

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Chirurgische Klinik und Poliklinik  
des Klinikums rechts der Isar  
(Leitung Prof. Dr. Helmut Friess)

**Einfluss postoperativer Komplikationen auf den Gewichtsverlust bei Patienten  
mit Pankreaskarzinom**

Andreas Stefan Prischenk

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny  
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Marc Martignoni  
2. Prof. Dr. Helmut Friess

Die Dissertation wurde am 30.01.2017 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.01.2018 angenommen.

Meiner Familie

## **Danksagung**

Dass ich diese Doktorarbeit zu einem Abschluss bringen konnte, verdanke ich einer Vielzahl von Personen. Mein besonderer Dank geht dabei an meinen Doktorvater, Prof. Marc Martignoni, der mir in jeder Phase des Forschungsprojekts beratend und unterstützend zur Seite stand und niemals Zweifel am Erfolg der Arbeit aufkommen ließ. Ich bedanke mich für die Zeit, die er für mich aufwendete, um Ergebnisse und Methoden zu diskutieren und konstruktive Kritik zu üben.

Auch meiner Betreuerin, Frau Dr. Tara Müller, bin ich zu großem Dank verpflichtet. Ihr unermüdliches Engagement und ihre ständige Erreichbarkeit halfen mir auch durch kritische Phasen der Arbeit. Durch ihre Anregungen und Vorschläge hat diese Dissertation enorm an Qualität gewonnen.

Desweiteren hat auch meine Familie großen Anteil am Gelingen dieser Doktorarbeit. Ihre Ermutigung und Motivation trieben mich an, ihr stetes Interesse an meinem Fortschritt diente als Triebfeder für das Vorankommen.

Weiter danke ich meiner Ehefrau, Catherina Manniegel, für ihre liebevolle Unterstützung, für ihre aufbauenden Worte und ihren scharfen, wissenschaftlichen Verstand. Jede dieser Zutaten hatte Anteil am Gelingen des Vorhabens. Auch die Vorfreude auf meinen Sohn David ließ mich in der letzten Phase neue Kräfte schöpfen.

Zu guter Letzt danke ich auch meinen Freunden, die stets ein offenes Ohr für mich hatten und es verstanden, im richtigen Moment den nötigen Abstand zum wissenschaftlichen Arbeiten herzustellen.

## Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluor-Uracil
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
CACS	Cancer Anorexia Cachexia Syndrome
CRP	C-Reaktives Protein
CTx	Chemotherapie
DAC	Duktales Adenokarzinom
GH	Growth Hormone
IGF-1	Insulin-Like Growth Factor
IL-1beta	Interleukin 1beta
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
PONV	Post-operative nausea and vomiting
pp-Whipple	Pylorus-Preserving Whipple
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha
UICC	Union internationale contre le cancer

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	7
1.1	Das Pankreaskarzinom	7
1.1.1	Ätiologie, Verlauf und Prognose	7
1.1.2	Chirurgische Therapie	7
1.1.3	Komplikationen in der Pankreaschirurgie	10
1.2	Gewichtsverlust und Kachexie	11
1.2.1	Entstehung von Kachexie	12
1.2.2	Therapie der Kachexie	13
1.2.3	Folgen der Kachexie und die Bedeutung des Gewichts	14
2.	Fragestellung	15
3.	Methoden	16
3.1	Patienten	16
3.2	Datengewinnung	17
3.3	Operation	19
3.4	Weiterbehandlung	19
3.5	Statistische Auswertung	19
3.6	Klassifikationen	20
3.6.1	Staging und Grading der Tumorpräparate	20
3.6.2	Chirurgische Komplikationen nach Clavien-Dindo	22
3.6.3	Kachexie Klassifikation	23
3.6.4	ASA-Klassifikation	23
4.	Ergebnisse	24
4.1	Patientendaten Gruppe 1	24

4.1.1	Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht, ASA-Score	24
4.1.2	Kachexie, Ikterus, Risikofaktoren	26
4.1.3	Histologie, Laborwerte	28
4.1.4	OP-Arten	30
4.1.5	Komplikationen	30
4.1.6	Gewichtsentwicklung	31
4.2	Patientendaten Gruppe 2	34
4.2.1	Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht, ASA-Score	34
4.2.2	Kachexie, Ikterus, Risikofaktoren	35
4.2.3	Histologie, Laborwerte	36
4.2.4	OP-Arten	38
4.2.5	Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit von präoperativem Gewichtsverlust	39
5.	Diskussion	40
5.1	Studiendesign und Datenerhebung	40
5.2	Postoperative Komplikationen und Gewichtsverlauf	42
5.3	Prä-operativer Gewichtsverlust und postoperative Komplikationen	44
6.	Zusammenfassung	45
7.	Literaturverzeichnis	47

## **1. Einleitung**

### **1.1 Das Pankreaskarzinom**

#### **1.1.1 Ätiologie, Verlauf und Prognose**

Das Pankreaskarzinom zählt zu den fünf häufigsten Auslösern für krebsbedingte Todesfälle in der westlichen Welt (Siegel, Naishadham et al. 2013). Eindrücklich zeigt sich die Gefährlichkeit der Erkrankung am 5-Jahres Überleben. Es liegt für den häufigsten Subtyp, das duktale Adenokarzinom (DAC), bei nur 5%. Die death-to-incidence-ratio beläuft sich auf 0,99, das bedeutet, 99% der Betroffenen sterben letztendlich an den Folgen des Tumorleidens (Skorokhod, Bachmann et al. 2012). Die Erkrankung zeigt meist einen aggressiven, rasch progredienten Verlauf und wird häufig erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium erkannt, wenn bereits lokale Infiltration benachbarter Strukturen oder Fernmetastasierungen vorliegen (Ronga, Gallucci et al. 2014). In einem solchen Fall sind bei Befunderhebung häufig nur noch palliative Behandlungsschemata indiziert. Diese beinhalten Chemotherapie (CTx) und/oder Radiotherapie und unterstützende Maßnahmen, wie beispielsweise Ernährung, körperliche Aktivität und Psychotherapie. Bei lokal fortgeschrittenem Befund liegt die durchschnittliche Überlebensdauer nach Diagnosestellung bei sechs bis neun Monaten (House and Choti 2004). Bei bereits metastasiertem Krankheitsstatus sind es nur drei bis sechs Monate (Kneuertz, Cunningham et al. 2011).

#### **1.1.2 Chirurgische Therapie**

Die Chance auf eine kurative Behandlung besteht nur für Patienten, bei denen der Tumor noch keine Metastasen gebildet hat und die Ausdehnung sich lokal beschränkt darstellt (Manabe, Ohshio et al. 1989, Nagakawa, Kobayashi et al. 1993, Wagner, Redaelli et al. 2004, Siriwardana and Siriwardana 2006, Michalski, Kleeff et al. 2007, Reiser-Erkan, Gaa et al. 2008, Stitzenberg, Watson et al. 2008). Die Therapie der Wahl besteht dann in der chirurgischen Resektion des Tumors, in der Regel gefolgt von einer adjuvanten CTx. Hierbei ist zu beachten, dass sich aber lediglich 15% der Patienten bei Erstdiagnose für diese chirurgische Therapie eignen (Stathis and Moore 2010) und eine komplette Resektion - also eine R0 Resektion mit histologisch tumorfreiem Resektionsrand - des Karzinoms bei diesen Patienten nur in

70% der Fälle möglich ist (Bachmann, Ketterer et al. 2009). Allerdings liegt das 5-Jahres-Überleben selbst nach einer erfolgreichen chirurgischen Intervention nur bei etwa 25% (Hackert, Buchler et al. 2009) und die mediane Überlebensdauer bei 14-20 Monaten. In etwa 80% der Fälle entwickelt sich innerhalb von zwei Jahren ein Rezidiv (Bachmann, Heiligensetzer et al. 2008). Trotz intensiver Forschung konnte in den letzten Jahrzehnten keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden (Stan, Singh et al. 2010). Die untenstehende Grafik gibt einen Überblick über die Therapieoptionen, die je nach Tumorausbreitung und Operabilität zur Verfügung stehen, sowie über die Lebenserwartung, die mit der jeweiligen Option einhergeht.

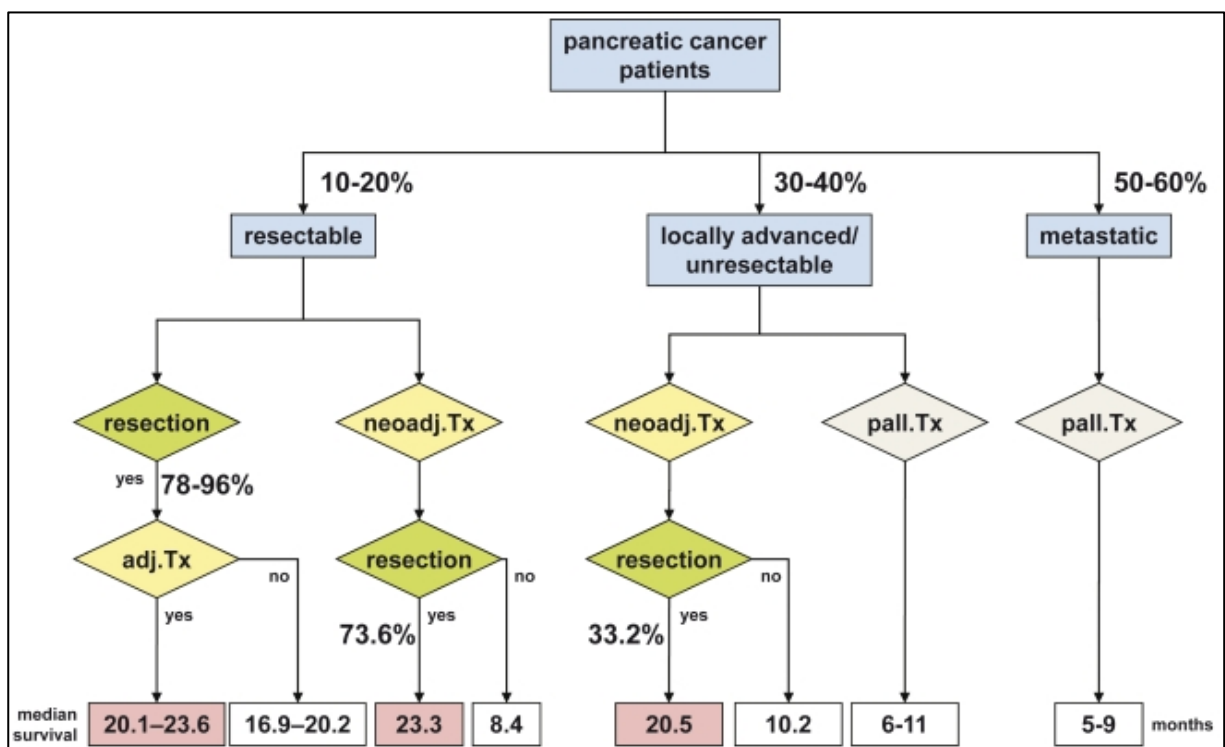


Abbildung 1: Resektabilität und Survival verschiedener Gruppen von Pankreaskarzinom-Patienten [aus (Gillen, Schuster et al. 2010)] Es ist ersichtlich, dass der überwiegende Teil der Patienten sich bei Diagnose bereits im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Krankheitsstadium befindet. 10-20% der Tumoren sind primär resektabel, hier kann direkt (gefolgt von einer adjuvanten CTx) oder im Anschluss an eine neoadjuvante CTx die Tumorentfernung stattfinden. Letzteres kann besonders dann sinnvoll sein, wenn der Tumor primär nicht resektabel ist. Die günstigste Aussicht liefert immer die Kombination aus Operation und CTx.

Die Operationstechnik der Wahl ist beim Pankreaskopfkarzinom die klassische Kausch-Whipple-Operation oder die pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie. Im Rahmen der Kausch-Whipple-Operation erfolgt die Entfernung des Pankreaskopfes samt anliegendem Duodenum, eine distale Gastrektomie, die



Entfernung des körperfernen Anteils des Magens, sowie die Cholezystektomie (die Entfernung der Gallenblase). Zusätzlich werden der Ductus choledochus (Hauptgallengang), ein Teil des Dünndarms und die regionären Lymphknoten entnommen. Beim pyloruserhaltenden Whipple (pp-Whipple) entfällt die distale Gastrektomie. Studien konnten zeigen, dass diese weniger radikale Form bezüglich Morbidität, Mortalität und Langzeitüberleben der klassischen Whipple Operation gegenüber gleichwertig ist (Loos, Friess et al. 2009). Beide besitzen den Empfehlungsgrad A und sind daher als Primärtherapie empfohlen (Tran, Smeenk et al. 2004, Diener, Knaebel et al. 2007). Die post-operative 30-Tage-Mortalität bei der Kausch-Whipple Operation liegt bei 3-5 % (Beger, Thorab et al. 2004), in spezialisierten Zentren sogar noch niedriger. Bezüglich der Rekonstruktion des Verdauungstraktes, welche aufgrund der durch die Entfernung des Zwölffingerdarms entstehenden Diskontinuität des Gastrointestinaltraktes nötig wird, hat sich die antekolische Rekonstruktion der Duodenojejunostomie als Standard durchgesetzt (Hartel, Wente et al. 2005). Zur Wiederherstellung der Verbindung zwischen (Rest-)Pankreas und Verdauungstrakt eignen sich die Pankreatikojejunostomie und die Pankreatikogastrostomie. Das Outcome der beiden Varianten unterscheidet sich nicht signifikant (Yeo, Cameron et al. 1995, Bassi, Falconi et al. 2005, Duffas, Suc et al. 2005, Wente, Shrikhande et al. 2007). Für den Fall, dass der Tumor nicht im Pankreaskopf, sondern im Pankreasschwanz oder Pankreascorpus sitzt, was in etwa 20% der Fälle vorkommt, empfiehlt sich die offene Pankreaslinksresektion. Bei Befall des Pankreasschwanzes wird der Pankreas links der Pfortader abgesetzt und verschlossen.

Eher selten kommt es zu multifokalem (an mehreren Orten auftretendem) Befall der Bauchspeicheldrüse. Für diesen Fall, sowie bei sehr ausgedehnten Tumoren, kann eine Totalresektion indiziert sein. Bezüglich Morbidität, Mortalität und Prognose hat diese Operationsvariante bei lokal begrenztem Befall keinen Vorteil gegenüber der (pp)Whipple Operation (Muller, Friess et al. 2007). Im Gegenteil, denn die Operation hat eine exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz zur Folge. Letztere zieht einen pankreopriven Diabetes mellitus nach sich. Dies kann für den Patienten eine enorme Einschränkung der Lebensqualität bedeuten, weshalb der Einsatz dieser Methode gut abgewägt werden muss.

An die Behandlung sollte sich innerhalb von sechs Wochen nach der Operation eine adjuvante CTx anschließen. Besonders gut belegt ist hierbei der Effekt durch

Therapieregimes mit 5-Fluoruracil (5-FU) und Gemcitabine (Neoptolemos, Stocken et al. 2004), wobei im Fall eines R1 Status Gemcitabine bevorzugt werden sollte (Loos, Friess et al. 2009).

### **1.1.3 Komplikationen in der Pankreaschirurgie**

Die oben genannten chirurgischen Eingriffe zeichnen sich allesamt durch ein radikales Vorgehen aus, im Zuge dessen große Teile des Organs und der umliegenden Strukturen entfernt werden müssen. Die Regeneration von einem solchen Verfahren stellt eine große Herausforderung für den menschlichen Organismus dar und der Heilungsverlauf gestaltet sich oft langwierig und nicht immer unproblematisch. Gerade eine offene Operation geht mit ausgedehnten Gewebstraumata, nachfolgender Immobilisation und der Gefahr von Komplikationen einher. Bei Pankreasresektionen liegt die post-operative Morbidität bei 30-50 % (Kleespies, Eichhorn et al. 2007). Man unterscheidet dabei allgemeine und chirurgische postoperative Komplikationen.

Allgemeine Komplikationen können in der Regel bei jedem Eingriff unter Vollnarkose entstehen. Dazu gehören zum Beispiel postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV), sowie bestimmte Infektionen wie Harnwegsinfekte und Pneumonien. Ebenso können bei längerer Immobilisation Thrombosen und darauffolgende Lungenembolien auftreten. Desweiteren stellt eine Vollnarkose immer auch ein Risiko für das Herz-Kreislauf-System dar. Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren entwickeln sogar in drei bis fünf Prozent einen akuten Myokardinfarkt (Siewert, Chirurgie 8. Auflage 2006). Weiter besteht die Möglichkeit, dass sich eine Obstipationsneigung durch die Verwendung von Opiaten während der Operation entwickelt, die im Extremfall in einen paralytischen Ileus übergeht.

Chirurgische Komplikationen richten sich nach dem vorgenommenen Eingriff und sind Folge der Gewebsverletzung oder einer gestörten Regeneration. Schmerzen, Nachblutungen und die Verletzung von Nachbarstrukturen, wie Nerven oder Gefäßen können bei praktisch jedem chirurgischen Eingriff vorkommen. Besonders häufig kommt es nach Pankreatektomie zur verzögerten Magenentleerung. Die Inzidenz liegt bei 20% (Sauvanet 2008). Eine spezifische Gefahr bei der Therapie des Pankreaskarzinoms liegt zudem im Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz, was in elf bis zwölf Prozent der Fälle auftritt. Auch eine Pankreasfistel ist möglich, sie kommt

bei der Kausch-Whipple-Operation in fünf bis zwölf Prozent und bei der Pankreaslinksresektion in zehn bis zwanzig Prozent der Fälle vor (Yeo, Cameron et al. 1995, Knaebel, Diener et al. 2005, Welsch, Buchler et al. 2008). Betroffen ist dabei meist die Pankreasanastomose (Batignani, Fratini et al. 2005), die „Achillesverse des Pankreatikoduodenektomie“ (Gulbinas, Barauskas et al. 2004). Verantwortlich für die Anfälligkeit der Verbindung ist das Pankreassekret selbst, welches Proteasen enthält und schädigend auf das umliegende Gewebe einwirkt. Ein Galleleck in Folge des Eingriffs tritt in zwei bis sechs Prozent auf (Welsch, Buchler et al. 2008). Auch die Bildung eines Abszesses ist möglich. Weiter kommt es in einigen Fällen zur Ansammlung von Aszites, also freier Flüssigkeit im Abdomen. Die Ursache hierfür liegt im Übertritt von Flüssigkeit aus Blutgefäßen in den Bauchraum, welcher unter anderem durch eine lokale Entzündungsreaktion und der daraus folgenden erhöhten Permeabilität der Blutgefäße begünstigt wird. Ebenso können aber auch erhöhter Blutdruck, Mangel von Bluteiweiß, Blutungen oder tumorbedingte Faktoren das Auftreten von Aszites begünstigen. Weitere Komplikationen können Fettgewebsnekrosen, Lymphfisteln oder Wundheilungsstörungen sein. Folglich kann allgemein davon ausgegangen werden, dass die Radikalität der Operationen, der langwierige Heilungsverlauf und die möglichen Komplikationen mit Einfluss auf die Prognose des Pankreaskarzinoms nehmen.

## **1.2 Gewichtsverlust und Kachexie**

Ein weiterer Grund für die fatale Prognose des Pankeaskarzinoms ist, dass Beschwerden im Rahmen der Erkrankung meist erst relativ spät auftreten und eine kurative Behandlungsoption dann nicht mehr verfügbar ist. Häufige Erstsymptome sind Oberbauch- oder Rückenschmerzen (80%), Gelbsucht (47%), neu aufgetretener Diabetes mellitus, paraneoplastische Syndrome und Gewichtsverlust (60%) (Fazal and Saif 2007). Der letzte Aspekt, der Gewichtsverlust, ist von besonderer Bedeutung für diese Arbeit. Ronga, Galluci et al. 2014 gehen davon aus, dass ca. 80 % der Patienten mit DAC im Laufe ihrer Erkrankung ein Cancer Anorexia Cachexia Syndrome entwickeln.

Anorexie bedeutet dabei lediglich das Fehlen von Appetit. Hinweise auf metabolische Ursachen des Phänomens gibt es bei Gastrointestinalen Krebserkrankungen nicht (Ockenga and Valentini 2005). Gründe können hier unter anderem ein verändertes

Geschmackserleben, zum Beispiel durch die Medikation, und psychische Komorbiditäten, sowie Schmerzen sein.

Kachexie jedoch gilt als Folge komplexer Einflüsse des Tumorgewebes auf den Organismus und die Reaktion des Körpers auf die tumoreigenen Substanzen (MacDonald, Eason et al. 2003). Vor allem entzündliche Vorgänge mit Zytokinfreisetzung, proteolytische und lipolytische Prozesse, sowie hormonelle Veränderungen scheinen eine wichtige Rolle zu spielen (Elamin 2011). Kachexie und Anorexie sind als unabhängige Faktoren zu verstehen, die sich gegenseitig bedingen und verstärken. Klinisch sind sie bei Krebserkrankungen praktisch nicht zu unterscheiden. Auch muss an dieser Stelle ganz deutlich gemacht werden, dass es bis zum jetzigen Zeitpunkt keine einheitlich anerkannte Definition der Kachexie gibt. Es ist außerordentlich schwierig, festzustellen, ab wann sich Gewichtsverlust oder Verlust an Körpermasse auf die Prognose auswirken und was genau letztlich Einfluss auf das Krankheitsgeschehen nimmt. Wenn also in diesem Abschnitt von Kachexie gesprochen wird, so wird meist das CACS (das Zusammenspiel von Anorexie und Kachexie) gemeint sein. Auch ist davon auszugehen, dass die Faktoren, die Kachexie auslösen, auch schon bei Befunden auftreten, die die Diagnosekriterien (noch) nicht zur Gänze erfüllen. In dieser Arbeit wurde aufgrund der Definitionsschwierigkeiten nicht mit dem Begriff der Kachexie, sondern allgemein mit Gewichtsverlust gearbeitet. Um die Mechanismen verständlich zu machen, die zu Gewichtsverlust führen, soll aber im Folgenden ein Überblick über die Ergebnisse der Kachexieforschung gegeben werden.

### **1.2.1 Entstehung von Kachexie**

Die genaue Wirkung inflammatorischer Prozesse im Rahmen von malignen Tumorerkrankungen auf den Organismus und die daraus entstehende Kachexie ist bisher nicht in Gänze erfasst. Aktuelle Studien deuten darauf hin, dass Entzündungsprozesse in der Leber maßgeblichen Einfluss auf die Entstehung von Kachexie nehmen. Von besonderer Bedeutung sind hier unter anderem das CRP, IL-6, IL-1beta, IL-8 und TNF-alpha als proinflammatorische Faktoren. Diese können sowohl von mononuklearen Zellen, als auch von Krebszellen des Pankreas gebildet werden (Martignoni, Kunze et al. 2005, Martignoni, Dimitriu et al. 2009). Ebenso gibt es Anzeichen dafür, dass bei Entzündungsreaktionen ausgeschüttete Zytokine den

Neuropeptid Y Stoffwechselweg inhibieren können. Dieses Polypeptid spielt als Neurotransmitter eine wichtige Rolle in der Hungerregulation und im Fetthaushalt. Auch wird angenommen, dass Zytokine den negativen Feedback-Mechanismus von Leptin auf den Hypothalamus imitieren, was den Ruheenergieverbrauch erhöht, den Appetit senkt und damit die Entstehung von Kachexie begünstigt (Davidson, Ash, et al. 2004). Eine weitere wichtige Rolle in der Entstehung von Kachexie spielen die Veränderungen im Lipid- und Proteinstoffwechsel des Organismus. So ließ sich in Studien nachweisen, dass es im Rahmen der Pankreaskarzinomkrankung zu vermehrter Fettfreisetzung kommt. Zu erklären ist dies durch die Freisetzung eines spezifischen „lipid mobilizing factor“ durch die Tumorzellen. Verstärkt wird der Effekt auf das Fettgewebe durch eine verminderte Produktion von Fettgewebszellen und die verringerte Aktivität der Lipoproteinlipase (Russell, Hirai et al. 2002). Analog kommt es zu vermehrtem Proteinabbau und verminderter Proteinbiosynthese. Weitere Veränderungen gibt es im Bereich anderer anaboler Stoffwechselwege. So stehen unter anderem die Stoffwechselwege von IGF-1, GH und Insulin im Fokus der Forschung (Mueller, Burmeister et al. 2014).

### **1.2.2 Therapie der Kachexie**

Auch wenn die genauen Mechanismen der Kachexieentstehung noch nicht genau erforscht sind, ist bereits jetzt klar, dass eine frühzeitige und effiziente Therapie der Kachexie angestrebt werden muss. Dabei müssen die Ziele der Therapie eine Erhöhung der fettfreien Körpermasse, der Lean Body Mass, und eine Reduzierung des Ruheenergieverbrauchs, der Fatigue und der Anorexie sein (Ronga, Gallucci et al. 2014). Ebenso sollte die Steigerung von körperlicher Leistungsfähigkeit und Lebensqualität und die Hemmung proinflammatorischer Faktoren angestrebt werden (Glass 2010). Hierbei sollte man darauf bedacht sein, Kachexie frühzeitig zu erkennen und mit Ernährungstherapie und Prävention von therapiebedingten Komorbiditäten wie Dysphagie, Schmerzen, Depression und Übelkeit zu reagieren (Mantovani, Maccio et al. 2010, Tazi and Errihani 2010). Allerdings herrscht Uneinigkeit über die Frage, ob eine alleinige Ernährungstherapie und die Therapie von Komorbiditäten ausreichend sind, um die Kachexie effektiv zu bekämpfen. Einige Experten gehen durchaus davon aus, dass dieser Weg zum Erfolg führen kann. So berichten Davidson, Ash et al. 2004 von einer multizentrischen Studie, die 107

Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resektablem Pankreaskarzinom einschloss, die sich einer achtwöchigen Ernährungstherapie unterzogen. Die Patienten, deren Gewicht sich stabilisieren ließ, überlebten im Durchschnitt länger ( $P=0,019$ ), hatten höhere Werte bezüglich der Lebensqualität ( $P=0,037$ ) und nahmen mehr Energie auf ( $P<0,001$ ). Dabei schienen das weibliche Geschlecht und das Fehlen von Übelkeit und Erbrechen positiv prädiktive Faktoren zu sein (Davidson, Ash et al. 2004).

Andererseits liegt es nahe, dass die vielfältigen Gründe der Entstehung von Kachexie auch eine multimodale Therapie in Form eines Multi-Drug-Treatment erfordern. So befinden andere Autoren eine reine Erhöhung der Energiezufuhr als definitiv nicht ausreichend (Martignoni, Kunze et al. 2005). Entsprechend gibt es auch Studien, in denen weder durch enterale, noch durch parenterale Ernährung ein positiver Effekt im Bereich der Symptomkontrolle oder des Gesamtüberlebens beim Pankreaskarzinom nachgewiesen werden konnte (Inui 2002, el-Kamar, Grossbard et al. 2003). In Zukunft werden Therapien, die an der Wurzeln der Kachexieentstehung ansetzen mit Sicherheit weiter an Bedeutung gewinnen. Pharmakologisch gibt es bereits einige vielversprechende experimentelle Ansätze, die unter anderem auf das Entzündungsgeschehen (Mantovani, Maccio et al. 2010) und die Hungerregulation (Marks, Ling et al. 2001, Mantovani, Maccio et al. 2010) abzielen.

### **1.2.3 Folgen der Kachexie und die Bedeutung des Gewichts**

Die Folgen der Kachexie für den Patienten sind dramatisch. Man geht davon aus, dass Kachexie letztendlich die Ursache für 30% (von Haehling, Morley et al. 2010) bis 80% (Bachmann, Heiligensetzer et al. 2008) der Todesfälle bei fortgeschrittenem Krebsleiden ist. Ausserdem lässt sich feststellen, dass das Ausmaß des Gewichtsverlusts bei Krebspatienten direkt mit der Überlebensdauer korreliert (Johns, Stephens et al. 2013). Gewichtsverlust darf also als prognostischer Faktor betrachtet werden. Zudem kommt es bei Vorhandensein von Kachexie zu schnellerer Krankheitsprogression und vermehrt zu metastasierenden Verläufen (Uomo, Gallucci et al. 2006, Bachmann, Heiligensetzer et al. 2008, Bachmann, Ketterer et al. 2009, Bachmann, Buchler et al. 2013). Es ist jedoch fraglich, ob das Vorhandensein von Kachexie aggressivere Verläufe fördert oder vermehrt bei ohnehin aggressiveren, beziehungsweise bei bereits fortgeschrittenen Tumorentitäten auftritt (Bachmann, Heiligensetzer et al. 2008). Weiter lässt sich feststellen, dass kachektische Patienten

schlechter auf eine CTx ansprechen, weniger Zyklen durchlaufen und an mehr Nebenwirkungen leiden als nicht-kachektische Patienten (Andreyev, Norman et al. 1998, Ross, Ashley et al. 2004, Suzuki, Asakawa et al. 2013). Auch hier bleibt jedoch unklar, ob die Kachexie die Effekte (mit)versursacht hat oder lediglich als weiteres Symptom einer schwer therapierbaren Erkrankung zu werten ist.

Außer Frage stehen allerdings die psychischen Auswirkungen der Kachexie. Die Lebensqualität von Betroffenen und deren Familien ist reduziert (Vaughan, Martin et al. 2013), zwischenmenschliche Beziehungen werden belastet (Hopkinson 2014) und Angst, sowie Gefühle der Hoffnungslosigkeit können ausgelöst werden (Radbruch, 2010). Appetitlosigkeit wird von Patienten und ihren Familien sogar als belastendste Nebenwirkung in Rahmen einer Krebstherapie benannt (Del Fabbro, 2012).

Weitere Erkenntnisse über die Bedeutung von Gewichtsverlust auf den Krankheitsverlauf beim Pankreaskarzinom ergab eine Studie von 2013. Hier wurden die Daten von 242 Patienten mit einem DAC retrospektiv ausgewertet und bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Kachexie und postoperativem Verlauf beobachtet. Es zeigte sich kein Einfluss der Kachexie auf die 30-Tage-Mortalität oder postoperative Komplikationen. Das Langzeitüberleben jedoch unterschied sich auch hier dramatisch: Durchschnittlich überlebten Patienten ohne vorbestehende Kachexie 893 Tage und 483 Tage mit vorbestehender Kachexie. Interessant ist auch, dass für beide Gruppen in den ersten sechs Monaten nach der Operation ein Gewichtsverlust zu verzeichnen war. Die nicht-kachektischen Patienten erreichten ihr Ausgangsgewicht jedoch nach durchschnittlich 18 Monaten, während die kachektischen Patienten es auch nach zwei Jahren noch nicht wieder erreicht hatten (Bachmann, Buchler et al. 2013).

Der Einfluss der Kachexie auf die Prognose ist wohl nicht auf Gastrointestinale Tumore beschränkt. Ähnliche Ergebnisse liegen zum Beispiel auch im Bereich der Gynäkologie vor. Eine Studie lieferte Hinweise darauf, dass präoperativ bestehende Sarkopenie (Verlust an Skelettmuskelmasse) beim Endometriumkarzinom postoperativ zu kürzerem rezidivfreiem Überleben, nicht aber zu vermehrten operativen Komplikationen führt (Kuroki, Mangano et al. 2015).

## **2. Fragestellung**

Es lässt sich also festhalten, dass präoperativ bestehender Gewichtsverlust bei Patienten mit Pankreaskarzinom einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat und eine Gewichtsstabilisierung, zumindest beim nicht-resektablen DAC, die Prognose verbessert. Ebenso steht fest, dass das Ausmaß des Gewichtsverlustes mit dem Gesamtüberleben korreliert. Auch wird vermutet, dass eine frühe Behebung der Kachexie auslösenden Ursachen den Verlauf der Kachexie stoppen oder umkehren kann (Fearon, Voss et al. 2006). Ferner lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt kein klarer Zusammenhang zwischen Tumorkachexie und postoperativer 30-Tages Mortalität und Morbidität beim Pankreaskarzinom erkennen. Sehr wohl aber gibt es Unterschiede im Gewichtsverlauf. Patienten mit vorbestehender Kachexie erholen sich deutlich schlechter und nehmen langsamer an Gewicht zu (Bachmann, Buchler et al. 2013). Unklar bleibt bei momentaner Studienlage jedoch, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten postoperativer Komplikationen und dem langfristigen Gewichtsverlauf gibt. Dieser Frage geht die vorliegende Arbeit nach, wobei der Gewichtsverlauf sechs und zwölf Monate nach Pankreasresektion bei DAC betrachtet wird. Zudem wird erneut geprüft, ob vorbestehender Gewichtsverlust zu vermehrten postoperativen Komplikationen führt und ob es dabei Unterschiede im Schweregrad und im zeitlichen Auftreten der Komplikationen gibt.

## **3. Methoden**

### **3.1 Patienten**

Untersucht wurden die Daten von 85 Patienten, die im Zeitraum von August 2008 bis Juli 2013 an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik (Leitung Univ.-Prof. Dr. med. Helmut Friess) des Universitätsklinikums der Technischen Universität München (Klinikum Rechts der Isar) aufgrund der Diagnose Pankreaskarzinom operiert wurden. Einschlusskriterien waren folgende durch intraoperativen Schnellschnitt gesicherte Diagnosen:

- DAC
- Muzinöses Karzinom
- Anaplastisches Karzinom
- andere maligne Pankreastumoren



Bezüglich Alter, Vorerkrankungen, Komorbiditäten oder anderer Faktoren wurden keine Ausschlusskriterien definiert. Für die verschiedenen Fragestellungen wurden jeweils unterschiedliche Patientenkollektive betrachtet. Gruppe 1 wurde zur Klärung der Frage herangezogen, ob postoperative Komplikationen Einfluss auf den langfristigen Gewichtsverlauf haben. Dieses Kollektiv umfasst 44 Patienten. Voraussetzung für den Einschluss in die Datenanalyse waren das Vorliegen von verlässlichen Gewichtswerten der Patienten nach sechs und/oder zwölf Monaten postoperativ. Gruppe 2 umfasst alle 78 Patienten. Anhand dieser Daten wurde untersucht, ob präoperativ dokumentierter Gewichtsverlust mit vermehrten postoperativen Komplikationen zusammenhängt. Alle Patienten wurden über die Nutzung ihrer Daten regelgerecht aufgeklärt und stimmten der Speicherung in einer klinikinternen Datenbank zu. Die Aufklärung wurde dokumentiert.

### **3.2 Datengewinnung**

Die Patientendaten wurden einer klinikinternen Datenbank entnommen, welche im Rahmen einer Gewebsdatenbank erstellt wurde. Ziel der Datenbanken ist es, zu wissenschaftlichen Zwecken histologisches Material von malignen Pankreastumoren zu archivieren und klinische Informationen der entsprechenden Patienten zu sichern. Diese prospektive Datenbank wird kontinuierlich erweitert, die Patientendaten liegen dabei in verschlüsselter Form vor, um den Datenschutzbestimmungen zu entsprechen. Folgende Werte waren für die vorliegende Arbeit relevant:

- Alter bei Operation
- Geschlecht
- Histopathologischer Befund
- Tumorstadium gemäß TNM Klassifikation
- Tumor-Grading
- Resektionsstatus
- Tumorinvasionsstatus (V, L, Pn)
- Laborwerte
- ASA-Score
- Familienanamnese
- Nikotin- und Alkoholkonsum

- Gewicht bei Operation
- Gewichtsverlust präoperativ und Zeitraum
- Operationsmethode
- Chirurgische und allgemeine Komplikationen innerhalb von 30 Tagen und Schweregrad nach Clavien-Dindo
- Spätkomplikationen (>30 Tage postoperativ)
- Gewicht nach 6 und 12 Monaten

Im ersten Schritt der Recherche nach relevanten Daten wurde das klinikeigene Informationssystem (SAP) verwendet. Es enthält digitalisierte Informationen zu allen an der Klinik behandelten Patienten. Unter anderem sind hier auch die stationären Arztbriefe der Chirurgischen Klinik zu finden. Sie enthalten die Verlaufsbeschreibung des Aufenthaltes und geben so zuverlässig Rückschluss über den postoperativen Verlauf und etwaige Komplikationen.

Der zweite Schritt der Recherche bestand in der Anforderung von chirurgischen Patientenakten aus dem Zentralarchiv. Von diesem Schritt erhoffte man sich den Zugang zu archivierten Arztbriefen aus anderen Kliniken, um den postoperativen Verlauf besser nachvollziehen zu können. Ebenso bestand die Möglichkeit, auf handschriftliche Vermerke zum Gewicht in Aufnahmeformularen, Pflegedokumenten, Konsilen und Untersuchungsbögen zurückzugreifen.

Im dritten Schritt wurden die Dokumentationsmappen der Chemotherapieeinheit der Chirurgischen Klinik geprüft. Diese dokumentiert neben der verabreichten CTx auch den klinischen Zustand und das Gewicht der Patienten. Voraussetzung war, dass sich die Patienten zu den relevanten Zeiträumen (6 und 12 Monate postoperativ) in ambulanter Behandlung auf der Station aufhielten. Es konnten auch über diese Methode einige Werte in Erfahrung gebracht werden.

Im letzten Schritt wurde versucht, die Patienten telefonisch zu erreichen, um Informationen zum klinischen Verlauf zu gewinnen. Ein Großteil der Daten zum Gewichtsverlauf wurde auf diesem Wege bereitgestellt.

### **3.3 Operation**

Die Patienten durchliefen nach Indikationsstellung die üblichen präoperativen Maßnahmen. Darunter versteht man die Aufklärung und Prüfung von Operationseignung durch den Chirurgen und die Anästhesie, sowie die stationäre Aufnahme in die Chirurgischen Abteilung. Die im vorliegenden Kollektiv verwendeten Operationstechniken sind im Folgenden aufgelistet:

- Pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie (pp-Whipple)
- Pankreatikoduodenektomie nach Kausch-Whipple
- Pankreaslinksresektion
- Pankreassegmentresektion
- Totale Pankreatektomie
- Explorative Laparotomie bei nicht-resektablem Befund

Die Nachbetreuung verlief auf einer chirurgischen Normalstation. Risikopatienten wurden auf der Intensivstation zwischenüberwacht, bis eine gefahrlose Verlegung möglich war.

### **3.4 Weiterbehandlung**

Im Falle einer anschließenden adjuvanten CTx wurde auf Wunsch ein Termin mit einer onkologisch ausgerichteten Fachabteilung des Klinikums Rechts der Isar vereinbart. Für Patienten, die nicht in München oder der Umgebung wohnhaft waren, übernahmen meist heimatnahe Spezialisten die onkologische Anschlussbehandlung. In der Regel schloss sich an die Behandlung ein Aufenthalt in einer Einrichtung für Rehabilitation an. Die Nachsorge erfolgte entweder im Haus (Tumortherapezentrum) oder extern.

### **3.5 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics 22 for Windows (IBM, Armonk, NY, USA). Hierfür wurden die Patienten in die oben genannten Gruppen aufgeteilt. Die beiden Kollektive wurden zunächst deskriptiv

beschrieben. Quantitative Merkmale wurden hierbei als Medianwerte aufgeführt. Desweiteren sind je nach Darstellung Quantilswerte (25% und 75%) und Spannweiten (Minimum und Maximum), sowie die Standardabweichung angegeben. Kategoriale Merkmale wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Unterschiede der einzelnen Merkmale zwischen den Gruppen wurden anhand des (exakten) Mann-Whitney-U-Tests, des t-Tests für unverbundene Stichproben und des Chi-Quadrat-Tests ermittelt.

### **3.6 Klassifikationen**

#### **3.6.1 Staging und Grading der Tumorpräparate**

In der vorliegenden Arbeit wird zur Klassifikation der Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms die weit verbreitete TNM Klassifikation verwendet. Es handelt sich hierbei um eine deskriptive makro- und mikroanatomische Beschreibung der Tumorausdehnung. Hierbei steht T für Tumor, N für Nodus (Lymphknoten) und M für Metastasen. Weiter kann es angezeigt sein, die Infiltration von Lymphgewebe (L), venöser Gefäße (V) und von Perineuralscheiden (Pn) im Umfeld des betroffenen Organs mitzuerfassen. Die Stadieneinteilung erfolgt dabei stets numerisch, wobei höhere Zahlen für einen fortgeschritteneren Verlauf sprechen. Anhand dieser Angaben lassen sich Prognose und Therapieoptionen ableiten, auch wenn in den meisten Fällen noch andere allgemeine oder tumorspezifische Faktoren eine Rolle spielen. Zahlreiche nationale und internationale Kommissionen arbeiten ständig an der Weiterentwicklung der Klassifikationen, wobei wissenschaftliche Veröffentlichungen die Grundlage für neue Klassifikationen darstellen. Die UICC (Union internationale contre le cancer) unterstützt die Entwicklung des Klassifikationssystems. Ziele und Nutzen der TNM Klassifikation sind unter anderem die Unterstützung des Kliniklers bei der Behandlung, die Erfolgskontrolle bei der Therapie, eine erleichterte Behandlung in externen Zentren und die bessere Vergleichbarkeit und Beurteilbarkeit wissenschaftlicher Ergebnisse (Wittekind, Mayer, *TNM Klassifikation maligner Tumoren*, 2010).

Hilfreich in der Abschätzung der Dignität und Prognose kann auch der Differenzierungsgrad (Grading) des Tumorgewebes sein. Allgemein lässt sich sagen, dass Tumoren sich umso aggressiver verhalten, je mehr sich die Tumorzellen von ihrem Ursprungsgewebe unterscheiden. Dies lässt sich unter anderem anhand der

Form und Lage der Zellkerne, des Wachstumsmusters und der Zellteilungsrate beurteilen. Grad 1 (G1) besagt, dass das Tumorgewebe dem Ursprungsgewebe ähnlich, also gut differenziert ist. Grad 2 (G2) bezeichnet mäßig differenziertes und Grad 3 (G3) schlecht differenziertes, bösartiges Gewebe. Ab Grad 4 (G4) spricht man von anaplastischem oder undifferenziertem Gewebe. Wenn eine Differenzierung nicht möglich ist, wird dies als Grad 9 (G9) bezeichnet. Die folgende Tabelle fasst die wichtigsten Kriterien für das Staging des Pankreaskarzinoms zusammen.

Primärtumor	
Tx	Tumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Tumor nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor auf das Pankreas beschränkt, größte Ausdehnung ≤ 2cm
T2	Tumor auf das Pankreas beschränkt, größte Ausdehnung > 2cm
T3	Infiltration des umliegenden Gewebes
T4	Infiltration des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior
Regionale Lymphknoten	
Nx	Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionalen Lymphknoten befallen
N1	Regionale Lymphknoten befallen
Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase vorhanden
Lymphgefäße, Venen, Perineuralscheiden	
L0	Keine Lymphgefäßinvasion
L1	Lymphgefäßinvasion
V0	Keine Veneninvasion
V1	Veneninvasion
Pn0	Keine Perineuralscheideninvasion
Pn1	Perineuralscheideninvasion

**Tabelle 1: TNM-Klassifikation für das Pankreaskarzinom nach UICC 2010**

### 3.6.2 Chirurgische Komplikationen nach Clavien-Dindo

Die Clavien-Dindo Klassifikation ist der Versuch, Chirurgen international ein Tool an die Hand zu geben, mit welchem postoperative Komplikationen übersichtlich und zuverlässig verschlüsselt werden können. In ihrer heutigen Form enthält sie 7 Schweregrade, die von verhältnismäßig einfachen Komplikationen, wie nicht-infektiöser Diarrhö (Grad 1) zu lebensbedrohlichen Zuständen, wie Multiorganversagen (Grad 4) bis hin zum Tod (Grad 5) reichen - siehe Tabelle 2. Auch wird mit dem Zusatz „d“ (disability) vermerkt, ob mit einer langfristigen Einschränkung eines Organsystems zu rechnen ist. Der Vermerk kann vor jeden Schweregrad hinzugefügt werden. Ziel der Klassifikation ist es unter anderem, Ergebnisse von chirurgischen Eingriffen vergleichbar und evaluierbar zu machen (Dindo, Demartines et al. 2004). In dieser Arbeit soll die vereinfachte Version (1-5 ohne Unterkategorien) verwendet werden. Sie soll dazu dienen, Zusammenhänge zwischen dem Schweregrad einer Komplikation und der nachfolgenden Gewichtsentwicklung anschaulich aufzuzeigen. Eine Übersicht liefert die folgende Tabelle.

Schweregrad	Behandlungsoptionen
Grad 1	Jegliche Abweichung vom normalen, postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit von medikamentöser Behandlung oder chirurgischer, endoskopischer und radiologischer Intervention. Erlaubte Behandlungsoptionen: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Am Bett eröffnete Wundinfektionen gehören ebenso dazu.
Grad 2	Medikamentöse Behandlung mit anderen Substanzen als für Grad I aufgeführt. Ebenso Bluttransfusionen und komplette parenterale Ernährung.
Grad 3	Notwendigkeit von chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Behandlung mit oder ohne Vollnarkose.
Grad 4	Lebensbedrohliche Komplikation (auch ZNS Komplikationen, wie Blutung oder Infarkt), (Multi-)Organversagen
Grad 5	Tod des Patienten

**Tabelle 2: Clavien-Dindo Klassifikation chirurgischer Komplikationen [nach (Dindo, Demartines et al. 2004)]**

### **3.6.3 Kachexie Klassifikation**

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine allgemein anerkannte Definition der Tumorkachexie innerhalb der wissenschaftlichen Fachgemeinde. Keine der bisher angebotenen Definitionen konnte sich bisher als Standard durchsetzen. Der aktuellste internationale Konsens wurde 2011 erarbeitet. Man einigte sich darauf, dass es sich bei der Tumorkachexie um einen komplexen Vorgang handelt, der unter anderem mit dem Verlust von Skelettmuskelmasse (mit oder ohne Verlust an Körperfett) einhergeht. Reine Zufuhr von Kalorien kann die Entwicklung nicht aufhalten oder umkehren. Dies liegt unter anderem an veränderten Stoffwechselfähigkeiten im Organismus zugunsten von katabolen Vorgängen. Auch Entzündung spielt eine Rolle. Als Definition schlagen die Experten einen Gewichtsverlust von über fünf Prozent oder zwei Prozent (wenn der Body Mass Index = BMI des Patienten bereits <20 liegt) innerhalb der letzten sechs Monate vor. Alternativ reicht der Nachweis von Sarkopenie aus. In dieser Arbeit soll ein Gewichtsverlust von 10% des Ausgangsgewichts, unabhängig von der Entstehungsdauer, als Kriterium für Kachexie dienen. Auf diese Weise können kachektische Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit von nicht-kachektischen Patienten unterschieden werden. Nachkommastellen kleiner 0,5 werden dabei abgerundet, ab 0,5 wird der Wert aufgerundet (Beispiel: Bei einem Gewichtsverlust von 9,7% gilt die Definition von Kachexie als erfüllt, ein Wert von 9,3% reicht hingegen nicht aus).

### **3.6.4 ASA-Klassifikation**

Die ASA Klassifikation der American Society of Anaesthesiologists ist ein häufig verwendetes Schema, um den körperlichen Allgemeinzustand von Patienten vor einem Eingriff in Vollnarkose zu beschreiben. Sie geht auf einen Artikel zurück, der von Saklad 1941 veröffentlicht wurde. Sie gibt Aufschluss über den vom Untersucher subjektiv eingeschätzten Gesundheitszustand, nicht aber über dessen tatsächliches Risiko, durch den Eingriff Schaden zu nehmen. Die Scores sind gemäß des Artikels „American Society of Anesthesiologists physical status classification, Daabiss, 2011“ definiert und in Tabelle 3 dargestellt.

ASA-Score	Beschreibung
1	Patient ist vollkommen gesund
2	Patient hat eine geringgradige systemische Erkrankung
3	Patient hat eine schwere systemische Erkrankung
4	Patient hat eine schwere, lebensbedrohliche systemische Erkrankung
5	morbider Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird

**Tabelle 3: ASA-Scores und klinisches Erscheinungsbild [nach (Daabiss, 2011)]**

## **4. Ergebnisse**

Die Patientendaten der Kollektive für die verschiedenen Fragestellungen werden getrennt voneinander beschrieben. Zuerst wird das Kollektiv für die Untersuchung des Einflusses von Komplikationen auf den Gewichtsverlauf (44 Patienten = Gruppe 1) vorgestellt. Es wird erst im Gesamten und dann vergleichend bezüglich der Untergruppen (Komplikationen vs. keine Komplikationen) dargestellt. Darauf folgt die Darstellung des Kollektivs zur Untersuchung des Einflusses von prä-operativem Gewichtsverlust auf postoperative Komplikationen (78 Patienten = Gruppe 2). Auch hier wird zuerst das gesamte Kollektiv betrachtet, gefolgt von einer vergleichenden Darstellung der Untergruppen (Gewichtsverlust präoperativ versus kein Gewichtsverlust präoperativ).

### **4.1 Patientendaten Gruppe 1**

#### **4.1.1 Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht, ASA-Score**

Das Patientenkollektiv der Gruppe 1 umfasst insgesamt 44 Patienten. Darunter sind 25 Männer (56,8%) und 19 Frauen (43,2 %). Das Männer-Frauen Verhältnis liegt damit bei etwa 1,2:1. Der Altersmedian des Patientenkollektivs liegt bei 68



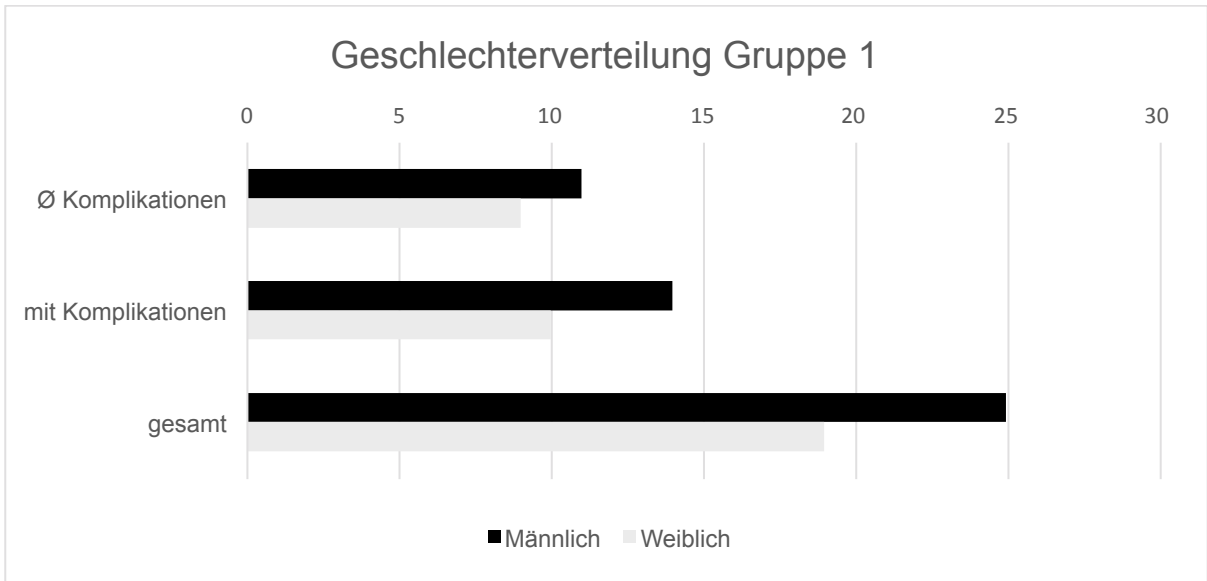
Jahren (Minimum 34 Jahren, Maximum 86 Jahre). Die Gruppe mit postoperativen Komplikationen besteht aus 14 Männern (58,3 %) und 10 Frauen (41,7 %) bei einem medianen Alter von 71 Jahren (Minimum 34 Jahre, Maximum 85 Jahre). In der Patientengruppe, die keine postoperative Komplikationen erlitten hat, finden sich 11 Männer (55%) und 9 Frauen (45%) mit einem medianen Alter von 65 Jahren (Minimum 46 Jahre, Maximum 86 Jahre). Es lässt sich also feststellen, dass die Geschlechtsverteilung (siehe Tabelle 4 und Grafik 2) in beiden Gruppen etwa gleich ist und geringfügig mehr Männer als Frauen beinhaltet. Ausserdem ist das Patientenkollektiv, das postoperative Komplikationen erlitten hat, im Median älter ( $P=0,614$ ) als die Vergleichsgruppe ohne Komplikationen (Tabelle 5).

Die Patienten waren im Median 1,71 m groß (Minimum 1,54 m, Maximum 1,92 m) und wogen zum Zeitpunkt der Operation im Median 70,25 kg (Minimum 44,0 kg, Maximum 110,0 kg). Der BMI bewegte sich zwischen 16,16 und 34,33 bei einem Medianwert von 24,16. Präoperativ hatten die Patienten im Median 5,49 % an Gewicht über 6 Wochen verloren. Die Patienten, die im Folgenden Komplikationen entwickelten, hatten dabei einen durchschnittlichen BMI von 23,9, der BMI der Gruppe ohne Komplikationen lag im Schnitt bei 24,83. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $P=0,423$ ). Einen Überblick über die Ergebnisse bietet Tabelle 5.

Die Patienten wurden präoperativ gemäß der ASA-Klassifikation beurteilt. Zwei Patienten erhielten einen Score von 1, 30 (68,2 %) Patienten den Wert 2, elf Patienten den Wert 3 und 1 Patient erhielten einen Score von 4. Patienten, die postoperativ Komplikationen entwickelten, wurden vor der Operation tendenziell schlechter eingestuft als die Vergleichsgruppe ( $p=0,109$ ). Die Verteilung bezüglich der ASA-Klassifikation wird in Tabelle 6 deutlich.

		Ø Komplikationen	mit Komplikationen	P-Wert
Geschlecht	m	11 (55,0%)	14 (58,3%)	0,824
	w	9 45,0%	10 41,7%	

**Tabelle 4: Geschlechterverteilung in Gruppe 1 mit und ohne Komplikationen (Anzahl/in %)**



**Grafik 2: Geschlechterverteilung Gruppe 1 in Prozent**

	Ø Komplikationen	Mit Komplikationen	P-Wert
Alter (OP)	65/10	71/12	0,614
Größe (m)	1,69/0,10	1,71/0,10	0,544
Gewicht bei OP (kg)	70,25/14,61	70,50/17,76	0,878
BMI	24,83/3,45	23,90/4,28	0,423

**Tabelle 5: Alter, Größe, Gewicht bei OP und BMI in Gruppe 1 mit und ohne Komplikationen (Median/Standardabweichung)**

		Ø Komplikationen	Mit Komplikationen	P-Wert
ASA	1	1 (5,0%)	1 (4,2%)	0,109
	2	16 (80,0%)	14 (58,3%)	
	3	3 (15,0%)	8 (33,3%)	
	4	0 (0,0%)	1 (4,2%)	

**Tabelle 6: Häufigkeiten der Einordnung von Patienten in Gruppe 1 mit und ohne Komplikationen gemäß ASA-Klassifikation (Anzahl/in %)**

#### 4.1.2 Kachexie, Ikterus, Risikofaktoren

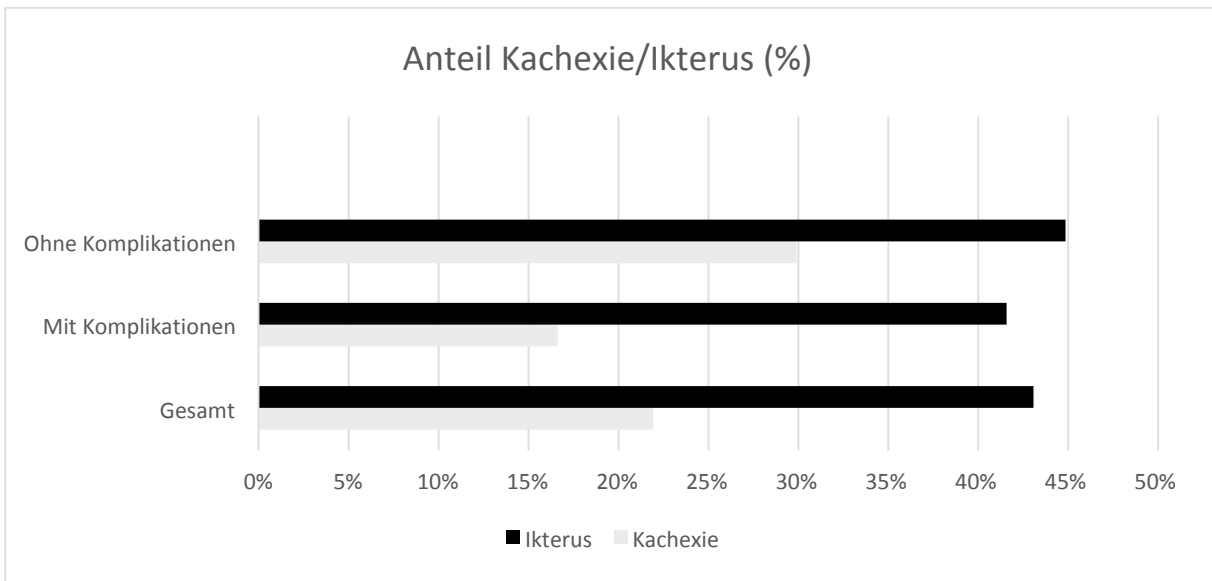
Die folgenden Ergebnisse sind in Tabelle 7 veranschaulicht: Die Kriterien für eine Kachexie (10% Gewichtsverlust) erfüllten 10 der 44 Patienten Patienten. Dies entspricht 22,7% des Patientenguts. Entsprechend waren 34 Patienten (77,3 %) laut

Definition nicht kachektisch. Zudem waren präoperativ 19 Patienten (43,2 %) ikterisch und 25 Patienten (56,8 %) waren nicht-ikterisch. In der Teilgruppe mit Komplikationen präsentierten sich vier Patienten (16,7 %) kachektisch, zehn Patienten (41,7%) hatten einen Ikterus. In der Vergleichsgruppe waren mit sechs Patienten 30 % kachektisch und mit 9 Patienten 45 % ikterisch. Die Patienten, die postoperative Komplikationen erlitten, waren gemäß der hier verwendeten Definition also nur etwa halb so oft kachektisch wie die Vergleichsgruppe (P=0,293, Vergleich Grafik 3), während ein Ikterus präoperativ bei beiden Gruppen etwa gleich häufig diagnostiziert wurde (P=0,824).

Bezüglich der Risikofaktoren gaben acht Patienten (18,2%) an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren, 15 Patienten (34,1%) berichteten von gelegentlichem Alkoholgenuss und 21 Patienten (47,7%) verzichteten ganz auf Alkohol. Zudem fanden sich unter den Patienten sechs Raucher (13,6%), zehn Ex-Raucher (22,7 %) und 28 Nichtraucher (63,6 %). 16 Patienten (36,4 %) berichteten von einem Diabetes mellitus. Bezüglich des Alkoholkonsums unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant (P=0,290). Die Diagnose Diabetes mellitus wurde innerhalb der Komplikationsgruppe zwar fast doppelt so häufig dokumentiert (25 % vs. 45,8 %), der Unterschied war allerdings ebenfalls nicht signifikant (P=0,153).

		Ø Komplikationen		mit Komplikationen		P-Wert
Kachexie	nein	14	(70,0%)	20	(83,3%)	0,293
	ja	6	(30,0%)	4	(16,7%)	
Ikterus	nein	11	(55,0%)	14	(58,3%)	0,824
	ja	9	(45,0%)	10	(41,7%)	
Alkohol j/n	nein	11	(55,0%)	10	(41,7%)	0,674
	ja	3	(15,0%)	5	(20,8%)	
	gelegentlich	6	(30,0%)	9	(37,5%)	
Nikotin j/n	nein	15	(75,0%)	13	(54,2%)	0,356
	ja	2	(10,0%)	4	(16,7%)	
	ex	3	(15,0%)	7	(29,2%)	
	nicht bekannt	0	(0,0%)	0	(0,0%)	
Diabetes	nein	15	(75,0%)	13	(54,2%)	0,153
	ja	5	(25,0%)	11	(45,8%)	

**Tabelle 7: Auftreten von Kachexie und Ikterus sowie der Risikofaktoren Alkoholkonsum, Nikotinkonsum und Diabetes in Gruppe 1 mit und ohne Komplikationen**



**Grafik 3: Auftreten von Kachexie und Ikterus in Gruppe 1 gesamt und mit bzw. ohne Komplikationen**

#### **4.1.3 Histologie, Laborwerte**

Für den überwiegenden Teil der Patienten (39 von 44) fand sich im histologischen Schnellschnitt der Befund eines DAC. In drei Fällen stellte sich das eingesendete Material als Fernmetastase heraus. Die Verteilung der Tumorentitäten unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Vergleichsgruppen (siehe Tabelle 8). Gleiches gilt für den histopathologischen Befund postoperativ. Erwähnenswert ist, dass in beiden Gruppen über die Hälfte der Tumoren als Tumorgroße pT3 eingeordnet wurden, also ein bereits fortgeschrittenes Stadium mit Infiltration benachbarter Strukturen zeigten. Weiter waren in der Mehrheit der Fälle bereits beachbarte Lymphknoten befallen, Fernmetastasen waren eher selten und oftmals nicht beurteilbar. Der Differenzierungsgrad lag in beiden Gruppen zu 80 % bei G2 oder G3. Bei der Gruppe mit Komplikationen konnte tendenziell öfter eine R0 Resektion erreicht werden ( $P=0,056$ ). Die Unterschiede bezüglich der Infiltration von Lymphgefäßen und Venen waren ebenfalls nicht signifikant ( $P= 0,724$  bzw.  $P= 0,277$ , siehe Tabelle 9.) Wie in Tabelle 10 ersichtlich, unterschieden sich auch die Laborwerte des Gesamtkollektivs nicht signifikant.

		Ø Komplikationen		mit Komplikationen		P-Wert
Histologie	Duktales Adeno CA	17	(85,0%)	22	(91,7%)	0,452
	Muzinöses CA	0	(0,0%)	0	(0,0%)	
	Anaplastisches CA	1	(5,0%)	0	(0,0%)	
	Anderes Pankreas CA	0	(0,0%)	1	(4,2%)	
	Metastase	2	(10,0%)	1	(4,2%)	

**Tabelle 8: Häufigkeit der einzelnen Subtypen des Pankreaskarzinoms in Gruppe 1 mit und ohne Komplikationen (Anzahl/in %)**

		Ø Komplikationen		mit Komplikationen		P-Wert
T_nur_Zahl	1	2	(11,1%)	0	(0,0%)	0,736
	2	0	(0,0%)	5	(21,7%)	
	3	15	(83,3%)	16	(69,6%)	
	4	1	(5,6%)	2	(8,7%)	
N_nur_Zahl	0	5	(27,8%)	5	(21,7%)	0,724
	1	13	(72,2%)	18	(78,3%)	
M_nur_Zahl	0	8	(88,9%)	10	(83,3%)	0,725
	1	1	(11,1%)	2	(16,7%)	
G_nur_Zahl	1	2	(10,5%)	4	(18,2%)	0,885
	2	10	(52,6%)	8	(36,4%)	
	3	7	(36,8%)	10	(45,5%)	
R_nur_Zahl	0	11	(64,7%)	13	(68,4%)	0,816
	1	6	(35,3%)	6	(31,6%)	

**Tabelle 9: Häufigkeit der einzelnen Tumorstadien des Pankreaskarzinoms in Gruppe 1 im Vergleich mit und ohne Komplikationen (gemäß TNM Klassifikation - UICC 2010) (Anzahl/in %)**

	Ø Komplikationen	Mit Komplikationen	P-Wert
CA19-9 (U/ml)	127,0/3548,0	183,0/7 412,8	0,773
CEA (ng/ml)	2,78/7,96	3,77/78 ,07	0,239
CRP	,3/1,6	,4/1,3	0,892
Hb	14,1/11,5	13,4/11, 4	0,238
Eisen	85/47	95/37	0,721
Ferritin	349/597	601/45 4	0,655
Bilirubin	,9/1,7	1,0/3,8	0,809
LDH	201/81	197/10 5	0,651

Albumin	4,5/0,4	4,5/1,0	0,823
Eiweiß	7,1/0,6	6,9/1,0	0,280

**Tabelle 10: Laborparameter in Gruppe 1 mit und ohne Komplikationen im Vergleich (Median/Standardabweichung)**

#### 4.1.4 OP-Arten

Bei der Mehrzahl der Patienten wurde eine Operation nach Whipple (5 Patienten, 11,4 %) oder eine pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie (pp Whipple, 30 Patienten, 68,2%) durchgeführt. Etwas seltener wurden eine Pankreaslinksresektion (6 Patienten, 13,6%) oder eine totale Pankreatektomie (6 Patienten, 13,6 %) durchgeführt. In drei Fällen (6,8%) wurde der Eingriff nach Feststellung eines nicht-resektablen Befunds als explorative Laparatomie weitergeführt. Eine Pankreas-Segmentresektion kam im vorliegenden Patientenkollektiv nur einmal vor. Die Verteilung der OP-Arten in der Gesamtgruppe lässt sich Tabelle 11 entnehmen.

		Ø Komplikationen		mit Komplikationen		P-Wert
OP-Art	1	1	(5,0%)	4	(16,7%)	0,472
	2	9	(45,0%)	14	(58,3%)	
	3	3	(15,0%)	3	(12,5%)	
	4	4	(20,0%)	2	(8,3%)	
	5	1	(5,0%)	0	(0,0%)	
	6	2	(10,0%)	1	(4,2%)	

**Tabelle 11: Angewandte Operationsarten Gruppe 1 mit und ohne Komplikationen (Anzahl/in %)**

#### 4.1.5 Komplikationen

Von den 44 Patienten dieses Patientenkollektivs erlitten 24 Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach der Operation. Dokumentiert waren dabei in 16 Fällen medizinische Komplikationen, zum Beispiel Diarrhoen, Subileus und Harnwegsinfekte und in 14 Fällen chirurgische Komplikationen, zum Beispiel Wundheilungsstörungen, Anastomoseninsuffizienzen, Aszitesproduktion. Allgemeine und Chirurgische Komplikationen konnten dabei auch nebeneinander auftreten. Der Schweregrad der Komplikationen innerhalb von 30 Tagen wurde nach Clavien-Dindo klassifiziert. In acht Fällen wurde der Schweregrad 1 festgestellt, elfmal Schweregrad 2 und fünfmal

Schweregrad 3. Zu Spätkomplikationen (innerhalb von zwölf Monaten) kam es in 24 Fällen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 zusammenfasst.

ges. Komplikationen	nein	20	(45,5%)
	ja	24	(54,5%)
Schweregrad (Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications)	1	8	(33,3%)
	2	11	(45,8%)
	3	5	(20,8%)
allgemeine Komplikationen	nein	28	(63,6%)
	ja	16	(36,4%)
chirurgische Komplikation	nein	30	(68,2%)
	ja	14	(31,8%)
Spätkomplikationen	nein	17	(41,5%)
	ja	24	(58,5%)

**Tabelle 12: Auftreten von Komplikationen, Schweregrad nach Clavien Dindo und Art der Komplikationen in Gruppe 1 (Anzahl/in%)**

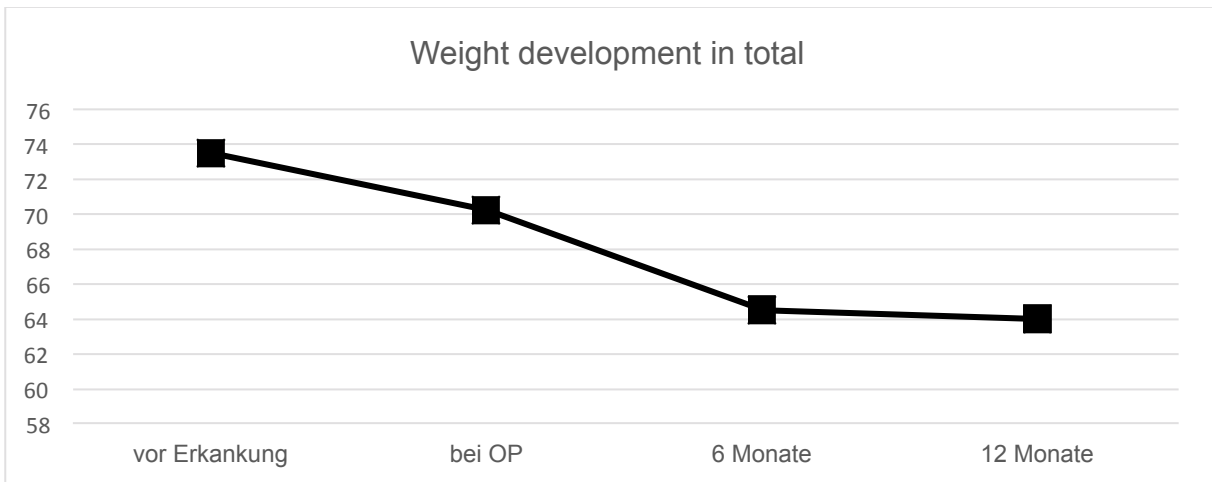
#### 4.1.6 Gewichtsentwicklung

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse bezüglich des Gewichtsverlaufs der operierten Patienten erläutert. Dabei wird zuerst der Gewichtsverlauf im Gesamtkollektiv der Gruppe 1 (siehe Tabelle 13 und Grafik 4) und anschließend getrennt für Patienten mit und ohne postoperative Komplikationen betrachtet.

6 Monate nach der Operation lag das Mediengewicht in Gruppe 1 (44 Patienten) bei 64,5 kg und nach zwölf Monaten bei 64 kg. Im Gesamtkollektiv lässt sich also eine absolute Abnahme des Median-Gewichts um 5,75 kg (entspricht etwa 8,2 %) innerhalb der ersten sechs Monate beobachten. Der Wert bleibt bis zwölf Monate postoperativ in etwa stabil.

	Median	Minimum	Maximum	Perzentil 25	Perzentil 75
Gewicht vor Erkrankung	73,50	48,00	129,00	68,75	88,50
Gewicht bei OP	70,25	44,00	110,00	63,50	85,00
Gewicht 6 Mon post-OP	64,50	39,00	91,00	54,50	73,50
Gewicht 1Jahr post-OP	64,00	38,00	90,00	58,00	77,00

**Tabelle 13: Gewicht vor Erkrankung, bei OP, nach 6 Monaten und nach 12 Monaten in kg, bezogen auf Gruppe 1**



**Grafik 4: Gewichtsverlauf in Gruppe 1 gesamt. Erkennbar ist ein kontinuierlicher Abfall über 6 Monate postoperativ, dann bleibt das Gewicht im Mittel stabil, deutlich unter dem Gewicht vor Erkrankung.**

Patienten, bei denen keine postoperativen Komplikationen auftraten, hatten präoperativ ein Mediengewicht von 70,25 kg. Nach 6 Monaten fiel dieses um 6,25 kg (entspricht etwa 8,9%) auf 64 kg. Nach zwölf Monaten betrug das mediane Gewicht 69,5 kg, was eine absolute Differenz von 0,75 kg (entspricht etwa 1,1 %) zum Ausgangsgewicht darstellt (Vergleich Tabelle 14).

Die Patienten, die postoperative Komplikationen erlitten, hatten zum Zeitpunkt der Operation ein Mediengewicht von 70,50 kg, welches in den ersten 6 Monaten um 4,5 kg (entspricht etwa 6,4 %) postoperativ auf 66 kg absank und sich bis 12 Monate postoperativ um weitere 5,5 kg auf 60,5 kg reduzierte, was einem prozentualen Gewichtsverlust von etwa 9,9 % zum Ausgangsgewicht entspricht (siehe Tabelle 15). Tendenziell, so lässt sich aus den Daten ablesen, kann das Auftreten von postoperativen Komplikationen, verglichen mit der Gruppe ohne Komplikationen, mit einem geringeren Gewicht nach zwölf Monaten in Zusammenhang gebracht werden. Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich diesbezüglich ein starker Trend, ohne letztendlich signifikant zu werden ( $p=0,087$ ). Nach sechs Monaten unterschieden sich die Vergleichsgruppen bezüglich des Gewichts nicht ( $P=0,823$ ).

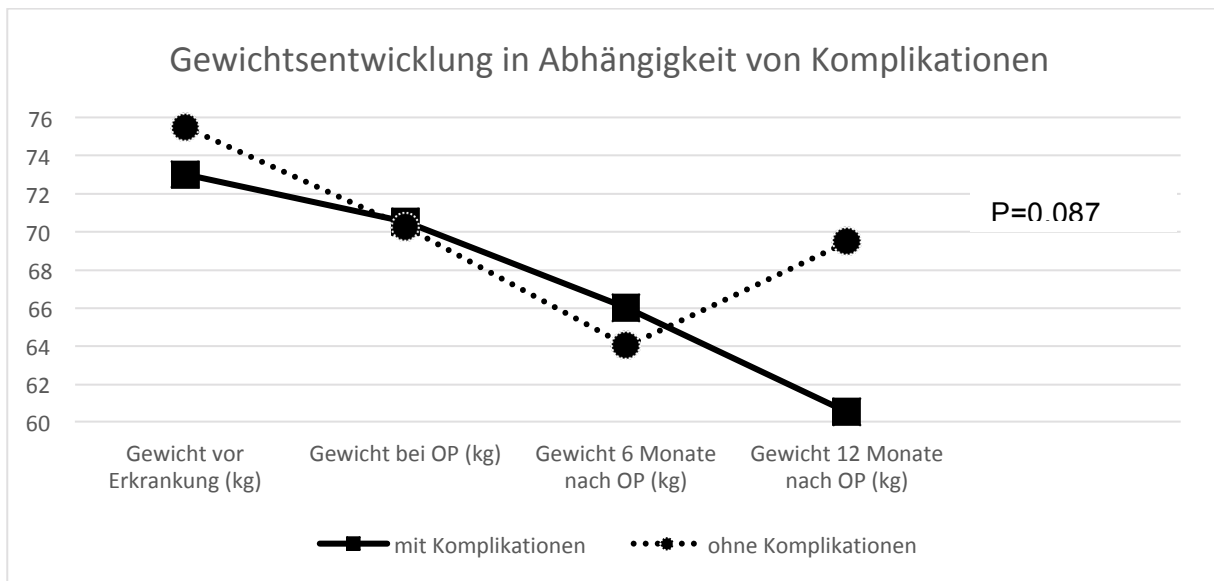


	Ø Komplikationen				
	Median	Minimum	Maximum	Perzentil 25	Perzentil 75
Gewicht vor Erkrankung	75,50	52,00	128,00	70,00	91,00
Gewicht bei OP	70,25	44,00	97,00	65,00	86,00
Gewicht 6 Mon post-OP	64,0	39,0	91,0	60,0	79,0
Gewicht 1Jahr post-OP	69,5	58,0	87,0	63,0	80,0

**Tabelle 14: Gewichtsverlauf in Gruppe 1 ohne Komplikationen**

	Mit Komplikationen				
	Median	Minimum	Maximum	Perzentil 25	Perzentil 75
Gewicht vor Erkrankung	73,00	48,00	129,00	68,5	84,8
Gewicht bei OP (kg)	70,50	44,00	110,00	62,50	79,50
Gewicht 6 Mon post-OP	66,0	41,0	90,0	52,0	68,0
Gewicht 1Jahr post-OP	60,5	38,0	90,0	52,5	73,5

**Tabelle 15: Gewichtsverlauf in Gruppe 1 mit Komplikationen**



**Grafik 5: Darstellung des Gewichtsverlaufs in Gruppe 1: Vergleichsgruppen mit bzw. ohne Komplikationen im Vergleich**

## 4.2 Patientendaten Gruppe 2

### 4.2.1 Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht, ASA-Score

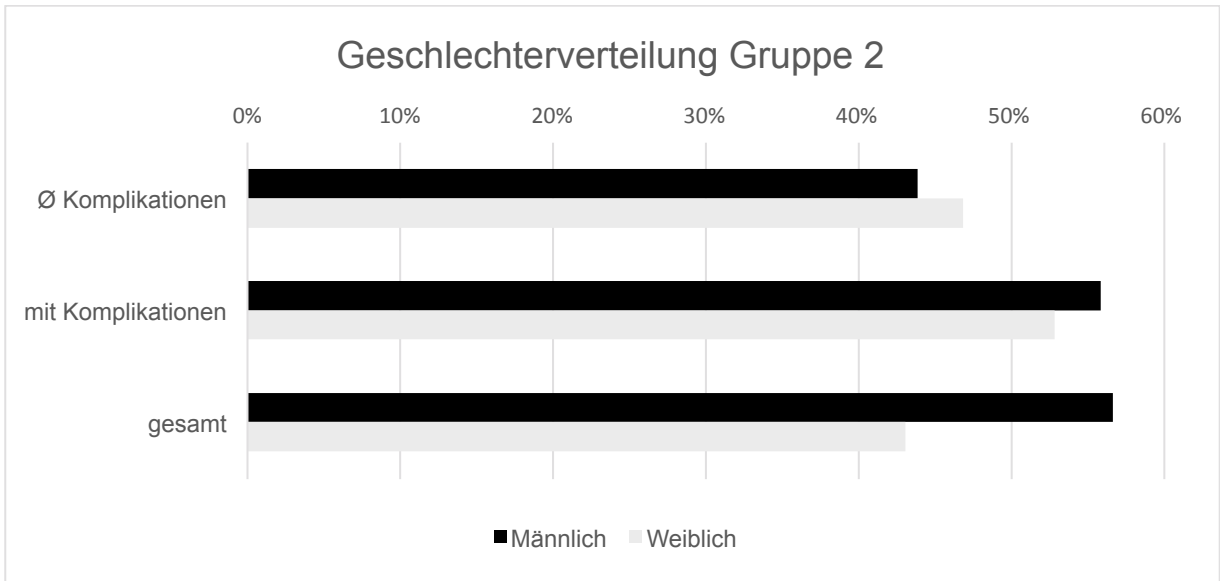
Das vorliegende Patientenkollektiv umfasst insgesamt 78 Patienten. Darunter sind 42 Männer (53,8%) und 36 Frauen (46,2%). Das Männer-Frauen Verhältnis liegt damit bei etwa 1,2:1. Der Altersmedian des Patientenkollektivs liegt bei 68 Jahren (Minimum 34 Jahren, Maximum 86 Jahre). Die Gruppe mit Gewichtsverlust besteht aus 33 Männern (62,3%) und 20 Frauen (37,7%) bei einem medianen Alter von 67 Jahren (Minimum 34 Jahre, Maximum 85 Jahre). In der Patientengruppe, die präoperativ keinen Gewichtsverlust erlitten hatte, finden sich neun Männer (36,0%) und 16 Frauen (64%) mit einem medianen Alter von 69 Jahren (Minimum 45 Jahre, Maximum 86 Jahre). Das mediane Alter ist in den unterschiedenen Gruppen damit vergleichbar ( $P=0,274$ , siehe Tabelle 17), das Geschlechterverhältnis jedoch ist umgekehrt und unterscheidet sich signifikant ( $P=0,030$  - Vergleich Tabelle 16 und Grafik 6).

Die Patienten waren im Median 1,70 m groß (Minimum 1,49 m, Maximum 1,92 m) und wogen zum Zeitpunkt der Operation im Median 70,00 kg (Minimum 41,0 kg, Maximum 110,0 kg). Der BMI bewegte sich zwischen 16,16 und 34,33 bei einem Medianwert von 23,88. Präoperativ hatten die Patienten im Median 5,56 % an Gewicht über 8 Wochen verloren. Betrachtet man dabei nur die Patienten, die auch tatsächlich einen Gewichtsverlust erlitten hatten, so erhält man einen medianen Gewichtsverlust von 8 kg (9,76%) auf 8 Wochen. Signifikante Unterschiede in Größe ( $P=0,934$ ) und Gewicht bei Operation ( $P=0,517$ ) konnten man zwischen den Vergleichsgruppen nicht feststellen (Vergleich Tabelle 17).

Die Patienten wurden präoperativ gemäß der ASA-Klassifikation beurteilt. Drei Patienten erhielten einen Score von 1, 45 Patienten (57,7%) den Wert 2, 29 Patienten (37,2%) den Wert 3 und ein Patient erhielt einen Score von 4. Die Vergleichsgruppen unterschieden sich hierbei nicht signifikant ( $P=0,700$ , siehe Tabelle 18).

		Ø Gewichtsverlust		mit Gewichtsverlust		P-Wert
Geschlecht	m	9	(36,0%)	33	(62,3%)	0,030
	w	16	(64,0%)	20	(37,7%)	

Tabelle 16: Geschlechterverteilung in Gruppe 2 mit und ohne Gewichtsverlust



**Grafik 6: Geschlechterverteilung Gruppe 2 gesamt/mit Komplikationen/ohne Komplikationen in Prozent**

	Ø Gewichtsverlust	Mit Gewichtsverlust	P-Wert
Alter (OP)	69/10	67/11	0,274
Größe (m)	1,67/1,11	1,71/1,10	0,934
Gewicht bei OP (kg)	69,00/12,14	70,00/14,77	0,517
BMI	23,88/2,93	23,96/3,85	0,438

**Tabelle 17: Alter, Größe, Gewicht bei OP und BMI in Gruppe 2 mit und ohne Gewichtsverlust (Median/Standardabweichung)**

	Ø Gewichtsverlust	mit Gewichtsverlust	P-Wert
ASA 1	0 (0,0%)	3 (5,7%)	0,700
ASA 2	15 (60,0%)	30 (56,6%)	
ASA 3	10 (40,0%)	19 (35,8%)	
ASA 4	0 (0,0%)	1 (1,9%)	

**Tabelle 18: Häufigkeiten der Einordnung von Patienten in Gruppe 2 gemäß ASA-Klassifikation mit und ohne Gewichtsverlust (Anzahl/in %)**

#### 4.2.2 Kachexie, Ikterus, Risikofaktoren

Die folgenden Ergebnisse sind Tabelle 19 zu entnehmen: 53 der 78 Patienten verloren präoperativ an Gewicht, die Kriterien für eine Kachexie (10% Gewichtsverlust) erfüllten 27 Patienten. Dies entspricht 34,6% des Patientenguts.

Entsprechend waren 51 Patienten (65,4 %) laut Definition nicht kachektisch. Zudem waren präoperativ 33 Patienten (42,3 %) ikterisch. 45 Patienten (57,7 %) waren nicht-ikterisch.

Die Risikofaktoren betreffend, gaben zwölf Patienten (16,7%) an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren, 24 Patienten (33,3%) berichteten von gelegentlichem Alkoholenuss und 36 Patienten (50,0%) verzichteten ganz auf Alkohol. Zudem fanden sich unter den Patienten zwölf Raucher (16,7%), 13 Ex-Raucher (13,9 %) und 54 Nichtraucher (69,4%). 27 Patienten (36,0 %) berichteten von einem Diabetes mellitus. Ein Ikterus kam in der Gruppe ohne Gewichtsverlust signifikant seltener vor (P=0,001). Im Vergleich kam ein Diabetes mellitus in der Gruppe mit Gewichtsverlust in 41,5%, in der Vergleichsgruppe in 22,7% der Fälle vor. Der Unterschied war aber nicht signifikant (P=0,123).

		Ø Gewichtsverlust		mit Gewichtsverlust		
Ikterus	nein	22	(88,0%)	23	(43,4%)	<0,001
	ja	3	(12,0%)	30	(56,6%)	
Kachexie	nein			26	(49,1%)	<0,001
	ja			27	(50,9%)	
Alkohol j/n	nein	10	(43,5%)	26	(53,1%)	0,450
	ja	3	(13,0%)	9	(18,4%)	
	gelegentlich	10	(43,5%)	14	(28,6%)	
Nikotin j/n	nein	15	(65,2%)	35	(71,4%)	0,082
	ja	2	(8,7%)	10	(20,4%)	
	ex	6	(26,1%)	4	(8,2%)	
	nicht bekannt	0	(0,0%)	0	(0,0%)	
Diabetes	nein	17	(77,3%)	31	(58,5%)	0,123
	ja	5	(22,7%)	22	(41,5%)	

Tabelle 19: Auftreten von Kachexie und Ikterus in Gruppe 2 mit und ohne Gewichtsverlust (Anzahl/in %)

#### 4.2.3 Histologie, Laborwerte

Für den überwiegenden Teil der Patienten (61 von 78 Patienten und damit 78,2%) fand sich im histologischen Schnellschnitt der Befund eines DAC. In 13 Fällen (16,7%) stellte sich das eingesendete Material als Fernmetastase eines anderen Tumors heraus. Die Verteilung der Tumorentitäten war in beiden Gruppen vergleichbar (im Detail Tabelle 20 zu entnehmen). Bezüglich der Tumorklassifikation

ergab sich in den Vergleichsgruppen kein signifikanter Unterschied, auch eine R0 Resektion gelang in der Gruppe ohne Gewichtsverlust nicht häufiger (P=0,225 – siehe auch Tabelle 21). Im Vergleich der Laborwerte zwischen den Gruppen (in Tabelle 22 dargestellt) fällt in der Gruppe mit Gewichtsverlust lediglich ein signifikant höheres Bilirubin auf (P=0,001). Mögliche Ursache für das erhöhte Bilirubin werden im Diskussionsteil ausführlicher behandelt.

		Ø Gewichtsverlust		mit Gewichtsverlust		P-Wert
Histologie	Duktales Adeno CA	19	(76,0%)	42	(79,2%)	0,119
	Muzinöses CA	1	(4,0%)	0	(0,0%)	
	Anaplastisches CA	0	(0,0%)	1	(1,9%)	
	Anderes Pankreas CA	2	(8,0%)	0	(0,0%)	
	Metastase	3	(12,0%)	10	(18,9%)	

**Tabelle 20: Häufigkeit der einzelnen Subtypen des Pankreaskarzinoms in Gruppe 2 mit und ohne Gewichtsverlust (Anzahl/in %)**

		Ø Gewichtsverlust		mit Gewichtsverlust		P-Wert
T_nur_Zahl	1	2	(9,5%)	1	(2,3%)	0,246
	2	2	(9,5%)	3	(6,8%)	
	3	15	(71,4%)	34	(77,3%)	
	4	2	(9,5%)	6	(13,6%)	
N_nur_Zahl	0	7	(33,3%)	10	(23,3%)	0,547
	1	14	(66,7%)	33	(76,7%)	
M_nur_Zahl	0	6	(50,0%)	15	(71,4%)	0,274
	1	6	(50,0%)	6	(28,6%)	
R_nur_Zahl	0	12	(60,0%)	17	(43,6%)	0,225
	1	8	(40,0%)	20	(51,3%)	
	2	0	(0,0%)	2	(5,1%)	
G_nur_Zahl	1	3	(13,6%)	2	(4,3%)	0,591
	2	9	(40,9%)	22	(47,8%)	
	3	10	(45,5%)	22	(47,8%)	

**Tabelle 21: Häufigkeit der einzelnen Tumorstadien des Pankreaskarzinoms in Gruppe 2 im Vergleich mit und ohne Gewichtsverlust (gemäß TNM Klassifikation - UICC 2010) (Anzahl/in %)**

	Ø Gewichtsverlust	mit Gewichtsverlust	P-Wert
CA19-9 (U/ml)	183,0/17 86,2	455,0/6428, 3	0,413
CEA (ng/ml)	1,71/8,96	4,23/55,69	0,298
CRP	,2/3	,5/1,9	0,146
Hb	13,3/1,2	13,5/1,6	0,665
Eisen	78/18	80/44	0,571
Ferritin	166/290	456/538	0,115
Bilirubin	,5/1,6	,9/4,1	0,001
LDH	204/23	195/68	0,602
Albumin	4,4/8	4,5/1,2	0,842
Eiweiß	6,9/8	6,6/1,0	0,257

**Tabelle 22: Relevante Laborparameter in Gruppe 2 mit und ohne Gewichtsverlust im Vergleich (Median/Standardabweichung)**

#### 4.2.4 OP-Arten

Bei der Mehrzahl der Patienten wurde eine Operation nach Kausch-Whipple (8 Patienten, 10,3 %) oder eine pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie (pp Whipple, 30 Patienten, 38,5%) durchgeführt. Etwas seltener kam es zu einer Pankreaslinksresektion (10 Patienten, 12,8%) oder zu einer totalen Pankreatektomie (14 Patienten, 17,9 %). In 14 Fällen (17,9%) wurde der Eingriff nach Feststellung eines nicht-resektablen Befunds als explorative Laparotomie weitergeführt. Eine Pankreas-Segmentresektion kam im vorliegenden Patientenkollektiv nur zweimal vor. Die verwendete Operationstechnik (Verteilung in Tabelle 23 dargestellt) unterschied sich in den Vergleichsgruppen nicht signifikant (P=0,111)

		Ø Gewichtsverlust	mit Gewichtsverlust	P-Wert
OP-Art	Kausch-Whipple	2 (8,0%)	6 (11,3%)	0,111
	pp Whipple	8 (32,0%)	22 (41,5%)	
	Linksresektion	2 (8,0%)	8 (15,1%)	
	Totale Pankreatektomie	9 (36,0%)	5 (9,4%)	
	Segmentresektion	1 (4,0%)	1 (1,9%)	
	Laparotomie	3 (12,0%)	11 (20,8%)	

**Tabelle 23: Angewandte Operationstechniken in Gruppe 2 mit und ohne Gewichtsverlust (Anzahl/in %)**

#### **4.2.5 Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit von präoperativem Gewichtsverlust**

Betrachtet man alle 78 Patienten, so lässt sich feststellen, dass 38 Patienten (48,7%) postoperative Komplikationen erlitten haben, während 40 Patienten (51,3 %) von Komplikationen verschont blieben. Dabei kamen zu 35,9 % allgemeine Komplikationen und zu 25,6 % chirurgische Komplikationen vor. Auch ein gleichzeitiges Auftreten war möglich. Spätkomplikationen ereigneten sich bei 37 Patienten (68,5%).

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen präoperativ bestehendem Gewichtsverlust und dem Auftreten postoperativer Komplikationen wurde das Kollektiv mit Gewichtsverlust aus Gruppe 2 mit dem Kollektiv ohne Gewichtsverlust bezüglich postoperativer Komplikationen im Verlauf verglichen. Folgende Ergebnisse folgten aus der Analyse von Tabelle 24.

Zwölf Patienten aus dem Kollektiv ohne Gewichtsverlust erlitten innerhalb von 30 Tagen Komplikationen. Dies entspricht 48,0% innerhalb der Teilgruppe. Dem gegenüber stehen 26 Patienten aus der Gruppe mit Gewichtsverlust, was hier 49,1 % ausmacht. Die Gruppen unterscheiden sich untereinander bezüglich des Auftretens von Komplikationen nicht signifikant ( $P=0,931$ ). Betrachtet man die allgemeinen Komplikationen isoliert, so ergibt sich für die Patientengruppe ohne Gewichtsverlust mit zwölf Patienten eine Komplikationsrate von 48,0% und für die Vergleichsgruppe mit 16 Patienten eine Rate von 30,2%. Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0,126$ ).

Die Ergebnisse bezüglich der chirurgischen Komplikationen deuten in eine andere Richtung. Hier waren im gewichtsstabilen Kollektiv drei Patienten und damit 12,0% betroffen, während im Kollektiv mit Gewichtsverlust 17 Patienten, also 32,1%, an chirurgischen Komplikationen zu leiden hatten. Der Zusammenhang ist zwar ebenfalls nicht signifikant, allerdings zeigt sich hier eine deutliche Tendenz ( $p=0,058$ ) in Richtung vermehrter Komplikationen bei präoperativem Gewichtsverlust. Spätkomplikationen traten bei der Gruppe mit präoperativem Gewichtsverlust in 73,0%, bei der Vergleichsgruppe in 58,8% der Fälle auf. Der Unterschied war auch hier nicht signifikant ( $P=0,298$ ).

Bezüglich der Schweregrade nach Clavien-Dindo ist die Verteilung in beiden Gruppen etwa vergleichbar. Die Daten sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

		Ø Gewichtsverlust		mit Gewichtsverlust		P-Wert
ges. Komplikationen	nein	13	(52,0%)	27	(50,9%)	0,931
	ja	12	(48,0%)	26	(49,1%)	
Schweregrad (Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications)	1	2	(16,7%)	7	(26,9%)	0,874
	2	7	(58,3%)	10	(38,5%)	
	3	2	(16,7%)	9	(34,6%)	
	4	1	(8,3%)	0	(0,0%)	
allgemeine Komplikationen	nein	13	(52,0%)	37	(69,8%)	0,126
	ja	12	(48,0%)	16	(30,2%)	
chirurgische Komplikation	nein	22	(88,0%)	36	(67,9%)	0,058
	ja	3	(12,0%)	17	(32,1%)	
Spätkomplikationen	nein	7	(41,2%)	10	(27,0%)	0,298
	ja	10	(58,8%)	27	(73,0%)	

**Tabelle 24: Auftreten, Art und Schweregrad von Komplikationen in Gruppe 2, Vergleich mit und ohne Gewichtsverlust präoperativ (Anzahl/in %)**

## 5. Diskussion

### 5.1 Studiendesign und Datenerhebung

Die Datenanalyse der vorliegenden Arbeit erfolgte im Rahmen einer retrospektiven Studie. Als solche kann sie entscheidende Anhaltspunkte über Zusammenhänge zwischen Gewichtsverlust, Komplikationen und Gewichtsverlauf postoperativ geben. Jedoch wird die Aussagekraft letztendlich durch verschiedene Aspekte eingeschränkt. Zum einen wurden für die Studie essentielle Parameter wie postoperatives Gewicht nach sechs, beziehungsweise zwölf Monaten oder präoperativer Gewichtsverlust nicht standardisiert erfasst und dokumentiert. Eine Ermittlung der Daten konnte demnach in vielen Fällen nicht oder nur über Umwege erreicht werden. An dieser Stelle wird deutlich, dass das Gewicht in der Behandlung des Pankreaskarzinoms in der ärztlichen Praxis noch nicht die Aufmerksamkeit erhält, die es aufgrund seiner Relevanz für die Behandlung und den Verlauf der Erkrankung haben sollte. Die Gründe hierfür können vielfältig sein. Einerseits ist denkbar, dass die Bedeutung des Gewichts die alltägliche klinische Praxis und damit



viele praktizierende Ärzte bisher nicht erreicht hat und weitgehend übersehen oder unterschätzt wird. Eine Sensibilisierung der Fachgemeinde auf Kongressen und durch Fachzeitschriften, sowie genaue Anweisungen an Ärzte in Kliniken durch ihre Vorgesetzten könnten zu verbesserten Dokumentationen führen. Möglich wäre aber auch, dass die Gewichtsmessung aufgrund von Mangel an Zeit oder Ausstattung vernachlässigt wird. Mögliche Ursachen sind die Überforderung im ärztlichen Alltag und fehlende Waagen im Untersuchungszimmer. Hier könnte es helfen, wenn Patienten verstärkt motiviert werden, Gewichtstagebücher zu führen und selbstständig Messungen durchzuführen. Bei Nachsorgeuntersuchungen könnte auf diese Weise der Gewichtsverlauf bei minimalem Aufwand für den Untersucher festgestellt werden.

Ein weiteres Problem in der Datenerhebung ergab sich daraus, dass in vielen Fällen auf handschriftliche Dokumente (zum Beispiel Aufklärungsbögen, Pflegedokumente) zurückgegriffen werden musste. Diese wurden oft gar nicht, unzureichend oder unleserlich ausgefüllt, was die Datenerhebung erschwerte. Auch hier muss eine verstärkte Sensibilisierung für die Wichtigkeit der Daten erfolgen.

Ebenfalls problematisch war die Datenerhebung anhand von Telefonanrufen bei den betroffenen Patienten. Zum Beispiel konnte durch die schlechte Prognose und die teils große Zeitspanne zwischen Operation und Anruf nur ein Bruchteil der Patienten erreicht werden. Ein großer Teil war bereits verstorben oder aus anderen Gründen nicht erreichbar. Zwar gaben Angehörige meist bereitwillig Auskunft, jedoch müssen auch deren Aussagen kritisch betrachtet werden, da die Erinnerungen subjektiv eingefärbt oder schlichtweg falsch sein könnten. Und auch die Betroffenen selbst konnten sich in vielen Fällen nicht an genaue Werte, wie zum Beispiel ihr Gewicht nach sechs oder zwölf Monaten erinnern, sondern nur eine ungefähre Tendenz angeben. Ähnliches gilt etwa für postoperative Komplikationen oder Nachbehandlungen. Mit den persönlichen, retrospektiven Angaben von Patienten und Angehörigen wird demnach eine gewisse Unschärfe der Daten in Kauf genommen. Auch sollte nicht ausser Acht gelassen werden, dass ein entscheidender Teil der Gewichtsdaten aus den Telefonaten stammt und dass diese zu einem bedeutenden Teil mit Langzeitüberlebenden geführt wurden. Da in Gruppe 1 nur Patienten mit nachvollziehbarem Gewichtsverlauf eingeschlossen wurden, lässt sich nicht ausschließen, dass für die Studie tendenziell mehr Daten von Patienten mit günstiger Prognose analysiert wurden. Folglich wurde das Gesamtüberleben in

dieser Studie nicht in die Analyse mit einbezogen. Letztendlich kommt hinzu, dass in dieser Arbeit bereits bestehende Grunderkrankungen oder Komorbiditäten weitgehend unberücksichtigt blieben. Für zukünftige Studien empfehlen sich strengere Ein- und Ausschlusskriterien, um die Einflüsse möglicher Kofaktoren effektiver ausschließen zu können.

Positiv zu werten sind in der Studie die hohe Dichte an Informationen zu präoperativem Gewichtsverlust. In Aufnahmeprotokollen wurde die Anamnese mit der Frage nach B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust in kg) zuverlässig dokumentiert. Die Aufmerksamkeit, die dem Gewichtsverlust bei Aufnahme von Patienten in der Klinik zukommt, hilft, Patienten mit Gewichtsverlust und Kachexie frühzeitig zu erkennen und dementsprechend Gegenmaßnahmen einzuleiten. Gleiches gilt für das Auftreten, die Art und den Schweregrad von postoperativen Komplikationen. Die ärztliche Dokumentation war in dieser Hinsicht umfassend und aufschlussreich, sodass der Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust/Gewichtsverlauf und postoperativen Komplikationen mit hoher Aussagekraft untersucht werden konnte. Ausserdem konnte in der Studie durch die Differenzierung zwischen Früh- und Spätkomplikationen und allgemeinen und chirurgischen Komplikationen, sowie zwischen verschiedenen Schweregraden nach Clavien-Dindo, eine sehr viel genauere Analyse durchgeführt werden als in vorausgehenden Arbeiten. Zweifellos ist das Kollektiv für die Hauptfragestellung (Gruppe 1) mit 44 Patienten relativ klein. Dass jedoch trotzdem ein deutlicher Trend zu geringerem Gewicht nach postoperativen Komplikationen zwölf Monate nach Behandlung zu erkennen war, zeigt, dass ein Zusammenhang durchaus wahrscheinlich ist und aufgrund seiner klinischen Relevanz Thema wissenschaftlicher Untersuchung sein sollte.

## **5.2 Postoperative Komplikationen und Gewichtsverlauf**

Der Zusammenhang zwischen postoperativen Komplikationen und Gewichtsverlauf lag bisher nach Kenntnisstand des Autors noch nicht im Fokus von wissenschaftlichen Untersuchungen. Er hat jedoch durchaus entscheidende klinische Relevanz. Wie bereits erwähnt, kann frühe Gewichtsstabilisierung bei kachektischen Patienten mit nicht-resektablem Pankreaskarzinom die Prognose verbessern. Auch ist bekannt, dass Kachexie den Gewichtsverlauf postoperativ protrahiert und damit

die Prognose unter Umständen verschlechtert. Die Gewichtsstabilisierung nimmt also in der Behandlung des Pankreaskarzinoms eine zentrale Rolle ein. Deshalb sollten Faktoren, die dieses Ziel behindern im ersten Schritt erkannt und in der Folge so weit es geht umgangen werden.

In dieser Arbeit zeichnete sich ein deutlicher Trend ab. Ein Jahr nach Operation lag das Gewicht von Patienten, die postoperative Komplikationen erlitten hatten, im Median unter dem der Vergleichsgruppe ( $P=0,087$ ). Diese Beobachtung deckt sich mit den klinisch-empirischen Beobachtungen erfahrener Pankreas-Chirurgen. Mögliche Gründe für das Ergebnis könnte eine verringerte Nahrungsaufnahme durch Spätfolgen der Komplikationen sein. So wäre denkbar, dass langanhaltende Schmerzen oder Übelkeit bei den entsprechenden Patienten den Appetit gesenkt und damit zu geringerer Gewichtszunahme geführt haben. Auch sollte die psychische Belastung, die durch Komplikationen und deren Folgen - wie erneute Krankenhausaufhalte, Schmerzen und Reinterventionen - entstehen, als Auslöser von Gewichtsverlust nicht außer Acht gelassen werden. Weiter wäre denkbar, dass im Rahmen länger andauernder körperlicher Einschränkungen anabole (körperaufbauende) Prozesse behindert und vorhandene Energiereserven zur Regeneration genutzt wurden. Die Rolle, die Entzündungsfaktoren in der Entstehung von Kachexie spielen, wurde bereits in der Einleitung besprochen. Ihre Wirkung ist durchaus auch bei postoperativen Infektionen denkbar, vor allem, wenn diese über längeren Zeitraum bestehen.

Allerdings waren die Ergebnisse, wie bereits erwähnt, nicht signifikant und sollten zudem im Zusammenhang mit einigen beeinflussenden Faktoren gewertet werden. Zum Beispiel fällt bei der Betrachtung der Vergleichsgruppen auf, dass Patienten, die Komplikationen erlitten, laut ASA Score vor der Operation tendenziell in einer schlechteren körperlichen Verfassung waren als die Vergleichsgruppe ( $P=0,109$ ). Dem steht gegenüber, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Ausdehnung des Primärtumors ( $P=0,736$ ), des Lymphknotenstatus ( $P=0,547$ ), des Metastasierungsgrades ( $M=0,725$ ), des Differenzierungsgrades ( $P=0,885$ ) oder des Resektionsstatus ( $P=0,816$ ) gab.

### 5.3 Prä-operativer Gewichtsverlust und postoperative Komplikationen

In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen präoperativ bestehendem Gewichtsverlust und dem Auftreten postoperativer Komplikationen innerhalb von 30 Tagen gefunden werden ( $P=0,931$ ). Diese Beobachtung bestätigt die Ergebnisse früherer Studien (Bachmann, Heiligensetzer et al. 2008, Bachmann, Buchler et al. 2013). Diese verzeichneten bei Patienten mit DAC und Kachexie zwar eine schlechtere Prognose und einen protrahierten Gewichtsverlauf im Vergleich zur nicht-kachektischen Kontrollgruppe, konnten jedoch ebenfalls keinen Zusammenhang zur 30-Tage-Morbidität postoperativ feststellen. Es lässt sich also festhalten, dass die operative Therapie des Pankreaskarzinom in spezialisierten Pankreaszentren (wie dem des Klinikums Rechts der Isar) für Patienten mit präoperativem Gewichtsverlust bezüglich postoperativer Morbidität kein erhöhtes Risiko darstellt. Diese Tatsache ist erfreulich, da damit zum Ausdruck kommt, dass hochqualitative Vorbereitung, Therapie und Nachsorge zu einer guten Kontrolle von Kachexie und Gewichtsverlust führen. Im hier verwendeten Kollektiv kam es erfreulicherweise zu keinem Todesfall als unmittelbare Folge der Operation. Erwähnenswert ist, dass in der Patientengruppe mit präoperativem Gewichtsverlust signifikant mehr Patienten ikterisch ( $P<0,001$ ) und die Bilirubinwerte signifikant höher waren ( $P=0,001$ ). Die Ursache für erhöhte Bilirubinwerte kann prä-, intra- oder posthepatisch angesiedelt sein. Eine prähepatische Ursache wäre ein vermehrter Untergang roter Blutkörperchen, also eine Hämolyse. Jedoch wäre in diesem Fall auch das LDH im Mittel erhöht, was in der untersuchten Gruppe nicht der Fall war und diese Option unwahrscheinlich macht. Eine denkbare intrahepatische Ursache wären Lebermetastasen, die die intrahepatischen Gallenwege verschließen und einen Rückstau der Gallenflüssigkeit ins Blut zur Folge hätten. Da sich die Vergleichsgruppen aber auch bezüglich des Metastasierungsgrades nicht signifikant unterschieden, kann auch dies nicht als Erklärung herangezogen werden. Posthepatische Ursachen für hohe Bilirubinwerte sind zum Beispiel Gallensteine und raumfordernde Prozesse. Als Risikofaktoren für das Auftreten von Gallensteinen gelten das weibliche Geschlecht, Geburten in der Vorgeschichte, heller Hautton, ein Alter von über 40 Jahren, eine positive Familienanamnese und ein BMI > 30. Allerdings waren im betrachteten Kollektiv aber gerade die Patienten mit niedrigerem BMI betroffen. Auch geht eine Choledocholithiasis in der Regel mit starken kolikartigen Schmerzen einher, was auch diese Option unwahrscheinlich macht.

Letztendlich bleibt der raumfordernde Prozess im Pankreaskopf selbst als mögliche Ursache. Zwar unterschieden sich die Kollektive nicht signifikant in der Ausdehnung des Tumors, jedoch wäre denkbar, dass bei fehlendem Fett- und Muskelgewebe ein gewisser Weichteilschutz der Gallengänge entfällt und die Raumforderung eher zu einer mechanischen Cholestase führt als bei Patienten ohne Gewichtsverlust. Der Zusammenhang muss in jedem Fall in zukünftigen Studien erneut überprüft werden.

## **6. Zusammenfassung**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob postoperative Komplikationen auf die langfristige Gewichtsentwicklung bei Patienten mit Pankreaskarzinom Einfluss nehmen. Die Fragestellung war dahingehend notwendig, da präoperativer Gewichtsverlust/Kachexie in früheren Untersuchungen mit geringerem Gesamtüberleben verbunden war (Bachmann, Heiligensetzer et al. 2008) und eine Gewichtsstabilisierung prognostisch von Vorteil zu sein scheint (Davidson, Ash, et al. 2004). Eine zum Diagnosezeitpunkt bestehende Kachexie erschwert die Gewichtsstabilisierung (Bachmann, Heiligensetzer et al. 2008, Bachmann, Buchler et al. 2013), der Einfluss von Komplikationen auf die Gewichtsentwicklung war jedoch noch nicht getrennt davon betrachtet worden.

Zur Klärung der Frage wurden aus einer Gewebsdatenbank die Daten von 44 Patienten gewonnen, die an Pankreaskrebs, überwiegend am DAC, erkrankt waren. Einschlusskriterien waren dabei vorliegende Gewichtsdaten zum Zeitpunkt der Operation, sowie nach sechs und/oder zwölf Monaten. Der statistische Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Komplikationen und dem Patientengewicht wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests geprüft.

Letztendlich konnte der klinische Verdacht auf einen generellen Zusammenhang zwischen dem Auftreten postoperativer Komplikationen und dem Gewichtsverlauf über zwölf Monate in dieser Arbeit nicht ausreichend belegt werden. Es ist davon auszugehen, dass der Gewichtsverlust innerhalb der ersten sechs Monate nach Operation zwar standardmäßig auftritt, von Komplikationen aber nicht maßgeblich beeinflusst wird ( $P=0,823$ ). Unterschiede zeigen sich vor allem innerhalb der darauffolgenden sechs Monate. Die Ergebnisse waren hier zwar nicht signifikant ( $p=0,087$ ), jedoch lässt sich der klare Trend erkennen, dass Patienten, die postoperative Komplikationen erlitten haben, langsamer an Gewicht zunehmen. Aufgrund der geringen Patientenzahl und des retrospektiven Studiendesigns sollten

die Ergebnisse kritisch betrachtet werden und eine prospektive Beobachtungsstudie mit größerer Patientenzahl ist zur Klärung der Frage mit eindeutigeren Resultaten angezeigt.

Die zweite Fragestellung der Studie richtete sich auf einen Zusammenhang zwischen präoperativem Gewichtsverlust und postoperativen Komplikationen. Hierfür wurde ein Kollektiv aus 78 Patienten mit der Diagnose Pankreaskarzinom betrachtet, welche sich einer operativen Therapie unterzogen. Dabei wurde unterschieden zwischen Patienten, die präoperativ Gewicht verloren hatten und gewichtsstabilen Patienten. Die statistische Prüfung erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test. Wie in vorhergegangenen Arbeiten beschrieben, zeigte sich auch in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang ( $P=0,931$ ). Zwar ist bekannt, dass Kachexie beim Pankreaskarzinom das Langzeitüberleben im Durchschnitt verringert (Bachmann, Heiligensetzer et al. 2008), jedoch scheint dieses Phänomen von einer erhöhten Komplikationsrate unabhängig zu sein. Damit stellen präoperativer Gewichtsverlust und Kachexie auch weiterhin keinen Risikofaktor für postoperative Morbidität dar.

Abschliessend soll erneut darauf hingewiesen werden, dass eine weiterführende Diskussion über den Kachexiebegriff und dessen Definition in der Zukunft unerlässlich sein wird. Ergebnisse aus der Kachexieforschung müssen international vergleichbar sein. Unterschiedliche Definitionen können in der wissenschaftlichen Fachgemeinde leicht zu Missverständnissen und Fehlinterpretationen führen. Eine gemeinsame Definition aber führt im besten Fall zu aussagekräftigeren Ergebnissen und erhöhter Aufmerksamkeit in der klinischen Praxis.

## 7. Literaturverzeichnis

Andreyev, H. J., A. R. Norman, J. Oates and D. Cunningham (1998). "Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies?" Eur J Cancer **34**(4): 503-509.

Bachmann, J., M. W. Buchler, H. Friess and M. E. Martignoni (2013). "Cachexia in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer: impact on survival and outcome." Nutr Cancer **65**(6): 827-833.

Bachmann, J., M. Heiligensetzer, H. Krakowski-Roosen, M. W. Buchler, H. Friess and M. E. Martignoni (2008). "Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer." J Gastrointest Surg **12**(7): 1193-1201.

Bachmann, J., K. Ketterer, C. Marsch, K. Fechtner, H. Krakowski-Roosen, M. W. Buchler, H. Friess and M. E. Martignoni (2009). "Pancreatic cancer related cachexia: influence on metabolism and correlation to weight loss and pulmonary function." BMC Cancer **9**: 255.

Bassi, C., M. Falconi, E. Molinari, R. Salvia, G. Butturini, N. Sartori, W. Mantovani and P. Pederzoli (2005). "Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study." Ann Surg **242**(6): 767-771, discussion 771-763.

Batignani, G., G. Fratini, M. Zuckermann, E. Bianchini and F. Tonelli (2005). "Comparison of Wirsung-jejunal duct-to-mucosa and dunking technique for pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy." Hepatobiliary Pancreat Dis Int **4**(3): 450-455.

Beger, H. G., F. C. Thorab, Z. Liu, N. Harada and B. M. Rau (2004). "Pathogenesis and treatment of neoplastic diseases of the papilla of Vater: Kausch-Whipple procedure with lymph node dissection in cancer of the papilla of Vater." J Hepatobiliary Pancreat Surg **11**(4): 232-238.

Davidson, W., S. Ash, S. Capra, J. Bauer and G. Cancer Cachexia Study (2004). "Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer." Clin Nutr **23**(2): 239-247.

Diener, M. K., H. P. Knaebel, C. Heukafer, G. Antes, M. W. Buchler and C. M. Seiler (2007). "A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma." Ann Surg **245**(2): 187-200.

Dindo, D., N. Demartines and P. A. Clavien (2004). "Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey." Ann Surg **240**(2): 205-213.

Duffas, J. P., B. Suc, S. Msika, G. Fourtanier, F. Muscari, J. M. Hay, A. Fingerhut, B. Millat, A. Radovanovic, P. L. Fagniez and S. French Associations for Research in (2005). "A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy." Am J Surg **189**(6): 720-729.

el-Kamar, F. G., M. L. Grossbard and P. S. Kozuch (2003). "Metastatic pancreatic cancer: emerging strategies in chemotherapy and palliative care." Oncologist **8**(1): 18-34.

Elamin, E. (2011). "Dietary and pharmacological management of severe catabolic conditions." Am J Med Sci **342**(6): 513-518.

Fazal, S. and M. W. Saif (2007). "Supportive and palliative care of pancreatic cancer." JOP **8**(2): 240-253.

Fearon, K. C., A. C. Voss, D. S. Hustead and G. Cancer Cachexia Study (2006). "Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis." Am J Clin Nutr **83**(6): 1345-1350.



Glass, D. J. (2010). "Signaling pathways perturbing muscle mass." Curr Opin Clin Nutr Metab Care **13**(3): 225-229.

Gulbinas, A., G. Barauskas and J. Pundzius (2004). "[Pancreaticojejunal anastomosis: the "Achilles heel" of pancreaticoduodenectomy]." Medicina (Kaunas) **40**(10): 927-934.

Hackert, T., M. W. Buchler and J. Werner (2009). "Surgical options in the management of pancreatic cancer." Minerva Chir **64**(5): 465-476.

Hartel, M., M. N. Wente, U. Hinz, J. Kleeff, M. Wagner, M. W. Muller, H. Friess and M. W. Buchler (2005). "Effect of antecolic reconstruction on delayed gastric emptying after the pylorus-preserving Whipple procedure." Arch Surg **140**(11): 1094-1099.

Hopkinson, J. B. (2014). "Psychosocial impact of cancer cachexia." J Cachexia Sarcopenia Muscle **5**(2): 89-94.

House, M. G. and M. A. Choti (2004). "Palliative therapy for pancreatic/biliary cancer." Surg Oncol Clin N Am **13**(3): 491-503, ix.

Inui, A. (2002). "Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management." CA Cancer J Clin **52**(2): 72-91.

Johns, N., N. A. Stephens and K. C. Fearon (2013). "Muscle wasting in cancer." Int J Biochem Cell Biol **45**(10): 2215-2229.

Knaebel, H. P., M. K. Diener, M. N. Wente, M. W. Buchler and C. M. Seiler (2005). "Systematic review and meta-analysis of technique for closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy." Br J Surg **92**(5): 539-546.

Kneuert, P. J., S. C. Cunningham, J. L. Cameron, S. Torrez, N. Tapazoglou, J. M. Herman, M. A. Makary, F. Eckhauser, J. Wang, K. Hirose, B. H. Edil, M. A. Choti, R. D. Schulick, C. L. Wolfgang and T. M. Pawlik (2011). "Palliative surgical management of patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma: trends and lessons

learned from a large, single institution experience." J Gastrointest Surg **15**(11): 1917-1927.

Kuroki, L. M., M. Mangano, J. E. Allsworth, C. O. Menias, L. S. Massad, M. A. Powell, D. G. Mutch and P. H. Thaker (2015). "Pre-operative Assessment of Muscle Mass to Predict Surgical Complications and Prognosis in Patients With Endometrial Cancer." Ann Surg Oncol **22**(3): 972-979.

Loos, M., H. Friess and J. Kleeff (2009). "[Surgery of malignant pancreatic tumors]." Radiologe **49**(2): 137-143.

MacDonald, N., A. M. Easson, V. C. Mazurak, G. P. Dunn and V. E. Baracos (2003). "Understanding and managing cancer cachexia." J Am Coll Surg **197**(1): 143-161.

Manabe, T., G. Ohshio, N. Baba, T. Miyashita, N. Asano, K. Tamura, K. Yamaki, A. Nonaka and T. Tobe (1989). "Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas." Cancer **64**(5): 1132-1137.

Mantovani, G., A. Maccio, C. Madeddu, R. Serpe, G. Antoni, E. Massa, M. Dessi and F. Panzone (2010). "Phase II nonrandomized study of the efficacy and safety of COX-2 inhibitor celecoxib on patients with cancer cachexia." J Mol Med (Berl) **88**(1): 85-92.

Mantovani, G., A. Maccio, C. Madeddu, R. Serpe, E. Massa, M. Dessi, F. Panzone and P. Contu (2010). "Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia." Oncologist **15**(2): 200-211.

Marks, D. L., N. Ling and R. D. Cone (2001). "Role of the central melanocortin system in cachexia." Cancer Res **61**(4): 1432-1438.

Martignoni, M. E., C. Dimitriu, J. Bachmann, H. Krakowski-Rosen, K. Ketterer, R. Kinscherf and H. Friess (2009). "Liver macrophages contribute to pancreatic cancer-related cachexia." Oncol Rep **21**(2): 363-369.

Martignoni, M. E., P. Kunze, W. Hildebrandt, B. Kunzli, P. Berberat, T. Giese, O. Kloters, J. Hammer, M. W. Buchler, N. A. Giese and H. Friess (2005). "Role of mononuclear cells and inflammatory cytokines in pancreatic cancer-related cachexia." Clin Cancer Res **11**(16): 5802-5808.

Michalski, C. W., J. Kleeff, M. N. Wentz, M. K. Diener, M. W. Buchler and H. Friess (2007). "Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer." Br J Surg **94**(3): 265-273.

Mueller, T. C., M. A. Burmeister, J. Bachmann and M. E. Martignoni (2014). "Cachexia and pancreatic cancer: are there treatment options?" World J Gastroenterol **20**(28): 9361-9373.

Muller, M. W., H. Friess, J. Kleeff, R. Dahmen, M. Wagner, U. Hinz, D. Breisch-Girbig, G. O. Ceyhan and M. W. Buchler (2007). "Is there still a role for total pancreatectomy?" Ann Surg **246**(6): 966-974; discussion 974-965.

Nagakawa, T., H. Kobayashi, K. Ueno, T. Ohta, M. Kayahara, K. Mori, T. Nakano, T. Takeda, I. Konishi and I. Miyazaki (1993). "The pattern of lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas. A histologic study of the surgical findings in patients undergoing extensive nodal dissections." Int J Pancreatol **13**(1): 15-22.

Neoptolemos, J. P., D. D. Stocken, H. Friess, C. Bassi, J. A. Dunn, H. Hickey, H. Beger, L. Fernandez-Cruz, C. Dervenis, F. Lacaine, M. Falconi, P. Pederzoli, A. Pap, D. Spooner, D. J. Kerr, M. W. Buchler and C. European Study Group for Pancreatic (2004). "A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer." N Engl J Med **350**(12): 1200-1210.

Ockenga, J. and L. Valentini (2005). "Review article: anorexia and cachexia in gastrointestinal cancer." Aliment Pharmacol Ther **22**(7): 583-594.

Reiser-Erkan, C., J. Gaa and J. Kleeff (2008). "T1 pancreatic cancer with lymph node metastasis and perineural invasion of the celiac trunk." Clin Gastroenterol Hepatol **6**(11): e41-42.

Ronga, I., F. Gallucci, F. Riccardi and G. Uomo (2014). "Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: recent advances and new pharmacological approach." Adv Med Sci **59**(1): 1-6.

Ross, P. J., S. Ashley, A. Norton, K. Priest, J. S. Waters, T. Eisen, I. E. Smith and M. E. O'Brien (2004). "Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers?" Br J Cancer **90**(10): 1905-1911.

Russell, S. T., K. Hirai and M. J. Tisdale (2002). "Role of beta3-adrenergic receptors in the action of a tumour lipid mobilizing factor." Br J Cancer **86**(3): 424-428.

Sauvanet, A. (2008). "[Surgical complications of pancreatectomy]." J Chir (Paris) **145**(2): 103-114.

Siegel, R., D. Naishadham and A. Jemal (2013). "Cancer statistics, 2013." CA Cancer J Clin **63**(1): 11-30.

Siriwardana, H. P. and A. K. Siriwardena (2006). "Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer." Br J Surg **93**(6): 662-673.

Skorokhod, A., J. Bachmann, N. A. Giese, M. E. Martignoni and H. Krakowski-Roosen (2012). "Real-imaging cDNA-AFLP transcript profiling of pancreatic cancer patients: Egr-1 as a potential key regulator of muscle cachexia." BMC Cancer **12**: 265.

Stan, S. D., S. V. Singh and R. E. Brand (2010). "Chemoprevention strategies for pancreatic cancer." Nat Rev Gastroenterol Hepatol **7**(6): 347-356.

Stathis, A. and M. J. Moore (2010). "Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges." Nat Rev Clin Oncol **7**(3): 163-172.

Stitzenberg, K. B., J. C. Watson, A. Roberts, S. A. Kagan, S. J. Cohen, A. A. Konski and J. P. Hoffman (2008). "Survival after pancreatectomy with major arterial resection and reconstruction." Ann Surg Oncol **15**(5): 1399-1406.

Suzuki, H., A. Asakawa, H. Amitani, N. Nakamura and A. Inui (2013). "Cancer cachexia--pathophysiology and management." J Gastroenterol **48**(5): 574-594.

Tazi, E. and H. Errihani (2010). "Treatment of cachexia in oncology." Indian J Palliat Care **16**(3): 129-137.

Tran, K. T., H. G. Smeenk, C. H. van Eijck, G. Kazemier, W. C. Hop, J. W. Greve, O. T. Terpstra, J. A. Zijlstra, P. Klinkert and H. Jeekel (2004). "Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors." Ann Surg **240**(5): 738-745.

Uomo, G., F. Gallucci and P. G. Rabitti (2006). "Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: recent development in research and management." JOP **7**(2): 157-162.

Vaughan, V. C., P. Martin and P. A. Lewandowski (2013). "Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments." J Cachexia Sarcopenia Muscle **4**(2): 95-109.

von Haehling, S., J. E. Morley and S. D. Anker (2010). "An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact." J Cachexia Sarcopenia Muscle **1**(2): 129-133.

Wagner, M., C. Redaelli, M. Lietz, C. A. Seiler, H. Friess and M. W. Buchler (2004). "Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma." Br J Surg **91**(5): 586-594.

Welsch, T., M. W. Buchler and J. Schmidt (2008). "[Surgery for pancreatic cancer]." Z Gastroenterol **46**(12): 1393-1403.

Wente, M. N., S. V. Shrikhande, M. W. Muller, M. K. Diener, C. M. Seiler, H. Friess and M. W. Buchler (2007). "Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis." Am J Surg **193**(2): 171-183.

Yeo, C. J., J. L. Cameron, M. M. Maher, P. K. Sauter, M. L. Zahurak, M. A. Talamini, K. D. Lillemoe and H. A. Pitt (1995). "A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy." Ann Surg **222**(4): 580-588; discussion 588-592.