

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfram T. Knoefel

Das Mesopankreas und die periampullären Karzinome

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Falko Rug

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Sami-Alexander Safi

Zweitgutachterin: Univ.-Prof. Dr. Irene Esposito

Zusammenfassung

Die periampullären Karzinome beinhalten eine Vielzahl von verschiedenen Karzinomen in und um die Ampulla Vateri. Die häufigsten zwei Formen sind die distalen Gallengangskarzinome (dCCC) und die Papillenkarzinome (PC). Die Diagnosestellung erfolgt meistens im fortgeschrittenen Stadium, wenn aufgrund einer Obstruktion der Gallengänge Symptome ausgelöst werden. Die chirurgische Therapie dieser Karzinomgruppen ist die partielle Pankreatoduodenektomie. Die mesopankreatische (MP) Exzision ist ein anatomisch geprägter chirurgischer Ansatz, welcher für das pankreatische duktales Adenokarzinom (PDAC) bereits studiert wurde. Die Implementierung des pathologischen circumferentiellen Resektionsrandes (CRM) zeigt für das PDAC eine unterschätzte Tumorausdehnung, vor allem im dorsalen Resektionsrand, welcher das Mesopankreas beinhaltet. Das Ziel dieser Arbeit ist es, den MP Raum an periampullären Karzinomen mit Blick auf eine vorhandenen Tumordinfiltration durch das jeweilige Karzinom zu studieren. Aus einer konsekutiv therapierten Patientenkohorte wurden die histopathologischen Berichte von Patientinnen und Patienten mit einem periampullären Karzinom in Hinblick auf eine Tumordinfiltration des MP Fettgewebes reevaluiert. Es wurden 91 Patienten mit einem periampullären Karzinom eingeschlossen (50 Patienten mit einem Papillenkarzinom (PC) und 41 mit einem distalen Gallengangskarzinom (dCCC)). Der MP-Infiltrationsstatus bei Patienten mit einem PC oder dCCC war signifikant höher in Patienten mit einer L1-Situation oder synchroner Pankreasparenchyminfiltration. Zusätzlich bestand bei PC-Patienten ein signifikanter Zusammenhang zwischen der MP-Infiltration und einem Tumorstadium $\geq T3$ oder einer V1-Situation. Die Rate an MP Infiltration war nur in PC-Patienten signifikant geringer, im Vergleich zu dCCC und PDAC-Patienten. Dies ist die erste Studie, welche das Mesopankreas in periampullären Karzinomen analysiert hat. Es lässt sich schlussfolgern, dass die mesopankreatische Resektion während der Pankreatoduodenektomie notwendig ist, um eine vollständige chirurgische Resektion dieser Tumoren zu gewährleisten. Weitere multizentrische Studien sind nötig, um die onkologische Relevanz des Mesopankreas in periampullären Karzinomen zu studieren.

Summary

Periampullary carcinomas include a variety of different carcinomas in and around the ampulla of Vater. The two most common forms are distal bile duct carcinoma (dCCC) and papillary carcinoma (PC). These are only rudimentarily studied. The diagnosis is usually made at an advanced stage when symptoms are triggered due to an obstruction of the bile duct. The guideline-based surgical treatment for these three carcinomas is partial pancreatoduodenectomy. Mesopancreatic excision is an anatomically based surgical approach that has already been studied for pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). The implementation of the pathological circumferential resection margin (CRM) shows an underestimated tumor extent for PDAC, especially in the dorsal resection margin. The aim of this work is to study tumor infiltration of the mesopancreas in periampullary carcinomas. From a consecutively treated cohort of patients, the histopathological reports of patients with dCCC and PC were reevaluated regarding tumor infiltration of the mesopancreatic fatty tissue (MP).

91 patients with periampullary carcinoma were included (50 papillary carcinomas (PC) and 41 distal cholangiocarcinomas (dCCC)). The MP infiltration status in patients with a PC or dCCC was significantly higher in patients with a L1-situation or synchronous pancreatic parenchymal infiltration by the respective tumor. In addition, there was a significant association between MP infiltration and tumor stage $\geq T3$ or V1-status in PC patients. Only PC patients showed a significantly lower rate of mesopancreatic fat infiltration, when compared to dCCC and PDAC patients. This is the first study to analyze the mesopancreas in periampullary carcinomas. The infiltration status was particularly high in patients with dCCCs. It can be concluded that mesopancreatic resection during pancreatoduodenectomy is necessary to ensure complete surgical resection of the tumor. Further multicenter studies are needed to study the oncological relevance of the mesopancreas in periampullary carcinomas.

Abkürzungsverzeichnis

CCC	cholangiozelluläres Karzinom
iCCC	intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom
pCCC	perihiläres cholangiozelluläres Karzinom
dCCC	distales cholangiozelluläres Karzinom
PC	Karzinom der Papilla Vateri
IPNB	intraduktale papilläre Neoplasien der Gallenwege
BiIN	biliäre intraepitheliale Neoplasien
MZN	muzinös-zystische Neoplasien
CIS	Carcinoma in situ
MTHFR	Methylentetrahydrofolat Reduktase
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis coli
ERCP	endoskopisch-retrograden Cholangiopankreatikographie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
PDAC	duktales Adenokarzinom des Pankreaskopfes
PET	Positronenemissionstomographie
18F-FDG	18F-Fluordesoxyglukose
TME	totale mesorektale Exzision
LEPP	Leeds Pathology Protocol
MPE	mesopankreatische Exzision
CRM	circumferential resection margin
MP	mesopankreatisches Fettgewebe
PP	Pankreasparenchym
DW	Duodenalwand

Im weiteren Text wird für „Patientinnen und Patienten“, zum Zweck der einfacheren Lesbarkeit, das generische Maskulinum verwendet. Es sind weiterhin immer beide Geschlechter gemeint.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	1
1.3 Pathologie und Pathogenese	3
1.4 Staging	5
1.5 Klinik und Diagnostik	9
1.6 Therapie	11
1.6.1 Chirurgische Therapie	11
1.6.2 Neoadjuvante Therapie	13
1.6.3 Adjuvante Therapie	14
1.6.4 Palliative Therapie	15
1.7 Prognose	15
1.8 Exkurs: anatomisch-basierter chirurgischer Ansatz beim Pankreaskarzinom	17
1.9 Definition des Mesopankreas	19
1.10 Stellungnahme zu papillennahen Karzinomen des Duodenums	25
1.11 Ziele der Arbeit	26
2. Material und Methoden	27
2.1 Patientenkollektiv	27
2.2 Statistische Datenanalyse	28
2.3 Literaturrecherche	29
2.4 Grafiken	29
3. Ergebnisse	30
3.1 Demographische Auswertung	30
3.2 Ergebnisse Papillenkarcinom	35
3.3 Ergebnisse Distales Gallengangskarcinom	39
3.4 Infiltrationsausmaß beider Tumorentitäten	43
3.5 Vergleich mit dem duktalem Adenokarcinom des Pankreaskopfes	44
4. Diskussion	45
5. Schlussfolgerung	55
6. Danksagung	56
6. Literatur- und Quellenverzeichnis	57
7. Lizenzen	71

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Bei cholangiozellulären Karzinomen (CCC) handelt es sich um seltene Erkrankung, welche lediglich 3% der bösartigen Karzinome des gastrointestinalen Systems ausmachen [1]. Diese werden unterteilt in intrahepatische (iCCC), perihiläre (pCCC) und distale Gallengangskarzinome (dCCC), wobei circa 20-40% hiervon auf das dCCC fallen [2-5]. Männer sind geringgradig häufiger betroffen als Frauen [2-5]. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt für beide Geschlechter im 7. Lebensjahrzent [2-5]. Die Inzidenz von 0,3/100.000 Einwohner pro Jahr (Israel) bis 85/100.000 Einwohner pro Jahr (Thailand – Nordosten) weist große geographische Unterschiede auf, zeigte sich in den letzten Jahren jedoch weitestgehend unverändert [2-5].

Karzinome der Ampulla Vateri (Papillenkarcinome, PC) sind im Vergleich noch seltener (ca. 0,2% der bösartigen Karzinome des gastrointestinalen Systems) [6]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt ebenfalls im 7. Lebensjahrzehnt mit einer weltweiten Inzidenz von 0,59/100.000 Einwohner pro Jahr [6]. Männer sind ebenfalls häufiger betroffen als Frauen (0,74 vs. 0,48/100.000 Einwohner pro Jahr) [6].

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Über die Jahre konnten Gallengangszysten, das Caroli-Syndrom (eine angeboren, zystische Dilatation der intrahepatischen Gallengänge), das Vorliegen einer Cholelithiasis oder Choledocholithiasis sowie eine chronische Pankreatitis als Risikofaktoren für das dCCC identifiziert werden [1, 7-13]. Ein gewisser Zusammenhang scheint zudem mit dem Vorliegen einer Hepatitis B oder C-Infektion sowie bei Vorliegen einer primär sklerosierenden Cholangitis zu bestehen [7, 14-18]. Hier unterscheiden die vorliegenden Studien zwar zwischen intra- und extrahepatischen Gallengangskarzinomen, jedoch nicht zwischen den unterschiedlichen Lokalisationen der extrahepatischen Gallengangskarzinome,

so dass eine isolierte Aussage zum dCCC nicht getroffen werden kann [13, 17, 18].

Wie auch bei Adenokarzinomen des Pankreas konnten für Karzinome der Gallengänge verschiedene Vorläuferläsionen identifiziert werden [19-21]. Unter anderem kann zwischen intraduktalen papillären Neoplasien der Gallenwege (IPNB) und den biliären intraepithelialen Neoplasien (BillN) unterschieden werden [19-21].

Die IPNB können abhängig von ihrem histologischen Erscheinungsbild sowie ihrer immunhistochemischen Expression in vier Subtypen unterteilt werden (pankreatikobiliärer, intestinaler, gastrischer und onkozytärer Subtyp) [22]. IPNB vom pankreatikobiliären und gastrischen Subtyp sowie multifokale IPNB scheinen hierbei häufiger mit invasiven Karzinomen sowie einer schlechteren Prognose einherzugehen als die des intestinalen oder onkozytären Subtyps [23-25].

Die häufigsten Vorläuferläsionen intra- und extrahepatischer Gallengangskarzinome bilden jedoch die BillN, welche, – im Gegensatz zu den IPNB, welche aufgrund ihrer Größe von > 1cm oft bereits makroskopisch entdeckt werden –, meist erst histologisch diagnostiziert werden können [26, 27]. Die BillN werden anhand ihres Dysplasiegrades in zwei Gruppen mit unterschiedlichem Entartungsrisiko eingeteilt, wovon die der Gruppe 2 (hochgradige Dysplasie) auch als Carcinoma in situ (CIS) bezeichnet werden können (high-grade BillN) [28, 29]. Die BillN mit geringen bis mittelgradigen Dysplasie werden der Gruppe 1 zugeordnet (low-grade BillN) [28, 29].

Die Entstehung der invasiven Karzinome über die nichtinvasiven Vorläuferläsionen folgt einer Adenom-Karzinom-Sequenz ähnlich wie Karzinome des Colons oder des Pankreas [23, 30-32]. Für die IPNB konnten zum Beispiel Veränderungen in den Genen *TP53*, *KRAS* und/oder *p16* oder den Zellzyklusproteinen p21 oder Cyclin D1 nachgewiesen werden [23, 33].

Es existieren Studien, die einen Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen, dem Auftreten mehrerer Genvariationen innerhalb einer Population, und der Entstehung von Gallengangskarzinomen vermuten lassen [34-39]. So konnte z.B. ein Polymorphismus in Genen identifiziert werden, die

für das Enzym Glutathion-S-Transferase kodieren, welches die Bindung toxischer Metaboliten an Glutathion katalysiert [34, 35]. Ebenso wurde Polymorphismus in Genen zur Codierung der 8-Oxoguanine glycosylase (beteiligt an der DNA-Reparatur) [36, 37] oder eine Mutation der Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) identifiziert, welche für die Umwandlung von Homocystein in Methionin zuständig ist und dessen Schädigung u.a. mit einem erhöhten Risiko für Darmkrebs oder der Entstehung von Neuralrohrdefekten assoziiert ist [38, 39].

Da in diese Studien jedoch auch andere Tumorentitäten eingebunden wurden und die Ergebnisse nicht in unabhängigen Kohorten repliziert wurden, stehen endgültige Schlussfolgerungen diesbezüglich noch aus [1].

Für Karzinome der Ampulla Vateri konnten bislang keine evidenzbasierten Risikofaktoren identifiziert werden [6]. Es existieren Studien, welche eine ähnliche Adenom-Karzinom-Sequenz für ampulläre Karzinome des intestinalen Subtyps nahelegen, wie diese für andere gastrointestinale Tumore demonstriert werden konnten [40-42]. Diese als Vorläuferläsionen identifizierten Strukturen, werden als intraampulläre papillär-tubuläre Neoplasien (IAPN) bezeichnet [43-46]. Diese imponieren makroskopisch meist als eine Mischung aus einem papillären und einem tubulären Wachstum, welches sich von der Ampulla Vateri Richtung distaler Gallengang oder ins Duodenum ausdehnt, und können histologisch in einen pankreatobiliären und einen intestinalen Typ unterteilt werden [43, 46]. IAPN gehen in 78% mit einem begleitenden invasiven Karzinom einher [44, 45]. Dennoch ist die Prognose, bezogen auf das Langzeitüberleben besser als bei PC, welche nicht aus einer IAPN hervorgehen [44, 45]. Die Erkrankung an der Familiären Adenomatösen Polyposis coli (FAP) scheint mit einem ca. 200-fachen Risiko des Auftretens eines solchen ampullären Karzinoms in Verbindung zu stehen [47].

1.3 Pathologie und Pathogenese

Während die iCCC in den Gallengänge innerhalb der Leber sowie die pCCC an der Gabelung des Ductus choledochus lokalisiert sind, finden sich die dCCC im

Ductus choledochus [48]. Zu ca. 80% weisen letztgenannte ein knotig-sklerosierendes Wachstum in Längsrichtung der Gallengangswand auf, wodurch es zu Strikturen des Ganges kommen kann [49-52]. Ebenso treten Infiltrationen des umgebenden Gewebes bzw. umgebender Strukturen auf [49-52]. Die anderen 20% kommen als papilläre, ins Lumen des Gallengangs wachsende Tumore zur Darstellung [49-52]. Diese Wachstumsformen haben dCCC mit den periduktal infiltrierenden sowie intraduktal wachsenden iCCC gemein, unterscheiden sich aber hier von den durch z.B. eine Leberzirrhose oder Virushepatitis verursachten iCCC, welche rund 65% der iCCC ausmachen und als Massenläsion des Leberparenchyms imponieren [49-52].

Muzin-sekretierende Cholangiozysten oder peribiliäre Drüsen werden als Ursprungszellen vermutet [53, 54]. Bei Karzinomen der perihilären Gallengänge konnten in immunhistochemischen und genetischen Untersuchungen ähnliche Genexpressionsprofile wie bei den Muzin-produzierenden Cholangiozyten der größeren Gallengänge festgestellt werden [53, 54]. Aufgrund der Ähnlichkeit des Wachstums- und Zellentyps der dCCC mit den pCCC wird hier ein ähnliches Ursprungsgewebe vermutet [53, 54]. Bei dem genetischen Vergleich von iCCC, pCCC und dCCC konnten im dCCC vor allem vermehrt Fusionen in *PRKACA* und *PRKACB* sowie *ELF3*-Mutationen nachgewiesen werden [55, 56]. Bei *PRKACA* und *PRKACB* handelt es sich um Gene, die für Untereinheiten der Proteinkinase A kodieren [55, 56]. Durch eine Phosphorylierung ändern sie die Aktivität anderer Proteine [55, 56]. Eine zu einer Fehlsteuerung führende Veränderung dieser Untereinheiten wurde mit der Entstehung von Karzinomen oder Herzkreislauferkrankungen in Verbindung gebracht [55, 56]. *ELF3* wurde als Tumorsuppressorgen identifiziert, dessen Funktionsverlust (z.B. durch Nonsense-Mutationen etc.) in einem erhöhten Auftreten von Karzinomen (z.B. der Gallengänge oder ampullären Karzinomen) resultiert [57-59].

Mutationen in *KRAS*, *SMAD4*, *ARID1A* und *GNAS* konnten sowohl im dCCC als auch im iCCC und pCCC nachgewiesen werden [60]. Das Vorliegen einer *KRAS*-Mutation konnte mit einem schlechteren Outcome bezogen auf das Langzeitüberleben in Verbindung gebracht werden [60].

Auch Veränderungen in der Länge der MicroRNAs, kleine, nicht für die Proteinsynthese kodierende Abschnitte der RNA, konnte in Studien in einen Zusammenhang mit dem Auftreten von CCC gebracht werden [61-63]. So konnte

z.B. eine verminderte Expression der miRNA-370 in Tumorzellen von CCCs im Vergleich zu gesunden Cholangiozyten nachgewiesen werden [61-63]. In diesen Zellen konnte zudem eine Überexpression von Interleukin-6 (IL-6) nachgewiesen werden, welches in die Regulierung von Entzündungsreaktionen im Organismus eingebunden ist [61-63]. Hier wird eine Auswirkung von IL-6 auf die Expression von miRNA-370 vermutet [62]. Auch in anderen MicroRNAs konnte eine verminderte Expression in Tumorzellen nachgewiesen werden, so z.B. in miRNA-125a, miRNA-31 oder miRNA-95 [63, 64].

Karzinome der Ampulla Vateri können histologisch in zwei Subtypen unterteilt werden [65]. Unterschieden wird hierbei der intestinale Typ, mit Ähnlichkeiten zu anderen Tumoren des gastrointestinalen Systems (z.B. Kolon oder Magen etc.), vom pankreatikobiliärem Typ [65]. Letzterer weist Ähnlichkeiten zu Karzinomen des Pankreas oder der Gallengänge auf [65]. Grund für die Unterscheidung ist der anatomische Übergang vom pankreatikobiliärem zum intestinalen Epithel im Bereich der Junktionszone [66]. Die Prävalenz liegt zwischen 21 – 45 % für den pankreatikobiliären Typ (27 – 49 % intestinaler Typ). Bei ca. 15-30 % gelingt histologische keine genaue Zuordnung [67, 68].

Mutationen von *KRAS*, *SMAD4*, *ELF3*, u.a. werden, ähnlich dem dCCC, eine Rolle in der Entstehung von ampullären Karzinomen zugeschrieben [58, 69]. *KRAS*-Mutationen scheinen zudem mit einem aggressiveren Verlauf assoziiert zu sein [70]. Entsprechende Vermutungen müssen jedoch in folgenden Studien noch bestätigt werden [40].

1.4 Staging

Die Einteilung der dCCC erfolgt nach den UICC-TNM-Stadien anhand der Tiefe der Invasion der Gallengangswand sowie der Invasion umgebender, großer Gefäße (Truncus coeliacus, Arteria mesenterica und/oder Arteria hepatica communis) [71].

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der Karzinome der distalen extrahepatischen Gallengänge [71]	
Tumorstadium	Tumorausdehnung
Tis	Carcinoma in situ
T1	Invasionstiefe der Gallengangswand < 5mm
T2	Invasionstiefe der Gallengangswand 5 – 12 mm
T3	Invasionstiefe der Gallengangswand > 12 mm
T4	Invasion Truncus coeliacus, Arteria mesenterica und/oder Arteria hepatica communis).
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 der regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in ≥ 4 der regionären Lymphknoten
M0	keine Fernmetastasen
M1	Vorliegen von Fernmetastasen

Tabelle 2: UICC-Klassifikation – Karzinome der distalen extrahepatischen Gallengänge [71]	
UICC I	T1 N0 M0
UICC IIA	T1 N1 M0 oder T2 N0 M0
UICC IIB	T2 N1 M0 oder T3 N0-1 M0
UICC IIIA	T1-3 N2 M0
UICC IIIB	T4 jedes N M0
UICC IV	jedes T, jedes N M1

Die Einteilung der ampullären Karzinome erfolgt anhand der Ausdehnung und Infiltration des Oddi-Sphincters, des Duodenums, des Pankreasgewebes sowie der umliegenden großen Gefäßen (Truncus coeliacus, Arteria mesenterica und/oder Arteria hepatica communis) [71]. Lymphknotenmetastasen des Milzhilus und des Pankreasschwanzes werden als regionäre Lymphknoten gezählt und gelten somit nicht als Fernmetastasen [71].

Tabelle 3: TNM Klassifikation – Karzinome der Ampulla Vateri [71]	
Tumorstadium	Tumorausdehnung
Tis	Carcinoma in situ
T1a	Tumor begrenzt auf Ampulla Vateri oder Oddi-Sphincter
T1b	Tumor infiltriert jenseits des Oddi-Sphincter (perisphincterische Invasion) und/oder in die Submucosa des Duodenums
T2	Tumor infiltriert in die Muscularis propria des Duodenums
T3a	Tumor infiltriert in Pankreas $\leq 0,5$ cm
T3b	Tumor infiltriert in Pankreas $> 0,5$ cm oder infiltriert das peripankreatische Weichgewebe ohne Beteiligung des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior

T4	Tumor mit Beteiligung der Gefäßwände des Truncus coeliacus, der A. mesenterica superior oder der A. hepatica communis
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in ≥ 3 regionären Lymphknoten
M0	keine Fernmetastasen
M1	Vorliegen von Fernmetastasen

Tabelle 4: TNM Klassifikation – Karzinome der Ampulla Vateri [71]	
UICC IA	T1a, N0, M0
UICC IB	T1b/T2, N0, M0
UICC IIA	T3a, N0, M0
UICC IIB	T3b, N0, M0
UICC IIIA	T1a-3b, N1, M0
UICC IIIB	jedes T, jedes N2, M0 T4, jedes N1, M0
UICC IV	jedes T, jedes N, M1

1.5 Klinik und Diagnostik

Im frühen Stadium zeigen sich dCCC meist symptomlos [72]. Erst im fortgeschrittenen Stadium treten ein cholestasebedingter schmerzloser Ikterus mit Pruritus und Entfärbung des Stuhls, ein positives Courvoisier-Zeichen (in der klinischen Untersuchung tastbare, prall-gefüllte Gallenblase) sowie unspezifische Oberbauchschmerzen auf [72]. Grund dafür ist das häufige Infiltrationsmuster längs zum Gangverlauf [49-52]. Ebenso können eine B-Symptomatik, – im Sinne von Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß –, sowie Appetitlosigkeit, Ödeme oder Aszites vorliegen [72]. Hiermit zeigen die CCCs allgemein eine ähnliche klinische Ausprägung wie z.B. Karzinome des Pankreaskopfes, so dass allein anhand der Klinik nicht auf einen malignen Ursprung der Symptomatik bzw. im Falle eines Karzinoms nicht sofort auf dessen Entität geschlossen werden kann [72].

Die Karzinome der Ampulla Vateri imponieren von den klinischen Symptomen nahezu gleich wie die dCCC, jedoch treten im Vergleich zu den dCCC die Symptome aufgrund des häufig obstruierenden Wachstums bereits in einem früheren Stadium auf [73-76]. Am häufigsten sind ebensolche Zeichen einer Obstruktion der abführenden Gallenwege, so dass der schmerzlose Ikterus auch bei den ampullären Karzinomen meist als erstes Symptom auftritt, dies jedoch im vergleichsweise früheren Stadium [73-76]. Ebenso können unter anderem unspezifische Oberbauchbeschwerden, Pruritus, Übelkeit/Erbrechen, Gewichtsverlust oder einer Pankreatitis auftreten [73-76].

Die für die Diagnostik des dCCC möglichen bildgebenden Verfahren beinhalten neben der Abdomen-Sonographie und der Kontrastmittel-gestützten Computertomographie, die Kontrastmittel-gestützte Magnetresonanztomographie, die Kontrastmittel-gestützte Sonographie sowie die passive/aktive Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie [77-80]. Gerade in der Ausbreitungsdiagnostik konnte für die Positronenemissionstomographie (PET) mit 18F-Fluordesoxyglukose (18F-FDG) eine höhere Genauigkeit bei dem Nachweis von metastasierten Lymphknoten und/oder Fernmetastasen nachgewiesen werden [81-83].

Bei unklaren Befunden in der radiographischen Bildgebung kann durch die Cholangioskopie eine umfassende Beurteilung der Mucosa erfolgen [84-86]. Die invasive Diagnostik kann mittels einer Bürstenzytologie oder Zangenbiopsie im Rahmen einer endoskopisch-retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) durchgeführt werden [87, 88]. Beide Verfahren weisen in einer entsprechenden Metaanalyse jedoch nur eine geringe Sensitivität auf (Bürstenzytologie 33 - 45%, Zangenbiopsie 43 - 48%) [87, 88]. Auch die Kombination beider Verfahren erhöht die Sensitivität nur auf lediglich 60% bei jedoch einer 100%igen Spezifität [87, 88]. Mithilfe spezieller Biopsiezangen mit der Möglichkeit der gezielten Probenentnahme unter cholangioskopischer Sicht („singel-operator-cholangioscopy“) konnte die Sensitivität auf ca. 66% erhöht werden [87, 88]. Im Falle eines Abflusshindernisses durch den Tumor kann während der ERCP die Einlage einer Gallengangsdrainage erfolgen [89]. Die generelle präoperative Einlage einer solchen Drainage wurde lange diskutiert, um einer möglichen Beeinträchtigung des Immunsystems oder einer Störung der Koagulation durch den Ikterus vorzubeugen [89]. In einer dieses Thema betreffenden Metaanalyse konnte jedoch eine vergleichbare postoperative Mortalität bei Patienten mit sowie ohne präoperativ eingelegter Gallengangsdrainage nachgewiesen werden [90].

Die für die Diagnostik der Karzinome der Ampulla Vateri zur Verfügung stehenden Verfahren sind nahezu identisch [91-98]. Hier hat sich die endoskopische Sonographie (Sensitivität: 72% – 89%, Spezifität: 87% – 98%) sowie die intraduktale Sonographie (Sensitivität: 73% – 90%; Spezifität: 88% – 97%) als Mittel der Wahl mit einer ergänzenden Computertomographie zur Komplettierung des Stagings herausgestellt [99, 100]. Für die Zangenbiopsie während der Durchführung einer ERCP konnte in einzelnen Studien eine Sensitivität von 62% - 77% vor bzw. 70% - 86% nach vorheriger Sphincterotomie nachgewiesen werden, bei einer Spezifität von 100% [101, 102].

Die Bestimmung von laborchemischen Tumormarkern spielt in der Diagnostik eine untergeordnete Rolle [103]. Für einige, bei anderen Karzinomen etablierte, Tumormarker konnte in retrospektiven Arbeiten eine mögliche Rolle für die zukünftige Diagnostik von Gallengangstumoren vermutet werden [104]. So konnte für eine Kombination aus CEA, CA125 und CA19-9 eine diagnostische

Sensitivität von ca. 85,1% sowie eine Spezifität von 83,1% verzeichnet werden [104]. Ebenfalls konnte in einer anderen Studie eine Korrelation der Erhöhung von CA 19-9 mit einem prognostisch schlechteren Langzeitüberleben nachgewiesen werden [105].

Für die ampullären Karzinome zeigt sich eine ähnliche Datenlage [106]. Eine Kombination mit den Tumormarkern CA 19-9 und CEA scheint die Spezifität der endoskopischen Sonographie zu erhöhen [106]. Auch konnte eine Erhöhung von CA 19-9 mit einem prognostisch ungünstigerem Verlauf assoziiert werden [107, 108]. Viele der Studien diesbezüglich beschäftigen sich jedoch generell mit Karzinomen des Gallentraktes und nicht mit den ampullären Karzinomen (dCCC, PC) im Speziellen [109-112].

Anhand der aktuellen Datenlage kann in Bezug auf die prätherapeutischen Werte der serologischen Tumormarker keine Empfehlung für eine hieraus resultierende Änderung der Therapiestrategie ausgesprochen werden.

1.6 Therapie

1.6.1 Chirurgische Therapie

Der Goldstandard der Behandlung der lokal begrenzten dCCC und PC die chirurgische Therapie [103, 113, 114]. Die vollständige chirurgische Resektion („R0-Resektion“) sollte angestrebt werden, wenn diese unter Berücksichtigung aller diagnostischer Informationen möglich erscheint [103, 115]. Aufgrund der anatomischen Topographie beider Karzinome (Sphincter Oddi für das ampulläre Karzinom und der distale/kaudale Teil des extrahepatischen Ductus choledochus für das dCCC) hat sich die partielle Pankreatikoduodenektomie bewährt [103, 116]. Diese operative Technik wurde Anfang des 20. Jahrhunderts durch Whipple et. al und Kausch et. al beschrieben [117, 118]. Erst durch die Entwicklung der modernen Medizin und durch die Implementierung von Anastomosierungstechniken (Gallengang / Magen / Pankreasschwanz zum Intestinum) konnte dieser Eingriff standardisiert werden [119, 120].

Trotz der aggressiven Tumorbilologie beider Karzinome ist die chirurgische Gründlichkeit von onkologischer Relevanz, da Studien diesbezüglich einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten nach einer R0-Resektion im Vergleich zu einer R1/R2-Resektion (mikro- bzw. makroskopisch inkomplette Resektion) nachweisen konnten [121, 122].

Während der Pankreatikoduodenektomie wird das Duodenum mitsamt des Pankreaskopfes, der extrahepatischen Gallengänge und den umgebenden Lymphknoten entfernt [117, 118, 123-126]. Der Eingriff kann entweder Pylorus-erhaltend oder -resezierend sowie entweder Pankreasschwanz-erhaltend oder -resezierend durchgeführt werde, wobei generell auf einen ausreichenden Sicherheitsabstand seitens des Karzinoms zu achten ist. [117, 118, 123-125]. Ebenfalls sollte eine Lymphadenektomie der regionären Lymphknoten durchgeführt werden, wobei die Entfernung von mindestens 10-13 Lymphknoten empfohlen wird [72, 103, 125]. Studien haben weiterhin zeigen können, dass die Anzahl von positiven (tumorbefallenen) Lymphknoten sowie das Verhältnis von positiven zu negativen Lymphknoten prognostische Faktoren in Bezug auf das postoperative Gesamtüberleben sind [72, 127].

Im Falle eines organüberschreitenden Wachstums der Karzinome kann, wenn technisch möglich, eine erweiterte Resektion indiziert sein, solange der Sicherheitsabstand gewahrt werden kann [72]. Dies zählt für beide Karzinom-Entitäten [72, 114, 128]. Eine Erweiterung des Eingriffes kann im Sinne einer Gefäßresektion bei Infiltration umliegender Arterien (z.B. Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior), einer Hemikolektomie bei Infiltration des rechten Kolons sowie, in bestimmten Fällen, eine Leberteilresektion notwendig werden [72]. Grade letztere geht jedoch mit einer erhöhten postoperativen Mortalität einher [115, 128].

In der chirurgischen Therapie von Patienten mit einem Karzinom der Ampulla Vateri, welche aufgrund von Nebenerkrankungen, des Allgemeinzustandes oder anderer Gründe für eine Whipple-OP nicht in Frage kommen, ist die Durchführung einer Ampullectomie zu erwägen [113]. Diese kann transduodenal

oder endoskopisch erfolgen [129, 130]. Aufgrund der hier nicht durchführbaren Lymphadenektomie und eines fraglich erreichten Sicherheitsabstandes, sollte diese Operationsmethode in nur in einem ausgewählten Patientenkollektiv angewandt werden [113, 130].

1.6.2 Neoadjuvante Therapie

Im Falle einer bereits vorhandenen Metastasierung oder einer nicht vorhandenen Resektabilität kann die Einleitung einer neo-adjuvanten Chemotherapie mit Re-Evaluation der Operabilität in einem Tumorboard diskutiert werden [103]. Hierfür sollten die Patienten in entsprechenden Studien angebunden werden [103]. Eine Phase-II-Studie mit insgesamt 60 Patienten konnte für eine Kombinationstherapie mit Gemcitabine, Cisplatin und nab-Paclitaxel bei 45% der Patienten eine partielle Regression nach neoadjuvanter Therapie nachweisen [131]. 12 Patienten wurden sekundär einer operativen Tumorresektion unterzogen [131]. Allerdings waren nur 9 der 60 Patienten (15%) an einem distalen Gallengangskarzinom erkrankt (38 Patienten (63%) mit intrahepatischen Gallenganskarzinom, 13 Patienten (22%) mit einem Gallenblasenkarzinom) [131]. In dieser Studie zeigte sich keine Signifikanz für den Einfluss der Tumorentität auf das progressionsfreie Überleben [103, 131].

Auch für Karzinome der Ampulla Vateri lassen sich nur vereinzelte Studien oder Case Reports zu der Fragestellung des Nutzens einer neoadjuvanten Chemotherapie finden [132-134]. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) empfiehlt in ihrer S3-Leitlinie zur Therapie von hepatozellulären und biliären Tumoren aus Juni 2021 neoadjuvante Chemotherapien nur im Rahmen von Studien durchzuführen [103].

1.6.3 Adjuvante Therapie

Grundsätzlich erfolgt bei jedem resezierten dCCCs aufgrund des hohen Rezidivrisikos eine adjuvante Therapie, was durch Daten aus diversen Studien gestützt wird [135-139].

Frühere Meta-Analysen, welche vor allem chemotherapeutische Strategien mit Gemcitabine untersuchten, konnten zwar einen Benefit in Bezug auf das Gesamtüberleben für Patienten mit einem iCCC oder pCCC nachweisen, nicht jedoch für Patienten mit einem dCCC [140]. Eine adjuvante Chemotherapie mit Capecitabine oder der Einschluss in die aktuell laufende ACTICCA-1-Studie soll vor allem Patienten mit vorliegenden Risikofaktoren angeboten werden (siehe bezüglich der Risikofaktoren unter dem Punkt Prognose) [103, 138, 141]. Für Patienten mit einem Karzinom der Gallengänge konnte für Capecitabine ein erhöhtes Gesamtüberleben gegenüber Patienten ohne Chemotherapie nachgewiesen werden (53 vs. 36 Monate, HR: 0,75; 95% CI: 0,58; 0,97, $p = 0,028$) [116, 139, 142, 143]. In der Intention-to-Treat-Analyse konnte ein ähnliches, allerdings hier nicht signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden (51 vs. 36 Monate, HR: 0,81; 95% CI: 0,63; 1,04, $p = 0,097$) [116, 139, 142, 143].

Aktuelle Metaanalysen konnten für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie für Patienten mit einem ampullären Karzinom, welche aufgrund bestimmter Parameter in die Hochrisikogruppe eingeordnet wurden (positive Resektionsränder, positive Lymphknoten, Invasion umgebender Strukturen, schlechte Differenzierung und/oder Metastasen), einen Benefit bezogen auf das Langzeitüberleben aufzeigen [144, 145]. Die einbezogenen Studien verwendeten eine Mono- oder Kombinationstherapie basierend auf Gemcitabine oder 5-Fluorouracil (u.a. 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX), Gemcitabine + Cisplatin) [144, 145]. Hingegen konnte für Patienten ohne die zuvor genannten Risikofaktoren kein signifikanter Vorteil gegenüber der alleinigen chirurgischen Intervention festgestellt werden [144, 145].

1.6.4 Palliative Therapie

Als palliative Therapie im irresektablen und/oder metastasiertem Stadium wird die Durchführung einer Systemtherapie mit Gemcitabine/Cisplatin empfohlen [103, 146, 147]. Für Patienten ohne Resektion des Tumors zeigte sich ein Benefit bezogen auf das Gesamtüberleben verglichen mit Patienten, welche keine Systemtherapie erhielten (8,2 vs. 2,8 Monate, $p = < 0,001$) [146, 147]. Hierbei konnte für eine Kombinationstherapie mit Gemcitabine/Cisplatin ein Überlebensvorteil gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabine nachgewiesen werden (11,6 vs. 8,0 Monate, HR=0,65, 95% CI: 0,54; 0,78, $p = < 0,001$) [146, 147]. Für Patienten nach operativer Resektion mit anschließender palliativer Chemotherapie konnte kein positiver Effekt bezogen auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden (10,3 vs. 10,6 Monate, $p = 0,55$) [4].

1.7 Prognose

Die Prognose des dCCC ist mit einem durchschnittlichen Gesamtüberleben von ca. 10,4 Monaten (21,9 Monate nach Resektion, 6,7 Monate ohne Resektion und ohne Metastasen, 3,6 Monate ohne Resektion mit Metastasen) trotz der bestehenden Therapieoptionen weiterhin schlecht [4]. In einer retrospektiven Studie mit 1338 Patienten zeigte sich ein 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben von lediglich 46%, 18% bzw. 11% [4]. Eine Metaanalyse mit 3258 Patienten, welche sich einer operativen Therapie unterzogen, konnte für Patienten, bei denen eine erfolgreiche R0-Resektion durchgeführt wurde, eine 5-Jahres-Überlebensrate von 44% nachweisen (13 – 54%) [121]. Als negativer prognostische Marker konnte neben dem R1-Resektionsstatus (5-Jahres-Überleben: R1 = 16% (0 – 40%) vs. R0 44% (27 – 63%), $p = < 0.001$), das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen (5-Jahres-Überleben: N1 = 20% (0 – 40%) vs. N0 44% (30 – 65%), $p = < 0.001$) nachgewiesen werden [121]. Eine weitere Übersichtsarbeit (3258 Patienten, 39 Publikationen) beschäftigte sich mit dem prognostischen Wert des Verhältnisses von positiven zu negativen Lymphknoten für das Gesamtüberleben nach der operativen Therapie. Hierbei konnte für ein Verhältnis $> 0,2$ ein prognostisch geringeres Gesamtüberleben identifiziert

werden [127]. Um eine prognostisch valide Aussage treffen zu können, wurde die Notwendigkeit der Entfernung von mindestens 10-13 Lymphknoten beschrieben [127]. Weitere, mit einem prognostisch schlechteren Gesamtüberleben vergesellschaftete Risikofaktoren sind eine Invasion der Perineuralscheiden (Pn) (5-Jahres-Überleben: Pn1 = 29% (11 – 35%) vs. Pn0 57% (33 – 78%), $p = < 0.001$), eine Lymphgefäß (L)- oder Veneninvasion (V) (5-Jahres-Überleben: L1 = 28% (7 – 43%) vs. L0 54% (42 – 64%), $p = < 0.001$; V1 = 26% (14 – 54%) vs. V0 53% (44 – 64%), $p = < 0.001$) oder eine Invasion des Pankreasgewebes (5-Jahres-Überleben: Ja = 17% (0 – 40%) vs. Nein 47% (27 – 62%), $p = < 0.001$) [121].

Für das Karzinom der Ampulla Vateri konnte für die beiden vorhandenen Subtypen ein unterschiedlicher prognostischer Wert nachgewiesen werden [148-151]. So ist das Vorliegen eines intestinalen Subtyps mit einem signifikant höheres 5-Jahres-Überleben vergesellschaftet verglichen mit dem pankreatikobiliären Typ (61 % vs. 27,5 %, $p = < 0,001$, mittleres Gesamtüberleben 115 Monate vs. 52,5 Monate) [148]. Karzinome des pankreatikobiliären Typs werden häufiger in einem höheren T-Stadium diagnostiziert oder weisen häufiger eine Infiltration der Perineuralscheiden oder Lymphknoten auf [148-150]. Karzinome des intestinalen Typs entwickeln sich aus Adenomen (ähnlich der Adenom-Karzinom-Sequenz gastrointestinaler Tumore) und weisen ein weniger aggressives Wachstum auf [151].

Eine Erhöhung von CA 19-9 sowie ein hohes Thrombozyten-zu-Lymphozyten-Verhältnis weisen eine ungünstigere Prognose in Bezug auf das Langzeitüberleben auf [107, 108, 152, 153].

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2020 mit 8280 Patienten identifizierte unter anderem die unvollständige Resektion (R1), die Invasion der Perineuralscheiden (Pn1) oder der Lymphgefäße (L1), das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen (N1) und ein hohes Tumorstadium (T3-4) als prognostisch ungünstige Faktoren bezogen auf das Gesamtüberleben [122].

1.8 Exkurs: anatomisch-basierter chirurgischer Ansatz beim Pankreaskarzinom

Das duktale Adenokarzinom des Pankreaskopfes (PDAC) ist mit über 80% die häufigste Indikation für eine partielle Pankreatikoduodenektomie [119]. Publierte Beschreibungen von Operationstechniken, Studien, die den Einfluss der chirurgischen Radikalität mit dem Überleben untersucht haben, und Studien zur Erhebung der präoperativen und intraoperativen Resektabilität wurden somit meistens an einem ein PDAC-Patientengut erhoben [154]. Somit stützt sich das perioperative Management von dCCCs und PCs teilweise auf den Untersuchungen von PDAC-Patienten.

Bei dem Pankreas handelt es sich um ein sekundär retroperitoneales Organ [155, 156]. Embryologisch entwickelt sich das Pankreas aus einer ventralen und einer dorsalen Anlage [155, 156]. Während sich aus der ventralen Anlage der Pankreaskopf entwickelt, entwickelt sich aus der dorsalen Anlage der Pankreaskörper sowie der Pankreasschwanz [155, 156]. Durch die embryologische Drehung der ventralen Anlage des Pankreas gegen den Uhrzeigersinn um die A. mesenterica superior und das Umschlingen der V. submesenterica superior und V. portae entsteht ein komplexes dreidimensionales Konstrukt [155-157]. Die dorsale Anlage des Pankreas liegt zunächst im Mesogastrium dorsale und somit intraperitoneal und erst mit Verschmelzung des Mesogastriums dorsale mit der dorsalen Abdominalwand wandert das Pankreas in seine letztendlich retroperitoneale Lage [155, 157]. Das Auftreten retropankreatischer Zysten als Rudiment des ursprünglich Peritonealspaltes lassen auf diesen Entwicklungsschritt schließen und das Vorhandensein eines Mesopankreas vertreten [155]. Um nun eine Pankreatikoduodenektomie durchzuführen muss diese embryologische Verwachsung gelöst werden [158]. Die zwei wichtigsten circumferentiellen Resektionsflächen des Pankreas sind die posteriore und die mediale Resektionsfläche [159, 160]. Die posteriore Resektionsfläche beinhaltet die Fläche zwischen dem Pankreaskopf und dem Duodenum sowie der V. cava inferior und der Aorta abdominalis [160]. Die mediale Resektionsfläche

beherbergt die Fläche zwischen der V. mesenterica superior/V. portae und der A. mesenterica superior und dem Pankreasgewebe [160].

Andere sekundär retroperitoneale Organe sind z.B. das Rektum oder das Colon ascendens und descendens [161, 162]. Bei der Behandlung von Rektumkarzinomen erfolgt neben der Exzision des Tumors die Entfernung des Mesorektems im Rahmen einer totalen mesorektalen Exzision (TME) [163-165]. Dies führt zu einem verminderten Rezidivrisiko mit einem besseren Gesamtüberleben [163-165]. Ähnliches konnte für das Colonkarzinom bei intraoperativer Resektion des Mesocolons nachgewiesen werden [166, 167]. Durch die chirurgische Berücksichtigung dieser Strukturen profitierten Patienten nicht nur von einem besseren Überleben, vielmehr konnten die Karzinome adäquater in lokal-begrenzt und lokal-fortgeschritten unterteilt werden [163-170]. Dies erfolgt durch eine präoperativ durchgeführte Dünnschicht-Magnetresonanztomographie, anhand derer die topografischen Verhältnisse des Rektumkarzinoms mit dem Mesorektum nach den Erfahrungen der Mercury-Studie ausgewertet werden [168, 169].

Es erscheint somit sinnvoll diese pathologische Vorgehensweise ebenfalls auf das Pankreatikoduodenektomie-Resektat anzuwenden [171, 172]. Trotz hochpropagierter R0-Raten nach einer Pankreatikoduodenektomie für PDAC-Patienten [173] leiden die meisten Patienten im Verlauf an einem Lokalrezidiv [159, 173]. Erst 2006 konnte durch das Leeds Pathology Protocol (LEEPP) gezeigt werden, dass durch eine standardisierte Aufarbeitung der Resektionspräparate, die separate Beurteilung der Anteile des circumferentiellen Resektionsrandes, sowie durch Anwendung der 1mm-Regel die R0-Rate auf ca. 30% sank [159]. Dies konnte durch deutsche Studien bestätigt werden [160]. Bei der histologischen Aufarbeitung der Pankreatikoduodenektomiepräparate wurden hierbei die einzelnen Resektionsflächen des Operationspräparates nach einem zuvor festgelegten Farbschema eingefärbt und das gefärbte Präparat in axialer Ebene senkrecht zur Duodenal-Längsachse in Scheiben geschnitten [159, 160]. Im Anschluss wurde die Ausdehnung des Tumors sowie dessen Beziehung zu den jeweiligen circumferentiellen Resektionsrändern (CRM) und umliegenden Organen untersucht und dokumentiert [159, 160]. Konnten

innerhalb eines Millimeters des Resektionsrandes Tumorzellen nachgewiesen werden, wurde die Resektion als R0CRM+ gewertet [159, 160]. Mit der Beurteilung des CRM kann der Resektionsstatus somit zudem spezifischer in R1 (Tumorzellen direkt im Schnittrand), R0(CRM+) (Schnittrand negativ, aber Tumorzellen innerhalb eines Millimeters des CRM) sowie R0(CRM-) (kein Nachweis von Tumorzellen im CRM) [174]. Für Patienten mit einem R0(CRM-)-Status konnte ein Vorteil bezogen auf das Gesamtüberleben im Vergleich mit Patienten mit einem R0(CRM+)/R1-Status nachgewiesen werden, was die Relevanz der spezifischen Untersuchung des CRM unterstreicht [175]. Positive Schnittränder konnte vor allem im Bereich des posterioren sowie medialen Resektionsrandes nachgewiesen werden [160, 176-179].

Wichtig erscheint somit eine standardisierte pathologische Aufarbeitung der Whipple-Resektate durch die Implementierung des circumferentiellen Resektionsrandes [159, 160, 180].

1.9 Definition des Mesopankreas

Zu dem Vorhandensein eines Mesopankreas, ähnlich dem Mesorektum oder Mesocolon, herrschen unterschiedliche Ansichten. Prinzipiell existieren in der bekannten zeitgenössischen Weltliteratur vereinzelte Arbeiten zu diesem Thema, welche in unterschiedlicher Form und Methodik das Vorhandensein des Mesopankreas untersucht haben.

In den bekannten anatomischen Lehrbüchern aus dem 19. und 20. Jahrhunderts wurde bereits durch die Anatomen Langer, Toldt und Rouvière ein Gekröse beschrieben, welches sich um das Pankreas zieht [181, 182]. Diese Region beherbergt die peripankreatischen Lymphabflüsse sowie die Blutversorgung des Pankreas [155, 181-183]. Die fehlende klinische Beachtung des Mesopankreas in der onkologischen Chirurgie hat unter anderem dazu beigetragen, dass dieser peripankreatische/mesopankreatische Raum bislang nicht einheitlich definiert werden konnte.

Da das Pankreas, ähnlich dem Colon ascendens, sekundär retroperitoneal gelegen ist, ist das anatomische Vorhandensein eines Mesopankreas zu vertreten [157, 161, 162]. Ebenso lässt sich aus der embryonalen Entwicklung des Pankreas, mit Lokalisation der ventralen Anlage im ventralen Mesenterium sowie dem zunächst intraperitoneal angelegten Pankreaskörper/-schwanz, auf das Vorhandensein eines Mesopankreas schließen [155, 156]. Nach Drehung der ventralen Anlage des Pankreas gegen den Uhrzeigersinn um die A. mesenterica superior sowie Verwachsung des Mesogastrium dorsale mit der dorsalen Abdominalwand entsteht das Mesopankreas [155, 157, 158, 160, 184, 185].

Gockel et. al. definieren das Mesopankreas als anatomische Struktur, welche sich nach rechts bis zum Duodenum, nach links hinter die Milz sowie nach kaudal unter die Mesenterialgefäße ausdehnt [184].

Hingegen beschreiben Adham et. al. das Mesopankreas als dreieckige Region, welche von der hinteren Oberfläche des Pankreaskopfes, der Aorta, der retropankreatischen Portalvene, der A. und V. mesenterica superior sowie dem Truncus coeliacus begrenzt wird [185].

Yi et. al. bezeichnen das Mesopankreas nicht als klassisches Mesenterium, wie z.B. das Mesorektum [186]. Sie definieren das Mesopankreas als Struktur im Bereich der Fusion des peritonealen Ansatzes des Pankreas mit dem Retroperitoneum während der embryonalen Entwicklung [186]. Diese wird als Treitz-Fusionsfaszie bezeichnet, welche anatomisch dorsal des Pankreaskopfes als lockere Bindegewebsschicht ausgehend vom lateralen Rand des Duodenums bis zu den Mesenterialgefäßen ziehend lokalisiert werden kann [186, 187], weswegen diese Struktur hier als „hinterer lateraler Mesopankreas“ oder als „mesopankreatische Wurzel“ bezeichnet wird [186, 188].

Wu et. al. beschreiben neben dem retropankreatischen Anteil des Mesopankreas auch einen anterioren Anteil, wobei dieser als, – unter anderen –, durch das Mesocolon transversum, Omentum majus und minus, Duodenum und Antrum pyloricum begrenzt beschrieben wird, und damit als posterior an die Bursa omentalis angrenzend angesehen werden kann [189].

Das Vorhandensein eines anterioren/ventralen Anteils des Mesopankreas lässt sich auch mit Blick auf die embryologische Entwicklung vertreten [155, 183].

Hierbei wandert die zunächst rechtsseitig angelegte ventrale Anlage hinter dem Urdarm herum und lagert sich so hinter sowie unter der linksseitig angelegten dorsalen Pankreasanlage an (Abb. 1) [155, 183]. Die initial dorsale Fläche der ventralen Anlage wird somit zur ventralen Fläche und umgekehrt [155, 183]. Durch die Verschmelzung der ventralen und dorsalen Anlage entsteht das Pankreas, wobei der Processus uncinatus sowie der größte Teil des Pankreaskopfes, welcher ein Großteil des pankreatischen Anteils des Operationspräparates nach partieller Pankreatikoduodenektomie ausmacht, aus der ventralen Anlage entsteht, der kraniale Teil des Pankreaskopfes sowie der Pankreaskörper/-schwanz entstehen aus der dorsalen Anlage [117, 155, 183]. Die ventrale Oberfläche des Pankreaskopf besteht, embryologisch gesehen, somit aus der ventralen Oberfläche der dorsalen Anlage (kranialer Anteil des Pankreaskopfes) sowie der dorsalen Fläche der ventralen Anlage (Hauptanteil des Pankreaskopfes) [155, 183]. Die dorsale Oberfläche des Pankreas folglich aus den dorsalen Anteilen der dorsalen, sowie den ventralen Anteilen der ventralen Anlage [155, 183]. Auch die komplexe Gefäßversorgung aus verschiedenen arteriellen Gefäßen (u.a. A. hepatica, Aa. pancreaticoduodenales superiores, A. lienalis, A. mesenterica superior, Aa. pancreaticoduodenales inferiores) mit ebenso komplexem venösem Abfluss sowie die komplexe lymphatische Drainage in alle Richtungen des Retroperitoneums lassen den Schluss zu, dass das Mesopankreas als breiter ausgedehnt angesehen werden kann, als lediglich auf den retropankreatischen Raum beschränkt [155, 183]. Die Resektion eben dieser Lymphbahnen führen Wu et. al. als Grund für die Resektion des anterioren Mesopankreas an [189].

Ein systematisches Review von Ramia et. al. kommt bezüglich der genauen anatomischen Begrenzung und Lage des Mesopankreas zu keinem abschließenden Ergebnis [190].

Bezogen auf das Resektionspräparat nach einer partiellen Pankreatoduodenektomie ist das Mesopankreas somit vor allem im dorsalen und medialen Resektionsrand, nach Wu et. al. auch bis in den ventralen Resektionsrand lokalisiert [184-187, 189].

Bezüglich der Ausdehnung der Tumordinfiltration des peripankreatischen Fettgewebes untersuchten Verbeke et. al. und Esposito et. al. die Resektionsränder bei Pankreatikoduodenektomie-Präparaten in Patienten mit einem PDAC [159, 160]. Beide Arbeiten wiesen für dieses Patientengut in der standardisierten pathologischen Untersuchung Tumordinvasionen in allen Resektionsrändern nach (Verbeke et. al. (26 Patienten): posterior 54%, medial 46%, anterior 15%; Esposito et. al. (111 Patienten): posterior 47%, medial 68%, anterior 10%) [159, 160]. Dies unterstreicht die chirurgische Relevanz aller Resektionsränder und somit des gesamten peripankreatischen Fettgewebes. Unserer Ansicht nach ist ein anatomisches Kompartiment, bedingt durch embryologische Drehungs- und Anlagerungsprozesse, eine dreidimensionale Struktur, sodass keine Fläche ignoriert werden darf. Somit beinhaltet das Mesopankreas unserer Meinung nach das gesamte peripankreatische Fettgewebe.

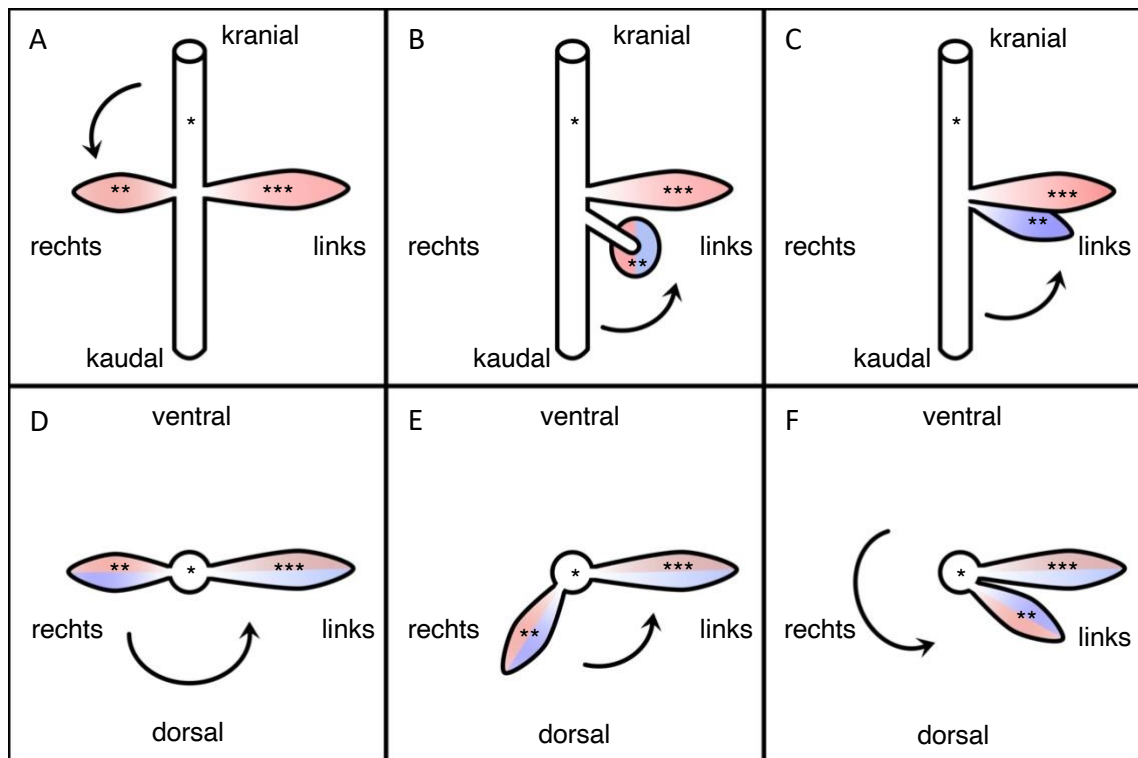


Abbildung 1: schematische Darstellung der embryonalen Drehung der ventralen Anlage des Pankreas hinter dem Urdarm aus der ventralen (A, B, C) sowie der kranialen (D, E, F) Ansicht; (*: Urdarm; **: ventrale Pankreasanlage; ***: dorsale Pankreasanlage, Pfeil: Drehrichtung der ventralen Pankreasanlage hinter dem Urdarm; rot: ventrale Fläche; blau: dorsale Fläche)
Zur Verfügung gestellt von Dr. med. L. Rug-Ott.

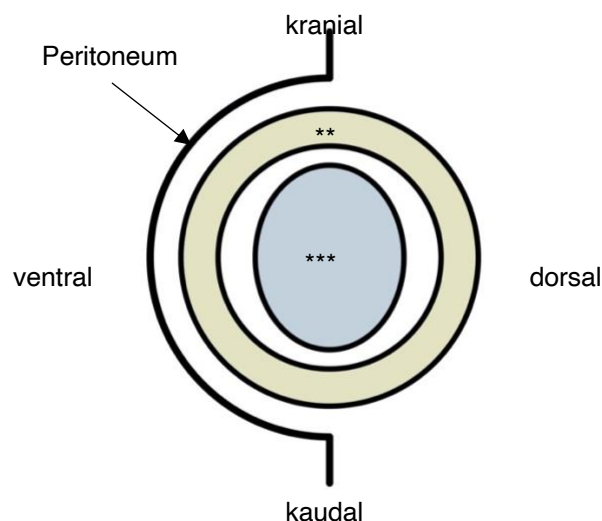


Abbildung 2: schematische Darstellung der retroperitonealen Lage des Pankreas mit dem mesopankreatischen Fettgewebe (MP) (*: Peritoneum; **: MP; ***: Pankreas)
Zur Verfügung gestellt von Dr. med. L. Rug-Ott.

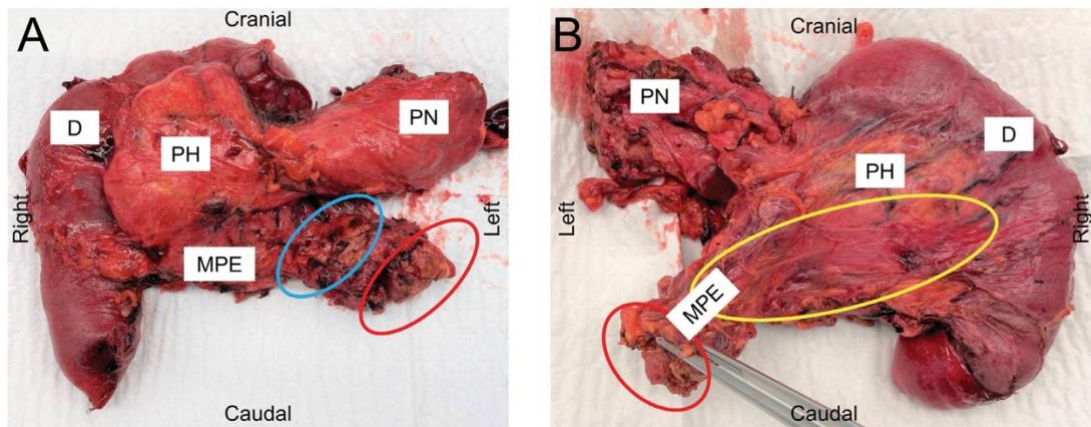


Abbildung 3: A) OP-Präparat nach Pankreatikoduodenektomie von ventral; B) Präparat von dorsal (D: Duodenum; MPE: mesopankreatische Exzision; PH: Pankreaskopf; PN: Pankreashals; gelber Kreis: Treitz Faszia; blauer Kreis: Gefäßfurche, Pfortader; roter Kreis: Mesowurzel, A. mesenterica superior)

Copyright and under License by [191].

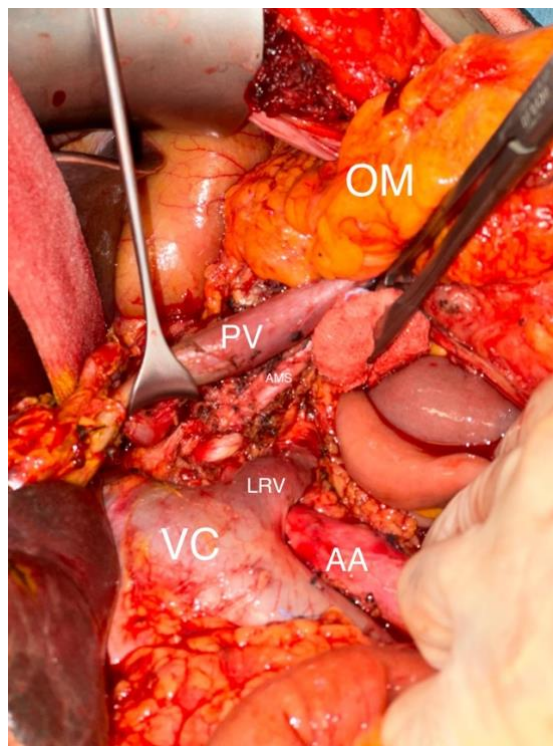


Abbildung 4: Situs nach Entfernung des OP-Präparates von Patientenrechts (VC: Vena cava; AA: Aorta abdominalis; LRV: linke Vena renalis; PV: Vena portae; OM: Omentum majus
Zur Verfügung gestellt von PD Dr. med. Sami-Alexander Safi.

1.10 Stellungnahme zu papillennahen Karzinomen des Duodenums

Anatomisch betrachtet umfassen die periampullären Karzinome auch papillennahe Karzinome des Duodenums. In dem untersuchten Zeitraum wurde jedoch kein Patient am Universitätsklinikum Düsseldorf aufgrund eines duodenalen Karzinoms einer partiellen Pankreatikoduodenektomie unterzogen, welches aufgrund seiner anatomischen Lage als „periampullär“ beschrieben werden könnte. Somit finden duodenale Karzinome keine Berücksichtigung in dieser Arbeit.

1.11 Ziele der Arbeit

Es können somit folgende Punkte zusammengefasst werden:

1. Durch eine standardisierte pathologische Aufarbeitung der Pankreatikoduodenektomie-Präparate konnte gezeigt werden, dass das Tumorausmaß bei PDAC-Patienten unterschätzt und eine kurative Resektion nur in 30% aller Fälle erreicht wurde (R0CRM–).
2. Für die Ausbreitungsdiagnostik und die präoperative Erhebung der Resektabilität ist nicht nur der mediale Resektionsrand von Bedeutung, sondern die posteriore Resektionsfläche ist ebenso von einem zunächst unterschätzten Tumorausmaß betroffen.
3. Die Implementierung von embryo-anatomischen Kennstrukturen (wie für kolorektale Karzinome) ist ebenso für die peripankreatische Region möglich.
4. Das gesamte peripankreatische Fettgewebe ist dem Mesopankreas zuzurechnen und ist bei den meisten PDAC-Patienten infiltriert, was für die hohe Lokalrezidivrate ursächlich verantwortlich gemacht werden kann.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die neuen Erkenntnisse bezüglich des Mesopankreas auf das dCCC und PC-Patienten zu übertragen, welche ebenfalls einer partiellen Pankreatikoduodenektomie unterzogen werden müssen. Bislang wurde die onkologische Relevanz des Mesopankreas zumeist an PDAC-Patienten untersucht. Es ist demnach ebenso wichtig, das Mesopankreas in einer Subgruppe von Patienten mit periampullären und ampullären Karzinomen anatomisch und pathologisch zu untersuchen.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Erstellt wurde ein Kollektiv aus Patienten, welche in den Jahren 2003 bis 2023 im Universitätsklinikum Düsseldorf aufgrund des Verdachtes eines distalen Gallengangskarzinoms oder des Verdachtes eines Karzinoms der Papilla Vateri einer Pankreatikoduodenektomie unterzogen wurden, in die Untersuchung eingeschlossen.

Die Recherche wurde über das Krankenhausinformationssystem (KIS) MEDICO® durchgeführt. Dabei wurde zuerst anhand der Diagnosen C24.0 (Gallengangskarzinom) und C24.1 (Karzinom der Ampulla Vateri) und der Prozedur 5-52 (Operation am Pankreas) ein entsprechendes Kollektiv erhoben. So wurde ein vorläufiges Kollektiv von 106 Patienten erstellt.

Die pathologischen Berichte wurden aus dem elektronischen Archiv der Pathologie des Universitätsklinikum Düsseldorf (DC-Pathos) extrahiert. Die Informationen bezüglich der Tumorinfiltration des mesopankreatischen Fettgewebes sowie des Duodenums und/oder des Pankreasparenchyms wurden entnommen, zudem Informationen bezüglich der TNM-Klassifikation (Ausdehnung des Primärtumors, Lymphknotenbefall und Fehlen/Vorhandensein von Fernmetastasen) sowie hinsichtlich der lymphatischen (L), venösen (V) Invasion und der Invasion der Perineuralscheiden (Pn). Ältere Fälle wurden an die 8. Ausgabe der UICC TNM-Klassifikation angepasst. Waren die notwendigen Informationen den schriftlichen Befunden nicht zu entnehmen, wurde die entsprechenden histologischen Schnitte aus den Schnittarchiven des Pathologischen Instituts der Universitätsklinik Düsseldorf herausgesucht und in Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern des Pathologischen Instituts reevaluiert. Fälle, bei welchen die benötigten Informationen nicht aus den pathologischen Berichten zu entnehmen waren und bei welchen die Reevaluation des histologischen Präparats nicht möglich war (Paraffinblöcke/Objektträger nicht im Archiv vorhanden) wurden in den entsprechenden Tabellen als „keine Angabe“ gekennzeichnet.

Ausgeschlossen wurden jene Patienten, bei denen in der pathologischen Untersuchung eine andere Tumorentität nachgewiesen wurde, als präoperativ vermutet. Eingeschlossen wurden somit 91 Patienten.

Ebenfalls wurde das Alter zum Zeitpunkt der Operation, das Geschlecht sowie die Tumorgroße erfasst. Die gewonnenen Informationen wurde mittels des Statistikprogrammes (SPSS, Version 29.0.0.0 (241)) ausgewertet.

Vor Beginn der Datenerhebung lagen positive Ethikvoten der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität (medizinische Fakultät) für die postoperativen Verwendung der Operationspräparate für Forschungszwecke vor (Studennummer: 2022-1990 und 5387). Die Arbeit wurde im Einklang mit der Deklaration von Helsinki erstellt.

2.2 Statistische Datenanalyse

Die erhobenen Daten wurden zunächst in Excel (Microsoft Office) übertragen und zur weiteren Verarbeitung katalogisiert und sortiert. Die demographische Auswertung der erhobenen Daten sowie die Durchführung des exakten Tests nach Fisher erfolgte per Statistical Package for Social Science (SPSS) von IBM. Bei dem exakten Test nach Fisher handelt es sich um einen statistischen Test, welcher insbesondere bei kleinen Fallzahlen für die direkte Berechnung des p-Wertes geeignet ist [192]. Hierbei wird unter Annahme der Nullhypothese die exakte Wahrscheinlichkeit berechnet, die beobachtete Häufigkeitsverteilung oder eine hiervon abweichende Verteilung zur erhalten, womit letztendlich der p-Wert direkt berechnet wird [192]

Es wurde die Signifikanz der Beziehung verschiedener Faktoren (Geschlecht, TNM-Status, L-/V-/Pn-Status, Infiltration des Pankreasparenchyms, Infiltration der Duodenalwand, pathologischer Resektionsstatus) und dem vorliegenden einer Tumordinfiltration des mesopankreatischen Fettgewebes geprüft. Um die Einordnung der erhobenen Daten mit mehr als zwei Variablen auf einer Vierfeldertafel zu gewährleisten erfolgte hier die Unterteilung in Subgruppen. Solche Subgruppen wurden gebildet für das T-Stadium (Subgruppe 1: T1+T2,

Subgruppe 2: T3+T4), den N-Status (Subgruppe 1: N0, Subgruppe 2 N1+N2) sowie den R-Status (Subgruppe 1: CRM-, Subgruppe 2: CRM+ + R1).

Da bei dem exakten Test nach Fisher die Null-Hypothese bei einem p-Wert $< 0,05$ abgelehnt werden darf, wurde als Signifikanzniveau entsprechend $p = < 0,05$ festgelegt [192]. Das Signifikanzniveau gibt hierbei Auskunft über die Wahrscheinlichkeit ($p \times 100 \%$; in diesem Fall $p = 0,05$; $0,05 \times 100 \% = 5\%$) mit welcher die Nullhypothese fälschlicherweise verworfen und die Alternativhypothese zu unrecht akzeptiert wird, was als Fehler 1. Art bezeichnet wird [193].

2.3 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde über Pubmed und Google Scholar durchgeführt.

2.4 Grafiken

Die verwendeten Grafiken wurden mit Microsoft Word für Mac (Version 16.77 (23091003) sowie mit Affinity Designer für Mac (Version 1.7.3) erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Auswertung

Das mediane Alter bei der Operation betrug 64 Jahre bei Patienten mit einem PC (66 Jahre beim dCCC) (Table 1 und 2). Während bei dem PC Frauen und Männer gleich häufig betroffen waren (je 25 Patienten) waren bei dem dCCC vermehrt Männer betroffen (Männer 28 (68,3%); Frauen 13 (31,7%)).

Bezüglich des Resektionsstatus gelang bei Patienten mit einem PC bei 46 Patienten (92,0%) die R0CRM– Resektion, bei Patienten mit einem dCCC bei 29 Patienten (70,7%). Eine R0CRM+ Resektion fand sich bei dem PC in 4 Patienten (8,0%) sowie für das dCCC in ebenfalls 4 Patienten (9,8%). Bei dem PC lag bei keinem Patienten eine R1-Situation vor, bei Patienten mit einem dCCC war dies jedoch bei 7 Patienten (17,1%) der Fall. Zum Zeitpunkt der Operation lagen bei beiden Tumorentitäten in mehr als der Hälfte der Fälle bereits Lymphknotenmetastasen vor (PC + N1/N2 = 27 Patienten (54%); dCCC + N1/N2 = 26 Patienten (63,4%). Eine Lymphgefäßinvasion (PC = 18 Patienten (36%); dCCC = 22 Patienten (53,7%)) sowie eine Perineuralscheideninvasion (PC = 10 Patienten (20%); dCCC = 26 Patienten (63,4%)) fanden sich vermehrt in Patienten mit einem dCCC.

Die weiteren demographischen Daten sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 5: Demographische Daten - Papillenkarzinom		
n=50 Patienten		
Alter in Jahren	Median	Range
	64	31 – 83
	n	%
Geschlecht		
männlich	25	50,00
weiblich	25	50,00
Resektionsstatus (R)		
R0CRM–	46	92,0
R0CRM+	4	8,0
R1	0	0
Keine Angaben	0	0
UICC-Stadium		
I A	5	10,0
I B	10	20,0
II A	4	8,0
II B	2	4,0
III A	16	32,0
III B	7	14,0
IV	3	6,0
Keine Angaben	3	6,0
Tumorstadium (T)		
T1a	6	12,0
T1b	7	14,0
T2	16	32,0
T3a	8	16,0
T3b	8	16,0
T4	3	6,0
Keine Angaben	2	4,0
Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)		
N0	23	46,0
N1	21	42,0
N2	6	12,0
Keine Angaben	0	0

Fernmetastasen (M)		
M0	47	94,0
M1	3	6,0
Grad (G)		
G1	0	0
G2	28	56,0
G3	20	40,00
G4	0	0
Keine Angaben	2	4,0
Lymphgefäßinvasion (L)		
L0	29	58,0
L1	18	36,0
Keine Angaben	3	6,0
Veneninvasion (V)		
V0	43	86,0
V1	4	8,0
Keine Angaben	3	6,0
Perineuralscheideninvasion (Pn)		
Pn0	37	74,0
Pn1	10	20,0
Keine Angaben	3	6,0

Tabelle 6: Demographische Daten - distales Gallengangskarzinom		
n=41 Patienten		
Alter in Jahren	Median	Range
	66	23 – 83
	n	%
Geschlecht		
männlich	28	68,3
weiblich	13	31,7
Resektionsstatus		
R0CRM–	29	70,7
R0CRM+	4	9,8
R1	7	17,1
Keine Angaben	1	2,4
UICC-Stadium		
I A	1	2,4
I B	0	0
II A	2	4,9
II B	24	58,5
III A	10	24,4
III B	0	0
IV	4	9,8
Keine Angaben	0	0
Tumorstadium (T)		
T1	2	4,9
T2	4	9,8
T3	34	82,9
T4	1	2,4
Keine Angaben	0	0
Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)		
N0	15	36,6
N1	18	43,9
N2	8	19,5
Keine Angaben	0	0
Fernmetastasen (M)		
M0	37	90,2
M1	4	9,8

Grad (G)		
1	1	2,4
2	21	51,2
3	19	46,3
Keine Angaben	0	0
Lymphgefäßinvasion (L)		
L 0	18	43,9
L 1	22	53,7
Keine Angaben	1	2,4
Veneninvasion (V)		
V 0	33	80,5
V 1	7	17,1
Keine Angaben	1	2,4
Perineuralscheideninvasion (Pn)		
Pn 0	14	34,1
Pn 1	26	63,4
Keine Angaben	1	2,4

3.2 Ergebnisse - Papillenkarzinom

Insgesamt konnte bei 14 von 50 Patienten (28%) des Kollektivs eine MP-Infiltration nachgewiesen werden. Bezüglich der Infiltration des mesopankreatischen Fettgewebes (MP) konnte eine signifikante Korrelation mit dem Tumorstadium (T) nachgewiesen werden. 11 von 19 Patienten (ca. 57,9 %) mit einem Tumorstadium $\geq T3$ wiesen ebenfalls eine Infiltration des MP (MP (+)) auf, wohingegen dies bei einem Tumorstadium $\leq T2$ nur bei knapp 3 von 29 Patienten (ca. 10,3%) der Fall war ($\geq T3 + MP (+) = 11$ (57,9%) vs. $\leq T2 + MP (+) = 3$ Patienten 10,3%); $p = < 0,001$).

Ähnliches ließ sich für die Lymphgefäßinvasion (L) beobachten. Hier wiesen 9 von 18 Patienten (50%) mit einem L1-Befund eine Infiltration des MP auf, jedoch nur 3 von 29 Patienten (ca. 10,3 %) mit einem L0-Befund ($L1 + MP (+) = 9$ Patienten (50%) vs. $L0 + MP (+) = 3$ Patienten (ca. 10,3 %); $p = 0,005$).

Eine weitere Korrelation zeigte sich für Patienten mit einer Veneninvasion (V). Alle Patienten (4 von 4 Patienten), bei welchen eine Invasion der Venen nachgewiesen werden konnte, wiesen auch eine Infiltration des MP auf, wohingegen bei fehlender Veneninvasion nur noch 8 von 43 Patienten (ca. 18,6%) eine MP-Infiltration aufwiesen. ($V1 + MP (+) = 100\%$ (4 Patienten) vs. $V0 + MP (+) = 18,6\%$ (8 Patienten); $p = 0,003$).

Bei Patienten mit einer gleichzeitig bestehenden Infiltration des Pankreasparenchyms (PP) konnte bei 11 von 14 Patienten (ca. 78,6%) eine zeitgleich vorliegende MP-Infiltration nachgewiesen werden. Nur bei 9 von 29 Patienten (31%) ohne PP-Infiltration lag eine Infiltration des MP vor ($PP (+)$) ($MP (+) + P (+) = 11$ Patienten (78,6%) vs. $PP (-) + MP (+) = 9$ Patienten (31 %); $p = < 0,001$).

Für die Invasion der Perineuralscheiden (Pn) oder den Tumorgrad (G) befanden sich in der Auswertung der Korrelation mit der Infiltration des MP nah an dem festgelegten Signifikanz-Niveau $\alpha = 0,05$. So wiesen 5 von 10 Patienten (50 %) mit einem positiven Pn-Status, mit einem negativen Pn-Status nur 7 von 37

Patienten (ca. 19%) eine MP-Infiltration auf (Pn1 + MP (+) = 5 Patienten (50%) vs. Pn0 + MP (+) = 7 Patienten (18,9%); $p = 0,096$). Auch war die Verteilung der MP-Infiltration in Patienten mit einem PC, stratifiziert anhand des Tumorgradings ähnlich. Nur bei 8 von 20 Patienten (40%) mit einem schlecht differenzierten Karzinom (G3) bzw. bei 5 von 29 (17%) mit einem gut differenzierten Karzinom (G1/G2) war das Mesopankreas infiltriert. Diese Verteilung war ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,104$).

Auch für die Korrelation zwischen einem positiven circumferentiellen Resektionsrand (CRM) oder einer inkompletten Resektion des Tumors (R1) mit dem mesopankreatischen Infiltrationsstatus lag der p-Wert nur knapp oberhalb des gewählten Signifikanzniveaus. Bei einer R0-Resektion des Primärtumors wiesen nur 11 von 46 Patienten (ca. 24%) eine MP-Infiltration auf. Bei einem positiven CRM oder einem R1-Status konnte eine MP-Infiltration bei 3 von 4 Patienten (75%) nachgewiesen werden. (R 0 CRM+/R1 + MP (+) = 3 Patienten (75%) vs. R0 CRM- + MP+ = 11 Patienten (23,9 %); $p = 0,061$)

Die Ergebnisse bezüglich der Korrelation zwischen dem Befall der Lymphknoten oder der Infiltration der Duodenalwand (DW) mit der Infiltration des MP waren nicht signifikant. 10 von 27 Patienten (37%) mit einem Lymphknotenbefall wiesen eine MP-Infiltration auf. Bei negativem Lymphknotenstatus waren dies 4 von 23 Patienten (17,4%) (L1/L2 + MP (+) = 10 Patienten (37,0%) vs. L0 + MP (+) = 4 Patienten (17,4%), $p = 0,206$). Eine MP-Infiltration konnte lediglich bei 11 von 37 Patienten (29,7%) mit einer vorliegenden Infiltration des DW beobachtet werden. War die DW nicht betroffen, konnte bei 3 von 13 Patienten (23,1%) eine MP-Infiltration beobachtet werden (DW (+) + MP (+) = 11 Patienten (29,7%) vs. DW (-) + MP (+) = 3 Patienten (23,1%); $p = 0,734$). Ebenfalls konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Geschlecht nachgewiesen werden. Hier konnte bei 8 von 25 Patienten (w) (32%) sowie bei 6 von 35 Patienten (m) (24%) eine MP-Infiltration nachgewiesen werden (w + MP (+) = 8 Patienten (32%) vs. m + MP (+) = 6 Patienten (24%); $p = 0,754$).

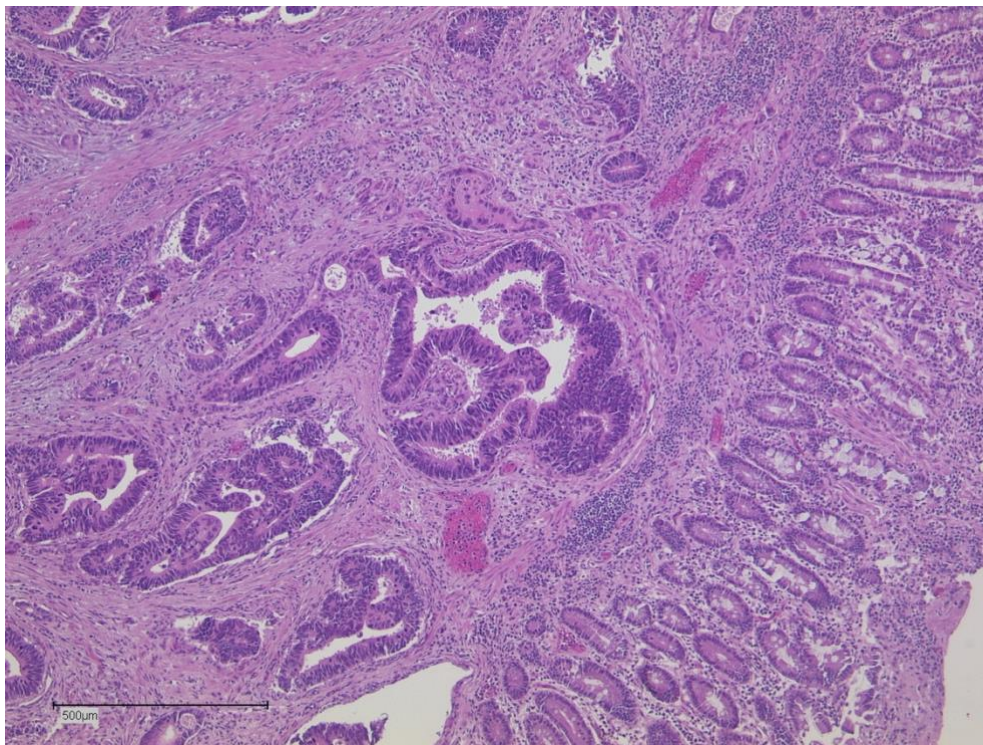
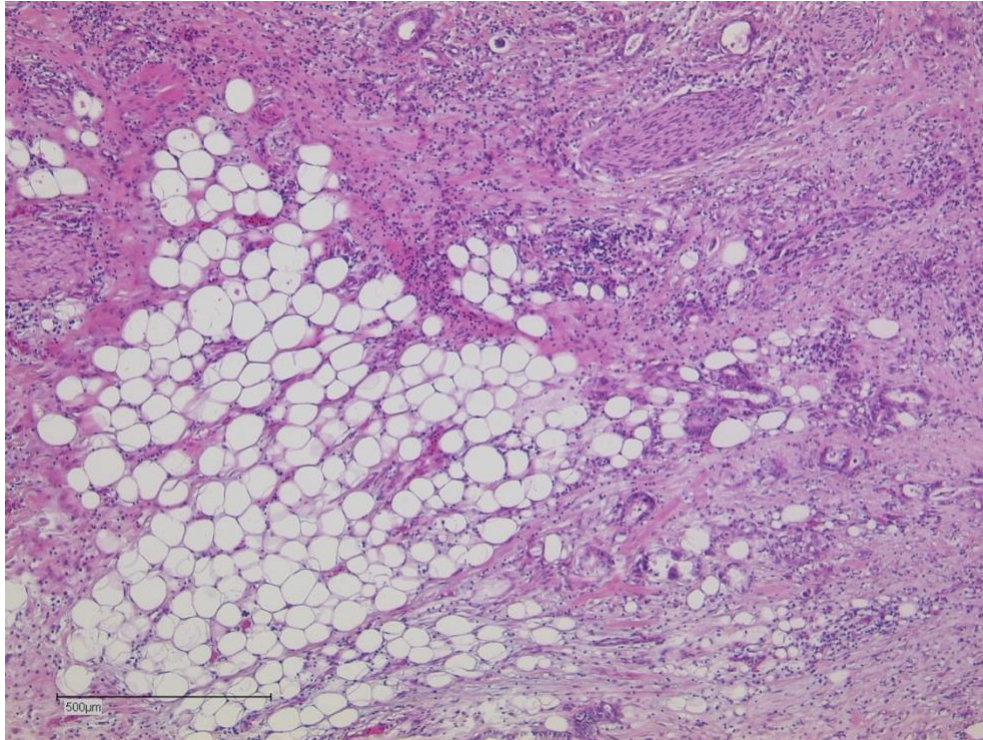


Abbildung 5:
 oben: Papillenkarcinom mit Fettgewebsinfiltration;
 unten: Papillenkarcinom ohne Fettgewebsinfiltration;
 HE-Färbung, 500-fache Vergrößerung, Skala: 1000 μm.

Tabelle 7: Ergebnisse - Papillenkarzinom			
n = 50			
	Infiltration MP	Ø Infiltration MP	p-Wert
Geschlecht			
weiblich	8	17	0,754
männlich	6	19	
Tumorstadium (T)			
≤ T2	3	26	< 0,001
≥ T3	11	8	
Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)			
N 0	4	19	0,206
N1/N2	10	17	
Fernmetastasen (M)			
M0	12	35	0,336
M1	2	1	
Grad (G)			
G1/G2	5	24	0,104
G3	8	12	
Lymphgefäßinvasion (L)			
L 0	3	26	0,005
L 1	9	9	
Veneninvasion (V)			
V 0	8	35	0,003
V 1	4	0	
Perineuralscheideninvasion (Pn)			
Pn 0	7	30	0,096
Pn 1	5	5	
Infiltration Pankreasparenchym			
infiltriert	11	3	< 0,001
nicht infiltriert	3	27	
Infiltration Duodenalwand			
infiltriert	11	26	0,734
nicht infiltriert	3	10	
Resektionsrand (R)			
R0CRM–	11	35	0,061
R0CRM+/R1	3	1	

3.3 Ergebnisse: distales Gallengangskarzinom

Für das dCCC kam eine signifikante Korrelation zwischen der Infiltration des MP und einer Lymphgefäßinvasion (L1) und einer Infiltration des PP zur Darstellung. Hierbei wiesen die Operationspräparate bei 19 von 21 Patienten (86%) mit einem positiven L1-Status zu auch eine Infiltration des MP auf. War der Lymphgefäßstatus negativ, lag lediglich bei 8 von 18 Patienten (ca. 44,4%) eine Infiltration des MP vor ($L1 + MP (+) = 19$ Patienten (86,4%) vs. $L0 + MP (+) = 8$ Patienten (44,4%); $p = 0,007$).

Von den insgesamt 41 dCCC-Patienten war eine PP Infiltration in 27 Patienten zu sehen. In 24 von 27 Patienten mit einer PP Infiltration (80%), konnte zeitgleich eine Infiltration des MP nachgewiesen werden. Hingegen zeigten sich nur in 6 von 14 Patienten (ca. 42,9%) ohne eine PP Beteiligung, eine Infiltration des MP ($PP (+) + MP (+) = 24$ Patienten (80%) vs. $PP (-) + MP (+) = 6$ Patienten (42,9%); $p = 0,003$).

Bezüglich der Veneninvasion (V) sowie des circumferentiellen Resektionsrandes (CRM) lagen die p-Werte knapp oberhalb des festgelegten Signifikanzniveaus. Hierbei wiesen alle Patienten mit einem positiven V-Status (7 von 7 Patienten) sowie 10 von 11 Patienten (ca. 90,9%) mit einer R0CRM+/R1 Resektion auch eine MP-Infiltration auf. Ohne zeitgleiche Veneninvasion wiesen 20 von 33 Patienten (ca. 60,6%) eine MP-Infiltration auf. Patienten mit einer R0CRM– Resektion konnte bei 17 von 29 Patienten (ca. 58,6%) eine Infiltration des MP nachgewiesen werden ($V1 + MP (+) = 7$ Patienten (100%) vs. $V0 + MP (+) = 20$ Patienten (60,6%); $p = 0,074$; $R0CRM+/R1 + MP+ = 10$ Patienten (90,9%) vs $R0 CRM– + MP+ = 17$ Patienten (58,6%); $p = 0,068$).

Im Vergleich zum PC waren die Ergebnisse für das dCCC in Bezug auf das Tumorstadium nicht signifikant. Dennoch konnte bei einem Stadium $\geq T3$ bei 25 von 35 Patienten (71,4%) eine Infiltration des MP nachgewiesen werden. Bei einem Stadium $\leq T2$ waren dies 2 von 6 Patienten (33,3%) ($\geq T3 + MP (+) = 25$ Patienten (71,4%) vs. $\leq T2 + MP (+) = 2$ Patienten (33,3%), $p = 0,157$).

Ähnliches ließ sich bei einer Infiltration des Tumors in die Duodenalwand (DW) beobachten. 15 von 19 Patienten (78,9%), bei welchen eine Duodenalwandinfiltration beschrieben wurde, wiesen auch eine MP-Infiltration auf. War die Duodenalwand nicht von dem dCCC betroffen, wiesen noch 12 von 22 Patienten (54,5%) eine MP-Infiltration auf. (DW (+) + MP (+) = 15 Patienten (78,9%) vs. DW (-) + MP (+) = 12 Patienten (54,5%), $p = 0,186$).

Bei Patienten mit einer Infiltration der Perineuralscheiden konnte bei 20 von 26 Patienten (76,9%) eine Infiltration des MP beobachtet werden. Waren die Perineuralscheiden nicht infiltriert, konnte nur bei 7 von 14 Patienten (50%) eine MP-Infiltration beobachtet werden (Pn1 + MP (+) = 20 Patienten (76,9%) vs. Pn0 + MP (+) = 7 Patienten (50 %); $p = 0,155$).

In Bezug auf regionäre Lymphknotenmetastasen waren die Ergebnisse nicht signifikant. Waren die Lymphknoten betroffen, konnte bei 19 von 26 Patienten (73,1 %) eine MP-Infiltration nachgewiesen werden. Bei negativen Lymphknoten war dies bei 15 Patienten (53,3%) der Fall (L1/L2 + MP (+) = 19 Patienten (73,1%) vs. L0 + MP (+) = 8 Patienten (53,3%); $p = 0,306$).

Auch bei dem dCCC wurde keine Signifikanz in Bezug auf das Geschlecht festgestellt. So konnte eine Infiltration des MP bei 9 von 13 weiblichen Patienten (ca. 69,2%) sowie bei 18 von 28 männlichen Patienten (64,3%) nachgewiesen werden (w+ MP (+) = 9 Patienten (69,2%) vs. m + MP (+) = 18 Patienten (64,3%); $p = 1,000$). Ähnliches war bei dem Tumorgrading zu beobachten. 14 von 22 Patienten (63,6%) mit einem niedrigen Tumorgrad (G1/G2) sowie 13 von 19 Patienten (68,4%) mit einem hohen Grading (G3) wiesen eine MP-Infiltration auf (G1/G2 + MP (+) = 14 Patienten (63,6%) vs. G3 + MP (+) = 13 Patienten (68,4%); $p = 1,000$).

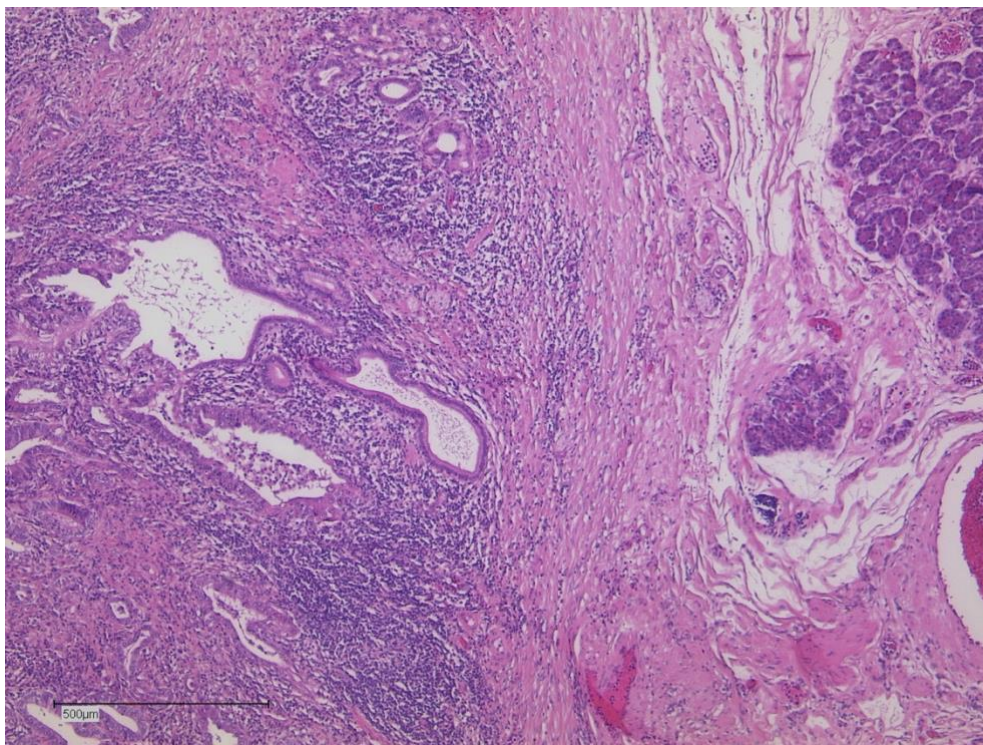
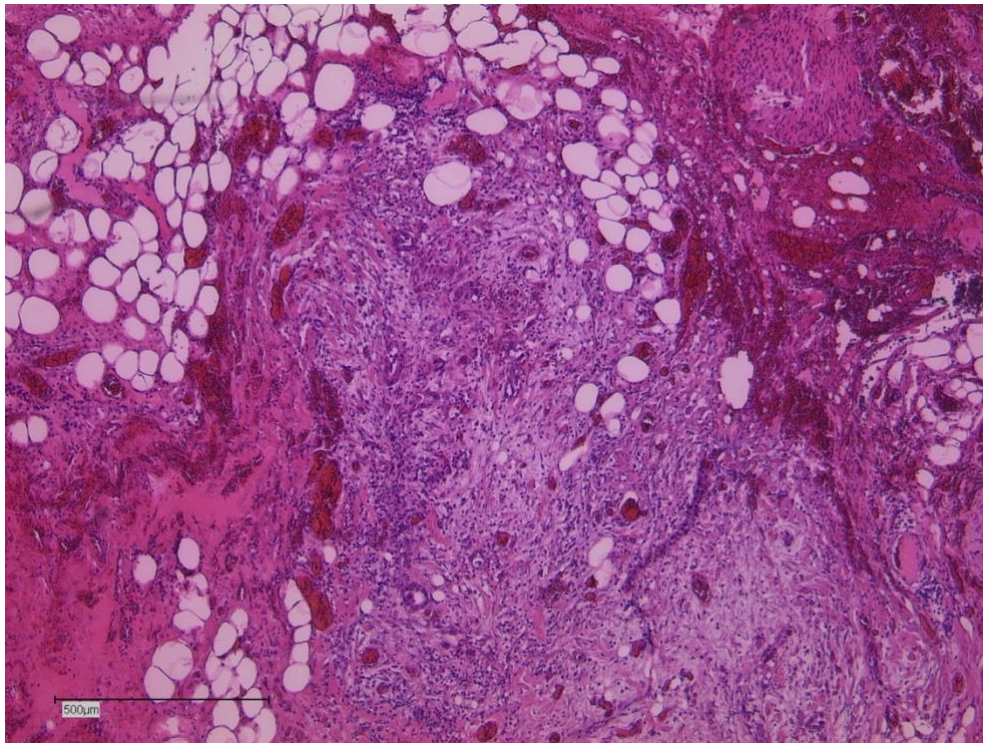


Abbildung 6:
 oben: distales Gallengangskarzinom mit Fettgewebsinfiltration;
 unten: distales Gallengangskarzinom ohne Fettgewebsinfiltration;
 HE-Färbung, 500-fache Vergrößerung, Skala: 1000 μm.

Tabelle 8: Ergebnisse - distales Gallengangskarzinom			
n = 41			
	Infiltration MP	Ø Infiltration MP	p-Wert
Geschlecht			
weiblich	9	4	1,000
männlich	18	10	
Tumorstadium (T)			
≤ T2	2	4	0,157
≥ T3	25	10	
Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)			
N 0	8	7	0,306
N1/N2	19	7	
Fernmetastasen (M)			
M0	23	14	0,385
M1	4	0	
Grad (G)8			
G1/G2	14	8	1,000
G3	13	6	
Lymphgefäßinvasion (L)			
L 0	8	10	0,007
L 1	19	3	
Veneninvasion (V)			
V 0	20	13	0,074
V 1	7	0	
Perineuralscheideninvasion (Pn)			
Pn 0	7	7	0,155
Pn 1	20	6	
Infiltration Pankreasparenchym			
infiltriert	24	3	0,003
nicht infiltriert	6	8	
Infiltration Duodenalwand			
infiltriert	15	4	0,186
nicht infiltriert	12	10	
Resektionsrand (R)			
R 0 CRM -	17	12	0,068
R 0 CRM +/- R 1	10	1	

3.4 Infiltrationsausmaß beider Tumorentitäten

Die Infiltration des mesopankreatischen Fettgewebes lag bei dem dCCC bei 65,9% (27 Patienten) und beim PC bei 28 % (14 Patienten). Ebenfalls konnte für das dCCC eine höhere Rate an Infiltrationen des Pankreasparenchyms nachgewiesen werden (dCCC 73,2% (30 Patienten) vs. PC 40% (20 Patienten)). Eine Infiltration der Duodenalwand war bei Patienten mit einem PC häufiger zu finden (74%, 37 Patienten) als bei dem dCCC (46,3 %, 19 Patienten). Zusammengefasst zeigen dCCCs ein signifikant erhöhtes organüberschreitendes Wachstum im Vergleich zu PCs (Tabelle 7).

Tabelle 9: Infiltrationsausmaß des dCCC und PC. Statistische Signifikanz wurde ausgerechnet nach dem Fisher-Exakt Test. (p≤0.05 ist signifikant).					
	PC		dCCC		
Infiltration mesopankreatisches Fettgewebe					p-Wert
	n	%	n	%	
Infiltration	14	28,0	27	65,9	<0.001
keine Infiltration	36	72,0	14	34,1	
Infiltration Pankreasparenchym					
Infiltration	20	40,0	30	73,2	0.002
keine Infiltration	30	60,0	11	26,8	
Infiltration Duodenalwand					
Infiltration	37	74,0	19	46,3	0.007
keine Infiltration	13	26,0	22	53,7	

3.5 Vergleich mit dem duktalem Adenokarzinom des Pankreaskopfes

Vergleicht man die MP-Infiltration mit dem Kollektiv aus PDAC-Patienten von Safi et. al. [171] so zeigt sich eine hohe Infiltration bei den dCCC und PDAC. Die Rate an MP-Infiltration war zwischen PDAC und dCCC-Patienten ähnlich ($p = 0.072$) (Tabelle 8). PC-Patienten zeigten eine signifikant geringere Rate an MP-Infiltration im Vergleich zu PDAC und dCCC-Patienten ($p = < 0.001$ für PDAC vs. PC und dCCC vs. PC).

Tabelle 10: Vergleich der MP-Infiltration des dCCC, AC, PDAC[171]. Statistische Signifikanz wurde ausgerechnet nach dem Fisher-Exakt Test. ($p \leq 0.05$ ist signifikant). Die gebrochene Linie in letzter Zeile soll den ähnlichen p-Wert ($p < 0.001$) darstellen zwischen PC vs. dCCC und PDAC.						
	PDAC		dCCC		PC	
MP(+)	n	%	n	%	n	%
	207/264	78,4	27/41	65,9	14/36	28,0
	$p = 0.072$					
			$p = < 0.001$			

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Notwendigkeit einer Resektion des mesopankreatischen Fettgewebes (MP) im Rahmen der partiellen Pankreatoduodenektomie an Patienten zu untersuchen, die an einem Papillenkarzinom (PC) oder einem distalen Gallengangskarzinom (dCCC) erkrankten.

Diese Arbeit konnte zeigen, dass das Mesopankreas in Patienten mit einem PC und dCCC ebenfalls infiltriert war. Bei Patienten mit einem PC war die Rate im Vergleich zu den Patienten mit einem dCCC oder PDAC signifikant geringer. Im Vergleich zur bekannten Literatur [171] ist die Rate der MP-Infiltration in dCCC-Patienten ähnliche hoch wie in Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom des Pankreaskopfes (PDAC).

Des Weiteren konnte in dieser Arbeit für die beide untersuchten Tumorentitäten ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Pankreasparenchym-Infiltration und einer mesopankreatischen Fettgewebsinfiltration nachgewiesen werden. Vor allem für Patienten mit einem dCCC konnte in dem untersuchten Kollektiv eine Infiltration des MP in knapp 66% der Fälle gezeigt werden, eine Infiltration des Pankreasparenchym in knapp 73% der Fälle. Ähnliches zeigte sich bei Patienten mit einem PC. Jedoch lag hier nur in knapp 28% aller Patienten eine Infiltration des MP bzw. in knapp 40% eine Infiltration des PP vor, sodass das PC eher in einem lokalisierten Stadium und das dCCC, ähnlich wie das PDAC, bereits in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wurde.

Die partielle Pankreatoduodenektomie („Whipple-OP“) ist bei Patienten mit einem distalen Gallengangskarzinom oder einem Karzinom der Ampulla Vateri somit ein zwingender Bestandteil der kurativen Therapie [103, 113-118]. Dies ist aufgrund der anatomischen Nähe zu den distalen Gallengängen/der Ampulla Vateri begründet und somit als obligat anzusehen [103, 116].

Zudem ist die Infiltrationsrate des Mesopankreas in Patienten mit einem dCCC ähnlich hoch wie in Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) [160]. Es stellt sich somit die Frage, ob eine Resektion des

Mesopankreas auch bei Patienten mit einem dCCC oder PC standardmäßig durchgeführt werden sollte. Die ebenfalls hohen Infiltrationsraten des mesopankreatischen Fettgewebes, vor allem bei Patienten mit einem dCCC, legen diesen Schluss nahe.

Esposito et al. sowie weitere Arbeiten konnten eine hohe R1-Rate bei Präparaten einer Whipple-Operation in Folge eines Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) nachweisen, sofern die Präparate nach dem standardisierten Protokoll untersucht wurden [160, 176-179, 194, 195]. Hierbei erfolgt die Aufbereitung des Operationspräparates nach einem festgelegten Protokoll, bei welchem die Resektionsränder einzeln auf eine Tumordinfiltration untersucht werden [159]. Als frustrane R0-Resektion werden die Fälle gewertet, bei welchen eine Tumordinfiltration in einem Abstand von < 1 mm vom nächstgelegenen Resektionsrand nachgewiesen werden kann (R0CRM+) [159].

Ohne standardisiertes Untersuchungsverfahren wurde das Vorliegen einer R1-Situation unterschätzt, was die Wichtigkeit der detaillierten pathologischen Untersuchung unterstreicht [160]. Safi et al. wiesen nach, dass nach Anwendung des zuvor genannten pathologischen Vorgehens lediglich 48,5% der PDAC-Patienten ($n = 264$) R0 mit negativem CRM (CRM-) reseziert wurden [171]. Hierbei konnte eine Infiltration des mesopankreatischen Fettgewebes bei 78,4% der Patienten nachgewiesen werden [171]. Ebenfalls fiel ein erhöhtes Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit einer mesopankreatischen Fettgewebsinfiltration auf [171]. In der multivariaten Analyse konnte lediglich die R0-Resektion als alleinstehender prognostischer Marker in Bezug auf das Gesamtüberleben aufgezeigt werden [171].

Interessanterweise konnte in dieser Arbeit bezüglich des dCCC/PC gezeigt werden, dass nach der detaillierten histopathologischen Aufarbeitung der Resektate, eine R0CRM- Resektion in einem geringeren Ausmaß durchgeführt werden konnte, als in bisherigen entsprechenden Studien beschrieben (70% in dCCC-Patienten und 92% in PC-Patienten).

Eine große Metanalyse von Zhou et. al. mit 3258 Patienten mit einem dCCC beschreibt eine R0-Rate nach chirurgischer Resektion in ca. 84% der Fälle (46 – 100 %) [121]. Kritisch zu betrachten sind die R0-Raten der eingeschlossenen Arbeiten mit dem Wissen um die falsch-negativen R0-Resektionen, welche Esposito et. al. in Bezug auf das PDAC nachweisen konnten [121, 160]. Bei ähnlich hohen MP-Infiltrationen beim dCCC sowie beim PDAC (dCCC 65,9 % vs PDAC 78,4 %) muss davon ausgegangen werden, dass auch bei dem dCCC das Vorliegen einer R1-Resektion häufig unterschätzt wurde. Die R0CRM– Rate für Patienten mit einem dCCC lag in dieser Arbeit bei 70,7% (29 von 41 Patienten). Dies jedoch unter standardmäßiger Resektion und Evaluation des MP sowie Anwendung des CRM. Zudem wiesen 9,8% (4 von 41 Patienten) einen positiven CRM auf. Weitere 17,1 % (7 von 41 Patienten) einen R1-Status. Ohne Beachtung des CRM läge die Rate an R0-Resektionen somit ebenfalls bei 80,5% und damit näher an der den Ergebnissen von Zhou et. al. [121].

Vergleicht man diese Raten mit den Ergebnissen der Metaanalyse von Zhou et. al., so ist davon auszugehen, dass in den eingeschlossenen Arbeiten mit hohen R0-Raten das Vorliegen einer R1-Resektion unterschätzt wurde [121]. Gerade in den Arbeiten mit R0-Resektionsraten von > 85% wird eine (standardmäßige) Resektion des MP oder pathologische Anwendung des CRM nicht explizit beschrieben [3, 196-211].

Eine andere Metaanalyse von Heise et. al. mit 3829 Patienten untersuchte die R0-Rate bei chirurgischer Therapie des PC mittels endoskopischer Papillektomie, chirurgischer oder trans-duodener Ampullektomie oder Pankreatikoduodenektomie [212]. Hierbei konnten R0-Raten von 76.6% (n = 2658 Patienten) für die endoskopische Ampullektomie, 96.4% (n = 393 Patienten) für die chirurgische/trans-duodenale Ampullektomie sowie 98.9% (n = 778 Patienten) für die Pankreatikoduodenektomie ermittelt werden [212]. Heise et. al. konnten zeigen, dass der radikale operative Ansatz mittels Pankreatikoduodenektomie die komplette Resektion des Tumors am zuverlässigsten bewerkstelligt [212]. Im Vergleich zeigt diese Arbeit eine geringere R0-Rate 92% (46 von 50 Patienten). Dies jedoch unter Einbezug des CRM. Lediglich die CRM– Patienten wurden als R0 gewertet. Weitere 8 % (4 von

50 Patienten) wiesen einen positiven CRM auf und wurden somit als R1 gewertet. Ohne Einbezug des CRM läge die R0-Rate meines Kollektivs bei 100%. Kein Patient wurde „klassisch“ R1 (mit Tumorinfiltraten direkt im Resektionsrand) reseziert.

In den eingeschlossenen Arbeiten, in welchen die Patienten einer Pankreatikoduodenektomie unterzogen wurden, wurde jedoch, ähnlich wie bei den oben genannten Arbeiten zum dCCC, nicht explizit auf die gezielte Resektion oder die genaue pathologische Begutachtung des mesopankreatischen Fettgewebes eingegangen [213-217]. Somit kann auch bei den PC-Patienten von einer falsch hohen R0-Rate ausgegangen werden. Wenn auch nicht in dem Umfang wie bei Patienten mit einem dCCC.

Für beide Tumorentitäten wurde somit in dieser Arbeit eine geringere R0-Rate nachgewiesen als bislang in der Literatur beschrieben.

Weitere Arbeiten zu diesem Thema mit Re-Evaluation der pathologischen Präparate unter Anwendung des CRM sowie mit expliziter Begutachtung des MP (sofern reseziert und archiviert) sind für die Zukunft wünschenswert. Da in der Literatur der Resektionsstatus bei beiden Entitäten als wichtiger prognostischer Faktor beschrieben wird, erscheinen weitere Untersuchungen explizit in diese Richtung sinnvoll [121, 122].

Bei beiden hier untersuchten Tumorentitäten lag bei einer R0CRM+/R1-Situation die Rate einer zeitgleich vorliegenden MP-Infiltration bei ca. 91% (dCCC, 10 von 11 Patienten; $p = 0,068$) bzw. 75 % (PC, 3 von 4 Patienten; $p = 0,061$), sodass der MP-Infiltrationsstatus in beiden Tumorentitäten, in Bezug auf den Resektionsstatus, ähnlich hoch war. Die Ergebnisse lagen jeweils knapp oberhalb des festgelegten Signifikanzniveaus und weitere Untersuchung in größeren Kollektiven sind wünschenswert. Es ist davon auszugehen, dass durch ein größeres Patientenkollektiv signifikante Werte erzielt werden und somit der Resektionsstatus von dem MP-Status abhängig ist.

Die vorliegenden Ergebnisse legen jedoch die Vermutung nahe, dass ein Zusammenhang zwischen der MP-Infiltration und einer nicht vollständigen chirurgischen Resektion bestehen. Wurde dem mesopankreatischen Fettgewebe

in der chirurgischen Resektion oder histologischen Untersuchung nicht die nötige Aufmerksamkeit gewidmet, könnte dies zu einer Unterschätzung des Infiltrationsausmaßes des jeweiligen Tumors in den zuvor genannten Studien geführt haben.

Woo et al. verglichen die Rezidivraten bei Patienten mit einem dCCC (n=91) mit denen bei Patienten mit einem PC (n=163) [218]. Eingeschlossen wurden lediglich Patienten mit einem R0-Status in der chirurgischen Therapie [218]. Hierbei konnte bei Patienten mit einem PC eine geringere Rezidivrate als bei Patienten mit einem dCCC (PC: n=45, 28%; dCCC: n=35, 39%; $p = 0.051$) nachgewiesen werden [218]. Betrachtet man diese Ergebnisse in Zusammenhang mit den Ergebnissen dieser Arbeit, so fällt auf, dass bei Patienten mit einem dCCC das MP ebenfalls häufiger infiltriert war als bei Patienten mit einem PC (dCCC 65,9% vs. PC 28%). Da die mögliche MP-Infiltration beim dCCC/PC in der Literatur bislang wenig Beachtung findet und eine standardmäßige Resektion nicht durchgeführt wird, muss davon ausgegangen werden, dass die erhöhten Rezidivraten mit einer nicht vollständigen R0-Resektion des Primärtumors zusammenhängen könnten. Die Unterschiede explizit für Lokalrezidive waren in dem Patientenkollektiv von Woo et. al. jedoch nicht signifikant (dCCC n=17 (19%) vs PC n=24 (15%), $p = 0,447$) [218]. Diesbezüglich wäre die weitere Auswertung größerer Patientenkollektive wünschenswert.

Metaanalysen beide Karzinome betreffend konnten den Resektionsstatus als einen der Hauptfaktoren bezogen auf das prognostische Gesamtüberleben identifizieren [121, 122]. Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen somit die Notwendigkeit eines radikalen operativen Vorgehens, welches für diese Karzinomentitäten ebenfalls benötigt wird und somit die notwendige Erweiterung der standardmäßigen partiellen Pankreatikoduodenektomie um die Resektion des MP.

In der Literatur sind nur einzelne Fallberichte vorhanden, die das peripankreatische/mesopankreatische Fettgewebe in den periampullären Karzinom, in einer ähnlichen Methodik wie unserer studiert haben. Wir sind der

Meinung, dass das mesopankreatische Fettgewebe in der pathologischen Aufarbeitung sowie während der chirurgischen Resektion berücksichtigt werden sollte. Die geringe Rate an R0-Resektion bekräftigt dies, weitere Arbeiten sind jedoch dringend nötig um unsere Ansicht zu bestätigen.

Kritisch zu sehen ist die geringe Fallzahl bezogen auf beide für diese Arbeit erstellte Patientenkollektive. Dies liegt vor allem daran, dass beide Karzinome eine geringe Inzidenz aufweisen. Zwar konnte für Patienten mit einem dCCC eine hohe Infiltrationsrate des MP aufgezeigt werden, jedoch muss hierbei beachtet werden, dass nur 41 Patienten in den Jahren 2003 – 2023 am UKD operiert wurden. Für das PC wurden 50 Patientenfälle im gleichen Zeitraum untersucht. Hier wären für genauere Aussagen die Untersuchung der zuvor genannten Zusammenhänge in einem größeren Patientenkollektiv anzustreben. Aufgrund der geringen Fallzahl könnte die Relevanz der Resektion des MP in der chirurgischen Therapie des dCCC/PC überschätzt bzw. unterschätzt werden. Die Seltenheit beider Krankheitsbilder legt die Aufarbeitung der entsprechenden Fälle in multizentrischen Studien oder breit gefächerten Metaanalysen nahe. Ebenfalls wäre die Durchführung einer Überlebensanalyse in einem größeren Kollektiv wünschenswert, um die Relevanz einer Resektion des MP in Bezug auf das Gesamtüberleben treffen zu können. Aufgrund der geringen Inzidenz und damit einhergehenden geringen Fallzahl wurde hierauf zunächst verzichtet.

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass wir keine genaue Auswertung der einzelnen Anteile des circumferentiellen Resektionsrandes (d.h. aufgeteilt in anterioren, medialen und posterioren Anteil des CRM) durchgeführt haben, da die standardisierte Untersuchung der Operationspräparate, welche in den Arbeiten von Verbeke et. al. und Esposito et. al. angewandt wurde, an der Universitätsklinik Düsseldorf erst seit 2015 durchgeführt wird [159, 160]. Unser Patientenkollektiv umfasst Fälle ab dem Jahr 2003, wodurch die Operationspräparate von 60 der 91 eingeschlossenen Patienten nicht nach einem standardisierten Vorgehen pathologisch untersucht wurden, so dass genauere Aussagen nicht möglich waren. Hier wäre die genaue Auswertung der einzelnen Resektionsränder in der Zukunft wünschenswert.

Bezüglich der TNM-Klassifikation der untersuchten Tumorentitäten fällt auf, dass in der TNM-Klassifikation des dCCC die Infiltration umgebender Organe nicht mit einbezogen wird [71]. Die Einteilung des T-Stadiums erfolgt in T1-T3 lediglich nach der Infiltrationstiefe des Tumors in der Gallengangswand [71]. In T4 wird die Invasion der umgebenden Gefäße berücksichtigt [71]. In dem Patientenkollektiv dieser Arbeit konnte eine Infiltration des Pankreasparenchyms bei 30 von 41 Patienten (73,2 %) nachgewiesen werden sowie eine Infiltration der Duodenalwand bei 19 von 41 Patienten (46,3 %).

Vergleicht man die TNM-Klassifikation des dCCC mit dem des PC, so ist festzustellen, dass hier im Stadium T1b sowie T2 die Infiltration des Duodenums berücksichtigt ist [71]. Im Stadium T3 die Infiltration des Pankreas $\leq 0,5$ cm (T3a) und/oder die Infiltration des Pankreas $> 0,5$ cm bzw. des peripankreatischen Weichgewebes (T3b) [71]. Das Stadium T4 bezieht sich ebenfalls auf die Infiltration umliegender Gefäße [71]. Eine Pankreasinfiltration für das PC lag in dieser Arbeit bei 20 von 50 Patienten (40%), eine Infiltration der Duodenalwand bei 37 von 50 Patienten (74%) vor. Beide Tumorentitäten weisen somit eine hohe Rate hinsichtlich der Infiltration benachbarter Organe auf, was jedoch lediglich in der TNM-Klassifikation des PC berücksichtigt wird. Sollten in weiterführenden Studien, mit vor allem höheren Fallzahlen, die Ergebnisse dieser Arbeit hinsichtlich der Organinfiltration durch das dCCC rekonstruiert werden können, könnte die Aufnahme der Organinfiltration in die TNM-Klassifikation der dCCCs in der Zukunft diskutiert werden.

Aktuell wird zur Planung der Resektion eines PDAC die Tumorausbreitung computertomografisch anhand verschiedener Kriterien bewertet und hiernach entschieden, inwiefern eine R0-Resektabilität im Rahmen einer (partiellen) Pankreatoduodenektomie möglich erscheint [219]. Hierbei wird eine Orientierung an den großen umliegenden Arterien (Truncus coeliacus, Arteria mesenterica superior, Arteria hepatica communis) sowie Venen empfohlen (Vena mesenterica superior oder Pfortader) [219]. Unterteilt werden die Karzinome somit in „resektabel“, „borderline resektabel“ oder „nicht resektabel“ [219]. Dies erfolgt anhand der Lage des Karzinoms im Pankreas (Pankreaskopf oder *Processus uncinatus* vs. Pankreaskorpus/-schwanz) sowie dem Kontakt des Tumors zu den vorgenannten Gefäßen bzw. der vorhandenen Ummauerung der

Gefäße durch das Karzinom [219]. Des Weiteren werden Karzinome mit Fernmetastasen als „nicht resektabel“ eingestuft [219]. Eine solch strukturierte Vorgehensweise findet sich in der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“ nicht [103]. Eine präoperative Evaluation des umliegenden Fettgewebes, vor allem des posterioren oder medialen Schnittrandes, findet keine Berücksichtigung [103, 219, 220]. Die präoperative Ermittlung des Mesopankreas, findet aktuell keine einheitliche Anwendung und ist noch kein Gegenstand der aktuellen Leitlinie. Auch hier wäre ein Ansatz für weiterführende Untersuchungen. Die Re-Evaluation präoperativ angefertigter Staging-CTs mit besonderem Augenmerk auf das Mesopankreas bzw. die Erweiterung der präoperativen Bildgebung, z.B. im Sinne einer Dünnschicht-Magnetresonanztomographie ähnlich wie bei Patienten mit einem Rektumkarzinom zur Beurteilung des Mesorektums, könnten in Zukunft die präoperative Beurteilung der Tumorausdehnung verbessern und damit die Einschätzung der zur vollständigen Resektion notwendigen Radikalität der chirurgischen Intervention [191, 221].

Unabhängig von der Nomenklatur des peripankreatischen Gewebes zeigen sowohl die Ergebnisse dieser Arbeit als auch die der zuvor genannten Arbeiten zum PDAC von Esposito et. al. und Safi et. al., eine vermehrte Infiltration des umliegenden Fettgewebes des Pankreas [160, 171]. Zudem, dass hierbei eine Infiltration von circumferentiellen Resektionsrändern, vor allem des medialen sowie des posterioren circumferentiellen Resektionsrandes, nachzuweisen war [160, 171]. Dies lässt auf eine Relevanz für die vollständige Resektion des hier lokalisierten Gewebes in der chirurgischen Therapie des dCCC und/oder PC schließen.

Studien, welche die chirurgische Resektion anderer sekundär-retroperitonealen Organen untersuchten, konnten nachweisen, dass die Resektionen des dorsalen Fettgewebes (z.B. Mesocolon oder -rektum) mit einer höheren R0-Rate und einem Vorteil bezogen auf das Langzeitüberleben der Patienten einhergehen [161-167]. Das Einbeziehen anatomischer Kennlinien (z.B. Denonvilliers-Faszie, Waldeyer-Faszie etc.) führte bei diesen Karzinomen zu einem besseren onkologischen Outcome [163-165, 222]. Die Denonvilliers-Faszie wird beim

männlichen Patienten als Grenzlinie beschrieben, welche ventral des Rektums und dorsal der Prostata und der Samenblasen zu finden ist [222, 223]. Die chirurgische Präparation entlang dieser Faszie bei der totalen mesorektalen Resektion gewährleistet eine optimale chirurgische Exzision des Tumors unter zeitgleich bestmöglicher Schonung der für die Sexualfunktion (Ejakulation, Erektion etc.) und Blasenfunktion wichtigen sympathischen, parasymphatischen und somatischen Nerven [223]. Während die Denonvilliers-Faszie als ventrale Begrenzung des Mesorektums beschrieben wird, macht die Waldeyer-Faszie den dorsalen Begrenzungsrand des Mesorektums aus [224].

Projiziert man diese Ergebnisse auf Karzinome der distalen Gallengänge oder der Ampulla Vateri, welche sich in anatomischer Nähe zum mesopankreatischen Fettgewebe befinden [225-229], legt dies den Schluss nahe, dass auch für Patienten mit den zuvor genannten Karzinomen ein Benefit in der Resektion des MP hinsichtlich der vollständigen chirurgischen Resektion bestehen könnte. Auch die embryonale Entwicklung der Gallengänge aus dem dorsalen Mesenterium lässt einen solchen Schluss zu [228, 230]. Die anatomische Nähe der distalen Gallengänge sowie der Ampulla Vateri zum Pankreas sowie die signifikant oft vorliegende Infiltration des PP durch Karzinome dieser Strukturen legt die Notwendigkeit eines ähnlichen chirurgischen Vorgehens wie bei einem PDAC nahe.

Die neoadjuvante Therapie ist bereits ein Ansatz bzw. Goldstandard für viele gastrointestinale Tumore und wird verwendet, wenn eine onkologische hoch-risiko Situation vorliegt. Diese Form der Therapiestrategie kommt zum Beispiel für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Rektum, sowie Ösophagus und Magenkarzinome zugute. Dieser Ansatz wurde erst vor kurzem für lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinome etabliert und in der erneuten S3-Leitlinie im Jahre 2023 verschriftlicht [103, 231-233].

In einer anderen Studie untersuchten Safi et al. den Nutzen einer neoadjuvanten Chemotherapie auf die Fettgewebsinfiltration bei Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom [191]. Hier zeigte sich eine positive Auswirkung auf die R0CRM-Rate sowie einer geringeren MP-Rate nach neoadjuvanter Therapie

(62,9%) im Vergleich zu Patienten die eine direkte Resektion erhalten haben [191]. Zudem führte eine neoadjuvant durchgeführte Chemotherapie zu weniger Lokalrezidiven [191]. Hier zeigt sich ein weiterer interessanter Ansatz, welcher auch für das dCCC/PC untersucht werden sollte. Eine neoadjuvante Chemotherapie wird aktuell nur bei einer bestehenden Metastasierung oder einer Irresektabilität mit Reevaluation der Operabilität im Verlauf empfohlen [103]. Studien zu diesem Thema sind rar und untersuchten meist mehrere Krankheitsbilder (z.B. extrahepatische Gallengangskarzinome,, intrahepatische Gallengangskarzinome und Gallenblasenkarzinome) [131]. Könnten die Ergebnisse bezüglich der Erhöhung der R0CRM– Raten bei Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom nach neo-adjuvanter Therapie auch für das dCCC/PC nachgewiesen werden, könnte dies einen Einfluss auf die Resektabilität eines fortgeschrittenen dCCC/PC und damit einhergehender Verbesserung der postoperativen Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens haben.

Eine standardmäßig durchgeführte neoadjuvante Therapie könnte unter den zuvor genannten Aspekten zu einer Verbesserung der Prognose für beide Karzinomentitäten führen. Jedoch stellt auch für diese Fragestellung die geringen Fallzahlen ein Problem dar und sollte daher idealerweise in multizentrischen Studien untersucht werden.

5. Schlussfolgerung

Dies ist eine der ersten Arbeiten, welche das Vorhandensein einer mesopankreatischen Infiltration in einem Patientenkollektiv mit einem distalen Gallengangskarzinom oder einem Karzinom der Ampulla Vateri untersucht sowie mit einem Kollektiv aus Patienten mit einem Adenokarzinomen des Pankreaskopfes verglichen hat. Zusammengefasst war für beide periampullären Karzinome mit einem lokal fortgeschrittenen Wachstum (erhöhte Stagingvariablen) eine höhere Rate an mesopankreatischer Infiltration durch den jeweiligen Tumor nachzuweisen. Zudem lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem Infiltrationsstatus des Mesopankreas sowie dem Resektionsstatus vermuten. Weitere Forschungsarbeiten sind notwendig, um die onkologische Relevanz des Mesopankreas für diese seltenen Karzinome zu untersuchen.

6. Danksagung

Ich möchte an erster Stelle ausdrücklich meinem Doktorvater und Betreuer Herrn PD Dr. med. Sami-Alexander Safi für das Thema dieser Arbeit, seine unermüdliche Unterstützung, seine Ratschläge und seine Freundschaft danken, ohne welche diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke Frau Univ.-Prof. Dr. med. Irene Esposito für ihre Funktion als meine Co-Betreuerin sowie Gutachterin meiner Arbeit.

Einen herzlichen Dank möchte ich an Frau Dr. med. Lena Julia Häberle aussprechen, welche mir nicht nur bei histopathologischen Fragestellung stets hilfsbereit zur Seite stand und ohne deren Einsatz diese Arbeit nicht umsetzbar gewesen wäre.

Ich danke außerdem Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Wolfram T. Knoefel für die Möglichkeit der Promotion in seiner Klinik.

Ich danke meinen Eltern, Susanne und Ralf Rug, vielmals für ihre ununterbrochene Unterstützung und ihren Glauben an mich während meines Studiums sowie dem Anfertigen dieser Arbeit.

Zuletzt geht mein größter Dank an meine Ehefrau, Frau Dr. med. Lolita Rug-Ott, für ihren Rückhalt, ihren Humor und ihren unerschütterlichen Glauben an mich.

7. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Khan, S.A., S. Tavolari, and G. Brandi, *Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors*. Liver International, 2019. **39**: p. 19-31.
2. DeOliveira, M.L., et al., *Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution*. Annals of surgery, 2007. **245**(5): p. 755.
3. Nakeeb, A., et al., *Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors*. Annals of surgery, 1996. **224**(4): p. 463-475.
4. Strijker, M., et al., *Treatment and survival of resected and unresected distal cholangiocarcinoma: a nationwide study*. Acta Oncol, 2019. **58**(7): p. 1048-1055.
5. Khan, S.A., et al., *Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours*. Journal of Hepatology, 2002. **37**(6): p. 806-813.
6. RAMAI, D., et al., *Demographics, tumor characteristics, treatment, and clinical outcomes of patients with ampullary cancer: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) cohort study*. Minerva Gastroenterologica e Dietologica, 2019. **65**(2): p. 85-90.
7. Petrick, J.L., et al., *Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A population-based study in SEER-Medicare*. PloS one, 2017. **12**(10): p. e0186643.
8. Abdalla, E.K., et al., *Monolobar Caroli's Disease and cholangiocarcinoma*. HPB Surgery, 1999. **11**(4): p. 271-277.
9. Sastry, A.V., et al., *What is the incidence of biliary carcinoma in choledochal cysts, when do they develop, and how should it affect management?* World journal of surgery, 2015. **39**(2): p. 487-492.
10. Söreide, K., et al., *Bile duct cysts in adults*. Journal of British Surgery, 2004. **91**(12): p. 1538-1548.
11. Kobayashi, S., et al., *Risk of bile duct carcinogenesis after excision of extrahepatic bile ducts in pancreaticobiliary maljunction*. Surgery, 1999. **126**(5): p. 939-944.
12. Vjungco, J.D. and R.A. Prinz, *Management of biliary and duodenal complications of chronic pancreatitis*. World journal of surgery, 2003. **27**(11): p. 1258-1270.
13. Clements, O., et al., *Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis*. Journal of Hepatology, 2020. **72**(1): p. 95-103.
14. Welzel, T.M., et al., *Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study*. Clinical gastroenterology and hepatology, 2007. **5**(10): p. 1221-1228.
15. El-Serag, H.B., et al., *Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: a population-based study of US veterans*. Hepatology, 2009. **49**(1): p. 116-123.
16. Matsumoto, K., et al., *Hepatitis B and C virus infection is a risk factor for the development of cholangiocarcinoma*. Internal Medicine, 2014. **53**(7): p. 651-654.

17. Boonstra, K., et al., *Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis*. Hepatology, 2013. **58**(6): p. 2045-2055.
18. Tyson, G.L. and H.B. El-Serag, *Risk factors for cholangiocarcinoma*. Hepatology, 2011. **54**(1): p. 173-184.
19. Schlitter, A.M., G. Klöppel, and I. Esposito, *Intraduktale papilläre Neoplasien der Gallenwege (IPNB)*. Der Pathologe, 2013. **34**(2): p. 235-240.
20. Ji, Y., et al., *Intraductal papillary neoplasms of bile duct. A distinct entity like its counterpart in pancreas*. Histol Histopathol, 2008. **23**(1): p. 41-50.
21. Kloek, J.J., et al., *A comparative study of intraductal papillary neoplasia of the biliary tract and pancreas*. Hum Pathol, 2011. **42**(6): p. 824-32.
22. Furukawa, T., et al., *Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study*. Virchows Archiv, 2005. **447**(5): p. 794-799.
23. Schlitter, A.M., et al., *Intraductal papillary neoplasms of the bile duct: stepwise progression to carcinoma involves common molecular pathways*. Modern Pathology, 2014. **27**(1): p. 73-86.
24. Kim, K.M., et al., *Clinicopathologic features of intraductal papillary neoplasm of the bile duct according to histologic subtype*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(1): p. 118-25.
25. Kang, M.J., et al., *Impact of macroscopic morphology, multifocality, and mucin secretion on survival outcome of intraductal papillary neoplasm of the bile duct*. J Gastrointest Surg, 2013. **17**(5): p. 931-8.
26. Rocha, F.G., et al., *Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: a biliary equivalent to intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas?* Hepatology, 2012. **56**(4): p. 1352-60.
27. Paik, K.Y., et al., *Intraductal papillary neoplasm of the bile ducts: the clinical features and surgical outcome of 25 cases*. J Surg Oncol, 2008. **97**(6): p. 508-12.
28. Ainechi, S. and H. Lee, *Updates on Precancerous Lesions of the Biliary Tract: Biliary Precancerous Lesion*. Arch Pathol Lab Med, 2016. **140**(11): p. 1285-1289.
29. Nakanuma, Y., et al., *Intraductal neoplasms of the bile duct. A new challenge to biliary tract tumor pathology*. Histol Histopathol, 2017. **32**(10): p. 1001-1015.
30. Zen, Y., et al., *Different expression patterns of mucin core proteins and cytokeratins during intrahepatic cholangiocarcinogenesis from biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct—an immunohistochemical study of 110 cases of hepatolithiasis*. Journal of Hepatology, 2006. **44**(2): p. 350-358.
31. Hermanek, P. *Histopathologie kolorektaler Polypen und Karzinome (Adenom-Karzinom-Sequenz)*. in *Prävention und Früherkennung des kolorektalen Karzinoms*. 1984. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
32. Munding, J. and A. Tannapfel, *Differenzierte Bewertung der Adenom-Karzinom-Sequenz beim kolorektalen Karzinom*. Der Gastroenterologe, 2013. **8**(6): p. 495-503.
33. Nakanishi, Y., et al., *Expression of cell cycle-related molecules in biliary premalignant lesions: biliary intraepithelial neoplasia and biliary intraductal papillary neoplasm*. Human Pathology, 2008. **39**(8): p. 1153-1161.

34. Marrs, K.A., *THE FUNCTIONS AND REGULATION OF GLUTATHIONE S-TRANSFERASES IN PLANTS*. Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology, 1996. **47**(1): p. 127-158.
35. Marahatta, S.B., et al., *Polymorphism of glutathione S-transferase Omega gene and risk of cancer*. Cancer Letters, 2006. **236**(2): p. 276-281.
36. Nishioka, K., et al., *Expression and differential intracellular localization of two major forms of human 8-oxoguanine DNA glycosylase encoded by alternatively spliced OGG1 mRNAs*. Molecular biology of the cell, 1999. **10**(5): p. 1637-1652.
37. Zeng, L., et al., *Combined effects of polymorphisms of DNA-repair protein genes and metabolic enzyme genes on the risk of cholangiocarcinoma*. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2013. **43**(12): p. 1190-1194.
38. Kim, Y.-I., *Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms, Folate, and Cancer Risk: a Paradigm of Gene-Nutrient Interactions in Carcinogenesis*. Nutrition Reviews, 2000. **58**(7): p. 205-209.
39. Yan, L., et al., *Association of the maternal MTHFR C677T polymorphism with susceptibility to neural tube defects in offsprings: evidence from 25 case-control studies*. PloS one, 2012. **7**(10): p. e41689-e41689.
40. Rizzo, A., et al., *Ampullary Carcinoma: An Overview of a Rare Entity and Discussion of Current and Future Therapeutic Challenges*. Current Oncology, 2021. **28**(5): p. 3393-3402.
41. Lee-Six, H., et al., *The landscape of somatic mutation in normal colorectal epithelial cells*. Nature, 2019. **574**(7779): p. 532-537.
42. Leslie, A., et al., *The colorectal adenoma–carcinoma sequence*. BJS (British Journal of Surgery), 2002. **89**(7): p. 845-860.
43. Dhall, D., et al., *Early neoplasms of the ampulla and intrapancreatic biliary tract*. Diagnostic Histopathology, 2015. **21**(8): p. 332-339.
44. Ohike, N., et al., *Intra-ampullary Papillary-Tubular Neoplasm (IAPN): Characterization of Tumoral Intraepithelial Neoplasia Occurring Within the Ampulla: A Clinicopathologic Analysis of 82 Cases*. The American Journal of Surgical Pathology, 2010. **34**(12).
45. Ohike, N. and V. Adsay, *Intraductal Papillary Cystic Neoplasm of the Gallbladder and the Ampulla of Vater*, in *Pathology of the Bile Duct*, Y. Nakanuma, Editor. 2017, Springer Singapore: Singapore. p. 201-212.
46. Organization, W.H., *WHO classification of tumours: digestive system tumours*. 2019: World Health Organization (WHO).
47. Dinarvand, P., et al., *Familial adenomatous polyposis syndrome: an update and review of extraintestinal manifestations*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2019. **143**(11): p. 1382-1398.
48. Bridgewater, J., et al., *Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma*. Journal of Hepatology, 2014. **60**(6): p. 1268-1289.
49. Vijgen, S., B. Terris, and L. Rubbia-Brandt, *Pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma*. Hepatobiliary Surgery and Nutrition, 2017. **6**(1): p. 22.
50. Banales, J.M., et al., *Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA)*. Nature reviews. Gastroenterology & hepatology, 2016. **13**(5): p. 261-280.

51. Aishima, S. and Y. Oda, *Pathogenesis and classification of intrahepatic cholangiocarcinoma: different characters of perihilar large duct type versus peripheral small duct type*. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences, 2015. **22**(2): p. 94-100.
52. Yamasaki, S., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification*. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, 2003. **10**(4): p. 288-291.
53. Cardinale, V., et al., *Mucin-producing cholangiocarcinoma might derive from biliary tree stem/progenitor cells located in peribiliary glands*. Hepatology, 2012. **55**(6): p. 2041-2042.
54. Komuta, M., et al., *Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes*. Hepatology, 2012. **55**(6): p. 1876-1888.
55. Maller, J.L. and E.G. Krebs, *Progesterone-stimulated meiotic cell division in Xenopus oocytes. Induction by regulatory subunit and inhibition by catalytic subunit of adenosine 3':5'-monophosphate-dependent protein kinase*. Journal of Biological Chemistry, 1977. **252**(5): p. 1712-1718.
56. Snyder, E.M., et al., *Role for A kinase-anchoring proteins (AKAPS) in glutamate receptor trafficking and long term synaptic depression*. The Journal of biological chemistry, 2005. **280**(17): p. 16962-16968.
57. Suzuki, M., et al., *E74-Like Factor 3 Is a Key Regulator of Epithelial Integrity and Immune Response Genes in Biliary Tract Cancer*. Cancer Research, 2021. **81**(2): p. 489-500.
58. Yachida, S., et al., *Genomic sequencing identifies ELF3 as a driver of ampullary carcinoma*. Cancer cell, 2016. **29**(2): p. 229-240.
59. Luk, I.Y., C.M. Reehorst, and J.M. Mariadason, *ELF3, ELF5, EHF and SPDEF transcription factors in tissue homeostasis and cancer*. Molecules, 2018. **23**(9): p. 2191.
60. Nakamura, H., et al., *Genomic spectra of biliary tract cancer*. Nature Genetics, 2015. **47**(9): p. 1003-1010.
61. Jones, S.A., *Directing Transition from Innate to Acquired Immunity: Defining a Role for IL-6*. The Journal of Immunology, 2005. **175**(6): p. 3463-3468.
62. Meng, F., et al., *Epigenetic regulation of microRNA-370 by interleukin-6 in malignant human cholangiocytes*. Oncogene, 2008. **27**(3): p. 378-386.
63. Wangyang, Z., et al., *NcRNAs and Cholangiocarcinoma*. Journal of Cancer, 2018. **9**(1): p. 100-107.
64. Meng, F., et al., *Involvement of Human Micro-RNA in Growth and Response to Chemotherapy in Human Cholangiocarcinoma Cell Lines*. Gastroenterology, 2006. **130**(7): p. 2113-2129.
65. Kimura, W., et al., *Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater*. Jpn J Cancer Res, 1994. **85**(2): p. 161-6.
66. Avisse, C., J.B. Flament, and J.F. Delattre, *Ampulla of Vater. Anatomic, embryologic, and surgical aspects*. Surg Clin North Am, 2000. **80**(1): p. 201-12.
67. Asano, E., et al., *Phenotypic characterization and clinical outcome in ampullary adenocarcinoma*. J Surg Oncol, 2016. **114**(1): p. 119-27.
68. Ang, D.C., et al., *The utility of immunohistochemistry in subtyping adenocarcinoma of the ampulla of vater*. Am J Surg Pathol, 2014. **38**(10): p. 1371-9.

69. Gingras, M.-C., et al., *Ampullary cancers harbor ELF3 tumor suppressor gene mutations and exhibit frequent WNT dysregulation*. Cell reports, 2016. **14**(4): p. 907-919.
70. Morini, S., et al., *Carcinoma of the ampulla of Vater: morphological and immunophenotypical classification predicts overall survival*. Pancreas, 2013. **42**(1): p. 60-66.
71. Amin, M., et al., *AJCC Cancer Staging Manual. 8th edn Springer*. New York, NY, 2017.
72. Glanemann, M., R.M. Eisele, and G. Gäbelein, *Gallengangs-und Gallenblasenkarzinom*. Allgemein-und Viszeralchirurgie up2date, 2017. **11**(05): p. 485-505.
73. Treitschke, F. and H. Beger, *Local resection of benign periampullary tumors*. Annals of oncology, 1999. **10**: p. S212-S214.
74. Desilets, D.J., et al., *Endoscopic management of tumors of the major duodenal papilla: refined techniques to improve outcome and avoid complications*. Gastrointestinal endoscopy, 2001. **54**(2): p. 202-208.
75. Sharp, K. and J. Brandes, *Local resection of tumors of the ampulla of Vater*. The American Surgeon, 1990. **56**(4): p. 214-217.
76. Tischoff, I., C. Wittekind, and A. Tannapfel, *Ampulla Vateri*, in *Pathologie: Leber, Gallenwege und Pankreas*, A. Tannapfel and G. Klöppel, Editors. 2020, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 609-628.
77. Koh, J., et al., *Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: prognostic value of preoperative gadoxetic acid-enhanced MRI*. European radiology, 2016. **26**(2): p. 407-416.
78. Kang, Y., et al., *Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: enhancement patterns on gadoxetic acid-enhanced MR images*. Radiology, 2012. **264**(3): p. 751-760.
79. Park, H.J., et al., *The role of diffusion-weighted MR imaging for differentiating benign from malignant bile duct strictures*. European radiology, 2014. **24**(4): p. 947-958.
80. Vosschenrich, J., D.T. Boll, and C.J. Zech, *Passive und aktive Magnetresonanztomographie*. Der Radiologe, 2019. **59**(4): p. 306-314.
81. Kim, J.Y., et al., *Clinical Role of 18F-FDG PET-CT in Suspected and Potentially Operable Cholangiocarcinoma: A Prospective Study Compared With Conventional Imaging*. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG, 2008. **103**(5): p. 1145-1151.
82. Moon, C.M., et al., *Usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differential diagnosis and staging of cholangiocarcinomas*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2008. **23**(5): p. 759-765.
83. Joo, I., J.M. Lee, and J.H. Yoon, *Imaging Diagnosis of Intrahepatic and Perihilar Cholangiocarcinoma: Recent Advances and Challenges*. Radiology, 2018. **288**(1): p. 7-13.
84. Ramchandani, M., et al., *Per oral cholangiopancreatography in pancreaticobiliary diseases-Expert consensus statements*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2015. **21**(15): p. 4722.
85. Gerges, C., et al., *Cholangioskopie*. Der Gastroenterologe, 2021. **16**(5): p. 391-400.

86. Takagi, K., et al., *Endoscopic diagnosis of pancreatic diseases; with special reference to radiography of the pancreas and the bile ducts*. Naika. Internal medicine, 1970. **26**(2): p. 237-246.
87. Navaneethan, U., et al., *Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis*. Gastrointestinal Endoscopy, 2015. **81**(1): p. 168-176.
88. Navaneethan, U., et al., *Single-operator cholangioscopy and targeted biopsies in the diagnosis of indeterminate biliary strictures: a systematic review*. Gastrointestinal Endoscopy, 2015. **82**(4): p. 608-614.e2.
89. Manekeller, S. and J.C. Kalff, *Therapeutisches Vorgehen bei Gallenblasen- und extrahepatischen Gallengangskarzinomen*. Der Chirurg, 2018. **89**(11): p. 880-886.
90. Fang, Y., et al., *Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice*. British Journal of Surgery, 2013. **100**(12): p. 1589-1596.
91. Cannon, M.E., et al., *EUS compared with CT, magnetic resonance imaging, and angiography and the influence of biliary stenting on staging accuracy of ampullary neoplasms*. Gastrointestinal endoscopy, 1999. **50**(1): p. 27-33.
92. Mukai, H., et al., *Evaluation of endoscopic ultrasonography in the pre-operative staging of carcinoma of the ampulla of Vater and common bile duct*. Gastrointestinal endoscopy, 1992. **38**(6): p. 676-683.
93. Rösch, T., et al., *Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography: comparison with conventional sonography, computed tomography, and angiography*. Gastroenterology, 1992. **102**(1): p. 188-199.
94. Chen, W.-X., et al., *Multiple imaging techniques in the diagnosis of ampullary carcinoma*. Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International: HBPD INT, 2008. **7**(6): p. 649-653.
95. Guo, Z.-J., et al., *CT virtual endoscopy of the ampulla of Vater: preliminary report*. Abdominal imaging, 2011. **36**(5): p. 514-519.
96. Ito, K., et al., *Diagnosis of ampullary cancer*. Digestive surgery, 2010. **27**(2): p. 115-118.
97. Chini, P. and P.V. Draganov, *Diagnosis and management of ampullary adenoma: The expanding role of endoscopy*. World Journal of Gastrointestinal Endoscopy, 2011. **3**(12): p. 241.
98. Manta, R., et al., *Linear endoscopic ultrasonography vs magnetic resonance imaging in ampullary tumors*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2010. **16**(44): p. 5592.
99. Ye, X., L. Wang, and Z. Jin, *Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound and intraductal ultrasonography for assessment of ampullary tumors: a meta-analysis*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2022: p. 1-11.
100. Vanbiervliet, G., et al., *Endoscopic management of ampullary tumors: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline*. Endoscopy, 2021. **53**(04): p. 429-448.
101. Elek, G., et al., *Histological evaluation of preoperative biopsies from ampulla Vateri*. Pathology Oncology Research, 2003. **9**(1): p. 32-41.

102. Menzel, J., et al., *Tumors of the papilla of Vater – inadequate diagnostic impact of endoscopic forceps biopsies taken prior to and following sphincterotomy*. Annals of Oncology, 1999. **10**(10): p. 1227-1231.
103. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): *Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome*, Langversion 4.01, 2023, AWMF-Registernummer: 032-053OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>; Zugriff am [18.07.2023].
104. Qiu, Y., et al., *The diagnostic value of five serum tumor markers for patients with cholangiocarcinoma*. Clinica Chimica Acta, 2018. **480**: p. 186-192.
105. Hahn, F., et al., *Survival prediction for patients with non-resectable intrahepatic cholangiocarcinoma undergoing chemotherapy: a retrospective analysis comparing the tumor marker CA 19-9 with cross-sectional imaging*. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2020. **146**(7): p. 1883-1890.
106. Ding, H., et al., *Combining endoscopic ultrasound and tumor markers improves the diagnostic yield on the etiology of common bile duct dilation secondary to perampullary pathologies*. Annals of Translational Medicine, 2019. **7**(14).
107. Smith, R.A., et al., *Prognosis of resected ampullary adenocarcinoma by preoperative serum CA19-9 levels and platelet-lymphocyte ratio*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2008. **12**(8): p. 1422-1428.
108. Kurihara, C., et al., *Clinical value of serum CA19-9 as a prognostic factor for the ampulla of Vater carcinoma*. Hepato-gastroenterology, 2013. **60**(127): p. 1588-1591.
109. Piantino, P., et al., *Increased levels of Ca 19-9, Ca 50 and Ca 125 in patients with benign diseases of the biliary tract and the pancreas*. The Journal of Nuclear Medicine and Allied Sciences, 1990. **34**(4 Suppl): p. 97-102.
110. NICHOLS, J.C., et al. *Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis*. in Mayo Clinic Proceedings. 1993. Elsevier.
111. Patel, A.H., et al., *The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis*. The American journal of gastroenterology, 2000. **95**(1): p. 204-207.
112. Tsukada, K., et al., *Diagnosis of biliary tract and ampullary carcinomas*. Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery, 2008. **15**(1): p. 31-40.
113. Zheng-Pywell, R. and S. Reddy, *Ampullary cancer*. Surgical Clinics, 2019. **99**(2): p. 357-367.
114. Brown, K.M., et al., *Pancreaticoduodenectomy is curative in the majority of patients with node-negative ampullary cancer*. Archives of surgery, 2005. **140**(6): p. 529-533.
115. Radtke, A. and A. Königsrainer, *Surgical Therapy of Cholangiocarcinoma*. Visceral Medicine, 2016. **32**(6): p. 422-426.
116. Seeger, N., L.F. Grochola, and S. Breitenstein, *Gallenblasenkarzinome und Tumore der extrahepatischen Gallenwege*. Therapeutische Umschau, 2021. **78**(10): p. 589-596.
117. Whipple, A.O., W.B. Parsons, and C.R. Mullins, *TREATMENT OF CARCINOMA OF THE AMPULLA OF VATER*. Ann Surg, 1935. **102**(4): p. 763-79.

118. Kausch, W., *Das Carcinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung*, in *Erste Operationen Berliner Chirurgen 1817–1931*, S. Heinz-Peter, R. Winau, and H. Rudolf, Editors. 2015, De Gruyter. p. 40-51.
119. Cameron, J.L., et al., *One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality*. Ann Surg, 1993. **217**(5): p. 430-5; discussion 435-8.
120. Trede, M., G. Schwall, and H.D. Saeger, *Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality*. Ann Surg, 1990. **211**(4): p. 447-58.
121. Zhou, Y., et al., *Survival after surgical resection of distal cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of prognostic factors*. Asian Journal of Surgery, 2017. **40**(2): p. 129-138.
122. Zhou, Y.-M., et al., *Prognostic factors and benefits of adjuvant therapy for ampullary cancer following pancreatoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis*. Asian Journal of Surgery, 2020. **43**(12): p. 1133-1141.
123. Beger, H.G., et al., *Treatment of Pancreatic Cancer: Challenge of the Facts*. World Journal of Surgery, 2003. **27**(10): p. 1075-1084.
124. Traverso, L.W., *The Longmire I, II, and III operations*. Am J Surg, 2003. **185**(5): p. 399-406.
125. Müller, M. and D. Meyer, *OP nach Traverso-Longmire: die pyloruserhaltende Whipple-OP*. Im OP, 2020. **10**(04): p. 141-146.
126. Bruns, C. and K.-W. Jauch, *Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms*. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2007. **132**(15): p. 798-802.
127. Chin, K.M., et al., *Re-appraising the role of lymph node status in predicting survival in resected distal cholangiocarcinoma – A meta-analysis and systematic review*. European Journal of Surgical Oncology, 2021. **47**(6): p. 1267-1277.
128. Ebata, T., et al., *Hepatopancreatoduodenectomy for cholangiocarcinoma: a single-center review of 85 consecutive patients*. Ann Surg, 2012. **256**(2): p. 297-305.
129. Schneider, L., et al., *Surgical ampullectomy: an underestimated operation in the era of endoscopy*. HPB, 2016. **18**(1): p. 65-71.
130. Jung, Y.K., et al., *Transduodenal ampullectomy for ampullary tumor*. Asian Journal of Surgery, 2021. **44**(5): p. 723-729.
131. Shroff, R.T., et al., *Gemcitabine, Cisplatin, and nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Biliary Tract Cancers: A Phase 2 Clinical Trial*. JAMA Oncology, 2019. **5**(6): p. 824-830.
132. Yoshimachi, S., et al., *Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater: a case report and literature review*. Clinical Journal of Gastroenterology, 2020. **13**(1): p. 37-45.
133. Aburjania, N., et al., *Ampulla of Vater Adenocarcinoma in a BRCA2 Germline Mutation Carrier*. Journal of Gastrointestinal Cancer, 2014. **45**(1): p. 87-90.
134. Palta, M., et al., *Carcinoma of the Ampulla of Vater: Patterns of Failure Following Resection and Benefit of Chemoradiotherapy*. Annals of Surgical Oncology, 2012. **19**(5): p. 1535-1540.
135. Vogel, A., et al., *The diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma*. Dtsch Arztebl Int, 2014. **111**(44): p. 748-54.

136. Horgan, A.M., et al., *Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Oncol, 2012. **30**(16): p. 1934-40.
137. Edeline, J., et al., *Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study*. J Clin Oncol, 2019. **37**(8): p. 658-667.
138. Stein, A., et al., *Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial) - a randomized, multidisciplinary, multinational phase III trial*. BMC Cancer, 2015. **15**: p. 564.
139. Primrose, J.N., et al., *Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study*. Lancet Oncol, 2019. **20**(5): p. 663-673.
140. Wang, M.-L., et al., *The effect of adjuvant chemotherapy in resectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis and systematic review*. Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International, 2019. **18**(2): p. 110-116.
141. Akhoundova Sanoyan, D., et al., *Adjuvant chemotherapy in biliary tract cancer: state of the art and future perspectives*. Current Opinion in Oncology, 2020. **32**(4).
142. Lamarca, A., et al., *Current standards and future perspectives in adjuvant treatment for biliary tract cancers*. Cancer Treatment Reviews, 2020. **84**: p. 101936.
143. Allen, M.J. and J.J. Knox, *A review of current adjuvant and neoadjuvant systemic treatments for cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma*. Hepatoma Research, 2021. **7**: p. 73.
144. Vo, N.-P., et al., *Efficacy and safety of adjuvant therapy after curative surgery for ampullary carcinoma: A systematic review and meta-analysis*. Surgery, 2021. **170**(4): p. 1205-1214.
145. Bonet, M., et al., *Adjuvant therapy for true ampullary cancer: a systematic review*. Clinical and Translational Oncology, 2020. **22**(8): p. 1407-1413.
146. Valle, J., et al., *Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer*. New England Journal of Medicine, 2010. **362**(14): p. 1273-1281.
147. Valle, J.W., et al., *Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials*. Annals of Oncology, 2014. **25**(2): p. 391-398.
148. Zimmermann, C., et al., *The pathohistological subtype strongly predicts survival in patients with ampullary carcinoma*. Sci Rep, 2019. **9**(1): p. 12676.
149. Luchini, C., et al., *Perineural Invasion is a Strong Prognostic Moderator in Ampulla of Vater Carcinoma: A Meta-analysis*. Pancreas, 2019. **48**(1): p. 70-76.
150. Carter, J.T., et al., *Tumors of the ampulla of vater: histopathologic classification and predictors of survival*. J Am Coll Surg, 2008. **207**(2): p. 210-8.
151. Roh, Y.H., et al., *The clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of ampulla of Vater carcinoma: the intestinal type is associated with a better prognosis*. Hepatogastroenterology, 2007. **54**(78): p. 1641-4.
152. Kawaida, H., et al., *Stratification of prognosis in patients with ampullary carcinoma after surgery by preoperative platelet-to-lymphocyte ratio and conventional tumor markers*. Anticancer Research, 2019. **39**(12): p. 6923-6929.

153. Demirci, N., et al., *Preoperative platelet-to-lymphocyte ratio is a predictor of prognosis in patients with ampullary carcinoma*. Bratislava Medical Journal, 2018. **119**(3).
154. Esposito, I., et al., *Most pancreatic cancer resections are R1 resections*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(6): p. 1651-60.
155. Hinrichsen, K.V., *Intestinaltrakt*, in *Humanembryologie: Lehrbuch und Atlas der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen*, K.V. Hinrichsen, et al., Editors. 1990, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 516-570.
156. Witt, H., *Physiologie und Embryologie des Pankreas*, in *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*, B. Rodeck and K.-P. Zimmer, Editors. 2008, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 451-457.
157. Bockman, D.E., *Anatomy of the pancreas*. The exocrine pancreas: biology, pathobiology and disease. Raven Press, New York, 1993: p. 1-8.
158. Welsch, T., et al., *Top-down approach to the superior mesenteric artery and the mesopancreas during pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer*. Journal of surgical oncology, 2016. **113**(6): p. 668-671.
159. Verbeke, C.S., et al., *Redefining the R1 resection in pancreatic cancer*. British Journal of Surgery, 2006. **93**(10): p. 1232-1237.
160. Esposito, I., et al., *Most pancreatic cancer resections are R1 resections*. Annals of surgical oncology, 2008. **15**(6): p. 1651-1660.
161. Heald, R. and B. Moran. *Embryology and anatomy of the rectum*. in *Seminars in surgical oncology*. 1998. Wiley Online Library.
162. Irving, M. and B. Catchpole, *ABC of colorectal diseases. Anatomy and physiology of the colon, rectum, and anus*. BMJ: British Medical Journal, 1992. **304**(6834): p. 1106.
163. Enker, W.E., et al., *Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum*. Journal of the American College of Surgeons, 1995. **181**(4): p. 335-346.
164. Heald, R.J., et al., *Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997*. Archives of surgery, 1998. **133**(8): p. 894-898.
165. McLoughlin, M., et al., *825 Local Excision Versus Total Mesorectal Excision Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. a Systematic Review and Meta-Analysis*. British Journal of Surgery, 2022. **109**(Supplement_6): p. znac268. 024.
166. Hohenberger, W., et al., *Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation—technical notes and outcome*. Colorectal disease, 2009. **11**(4): p. 354-364.
167. Wang, C., et al., *Safety, quality and effect of complete mesocolic excision vs non-complete mesocolic excision in patients with colon cancer: a systemic review and meta-analysis*. Colorectal Disease, 2017. **19**(11): p. 962-972.
168. Brown, G. and I.R. Daniels. *Preoperative Staging of Rectal Cancer: The MERCURY Research Project*. 2005. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
169. *Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study*. Radiology, 2007. **243**(1): p. 132-9.

170. Patel, U.B., et al., *Magnetic resonance imaging–detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience*. Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(28): p. 3753-3760.
171. Safi, S.-A., et al., *Mesopancreatic excision for pancreatic ductal adenocarcinoma improves local disease control and survival*. Pancreatology, 2021. **21**(4): p. 787-795.
172. Safi, S.A., „*The Mesopancreas and the Ductal Adenocarcinoma of the Head of the Pancreas*”*Implications for Prognosis and Therapy*.
173. Wagner, M., et al., *Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma*. Journal of British Surgery, 2004. **91**(5): p. 586-594.
174. Haeberle, L. and I. Esposito, *Pathology of pancreatic cancer*. Transl Gastroenterol Hepatol, 2019. **4**: p. 50.
175. Leonhardt, C.S., et al., *Prognostic relevance of the revised R status definition in pancreatic cancer: meta-analysis*. BJS open, 2022. **6**(2): p. zrac010.
176. Menon, K.V., et al., *Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEEPP)*. Hpb, 2009. **11**(1): p. 18-24.
177. Khaled, Y.S., et al., *10-year outcome of the leeds pathology protocol (LEEPP) following pancreatoduodenectomy for periampullary pancreatic cancer*. HPB, 2016. **18**: p. e30-e31.
178. Verbeke, C. and I. Gladhaug, *Resection margin involvement and tumour origin in pancreatic head cancer*. Journal of British Surgery, 2012. **99**(8): p. 1036-1049.
179. Schlitter, A.M. and I. Esposito, *Definition of microscopic tumor clearance (r0) in pancreatic cancer resections*. Cancers, 2010. **2**(4): p. 2001-2010.
180. Häberle, L. and I. Esposito, *Circumferential resection margin (CRM) in pancreatic cancer*. Surgery in Practice and Science, 2020. **1**: p. 100006.
181. Langer, K. and C. Toldt, *Lehrbuch der systematischen und topographischen Anatomie: Mit 3 lithographirten Tafeln u. 6. Holzschnitten*. 1893: W. Braumüller.
182. Rouvière, H., *Anatomie Humaine Tome 1 Tete, cou et tronc*. (1924).
183. Barthlen, W. and D. von Schweinitz, *Embryologie und Anatomie des Pankreas*, in *Kinderchirurgie: Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters*, D. von Schweinitz and B. Ure, Editors. 2019, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 589-590.
184. Gockel, I., et al., *Resection of the mesopancreas (RMP): a new surgical classification of a known anatomical space*. World Journal of Surgical Oncology, 2007. **5**(1): p. 44.
185. Adham, M. and J. Singhirunnusorn, *Surgical technique and results of total mesopancreas excision (TMpE) in pancreatic tumors*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2012. **38**(4): p. 340-345.
186. Yi, S.Q., et al., *The mesopancreas and pancreatic head plexus: morphological, developmental, and clinical perspectives*. Surgical and Radiologic Anatomy, 2020. **42**(12): p. 1501-1508.
187. Mike, M., *Laparoscopic Right Colectomy*, in *Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery: Operative Procedures Based on the Embryological Anatomy of the Fascial Composition*. 2017, Springer Singapore: Singapore. p. 71-83.

188. Reich, P., H.W. Schreiber, and W. Lierse, [*The mesoduodenum*]. Langenbecks Arch Chir, 1988. **373**(3): p. 182-8.
189. Wu, W., et al., *Total mesopancreas excision for pancreatic head cancer: analysis of 120 cases*. Chin J Cancer Res, 2016. **28**(4): p. 423-8.
190. Ramia, J.M., et al., *Systematic review of the mesopancreas: concept and clinical implications*. Clinical and Translational Oncology, 2018. **20**(11): p. 1385-1391.
191. Safi, S.-A., et al., *Neoadjuvant Treatment Lowers the Risk of Mesopancreatic Fat Infiltration and Local Recurrence in Patients with Pancreatic Cancer*. Cancers, 2021. **14**(1): p. 68.
192. exakter Test, F., *Wie prüfe ich Unterschiedshypothesen bei nominalskalierten Messwerten?* Statistik und quantitative Methoden für Gesundheitsfachberufe, 2015: p. 135.
193. Frost, I., *Statistische Testverfahren, Signifikanz und p-Werte*. 2017: Springer.
194. Gebauer, F., et al., *Resection margin clearance in pancreatic cancer after implementation of the Leeds Pathology Protocol (LEPP): clinically relevant or just academic?* World journal of surgery, 2015. **39**(2): p. 493-499.
195. Nappo, G., et al., *The Role of Pathological Method and Clearance Definition for the Evaluation of Margin Status after Pancreatoduodenectomy for Periampullary Cancer. Results of a Multicenter Prospective Randomized Trial*. Cancers, 2021. **13**(9): p. 2097.
196. Fong, Y., et al., *Outcome of treatment for distal bile duct cancer*. British journal of surgery, 1996. **83**(12): p. 1712-1715.
197. Zerbi, A., et al., *Clinical presentation, diagnosis and survival of resected distal bile duct cancer*. Digestive Surgery, 1998. **15**(5): p. 410-416.
198. Kayahara, M., et al., *Role of nodal involvement and the periductal soft-tissue margin in middle and distal bile duct cancer*. Annals of surgery, 1999. **229**(1): p. 76.
199. Bortolasi, L., et al., *Adenocarcinoma of the distal bile duct: a clinicopathologic outcome analysis after curative resection*. Digestive Surgery, 2000. **17**(1): p. 36-41.
200. Yoshida, T., et al., *Prognostic factors after pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy for distal bile duct cancer*. Archives of Surgery, 2002. **137**(1): p. 69-73.
201. Sakamoto, Y., et al., *Prognostic factors of surgical resection in middle and distal bile duct cancer: an analysis of 55 patients concerning the significance of ductal and radial margins*. Surgery, 2005. **137**(4): p. 396-402.
202. Cheng, Q., et al., *Distal bile duct carcinoma: prognostic factors after curative surgery. A series of 112 cases*. Annals of Surgical Oncology, 2007. **14**: p. 1212-1219.
203. Ebata, T., et al., *Pancreatic and duodenal invasion in distal bile duct cancer: paradox in the tumor classification of the American Joint Committee on Cancer*. World journal of surgery, 2007. **31**: p. 2008-2015.
204. Murakami, Y., et al., *Prognostic significance of lymph node metastasis and surgical margin status for distal cholangiocarcinoma*. Journal of surgical oncology, 2007. **95**(3): p. 207-212.
205. Allen, P.J., et al., *Extrahepatic cholangiocarcinoma: a comparison of patients with resected proximal and distal lesions*. HPB, 2008. **10**(5): p. 341-346.

206. van Roest, M.H., et al., *Results of pancreaticoduodenectomy in patients with periampullary adenocarcinoma: perineural growth more important prognostic factor than tumor localization*. Annals of surgery, 2008. **248**(1): p. 97-103.
207. Hong, S.-M., et al., *Depth of tumor invasion better predicts prognosis than the current American Joint Committee on Cancer T classification for distal bile duct carcinoma*. Surgery, 2009. **146**(2): p. 250-257.
208. jp, N.S.O.G.K.M.E.T.A.T.K.Y.A.T.S.Y.N.M.n.m.n.-u.a., et al., *Prognostic impact of lymph node metastasis in distal cholangiocarcinoma*. Journal of British Surgery, 2015. **102**(4): p. 399-406.
209. Chung, Y.J., et al., *Prognostic factors following surgical resection of distal bile duct cancer*. Journal of the Korean Surgical Society, 2013. **85**(5): p. 212-218.
210. Iso, Y., et al., *When hepatic-side ductal margin is positive in N+ cases, additional resection of the bile duct is not necessary to render the negative hepatic-side ductal margin during surgery for extrahepatic distal bile duct carcinoma*. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 2014. **20**: p. 471.
211. Kwon, H.J., et al., *Prognostic factors in patients with middle and distal bile duct cancers*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2014. **20**(21): p. 6658.
212. Heise, C., et al., *Systematic review with meta-analysis: endoscopic and surgical resection for ampullary lesions*. Journal of clinical medicine, 2020. **9**(11): p. 3622.
213. Gao, Y., et al., *Transduodenal ampullectomy provides a less invasive technique to cure early ampullary cancer*. BMC surgery, 2016. **16**(1): p. 1-8.
214. Lee, H., et al., *Transduodenal ampullectomy for the treatment of early-stage ampulla of vater cancer*. World journal of surgery, 2016. **40**: p. 967-973.
215. Stiles, Z.E., et al., *Ampullary adenocarcinoma: defining predictors of survival and the impact of adjuvant therapy following surgical resection for stage I disease*. Journal of Surgical Oncology, 2018. **117**(7): p. 1500-1508.
216. Yoon, Y.-S., et al., *Clinicopathologic analysis of early ampullary cancers with a focus on the feasibility of ampullectomy*. Annals of surgery, 2005. **242**(1): p. 92.
217. Amini, A., et al., *Is local resection adequate for T1 stage ampullary cancer? HPB*, 2015. **17**(1): p. 66-71.
218. Woo, S.M., et al., *Recurrence and Prognostic Factors of Ampullary Carcinoma after Radical Resection: Comparison with Distal Extrahepatic Cholangiocarcinoma*. Annals of Surgical Oncology, 2007. **14**(11): p. 3195-3201.
219. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 2.0, 2021, AWMF Registernummer: 032-010OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/>.
220. Persigehl, T., et al. *Structured reporting of solid and cystic pancreatic lesions in CT and MRI: consensus-based structured report templates of the German Society of Radiology (DRG)*. in *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2020. © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart· New York.
221. Safi, S.A., et al., *Pre-Operative MDCT Staging Predicts Mesopancreatic Fat Infiltration-A Novel Marker for Neoadjuvant Treatment? Cancers (Basel)*, 2021. **13**(17).

222. van Ophoven, A. and S. Roth, *Die Denonvilliers' sche Faszie*. Aktuelle Urologie, 1996. **27**(01): p. 50-51.
223. Lindsey, I., et al., *Anatomy of Denonvilliers' fascia and pelvic nerves, impotence, and implications for the colorectal surgeon*. BJS (British Journal of Surgery), 2000. **87**(10): p. 1288-1299.
224. Waldeyer, W., *Das Becken: Topografisch-anatomisch, mit besonderer Berücksichtigung der Chirurgie und Gynäkologie dargestellt*. 2013: BoD—Books on Demand.
225. Frierson Jr, H.F., *The gross anatomy and histology of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, Vaterian system, and minor papilla*. The American journal of surgical pathology, 1989. **13**(2): p. 146-162.
226. Strazzabosco, M. and L. Fabris, *Functional anatomy of normal bile ducts*. The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology, 2008. **291**(6): p. 653-660.
227. Mahour, G.H., K.G. Wakim, and D.O. Ferris, *The common bile duct in man: its diameter and circumference*. Annals of surgery, 1967. **165**(3): p. 415.
228. Charels, K. and G. Klöppel, *The bile duct system and its anatomical variations*. Endoscopy, 1989. **21**(S 1): p. 300-308.
229. HAND, B.H., *Anatomy and function of the extrahepatic biliary system*. Clinics in gastroenterology, 1973. **2**(1): p. 3-29.
230. Adkins, R.B., W.C. Chapman, and V.S. Reddy, *Embryology, anatomy, and surgical applications of the extrahepatic biliary system*. Surgical Clinics, 2000. **80**(1): p. 363-379.
231. Isaji, S., et al., *International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017*. Pancreatology, 2018. **18**(1): p. 2-11.
232. Park, W., A. Chawla, and E.M. O'Reilly, *Pancreatic Cancer: A Review*. Jama, 2021. **326**(9): p. 851-862.
233. Strassburg, J., et al., *Optimised surgery (so-called TME surgery) and high-resolution MRI in the planning of treatment of rectal carcinoma*. Langenbecks Arch Surg, 2007. **392**(2): p. 179-88.

8. Lizenzen

Für die Abbildung 3 A und B existiert eine Genehmigung des Journals zur Verwendung, solange eine korrekte Zitierung vorliegt (<https://www.mdpi.com/openaccess>).