durch eine Atrophie des Pankreas im zeitlichen Verlauf. Reaktives Gewebe im Operationsgebiet wurde durch fehlendes Wachstum sowie das Fehlen von Kompression oder Infiltration der umgebenden Strukturen charakterisiert. Ein Teil der statischen Bildgebungsdaten dieser Patientenkohorte wurde bereits in früheren Publikationen berücksichtigt, unter anderem bei Hoppner et al., Lang et al. und Röhrich et al. (Hoppner et al., 2023, Lang et al., 2023, Röhrich et al., 2021).

Für die dynamische Bildanalyse wurden mit Hilfe der aortic input function der PMOD-Software drei unterschiedliche parametrische Karten generiert: 1TC-Karte, 2TC-Karten sowie LP-Karten. Die verschiedenen Läsionen des Pankreas wurden sowohl in den statischen als auch in den dynamischen Karten manuell eingezeichnet. Im Anschluss erfolgte eine detaillierte Analyse der Signalintensitäten, wobei der SUVmax aus den statischen Daten sowie das maximale Distributionsvolumen (DV) aus den dynamischen Daten sowohl für das primäre Setting als auch für das Rezidiv-Setting erfasst wurden. Zur Differenzierung zwischen PDAC und ILP sowie zwischen Rezidiv-PDAC und PRT wurden Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (ROC) erstellt.

5.1 Dynamische und statische PET/CT-Bildgebung

Alle PET/CT-Untersuchungen wurden an einem Biograph mCT Flow PET/CT-Scanner der Marke Siemens (Medical Solutions) gemäß den zuvor veröffentlichten Protokollen durchgeführt (Röhrich et al., 2022). Der in dieser Arbeit verwendete Radiotracer war FAPI-46, der mit Gallium-68 markiert wurde. Die Synthese und Markierung von ^{68}Ga -FAPI-46 erfolgte gemäß den Methoden, die von Linder et al. und Loktev et al. beschrieben wurden (Lindner et al., 2018, Loktev et al., 2018).

Die dynamische PET-Datenerfassung konzentrierte sich auf das obere Abdomen und begann unmittelbar nach der Injektion des Tracers. Die Datenerfassung umfasste insgesamt 28 zeitlich gestaffelte Abschnitte, die sich über einen Zeitraum von 60 Minuten erstreckten. Die Dauer der einzelnen Zeitabschnitte wurde schrittweise von 30 Sekunden auf bis zu 10 Minuten erhöht, um eine kontinuierliche Aufnahme der kinetischen Tracerverteilung zu ermöglichen. Im Anschluss an die dynamische PET-Aufnahme wurde eine Ganzkörper-PET-Untersuchung durchgeführt, die sich vom Schädel bis zur Mitte der Oberschenkel erstreckte.

Die Rekonstruktion der dynamischen PET-Bildserie erfolgte iterativ mithilfe des OSEM-3D-Algorithmus (Matrix: 400x400) mit 5 Iterationen und 21 Untergruppen unter Einbeziehung der rechnerischen Auflösungsverbesserung durch die point spread function und der Flugzeitkorrektur (Time-of-Flight, TOF). Für die Rekonstruktion der Ganzkörper-PET-Bilder wurde derselbe OSEM-3D-Algorithmus verwendet, jedoch mit einer kleineren Matrix (200 x 200), 4 Iterationen und 8 Teilmengen. Die Bilder wurden anschließend mittels einer Gauß-Filterung mit einer Filterbreite von 5,5 mm geglättet. Bei allen Patient*innen wurden sowohl dynamische PET-Scans unmittelbar nach der Tracer-Injektion als auch statische Ganzkörper-PET-Scans 60 Minuten nach der Injektion von ^{68}Ga -FAPI-46 durchgeführt.

Die Auswertung der PET-Bilder erfolgte mithilfe der Software PMOD V4.4 (PMOD Technologies LLC, Fällanden, Schweiz) unter Nutzung des Basislizenzt-Tool (PBAS). Bei Bedarf wurde eine frame-by-frame Bewegungskorrektur der dynamischen PET-Bilder durchgeführt. Die Auswertung erfolgte ohne Vorkenntnisse über die Art der untersuchten Pankreasläsionen.

Die Abgrenzung der interessierenden Volumina wurde wie folgt vorgenommen: Zur Bestimmung des Whole-Blood-Inputs wurde eine VOI mit einem Durchmesser von 8mm über fünf Schichten in der Aorta abdominalis platziert, wobei der erste Frame der dynamischen PET-Daten verwendet wurde. Die VOIs für die Pankreasläsionen wurden anhand des letzten Frames definiert, wobei Isokonturen mit einem Schwellenwert von etwa 30 % des Bildmaximums verwendet wurden. Zusätzlich wurde eine VOI mit einem Durchmesser von 20 mm über vier Schichten in die Leber positioniert. Die aus den definierten VOIs abgeleiteten Zeit-Aktivitäts-Kurven (TACs) wurden mit dem pixelweisen Modellierungstool (PXMOD) von PMOD für weitere Analysen genutzt. Zur Berechnung parametrischer Verteilungsvolumenkarten wurde eine Kompartimentmodellierung durchgeführt. Dabei kamen sowohl 1TC- als auch 2TC-Kompartiment-Modelle zur Anwendung, wobei die TAC der Aorta abdominalis als

Blutinput-Funktion diene. Zusätzlich wurde die grafische Logan-Plot-Analyse verwendet, um parametrische VD-Karten zu berechnen. Die VOIs, die zuvor aus den dynamischen PET-Daten abgeleitet wurden, dienten auch für die Analyse der statischen Ganzkörper-PET-Daten. Hierbei wurden die SUVs berechnet. Die resultierenden Signalintensitäten aus den SUV-Werten der statischen PET-Daten sowie die Verteilungsvolumina aus den dynamischen PET-Daten wurden zur Differenzierung zwischen PDC, ILP und rezidivierendem PDAC oder RPT herangezogen. Zur Auswertung wurden Receiver-Operating-Characteristic- (ROC)-Kurven erstellt.

5.2 Statistische Auswertung

Für die Charakteristik der Patient*innen wurde eine deskriptive statistische Analyse durchgeführt. IBM SPSS Statistics V29 (IBM Deutschland GmbH, Böblingen, Deutschland) wurde verwendet, um Outliner aus der Normalverteilung unter Anwendung des Grubbs-Kriteriums zu erkennen. Zum Vergleich der statischen und parametrischen Bildgebungsparameter wurden ungepaarte t-Tests mit Graph Pad Prism 10.2.3 durchgeführt. P-Werte < 0.05 wurden als signifikant angesehen.

5.3 Ethische Aspekte

Alle im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten PET – Untersuchungen wurden unter der Maßgabe der Deklaration von Helsinki §37 „unproven interventions in clinical practice“ sowie unter Berücksichtigung von §13, Absatz 2b des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG) mit medizinischer Indikation bei Tumorpatient*innen durchgeführt. Alle Patient*innen wurden über die experimentelle Diagnostik aufgeklärt und erteilten ihr schriftliches Einverständnis zur Diagnostik und zur wissenschaftlichen Auswertung ihrer Daten. Die retrospektive Auswertung der so generierten ^{68}Ga -FAPI-46-PET/CT-Daten wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg genehmigt. Die Studiennummer des Ethikvotums lautet:

5.4 Software

PMOD Version 4.4	Bruker Preclinical imaging, Industriestraße 26, 8117 Fälladen, Switzerland
Graph Pad Prism	Prism Graph Pad Software, 225 Franklin Street., Fl. 26, Boston, MA 02110
Inkscape 1.3.2	Free Software Foundation, Inc. 51 Franklin Street, Fifth Floor, Boston, MA 02110 1301, USA
IBM SPSS Software	IBM Deutschland, Schönaicher Str. 220, D-71032 Böblingen, Deutschland
Siemens PET CT	Biograph 40_mCT / VG62B

Tabelle 7: Überblick über die verwendeten Softwares.

5.5 Kinetische Modellierung

Im Rahmen der parametrischen Kartenerstellung wurden mit Hilfe der PMOD-Software drei unterschiedliche Kartentypen erstellt. Die dynamischen Datensätze wurden dafür auf einen verkleinerten Datensatz zugeschnitten, indem ein Bereich der PET-Daten mithilfe des Kinetic Modeling Tools PMOD pKIN ausgewählt und auf eine Größe von 4 mm x 4 mm zugeschnitten wurde. Der ursprüngliche DICOM-Datensatz umfasste beispielsweise Pixelgrößen von $X = 1.02$, $Y = 1.02$ und $Z = 4$, welche auf eine Größe von $X = 4$, $Y = 4$ und $Z = 4$ verkleinert wurden. Dies ermöglicht eine schnellere Datenverarbeitung und somit eine effektivere Kartenerstellung bei niedrigeren Rechenanforderungen. Für alle Karten wurde eine VOI in Form eines Kreises mit einem Durchmesser von 8 mm in Höhe der Aorta descendens platziert, ergänzt über einen Bildbereich von 10 Schichten. Um die Aorta besonders eindeutig darzustellen und potenzielle Fehler bei der Lage der VOI zu vermeiden, wurde in der Regel der erste Frame ausgewählt. Anschließend wurde eine zweite kreisförmige VOI in Vergleichsorganen wie Leber, Magen, Duodenum und abdominelles Fettgewebe platziert. Für die Leber wurde eine VOI von 20 mm über 4 Schichten gewählt, während für die restlichen Organe eine ROI von 5-8 mm je nach anatomischen Gegebenheiten verwendet wurde. Für die optische Ansicht der Karten wurde eine Graufilterung gewählt, die im Verlauf der Kartenerstellung durch eine „cold“-Darstellung ergänzt wurde. Die aortale Input-Funktion der PMOD pKIN-Software wurde verwendet, um die aortale Statistik für das parametric Mapping Tool (PXMOD) zur Erstellung der parametrischen Karten zu extrahieren. Mit Hilfe des verkleinerten Datensatzes, der festgelegten VOIs und der aortal ermittelten Statistik konnten im PXMOD drei verschiedene parametrische Kartentypen erstellt werden: 1TC, 2TC und LP Karten.

Die finale Erstellung der parametrischen Karten erfolgte im Pixelwise Kinetic Modeling (PXMOD) von PMOD. Zunächst wurde die gewünschte Kartenart ausgewählt, entweder 1TC Zhou GRRSC, 2TC K1/k2 oder LP, wie bereits beschrieben. Die bereits verkleinerten Bilddaten wurden im ersten Schritt

geladen und auf der Maskierungsoberfläche für die Erstellung der LP- und 2TC- Karten weiterbearbeitet.

Die Maskierungsoberfläche wurde für die 1TC-Karten übersprungen. Bei den 1TC-Karten wird die gespeicherte aortale Statistik hochgeladen, die jeweils pro Patient*innen vorher abgespeichert wurde. Es folgt der Workflow von „process blood“ über „configure model preprocessing“ bis „preprocess model“. Auf der Maskierungsoberfläche wurden die dynamischen Bilder im „Averging Frames“ gemittelt, wobei der Schwellenwert auf 0,3 festgesetzt wurde. In der darauffolgenden Segmentierung wurden Segmente erzeugt, die zu einer einzigen Maske zusammengefügt wurden, um das Gewebe von Interesse darzustellen. Das dargestellte Histogramm zeigt Pixelwerte, die den ausgewählten Bildern entsprechen (siehe Abbildung 19).

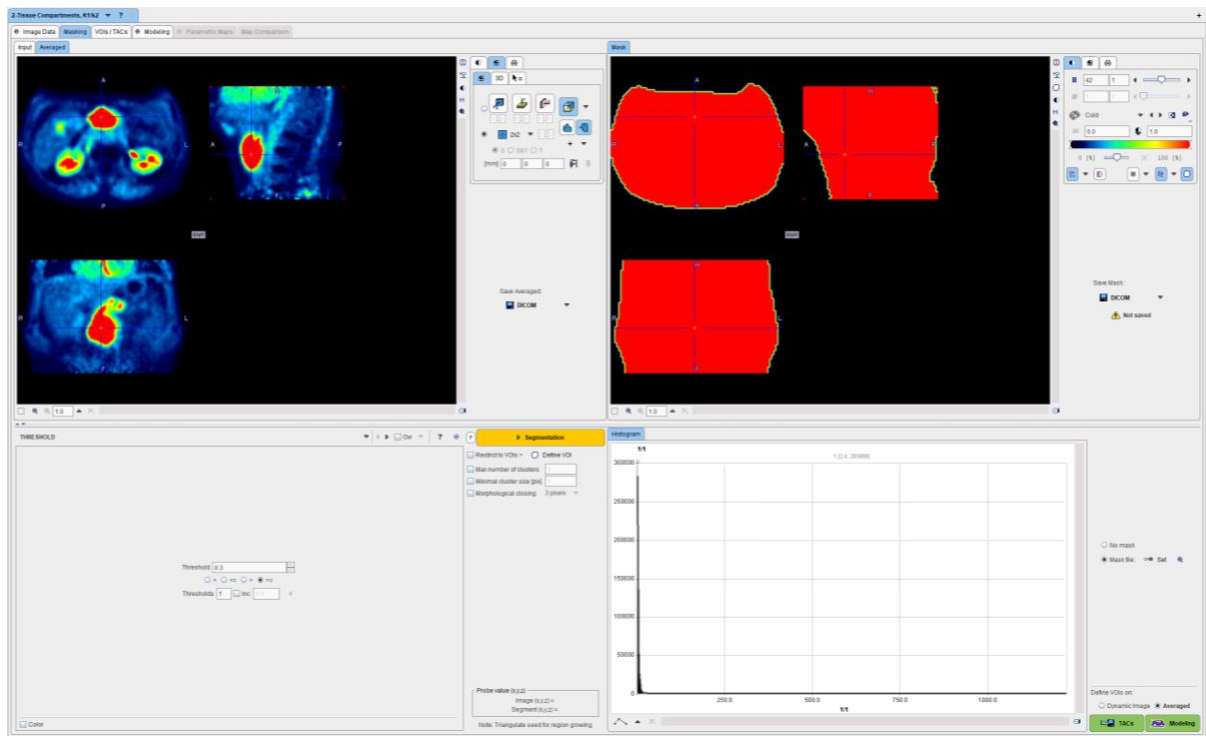


Abbildung 16: Maskierungsoberfläche im PXMOT-Tool.

Oben links der verkleinerte Datensatz, oben rechts in Rot die „Maske“ als Bereich des Gewebe von Interesse.

Nach dem Abspeichern der Maske wurden für alle drei Karten die VOIs/TACs angezeigt. Die dort angezeigten Bilder entsprechen den im Maskierungsschritt ausgewählten oder nicht segmentierten Bildern bei der 1TC-Kartenerstellung (siehe Abbildung 20).

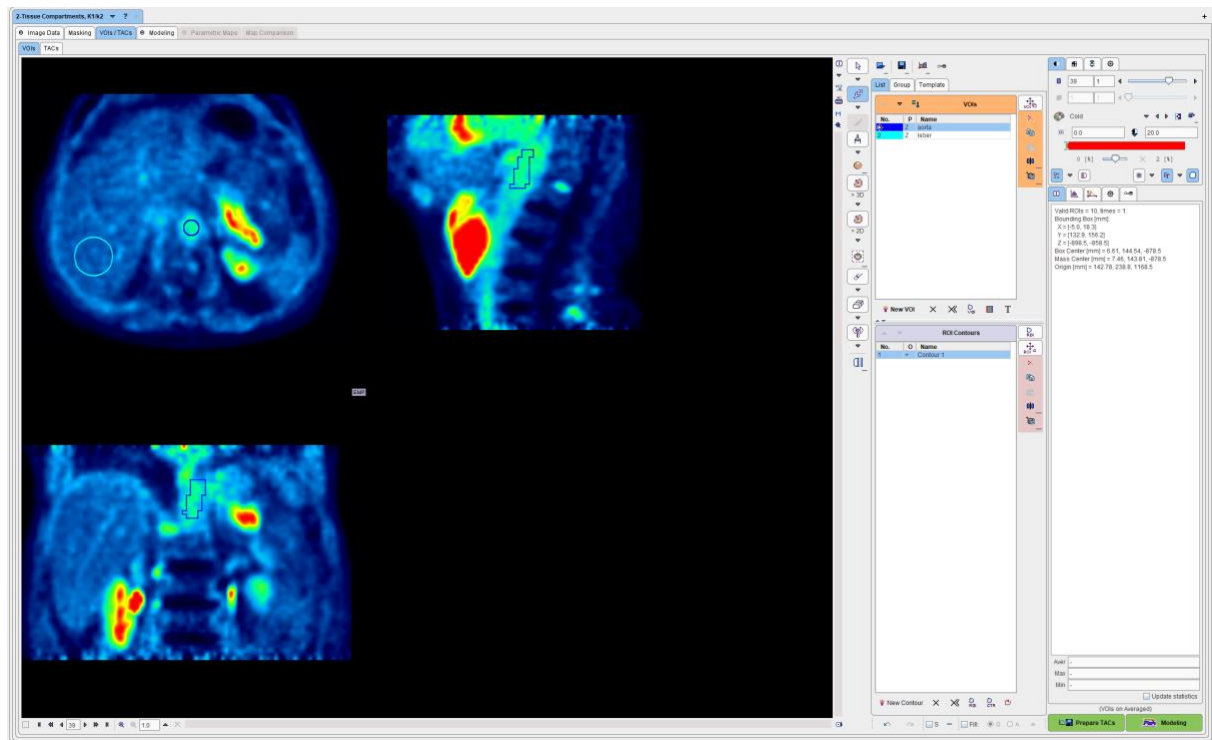


Abbildung 17: VOI/TAC-Auflistung im PXMOD Tool.

Links axiale, sagittale und coronale Ansichten der Bilddaten mit eingezeichneten VOIs in Leber und Aorta.

Im TAC-Bearbeitungsbereich erfolgte anschließend die Zuordnung des Zielgewebes und der Inputkurve. Daran schloss sich das Modelling an. Je nach Modell sind hier mehrere Schritte zu bearbeiten. Beim blood preprocessing wurde die Eingabekurve, bestehend aus der Aorta descendens VOI, abgeleitet. Als Inputkurve wurde die Aorta und als Target Tissue die Leber ausgewählt. Bis zu diesem Schritt verläuft die Erstellung der LP- und 2TC-Karten identisch.

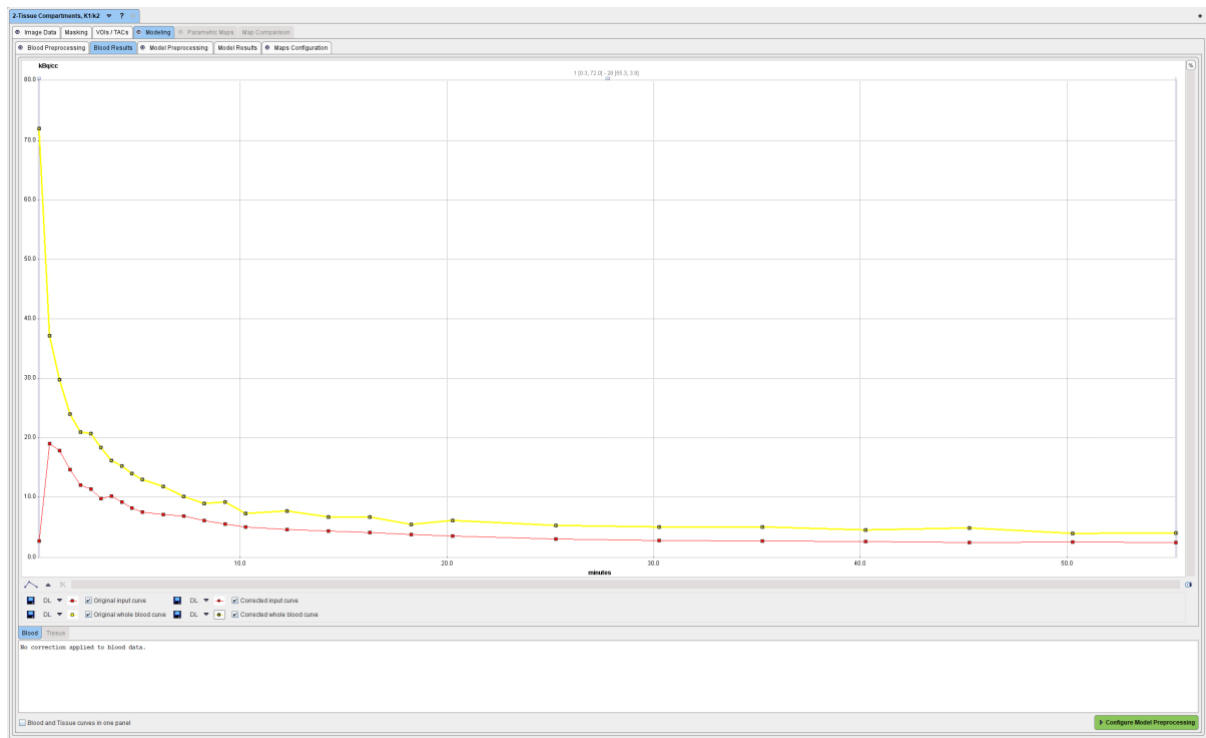


Abbildung 18: Konfigurieren der Modellvorverarbeitung zur Erstellung der 2TC- und 1TC-Karten.

Im configure Model preprocessing wurde eine Vorverarbeitung des Kartenmodells durchgeführt, um die Eingabeparameter wie die zeitlichen Aktivitätskurven der Gewebe für die Berechnung von Anfangsparametern, passende Modellparameter und Eingabeparameter wie die Benutzereingabe des Schwellenwertes in Prozent anzupassen.

Die LP-Karten benötigen eine spezielle Betrachtung, da hier die Gleichgewichtszeit t^* definiert werden muss, ab der das Diagramm als linear betrachtet wird und die Regressionslinie angepasst wird. In den Modellierungsergebnissen erfolgt die Bestimmung von t^* automatisch anhand der aktuellen Daten, wurde aber in dieser Untersuchung so angepasst, dass das Zielgewebe durch acht grüne Punkte dargestellt wird. Im unteren Textbereich ist hier außerdem eine numerische Ausgabe ersichtlich. Die tatsächlich dargestellten Kurven können im Kurvenkontrollbereich nochmals angepasst werden (siehe Abbildung 22).

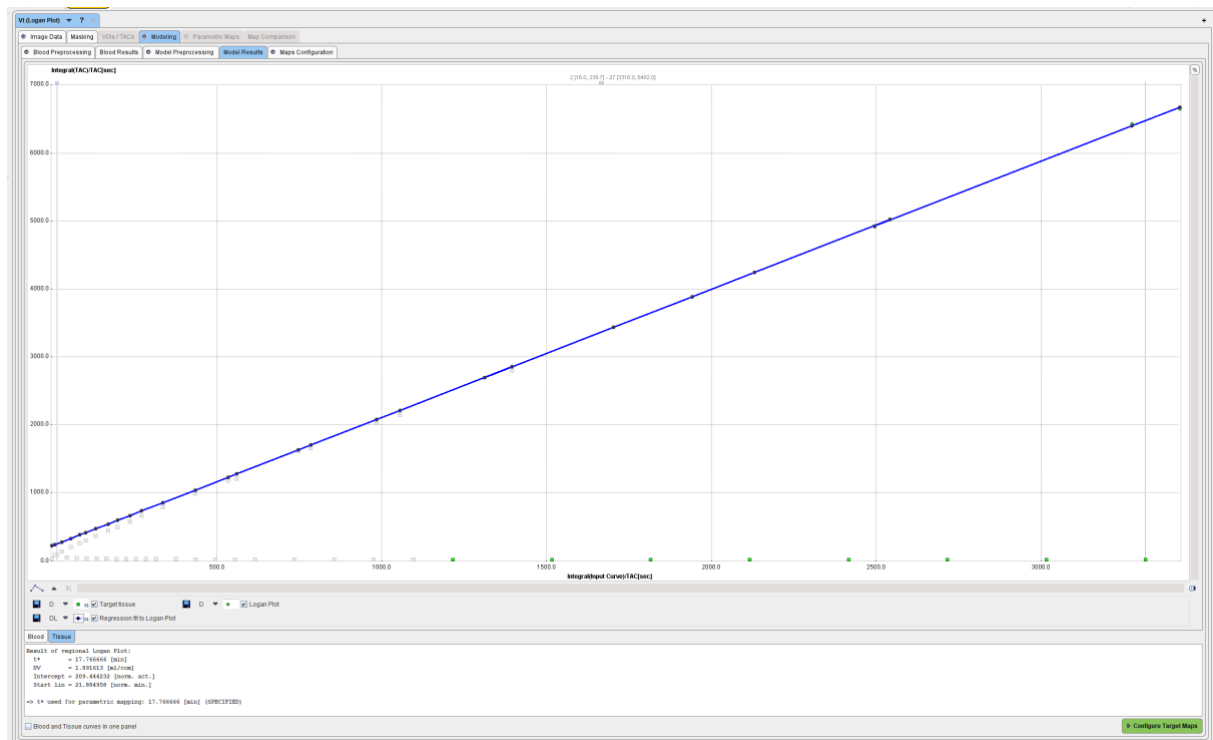


Abbildung 19: Kartenkonfiguration für die Erstellung einer LP-Karte.

t^* = Steigung der linearen Regression; DV= Verteilungsvolumen; Intercept= Achsenabschnitt der linearen Regression.

Im Bereich der maps configuration werden für jede Kartenart alle Modellparameter dargestellt, die für die parametrische Berechnung notwendig sind. Einschränkungen können hier die Parameter in einen physiologischen Wertebereich zwingen. Bei den 2TC-Karten müssen im Gegensatz zu den LP-Karten keine Geraden angepasst werden, jedoch viele Parameter eingeschränkt werden. Die festgelegten Werte für sämtliche 2TC-Karten umfassen:

Parameter	Value	Restrict	Lower	Upper	Unit
vB	0.05	☒	0.0	1.0	[1/1]
K1	7.928909	☒	0.0	8.0	[ml/ccm/min]
K1/k2	0.5	☒	0.0	50.0	[ml/ccm]
k3	4.518342	☒	0.0	8.0	[1/min]
k4	3.227042	☒	0.005	8.0	[1/min]
Percent masked pixels	3.0				[%]
vB		☒	0.0	1.0	[1/1]
K1		☒	0.0	8.0	[ml/ccm/min]
K1/k2		☒	0.0	30.0	[ml/ccm]
k3		☒	0.0	8.0	[1/min]
k4		☒	0.005	8.0	[1/min]
k2		☒	0.0	8.0	[1/min]
Vt		☒	0.0	50.0	[ml/ccm]
Vs		☒	0.0	50.0	[ml/ccm]
k3/k4		☒	0.0	50.0	[1/1]
Flux		☐	0.0	0.0	[ml/ccm/min]
ssq		☐	0.0	0.0	[1/1]

Abbildung 20: Modellkonfiguration für die Erstellung der 2TC-Karten.

vB = Blutvolumenanteil: Definition der pixelweisen Korrektur des Blutüberlaufes; K_1, k_2, k_3, k_4 = Ratenkonstanten des 2 TC; K_1/k_2 =Verteilungsvolumen des nicht verdrängbaren Kompartiments; V_t =Verteilungsvolumen; V_s = Verteilungsvolumen des 2. Fachs; k_3/k_4 = Fluss zum zweiten Kompartiment $(K_1 \cdot k_3)/(k_2 + k_3)$; Flux = Blutvolumenanteil: Definition der pixelweisen Korrektur des Blutüberlaufes; Ssq = Summe der Quadrate der resultierenden Anpassung (LCC, 2022).

Im letzten Schritt wird die Erstellung der Karten durch „start pixelwise calculation“ initiiert. Die Karten werden als separate Studien organisiert, wobei sich für die 1TC- und 2TC- Karten V_t , vB , K_1 und k_2 und für die LP-Karten V_t s.

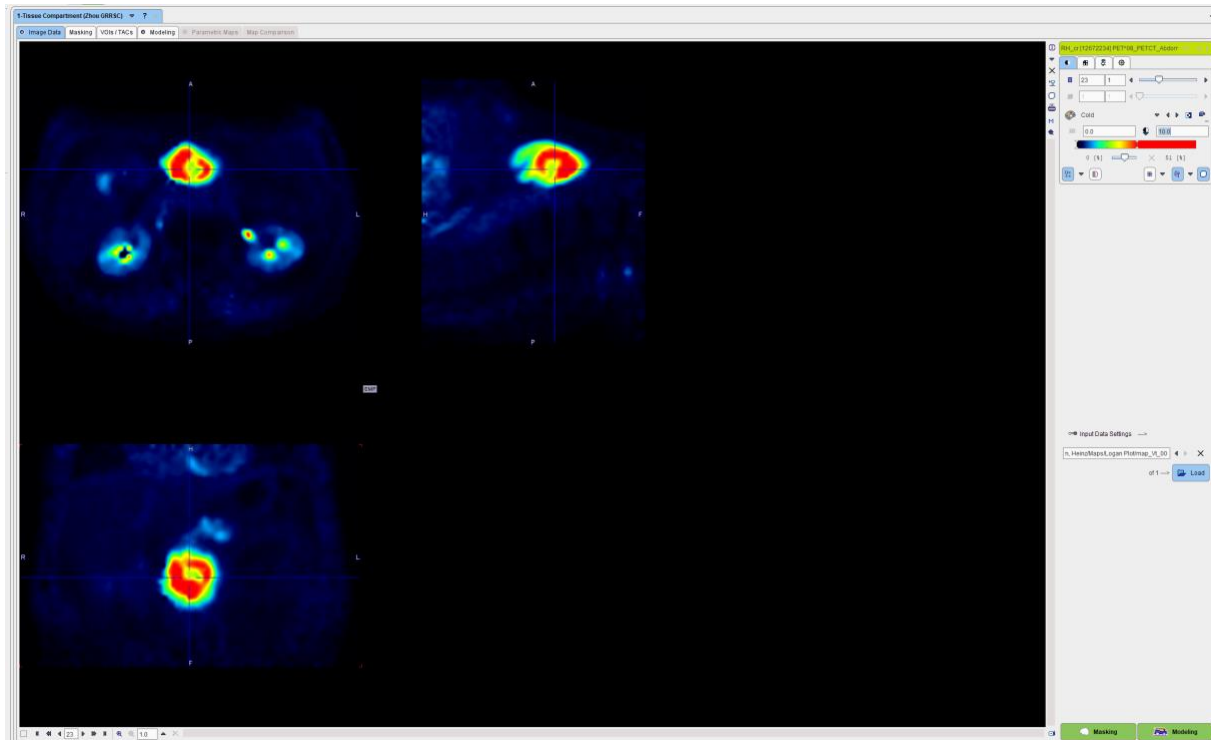


Abbildung 21: Fertiggestellte LP-parametrische Karten.

6 Ergebnisse

6.1 Patientenkollektiv

Diese Arbeit umfasst eine retrospektive Analyse dynamischer und statischer ^{68}Ga -FAPI-46-PET/CT Daten von 55 Patient*innen mit Läsionen des Pankreas, die zwischen dem 05. September 2018 und dem 12. September 2023 in der Abteilung Nuklearmedizin der Universität Heidelberg untersucht wurden. Die Diagnosesicherung erfolgte in 23 Fällen histopathologisch, während in 20 Fällen die Diagnosen durch CT und den klinischen Verlauf mit einem Follow-Up von mindestens 18 Monaten bestätigt wurden. Insgesamt wurden 13 Patient*innen aus der Analyse ausgeschlossen. Zwei Patient*innen hatten ein unzureichendes oder zu kurzes Follow-Up von weniger als 18 Monaten. Zwei weitere wurden als statistische Ausreißer identifiziert und mithilfe der SPSS-Analyse ausgeschlossen. Bei neun Patient*innen konnten die PET/CT-Daten aufgrund von Bewegungsartefakten während der Untersuchung oder einer nachträglich nicht eindeutigen Diagnosesicherung nicht ausgewertet werden. Das endgültige Kollektiv bestand aus 42 Patient*innen, darunter 10 Frauen und 32 Männer. Die rechtfertigenden Indikationen gliederten sich in 10 ILPs des Pankreas, 16 PDACs, 7 RPTs nach Pankreatektomie sowie 9 Fälle von Rezidiven nach vorheriger Pankreatektomie. Von den 42 Patient*innen hatten 16 eine Whipple-Operation und 2 eine Linksresektion des Pankreas durchlaufen. Die Läsionen waren in 25 Fällen im Pankreaskopf lokalisiert, in 7 Fällen im Pankreasschwanz, in 5 Fällen sowohl im Kopf als auch im Schwanz und in 3 Fällen solitär oder zusätzlich im Pankreaskorpus.

Pat.	Alter (J)	G	OP	DS	Lok.	Dx
1	44	M	WP	H	K	Nekrotisierende Pankreatitis
2	66	M	Keine	CT/Kl	K	Chron. Pankreatitis
3	61	M	WP	H	K	PanIn + Pankreatitis
4	57	M	Keine	H	K+S	Autoimmunpankreatitis
5	37	M	Keine	H	S	Chron. Pankreatitis
6	73	W	Keine	CT/Kl	K	Pankreatitis
7	47	M	Keine	CT/Kl		V.a. Pankreatitis
8	56	M	Keine	H	K	Autoimmunpankreatitis Typ I
9	60	W	WP	H	K+S	PanIN + Pankreatitis
10	51	M	Keine	H	S	Low-grade PanIN + Pankreatitis
11	78	M	WP	H	K+S	IPNM High-grade

12	78	W	Keine	H	S	Adenokarzinom
13	67	M	Keine	H	Kp	PDAC G2
14	74	M	Keine	H	K	IPNM High grade
15	37	M	Keine	H	K	Pankreatobiliäres Adenokarzinom G3
16	68	M	WP	H	K	Adenokarzinom
17	72	M	Keine	H	K	Adenokarzinom
18	62	M	Keine	H	K + Kp	Adenokarzinom
19	76	M	LinksR	H	S + Kp	IPNM mit Übergang in Adenokarzinom
20	73	M	WP	H		Adenokarzinom G4, Pankreatitis
21	65	M	WP	H	K	PDAC G1
22	69	M	Keine	H	S	PDAC G1
23	57	W	Keine	H	S	PDAC G2
24	74	W	Keine	H	K + Kp	PDAC G2
25	70	M	Keine	H	K	Adenokarzinom
26	67	M	Keine	H	S	Adenokarzinom
27	50	M	TotP	CT/K1	K	Postoperative Veränderungen lokal
28	53	M	Keine	CT/K1	S	Postoperative Veränderungen lokal
29	66	M	Keine	CT/K1	K + S	Postoperative Veränderungen lokal
30	74	M	LinksR	CT/K1	K	Postoperative Veränderungen lokal
31	60	M	WP	CT/K1	K	Postoperative Veränderungen lokal
32	49	M	LinksR	CT/K1	K	Postoperative Veränderungen lokal
33	71	M	WP	CT/K1	K	Postoperative Veränderungen lokal
34	63	W	Keine	CT/K1	K	PDAC
35	61	M	WP	CT/K1	K	PDAC
36	67	M	WP	CT/K1	K	PDAC
37	64	W	WP	CT/K1	K	PDAC
38	60	W	WP	CT/K1	K	PDAC
39	81	M	LinksR	CT/K1	K	PDAC
40	83	W	WP	CT/K1	K	PDAC
41	73	M	WP	CT/K1	K	PDAC

42	69	W	WP	CT/Kl	K	PDAC
----	----	---	----	-------	---	------

Tabelle 8: Übersicht des Patientenkollektivs.

Die Tabelle zeigt Alter, Geschlecht (M = männlich, W = weiblich), durchgeführte Operationen (WP = Whipple, LinksR = Linksresektion, TotP = Totale Pankreatektomie), Art der Diagnosesicherung (H = Histologie, CT/Kl = CT/Klinik), Lokalisation der Läsionen (K = Kopf, S = Schwanz, K+S = Kopf und Schwanz) sowie die jeweilige Diagnose. Die Diagnosen umfassen chronische und autoimmune Pankreatitis, PanIN, IPNM, entzündliche Läsionen sowie duktales Adenokarzinome (mit Differenzierungsgraden G1–G4).

6.2 Patient*innen Charakterisierung

Von den anfänglichen 55 Patient*innen wurden 13 Patient*innen von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Davon waren die Datensätze von 11 Patient*innen fehlerhaft oder inkorrekt aufgrund von Bewegungsartefakten. 2 Patient*innen wurden durch die statistische Analyse mit SPSS als Outliner markiert. Insgesamt wurden in die Studie 42 Patient*innen eingeschlossen, davon sind 10 weiblich (w), 32 männlich (m) mit einem Durchschnittsalter der Frauen von 68.4 ± 7.2 Jahren und der Männer von 62.5 ± 11.7 Jahren. 26 Patient*innen waren diagnostiziert mit einer primären Läsion des Pankreas und 16 Patient*innen hatten bereits eine chirurgische Therapie durchlaufen. Von den Patient*innen mit primären Läsionen des Pankreas hatten 16 Patient*innen ein histologisch bestätigtes PDAC, 7 Patient*innen eine histologisch gesicherte ILP und 3 Patient*innen eine klinisch diagnostizierte ILP.

6.3 Differenzierung in der Primärsituation

Bei der Differenzierung zwischen PDAC und ILP lag der mittlere SUVmax/mean des PDAC ($15,39 \pm 8,35 / 4,74 \pm 2,15$) über dem mittleren SUVmax/mean Wert der ILP ($10,66 \pm 2,86 / 3,72 \pm 1,17$). Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (siehe Abbildung 25 A). Eine moderate Sensitivität und Spezifität zeigte sich bei den AUCs von SUVmax/mean zwischen PDAC und ILP mit Werten von 74,4% zu 61,3% (siehe Abbildung 25 B). Die Analyse des Logan Plot SUVmax/mean von PDAC ($12,85 \pm 4,82 \text{ ml/cm}^3 / 4,03 \pm 1,54 \text{ ml/cm}^3$) versus ILP ($10,63 \pm 3,86 \text{ ml/cm}^3 / 3,41 \pm 1,20 \text{ ml/cm}^3$), der 1TC SUVmax/mean von PDAC ($10,56 \pm 4,92 \text{ ml/cm}^3 / 4,12 \pm 1,49 \text{ ml/cm}^3$) versus ILP ($8,69 \pm 3,20 \text{ ml/cm}^3 / 3,60 \pm 1,12 \text{ ml/cm}^3$) und 2TC SUVmax/mean von PDAC ($16,00 \pm 9,07 \text{ ml/cm}^3 / 5,74 \pm 2,66 \text{ ml/cm}^3$) versus ILP ($17,27 \pm 6,29 \text{ ml/cm}^3 / 5,49 \pm 1,83 \text{ ml/cm}^3$) zeigten nicht-signifikant höhere Signalintensitäten im PDAC im Vergleich zu ILP in LP- und 1TC- Karten. Allerdings konnten höhere Signalintensitäten in ILP in 2TC-Karten gezeigt werden (siehe Abbildung 25 C). Die AUC von LP max/mean (64,7 %/ 62,8 %), 1TC max/mean (60,6 %/ 60,6 %) und 2TC max/mean (55,6 %/ 54,4 %) zeigten übereinstimmend einen geringen Unterscheidungsgrad dieser Parameter (siehe Abbildung 25 D).

6.4 Differenzierung bei fraglichen Rezidiven

Die mittleren SUVmax/mean Werte des PDAC-Rezidivs ($6,52 \pm 3,54$ / $2,32 \pm 0,58$) waren nicht signifikant höher als die des PRT ($3,60 \pm 1,14$ / $1,51 \pm 0,37$). Die mittlere AUC lag bei 77,8%/ 76,2% des SUVmax/mean (siehe Abbildung 26 A, B). Logan Plot-Karten zeigten im Durchschnitt signifikant höhere maximale Signalintensitäten bei Rezidiven im Vergleich zu PRT ($4,75 \pm 2,12$ ml/cm³ vs. $2,40 \pm 1,17$ ml/cm³, $p = 0,02$). Beim LP-mean konnten keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden ($1,33 \pm 0,33$ ml/cm³ vs. $1,28 \pm 0,32$ ml/cm³). Die mittlere 1TC max/mean Werte der Rezidive ($2,34 \pm 0,77$ ml/cm³/ $1,29 \pm 0,21$ ml/cm³) versus PRT ($1,95 \pm 0,68$ ml/cm³/ $1,41 \pm 0,42$ ml/cm³) und der mittlere 2TC max/mean Wert der Rezidive ($6,37 \pm 2,96$ ml/cm³/ $2,11 \pm 0,96$ ml/cm³) versus PRT ($4,09 \pm 2,12$ ml/cm³/ $2,02 \pm 0,95$ ml/cm³) zeigten keine signifikant höhere Signalintensitäten im PDAC-Rezidiv im Vergleich zur PRT (siehe Abbildung 26 C). Dementsprechend zeigte die AUC von LP max (82,5 %) eine höhere Trennschärfe als die von LP mean (50,8%), 1TC max/mean (65,1%/ 57,1%) und 2TC max/mean (73,0% / 54,0%) (siehe Abbildung 26 D).

6.5 Visuelle Kontraste und Vergleich der TBR

In allen Fällen zeigten die parametrischen Karten im Vergleich zur statischen Bildgebung einen höheren visuellen Kontrast zwischen den Läsionen und dem umgebenden Gewebe sowie ein geringeres Hintergrundrauschen. Beim Vergleich der Karten erzielte die Bildgebung mit Logan Plot den höchsten visuellen Kontrast, während die 2TC- Karten das meiste Hintergrundrauschen zeigten (siehe Abbildung 27 und 28). Bei der parametrischen Bildgebung zeigten LP-TBRs zu Fett ($p < 0,05$), Magen ($p < 0,05$) und Duodenum ($p < 0,01$) und 2TC-TBRs zu Fett ($p < 0,05$) und Duodenum ($p < 0,05$) signifikante Unterschiede für PRT versus PDAC-Rezidiv (siehe Tabelle 9). Bei der statischen Bildgebung zeigten die TBRs signifikante Unterschiede für PRT versus PDAC-Rezidiv (Fett: $p < 0,05$, Magen: $p < 0,01$, Duodenum: $p < 0,05$) und für ILP versus PDAC (Fett, $p < 0,05$). Es gab keine signifikanten Unterschiede in den TBRs zur Leber für beide Szenarien (ILP vs. PDAC; PRT vs. Rezidiv) und zur normalen Bauchspeicheldrüse für ILP versus PDAC aufgrund von nur sporadisch definierbarem gesundem Pankreasgewebe (siehe Tabellen 9 und 10). Die Pearson-Korrelationsanalyse ergab starke positive Korrelationen zwischen allen statischen und parametrischen maximalen Signalintensitätswerten (Tabelle 9).

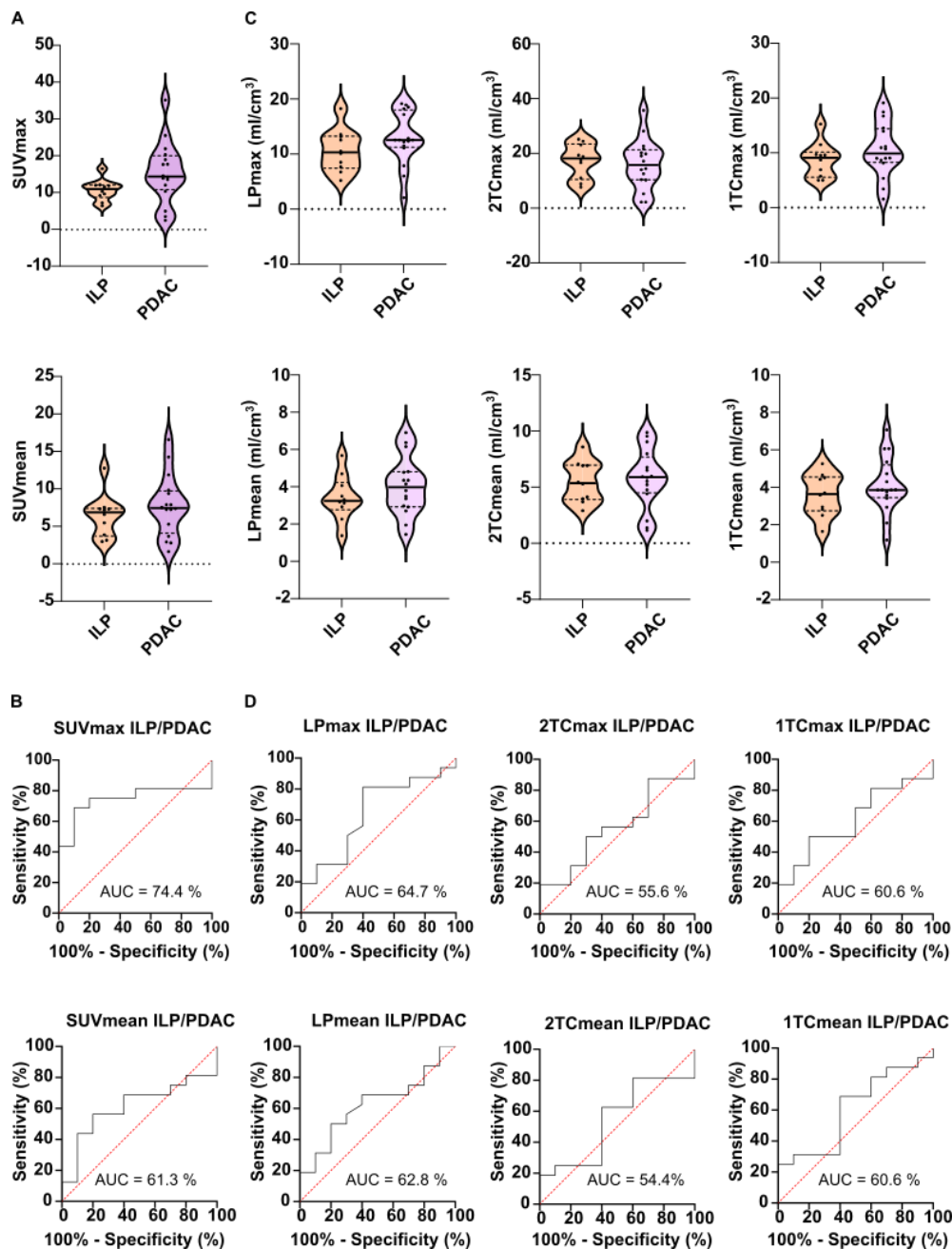


Abbildung 22: Analyse von statischen und dynamischen ^{68}Ga - $^{46}\text{PET/CT}$ Anreicherung, die mit parametrischer Bildgebung erstellt wurden von 16 Patient*innen mit PDAC und 10 mit ILP.

A SUVmax/mean von primär entzündlichen Läsionen des Pankreas (ILP) und duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) **B** Area under curve von SUVmax/mean zur Unterscheidung zwischen ILP und PDAC **C** Maximale und mittlere Signalintensitäten von ILP und PDAC im Logan – Plot (LPmax/mean), 2 – Tissue – Compartment (2TCmax/mean) und 1 – Tissue – Compartment (1TCmax/mean) in Milliliter pro Kubikzentimeter (ml/cm^3). **D** Area under the curve von LP, 2TC und 1TC zur Unterscheidung zwischen PDAC und ILP. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den Signalintensitäten von ILP und PDAC festgestellt.

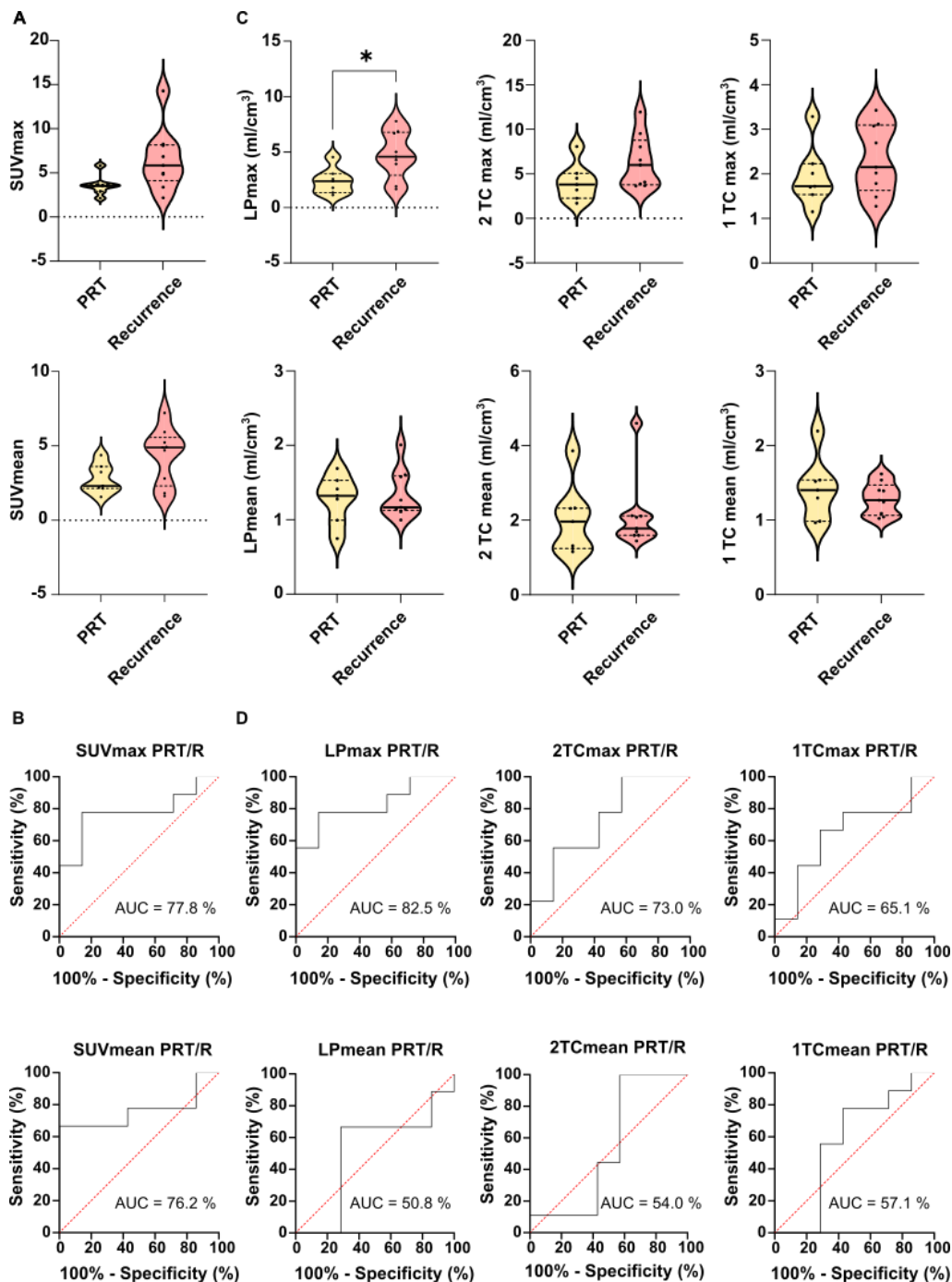


Abbildung 23: Analyse der statischen und dynamischen ^{68}Ga -FAPI-46-PET/CT-Aufnahme mit parametrischer Bildgebung bei 7 Patient*innen mit PRT und 9 mit PDAC-Rezidiv.

A SUVmax/mean von postoperativem reaktivem Gewebe (PRT) und Rezidiven dukteraler Pankreas-Adenokarzinome (PDAC) **B** Area under curve von SUVmax/mean zur Unterscheidung zwischen PDAC-Rezidiven (R) und PRT **C** Maximale und mittlere Signalintensitäten von PRT und PDAC-Rezidiven im Logan-Plot (LPmax/mean), 2 – Tissue – Compartment (2TCmax/mean) und 1 – Tissue – Compartment (1TCmax/Mittelwert) in Milliliter pro Kubikzentimeter (ml/cm^3). **D** Area under curve von LP, 2TC und 1TC zur Unterscheidung zwischen PRT und PDAC-Rezidiven. * = $p < 0.05$. Abgesehen von LPmax wurden keine signifikanten Unterschiede in den Signalintensitäten von PRT und PDAC-Rezidiv festgestellt.

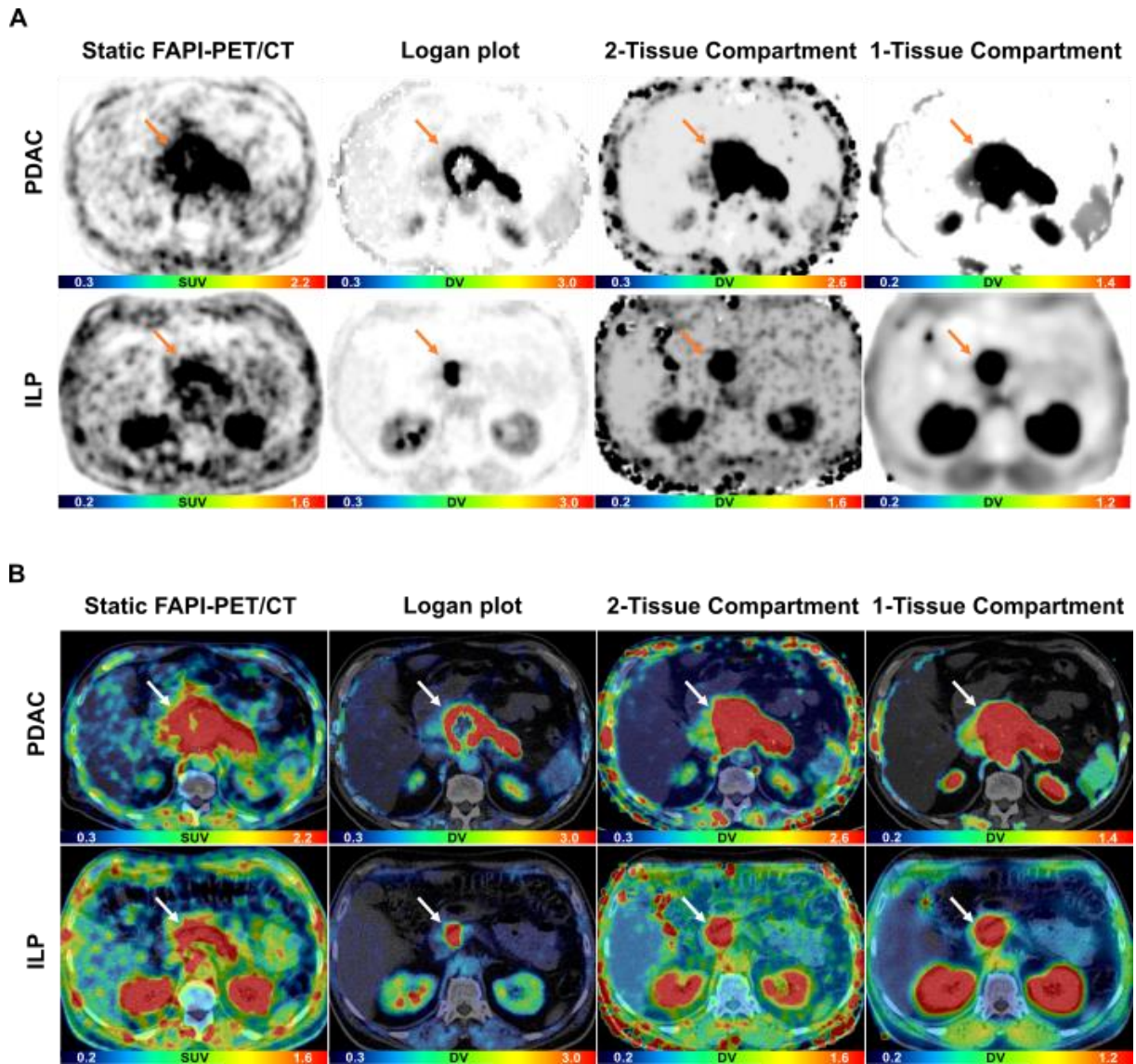


Abbildung 24: Repräsentative statische und parametrische Bildgebungsdaten mit ^{68}Ga -FAPI-46-PET/CT eines Patienten mit PDAC und eines Patienten mit ILP.

A PET-Bildgebungsdaten mit ^{68}Ga markiertem FAPI-46 eines Patienten mit einer ILP und eines Patienten mit PDAC. **B** Entsprechende fusionierte PET/CT-Bilddaten. SUV = standardisierter Uptake-Wert (Einheitlos), DV = Verteilungsvolumen (ml/cm^3). Die Pfeile zeigen PDAC bzw. ILP an.

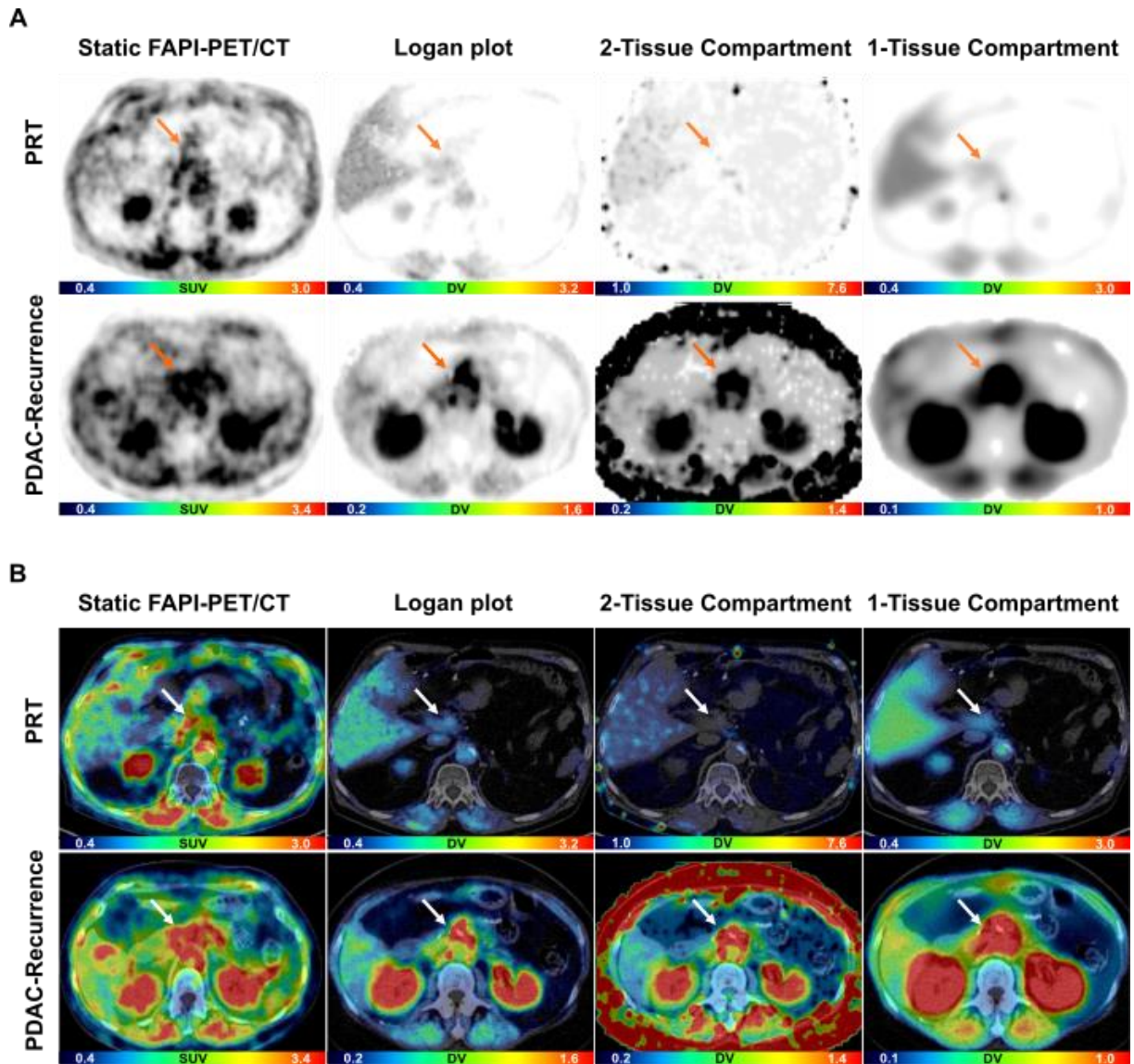


Abbildung 25: Repräsentative statische und parametrische Bildgebungsdaten mit ^{68}Ga -FAPI-46-PET/CT von einem Patienten mit PR und einem Patienten mit PDAC-Rezidiv.

A PET-Bildgebungsdaten mit ^{68}Ga -markiertem FAPI-46 eines Patienten mit PRT und eines Patienten mit einem Rezidiv eines PDAC. **B** Entsprechende fusionierte PET/CT-Bilddaten. SUV = standardisierter Uptake-Wert (Einheitlos), DV = Verteilungsvolumen (ml/cm^3). Pfeile zeigen PRT bzw. PDAC-Rezidiv an.

Hintergrund	Statisch	Logan	2-Tissue	1-Tissue
Leber	0.2387	0.0738	0.0867	0.7201
Fett	0.0120	0.0151	0.0432	0.4355
Magen	0.0083	0.0366	0.1002	0.2612
Duodenum	0.0152	0.0081	0.0360	0.2049

Tabelle 9: Tumor to Backround Ratio von PRT vs. PDAC-Rezidiven von der Leber, abdominellem Fett, Magen und Duodenum.

Hintergrund	Static	Logan	2-tissue	1-tissue
Leber	0.1654	0.4487	0.3394	0.6271
Fett	0.0467	0.0950	0.7285	0.1163
Magen	0.0549	0.2119	0.8723	0.1997
Duodenum	0.0619	0.1168	0.5346	0.3812
Normaler Pankreas	0.1361	0.6485	0.6012	0.1994

Tabelle 10: Tumor to Backround Ratio ILP vs. PDAC von der Leber, abdominellem Fett, Magen, Duodenum und normalen Pankreasgewebe.

Konfidenz Intervalle				
	Pearson Correlation	p-values (2-tailed)	95% Konfidenz Intervalle (2-stufig)*	
			Unterer	Oberer
SUVmax – LP	0.701	< 0.001	0.505	0.828
SUVmax – 2TC	0.542	< 0.001	0.285	0.726
SUVmax – 1TC	0.679	< 0.001	0.472	0.814
2TC - LP	0.693	< 0.001	0.494	0.824
1TC – 2TC	0.780	< 0.001	0.624	0.876
1TC - LP	0.876	< 0.001	0.780	0.932
* Die Schätzung basiert auf der r-zu-z-Transformation von Fisher.				

Tabelle 11: Konfidenz Intervalle der Pearson Correlation, des p-values und der unteren und oberen Konfidenz Intervalle.

Werte repräsentierend für SUVmax – LP, SUVmax – 2TC, SUVmax – 1TC, 2TC – LP, 1TC – 2TC, 1TC – LP.

7 Literaturdiskussion

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurde eine Methode zur Erstellung parametrischer Karten und diagnostischen Nutzung dynamischer FAPI-PET/CT-Daten bei der Differenzierung von Pankreasläsionen untersucht. Bisher beruhen klinische Diagnosen vorwiegend auf statischen Bilddatensätzen, die jedoch insbesondere bei komplexen Fällen an ihre Grenzen stoßen. Die Unterscheidung zwischen PDAC und ILP sowie zwischen PDAC-Rezidiven und PRT gestaltet sich dabei oft als schwierig.

Die Analyse umfasste dynamische ^{68}Ga -FAPI-46-PET/CT-Daten von 42 Patient*innen. Mithilfe der PMOD-Software wurden 1TC-, 2TC- und LP-Karten erstellt und sowohl visuell als auch statistisch (SUVmax und SUVmean) ausgewertet.

Im primären Setting (PDAC versus ILP) zeigten die Ergebnisse keine statistische Signifikanz in den statischen Bildern. Allerdings wiesen die 2TC-Karten eine höhere Signalintensität bei ILP auf, was durch AUC-Analysen gestützt wurde. Diese Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen von Dimitrakopoulou-Strauss et al. überein, die die Sensitivität von 2TC-Modellen für entzündliche Prozesse hervorhoben (Dimitrakopoulou-Strauss et al., 2022). Diese dynamischen Modelle erfassen die Tracerbindungsmuster besser und zeigen somit ihren potenziellen diagnostischen Nutzen bei inflammatorischen Läsionen. Im Gegensatz dazu ergaben LP- und 1TC-Karten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur statischen Bildgebung.

Im Rezidiv-Setting (PDAC-Rezidiv versus PRT) zeigten LP-Karten signifikante Unterschiede in den SUVmax-Werten ($p\text{-value} = 0.02$), während andere Modelle (1TC und 2TC) keine relevante Aussagekraft lieferten. Die Überlegenheit der LP-Karten wurde durch AUC-Analysen unterstrichen, die für LPmax höhere Werte zeigten als für LPmean oder andere Modelle. Diese Ergebnisse korrespondieren mit den Arbeiten von Chen et al., die ähnliche Beobachtungen bei der Verwendung dynamischer Daten mit FAPI-04 beschrieben (Chen et al., 2023). Zusätzlich wurde die Tumor-zu-Hintergrund-Ratio (TBR) untersucht, um die Differenzierung von Pankreasläsionen gegenüber umgebendem Gewebe zu analysieren. Signifikante Unterschiede zu Fettgewebe, Magen und Duodenum wurden auf LP-Karten festgestellt, was die Ergebnisse von Loktev et al. bestätigt, die ebenfalls hohe Bildkontraste und signifikante Unterschiede der TBR bei der Verwendung von FAPI-46 dokumentierten (Loktev et al., 2019). Im Gegensatz dazu zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Läsionen und gesundem Pankreasgewebe oder der Leber. Diese Diskrepanz könnte auf methodische Einschränkungen zurückgeführt werden, wie sie auch in der Studie von Röhrich et al. beschrieben wurden (Röhrich et al., 2022). Ein entscheidender Vorteil der parametrischen Karten zeigte sich in der visuellen Analyse, wobei LP-Karten den höchsten visuellen Kontrast zwischen Läsionen und umgebendem Gewebe boten. Dies unterstreicht die potenzielle klinische Relevanz dieser Methode.

Zur methodischen Einordnung der vorliegenden Ergebnisse ist ein Vergleich mit etablierten dynamischen PET-Ansätzen anderer Tracer sinnvoll. Parametrische Karten wurden in der Vergangenheit auch für andere PET-Tracer wie ^{18}F -FDG, ^{18}F -FET und PSMA-Liganden untersucht und liefern einen wichtigen methodischen Referenzrahmen für die Bewertung dynamischer FAPI-PET-Ansätze. Insbesondere für ^{18}F -FDG liegen zahlreiche Arbeiten vor, die den Einsatz dynamischer PET-Akquisitionen und die daraus abgeleitete Generierung parametrischer Karten analysiert. Dabei wurden insbesondere abdominale Tumore, einschließlich des Pankreaskarzinoms, untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass parametrische Karten, häufig berechnet mittels Patlak-Analyse, die diagnostische Aussagekraft gegenüber statischen SUV-Messungen erhöhen können, da sie physiologisch fundiertere Parameter wie die Netto-Influx-Rate abbilden (Karakatsanis et al., 2013). Dimitrakopoulou-Strauss et al. konnten darüber hinaus zeigen, dass kinetische Parameter Unterschiede zwischen malignem Tumorgewebe und inflammatorischem Gewebe besser widerspiegeln können, als statische SUV-Werte, insbesondere in Organen mit komplexer Gewebsarchitektur und variabler Perfusion (Dimitrakopoulou-Strauss et al., 2021). Mit der Einführung der Total-Body-PET wurde demonstriert, dass die Generierung parametrischer Karten auch für abdominale Organe mit akzeptabler Bildqualität und klinisch vertretbaren Akquisitionszeiten möglich ist (Wu et al., 2022). Auch für anderen Tracer wie den Aminosäure-Tracer ^{18}F -FET sowie PSMA-Liganden existieren Studien mit dynamischen Auswertungsansätzen und kinetischer Modellierung. ^{18}F -FET findet bislang überwiegend Anwendung in der Neuroonkologie. Methodische Arbeiten konnten jedoch zeigen, dass parametrische Karten aus dynamischen PET-Datensätzen grundsätzlich tracerunabhängig generiert werden können und zusätzliche Informationn über Transport- und Aufnahmeprozesse liefern (Dimitrakopoulou-Strauss et al., 2021, Wang et al., 2020). Für PSMA-PET konnten Studien zur kinetischen Modellierung von ^{68}Ga -PSMA-11 und ^{18}F -PSMA-11 zeigen, dass parametrische Karten zusätzliche Informationen über Tracerbindung und perfusionsabhängige Effekte liefern und sich deutlich von reinen SUV-Messungen unterscheiden (Smith et al., 2024, Yuan et al., 2024). Diese Arbeiten sind insbesondere methodisch relevant, da sie belegen, dass auch Tracer mit komplexem Bindungsverhalten im abdominalen Raum erfolgreich parametrisch ausgewertet werden können – ein Aspekt, der für die Übertragung solcher Konzepte auf FAPI-Tracer von Bedeutung sein kann. Die Möglichkeit bei unterschiedlichen PET-Tracern metabolische, perfusionsabhängige und bindungsspezifische Parameter voxelweise darzustellen, kann somit einen relevanten Beitrag zur differenzierten Charakterisierung pankreatischer Läsionen darstellen und erweitern das diagnostische Potenzial der PET-Bildgebung. Angesichts der Relevanz einer frühzeitigen und genauen Diagnostik bei Pankreaserkrankungen untersuchte diese Arbeit den potenziellen Mehrwert parametrischer Bildgebungskarten aus dynamischen PET-Datensätzen. Ziel war es, aktuelle Fortschritte in der molekularen Bildgebung und Datenauswertung im Hinblick auf die bestehenden Herausforderungen der onkologischen Diagnostik zu verknüpfen. Obwohl die Ergebnisse vielversprechend sind, bleibt die Rolle der parametrischen Bildgebung kontrovers. Die 2TC-Modelle liefern zwar wertvolle Informationen, zeigen jedoch ein erhöhtes Hintergrundrauschen, das ihre

klinische Anwendung einschränkt. Dies wurde sowohl in der vorliegenden Analyse als auch in der Arbeit von Dimitrakopoulou-Strauss et al. dokumentiert (Dimitrakopoulou-Strauss et al., 2022). Die Optimierung der visuellen Darstellung bleibt eine Herausforderung, auch wenn die Studie sowie die Arbeiten von Loktev et al. und Lang et al. Verbesserungen des Bildkontrasts durch dynamische Bildgebung nachweisen konnten (Loktev et al., 2019, Lang et al., 2023).

Die vorliegende Untersuchung weist jedoch einige Einschränkungen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Die geringe Fallzahl von 42 Patient*innen und die monozentrische Datenerhebung schränken die Generalisierbarkeit der Ergebnisse erheblich ein. Besonders die Analyse von Subgruppen wie ILP oder PRT leidet unter begrenzter statistischer Aussagekraft. Darüber hinaus erhielten einige Patient*innen eine neoadjuvante Chemotherapie, die potenziell die Anzahl aktivierter Fibroblasten und damit die Bildgebung beeinflusst haben könnte. Auch die sporadische Verfügbarkeit von gesundem Pankreasgewebe erschwerte die Definition eines Vergleichsstandards.

Zukünftige Studien sollten die interindividuelle Variabilität systematisch untersuchen, da Faktoren wie Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen und vorangegangene Therapien die Bildgebungsergebnisse beeinflussen könnten. Eine größere Studienkohorte sowie multizentrische Datenerhebungen könnten hier Abhilfe schaffen. Auch die Standardisierung von Akquisitions- und Modellierungsprotokollen wäre ein wichtiger Schritt, um die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien zu verbessern und die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen. Ein weiteres vielversprechendes Forschungsfeld ist die Optimierung der Tracerkinetik und der pharmakokinetischen Modellierung. Die aktuellen Ergebnisse legen nahe, dass LP-Karten Vorteile gegenüber 2TC-Karten bieten, jedoch bleibt unklar, wie diese Modelle weiter verbessert werden können. Der Vergleich alternativer PET-Tracer, einschließlich neuerer FAPI-Varianten, könnte zusätzliche Erkenntnisse liefern. Darüber hinaus könnte die Anwendung parametrischer Bildgebung auf andere Tumorentitäten mit fibroblastenassoziiertem Stroma, wie Bronchialkarzinome, ein lohnendes Forschungsgebiet darstellen. Abschließend zeigen die Ergebnisse, dass die parametrische Bildgebung, insbesondere durch die hohe diagnostische Präzision und den verbesserten Bildkontrast von LP-Karten, einen potenziellen Mehrwert bei der Differenzierung von Pankreasläsionen bietet. Um die klinische Relevanz dieser Methode zu validieren, sind jedoch weitere Studien mit größeren Kohorten erforderlich. Zudem könnte der Einsatz von KI-gestützten Algorithmen die Bildanalyse objektivieren und standardisieren. Die Kombination aus dynamischer PET-Bildgebung und theranostischen Ansätzen, wie von Lindner et al. vorgeschlagen, bietet vielversprechende Perspektiven für eine präzisere Diagnostik und Therapieplanung (Lindner et al., 2018).

8 Zusammenfassung

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas repräsentiert eine onkologische Entität mit außerordentlich hoher Letalität. Die Inzidenz korreliert nahezu mit der jährlichen Mortalitätsrate, und ein langfristiges Überleben spielt in der klinischen Praxis eine untergeordnete Rolle. Aufgrund des oft unspezifischen klinischen Verlaufs gestaltet sich die frühzeitige Diagnosestellung als anspruchsvoll. Die diagnostische Herangehensweise umfasst laborchemische Analysen sowie bildgebende Verfahren. Eine PET/CT mit FAPI-46 bildet eine neue diagnostische Modalität. In vielen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass das Pankreaskarzinom einen spezifischen Uptake aufweist. Ein Großteil der Studien basiert jedoch auf statischer Bildgebung. Die Differenzierung zwischen PDAC und ILP sowie zwischen Tumorrezidiven und PRTs stellt eine diagnostische Herausforderung dar. Eine präzise und frühzeitige Diagnosestellung ist jedoch essenziell, um den Patient*innen optimierte Therapieoptionen anbieten zu können.

Im Rahmen dieser retrospektiven Analyse wurde evaluiert, ob die Diagnostik von Pankreasläsionen mittels parametrischer Karten aus dynamischen ^{68}Ga -FAPI-46-PET-Daten eine Überlegenheit gegenüber statischen Bilddaten aufweist. Hierzu wurden drei parametrische Karten erstellt, 1-TC, 2-TC und LP-Karten, und ihre diagnostische Wertigkeit im Vergleich zu statischen Bildern analysiert. Die Evaluierung erfolgte anhand des FAPI-46-Aufnahmeverhaltens unter primären und postoperativen klinischen Bedingungen. Im primären Setting wurde untersucht, inwiefern die parametrische Bildgebung eine verbesserte Abgrenzung zwischen PDAC und entzündlichen Läsionen erlaubt. Im postoperativen Setting wurde die Unterscheidung zwischen PDAC-Rezidiven und benignem postoperativem Gewebe geprüft. Die Arbeit umfasste 42 Patient*innen mit histologisch gesicherten oder bildgebend diagnostizierten Pankreasläsionen. Die PET/CT-Bildgebung wurde unter Verwendung eines Biograph mCT Flow PET/CT-Scanners und ^{68}Ga -FAPI-46 durchgeführt. Die Auswertung basierte auf den maximalen standardisierten Uptake-Werten (SUVmax), der Analyse von ROC-Kurven und einer visuellen Differenzierung der Läsionen im Vergleich zu den statischen Bilddaten. Die Charakterisierung der Patient*innen erfolgte mittels deskriptiver Statistik, ergänzt durch einen ungepaarten t-Test zum Vergleich zwischen statischen und parametrischen Bildparametern.

Die Ergebnisse der Analyse zeigten, dass die parametrischen Karten gegenüber den statischen Bilddaten sowohl einen höheren visuellen Kontrast als auch ein reduziertes Hintergrundrauschen in beiden Settings aufwiesen. Von den untersuchten Karten erzielten lediglich die LP-Karten im Vergleich zwischen PRT und Rezidiv einen signifikanten Unterschied. Im visuellen Vergleich zeigte die LP-Bildgebung den höchsten Kontrast, während die 2-TC-Karten ein erhöhtes Hintergrundrauschen besaßen. Statische Bilddaten zeigten hingegen keine signifikanten Unterschiede in der diagnostischen Wertigkeit. Eine Pearson-Korrelationsanalyse ergab starke positive Korrelationen zwischen den SUVmax-Werten der statischen und parametrischen Bilddaten.

Die parametrische Bildgebung auf Basis dynamischer FAPI-46-PET-Daten ist ein noch wenig exploriertes Forschungsfeld mit vielversprechendem diagnostischem Potenzial. Bisherige Studien, insbesondere von Chen et al. und Dimitrakopoulou-Strauss et al., haben gezeigt, dass diese Technik

sowohl eine verbesserte Quantifizierung als auch einen erhöhten Kontrast der Läsionen ermöglichen kann. Lediglich Chen et al. nutzten jedoch FAPI-Daten. Die vorliegende Arbeit ist aufgrund der geringen Fallzahl und der monozentrischen Datenerhebung nicht statistisch generalisierbar. Darüber hinaus erhielten einige Patient*innen eine neoadjuvante Chemotherapie, was potenziell die Anzahl aktivierter Fibroblasten und damit die Bildgebung beeinflusste. Dennoch deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Integration von LP-Karten eine substanzielle Verbesserung in der Differenzierung zwischen PDAC-Rezidiven und PRTs bieten könnte. Zukünftige Studien mit größeren Kohorten und multizentrischer Datenerhebung sind erforderlich, um diese Befunde zu validieren und den diagnostischen Mehrwert parametrischer Bildgebung zu etablieren. Darüber hinaus könnte die Methodik auf andere Tumorentitäten mit Fibroblasten assoziiertem Stroma, wie beispielsweise dem Bronchialkarzinom, ausgeweitet werden.

9 Eigenanteil der Datenerhebung und -auswertung

Die Bilddaten des nuklearmedizinischen Abschnitts dieser Arbeit wurden im Rahmen der klinischen Routine in der Klinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Heidelberg generiert. Die Erstellung der parametrischen Karten mit PMOD habe ich eigenständig erhoben. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte durch mich. Die grafische Aufbereitung der Ergebnisse wurde in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Anna-Maria Spektor, Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mainz, umgesetzt. Die Einordnung der Ergebnisse in den Gesamtkontext fand unter Einbeziehung der Publikation von Frau Dr. Spektor statt.

10 Literaturverzeichnis

- AERTGEERTS, K., LEVIN, I., SHI, L., SNELL, G. P., JENNINGS, A., PRASAD, G. S., ZHANG, Y., KRAUS, M. L., SALAKIAN, S., SRIDHAR, V., WIJNANDS, R. & TENNANT, M. G. 2005. Structural and kinetic analysis of the substrate specificity of human fibroblast activation protein alpha. *J Biol Chem*, 280, 19441-4.
- ALMUHAIDEB, A., PAPATHANASIOU, N. & BOMANJI, J. 2011. 18F-FDG PET/CT imaging in oncology. *Ann Saudi Med*, 31, 3-13.
- ARINA, A., IDEL, C., HYJEK, E. M., ALEGRE, M. L., WANG, Y., BINDOKAS, V. P., WEICHSELBAUM, R. R. & SCHREIBER, H. 2016. Tumor-associated fibroblasts predominantly come from local and not circulating precursors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113, 7551-6.
- ASHRAF, M. A. & GOYAL, A. 2025. Fludeoxyglucose (18F). *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
- BAE, S., PARK, C. W., SON, H. K., JU, H. K., PAIK, D., JEON, C. J., KOH, G. Y., KIM, J. & KIM, H. 2008. Fibroblast activation protein alpha identifies mesenchymal stromal cells from human bone marrow. *Br J Haematol*, 142, 827-30.
- BEYER, G., HOFFMEISTER, A., MICHL, P., GRESS, T. M., HUBER, W., ALGÜL, H., NEESSE, A., MEINING, A., SEUFFERLEIN, T. W., ROSENDAHL, J., KAHL, S., KELLER, J., WERNER, J., FRIESS, H., BUFLER, P., LÖHR, M. J., SCHNEIDER, A., LYNEN JANSEN, P., ESPOSITO, I., GRENACHER, L., MÖSSNER, J., LERCH, M. M. & MAYERLE, J. 2022. S3-Leitlinie Pankreatitis – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – September 2021 – AWMF Registernummer 021-003. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 60, 419-521.
- BIPAT, S., PHOA, S. S., VAN DELDEN, O. M., BOSSUYT, P. M., GOUMA, D. J., LAMERIS, J. S. & STOKER, J. 2005. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr*, 29, 438-45.
- BIRTH, M., ITTEL, T. H. & P.L.PEREIRA 2010. Hepatobiliäre und Pankreastumoren.
- BOELLAARD, R., DELGADO-BOLTON, R., OYEN, W. J., GIAMMARILE, F., TATSCH, K., ESCHNER, W., VERZIJBURGEN, F. J., BARRINGTON, S. F., PIKE, L. C., WEBER, W. A., STROOBANTS, S., DELBEKE, D., DONOHUE, K. J., HOLBROOK, S., GRAHAM, M. M., TESTANERA, G., HOEKSTRA, O. S., ZIJLSTRA, J., VISSER, E., HOEKSTRA, C. J., PRUIM, J., WILLEMSSEN, A., ARENDS, B., KOTZERKE, J., BOCKISCH, A., BEYER, T., CHITI, A., KRAUSE, B. J. & EUROPEAN ASSOCIATION OF NUCLEAR, M. 2015. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 42, 328-54.
- BRENTNALL, T. A. 2005. Management strategies for patients with hereditary pancreatic cancer. *Curr Treat Options Oncol*, 6, 437-45.
- BUNDESAMT, S. 2023. *Todesursachen* [Online]. Available: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html [Accessed 12.11.2024].

- BUSEK, P., HRABAL, P., FRIC, P. & SEDO, A. 2015. Co-expression of the homologous proteases fibroblast activation protein and dipeptidyl peptidase-IV in the adult human Langerhans islets. *Histochem Cell Biol*, 143, 497-504.
- CANTO, M. I., GOGGINS, M., HRUBAN, R. H., PETERSEN, G. M., GIARDIELLO, F. M., YEO, C., FISHMAN, E. K., BRUNE, K., AXILBUND, J., GRIFFIN, C., ALI, S., RICHMAN, J., JAGANNATH, S., KANTSEVOY, S. V. & KALLOO, A. N. 2006. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4, 766-81; quiz 665.
- CANTO, M. I., GOGGINS, M., YEO, C. J., GRIFFIN, C., AXILBUND, J. E., BRUNE, K., ALI, S. Z., JAGANNATH, S., PETERSEN, G. M., FISHMAN, E. K., PIANTADOSI, S., GIARDIELLO, F. M. & HRUBAN, R. H. 2004. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2, 606-21.
- CHANDEKAR, K. R., PRASHANTH, A., VINJAMURI, S. & KUMAR, R. 2023. FAPI PET/CT Imaging-An Updated Review. *Diagnostics (Basel)*, 13.
- CHANG, M. C., WU, C. H., YANG, S. H., LIANG, P. C., CHEN, B. B., JAN, I. S., CHANG, Y. T. & JENG, Y. M. 2017. Pancreatic cancer screening in different risk individuals with family history of pancreatic cancer-a prospective cohort study in Taiwan. *Am J Cancer Res*, 7, 357-369.
- CHEN, R., YANG, X., NG, Y. L., YU, X., HUO, Y., XIAO, X., ZHANG, C., CHEN, Y., ZHENG, C., LI, L., HUANG, G., ZHOU, Y. & LIU, J. 2023. First Total-Body Kinetic Modeling and Parametric Imaging of Dynamic (68)Ga-FAPI-04 PET in Pancreatic and Gastric Cancer. *J Nucl Med*, 64, 960-967.
- CHU, L. C., WANG, Z. J., KAMBADAKONE, A., HECHT, E. M., HE, J., NARANG, A. K., LAHERU, D. A., ARIF-TIWARI, H., BHOSALE, P., BOLAN, C. W., BROOK, O. R., BEZUIDENHOUT, A. F., DO, R. K. G., GALGANO, S. J., GOENKA, A. H., GUIMARAES, A. R., HOUGH, D. M., KULKARNI, N., LE, O., LUK, L., MANNELLI, L., ROSENTHAL, M., SANGSTER, G., SHAH, Z. K., SOLOFF, E. V., TOLAT, P. P., ZINS, M., FISHMAN, E. K., TAMM, E. P. & ZAHEER, A. 2023. Postoperative surveillance of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) recurrence: practice pattern on standardized imaging and reporting from the society of abdominal radiology disease focus panel on PDAC. *Abdom Radiol (NY)*, 48, 318-339.
- CONROY, T., HAMMEL, P., HEBBAR, M., BEN ABDELGHANI, M., WEI, A. C., RAOUL, J. L., CHONE, L., FRANCOIS, E., ARTRU, P., BIAGI, J. J., LECOMTE, T., ASSENAT, E., FAROUX, R., YCHOU, M., VOLET, J., SAUVANET, A., BREYSACHER, G., DI FIORE, F., CRIPPS, C., KAVAN, P., TEXEREAU, P., BOUHIER-LEPORRIER, K., KHEMISSA-AKOUZ, F., LEGOUX, J. L., JUZYNA, B., GOURGOU, S., O'CALLAGHAN, C. J., JOUFFROY-ZELLER, C., RAT, P., MALKA, D., CASTAN, F., BACHET, J. B., CANADIAN CANCER TRIALS, G. & THE UNICANCER, G. I. P. G. 2018. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*, 379, 2395-2406.
- COURA-FILHO, G. B., SILVA DE OLIVEIRA, M. T. & MORAIS DE CAMPOS, A. L. 2024. Nuklearmedizin bei endokrinen Erkrankungen. *Springer*.
- DAVID, O., GREEN, L., REDDY, V., KLUSKENS, L., BITTERMAN, P., ATTAL, H., PRINZ, R. & GATTUSO, P. 1998. Pancreatic masses: a multi-institutional study of 364 fine-needle aspiration biopsies with histopathologic correlation. *Diagn Cytopathol*, 19, 423-7.
- DELISO, G., TER VOERT, E. & VEIT-HAIBACH, P. 2015. How does PET/MR work? Basic physics for physicians. *Abdom Imaging*, 40, 1352-7.

- DENDL, K., KOERBER, S. A., KRATOCHWIL, C., CARDINALE, J., FINCK, R., DABIR, M., NOVRUZOV, E., WATABE, T., KRAMER, V., CHOYKE, P. L., HABERKORN, U. & GIESEL, F. L. 2021. FAP and FAPI-PET/CT in Malignant and Non-Malignant Diseases: A Perfect Symbiosis? *Cancers (Basel)*, 13.
- DEUTSCHE KREBSREGISTER E.V. (DKR E.V.). *Deutsche Krebsregister* [Online]. Available: <https://www.dkr.de> [Accessed 23.09.2024].
- DIABETES, D. G. 2022. *Diabetes in Zahlen* [Online]. Available: https://www.diabetesde.org/ueber_diabetes/was_ist_diabetes/_diabetes_in_zahlen [Accessed 23.10.2024].
- DIENER, M. K., KNAEBEL, H. P., HEUKAUER, C., ANTES, G., BUCHLER, M. W. & SEILER, C. M. 2007. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg*, 245, 187-200.
- DIETLEIN, M., KOPKA, K. & SCHMIDT, M. 2023. Nuklearmedizin, Basiswissen und klinische Anwendung. *Thieme*, 570.
- DIMITRAKOPOULOU-STRAUSS, A., PAN, L. & SACHPEKIDIS, C. 2021. Kinetic modeling and parametric imaging with dynamic PET for oncological applications: general considerations, current clinical applications, and future perspectives. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 48, 21-39.
- DIMITRAKOPOULOU-STRAUSS, A., PAN, L. & SACHPEKIDIS, C. 2022. Parametric Imaging With Dynamic PET for Oncological Applications: Protocols, Interpretation, Current Applications and Limitations for Clinical Use. *Semin Nucl Med*, 52, 312-329.
- DOI, R., IMAMURA, M., HOSOTANI, R., IMAIZUMI, T., HATORI, T., TAKASAKI, K., FUNAKOSHI, A., WAKASUGI, H., ASANO, T., HISHINUMA, S., OGATA, Y., SUNAMURA, M., YAMAGUCHI, K., TANAKA, M., TAKAO, S., AIKOU, T., HIRATA, K., MAGUCHI, H., AIURA, K., AOKI, T., KAKITA, A., SASAKI, M., OZAKI, M., MATSUSUE, S., HIGASHIDE, S., NODA, H., IKEDA, S., MAETANI, S., YOSHIDA, S. & JAPAN PANCREATIC CANCER STUDY, G. 2008. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. *Surg Today*, 38, 1021-8.
- DOLENŠEK, J., SLAK RUPNIK, M. & A., S. E. 2015. *Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas* [Online]. [Accessed].
- ELSHERIF, S. B., VIRARKAR, M., JAVADI, S., IBARRA-ROVIRA, J. J., TAMM, E. P. & BHOSALE, P. R. 2020. Pancreatitis and PDAC: association and differentiation. *Abdominal Radiology*, 45, 1324-1337.
- ELYADA, E., BOLISSETTY, M., LAISE, P., FLYNN, W. F., COURTOIS, E. T., BURKHART, R. A., TEINOR, J. A., BELLEAU, P., BIFFI, G., LUCITO, M. S., SIVAJOTHI, S., ARMSTRONG, T. D., ENGLE, D. D., YU, K. H., HAO, Y., WOLFGANG, C. L., PARK, Y., PREALL, J., JAFFEE, E. M., CALIFANO, A., ROBSON, P. & TUVESON, D. A. 2019. Cross-Species Single-Cell Analysis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Reveals Antigen-Presenting Cancer-Associated Fibroblasts. *Cancer Discov*, 9, 1102-1123.
- FATTAHI, R., MODANLOU, K. A., BIENEMAN, B. K., SOYDAN, N., BALCI, N. C. & BURTON, F. R. 2009. Magnetic resonance imaging in pancreas transplantation. *Top Magn Reson Imaging*, 20, 49-55.
- FORCE, U. S. P. S. T., OWENS, D. K., DAVIDSON, K. W., KRIST, A. H., BARRY, M. J., CABANA, M., CAUGHEY, A. B., CURRY, S. J., DOUBENI, C. A., EPLING, J. W., JR., KUBIK, M.,

- LANDEFELD, C. S., MANGIONE, C. M., PBERT, L., SILVERSTEIN, M., SIMON, M. A., TSENG, C. W. & WONG, J. B. 2019. Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA*, 322, 438-444.
- FRANCESCONI, R., BARBOSA VENDRAMINI-COSTA, D., FRANCO-BARRAZA, J., WAGNER, J., MUIR, A., LAU, A. N., GABITOVA, L., PAZINA, T., GUPTA, S., LUONG, T., ROLLINS, D., MALIK, R., THAPA, R. J., RESTIFO, D., ZHOU, Y., CAI, K. Q., HENSLEY, H. H., TAN, Y., KRUGER, W. D., DEVARAJAN, K., BALACHANDRAN, S., KLEIN-SZANTO, A. J., WANG, H., EL-DEIRY, W. S., VANDER HEIDEN, M. G., PERI, S., CAMPBELL, K. S., ASTSATUROV, I. & CUKIERMAN, E. 2021. Netrin G1 Promotes Pancreatic Tumorigenesis through Cancer-Associated Fibroblast-Driven Nutritional Support and Immunosuppression. *Cancer Discov*, 11, 446-479.
- G. KLÖPPEL, H. H. K., W. REMMELE 2020. *Pathologie*.
- GARIN-CHESA, P., OLD, L. J. & RETTIG, W. J. 1990. Cell surface glycoprotein of reactive stromal fibroblasts as a potential antibody target in human epithelial cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87, 7235-9.
- GEKID, Z. A. 2016. Krebs in Deutschland, in Bauchspeicheldrüse. *Robert Koch Institute*
- GIESEL, F. L., KRATOCHWIL, C., LINDNER, T., MARSCHALEK, M. M., LOKTEV, A., LEHNERT, W., DEBUS, J., JAGER, D., FLECHSIG, P., ALTMANN, A., MIER, W. & HABERKORN, U. 2019. (68)Ga-FAPI PET/CT: Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA-Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers. *J Nucl Med*, 60, 386-392.
- GOGGINS, M., OVERBEEK, K. A., BRAND, R., SYNGAL, S., DEL CHIARO, M., BARTSCH, D. K., BASSI, C., CARRATO, A., FARRELL, J., FISHMAN, E. K., FOCKENS, P., GRESS, T. M., VAN HOOFT, J. E., HRUBAN, R. H., KASTRINOS, F., KLEIN, A., LENNON, A. M., LUCAS, A., PARK, W., RUSTGI, A., SIMEONE, D., STOFFEL, E., VASEN, H. F. A., CAHEN, D. L., CANTO, M. I., BRUNO, M. & INTERNATIONAL CANCER OF THE PANCREAS SCREENING, C. 2020. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut*, 69, 7-17.
- GROSSO, G., BELLA, F., GODOS, J., SCIACCA, S., DEL RIO, D., RAY, S., GALVANO, F. & GIOVANNUCCI, E. L. 2017. Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutr Rev*, 75, 405-419.
- HASHIMOTO, D., CHIKAMOTO, A., MASUDA, T., NAKAGAWA, S., IMAI, K., YAMASHITA, Y. I., REBER, H. A. & BABA, H. 2017. Pancreatic Cancer Arising From the Remnant Pancreas: Is It a Local Recurrence or New Primary Lesion? *Pancreas*, 46, 1083-1090.
- HAUG A, B. P., HÜNERBEIN R 2017. Nuklearmedizinische Diagnostik. 4. Auflage. *Georg Thieme Verlag, Stuttgart*.
- HOFER, M. 2021. *CT-Kursbuch. Für den Einstieg in die Computertomographie*.
- HOPFNER, J., VAN GENABITH, L., HIELSCHER, T., HEGER, U., SPERLING, L., COLBATZKY, T., GUTJAHR, E., LANG, M., PAUSCH, T., SPEKTOR, A. M., GLATTING, F. M., LIERMANN, J., HACKERT, T., KRATOCHWIL, C., GIESEL, F. L., HABERKORN, U. & ROHRICH, M. 2023. Comparison of early and late (68)Ga-FAPI-46-PET in 33 patients with possible recurrence of pancreatic ductal adenocarcinomas. *Sci Rep*, 13, 17848.
- HRUBAN, R. H., ADSAY, N. V., ALBORES-SAAVEDRA, J., COMPTON, C., GARRETT, E. S., GOODMAN, S. N., KERN, S. E., KLIMSTRA, D. S., KLOPPEL, G., LONGNECKER, D. S.,

- LUTTGES, J. & OFFERHAUS, G. J. 2001. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol*, 25, 579-86.
- HRUBAN, R. H., TAKAORI, K., KLIMSTRA, D. S., ADSAY, N. V., ALBORES-SAAVEDRA, J., BIANKIN, A. V., BIANKIN, S. A., COMPTON, C., FUKUSHIMA, N., FURUKAWA, T., GOGGINS, M., KATO, Y., KLOPP, G., LONGNECKER, D. S., LUTTGES, J., MAITRA, A., OFFERHAUS, G. J., SHIMIZU, M. & YONEZAWA, S. 2004. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol*, 28, 977-87.
- HUANG, H., LU, W., ZHANG, X., PAN, J., CAO, F. & WEN, L. 2024. Fibroblast subtypes in pancreatic cancer and pancreatitis: from mechanisms to therapeutic strategies. *Cell Oncol (Dordr)*, 47, 383-396.
- HUBER, M. A., KRAUT, N., SCHWEIFER, N., DOLZNIG, H., PETER, R. U., SCHUBERT, R. D., SCHARFFETTER-KOCHANEK, K., PEHAMBERGER, H. & GARIN-CHESA, P. 2006. Expression of stromal cell markers in distinct compartments of human skin cancers. *J Cutan Pathol*, 33, 145-55.
- JÄKEL, O. & KARGER, C. 2017. Physikalische Grundlagen. 4. Auflage. *Georg Thieme Verlag, Stuttgart*.
- JAMES, P. D., MENG, Z. W., ZHANG, M., BELLETRUTTI, P. J., MOHAMED, R., GHALI, W., ROBERTS, D. J., MARTEL, G. & HEITMAN, S. J. 2017. The incremental benefit of EUS for identifying unresectable disease among adults with pancreatic adenocarcinoma: A meta-analysis. *PLoS One*, 12, e0173687.
- JANSEN, K., HEIRBAUT, L., CHENG, J. D., JOOSSENS, J., RYABTSOVA, O., COS, P., MAES, L., LAMBEIR, A. M., DE MEESTER, I., AUGUSTYNS, K. & VAN DER VEKEN, P. 2013. Selective Inhibitors of Fibroblast Activation Protein (FAP) with a (4-Quinolinoyl)-glycyl-2-cyanopyrrolidine Scaffold. *ACS Med Chem Lett*, 4, 491-6.
- KAHL-SCHOLZ, M. & VOCKELMANN, C. 2023. *Basiswissen Radiologie*.
- KARAKATSANIS, N. A., LODGE, M. A., TAHARI, A. K., ZHOU, Y., WAHL, R. L. & RAHMIM, A. 2013. Dynamic whole-body PET parametric imaging: I. Concept, acquisition protocol optimization and clinical application. *Phys Med Biol*, 58, 7391-418.
- KATO, K., NIHASHI, T., IKEDA, M., ABE, S., IWANO, S., ITOH, S., SHIMAMOTO, K. & NAGANAWA, S. 2013. Limited efficacy of (18)F-FDG PET/CT for differentiation between metastasis-free pancreatic cancer and mass-forming pancreatitis. *Clin Nucl Med*, 38, 417-21.
- KESSLER, L., FERDINANDUS, J., HIRNAS, N., ZARRAD, F., NADER, M., KERSTING, D., WEBER, M., KAZEK, S., SRAIEB, M., HAMACHER, R., LUECKERATH, K., UMUTLU, L., FENDLER, W. P. & RISCHPLER, C. 2022. Pitfalls and Common Findings in (68)Ga-FAPI PET: A Pictorial Analysis. *J Nucl Med*, 63, 890-896.
- KHORANA, A. A., MANGU, P. B., BERLIN, J., ENGBRETSON, A., HONG, T. S., MAITRA, A., MOHILE, S. G., MUMBER, M., SCHULICK, R., SHAPIRO, M., URBA, S., ZEH, H. J. & KATZ, M. H. 2016. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 34, 2541-56.
- KIMMEY, M. B., BRONNER, M. P., BYRD, D. R. & BRETNALL, T. A. 2002. Screening and surveillance for hereditary pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc*, 56, S82-6.

- KINAHAN, P. E. & FLETCHER, J. W. 2010. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR*, 31, 496-505.
- KLEMMANN, C., WAGNER, L., STEPHAN, M. & VON HORSTEN, S. 2016. Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4's (DPP4) entanglement in the immune system. *Clin Exp Immunol*, 185, 1-21.
- KLÖPPEL, G., SOLCIA, E., SOBIN, L. H., LONGNECKER, D. S. & CAPELLA, C. 1996. *Histological Typing of Tumours of the Exocrine Pancreas*.
- KOERBER, S. A., ROHRICH, M., WALKENBACH, L., LIERMANN, J., CHOYKE, P. L., FINK, C., SCHROETER, C., SPEKTOR, A. M., HERFARTH, K., WALLE, T., CALAIS, J., KAUCZOR, H. U., JAEGER, D., DEBUS, J., HABERKORN, U. & GIESEL, F. L. 2023. Impact of (68)Ga-FAPI PET/CT on Staging and Oncologic Management in a Cohort of 226 Patients with Various Cancers. *J Nucl Med*, 64, 1712-1720.
- KOTASIDIS, F. A., TSOUMPAS, C. & RAHMIM, A. 2014. Advanced kinetic modelling strategies: towards adoption in clinical PET imaging. *Clinical and Translational Imaging*, 2, 219-237.
- KRATOCHWIL, C., FLECHSIG, P., LINDNER, T., ABDERRAHIM, L., ALTMANN, A., MIER, W., ADEBERG, S., RATHKE, H., ROHRICH, M., WINTER, H., PLINKERT, P. K., MARME, F., LANG, M., KAUCZOR, H. U., JAGER, D., DEBUS, J., HABERKORN, U. & GIESEL, F. L. 2019. (68)Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med*, 60, 801-805.
- KRISHNA, S. G., RAO, B. B., UGBARUGBA, E., SHAH, Z. K., BLASZCZAK, A., HINTON, A., CONWELL, D. L. & HART, P. A. 2017. Diagnostic performance of endoscopic ultrasound for detection of pancreatic malignancy following an indeterminate multidetector CT scan: a systemic review and meta-analysis. *Surg Endosc*, 31, 4558-4567.
- LANG, M., SPEKTOR, A. M., HIELSCHER, T., HOPFNER, J., GLATTING, F. M., BICU, F., HACKERT, T., HEGER, U., PAUSCH, T., GUTJAHR, E., RATHKE, H., GIESEL, F. L., KRATOCHWIL, C., TJADEN, C., HABERKORN, U. & ROHRICH, M. 2023. Static and Dynamic (68)Ga-FAPI PET/CT for the Detection of Malignant Transformation of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasia of the Pancreas. *J Nucl Med*, 64, 244-251.
- LANGER, T. 2024. S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom.
- LCC, P. T. *1-Tissue Compartment Model (Zhou GRRSC)* [Online]. Available: <http://doc35.pmod.com/pxmod/pmclass.lib.pmod.models.PMzhouGRRSC.htm> [Accessed 10.10.2024].
- LCC, P. T. *2-Tissue Compartment Model* [Online]. Available: https://doc.pmod.com/pkin/pmclass_lib_pmkin_models_pk2compartmentdvmmodel.html [Accessed 10.10.2024].
- LCC, P. T. 2022. Pixelwise Kinetic Modeling Tool (PXMOD).
- LEPPANEN, J., LINDHOLM, V., ISOHOOKANA, J., HAAPASAARI, K. M., KARIHTALA, P., LEHENKARI, P. P., SAARNIO, J., KAUPPILA, J. H., KARTTUNEN, T. J., HELMINEN, O. & HUHTA, H. 2019. Tenascin C, Fibronectin, and Tumor-Stroma Ratio in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*, 48, 43-48.
- LI, X., LU, N., LIN, L., CHEN, Y., YANG, S., WANG, H., LIU, X., WU, C., XUE, X., SU, X., BAI, X. & LIANG, T. 2024. (18)F-FAPI-04 Outperforms (18)F-FDG PET/CT in Clinical Assessments of Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. *J Nucl Med*, 65, 206-212.

- LINDNER, T., LOKTEV, A., ALTMANN, A., GIESEL, F., KRATOCHWIL, C., DEBUS, J., JAGER, D., MIER, W. & HABERKORN, U. 2018. Development of Quinoline-Based Theranostic Ligands for the Targeting of Fibroblast Activation Protein. *J Nucl Med*, 59, 1415-1422.
- LLC, P. T. *1-Tissue Compartment Model* [Online]. Available: https://doc.pmod.com/pkin/pmclass_lib_pmkin_models_pk1compartmentmodel.html [Accessed 10.10.2024].
- LLC, P. T. *Vt (Logan Plot)* [Online]. Available: <http://doc35.pmod.com/pxmod/pmclass.lib.pmod.models.PMloganV2.htm> [Accessed 10.10.2024].
- LO, A., LI, C. P., BUZA, E. L., BLOMBERG, R., GOVINDARAJU, P., AVERY, D., MONSLOW, J., HSIAO, M. & PURE, E. 2017. Fibroblast activation protein augments progression and metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *JCI Insight*, 2.
- LOGAN, J., FOWLER, J. S., VOLKOW, N. D., WOLF, A. P., DEWEY, S. L., SCHLYER, D. J., MACGREGOR, R. R., HITZEMANN, R., BENDRIEM, B., GATLEY, S. J. & ET AL. 1990. Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [N-11C-methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab*, 10, 740-7.
- LOKTEV, A., LINDNER, T., BURGER, E. M., ALTMANN, A., GIESEL, F., KRATOCHWIL, C., DEBUS, J., MARME, F., JAGER, D., MIER, W. & HABERKORN, U. 2019. Development of Fibroblast Activation Protein-Targeted Radiotracers with Improved Tumor Retention. *J Nucl Med*, 60, 1421-1429.
- LOKTEV, A., LINDNER, T., MIER, W., DEBUS, J., ALTMANN, A., JAGER, D., GIESEL, F., KRATOCHWIL, C., BARTHE, P., ROUMESTAND, C. & HABERKORN, U. 2018. A Tumor-Imaging Method Targeting Cancer-Associated Fibroblasts. *J Nucl Med*, 59, 1423-1429.
- LÜLLMANN-RAUCH 2012. Taschenbuch Histologie. *Vollst. überarb. Aufl. ed. Stuttgart u.a.*, S. 122-130.
- LÜLLMANN-RAUCH, R. & ASAN, E. 2019. *Bauchspeicheldrüse (Pankreas)*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- LUTZ, H. 2007. Ultraschallfibel Innere Medizin. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*.
- MAISONNEUVE, P. 2019. Epidemiology and burden of pancreatic cancer. *. Presse Med* 2019.
- MANOHAR, K., BHATTACHARYA, A. & MITTAL, B. R. 2013. Low positive yield from routine inclusion of the brain in whole-body 18F-FDG PET/CT imaging for noncerebral malignancies: results from a large population study. *Nucl Med Commun*, 34, 540-3.
- MORI, Y. 2023. *68Ga- or 18F-FAPI PET/CT—what it can and cannot* [Online]. [Accessed].
- MORI, Y., DENDL, K., CARDINALE, J., KRATOCHWIL, C., GIESEL, F. L. & HABERKORN, U. 2023. FAPI PET: Fibroblast Activation Protein Inhibitor Use in Oncologic and Nononcologic Disease. *Radiology*, 306, e220749.
- MORTELE, K. J., LEMMERLING, M., DE HEMPTINNE, B., DE VOS, M., DE BOCK, G. & KUNNEN, M. 2000. Postoperative findings following the Whipple procedure: determination of prevalence and morphologic abdominal CT features. *Eur Radiol*, 10, 123-8.

- MORZE, J., DANIELEWICZ, A., PRZYBYLOWICZ, K., ZENG, H., HOFFMANN, G. & SCHWINGSHACKL, L. 2021. An updated systematic review and meta-analysis on adherence to mediterranean diet and risk of cancer. *Eur J Nutr*, 60, 1561-1586.
- NANDA, S. 2010. *Selective Inhibitors of Fibroblast Activation Protein (FAP) with a (4-Quinolinoyl)-glycyl-2-cyanopyrrolidine Scaffold - PMC* [Online]. [Accessed].
- NEUZILLET, C., NICOLLE, R., RAFFENNE, J., TIJERAS-RABALLAND, A., BRUNEL, A., ASTORGUES-XERRI, L., VACHER, S., ARBATERAZ, F., FANJUL, M., HILMI, M., SAMAIN, R., KLEIN, C., PERRAUD, A., REBOURS, V., MATHONNET, M., BIECHE, I., KOCHER, H., CROS, J. & BOUSQUET, C. 2022. Periostin- and podoplanin-positive cancer-associated fibroblast subtypes cooperate to shape the inflamed tumor microenvironment in aggressive pancreatic adenocarcinoma. *J Pathol*, 258, 408-425.
- O. BELYAEV, W. U. 2019. *Pankreaskarzinom- Pathologie, Ätiologie und diagnostisches Vorgehen*.
- OHLUND, D., HANDLY-SANTANA, A., BIFFI, G., ELYADA, E., ALMEIDA, A. S., PONZ-SARVISE, M., CORBO, V., ONI, T. E., HEARN, S. A., LEE, E. J., CHIO, II, HWANG, C. I., TIRIAC, H., BAKER, L. A., ENGLE, D. D., FEIG, C., KULTTI, A., EGEBLAD, M., FEARON, D. T., CRAWFORD, J. M., CLEVERS, H., PARK, Y. & TUVESON, D. A. 2017. Distinct populations of inflammatory fibroblasts and myofibroblasts in pancreatic cancer. *J Exp Med*, 214, 579-596.
- ONKOLOGIE, H. L. 2021. *S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom* [Online]. [Accessed].
- OTT, C., HEINMÖLLER, E., GAUMANN, A., SCHÖLMERICH, J. & KLEBL, F. 2007. Intraepitheliale Neoplasien (PanIN) und intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN) des Pankreas als Vorläufer des Pankreaskarzinoms. *Medizinische Klinik*, 102, 127-135.
- OTTENHOF, N. A., MILNE, A. N., MORSINK, F. H., DRILLENBURG, P., TEN KATE, F. J., MAITRA, A. & OFFERHAUS, G. J. 2009. Pancreatic intraepithelial neoplasia and pancreatic tumorigenesis: of mice and men. *Arch Pathol Lab Med*, 133, 375-81.
- OUYANG, J., DING, P., ZHANG, R. & LU, Y. 2023. Head-to-head comparison of (68)Ga-FAPI-04 PET/CT and (18)F-FDG PET/CT in the evaluation of primary digestive system cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*, 13, 1202505.
- PADOAN, A., PLEBANI, M. & BASSO, D. 2019. Inflammation and Pancreatic Cancer: Focus on Metabolism, Cytokines, and Immunity. *Int J Mol Sci*, 20.
- PETERSEN, D. 2020. *MRT Einstelltechniken und Protokolle*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- PIAN, L. L., SONG, M. H., WANG, T. F., QI, L., PENG, T. L. & XIE, K. P. 2024. Identification and analysis of pancreatic intraepithelial neoplasia: opportunities and challenges. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 15, 1401829.
- PIJL, J. P., NIENHUIS, P. H., KWEE, T. C., GLAUDEMANS, A., SLART, R. & GORMSEN, L. C. 2021. Limitations and Pitfalls of FDG-PET/CT in Infection and Inflammation. *Semin Nucl Med*, 51, 633-645.
- POLLMANN, S. & NOESSELT, T. 2023. *Funktionelle MRT*.
- PU, Y., WANG, C., ZHAO, S., XIE, R., ZHAO, L., LI, K., YANG, C., ZHANG, R., TIAN, Y., TAN, L., LI, J., LI, S., CHEN, L. & SUN, H. 2021. The clinical application of (18)F-FDG PET/CT in pancreatic cancer: a narrative review. *Transl Cancer Res*, 10, 3560-3575.
- REISER, M., KUHN, F. P. & DEBUS, J. 2017. *Radiologie*.

- ROHRICH, M., GLATTING, F. M., GEISINGER, M., SPEKTOR, A. M., BUCHHOLZ, H. G., WESSENDORF, J., VON GOETZE, I., HOPPNER, J., LIERMANN, J., KNOLL, M., LANG, M., HEGER, U., SCHRECKENBERGER, M., LOOS, M., TAVARES, A., HERFARTH, K., DEBUS, J., HABERKORN, U. & MACASKILL, M. G. 2025. Digital Biopsy and Network Analysis of Dynamic [(68)Ga]Ga-FAPI-46 Data in Patients with Malignant and Benign Pancreatic Lesions. *J Nucl Med*.
- RÖHRICH, M., LEITZ, D., GLATTING, F. M., WEFERS, A. K., WEINHEIMER, O., FLECHSIG, P., KAHN, N., MALL, M. A., GIESEL, F. L., KRATOCHWIL, C., HUBER, P. E., DEIMLING, A. V., HEUSSEL, C. P., KAUCZOR, H. U., KREUTER, M. & HABERKORN, U. 2022. Fibroblast Activation Protein-Specific PET/CT Imaging in Fibrotic Interstitial Lung Diseases and Lung Cancer: A Translational Exploratory Study. *J Nucl Med*, 63, 127-133.
- RÖHRICH, M., NAUMANN, P., GIESEL, F. L., CHOYKE, P. L., STAUDINGER, F., WEFERS, A., LIEW, D. P., KRATOCHWIL, C., RATHKE, H., LIERMANN, J., HERFARTH, K., JÄGER, D., DEBUS, J., HABERKORN, U., LANG, M. & KOERBER, S. A. 2021. Impact of 68Ga-FAPI PET/CT Imaging on the Therapeutic Management of Primary and Recurrent Pancreatic Ductal Adenocarcinomas. *J Nucl Med*, 62, 779-786.
- SAGAMI, R. Y., K ;JUN NAKAHODO; RYUKI MINAMI; MASAKATSU TSURUSAKI; , MURAKAMI, K. & AMANO, A. Y. 2021. Pre-Operative Imaging and Pathological Diagnosis of Localized High-Grade Pancreatic Intra-Epithelial Neoplasia without Invasive Carcinoma. *cancers*.
- SAHAI, E., ASTSATUROV, I., CUKIERMAN, E., DENARDO, D. G., EGEHLAD, M., EVANS, R. M., FEARON, D., GRETEN, F. R., HINGORANI, S. R., HUNTER, T., HYNES, R. O., JAIN, R. K., JANOWITZ, T., JORGENSEN, C., KIMMELMAN, A. C., KOLONIN, M. G., MAKI, R. G., POWERS, R. S., PURE, E., RAMIREZ, D. C., SCHERZ-SHOUVAL, R., SHERMAN, M. H., STEWART, S., TLSTY, T. D., TUVESON, D. A., WATT, F. M., WEAVER, V., WEERARATNA, A. T. & WERB, Z. 2020. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Cancer*, 20, 174-186.
- SAÚDE-CONDE, R., ARÇAY ÖZTÜRK, A., STOSIC, K., AZURMENDI SENAR, O., NAVEZ, J., BOUCHART, C., ARSENIJEVIC, T., FLAMEN, P. & VAN LAETHEM, J. L. 2024. Cancer-Associated Fibroblasts in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma or a Metaphor for Heterogeneity: From Single-Cell Analysis to Whole-Body Imaging. *Biomedicines*, 12.
- SCANLAN, M. J., RAJ, B. K., CALVO, B., GARIN-CHESA, P., SANZ-MONCASI, M. P., HEALEY, J. H., OLD, L. J. & RETTIG, W. J. 1994. Molecular cloning of fibroblast activation protein alpha, a member of the serine protease family selectively expressed in stromal fibroblasts of epithelial cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91, 5657-61.
- SCHEFFEL, H., ALKADHI, H., BOSS, A. & MERKLE, E. M. 2012. Praxisbuch MRT Abdomen und Becken. *Springer Berlin Heidelberg*.
- SCHUBERTH, P. C., HAGEDORN, C., JENSEN, S. M., GULATI, P., VAN DEN BROEK, M., MISCHO, A., SOLTERMANN, A., JUNGEL, A., MARROQUIN BELAUNZARAN, O., STAHEL, R., RENNER, C. & PETRAUSCH, U. 2013. Treatment of malignant pleural mesothelioma by fibroblast activation protein-specific re-directed T cells. *J Transl Med*, 11, 187.
- SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. 2018. Prometheus, Lernatlas der Anatomie.

- SHARMA, A., KANDLAKUNTA, H., NAGPAL, S. J. S., FENG, Z., HOOS, W., PETERSEN, G. M. & CHARI, S. T. 2018. Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients With New-Onset Diabetes. *Gastroenterology*, 155, 730-739 e3.
- SHIN, N., KANG, T. W., MIN, J. H., HWANG, J. A., KIM, Y. K., KIM, Y. Y., HAN, I. W. & KIM, K. 2022. Utility of Diffusion-Weighted MRI for Detection of Locally Recurrent Pancreatic Cancer After Surgical Resection. *AJR Am J Roentgenol*, 219, 762-773.
- SIEGEL, R. L., MILLER, K. D., WAGLE, N. S. & JEMAL, A. 2023. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*, 73, 17-48.
- SIEMENS HEALTHINEERS, S. 2023. *Biograph mCT PET/CT* [Online]. Available: https://marketing.webassets.siemens-healthineers.com/1800000005821165/ec6f482138bb/siemens-healthineers_mi_biograph-mct-petct-brochure.pdf [Accessed 30.08.2024].
- SIMKOVA, A., BUSEK, P., SEDO, A. & KONVALINKA, J. 2020. Molecular recognition of fibroblast activation protein for diagnostic and therapeutic applications. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 1868, 140409.
- SMITH, N. J., GREEN, M. A., BAHLE, C. D., TANN, M., TERRITO, W., SMITH, A. M. & HUTCHINS, G. D. 2024. Comparison of tracer kinetic models for (68)Ga-PSMA-11 PET in intermediate-risk primary prostate cancer patients. *EJNMMI Res*, 14, 6.
- SPEKTOR, A. M., GUTJAHR, E., LANG, M., GLATTING, F. M., HACKERT, T., PAUSCH, T., TJADEN, C., SCHRECKENBERGER, M., HABERKORN, U. & ROHRICH, M. 2024. Immunohistochemical FAP Expression Reflects (68)Ga-FAPI PET Imaging Properties of Low- and High-Grade Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Nucl Med*, 65, 52-58.
- SPERTI, C., PASQUALI, C., BISSOLI, S., CHIERICHETTI, F., LIESSI, G. & PEDRAZZOLI, S. 2010. Tumor relapse after pancreatic cancer resection is detected earlier by 18-FDG PET than by CT. *J Gastrointest Surg*, 14, 131-140.
- STROBEL, O., NEOPTOLEMOS, J., JAGER, D. & BUCHLER, M. W. 2019. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nat Rev Clin Oncol*, 16, 11-26.
- SURASI, D. S., BHAMBHAVANI, P., BALDWIN, J. A., ALMODOVAR, S. E. & O'MALLEY, J. P. 2014. (1)(8)F-FDG PET and PET/CT patient preparation: a review of the literature. *J Nucl Med Technol*, 42, 5-13.
- THIE, J. A. 2004. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med*, 45, 1431-4.
- THIEME, V. 2024. *Bauchspeicheldrüse (Pancreas): Histologie* [Online]. Available: <https://viamedici.thieme.de/lernmodul/546910/530511/bauchspeicheldrüse+pancreas+histologie> [Accessed 13.09.2024].
- TOFT, J. 2017. Imaging modalities in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma_ A systematic review and meta-analysis of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy.
- WAGNER, M., REDAELLI, C., LIETZ, M., SEILER, C. A., FRIESS, H. & BUCHLER, M. W. 2004. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg*, 91, 586-94.

- WANG, G., RAHMIM, A. & GUNN, R. N. 2020. PET Parametric Imaging: Past, Present, and Future. *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci*, 4, 663-675.
- WANG, Y., LIANG, Y., XU, H., ZHANG, X., MAO, T., CUI, J., YAO, J., WANG, Y., JIAO, F., XIAO, X., HU, J., XIA, Q., ZHANG, X., WANG, X., SUN, Y., FU, D., SHEN, L., XU, X., XUE, J. & WANG, L. 2021. Single-cell analysis of pancreatic ductal adenocarcinoma identifies a novel fibroblast subtype associated with poor prognosis but better immunotherapy response. *Cell Discov*, 7, 36.
- WITTEKIND C, H. 2017. *TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 8. Ausgabe*, Weinheim, Wiley-VCH.
- WOOD, L. D., CANTO, M. I., JAFFEE, E. M. & SIMEONE, D. M. 2022. Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology*, 163, 386-402.e1.
- WU, Y., FENG, T., ZHAO, Y., XU, T., FU, F., HUANG, Z., MENG, N., LI, H., SHAO, F. & WANG, M. 2022. Whole-Body Parametric Imaging of (18)F-FDG PET Using uEXPLORER with Reduced Scanning Time. *J Nucl Med*, 63, 622-628.
- YEH, R., DERCLE, L., GARG, I., WANG, Z. J., HOUGH, D. M. & GOENKA, A. H. 2018. The Role of 18F-FDG PET/CT and PET/MRI in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Abdom Radiol (NY)*, 43, 415-434.
- YUAN, H., ZHANG, G., SUN, T., REN, J., ZHANG, Q., XIANG, Z., LIU, E. & JIANG, L. 2024. Kinetic modeling and parametric imaging of (18) F-PSMA-11: An evaluation based on total-body dynamic positron emission tomography scans. *Med Phys*, 51, 156-166.
- ZBORALSKI, D., HOEHNE, A., BREDENBECK, A., SCHUMANN, A., NGUYEN, M., SCHNEIDER, E., UNGEWISS, J., PASCHKE, M., HAASE, C., VON HACHT, J. L., KWAN, T., LIN, K. K., LENORE, J., HARDING, T. C., XIAO, J., SIMMONS, A. D., MOHAN, A. M., BEINDORFF, N., REINEKE, U., SMERLING, C. & OSTERKAMP, F. 2022. Preclinical evaluation of FAP-2286 for fibroblast activation protein targeted radionuclide imaging and therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 49, 3651-3667.
- ZECHMANN, C. M., BIEDENSTEIN, S. & GIESEL, F. L. 2024. *Bildgebende Verfahren. Basics*.
- ZHANG, X. P., XU, S., GAO, Y. X., ZHAO, Z. M., ZHAO, G. D., HU, M. G., TAN, X. L., LAU, W. Y. & LIU, R. 2023. Early and late recurrence patterns of pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreaticoduodenectomy: a multicenter study. *Int J Surg*, 109, 785-793.
- ZHOU, Y., ENDRES, C. J., BRASIC, J. R., HUANG, S. C. & WONG, D. F. 2003. Linear regression with spatial constraint to generate parametric images of ligand-receptor dynamic PET studies with a simplified reference tissue model. *Neuroimage*, 18, 975-99.

11 Danksagung

12 Tabellarischer Lebenslauf

