

Wolfgang Bömicke

Dr. med. dent.

## **Kachexieprävalenz bei Patienten mit Pankreaskarzinom und deren Assoziation zu Überleben, körperlicher Leistungsfähigkeit und subjektiver Gesundheit im postoperativen Verlauf**

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. M. E. Martignoni

80 Prozent der Patienten mit einem Pankreaskarzinom versterben an den direkten Folgen von Tumorkachexie. Leitsymptome der Tumorkachexie, die hier durch einen spontanen Gewichtsverlust von 10 Prozent oder mehr des ursprünglich stabilen Gewichts innerhalb von 6 Monaten definiert wurde, sind Anorexie und Unterernährung verursacht durch eine gestörte Magen-Darmfunktion, Appetitlosigkeit sowie den gesteigerten Abbau von natürlichen Fettreserven und Muskelgewebe als Folge eines deregulierten Fett- und Eiweißmetabolismus. Ziel dieser Arbeit war es, die Prävalenz der Kachexie bei den 426 zwischen Juni 2004 und Dezember 2006 wegen eines duktales Adenokarzinoms der Bauchspeicheldrüse operierten Patienten festzustellen und deren Auswirkung auf das Überleben und die Morbidität dieser Patienten, deren Gewichtsentwicklung, die postoperative körperliche Leistungsfähigkeit und das subjektive Wohlempfinden zu untersuchen. Zudem sollte untersucht werden, ob körperliche Leistungsfähigkeit und subjektives Wohlbefinden sich zusammenhängend zeigen. Zum Zeitpunkt der Operation, die in einer Resektion (64,1%) oder einem Palliativeingriff (35,9%) bestand, lag bereits bei 37,1% der Patienten unabhängig von Alter ( $p=0.864$ ) und Geschlecht ( $p=0.132$ ) ein kachektischer Zustand vor. Ein präoperativer Gewichtsverlust wurde bei 66,2% der Patienten festgestellt. Der schlechtere Ernährungszustand der kachektischen Patienten schlug sich auch in signifikant erniedrigten Laborwerten für Protein ( $p=0.001$ ), Albumin ( $p<0.001$ ) und Hämoglobin ( $p=0.004$ ) nieder. Zudem war das C-reaktive Protein bei kachektischen Tumorpatienten als Marker eines chronischen systemischen Entzündungszustandes signifikant erhöht ( $p=0.012$ ).

Gewichtsverlust sowie insbesondere ein Gewichtsverlust über 10% (verwendete Definition der Kachexie) hatten einen deutlichen Einfluss auf das Überleben der Patienten. Kachektische Patienten überlebten signifikant kürzer als nicht kachektische ( $p<0.001$ ). Ein präoperativer Gewichtsverlust verkürzte das Überleben der betroffenen Patienten unabhängig vom Tumorstadium (UICC II:  $p<0.001$ ; UICC IV:  $p=0.045$ ). Gewichtsverlust verschlechterte somit die Prognose des Patienten auch bei primär operablem Tumor. Selbst nach erfolgter Tumorsektion verstarben kachektische Patienten früher ( $p=0.048$ ) als Patienten, die nicht kachektisch eingestuft wurden. Keine Unterschiede zwischen kachektischen und nicht kachektischen Patienten fanden sich in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität und die postoperative Morbidität. Somit kann ausgeschlossen werden, dass der schlechtere Ernährungszustand kachektischer Patienten einen signifikanten Einfluss auf die perioperativen Komplikationen hat. Trotz eines Gewichtsverlustes, egal in welcher Höhe, sollten auch Patienten mit Gewichtsverlusten nach Ausschluss einer Metastasierung einer Operation zugeführt werden, da sich durch eine mögliche Tumorsektion das Überleben verlängern lässt.

Das schlechtere Überleben kachektischer Patienten liegt in der geringere Häufigkeit von R0 Resektionen ( $p=0.027$ ) und der geringeren Resektionsrate ( $p<0.001$ ) begründet. Kachektische Patienten konnten seltener reseziert werden, da eine Metastasierung des Primärtumors häufiger vorlag ( $p=0.01$ ) und sich die Patienten häufiger in einem fortgeschrittenen Tumorstadium präsentierten ( $p=0.002$ ).

Gefundenes weist darauf hin, dass die Dedifferenzierung des Tumors bei der Entstehung von Kachexie einen entscheidenden Schritt darstellt. Kachexie markiert den Übergang einer lokalen Tumorbelastung zu einer Systemerkrankung. Der beim kachektischen Patient nachgewiesene systemische Entzündungszustand und die signifikant erhöhte Diabetesrate ( $p < 0.001$ ) unterstützen diese Annahme zusätzlich.

In der resezierten Gruppe gab es zwischen Patienten mit und ohne Kachexie keine Unterschiede in puncto Tumorgröße, Lymphknotenstatus und Metastasierung. Dennoch war die Häufigkeit von R0 Resektionen bei kachektischen resezierten Patienten signifikant geringer. Dies deutet auf einen biologisch aggressiveren Tumor bei kachektischen Patienten hin.

Die Auswertung der Gewichtsentwicklung resezierter und palliativ operierter Patienten zeigte, dass nur die Resektion oder keinerlei präoperativer Gewichtsverlust mit einer postoperativen Gewichtszunahme bzw. Gewichtsstabilisierung vereinbar waren, was den systemischen Einfluss des Tumors bzw. dessen biologischer Qualität nochmals bestätigt.

Kachektische Patienten, die nicht reseziert wurden, mussten im postoperativen Verlauf mit einem medianen Karnofsky Performance Status von 55 signifikant schlechter körperlich leistungsfähig ( $p = 0.045$ ) eingestuft werden, als resezierte (kachektisch: medianer KPS= 80; nicht kachektisch: medianer KPS= 90) oder palliativ operierte nicht kachektische Patienten (medianer KPS= 80).

Die in den Gruppen beobachteten Unterschiede in der körperlichen Leistungsfähigkeit hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das mediane subjektive Wohlbefinden derselben. Dennoch wurde von palliativ operierten kachektischen Patienten häufiger auch ein schlechteres subjektives Wohlempfinden geäußert. Desweiteren konnte eine moderate Korrelation zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit und subjektivem Wohlempfinden nachgewiesen werden. Ein niedriger Karnofsky Index bedeutete hierbei ein geringeres subjektives Wohlempfinden.

Weitere Forschung zu Ätiopathogenese und Therapie der Kachexie beim Pankreaskarzinom sollte dringend unternommen werden. Eine Antagonisierung der Prozesse, die zum Gewichtsverlust führen, kann die Prognose der Patienten das Überleben, die körperliche Leistungsfähigkeit und das subjektive Wohlempfinden betreffend sehr wahrscheinlich verbessern.