

Aus der Chirurgischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss des Body Mass Index auf das postoperative Ergebnis und das
Langzeitüberleben bei Patienten nach Pankreasresektion bei maligner
Grunderkrankung

Influence of the body mass index on postoperative outcome and long-term
survival after pancreatic resections in patients with underlying malignancy

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Philippa Christine Renate Seika

Datum der Promotion: 30.06.2024

Inhaltsverzeichnis

Abstract auf Englisch und Deutsch	4
Manteltext	6
1. Darstellung des Forschungsstandes	6
1.1. Einleitung.....	6
1.2. Das Pankreas: Aufbau und Funktion	6
1.2.1. Das Pankreaskarzinom.....	7
1.2.2. Epidemiologie	7
1.2.3. Ätiologie und Risikofaktoren	8
1.2.4. Tumorphathogenese	9
1.2.5. Diagnose und Screening	9
1.2.6. Therapie.....	10
1.3. Perioperative Morbidität und Mortalität	10
1.4. Prognose.....	10
1.5. Der perioperative Stoffwechsel.....	11
1.6. Adipositas	12
1.6.1. Stellenwert der Adipositas in der Tumorphathogenese	12
1.6.2. Das perioperative Adipositas-Paradoxon	13
1.7. Adipositas und Langzeitüberleben	14
1.8. Untergewicht und Langzeitüberleben.....	14
1.9. Fragestellung	14
2. Methodik	16
2.1. Kriterien für die Einbeziehung von Patienten	16
2.2. Präoperative Diagnostik	16
2.3. Chirurgisches Verfahren	16
2.4. Postoperatives Management	17
2.5. Datenanalyse	17
2.6. Ethikvotum	17
2.7. Demographie und Verhaltensdaten	17
2.8. Patienten	18
3. Ergebnisse.....	18
3.1. Demographie	18
3.1.2. Histopathologie	19

3.1.3. Postoperativer Verlauf (Gesamtkohorte).....	21
3.2. Postoperative Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit dem BMI.....	22
3.3. Langzeitüberleben in Bezug auf den BMI.....	23
3.4. Prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben.....	24
3.5 Subgruppen Analyse.....	26
3.6. Diskussion.....	27
3.7. Zusammenfassung.....	33
4. Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen.....	35
Quellenverzeichnis.....	36
Eidesstattliche Versicherung.....	44
Ausführliche Anteilserklärung.....	46
Auszug aus der Journal Summary List.....	48
Druckexemplar der Publikation.....	50
Lebenslauf.....	53
Publikationsliste.....	64
Danksagung.....	65

Abstract auf Englisch und Deutsch

Background: Today, pancreatic resections can be performed safely due to continuous advances in surgical techniques and improved perioperative and interdisciplinary management. Prognostic markers associated with the risk of increased postoperative morbidity as well as mortality are of particular research interest especially if these are modifiable. The aim of this publication is to examine the impact of the body mass index (BMI) on postoperative complications and patient survival over a 20-year observational span following pancreatic resections for underlying malignancy.

Methods: 1,384 patients, 918 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) (66.3%), 229 patients with distal cholangiocarcinoma (16.5%), 206 patients with ampullary carcinoma (14.8%) and 31 patients with duodenal carcinoma were analyzed (2.2%). Patients were categorized according to their BMI (kg/m²) into four categories (group 1, <18.5; group 2, 18.5–25.0; group 3, 25.1–30.0; group 4 >30.0). Differences between the groups in terms of postoperative complications, postoperative duration of hospital stays, reoperation, postoperative mortality and survival rates were evaluated.

Results: There were variations in postoperative complications (group 1, 16.2%; group 2, 20.3%; group 3, 27.2%, group 4, 41.6%) in the univariate study, with the form of postoperative complications also differing amongst the categories. 735 (53.1%) patients died over a mean monitoring period of 687.7 (2–8,500) days. Overall survival rates for 1-, 5-, 10- and 15-years were 66.4%, 25.5%, 17.9% and 12.1% respectively, with survival rates between the four groups differing. Following multivariate study, a significant risk factor for survival was found to be underweight.

Conclusions: The results of the present study show that preoperative BMI is a prognostically relevant parameter for postoperative outcome and overall survival in oncologic patients after pancreatic resection. In particular, patients with a BMI of 18.5–30 have improved postoperative outcomes, while patients in BMI group 4 are at increased risk for postoperative complications. Surgical therapy should therefore be carefully and individually evaluated in this constellation.

Hintergrund: Durch einen kontinuierlichen Fortschritt an Operationstechniken, sowie einem verbesserten perioperativen und interdisziplinären Management können Pankreasresektionen heutzutage sicher durchgeführt werden. Prognostische Marker, welche mit dem Risiko für eine erhöhte postoperative Morbidität sowie Mortalität einhergehen, werden kontrovers diskutiert. Ziel dieser Untersuchung war es, den Einfluss des präoperativen Body Mass Index (BMI) bei onkologischen Patienten mit Z. n. nach Pankreaskopfresektion auf die unmittelbaren postoperativen Ergebnisse und den Langzeitverlauf zu untersuchen.

Patienten und Methoden: Der BMI und die relevanten postoperativen Parameter von 1.384 Patienten nach Pankreasresektion wurden dafür analysiert. Indikationen für eine Pankreasresektion waren bei 918 Patienten (66,3 %) ein Adenokarzinom des Pankreas, bei 229 Patienten (16,5 %) ein distales Gallengangskarzinom, bei 206 Patienten (14,8 %) ein Karzinom der Papilla Vateri und bei 31 Patienten (2,2 %) ein Duodenalkarzinom. Die Patienten wurden nach ihrem BMI (kg/m²) in vier Gruppen eingeteilt (Gruppe 1 <18,5; Gruppe 2, 18,5–25,0; Gruppe 3, 25,1–30,0; Gruppe 4 >30,0)

Ergebnisse: Innerhalb eines mittleren Beobachtungszeitraums von 687,7 (2-8.500) Tagen verstarben 735 (53,1 %) Patienten. Es ergaben sich wichtige Unterschiede bei den postoperativen Komplikationen (Gruppe 1, 16,2 %; Gruppe 2, 20,3 %; Gruppe 3, 27,2 %, Gruppe 4, 41,6 %), wobei auch die Art der postoperativen Komplikationen zwischen den Gruppen variierte. Die Gesamtüberlebensraten nach 1, 5, 10 und 15 Jahren betragen 66,4 %, 25,5 %, 17,9 % bzw. 12,1 %, wobei die Überlebensraten zwischen den vier Gruppen variierten.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass der präoperative BMI ein prognostisch relevanter Parameter für das postoperative Ergebnis und das Gesamtüberleben bei onkologischen Patienten nach Pankreasresektion ist. Insbesondere bei Patienten der BMI-Gruppe 4 besteht ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen. Eine chirurgische Therapie sollte daher in dieser Konstellation sorgfältig und individuell evaluiert werden.

Manteltext

1. Darstellung des Forschungsstandes

1.1. Einleitung

Das Pankreaskarzinom ist die vierthäufigste Krebstodesursache weltweit und hat unter den malignen Erkrankungen eine sehr schlechte Prognose. Der häufigste maligne Pankreastumor ist das duktales Adenokarzinom (PDAC) mit etwa 85 % aller Neoplasien des Pankreas, gefolgt von periampullären Karzinomen und den endokrinen Pankreastumoren. Die schlechte Prognose des Pankreaskarzinoms ist multifaktoriell und beruht unter anderem auf der häufig sehr späten Diagnosestellung. Eine chirurgische Resektion stellt derzeit den einzigen kurativen Ansatz dar.

Für ein verbessertes Verständnis dieser Erkrankung ist die Identifikation von modifizierbaren Risikofaktoren von zentraler Bedeutung. Zu den bekannten Risikofaktoren zur Entstehung eines Pankreaskarzinoms zählen neben demographischen und genetischen Faktoren auch Umwelteinflüsse, wie Nikotinabusus oder das Vorliegen einer Adipositas (1).

Auch wenn die Adipositas als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms gilt, ist der Einfluss auf die perioperative Morbidität und Mortalität sowie auf den Langzeitverlauf, speziell nach Pankreasresektion, unzureichend untersucht. Einige Studien beschreiben ein signifikant höheres Risiko für postoperative Komplikationen wie z.B. einen Myokardinfarkt, eine Wundinfektion oder eine Harnwegsinfektion bei adipösen Patienten (2)(3). Im Gegensatz hierzu beschreiben andere Autoren bei übergewichtigen und mäßig adipösen Patienten das sogenannte „Adipositas-Paradoxon“, welches bei übergewichtigen und mäßig adipösen Patienten (BMI 25-35) eine geringere perioperative Mortalität bedingt (4).

Aufgrund dieser Beobachtung ist die Analyse der Rolle der Adipositas im Krankheitsverlauf von großer Bedeutung, um für das Pankreaskarzinom gezielt neue Therapieansätze entwickeln zu können. Zudem werden die molekularen Mechanismen, welche die Adipositas mit der Karzinogenese und -progression verbinden, vor allem in Bezug auf den postoperativen Verlauf diskutiert. Diese Studien unterstreichen die wachsende Bedeutung der Adipositas im Zusammenhang mit dem Pankreaskarzinom (5–7).

1.2. Das Pankreas: Aufbau und Funktion

Das Pankreas ist ein ca. 10-12 cm längliches Organ mit einem Gewicht von ca. 80-100 g, das eine zentrale Rolle bei der Verdauung spielt. Die Bauchspeicheldrüse ist in drei verschiedene Bereiche unterteilt, Pankreaskopf,

Pankreaskörper und Pankreasschwanz (sog. Caput, Corpus und Cauda). Es befindet sich retroperitoneal dorsal des Magens in Höhe des zweiten lumbalen Wirbelkörpers und verläuft in enger Beziehung zum Duodenum welches den Pankreaskopf umschließt. Zentrale Blutgefäße befinden sich in unmittelbarer Nähe zum Pankreas, einschließlich der Arteria mesenterica superior, der Vena mesenterica superior, der Pfortader und des Tuncus Coeliacus.

Das Pankreas ist eine exokrine und endokrine Drüse mit zwei zentralen Funktionen: der Produktion von Verdauungsenzymen sowie der Regulierung des Glukosestoffwechsels (8). Das Pankreas besteht weitgehend aus Azinuszellen und Pankreasgangzellen mit zentraler exokriner Funktion. Die Azinuszellen produzieren Verdauungsenzyme. Diese werden dann in den Azinuszellen des Pankreas zu inaktiven Zymogengranula konzentriert und zur Sekretion gelagert. Bei Bedarf werden sie in den Pankreasgang sezerniert, der im Pankreaskopf den Ductus choledochus übergeht und dann über die Papilla duodeni major in das Duodenum mündet. Proteolytische Trypsinogene, Chymotrypsinogenlipasen, Alpha-Amylase, Ribo- und Desoxyribonukleasen sind die wichtigsten Produkte der Azinuszellen. Die Kanäle sezernieren eine große Menge Flüssigkeit mit einer hohen Bikarbonatkonzentration, was zu einem alkalischen Milieu des Sekrets führt. Die endokrine Komponente der Bauchspeicheldrüse besteht aus verschiedenen Zelltypen, welche als Langerhans-Inseln organisiert sind. Die α -Zellen produzieren Glucagon, die β -Zellen Insulin, die δ -Zellen Somatostatin und die PP-Zellen das Pankreas-Polypeptid.

1.2.1. Das Pankreaskarzinom

Pankreastumore können grob in zwei größere Kategorien unterteilt werden: exokrine Tumore, zu denen auch das Adenokarzinom gehört, und Neuroendokrine Tumore. In jeder Kategorie gibt es mehrere Tumorentitäten, die sich in ihren Symptomen und ihrer Prognose unterscheiden können. Das duktales Pankreas-Adenokarzinom (PDAC) und das Azinuszellkarzinom entstehen im exokrinen Teil des Pankreas (8,9). 95 % der exokrinen Karzinome sind duktales Adenokarzinome, während Neuroendokrine Tumore (NET) und Azinuszellkarzinome eher selten sind (10). Unter allen sog. periampullären Malignomen ist das duktales Adenokarzinom die häufigste Tumorentität, gefolgt von Karzinomen der Papilla Vateri, distalen Gallengangskarzinomen und Duodenalkarzinomen. Duktales Adenokarzinome befinden sich zu 70 % im Kopfbereich des Pankreas, gefolgt vom Pankreaskorpus (20 %) und Pankreasschwanz (10 %) (11).

1.2.2. Epidemiologie

Seit Ende der 1990er Jahre sind sowohl die Inzidenz als auch Mortalitätsraten angestiegen, insbesondere bei Patienten über 65 Jahre. Pankreastumore sind für 3 % aller Krebsneuerkrankungen und 6 % aller krebsbedingten Todesfälle verantwortlich. Das duktales Pankreasadenokarzinom (PDAC) ist bei Männern wie Frauen die

vierthäufigste krebsbedingte Todesursache in Deutschland und wird voraussichtlich bis 2030 die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache sein (12).

Weltweit wurden im Jahr 2018 kumulativ 458.918 neue Fälle von Pankreaskarzinomen gemeldet. Zudem wurden im Jahr 2018 insgesamt 432.242 Todesfälle gemeldet (13). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt trotz Fortschritten bei der Erkennung und Behandlung dieser Tumore bei nur 8-9 % (14,15). Der Unterschied zwischen einer vergleichsweise niedrigen Prävalenz und einer hohen Sterblichkeitsrate wird auf eine verspätete Diagnosestellung zurückgeführt, da die Patienten erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium Symptome zeigen.

Weltweit bestehen erhebliche Unterschiede bei der Inzidenz. Die weltweit niedrigste Inzidenz liegt in Afrika, in Europa, insbesondere in Spanien und Südfrankreich (15). Die Inzidenz von Pankreaskarzinomen nimmt mit dem Alter exponentiell zu (15). Bei Männern beträgt das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 67 Jahren, während es bei Frauen bei 74 Jahren liegt.

1.2.3. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist trotz jahrzehntelanger Forschung letztendlich nicht geklärt. Dafür konnten epidemiologische Studien verschiedene Risikofaktoren identifizieren, welche die Entstehung des Pankreaskarzinoms begünstigen. Zahlreiche Studien konnten eine genetische Komponente nachweisen (16–18). Darüber hinaus haben Patientinnen mit Brust- oder Ovarialkarzinom sowie Patienten*Innen mit Mukoviszidose oder Pankreatitis ein erhöhtes Risiko (18,19). Umwelt- und Lebensstilnoxen gehören ebenso zu den signifikanten modifizierbaren Risikofaktoren (2). Insbesondere Tabakkonsum, Adipositas und ernährungsbedingte Faktoren wie nicht-vegetarische Ernährung (2,20) spielen eine Rolle. Tabakkonsum und das Vorliegen einer Adipositas sind die wichtigsten modifizierbaren und gleichzeitig kausale Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms (21). Eine nichtlineare Dosis-Wirkungsbeziehung wurde bei dem Konsum von Zigaretten beobachtet (22,23). Auch der Body-Mass-Index (BMI) ist mit einem substantiellen Risikoanstieg verbunden, der auf 10 bis 50 % pro fünf Einheiten BMI (kg/m^2) geschätzt wird (13,24,25). Zu den bekannten Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms werden zusätzlich eine Reihe von Stoffwechselerkrankungen wie Dyslipidämie, Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes gezählt (25–28). Da diese Risikofaktoren im Rahmen des Metabolischen Syndroms miteinander korrelieren, ist es schwierig, einzelne kausale Effekte differenziert zu analysieren. Die Ergebnisse mehrerer Studien zeigen allerdings einen deutlichen kausalen Zusammenhang zwischen einem steigenden Body-Mass-Index (BMI) und dem Pankreaskarzinom-Risiko (29).

1.2.4. Tumorpathogenese

Obwohl die grundlegenden genetischen Veränderungen beim PDAC gut dokumentiert sind, ist die Tumor-Pathogenese auf molekularer Ebene noch nicht vollständig erforscht. In den letzten zehn Jahren wurden zahlreiche molekulare Mechanismen, die für die PDAC-Karzinogenese und deren Aufrechterhaltung wesentlich sind, beschrieben (30,31). Gegenwärtig wird von einer schrittweisen Entwicklung von Normalgewebe über Hyperplasie und Dysplasie zum Karzinom ausgegangen (Adenom-Karzinom-Sequenz). Dabei geht der Karzinomentstehung die Entwicklung von hyperplastischen Läsionen voraus, die als jeweils eigene Entitäten als intraepitheliale Pankreasneoplasien (PanINs), intraduktal papillärer-muzinöse Neoplasien (IPMNs) oder muzinöse Neoplasien (MCN) bezeichnet werden. Es wurde nachgewiesen, dass sich Genmutationen im duktalem Pankreaskarzinom in wenigen zentralen Signaltransduktionswegen und zellulären Prozessen konzentrieren, unter anderem auf dem KRAS-MAPK-Signalweg (32). Molekulargenetisch ist das duktales Adenokarzinom des Pankreas durch eine ausgeprägte intertumorale sowie intratumorale Heterogenität gekennzeichnet.

1.2.5. Diagnose und Screening

Das Pankreaskarzinom stellt eine diagnostische Herausforderung dar, da die überwiegende Anzahl der Fälle sich spät klinisch bemerkbar macht und dann häufig in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium vorliegen. Zu den klinischen Symptomen zählen unklare abdominelle oder im Rücken lokalisierte Schmerzen, welche häufig von Gewichtsverlust oder einem neu aufgetretenen Ikterus begleitet werden.

Diese unspezifischen Symptome im Zusammenhang mit der Erkrankung bedeuten, dass 80 % bis 85 % der Tumore zum Zeitpunkt der Diagnose nicht mehr kurativ therapierbar sind (33). Die Berücksichtigung von Risikofaktoren wie z.B. genetische Prädisposition, Alter, Rauchen, Diabetes könnte somit bei Patienten mit verdächtigen Symptomen zu einer früheren und zielgerichteten Diagnostik führen.

Es besteht derzeit keine Empfehlung zum Screening der Allgemeinbevölkerung zur Früherkennung eines Pankreaskarzinoms (34). Auch wenn ein generelles Screening asymptomatischer Personen derzeit nicht empfohlen wird, können bei der Prävention und Früherkennung des PDAC präventive Strategien auf Bevölkerungsebene und ein wirksames Screening-Programm, das lediglich auf Hochrisikopersonen (u.a. familiäre Belastung, HNPCC, BRCA 1 und 2 Mutation) ausgerichtet ist, helfen. Ein Screening wird bei Personen mit einem hohen Risiko durch das International Cancer of the Pancreas Screening Consortium (CAPS) empfohlen (35). Als Hochrisikopersonen wurden dabei Patienten mit genetischem oder familiärem Risiko definiert. Wurde eine unverdächtige Zyste gefunden, sollte die Untersuchung alle 6-12 Monate wiederholt werden. Bei soliden Läsionen, welche die Kriterien für eine unmittelbare Resektion nicht erfüllen, sowie bei Strikturen der Hauptpankreasgänge erfolgt nach drei Monaten eine erneute Bildgebung (36). Von der Gruppe des International Cancer of the Pancreas

Screening Consortium, wurde eine Kombination von EUS und MRI/MRCP zur Diagnostik empfohlen (36). Dieser Standard hat sich in der allgemeinen bildgebenden Diagnostik zur Abklärung bei Verdacht auf ein Pankreaskarzinom bereits etabliert.

1.2.6. Therapie

Aus therapeutischer Sicht stellt die radikale chirurgische Resektion derzeit unverändert die einzige kurativ intendierte Therapie dar. Eine primäre Pankreasresektion ist lediglich bei 15 bis 20 % der Patienten möglich (37,38). Als nicht-resektabel gelten im Allgemeinen Tumore, die den Truncus coeliacus oder die Arteria mesenterica superior infiltrieren oder mehr als 180° ummauert haben, sowie Tumore mit Metastasierung in Leber, Lunge und/oder Peritoneum. Ausnahmen stellen eine Multiviszeralresektion oder die sog. Appleby-OP dar. Die primäre R0-Resektion ist bis heute der einzige kurative Therapieansatz und der wichtigste Prognosefaktor. Bei Patienten ohne Lymphknotenbefall kann durch eine R0-Resektion das 5-Jahres-Überleben auf 20 bis 30 % erhöht werden (39,40).

1.3. Perioperative Morbidität und Mortalität

Die Chirurgie des Pankreas, insbesondere die Pankreatikoduodenektomie (PD) gilt als eine der anspruchsvollsten Eingriffe in der Viszeralchirurgie. Sie stellt nicht nur eine technische Herausforderung für die Chirurgen, sondern auch eine Belastung für die Patienten dar. Die PD und die totale Pankreatektomie stellen, je nach anatomischer Lokalisation des Tumors bzw. der Tumore, die chirurgischen Optionen zur Resektion des Pankreaskarzinoms dar(41). Die Morbiditätsrate ist zwar rückläufig, verbleibt aber mit 30 bis 50 % weiterhin sehr hoch (42). Das Ausbilden einer sog. Pankreasfistel oder eine Magenentleerungsstörung sind dabei die häufigsten Komplikationen nach einer Pankreaskopfresektion (42,43). Weitere chirurgische Komplikationen sind eine Anastomoseninsuffizienz der Pankreasanastomose oder der Gallenganganastomose, postoperative Blutungen (PPH), eine postoperative Pankreatitis, porto-mesenteriale Venenthrombosen, oder Anastomosenstenosen der Gastroenterostomie (GE). Ursächlich dafür sind in erster Linie die Gewebeeigenschaften des Pankreas, die zu einer technisch komplizierten Anastomose beitragen. Bei adipöser und damit weicher Parenchymkonsistenz in Zusammenhang mit einer permanenten exokrinen Enzymsekretion ist das Risiko einer Fistelbildung bzw. einer Anastomoseninsuffizienz und den damit verbundenen lebensbedrohlichen Arrosionsblutungen deutlich erhöht (44,45).

1.4. Prognose

Trotz erheblicher Fortschritte in der chirurgischen und adjuvanten Therapie ist die Prognose bei Vorliegen eines Pankreaskarzinoms nach wie vor schlecht. In den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden 5-Jahres-

Überlebensraten von 0,4 % beschrieben (14). Heutzutage liegt die 5-Jahres-Überlebensrate der Erkrankung bei 2 bis 5 %. Nach kurativer Resektion besteht eine 5-Jahres-Überlebensrate von 15 bis 20 %. Das mediane Überleben nach Resektion liegt bei etwa 11 bis 20 Monaten (46,47). Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen Tumorleiden ohne Fernmetastasen haben eine mediane Überlebenszeit von lediglich 6 bis 11 Monaten (46,48). Bei Patienten nach Resektion eines Pankreaskarzinoms führt eine adjuvante Chemotherapie zu einem signifikant längeren Gesamtüberleben. Das mediane Überleben liegt bei 30,4 Monaten nach adjuvanter Therapie mit FOLFIRINOX, im Vergleich zu 17,7 Monaten adjuvanter Therapie mit Gemcitabin (49).

Es existieren verschiedene Studien, die sich mit prognostischen Faktoren für das Langzeitüberleben nach kurativ intendierter Resektion beim Pankreaskarzinom auseinandergesetzt haben. Die Langzeitüberlebensrate dieser Patienten ist nach wie vor gering (50), wird jedoch durch verschiedene klinische sowie histopathologische Faktoren beeinflusst.

Die derzeit etablierten, aber auch die aktuell in Studien untersuchten prognostischen Faktoren mit gesicherter klinischer Relevanz sind die Tumorgöße und der Lymphknotenstatus. Als wichtigster histopathologischer Prognosefaktor bei einem primär resektablen Pankreaskarzinom gilt der Resektionsstatus (51). Ein positiver Resektionsstatus nach einer Pankreasresektion gilt generell als schlechter Prognosefaktor (50). Darüber hinaus spielen die Lymphknotenmetastasierung und Fernmetastasen für die Prognose ebenfalls eine bedeutende Rolle (52). Ein weiterer unabhängiger Prognosefaktor ist die Tumordifferenzierung. Mehrere Studien bestätigen den Differenzierungsgrad als unabhängigen Prognosefaktor (53).

1.5. Der perioperative Stoffwechsel

Der perioperative Stoffwechsel spielt eine wichtige Rolle in Bezug auf Über- und Untergewicht und die weiteren Folgen für den postoperativen Krankheitsverlauf. Nicht selten kommt es vor, dass Mangelernährung und Adipositas zugleich auftreten. Die frühen Phasen des postoperativen Verlaufs sind durch einen Anstieg des Energieaufwandes gekennzeichnet, was zu einem katabolen Zustand führt. Die Aktivierung des postoperativen Stoffwechsels, sog. Postaggressionsstoffwechsel, beinhaltet eine Hochregulation des sympathischen Nervensystems und die Freisetzung von Hypophysenhormonen mit der Folge eines veränderten Cortisol-Stoffwechsels und erhöhten endogenen Katecholaminspiegeln. Diese verursachen eine Reihe von akuten Stoffwechselveränderungen, einschließlich einer sog. Stress-Hyperglykämie, die sowohl auf eine periphere Resistenz gegenüber den Auswirkungen anabolischer Faktoren (vorwiegend Insulin), als auch auf eine erhöhte hepatische Glukoneogenese zurückzuführen sind (54,55). Die Proteolyse wird beschleunigt, wobei Aminosäuren freigesetzt werden, von denen man annimmt, dass sie für die Unterstützung der Gewebereparatur, die Immunabwehr und die Synthese von Akute-Phase-Reaktanden wichtig sind (56).

Die beschriebene beschleunigte Proteolyse geht mit dem gleichzeitigen Risiko einer Protein-Mangelernährung, einer Immunsuppression und einem Abbau von funktionellem Muskelgewebe infolge des Proteinkatabolismus einher, welche zudem durch eine Muskelatrophie bei mangelnder postoperativer Mobilisation noch aggraviert wird. Eine perioperative Mangelernährung ist ein bekannter unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes postoperatives Outcome. Zudem wurde festgestellt, dass unterernährte chirurgische Patienten eine höhere postoperative Mortalität, Morbidität, Verweildauer (LOS), Wiederaufnahmerate und Krankenhauskosten aufweisen (57,58).

1.6. Adipositas

Übergewicht und Adipositas werden definiert als übermäßige Fettanlagerung, welche die Gesundheit massiv beeinträchtigen kann. Der am häufigsten verwendete Index zur Gewichtseinschätzung im Gesundheitswesen ist der Body-Mass-Index (BMI in kg/m^2). Für Erwachsene definiert die WHO Übergewicht und Adipositas wie folgt: Als Übergewicht wird ein BMI größer oder gleich 25; als Adipositas ein BMI größer oder gleich 30 bezeichnet, während ein BMI $<18,5$ als Untergewicht definiert wird. Adipositas ist eine allgegenwärtige Erkrankung mit einer steigenden Inzidenz und einer hohen Lebenszeitprävalenz von 20 % und ist somit von zunehmender klinischer und gesundheitspolitischer Relevanz (59). Übergewicht und Adipositas sind derzeit weltweit mit mehr Todesfällen assoziiert als Untergewicht (59).

1.6.1. Stellenwert der Adipositas in der Tumorphathogenese

Die Adipositas ist sowohl einer der modifizierbaren Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms als auch ein prognostisch relevanter Faktor und somit ein wichtiger therapeutischer Ansatzpunkt (5,6,60,61). Während die zugrunde liegenden Pathomechanismen unklar bleiben, sind chronische Entzündungen, Insulinresistenz und veränderte Darmmikrobiota an der karzinogenen Wirkung der Adipositas beteiligt (7). Adipositas ist heute ein etablierter Risikofaktor für chronische Entzündungen (62). Die Folgen der Adipositas, einschließlich der Krebsentstehung, werden durch mehrere systemische und lokale Reaktionen reguliert (10,21,63–68). Adipositas selbst führt zu einer Fettansammlung in der normalen Bauchspeicheldrüse (Steatose), die zu einem entzündlichen Prozess innerhalb des Pankreas, einschließlich erhöhter Expression von Zytokinen, Umbau der extrazellulären Matrix und Fibrose (69,70), führt. In den letzten zehn Jahren hat sich unser Verständnis der Prozesse, die Adipositas mit Krebs assoziieren, erheblich erweitert, wobei die Mikroumgebung des Tumors eine entscheidende Komponente darstellt. Einige Untersuchungen des Tumormetabolismus identifizierten KRAS-gesteuerte Veränderungen im Energiestoffwechsel, die für die Erhaltung von Pankreaskarzinomen als entscheidend gelten, von denen die überwiegende Mehrheit (> 90 %) aktivierende KRAS-Mutationen beherbergen. Es ist aber bis auf weiteres unklar, ob diese oder andere Stoffwechselveränderungen bei Adipositas-

assozierten Pankreaskarzinomen im Vordergrund stehen. Im Verlauf einer Karzinomerkrankung zeigt sich eine peritumorale fibrotische Reaktion (71), die als Desmoplasie bezeichnet wird und insbesondere bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom zu beobachten ist (72). Krebsassoziierte Fibroblasten (sog. Carcinoma-Associated Fibroblasts, CAFs) sind die Haupteffektorzellen in der desmoplastischen Reaktion. Sog. Pankreas-Sternzellen (Pancreatic Stellate Cells, PSCs) sind die dabei wichtigste Quelle für CAFs. Es wird vermutet, dass CAFs das Wachstum der Karzinomzellen fördern und die Stroma-Produktion durch PSCs stimulieren. Ihr Vorhandensein im peritumoralen Stroma wurde mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht. CAFs können die Chemotherapieresistenz durch verschiedene molekulare Mechanismen bestimmen, einschließlich der Hochregulation von Genen, die an der Synthese der extrazellulären Matrix (SPARC) und an der Transduktion des Chemokin-Signals (CXCL12/CXCR4) beteiligt sind, was zur Induktion des epithelial-mesenchymalen Übergangs (EMT) führt. Adipositas stimuliert die Sekretion von Zytokinen aus hypertrophen Adipozyten sowohl im Fettgewebe als auch im Pankreas, was schließlich zu einer verstärkten lokalen Fibrose führt. Diese Prozesse spielen eine zentrale Rolle bei der Tumorentstehung, der Angiogenese und der Therapieresistenz (71). In diesem Zusammenhang zeigten klinische Studien, dass die verstärkte Interaktion zwischen CAFs und PSCs, welche bei Adipositas auftritt, zu einer Exazerbation der Desmoplasie führt. Daraus kann eine verstärkte Tumorprogression und ein vermindertes Ansprechen auf eine Chemotherapie resultieren.

1.6.2. Das perioperative Adipositas-Paradoxon

Während einige epidemiologische und klinische Studien gezeigt haben, dass das Vorliegen einer Adipositas mit einer erhöhten Inzidenz eines Pankreaskarzinoms und einer potenziell schlechteren Prognose verbunden ist, gibt es keinen Konsens über den Einfluss des Körpergewichts auf die perioperative Morbidität und Mortalität nach onkologisch-indizierter Pankreaskopfresektion. Viele Untersuchungen haben den Zusammenhang zwischen Körpergewicht und chirurgischer Morbidität und Mortalität beobachtet; die verfügbaren Daten sind jedoch bisher sehr uneinheitlich (41). In Anbetracht des potentiell großen Einflusses einer Adipositas bei der Ätiologie sowie auf den Krankheitsverlauf eines Pankreaskarzinoms ist die perioperative Rolle des BMI bei diesem Patientenkollektiv von besonderem Interesse. Der Einfluss des BMI auf die perioperative Morbidität und Mortalität von Patienten mit einem Pankreaskarzinom wurde ausführlich untersucht, die Ergebnisse waren allerdings sehr inhomogen. In einer multivariaten Analyse von Del Chiaro et al. konnte bei 367 Patienten nach primärer Resektion eines Pankreaskarzinoms das Vorliegen einer Adipositas nicht als unabhängiger Risikofaktor für postoperative Komplikationen identifiziert werden (73). Gaujoux zeigte dagegen, dass ein erhöhter Body-Mass-Index und eine Pankreaslipomatose, eindeutige Risikofaktoren für eine Pankreasfistel nach Pankreatikoduodenektomie darstellen (74). Dies steht im Einklang mit zahlreichen Belegen, die sowohl Unterernährung (BMI < 20 kg/m²) als auch Adipositas (BMI > 30 kg/m²) mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität in Verbindung bringen (4,58).

Diese Erkenntnis ließ weitere Autoren die These aufstellen, dass die Beziehung zwischen Gewicht und perioperativer Mortalität U-förmig verläuft, also im niedrigen und hohen BMI-Bereich negativ korreliert sind, während im normalen BMI Bereich keine Assoziation zwischen BMI und Mortalität besteht (75). Diese These ist jedoch aufgrund zahlreicher Störfaktoren wie z.B. chronischer Komorbiditäten schwierig zu bestätigen.

1.7. Adipositas und Langzeitüberleben

Obwohl Adipositas ein bekannter Risikofaktor für verschiedene Karzinome ist, ist der Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS) nicht hinreichend untersucht. Einige Ergebnisse deuten aber darauf hin, dass Adipositas verschiedene Aspekte des Langzeitüberlebens negativ beeinflusst, darunter Faktoren wie die Lebensqualität, die Rezidivrate oder die Prognose (76). Die meiste Evidenz besteht hier im Bereich des Brust-, Prostata- oder kolorektalen Karzinoms. Über die Rolle der Adipositas bei einem Pankreaskarzinom ist bisher wenig bekannt. Der zunehmende BMI war in einer multivariaten Analyse negativ mit dem Überleben bei einem Pankreaskarzinom assoziiert (77). In einer Analyse von 841 Patienten mit einem Pankreaskarzinom konnten Li et al. zeigen, dass das Vorliegen einer Adipositas im höheren Alter mit einem geringeren Langzeitüberleben bei Patienten mit Pankreaskarzinom assoziiert war (78). Diese Ergebnisse wurden von Mc Williams et al. bestätigt, die ebenfalls einen steigenden BMI mit einer verminderten Überlebensrate beim Pankreaskarzinom korrelieren konnten (79).

1.8. Untergewicht und Langzeitüberleben

Untergewicht bei Patienten mit der Diagnose eines Pankreaskarzinoms hat ebenfalls einen negativen Einfluss auf die Mortalität nach einer Pankreasresektion (75,80). Del Chiaro et al. kamen zu dem Ergebnis, dass ein niedriger BMI mit einem verringerten Langzeitüberleben verbunden ist. Die Tumorkachexie zum Zeitpunkt der Diagnose, definiert als Gewichtsverlust von mehr als 5 % über einen Zeitraum von 6 Monaten, unabhängig vom Ausgangs-BMI, ist ein unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres Überleben bei PDAC (73). Patienten mit Sarkopenie oder sarkopenischer Adipositas, nach Pankreasresektion, haben ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben und eine höhere Komplikationsrate. Die Beurteilung der Körperzusammensetzung bei diesen Patienten kann zu einem breiteren Verständnis des individuellen Zustands der Patienten führen und spezifische unterstützende Strategien bei Risikopatienten anleiten (81,82).

1.9. Fragestellung

Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war es, die Auswirkungen des Körpergewichts sowohl auf die postoperativen Komplikationen als auch auf das Langzeitüberleben bei onkologischen Patienten nach Pankreasresektionen über einen Beobachtungszeitraum von 20 Jahren in einem Zentrum für Pankreaschirurgie zu untersuchen. Vier BMI-Gruppen (nach WHO-Definition) wurden diesbezüglich hinsichtlich ihrer prognostischen

Relevanz in Bezug auf die postoperative Morbidität und Mortalität untersucht. Die Untersuchung soll die folgenden Fragen beantworten:

- (1) Welchen Einfluss hat der BMI auf die perioperative Morbidität und Mortalität bei Patienten mit periampullärem Karzinom?
- (2) Welchen Einfluss hat der BMI auf das Langzeitüberleben nach kurativ intendierter Resektion eines periampullärem Karzinoms?
- (3) Ist der BMI ein prognostischer Faktor für das Überleben und existieren weitere prognostische Faktoren?

2. Methodik

2.1. Kriterien für die Einbeziehung von Patienten

Es handelte sich um eine retrospektive Datenanalyse, die in einem Zentrum für Pankreaschirurgie durchgeführt wurde. Alle Patienten, bei denen zwischen Dezember 1989 und Juni 2017 eine onkologisch-indizierte Pankreasresektion durchgeführt wurde, wurden in eine prospektive Datenbank aufgenommen. 1.782 Patienten konnten in diesem Zeitraum identifiziert werden, von denen allerdings 90 Patienten wegen fehlender Größe, Gewicht oder Stadium des Pankreaskarzinoms ausgeschlossen werden mussten. Weitere 308 Patienten wurden aufgrund der Lokalisation des Pankreaskarzinoms (Corpuskarzinom, Caudakarzinom) ausgeschlossen, sodass insgesamt 1.384 Patienten in die Analyse aufgenommen werden konnten. Ausschließlich histologisch gesicherte primäre Karzinome wurden in die Analyse einbezogen. Die Genehmigung wurde von einer unabhängigen Ethikkommission erteilt. Die Patientencharakteristika wurden aus den medizinischen Unterlagen extrahiert und weiter analysiert. Die Patienten wurden entsprechend ihrem BMI (kg/m^2) in vier Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 (Untergewicht) $<18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$; Gruppe 2 (Normalgewicht) $18,5\text{-}25,0 \text{ kg}/\text{m}^2$; Gruppe 3 (Übergewicht) $25,1\text{-}30,0 \text{ kg}/\text{m}^2$; Gruppe 4 (Adipositas) $>30,0 \text{ kg}/\text{m}^2$.

2.2. Präoperative Diagnostik

Die Patienten wurden präoperativ durch Anamnese, körperliche Untersuchung und Laborauswertung beurteilt. Präoperativ erfolgte eine Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT/MRCP), um die lokale Tumorsituation zu beurteilen und Fernmetastasen auszuschließen. Die Indikation für eine primäre chirurgische Resektion wurde interdisziplinär gestellt. Für das Tumor-Staging wurde die siebte Auflage des Staging-Systems des American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (UICC) angewendet (83).

2.3. Chirurgisches Verfahren

Alle Operationen wurden von erfahrenen Pankreaschirurgen am entsprechenden Studienort in einer offenen Operationstechnik nach den gegenwärtigen internationalen Standards durchgeführt. Nach der Laparotomie wurde zunächst eine hepatische Metastasierung oder Peritonealkarzinose durch eine vollständige Exploration der Bauchhöhle ausgeschlossen. Der Zugang zur Bursa omentalis erfolgte durch Dissektion des gastrokolicen Bandes. Nach Retraktion des Magens und Inspektion der Bauchspeicheldrüse wurden anhand des Lokalbefundes die lokale Resektabilität und das Ausmaß der Resektion bestimmt. Die Dissektion der Bauchspeicheldrüse erfolgte entweder durch Elektrokauterisation oder mit dem Skalpell. Es wurde eine Standard-Lymphadenektomie durchgeführt. Im

Fälle einer pankreato-enteralen Anastomose wurde je nach Präferenz des Chirurgen entweder eine Pankreatojejunostomie oder eine Pankreatogastrostomie durchgeführt. Jeder Patient erhielt mindestens eine intraabdominale Drainage zur Messung der postoperativen Lipasewerte.

2.4. Postoperatives Management

Alle Patienten wurden mindestens einen Tag auf einer Intensivstation (ICU) überwacht. Jede Komplikation innerhalb von 90 Tagen postoperativ wurde als postoperative Morbidität und jeder Tod innerhalb der ersten 30 Tage als postoperative Mortalität definiert. Unter Verwendung der Clavien-Dindo-Klassifikation wurden die wichtigsten postoperativen Komplikationen eingestuft (84). Alle resezierten Proben wurden histologisch analysiert, um das Tumorstadium, den Lymphknotenstatus und die Resektionsgrenzen zu beurteilen. Die Diagnose einer postoperativen Pankreasfistel (POPF) basierte auf der Definition der International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF) (85). Die Definition der Post-Pankreatektomie-Blutung (PPH) basierte ebenfalls auf den Definitionen der International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) (86).

2.5. Datenanalyse

Die Daten wurden in einer Datenbank (Microsoft Excel Version 2017, Microsoft Corporation, Seattle, USA) gesammelt und retrospektiv ausgewertet. Sofern nicht anders angegeben, werden die Daten als Mittelwert angegeben.

2.6. Ethikvotum

Die Zulassung wurde von einer unabhängigen Ethikkommission erteilt, Approval-ID: EA2/035/14.

2.7. Demographie und Verhaltensdaten

Die Erhebung demographischer Daten ist zur Homogenitätsprüfung der Gruppen notwendig. Es wurden von den Patienten Alter, Geschlecht, und CA 19-9 erhoben und auf Homogenität zwischen den Gruppen überprüft. Kategoriale Daten wurden mittels χ^2 Test auf signifikante Unterschiede überprüft.

Der statistische Vergleich kontinuierlicher unabhängiger Datensätze erfolgt bei zwei Stichproben durch Mittelwertvergleiche (Students t-Test bei normalverteilten bzw. Mann-Whitney-U-Test bei nicht-normalverteilten Variablen) oder im Falle von mehreren Stichproben durch Varianzanalysen (ANOVA). Zur Auswertung wurden aufgrund der ausreichenden Stichprobengröße und der Validität der Verfahren χ^2 für kategoriale und die ANOVA für kontinuierliche Daten gewählt. Die Survival-Analyse wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Die multivariate Analyse wurde mit dem Cox-Proportional-Hazards-Modell und gegebenenfalls mit der logistischen Regression unter Verwendung von Stata für Windows 14.0 (Stata Corporation, College Station, TX)

durchgeführt. Multivariable Hazard-Ratios (HRs) und 95 %-Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe von Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodellen berechnet. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als signifikant angesehen.

2.8. Patienten

Im Zeitraum zwischen Januar 1989 und Dezember 2017 wurde an der Charité – Universitätsmedizin Berlin in der Chirurgischen Klinik insgesamt 1.675 Eingriffe am Pankreas durchgeführt. Bei 1.444 Patienten wurde eine Pankreaskopfresektion (81,0 %) , bei 190 Patienten eine distale Pankreasresektion (10,6 %) und bei 140 Patienten eine totale Pankreatektomie (7,9 %) durchgeführt. Aufgrund einer Tumordinfiltration war bei 36 Patienten eine Magenresektion (2,1 %), bei 136 Patienten eine partielle Pfortaderresektion (8,1 %) und bei 175 Patienten eine zusätzliche komplementäre Gefäßresektion (10,4 %) erforderlich. Die Rekonstruktion der Arteria mesenterica superior war bei 31 Patienten (1,8 %) indiziert. Die Operation wurde bei 229 Patienten (13,6 %) erweitert, wobei bei 77 Patienten eine Leberteilektomie (4,6 %) und bei 152 Patienten eine Splenektomie (9,1 %) durchgeführt wurde. Tumoren des Pankreaskorpus oder Pankreasschwanzes sowie multifokale Tumore wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Auch Patienten nach erweiterten Eingriffen wie z.B. Multivisceralresektionen oder benignen Indikationen und Patienten mit zusätzlichen Malignomen (z.B. gastrointestinaler Stromatumor, Lymphome etc.) wurden ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen. Insgesamt 1.384 Patienten nach Pankreaskopfresektion zwischen 18 und 93 Jahren wurden als Kohorte für die statistische Auswertung eingeschlossen.

3. Ergebnisse

3.1. Demographie

Zwischen 1989 und 2017 wurde bei 1.384 Patienten eine onkologisch-indizierte Pankreaskopfresektionen in der Chirurgischen Klinik der Charite durchgeführt. Histologisch umfasst die Studienkohorte 918 Patienten mit einem duktalem Pankreaskarzinom (66,3 %), 229 Patienten mit einem distalen Gallengangskarzinom (16,5 %), 206 Patienten mit einem Karzinom der Papilla Vateri (14,9 %) sowie 31 mit einem Duodenalkarzinom (2,2 %). Bei den Patienten handelt sich um 762 (55,1 %) Männer und um 622 (44,9 %) Frauen, wobei die Gesamtkohorte ein Durchschnittsalter von 63,7 (18-93) Jahren zum Zeitpunkt der Operation hatte. Der mediane BMI in der Patientengruppe betrug 24,8 (16,1–53,0) kg/m² mit keinem signifikanten Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Patienten. Die präoperativen chemischen Laboruntersuchungen ergaben einen mittleren CA 19-9-Wert von 621 kU/L im Median von 104,00 U/L; Bereich, 0-10.832 kU/L) (Tabelle 1).

Tabelle 1. Demografische Daten

Demografische Daten, n=1.384	BMI-Gruppe			
	1 n=68	2 n=691	3 n=471	4 n=154
PPPD, n (%)				
Weiblich	46 (67,6)	309 (44,7)	185 (39,3)	82 (53,2)
Männlich	22 (32,4)	382 (55,2)	286 (60,7)	72 (46,8)
Alter (Mittelwert, Jahre)	61,54	63,50	64,43	63,19
Diagnose, n (%)				
Duktales Pankreaskarzinom	44 (64,7)	459 (66,4)	318 (67,5)	97 (63,0)
Distales Gallengangskarzinom	9 (13,2)	114 (16,5)	80 (17,0)	26 (16,9)
Karzinom der Papilla Vateri	14 (20,6)	102 (14,7)	63 (13,4)	27 (17,5)
Duodenalkarzinom	1 (1,5)	16 (2,3)	10 (2,1)	4 (2,6)
Mittlerer präoperativer CA19-9-Wert (kU/l)	327,5	619,5	647,9	679,4
Operationsdatum, n (%)				
Vor 31.12.2004	31 (46,0)	334 (48,3)	211 (44,7)	66 (43,0)
Nach 01.01.2005	37 (54,0)	357 (51,7)	260 (55,2)	88 (57,1)

Quelle: Seika P, Klein F, Pelzer U, Pratschke J, Bahra M, Malinka T. Hepatobiliary surgery and nutrition. 2019/06/28 Aufl. Juni 2019;8(3):201–10.

3.1.2. Histopathologie

Alle onkologischen Parameter (Tumorentität, Tumorstadium, Art und Prozentsatz der Vorbehandlung, Komorbiditäten, Alter usw.) waren zwischen den untersuchten Gruppen gleich verteilt. Es erfolgte bei 1.040 (75,1 %) Patienten eine R0-Resektion, bei 302 (21,8 %) und 42 (3,0 %) Patienten eine R1-Resektion und R2-Resektion. Als Folge der Klassifizierung der 1.384 Patienten nach den UICC-Stadien befanden sich 174 (12,6 %) Patienten im

Stadium 1 und 259 (18,7 %) Patienten im Stadium 2. Am häufigsten fand sich das Stadium 3 mit 764 Patienten (55,2 %). Es wurden 187 Patienten (13,5 %) im UICC Stadium 4 operiert.

Tabelle 2: Histopathologische Daten

Histopathologie		BMI-Gruppe				Gesamt	p= *
		1	2	3	4		
pT (%)	pT 1	2	15	47	4	75	0,546
	pT 2	38	104	475	74	215	
	pT 3	27	66	337	41	964	
	pT 4	8	30	105	11	130	
pN (%)	pN 0	24	244	155	54	477	0,859
	pN 1	43	441	312	97	893	
	pN 2	1	6	4	3	14	
pM (%)	pM 0	63	639	444	146	1292	0,558
	pM 1	5	52	27	8	92	
pG (%)	pG 1	1	12	8	2	23	0,787
	pG 2	4	39	35	14	92	
	pG 3	39	371	250	89	749	
	pG 4	24	269	178	49	520	
R-Status (%)	0	50	515	355	120	1040	0,881
	1	15	152	105	30	302	
	2	3	24	11	4	42	
L-Status (%)	0	33	319	212	81	645	0,414
	1	35	372	259	73	739	
V-Status (%)	0	26	205	152	49	432	0,660
	1	5	45	26	13	89	
UICC (%)	1	7	87	58	22	174	0,510
	2	17	130	82	30	259	
	3	36	367	275	86	764	
	4	8	107	56	16	187	

Quelle: Seika P, Klein F, Pelzer U, Pratschke J, Bahra M, Malinka T. Hepatobiliary surgery and nutrition. 2019/06/28 Aufl. Juni 2019;8(3):201–10.

Es zeigten sich keine signifikant unterschiedlichen Merkmale in Bezug auf das Tumorstadium ($p=0,546$), den Lymphknotenstatus ($p=0,859$) und das UICC-Stadium ($p=0,510$) zwischen den BMI-Gruppen. Auch in Bezug auf das Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa ($p=0,414$), eine Gefäßinfiltration ($p=0,660$), den Resektionsstatus ($p=0,881$) oder die Tumordifferenzierung ($p=0,787$) konnten bei den Patienten der vier BMI-Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Tabelle 2).

3.1.3. Postoperativer Verlauf (Gesamtkohorte)

Tabelle 3: Postoperativer Verlauf

	BMI-Gruppe				p-Wert
	1 n=68	2 n=691	3 n=471	4 n=154	
Postoperative Komplikationen, CD ≥ 3 n (%)	11 (16,2)	140 (20,3)	128(27,1)	64 (41,5)	<0,001
Postoperative Pankreas Fistel (POPF) (Grad B und C), n (%)	3 (4,4)	33 (4,7)	40 (8,5)	22 (14,3)	<0,001
Postoperative Blutung (PPH), n (%)	3 (4,4)	54 (7,8)	53 (11,3)	23 (14,9)	0,011
Postoperative Insuffizienz der Gallengangsanastomose, n (%)	2 (2,9)	26 (3,7)	31 (6,5)	14 (9,2)	0,019
Wundheilungstörung, n (%)	2 (3,4)	24 (3,5)	19 (4,0)	19 (12,3)	<0,001
SIRS / Sepsis, n (%)	1 (1,8)	15 (2,1)	18 (3,8)	11 (7,2)	0,011
ITS-Aufenthalt (Mittelwert, Tage)	3,3	3,8	7,0	5,1	0,229
Krankenhaus-Aufenthalt (Mittelwert, Tage)	22,4	20,7	22,8	28,0	0,001
Reoperation innerhalb 30 Tage, n (%)	10 (14,7)	99 (14,0)	86 (18,4)	41 (26,6)	0,001
30-Tages-Mortalität, n (%)	5 (7,7)	22 (3,9)	26 (6,2)	4 (3,1)	0,012
90-Tages-Mortalität, n (%)	9 (14,3)	49 (7,9)	48 (11,5)	9 (10,2)	0,012
1-Jahres-Überleben, %	52,2	67,9	64,6	70,5	0,012
5-Jahres-Überleben, %	7,3	24,6	28,4	25,2	0,012

Quelle: Seika P, Klein F, Pelzer U, Pratschke J, Bahra M, Malinka T. Hepatobiliary surgery and nutrition. 2019/06/28 Aufl. Juni 2019;8(3):201–10.

Die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthalts betrug 23,0 (2-356) Tage mit einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation von 5,1 (1–127) Tagen, wobei die Dauer für Männer 5,1 (1–127) Tage und für Frauen 5,1 (1-124) Tage betrug. Postoperative Komplikationen wurden in 343 (24,8 %) Fällen beobachtet. Postoperative Blutungen (PPH) traten bei 133 Patienten (9,6 %) auf, 98 Patienten (7,1 %) entwickelten eine klinisch relevante Pankreasfistel (POPF-Grade B und C), eine Wundinfektion entwickelte sich bei 64 Patienten (4,6 %), SIRS bzw. Sepsis trat in 45 Fällen (3,3 %) auf, während 73 Patienten eine Insuffizienz der Hepaticojejunostomie (5,3 %) entwickelten. Die perioperative 30-Tage-Sterblichkeit betrug 4,8 %. Im Beobachtungszeitraum starben insgesamt 124 Patienten. 226 Patienten starben innerhalb von 90 Tagen postoperativ, was zu einer postoperativen 90-Tage-Mortalität von 12,3 % führte. Innerhalb eines durchschnittlichen Beobachtungszeitraums von 687,7 (2-8.500) Tagen sind 735 (53,1 %) Patienten verstorben (Tabelle 3).

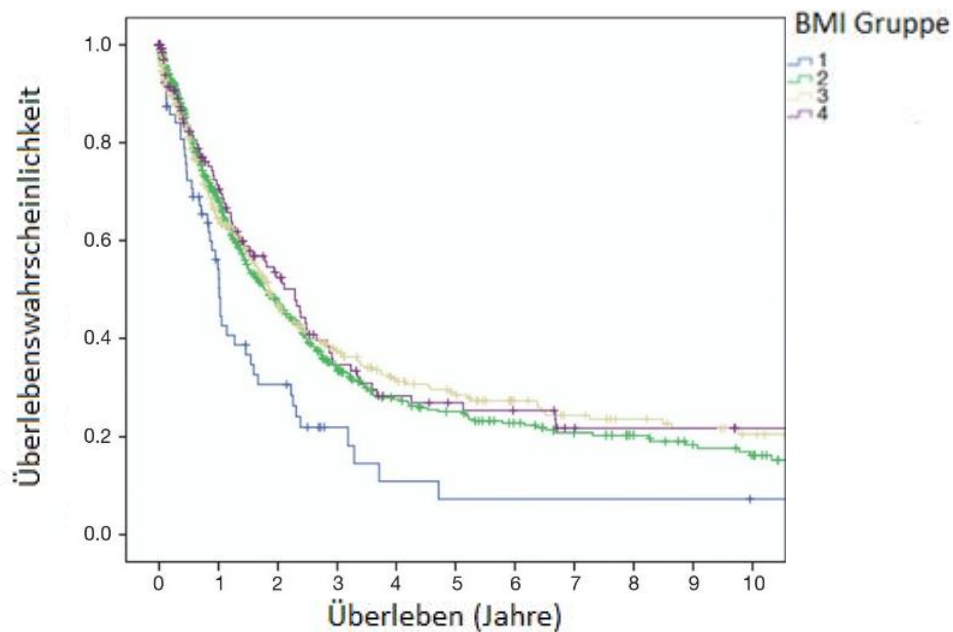
3.2. Postoperative Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit dem BMI

Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zunahme von postoperativen Komplikationen und steigendem BMI beobachtet ($p < 0,001$) (Gruppe 1: 16,2 %; Gruppe 2: 20,3 %; Gruppe 3: 27,2 %; Gruppe 4: 41,6 %), wobei auch die Art der postoperativen Komplikationen zwischen den Gruppen variierte (Tabelle 2). Eine postoperative Blutung (post-pancreatectomy hemorrhage; PPH) gemäß der Definition des PPH durch die Internationale Studiengruppe für Pankreaschirurgie (ISGPS) trat bei adipösen Patienten signifikant häufiger auf als bei Patienten mit einem normalen BMI (Gruppe 4: 14,9 % vs Gruppe 2: 7,8 %; $p = 0,011$). Bei adipösen Patienten trat eine Pankreasfistel (POPF) ebenfalls signifikant häufiger im Vergleich zu Patienten mit einem normalen BMI (Gruppe 4: 14,3 % vs. Gruppe 1: 4,4 %; $p = 0,001$) auf. Des Weiteren konnte eine signifikante Zunahme einer Insuffizienz der Hepaticojejunostomie bei hohem BMI beobachtet werden (Gruppe 4: 9,1 % vs. Gruppe 2: 3,8 %; $p = 0,011$). Auch postoperative Wundinfektionen wurden gehäuft bei adipösen Patienten festgestellt (Gruppe 4: 12,3 % vs. Gruppe 2: 3,5 %; $p = 0,001$).

Weitere statistisch signifikante BMI-abhängige Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen traten hinsichtlich der Rate der Reoperationen (Gruppe 4: 26,6 % vs. Gruppe 2: 14,3 %; $p < 0,001$) sowie eines postoperativen SIRS (definiert als das Zutreffen mindestens zwei der folgenden Kriterien: Körpertemperatur: $< 36^{\circ} \text{C}$ oder $> 38^{\circ} \text{C}$, Herzfrequenz $> 90/\text{min}$, Tachypnoe mit einer Atemfrequenz von $> 20/\text{min}$ oder Anzahl der Leukozyten $< 4000 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$, $> 12000 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$) bzw. einer Sepsis (definiert als zusätzliche Identifikation des Infektionsherdes und des Erregers) auf. SIRS/Sepsis trat bei adipösen Patienten signifikant häufiger auf (7,1 %), verglichen mit 2,2 % der nicht adipösen Patienten (Gruppe 4: 7,1 % vs. Gruppe 2: 1,5 %; $p = 0,011$). Die erhöhte Komplikationsrate führte zu einer verlängerten Krankenhausaufenthaltsdauer und ebenso einer Verlängerung der Dauer der intensivmedizinischen Behandlung (Tabelle 2). Obwohl Patienten mit einem hohem BMI eine signifikant

höhere Rate an Komplikationen aufwies, blieb die perioperative Mortalität davon unbeeinflusst. Es wurde kein Zusammenhang zwischen der Zunahme der 30- bzw. 90-Tage-Mortalität und steigendem BMI beobachtet. Auf der anderen Seite zeigten untergewichtige Patienten eine höhere perioperative Mortalität im Vergleich zu Patienten mit normalem BMI (30-Tage-Mortalität Gruppe 1: 7,4 %; Gruppe 2: 3,2 %; Gruppe 3: 5,5 %; Gruppe 4: 2,6 %; $p=0,012$).

3.3. Langzeitüberleben in Bezug auf den BMI



Jahr	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gruppe 1	68	27	14	5	2	2	2	2	2	1	1
Gruppe 2	691	339	196	116	78	65	50	40	33	25	20
Gruppe 3	471	223	133	87	61	49	37	30	25	21	17
Gruppe 4	154	74	46	27	19	16	14	9	9	8	6

Gefährdete Patienten (n=1.384)

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (n=1.384, $p=0,012$), Gruppe 1: OS = 2,18 Jahre (n=68); Gruppe 2: OS = 4,26 Jahre (n=691); Gruppe 3: OS = 6,36 Jahre (n=471); Gruppe 4: OS = 4,42 Jahre (n=154). OS=Gesamtüberleben.

Quelle: Seika P, Klein F, Pelzer U, Pratschke J, Bahra M, Malinka T. Hepatobiliary surgery and nutrition. 2019/06/28 Aufl. Juni 2019;8(3):201–10.

Im Median betrug die Nachbeobachtungszeit 20,7 (0-279) Monate. Die Gesamtüberlebensrate nach 1, 5, 10 und 15 Jahren betrug 66,4 %, 25,5 %, 17,9 %, bzw. 12,1 %. Wie in Tabelle 2 dargestellt, variierten die Überlebensraten zwischen den vier BMI-Gruppen. Aufgrund der Mortalität mit abnehmender Fallzahl wurde innerhalb der Subgruppenanalysen eine 1- und 5-Jahres-Mortalität analysiert. In der BMI-Gruppe 1 hatte die erwähnte hohe perioperative Mortalität einen entsprechenden Einfluss auf das Langzeitüberleben (1- vs. 5-Jahres-Überlebensraten 52,2 % vs. 7,3 %). In den anderen BMI-Gruppen wurden vergleichbare Überlebensraten gemessen (1- vs. 5-Jahres-Überleben: Gruppe 2: 67,9 % bzw. 24,6 %; Gruppe 3: 64,6 % bzw. 28,4 %; Gruppe 4: 70,5 % bzw. 25,2 % (Abbildung 1).

3.4. Prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben

Die primäre Analyse konnte zeigen, dass ein BMI $<18,5$ ($p=0,012$), postoperative Komplikationen ($p\leq 0,001$), das Alter >65 ($p=0,003$), der T-Status ($p\leq 0,001$), die Notwendigkeit einer Reoperation ($p\leq 0,001$), der Lymphknotenstatus ($p\leq 0,001$), das UICC-Stadium ($p\leq 0,001$), die Diagnosegruppe (PDAC; $p\leq 0,001$), der M-Status ($p\leq 0,001$), der G-Status ($p\leq 0,001$) und positive Resektionsränder (R1/R2; $p\leq 0,001$) signifikant mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert sind.

In der multivariaten Analyse waren Alter >65 (HR 0,759; 95 % Konfidenzintervall (CI): 0,656-0,879; $p\leq 0,001$) postoperative Komplikationen (HR 0,794; 95 % CI: 0,640-0,985; $p=0,036$), BMI $<18,5$ (HR 0,619; 95 % CI: 0,453-0,845; $p=0,003$), das Vorliegen eines duktales Pankreaskarzinoms (HR 2,227; 95 % CI: 1,129-4,390; $p=0,021$), die Notwendigkeit einer Reoperation (HR 0,651; 95 % CI: 0,514-0,826; $p<0,001$), sowie der M-Status (HR 0,577; 95 % KI: 0,384-0,867; $p=0,008$), ein positiver R-Status (R1 $p<0,001$; HR 0,336; 95 % KI: 0,238-0,474 und R2 $p<0,001$; HR 0,453; 95 % KI: 0,316-0,649) und der T-Status ($pT3$; $p=0,019$, HR 0,471; 95 % KI: 0,252-0,883) mit einem reduzierten Gesamtüberleben assoziiert.

Tabelle 4: Multivariate Analyse. Variablen, die das Langzeitüberleben von Patienten nach Pankreasresektion mit zugrunde liegender Malignität beeinflussen.

	Sig.	HR (Hazard Ratio)	95% CI (Konfidenzintervall)	
			untere Konfidenzgrenze	obere Konfidenzgrenze
BMI-Gruppe 1	0,003	0,619	0,453	0,845
BMI-Gruppe 2	0,008			
BMI-Gruppe 3	0,001	0,566	0,410	0,782
BMI-Gruppe 4	0,013	0,625	0,431	0,907
Alter	<0,001	0,759	0,656	0,879
Postoperative Komplikationen	0,036	0,794	0,640	0,985
Pankreasadenokarzinom	0,021	2,227	1,129	4,390
Distales Gallengangskarzinom	0,308	1,436	0,716	2,879
Carcinoma of Papilla Vateri	0,085	1,843	0,919	3,697
Reoperation	<0,001	0,651	0,514	0,826
UICC 1	0,859	0,934	0,438	1,989
UICC 2	0,835	0,932	0,481	1,805
UICC 3	0,759	1,091	0,626	1,901
pT1	0,016	0,128	0,024	0,686
pT2	0,083	0,504	0,232	1,093
pT3	0,019	0,471	0,252	0,883
pT4	0,113	0,632	0,359	1,114
pN1	0,631	0,797	0,315	2,013
pN2	0,785	0,889	0,382	2,071
pG1	0,737	1,115	0,591	2,103
pG2	<0,001	0,488	0,342	0,695
pG3	0,003	0,793	0,679	0,926
R1	<0,001	0,336	0,238	0,474
R2	<0,001	0,453	0,316	0,649
M1	0,008	0,577	0,384	0,867

Quelle: Seika P, Klein F, Pelzer U, Pratschke J, Bahra M, Malinka T. Hepatobiliary surgery and nutrition. 2019/06/28 Aufl. Juni 2019;8(3):201–10.

3.5 Subgruppen Analyse

In Subgruppenanalysen wurden gemäß BMI univariable und multivariable Modelle untersucht, die nach Alter und Geschlecht korrigiert wurden (Tabelle 5a, Tabelle 5b).

Tabelle 5a: Prädiktoren für das Gesamtüberleben bei Patienten mit Untergewicht (Gruppe 1)

	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	p-Wert*	HR (95% CI)	p-Wert*
Alter	0,596 (0,326-1,089)	0,092		
Geschlecht (Männlich)	1,358 (0,702-2,625)	0,363		
Postoperative Komplikation	0,390 (0,171-0,890)	0,025	0,338 (0,143-0,801)	0,014
Duktales Adenokarzinom (PDAC)	1,254 (0,672-2,338)	0,477		
PV-Resektion	1,791 (0,245-13,075)	0,566		
UICC	1,382 (0,360-1,307)	0,686		
T3/ T4	0,439 (0,192-1,002)	0,050	0,266 (0,110-0,643)	0,003
N>2	0,686 (0,360-1,307)	0,252		
G>2	0,647 (0,199-2,104)	0,469		
R	1,083 (0,568-2,065)	0,809		

Quelle: Eigene Darstellung

Die Rate an postoperativen Komplikationen war in beiden Subgruppen ein signifikanter Risikofaktor für das Gesamtüberleben (Gruppe 1 vs. Gruppe 4; (0,338(0,143-0,801) p=0,014 vs. (0,474(0,293-0,769)) p=0,002). Der T-Status war ebenfalls in beiden Gruppen mit einem reduzierten Gesamtüberleben assoziiert (Gruppe 1 vs. Gruppe 4; (0,266(0,110-0,643) p=0,003 vs. (0,502(0,279-0,970)) p=0,040). Es konnten keine weiteren Faktoren in der Gruppe 1 identifiziert werden.

Tabelle 5b: Prädiktoren für das Gesamtüberleben bei Patienten mit Adipositas (Gruppe 4)

	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	p-Wert*	HR (95% CI)	p-Wert*
Alter	1,294 (0,822-2,037)	0,265		
Geschlecht (Männlich)	1,119 (0,717-1,746)	0,620		
Postoperative Komplikation	0,602 (0,380-0,953)	0,030	0,474 (0,293-0,769)	0,002
Duktales Adenokarzinom (PDAC)	0,641 (0,400-1,026)	0,064		
PV-Resektion	3,253 (1,448-7,306)	0,004	0,340 (0,149-0,780)	0,011
UICC	1,825 (0,331-0,906)	0,019	0,716 (0,428-1,199)	0,204
T3/ T4	0,395 (0,219-0,710)	0,002	0,502 (0,279-0,970)	0,040
N>2	1,574 (0,974-2,544)	0,064		
G>2	0,257 (0,103-0,643)	0,004	0,333 (0,130-0,854)	0,022
R	0,633 (0,362-1,109)	0,110		

Quelle: Eigene Darstellung

In Gruppe 4 waren in der multivariaten Analyse weiterhin das Grading (>G2) (HR 0,333; 95 % Konfidenzintervall (CI): 0,130-0,854; p=0,022) und eine Pfortader-Resektion (PV-Resektion) (HR 0,340; 95 % Konfidenzintervall (CI): 0,149-0,780; p=0,011) Prädiktoren für das Gesamtüberleben. Das UICC-Stadium war bei Gruppe 4 in Univariateanalyse ebenfalls signifikant (HR 1,825; 95 % Konfidenzintervall (CI): 0,331-0,906; p=0,019)). Mit steigendem BMI zeigt das Tumorstadium (T3/ T4) sowie der Differenzierungsgrad (>G2) zunehmend Einfluss auf das Gesamtüberleben.

3.6. Diskussion

Die vorliegende Untersuchung (87) konnte zeigen, dass adipöse Patienten ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen nach einer Pankreaskopfresektion haben. Die Mortalität blieb dabei jedoch unbeeinflusst. In der Studie zeigten übergewichtige Patienten höhere postoperative Morbiditätsraten und eine längere Krankenhausverweildauer. Dies beruht hauptsächlich auf der erhöhten Inzidenz von Pneumonie und Wundinfektionen, während bei den untergewichtigen Patienten eine höhere perioperative Mortalität zu beobachten war. Das Langzeitüberleben hat sich zwischen den BMI-Gruppen 2-4 nicht signifikant unterschieden, allerdings zeigten die Patienten in Gruppe 1 im Vergleich zu den anderen BMI-Gruppen ein signifikant reduziertes Gesamtüberleben (p=0,023).

Folgende drei Fragestellungen wurden beantwortet und werden diskutiert:

1) Welchen Einfluss hat der BMI auf die perioperative Morbidität und Mortalität bei Patienten mit periampullärem Karzinom?

Sowohl Übergewicht als auch Untergewicht können zu einem chronischen Entzündungszustand führen, wobei jedem dieser Zustände ein leicht unterschiedlicher Mechanismus zugrunde liegt. Untergewichtige Patienten mit einem malignen periampullären Tumor leiden häufig an einer Kachexie. Das Kachexie-Syndrom wiederum wird vorwiegend durch Zytokine verursacht, die entweder von den Tumorzellen selbst produziert oder von den Zellen des Immunsystems als Reaktion auf den Tumor freigesetzt werden. Dies führt zu einer tiefgreifenden Lipolyse bzw. führt zu einem Proteinabbau (88). Dabei spielt ein Mangel an Testosteron und IGF-1, ein Überschuss an Myostatin sowie Glukokortikoiden eine zentrale Rolle (89). Die Adipositas wird zunehmend als entzündliche Erkrankung begriffen, welche mit einem hohen Anteil an zirkulierenden und im Gewebe vorhandenen Mengen proinflammatorischer Zytokine und Fettsäuren einhergeht (43).

Ein chirurgisches Trauma löst somit eine Reaktion aus, die durch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren gekennzeichnet ist, darunter die Interleukine (IL) 1, 2, 6 sowie der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) (90). Ein signifikanter Anstieg der IL-6-Plasmakonzentration 30 Minuten nach der Operation bestätigt, dass dieses Zytokin ein früher und empfindlicher Marker einer Gewebsverletzung ist und mit Ausmaß und Dauer des Traumas eng zusammenhängt (90).

Diese frühe Phase des postoperativen Verlaufs ist physiologisch durch eine Reihe von akuten katabolen Stoffwechselveränderungen gekennzeichnet. Dies beinhaltet auch eine sog. Stress-Hyperglykämie, die sowohl auf eine periphere Resistenz gegenüber den Auswirkungen anabolischer Faktoren (vorwiegend Insulin) als auch auf eine erhöhte hepatische Gluconeogenese zurückzuführen sind. Die Proteolyse wird beschleunigt, wobei Aminosäuren freigesetzt werden, von denen man annimmt, dass sie für die Unterstützung der Gewebereparatur, der Immunabwehr und Synthese von Akute-Phase-Proteinen wichtig sind (56). Im Gegensatz dazu, können ein Hyperinsulinismus und hohe Konzentrationen des insulinähnlichen Wachstumsfaktors 1 (IGF-1) als Folge einer Insulinresistenz in Verbindung mit lebensstilbedingten Erkrankungen zur Tumorprogression beitragen, indem sie die Zellproliferation, Apoptose und Angiogenese aktivieren (91).

Einige Autoren haben bereits über den negativen Einfluss einer Veränderung der Körperzusammensetzung auf die Aktivität der Immunzellen spekuliert. Interessanterweise wurde zunehmend nachgewiesen, dass das weiße Fettgewebe auch eine Quelle für Zytokine und Chemokine ist (65). Aktuell wird davon ausgegangen, dass perioperative Komplikationen bei adipösen Patienten die Folge von Adipositas-induzierten Stoffwechselveränderungen und kardiovaskulären Dysfunktionen sind. Diese sind dann sekundär auf

Entzündungen und einen pathologischen Umbau des viszeralen Fettgewebes im Zusammenhang mit einer vaskulärer Rarefizierung, einem eingeschränkten Blutfluss, dem Abbau von Adipozyten, sowie der Aktivierung von Immunzellen zurückzuführen (92). Diese Mechanismen erklären die erhöhte Komplikationsrate bei adipösen Patienten, insbesondere die verminderte Heilung und daraus resultierende Infektionen im Operationsgebiet mit der Folge von Anastomoseninsuffizienzen. Weiterhin wurde ein Zusammenhang im Sinne negativer additiver Effekte der Stoffwechselprozesse adipöser Patienten und des postoperativ alterierten Stoffwechsels nach operativen Eingriffen beschrieben (56). Lachmann et al. zeigten, dass Übergewicht ein relevanter Risikofaktor für eine gestörte Immunität nach einer Operation ist und daher mit einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen zusammenfällt (93).

Neben den Veränderungen auf immunologischer Ebene, tragen auch makroskopische Veränderungen in der Bauchspeicheldrüse selbst zu postoperativen Komplikationen bei. Gaujoux et al. konnten zeigen, dass ein erhöhter Body-Mass-Index und eine Pankreaslipomatose als Risikofaktoren für eine Pankreasfistel nach Pankreatikoduodenektomie anzusehen ist (74).

Weiterhin ist die postoperative Therapie von adipösen Patienten aufgrund der mit einer Adipositas häufig verbundenen Nebenerkrankungen, wie beispielsweise Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Dyslipidämie, Schlafstörungen, Ateminsuffizienz und Bluthochdruck, sowie der verminderten Mobilisation und dem daraus resultierenden Pneumonierisiko erschwert (94). Yoneda et al. zeigte, dass die postoperative engmaschige Kontrolle und Korrektur der Hyperglykämie zu einer reduzierten Rate an Wundheilungsstörungen bei nicht-diabetischen Patienten nach gastrointestinalen Operation führte (95).

Studien belegen ferner, dass der Beginn der enteralen Ernährungsunterstützung postoperativ oft verzögert wird und dass der Kostaufbau häufig in suboptimalem Maße erfolgt (57). Trotz Empfehlungen einer postoperativen frühen enteralen und adäquaten Ernährung auch deutlich übergewichtiger Patienten, deuten Beobachtungen darauf hin, dass Patienten auf der Intensivstation in allen BMI-Gruppen einheitlich mit niedrigen Kalorien- und Proteingehalten ernährt werden (57). Tatsächlich sind viele adipöse Patienten aufgrund jahrelanger defizienter Ernährung mangelernährt. Mutmaßlich liegt die falsche Annahme zugrunde, dass ein adipöser Patient aufgrund seines Fettgewebes über ausreichend Nährstoffreserven verfügt und somit über längere Zeiträume mit reduzierter Ernährungsunterstützung ohne katabole Stoffwechsellage überstehen kann. Die Vermeidung des Verlustes an Muskelmasse bei adipösen Personen hat angesichts der größeren Masse, welche in der Rehabilitationsphase mobilisiert werden muss, erhebliche Auswirkungen auf den Rehabilitationsprozess (96,97). Eine Studie belegt, dass die Wiederherstellung der Muskelmasse 24 Wochen nach der Operation ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben von Patienten nach Pankreasresektion ist (98).

Tatsächlich sollte die postoperative Ernährung nicht am BMI, sondern an der vorliegenden Malnutrition und dem katabolen Stoffwechsel orientiert erfolgen (99). Von einigen Autoren wurde gefordert, dass der Mangelernährungsstatus dieser Patienten ein stärkerer Prädiktor für die Mortalität ist als der BMI selbst (99,100). Darüber hinaus bestehen Hinweise, dass nach Substitution des Mangelernährungsstatus die in mehreren epidemiologischen Studien beobachteten protektiven Effekte (Adipositas-Paradoxon) von Übergewicht oder leichter Adipositas nicht mehr zu beobachten sind (100).

Obwohl bei Patienten mit einem niedrigen BMI keine signifikant erhöhte postoperative Morbidität nachgewiesen werden konnte, zeigte sich eine erhöhte Mortalität. Patienten mit niedrigem BMI zeigten in der hier vorliegenden Untersuchung insgesamt weniger chirurgische Komplikationen im Vergleich zu BMI-Gruppen 2-4, allerdings konnte in dieser Patientengruppe eine höhere Anzahl an Komplikationen der Gruppe Clavien-Dindo 4 und 5 beobachtet werden. Diese erhöhte Mortalität zeigte sich sowohl perioperativ als auch in den 1- und 5- Jahres-Überlebensraten. Die beschriebene beschleunigte Proteolyse geht mit dem gleichzeitigen Risiko einer Protein-Mangelernährung, einer Immunparalyse sowie dem Abbau von funktionellem Muskelgewebe infolge des Proteinkatabolismus einher, welche zudem durch eine Muskelatrophie bei mangelnder postoperativer Mobilisation noch aggraviert wird. Dieser Prozess spielt eine wichtige Rolle und wird für die erhöhte postoperative Mortalität bei untergewichtigen Patienten und die erhöhte postoperative Morbidität bei adipösen Patienten zum Teil verantwortlich gemacht. Die Tumorkachexie hat einen höheren Einfluss bei Patienten mit einem niedrigerem BMI. Diese Mechanismen unterstützen einerseits eine bestehende Kachexie und können andererseits eine Erklärung des reduzierten 1-Jahres-Überlebens bei einem BMI <18 sein.

Einige Untersuchungen deuten darauf hin, dass ein höherer BMI das Mortalitätsrisiko von Krebspatienten verringert (4) - ein Phänomen, das als Adipositas-Paradoxon bezeichnet wird. Mullen et al. (4) berichteten über eine geringere perioperative Mortalität bei übergewichtigen und mäßig adipösen Patienten nach viszeralchirurgischen Eingriffen. Dem gegenüber widerlegte Valentijn et al. (101) das Adipositas-Paradoxon, indem sie die höchsten Sterblichkeitsraten für untergewichtige und krankhaft adipöse Patienten aufzeigten. Beide Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Ätiologie des Adipositas-Paradoxons multifaktoriell ist. Sie vermuten, dass übergewichtige und leicht adipöse Patienten möglicherweise über mehr ausreichende Nährstoffreserven verfügen, als untergewichtige oder adipöse Probanden, was zu einer vorteilhafteren Entzündungs- und Immunreaktion auf den perioperativen Stress führen könnte.

(2) Welchen Einfluss hat der BMI auf das Langzeitüberleben nach kurativ intendierter Resektion eines periampullären Karzinoms?

Patienten mit einem niedrigen BMI zeigen im Vergleich zu anderen BMI-Gruppen eine besonders niedrige perioperative und 1-Jahres-Überlebensrate. In der Überlebensanalyse trug dies nur geringfügig zu dem reduzierten Gesamtüberleben bei, das ebenfalls in dieser Patientengruppe beobachtet wurde. Im Gegensatz dazu, scheint die Überlebensrate bei übergewichtigen Patienten, trotz der erhöhten Rate postoperativer Komplikationen in dieser Gruppe, von einem hohen BMI unbeeinflusst zu bleiben. Eine Erklärung dafür ist, dass übermäßiges Fettgewebe als Nährstoffreserve dienen kann und einen Überlebensvorteil in Zeiten von Stress bietet, z.B. während einer Chemotherapie. Der Vorteil dieses Effekts auf das Langzeitüberleben kann den negativen Einfluss von erhöhten postoperativen Komplikationen überwiegen. Im Gegenteil dazu ist das kachektische Syndrom wesentlich an der Morbidität und Mortalität des Pankreaskarzinoms beteiligt. Die Kachexie wirkt sich dabei negativ auf die Lebensqualität aus, verringert die Toleranz gegenüber chemotherapeutischen Therapien und verkürzt die Gesamtüberlebenszeit von Krebspatienten (102).

Die Tumorkachexie ist dabei als ein multifaktorielles Syndrom definiert, das durch einen anhaltenden Verlust an Skelettmuskelmasse gekennzeichnet ist und zu einer progressiven Funktionsbeeinträchtigung führt (103,104). Die Pathophysiologie des Syndroms ist durch eine negative Protein- und Energiebilanz gekennzeichnet, die durch eine variable Kombination von reduzierter Nahrungsaufnahme und katabolen Metabolismus verursacht wird (102,104). Gewichtsverlust sowie Körperzusammensetzung variieren erheblich bei der Tumorkachexie. Es kann gleichzeitig zu einem Verlust von Skelettmuskulatur und einer Zunahme von Fettgewebe kommen, was in den Zustand einer sog. sarkopenischen Adipositas kulminiert (105). Eine Sarkopenie im Sinne eines schweren Muskelschwundes hat auch bei adipösen Patienten ein reduziertes Gesamtüberleben zufolge (102,106,107). Die Muskeldepletion ist sowohl durch eine Verringerung der Muskelgröße, als auch durch einen erhöhten Anteil an inter- und intramuskulärem Fett gekennzeichnet (108).

Untergewicht bei Patienten mit bekannter Diagnose eines periampullären Karzinoms hat ebenfalls einen negativen Einfluss auf die Mortalität nach Pankreasresektionen (75,80). Del Chiaro et al. kamen zu dem Ergebnis, dass ein niedriger BMI mit einem verringerten Langzeitüberleben verbunden ist. Die Tumorkachexie zum Zeitpunkt der Diagnose, definiert als Gewichtsverlust von mehr als 5 % über 6 Monate unabhängig von dem Ausgangs-BMI, ist ein unabhängiger Risikofaktor für ein vermindertes Überleben beim Pankreaskarzinom (73). Yuan C et al. und Kasenda et al. konnten zeigen, dass ein höherer prädiagnostischer BMI mit einem geringeren Langzeitüberleben assoziiert war (80). Des Weiteren veröffentlichten Shi et al. eine Meta-Analyse, welche zeigte, dass das Vorliegen einer Adipositas im Erwachsenenalter das Langzeitüberleben nach Pankreasresektionen verkürzte (75). Trotz insgesamt unklarer Datenlage scheint die Adipositas bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom eher einen Überlebensvorteil als einen Nachteil zu bringen. Unsere Untersuchung zeigte, dass das Gesamtüberleben bei übergewichtigen Patienten erhöht war. Obwohl dies statistisch nicht signifikant war,

zeigten übergewichtige Patienten, trotz einer erhöhten Rate postoperativer Komplikationen, eine Verbesserung im Gesamtüberleben, was auf einen Trend in der perioperativen Belastbarkeit und auf einen gewissen protektiven Effekt hindeutet.

(3) Ist der BMI ein prognostischer Faktor für das Überleben und existieren weitere prognostische Faktoren?

Unsere Ergebnisse stimmen mit ähnlichen Studien aus der Literatur überein. In dieser großen Kohortenstudie hatten Patienten, die bei der Diagnose übergewichtig oder adipös waren, ein äquivalentes Gesamtüberleben im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten und ein besseres Gesamtüberleben gegenüber untergewichtigen Patienten. Andererseits zeigten Patienten mit einem BMI von unter 18,5 trotz der geringen Stichprobengröße (4,9 % der Gesamtpopulation) eine signifikant erhöhte 1- sowie 5-Jahres-Mortalität im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten, was bestätigt, dass Untergewicht (und Kachexie) ein unabhängiger negativer prognostischer Faktor ist. Insgesamt war ein BMI $<18,5$ sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse ein signifikanter prognostischer Faktor für ein reduziertes Gesamtüberleben ($p=0,012$). Die univariate Analyse zeigte, dass postoperative Komplikationen, das Alter >65 , der T-Status, die Notwendigkeit einer Reoperation, der Lymphknotenstatus, das UICC-Stadium, die Diagnosegruppe, der M-Status, der Differenzierungsgrad sowie positive Resektionsränder ebenfalls signifikant mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert sind. In der multivariaten Analyse zeigten sich schließlich ein Alter >65 , postoperative Komplikationen, BMI $<18,5$, das Vorliegen eines duktales Pankreaskarzinoms, die Notwendigkeit einer Reoperation sowie ein positiver R-Status und der T-Status mit einem reduzierten Gesamtüberleben assoziiert.

Bei der Durchführung der Subgruppenanalysen nach BMI, zeigte sich, dass ein steigender BMI, ein höheres Tumorstadium (T3/T4) und der Differenzierungsgrad ($G>2$) Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Interessanterweise nahm der Einfluss des Tumorstadiums auf die Patientensterblichkeit mit zunehmendem BMI zu. Dieses Ergebnis ist von besonderem Interesse, wenn man die Möglichkeit eines negativen Einflusses auf das Überleben adipöser Patienten aufgrund kardiovaskulärer und metabolischer Komplikationen der Adipositas selbst in Betracht zieht. Bemerkenswert ist, dass die HRs für adipöse Patienten in der Subgruppenanalyse übereinstimmend niedriger sind, als für untergewichtige Patienten, was die Hypothese unterstützt, dass ein mäßiges Übergewicht ein geringer positiver prognostischer Faktor sein könnte. Alter sowie postoperative Komplikationen zeigten sich in der Subgruppenanalyse als nicht signifikant.

In der Analyse wurde versucht, Bias zu minimieren, die in anderen Studien über den Zusammenhang von BMI und postoperativem Verlauf gefunden wurden. Durch die Stratifikation nach BMI-Kategorien sowie die Durchführung von Subgruppenanalysen und das Anwenden multivariater Modelle wurde versucht, den Einfluss von

Störvariablen zu begrenzen (109). Die Untersuchung weist jedoch trotzdem Schwächen auf. Die Unangemessenheit des BMI als Maß für Fettgewebe bei Krebspatienten liegt in seiner begrenzten Fähigkeit, die Körperzusammensetzung adäquat wiederzugeben. Da der BMI nicht geeignet ist, die umfassenden Interaktionen zwischen verschiedenen Körperfettkompartimenten und Entzündungs- und Immunreaktionen zu bewerten, sind weitere zuverlässige, aber praktische Methoden zur genauen Quantifizierung von Körperfettgehalt, Zusammensetzung und Gewichtsverlauf bei Krebsüberlebenden erforderlich.

Der Einsatz der retrospektiven Datenanalyse hängt auch von einer angemessenen Kodierung und Interpretation klinischer Ereignisse ab. Fehlende Daten sind ebenfalls ein Problem, das zwangsläufig die statistische Aussagekraft verringert und zu Verzerrungen führen kann. In der hier vorliegenden Untersuchung fehlten Daten hinsichtlich Kovarianzen von Herzerkrankungen, Gefäßerkrankungen und Alkoholkonsum, sodass einige dieser Variablen in den multivariablen Modellen ausgeschlossen werden mussten. Diese fehlenden Variablen könnten die Integrität der Modelle beeinträchtigt haben, obwohl die c-Statistik-Scores eine angemessene Prognosefähigkeit nahelegen. Darüber hinaus fehlten chirurgische Daten, wie Blutverlust, Narkosedauer und Operationsdauer. In der Untersuchung wiesen die Patienten tendenziell niedrigere Tumorstadien und einen größeren Resektionsabstand bei adipösen Patienten auf, obwohl diese Unterschiede statistisch nicht signifikant waren. Dies könnte erklären, warum bei adipösen Patienten eine höhere postoperative Mortalität im Vergleich zu Patienten mit einem normalen BMI, aber vergleichbare Langzeit-Überlebensraten für die beiden Gruppen gefunden wurden.

3.7. Zusammenfassung

Zusammenfassend konnte in der Untersuchung ein signifikanter Zusammenhang einer Kachexie auf das Langzeitüberleben gezeigt werden. Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang einer Adipositas auf die perioperative Morbidität. Somit könnte eine individualisierte, BMI-abhängige Therapie des PDAC eine zukünftige Behandlungsstrategie darstellen. Patienten mit hohem BMI bzw. Patienten mit einer Kachexie sollten eine umfassende Prähabilitation vor Operation und eine intensiviertere postoperative Betreuung z.B. im Sinne einer „Enhanced Recovery after Surgery“ im Rahmen von sog. ERAS-Programmen bekommen.

4. Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

Der vor fast 20 Jahren (77) beschriebene Zusammenhang zwischen Adipositas und eingeschränkter perioperativer Morbidität, Mortalität sowie Langzeitüberleben bleibt trotz intensiver Forschung umstritten (77). Auch in dieser Untersuchung kann der Zusammenhang zwischen BMI und postoperativem Outcome nicht vollumfänglich geklärt werden, sodass sich drei wesentliche Fragestellungen ergeben:

- (1) In der Analyse hat die erhöhte Prävalenz eines metabolischen Syndroms bei hohem BMI >30 keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und die perioperative Mortalität gezeigt. Hier wäre eine differenziertere Analyse der Ausprägung von Komorbiditäten, wie beispielsweise einer Insulinpflicht, dem vaskulären Status, der Einnahme von Statinen etc. erforderlich. Ferner sollte diesbezüglich auch die Rolle des postoperativen enteralen Kostaufbaus und der postoperativen Mangelernährung, gerade bei übergewichtigen Patienten, näher untersucht werden.
- (2) Ferner wäre in zukünftigen Studien eine ausführliche Analyse des negativen prädiktiven Wertes der Kachexie bei Pankreaskarzinom zu untersuchen. Es ist bekannt, dass der Mangelernährungsstatus kritisch kranker Patienten ein stärkerer Prädiktor für die Mortalität ist, als der BMI. Einflussfaktoren wie der Körperfettanteil, die Muskelmasse oder Proteinmangel gilt es näher zu untersuchen.
- (3) In Anbetracht der weltweit drastischen Zunahme der Adipositas ist es dringend notwendig, die Wechselwirkungen zwischen Krebs und Adipositas besser zu verstehen. Obwohl der Zusammenhang zwischen Insulin, Diabetes und Krebs bereits seit Jahren bekannt ist, sind weitere Studien zur Aufklärung der Veränderungen der Serumspiegel der Parameter des IGF-Systems beim Pankreaskarzinom notwendig.

Quellenverzeichnis

1. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 21. November 2018;24(43):4846–61.
2. Midha S, Chawla S, Garg PK. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. *Cancer Letters*. 10. Oktober 2016;381(1):269–77.
3. Tjeertes EK, Hoeks SE, Beks SB, Valentijn TM, Hoofwijk AG, Stolker RJ. Obesity--a risk factor for postoperative complications in general surgery? *BMC anesthesiology*. 2015/08/01 Aufl. 31. Juli 2015;15:112.
4. Mullen JT, Moorman DW, Davenport DL. The Obesity Paradox: Body Mass Index and Outcomes in Patients Undergoing Nonbariatric General Surgery. 2009;250(1):166–72.
5. Genkinger JM, Kitahara CM, Bernstein L, Berrington de Gonzalez A, Brotzman M, Elena JW, Central adiposity, obesity during early adulthood, and pancreatic cancer mortality in a pooled analysis of cohort studies. *Ann Oncol*. November 2015;26(11):2257–66.
6. Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L, Chao A, Thun MJ, Calle EE. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Februar 2005;14(2):459–66.
7. Xu M, Jung X, Hines OJ, Eibl G, Chen Y. Obesity and Pancreatic Cancer: Overview of Epidemiology and Potential Prevention by Weight Loss. 2018;47(2):158–62.
8. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 29. April 2010;362(17):1605–17.
9. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*. 11. September 2014;371(11):1039–49.
10. Zhang G, He P, Tan H, Budhu A, Gaedcke J, Ghadimi BM. Integration of metabolomics and transcriptomics revealed a fatty acid network exerting growth inhibitory effects in human pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 15. September 2013;19(18):4983–93.
11. Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, Brambs H-J, Feuerbach S, Grabenbauer G. [S3-Guidelines „Exocrine pancreatic cancer“ 2007]. *Z Gastroenterol*. Juni 2007;45(6):487–523.
12. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*. 1. Juni 2014;74(11):2913–21.
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018/09/13 Aufl. November 2018;68(6):394–424.
14. Gudjonsson B, Livstone EM, Spiro HM. Cancer of the pancreas: diagnostic accuracy and survival statistics. *Cancer*. November 1978;42(5):2494–506.

15. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. Februar 2019;10(1):10–27.
16. Lim W, Olschwang S, Keller JJ, Westerman AM, Menko FH, Boardman LA. Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers¹. *Gastroenterology*. 1. Juni 2004;126(7):1788–94.
17. Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *MedGenMed*. 29. Juni 2005;7(2):60.
18. Lynch HT, Lynch JF, Lanspa SJ. Familial pancreatic cancer. *Cancers (Basel)*. 10. November 2010;2(4):1861–83.
19. Benzel J, Fendrich V. Familial Pancreatic Cancer. *Oncol Res Treat*. 2018;41(10):611–8.
20. Higuera O, Ghanem I, Nasimi R, Prieto I, Koren L, Feliu J. Management of pancreatic cancer in the elderly. *World J Gastroenterol*. 2016;22(2):764–75.
21. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *The New England journal of medicine*. 2016/08/25 Aufl. 25. August 2016;375(8):794–8.
22. Zou L, Zhong R, Shen N, Chen W, Zhu B, Ke J. Non-linear dose-response relationship between cigarette smoking and pancreatic cancer risk: evidence from a meta-analysis of 42 observational studies. *Eur J Cancer*. Januar 2014;50(1):193–203.
23. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *International journal of epidemiology*. 2014/12/17 Aufl. Februar 2015;44(1):186–98.
24. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet (London, England)*. 2008/02/19 Aufl. 16. Februar 2008;371(9612):569–78.
25. Aune D, Greenwood DC, Chan DS, Vieira R, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2011/09/06 Aufl. April 2012;23(4):843–52.
26. Chen H, Qin S, Wang M, Zhang T, Zhang S. Association between cholesterol intake and pancreatic cancer risk: evidence from a meta-analysis. *Scientific reports*. 2015/02/05 Aufl. 4. Februar 2015;5:8243.
27. Pisani P. Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. *Archives of physiology and biochemistry*. 2008/05/10 Aufl. Februar 2008;114(1):63–70.
28. Elena JW, Steplowski E, Yu K, Hartge P, Tobias GS, Brotzman MJ. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer causes & control : CCC*. 2012/11/01 Aufl. Januar 2013;24(1):13–25.

29. Carreras-Torres R, Johansson M, Gaborieau V, Haycock PC, Wade KH, Relton CL. The Role of Obesity, Type 2 Diabetes, and Metabolic Factors in Pancreatic Cancer: A Mendelian Randomization Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017/09/28 Aufl. 1. September 2017;109(9).
30. Hingorani SR, Harris WP, Beck JT, Berdov BA, Wagner SA, Pshevlotsky EM. Phase Ib Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase and Gemcitabine in Patients with Advanced Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res*. 15 2016;22(12):2848–54.
31. Chandana S, Babiker HM, Mahadevan D. Therapeutic trends in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 1. Februar 2019;28(2):161–77.
32. Grant TJ, Hua K, Singh A. Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;144:241–75.
33. Artinyan A, Soriano PA, Prendergast C, Low T, Ellenhorn JDI, Kim J. The anatomic location of pancreatic cancer is a prognostic factor for survival. *HPB (Oxford)*. 2008;10(5):371–6.
34. Lambert A, Schwarz L, Borbath I, Henry A, Van Laethem J-L, Malka D. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919875568–1758835919875568.
35. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley J-W, Kamel I. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. März 2013;62(3):339–47.
36. Metabolomics based predictive classifier for early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [zitiert 30. November 2020]. Verfügbar unter: <https://europepmc.org/article/PMC/5955422>
37. Riall TS. What is the effect of age on pancreatic resection? *Advances in surgery*. 2009;43(1):233–49.
38. Riall TS, Sheffield KM, Kuo Y, Townsend Jr CM, Goodwin JS. Resection Benefits Older Adults with Locoregional Pancreatic Cancer Despite Greater Short-Term Morbidity and Mortality. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(4):647–54.
39. Winter JM, Cameron JL, Lillemoe KD, Campbell KA, Chang D, Riall TS. Periampullary and pancreatic incidentaloma: a single institution's experience with an increasingly common diagnosis. *Ann Surg*. Mai 2006;243(5):673–80; discussion 680-683.
40. Marangos IP, Buanes T, Røsok BI, Kazaryan AM, Rosseland AR, Grzyb K. Laparoscopic resection of exocrine carcinoma in central and distal pancreas results in a high rate of radical resections and long postoperative survival. *Surgery*. Mai 2012;151(5):717–23.
41. McPhee JT, Hill JS, Whalen GF, Zayaruzny M, Litwin DE, Sullivan ME. Perioperative Mortality for Pancreatectomy. *Ann Surg*. August 2007;246(2):246–53.
42. Kamphues C, Bova R, Schricke D, Hippler-Benscheidt M, Klauschen F, Stenzinger A. Postoperative complications deteriorate long-term outcome in pancreatic cancer patients. *Ann Surg Oncol*. März 2012;19(3):856–63.

43. Cheng Q, Zhang B, Zhang Y, Jiang X, Zhang B, Yi B. Predictive factors for complications after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Res.* 1. Mai 2007;139(1):22–9.
44. Kawai M, Kondo S, Yamaue H, Wada K, Sano K, Motoi F. Predictive risk factors for clinically relevant pancreatic fistula analyzed in 1,239 patients with pancreaticoduodenectomy: multicenter data collection as a project study of pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* Juli 2011;18(4):601–8.
45. Sugimoto M, Takahashi S, Kojima M, Gotohda N, Kato Y, Kawano S. What is the nature of pancreatic consistency? Assessment of the elastic modulus of the pancreas and comparison with tactile sensation, histology, and occurrence of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery.* November 2014;156(5):1204–11.
46. Sener SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg.* Juli 1999;189(1):1–7.
47. Bramhall SR, Allum WH, Jones AG, Allwood A, Cummins C, Neoptolemos JP. Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the West Midlands: an epidemiological study. *Br J Surg.* Januar 1995;82(1):111–5.
48. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* Juni 1997;15(6):2403–13.
49. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Abdelghani MB, Wei AC, Raoul J-L. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 19. Dezember 2018 [zitiert 30. November 2020]; Verfügbar unter: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1809775>
50. Klein F, Jacob D, Bahra M, Pelzer U, Puhl G, Krannich A. Prognostic Factors for Long-Term Survival in Patients with Ampullary Carcinoma: The Results of a 15-Year Observation Period after Pancreaticoduodenectomy %J HPB Surgery. 2014;2014:8.
51. Berardi R, Mandolesi A, Pellei C, Maccaroni E, Onofri A, Lucarelli A. Prognostic factors in pancreatic cancer: The role of perineural, vascular and lymphatic invasion and of Ca 19-9. *J Gastroint Dig Syst.* 2013;3(134):2.
52. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2007;246(1):52–60.
53. Crippa S, Partelli S, Zamboni G, Barugola G, Capelli P, Inama M. Poorly differentiated resectable pancreatic cancer: is upfront resection worthwhile? *Surgery.* September 2012;152(3 Suppl 1):S112-119.
54. Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* Januar 1999;2(1):69–78.
55. Thorell A, Efendic S, Gutniak M, Häggmark T, Ljungqvist O. Development of postoperative insulin resistance is associated with the magnitude of operation. *Eur J Surg.* Dezember 1993;159(11–12):593–9.

56. Secombe P, Harley S, Chapman M, Aromataris E. Feeding the critically ill obese patient: a systematic review protocol. JBI database of systematic reviews and implementation reports. 2015/11/17 Aufl. Oktober 2015;13(10):95–109.
57. Williams DGA, Molinger J, Wischmeyer PE. The malnourished surgery patient: a silent epidemic in perioperative outcomes? *Curr Opin Anaesthesiol*. Juni 2019;32(3):405–11.
58. Correia MITD, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr*. Juni 2003;22(3):235–9.
59. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*. 2017;390(10113):2627–42.
60. Larsson SC, Permert J, Håkansson N, Näslund I, Bergkvist L, Wolk A. Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts. *Br J Cancer*. 28. November 2005;93(11):1310–5.
61. Larsson SC, Wolk A %J BJC. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. 2012;106. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.585>
62. Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero MA. Obesity and Inflammation: Epidemiology, Risk Factors, and Markers of Inflammation. *Int J Endocrinol [Internet]*. 2013 [zitiert 30. November 2020];2013. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3652163/>
63. Poloz Y, Stambolic V. Obesity and cancer, a case for insulin signaling. *Cell Death Dis*. 31. Dezember 2015;6:e2037.
64. Lee YS, Li P, Huh JY, Hwang IJ, Lu M, Kim JI. Inflammation is necessary for long-term but not short-term high-fat diet-induced insulin resistance. *Diabetes*. Oktober 2011;60(10):2474–83.
65. Laugerette F, Furet J-P, Debarb C, Daira P, Loizon E, Géoën A. Oil composition of high-fat diet affects metabolic inflammation differently in connection with endotoxin receptors in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1. Februar 2012;302(3):E374-386.
66. Kunisawa J, Arita M, Hayasaka T, Harada T, Iwamoto R, Nagasawa R. Dietary ω 3 fatty acid exerts anti-allergic effect through the conversion to 17,18-epoxyeicosatetraenoic acid in the gut. *Sci Rep*. 11. Juni 2015;5:9750.
67. Donohoe CL, Lysaght J, O’Sullivan J, Reynolds JV. Emerging Concepts Linking Obesity with the Hallmarks of Cancer. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(1):46–62.
68. Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. *Lancet Oncol*. September 2002;3(9):565–74.
69. Smits MM, van Geenen EJM. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. März 2011;8(3):169–77.

70. Mathur A, Marine M, Lu D, Swartz-Basile DA, Saxena R, Zyromski NJ. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB (Oxford)*. 2007;9(4):312–8.
71. Costa C, Incio J, Soares R. Angiogenesis and chronic inflammation: cause or consequence? *Angiogenesis*. 1. September 2007;10(3):149–66.
72. Incio J, Liu H, Suboj P, Chin SM, Chen IX, Pinter M. Obesity-Induced Inflammation and Desmoplasia Promote Pancreatic Cancer Progression and Resistance to Chemotherapy. *Cancer Discov*. 1. August 2016;6(8):852–69.
73. Del Chiaro M, Rangelova E, Ansorge C, Blomberg J, Segersvärd R. Impact of body mass index for patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. received 2013;4(2):37–42.
74. Gaujoux S, Cortes A, Couvelard A, Noullet S, Clavel L, Rebours V. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 1. Juli 2010;148(1):15–23.
75. Shi Y-Q, Yang J, Du P, Xu T, Zhuang X-H, Shen J-Q. Effect of Body Mass Index on Overall Survival of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. 2016;95(14):e3305.
76. de Berrington GA, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. 2010;363. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000367>
77. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *The New England journal of medicine*. 2003/04/25 Aufl. 24. April 2003;348(17):1625–38.
78. Li D, Morris JS, Liu J, Hassan MM, Day RS, Bondy ML. Body Mass Index and Risk, Age of Onset, and Survival in Patients With Pancreatic Cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009;301(24):2553–62.
79. McWilliams RR, Matsumoto ME, Burch PA, Kim GP, Halfdanarson TR, de Andrade M. Obesity adversely affects survival in pancreatic cancer patients. *Cancer*. 2010;116(21):5054–62.
80. Yuan C, Bao Y, Wu C, Kraft P, Ogino S, Ng K. Prediagnostic Body Mass Index and Pancreatic Cancer Survival. *Journal of Clinical Oncology*. 10;31(33):4229–34.
81. Gruber ES, Jomrich G, Tamandl D, Gnant M, Schindl M, Sahora K. Sarcopenia and sarcopenic obesity are independent adverse prognostic factors in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS One*. 2019;14(5):e0215915.
82. Naumann P, Eberlein J, Farnia B, Hackert T, Debus J, Combs SE. Continued Weight Loss and Sarcopenia Predict Poor Outcomes in Locally Advanced Pancreatic Cancer Treated with Chemoradiation. *Cancers (Basel)*. 23. Mai 2019;11(5).
83. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, International Union against C. TNM classification of malignant tumours. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010.

84. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Annals of surgery*. 2009/07/30 Aufl. August 2009;250(2):187–96.
85. Bassi C, Butturini G, Molinari E, Mascetta G, Salvia R, Falconi M. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. *Digestive surgery*. 2004/01/07 Aufl. 2004;21(1):54–9.
86. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007/07/17 Aufl. Juli 2007;142(1):20–5.
87. Seika P, Klein F, Pelzer U, Pratschke J, Bahra M, Malinka T. Influence of the body mass index on postoperative outcome and long-term survival after pancreatic resections in patients with underlying malignancy. *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2019/06/28 Aufl. Juni 2019;8(3):201–10.
88. Chasen M, Bhargava R, Hirschman S. Immunomodulatory agents for the treatment of cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care*. Dezember 2014;8(4):328–33.
89. Morley JE, Thomas DR, Wilson M-MG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr*. 1. Juni 2006;83(4):735–43.
90. Hsing C-H, Wang J-J. Clinical implication of perioperative inflammatory cytokine alteration. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 1. März 2015;53(1):23–8.
91. Louie SM, Roberts LS, Nomura DK. Mechanisms linking obesity and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 1. Oktober 2013;1831(10):1499–508.
92. Lee M-J, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue remodeling in pathophysiology of obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. Juli 2010;13(4):371–6.
93. Lachmann G, Kurth J, Haefen C, Yuerek F, Wernecke K-D, Spies C. In vivo application of Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor enhances postoperative qualitative monocytic function. *Bd. 14*. 2017. 367–375 S.
94. Al-Mulhim AS, Al-Hussaini HA, Al-Jalal BA, Al-Moagal RO, Al-Najjar SA. Obesity Disease and Surgery. *Int J Chronic Dis [Internet]*. 2014 [zitiert 22. Oktober 2020];2014. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4590927/>
95. Yoneda A, Takesue Y, Takahashi Y, Ichiki K, Tsuchida T, Ikeuchi H. Improvement in Hyperglycemia Prevents Surgical Site Infection Irrespective of Insulin Therapy in Non-diabetic Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery. *World J Surg*. 2020;44(5):1450–8.
96. Jamadarkhana S, Mallick A, Bodenham AR. Intensive care management of morbidly obese patients. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 1. April 2014;14(2):73–8.
97. Vincent HK, Weng JP, Vincent KR. Effect of Obesity on Inpatient Rehabilitation Outcomes after Total Hip Arthroplasty. *Obesity*. 2007;15(2):522–30.

98. Lee J, Lee J, Kim HW, Kim J, Hwang J-H. Postoperative muscle mass restoration as a prognostic factor in patients with resected pancreatic cancer. *PLOS ONE*. 16. September 2020;15(9):e0238649.
99. Skeie E, Tangvik RJ, Nymo LS, Harthug S, Lassen K, Viste A. Weight loss and BMI criteria in GLIM's definition of malnutrition is associated with postoperative complications following abdominal resections – Results from a National Quality Registry. *Clinical Nutrition*. 1. Mai 2020;39(5):1593–9.
100. Harris K, Zhou J, Liu X, Hassan E, Badawi O. The Obesity Paradox Is Not Observed in Critically Ill Patients on Early Enteral Nutrition. *Crit Care Med*. Mai 2017;45(5):828–34.
101. Valentijn TM, Galal W, Hoeks SE, van Gestel YR, Verhagen HJ, Stolker RJ %J WJ of S. Impact of Obesity on Postoperative and Long-term Outcomes in a General Surgery Population: A Retrospective Cohort Study. *November 2013*;37(11):2561–8.
102. Penet M-F, Bhujwala ZM. Cancer Cachexia, Recent Advances, and Future Directions. *Cancer J*. 2015;21(2):117–22.
103. Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ. Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. *JCO*. 25. März 2013;31(12):1539–47.
104. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *The American Journal of Medicine*. 1. Oktober 1980;69(4):491–7.
105. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology*. 1. Mai 2011;12(5):489–95.
106. Kir S, White JP, Kleiner S, Kazak L, Cohen P, Baracos VE. Tumour-derived PTH-related protein triggers adipose tissue browning and cancer cachexia. *Nature*. 4. September 2014;513(7516):100–4.
107. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 1. Juli 2008;9(7):629–35.
108. Delmonico MJ, Harris TB, Lee J-S, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB. Alternative Definitions of Sarcopenia, Lower Extremity Performance, and Functional Impairment with Aging in Older Men and Women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(5):769–74.
109. Johnson JA, Bowker SL, Richardson K, Marra CA. Time-varying incidence of cancer after the onset of type 2 diabetes: evidence of potential detection bias. *Diabetologia*. 12. Juli 2011;54(9):2263.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Philippa Christine Renate Seika, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Influence of the body mass index on postoperative outcome and long-term survival after pancreatic resections in patients with underlying malignancy/ Einfluss des Body Mass Index auf das postoperative Ergebnis und das Langzeitüberleben bei Patienten nach Pankreasresektion bei maligner Grunderkrankung“, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Berlin, den 02.09.2020

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung

Frau Philippa Christine Renate Seika, geboren in Salzgitter, hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation: Influence of the body mass index on postoperative outcome and long-term survival after pancreatic resections in patients with underlying malignancy.

Seika P, Klein F, Pelzer U, Pratschke J, Bahra M, Malinka T.

Hepatobiliary Surg Nutr. 2019 Jun;8

Beitrag im Einzelnen:

Thema: Die Promovierende hatte maßgeblichen Einfluss auf die Fragestellungen der Promotion. In der Publikation wurden drei Fragestellungen untersucht:

(1) Perioperative Morbidität und Mortalität in Bezug auf den BMI (2) Langzeitüberleben in Bezug auf den BMI (3) Prädiktoren für das Langzeitüberleben bei PDAC.

Design der Arbeit: Die Daten aller Patienten, welche eine Pankreasresektion in der chirurgischen Klinik der Charité erhalten werden prospektiv erfasst und wurden für die weitere Bearbeitung herangezogen.

Auf diesen Daten aufbauend erfolgte das Design der Promotion eigenständig durch *PS*. d.h. die Auswahl der Fragestellungen (s.o.), die Auswahl der Probanden, die Auswahl der zu untersuchenden klinischen Parameter, die Rekrutierung und Erhebung der Rohdaten sowie die Etablierung und Implementierung der Methodik zur Auswertung. Zur Erlernung der Methodik und Erweiterung der Datensätze für künftige Veröffentlichungen trug *PS* zur Erhebung von Daten in der Folgestudie „*Machine learning in pancreas surgery; new ways for risk stratification in complication management*“ bei, zur Erhebung der perioperativen Morbidität und Mortalität nach Pankreasresektion anhand einem prädiktivem Machine-Learning Algorithmus.

Literaturrecherche: Die Literaturrecherche erfolgte bis auf die Auswahl einzelner Referenzen in der Publikation eigenständig durch die Promovierende *PS*.

Auswertung: Die Verarbeitung der klinischen Daten, sowie die statistische Auswertung von Demographie, erfolgte selbstständig durch *PS*. Die Darstellung der Ergebnisse (3.) sowie die Interpretation der Ergebnisse in der Diskussion (4.) erfolgte eigenständig durch *PS*.

Verfassen des Papers: Die strukturelle Gliederung und inhaltliche Formulierung des Papers erfolgte zum großen Teil durch *PS*. Insbesondere die Punkte „*Abstract*“, „*1. Einleitung*“, „*3. Ergebnisse*“ und „*4. Diskussion*“ wurden maßgeblich durch *PS* verfasst. An der Erstellung des Punktes „*2. Methodik*“ war die Promovierende *PS* zu einem großen Teil beteiligt zusammen mit *TM* und *FK*. Die Abbildungen 1 – 2, Tabellen 1 – 3 inklusive den Über- und Unterschriften wurden selbstständig von *PS* erstellt. Im Editorial und der Revision führten *PS* mit Unterstützung durch *TM* die inhaltlichen Korrekturen durch.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Im Bereich der Chirurgie befindet sich das Journal „HEPATOBIILIARY SURGERY AND NUTRITION“ auf Platz 31 von 200 (der nach Impact Factor sortieren) Journals.

Das Journal wies im Jahr 2017 einen Impact Faktor von 3,451 bei einem Eigenfaktor von 0.001980 auf und erfüllt somit die Anforderungen an ein „Top-Journal“. Die Originaltabellen sind auf den nachfolgenden Seiten abgebildet.

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"SURGERY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 200 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	ANNALS OF SURGERY	48,932	9.203	0.066340
2	JAMA Surgery	4,515	8.498	0.024940
3	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	11,129	7.955	0.028970
4	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	29,695	7.144	0.032980
5	ENDOSCOPY	10,185	6.629	0.017400
6	AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION	23,460	6.493	0.051290
7	AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY	20,873	5.878	0.023060
8	BRITISH JOURNAL OF SURGERY	22,899	5.433	0.031220
9	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	27,492	4.880	0.042650
10	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS	16,326	4.767	0.031690
11	JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY-AMERICAN VOLUME	46,966	4.583	0.044930
12	NEUROSURGERY	28,592	4.475	0.025930
13	ARTHROSCOPY-THE JOURNAL OF ARTHROSCOPIC AND RELATED SURGERY	15,568	4.330	0.020760
14	JOURNAL OF NEUROSURGERY	34,561	4.318	0.030750
15	CLINICAL ORTHOPAEDICS AND RELATED RESEARCH	40,313	4.091	0.037880
16	TRANSPLANTATION	24,731	3.960	0.030960
17	Surgery for Obesity and Related Diseases	5,351	3.900	0.011660
18	OBESITY SURGERY	12,135	3.895	0.018350
19	EUROPEAN JOURNAL OF VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY	8,352	3.877	0.012910
20	ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY	26,592	3.857	0.053440

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
20	ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY	26,592	3.857	0.053440
21	ANNALS OF THORACIC SURGERY	34,006	3.779	0.043550
22	LIVER TRANSPLANTATION	9,930	3.752	0.013900
23	Journal of Trauma and Acute Care Surgery	7,701	3.695	0.030340
24	EJSO	7,996	3.688	0.014750
25	DISEASES OF THE COLON & RECTUM	14,063	3.616	0.013470
26	Bone & Joint Journal	4,676	3.581	0.019010
27	SURGERY	19,394	3.574	0.026770
28	Journal of NeuroInterventional Surgery	3,454	3.524	0.010930
29	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	15,001	3.504	0.026110
30	PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY	34,285	3.475	0.032050
31	HEPATOBIILIARY SURGERY AND NUTRITION	605	3.451	0.001980
32	Digestive Endoscopy	2,241	3.375	0.005690
33	JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery	2,235	3.295	0.010200
34	JOURNAL OF VASCULAR SURGERY	24,792	3.294	0.030300
35	JOURNAL OF NEUROSURGICAL ANESTHESIOLOGY	1,607	3.238	0.002370
36	KNEE SURGERY SPORTS TRAUMATOLOGY ARTHROSCOPY	14,017	3.210	0.026090
37	World Journal of Emergency Surgery	997	3.198	0.002760
38	TRANSPLANT INTERNATIONAL	4,709	3.196	0.009890
39	Surgical Oncology Clinics of North America	1,139	3.178	0.002150
40	HPB	3,936	3.131	0.009110
41	SURGICAL ENDOSCOPY AND OTHER INTERVENTIONAL TECHNIQUES	20,301	3.117	0.034000

Druckexemplar der Publikation



Influence of the body mass index on postoperative outcome and long-term survival after pancreatic resections in patients with underlying malignancy

Philippa Seika¹, Fritz Klein¹, Uwe Pelzer², Johann Pratschke¹, Marcus Bahra¹, Thomas Malinka¹

¹Department of Surgery, Charité Campus Mitte and Charité Campus Virchow Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany;

²Department of Hematology/Oncology/Tumorimmunology, Campus Virchow Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Contributions: (I) Conception and design: P Seika, F Klein, M Bahra, T Malinka; (II) Administrative support: All authors; (III) Provision of study material or patients: All authors; (IV) Collection and assembly of data: P Seika, F Klein, T Malinka; (V) Data analysis and interpretation: All authors; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval: All authors.

Correspondence to: Thomas Malinka. Department of Surgery, Charité Campus Mitte and Charité Campus Virchow Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. Email: Thomas.Malinka@charite.de.

Background: While the long-term survival rate among patients with pancreatic and periampullary carcinomas remains low, it can be influenced by various factors. The purpose of this retrospective study was to investigate the effects of body mass index (BMI) on postoperative complications and patient survival after pancreatic resections for underlying malignancy over a 20-year observation period.

Methods: We analyzed 1,384 patients, 918 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) (66.3%), 229 patients with distal cholangiocarcinoma (16.5%), 206 ampullary carcinoma patients (14.8%), and 31 duodenal carcinoma patients (2.2%). Patients were classified into four groups (group 1 <18.5; group 2, 18.5–25.0; group 3, 25.1–30.0; group 4 >30.0) according to their BMI (kg/m²). We analyzed differences in postoperative complications, postoperative length of hospital stays, reoperations, postoperative mortality and survival rate among the groups.

Results: Within a mean observation period of 687.7 [2–8,500] days, 735 (53.1%) patients died. There were important differences in postoperative complications (group 1, 16.2%; group 2, 20.3%; group 3, 27.2%, group 4, 41.6%) with the type of postoperative complications also varying between the groups. Overall 1-, 5-, 10- and 15-year survival rates were 66.4%, 25.5%, 17.9%, and 12.1%, respectively, with survival rates varying amongst the four groups.

Conclusions: Patients with a BMI between 18.5 and 30 show better postoperative outcomes, regarding complications, hospitalization duration, and reoperation rates than underweight or obese patients. Short-term survival depends strongly on postoperative complications while patients with a higher BMI show better long-term survival rates.

Keywords: Pancreatic resection; body mass index (BMI); outcome; long-term survival

Submitted Nov 09, 2018. Accepted for publication Jan 27, 2019.

doi: 10.21037/hbsn.2019.02.05

View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/hbsn.2019.02.05>

Introduction

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the 4th leading cause of cancer deaths and is projected to become the second by 2030 (1). Despite advances in the treatment and management of this malignancy, the overall five-year

survival rate remains only 5–7% and one-year survival is achieved in less than 20% of patients (2). As patients who have early-stage disease are often those with the best outcomes (3) increased attention has been paid to known risk factors for this disease including family history,

diabetes and obesity (4). Obesity is a known risk factor for the development of PDAC (5-7) while underweight has a negative impact on morbidity in patients with a known diagnosis of PDAC (8,9). Overweight and obesity are currently linked to more deaths worldwide than underweight and the prevalence of obesity is rising (10,11). The most commonly used indicator of weight in healthcare is the body mass index (BMI); the WHO defines obesity as a BMI ≥ 30 while a BMI < 18.5 is defined as underweight. Many studies have observed the relationship between body mass and surgical morbidity and mortality; however, the data available remain controversial. Interestingly, in specific conditions a decrease in mortality has been reported in overweight patients: this is the case of patients with septic shock (12) and acute respiratory distress syndrome (13) and is referred to as the obesity paradox. While the long-term survival rate among patients with periampullary carcinomas remains low (14), it can be influenced by various factors. Some recent reports show that being overweight or obese correlates with a lower risk for hospital mortality and a lower risk of adverse postoperative outcomes (15). The purpose of this retrospective study was to quantify the effects of body mass on postoperative complications and patient survival after pancreatic resections for underlying malignancy over a 20-year observation period in a European high-volume cancer center.

Methods

Patient inclusion criteria

This was a retrospective single-center analysis conducted in a tertiary referral center for pancreatic surgery. All patients undergoing pancreatic resections with underlying malignancy between March 1989 and May 2017 were entered into a prospective database. The patients were classified into four groups according to their BMI (kg/m^2); group 1 (underweight) < 18.5 kg/m^2 , group 2 (normal weight), 18.5–25.0 kg/m^2 , group 3 (overweight) 25.1–30.0 kg/m^2 , group 4 (obese) > 30.0 kg/m^2 . Approval was granted by an independent ethics committee. Patient characteristics were extracted from our medical records and further analyzed.

Preoperative assessment

Patients were assessed preoperatively by medical history, physical examination and laboratory evaluation. Computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging were

used preoperatively to evaluate local tumor dimensions and detect distant metastases. All indications for resections were endorsed in an interdisciplinary consensus meeting. For tumor staging, the 7th edition of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (UICC) staging system was applied (16).

Surgical procedure

All included operations were performed in an open surgical technique according to international standards at that time. After laparotomy, peritoneal metastases were initially excluded by complete exploration of the abdominal cavity. Access to the omental bursa was established by dissection of the gastrocolic ligament. After retraction of the stomach and inspection of the pancreas, local resectability and the extent of the resection were determined based on local findings. Dissection of the pancreas was done by either electrocautery or scalpel. A standard lymphadenectomy was performed. Pancreatoenteral anastomosis was performed as either pancreatojejunostomy or a pancreatogastrostomy depending on the individual surgeon's preference. Every patient received at least one intra-abdominal drain (Degania Silicone Europe GmbH, Regensburg, Germany) to measure postoperative amylase levels and drain output in the postoperative course.

Postoperative management

Postoperative care was standardized. All patients were monitored for at least one day at a specialized surgical intensive care unit (ICU). Amylase levels were examined in the serum and in the intraoperatively placed abdominal drains on the second postoperative day and every patient received a nasogastric tube for gastric decompression. In the absence of signs of a pancreatic fistula, oral food intake was started depending on the clinical presentation and tolerance. The concept of enhanced recovery after surgery (ERAS) has not been applied within the study period. Every complication within 90 days postoperative was defined as postoperative morbidity and every death within the first 30 postoperative days was defined as postoperative mortality. The 90-Day mortality rate was also reported. Using the Dindo-Clavien classification, major postoperative complications were graded as complications requiring surgical, endoscopic, or radiologic intervention (grade III); life-threatening complications requiring intensive care management (grade IV), and death (grade V) (17),

All resected specimens were histologically analyzed by specialized pathologists to evaluate tumor stage, grading, lymph node status, and resection margins. The 7th edition of the TNM classification was used. R0 was defined as neither macroscopic nor microscopic tumor cells detectable in postoperative pathology. R1 was defined as microscopic tumor cells detected in pathology and R2 was defined as macroscopic remaining tumor seen either intraoperatively or in pathology. The diagnosis of a postoperative pancreatic fistula formation (POPF) was based on the definition of the International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF) (18). Postpancreatectomy hemorrhage (PPH) was also defined based on the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definitions (19).

Statistics

The data were collected in a database (Microsoft Access 2.0, Microsoft Corporation, Seattle, USA) and evaluated retrospectively. Unless otherwise specified, the data are expressed as mean. Student's *t*-test and ANOVA were used to compare means of quantitative variables as appropriate. Categorical data were compared using chi-square tests as appropriate. Survival analysis was determined by means of the Kaplan-Meier method and multivariate analysis was performed by the Cox proportional hazards model and Logistic regression where appropriate using Stata for Windows 14.0 (Stata Corporation, College Station, TX, USA). Multivariable hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals were calculated using Cox proportional hazards regression models. A *P* value below 0.05 was considered significant.

Results

Patient characteristics

Between 1989 and 2017, 1,384 patients underwent pancreatic resections for histologically verified underlying malignancy at our institution. Histologically, the study includes 918 patients with adenocarcinoma of the pancreas (66.3%), 229 patients with distal cholangiocarcinoma (16.5%), 206 ampullary carcinoma patients (14.9%), and 31 duodenal carcinoma patients (2.2%). Of these patients, 762 (55.1%) were men and 622 (44.9%) were women, with a median age of 63.7 [18–93] years at the time of operation. The median BMI in the patient group was 24.8 (16.1–53.0) kg/m²; 25.0 for men and 24.7 for women. The patients

were classified into four groups according to their BMI (kg/m²); group 1 (underweight) <18.5 kg/m², group 2 (normal weight), 18.5–25.0 kg/m², group 3 (overweight) 25.1–30.0 kg/m², group 4 (obese) >30.0 kg/m². Group 1 consisted of 68 patients (4.9%), group 2 of 691 patients (50.0%), group 3 of 471 patients (34.0%) and group 4 of 154 patients (11.1%). Preoperative laboratory chemical examinations gave a mean CA 19-9 value of 621 kU/L median 104.00 U/L; range, 0–10,832 kU/L) (*Table 1*).

Postoperative characteristics and surgical complications

The mean length of hospital stay was 23.0 [2–356] days. The mean stay in the ICU was 5.11 [1–127] with a duration of 5.1 [1–127] days and 5.1 [1–124] days for men and women, respectively. Postoperative complications were observed in 343 (24.8%) of cases. PPH occurred in 133 patients (9.6%), 98 (7.1%) patients developed clinically relevant POPF grade B and C, wound infection developed in 64 patients (4.6%), SIRS/Sepsis occurred in 45 cases (3.3%), while 73 patients developed an insufficiency of the hepaticojejunostomy (5.3%). The perioperative 30-day mortality was 4.8%, in this period a total of 124 patients died. A total of 226 patients died within 90 days postoperatively resulting in a postoperative 90-day mortality of 12.3%. Within a mean observation period of 687.7 [2–8,500] days, 735 (53.1%) patients died [40 in group 1 (58.8%), 375 in group 2 (54.2%), 243 in group 3 (51.6%) and 77 (50.0%) in group 4] (*Table 2*).

Postoperative morbidity and mortality pertaining to BMI

There were important differences in postoperative complications (group 1, 16.2%; group 2, 20.3%; group 3, 27.2%; group 4, 41.6%) with the type of postoperative complications also varying between the groups as illustrated in *Table 2*. PPH occurred more in obese patients (14.9%) compared to 7.8% of patients with a normal BMI (18.5–20). POPF occurred significantly more in obese patients (14.3%) compared to 4.8% of patients with normal BMI (*P*=0.001). Insufficiency of the hepaticojejunostomy was found in 9.1% of patients in group 4 and 3.8% of patients in group 2 (*P*=0.011). While 12.3% of obese patients also had wound infection, only 3.5% of patients with a normal BMI did (*P*=0.001). SIRS/Sepsis occurred more often in obese patients (7.1%) compared to 2.2% of non-obese patients. In total, 26.6% of obese patients required reoperation due to complications while only 14.3% of patients with a BMI in

Table 1 Demographics and baseline characteristics

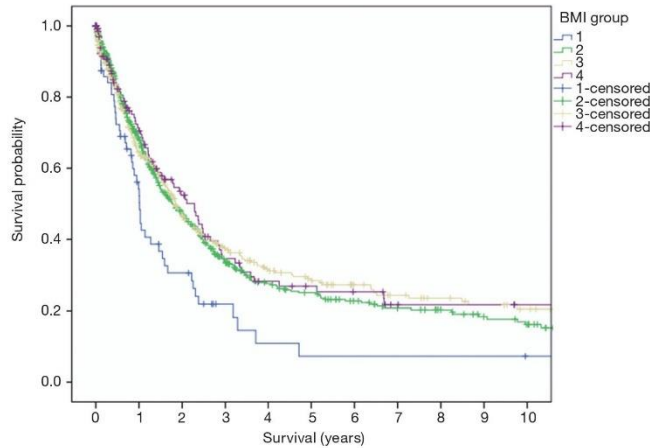
Characteristic, n=1,384	BMI group			
	1 (n=68)	2 (n=691)	3 (n=471)	4 (n=154)
PPPD, n (%)				
Female	46 (67.6)	309 (44.7)	185 (39.3)	82 (53.2)
Male	22 (32.4)	382 (55.3)	286 (60.7)	72 (46.8)
Mean age, years	61.54	63.50	64.43	63.19
Diagnosis, n (%)				
PDAC	44 (64.7)	459 (66.4)	318 (67.5)	97 (63.0)
Distal cholangiocarcinoma	9 (13.2)	114 (16.5)	80 (17.0)	26 (16.9)
Carcinoma of papilla Vateri	14 (20.6)	102 (14.8)	63 (13.4)	27 (17.5)
Duodenal carcinoma	1 (1.5)	16 (2.3)	10 (2.1)	4 (2.6)
Mean preoperative CA19-9 level (kU/L)	327.5	619.5	647.9	679.4
Operation date, n (%)				
Before 31.12.2004	31 (46.0)	334 (48.3)	211 (44.7)	66 (43.0)
After 01.01.2005	37 (54.0)	357 (51.7)	260 (55.2)	88 (57.1)

BMI, body mass index; PPPD, pancreatoduodenectomy; PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma.

Table 2 Postoperative complications and clinical course

Characteristic, n=1,384	BMI group				P value
	1 (n=68)	2 (n=691)	3 (n=471)	4 (n=154)	
Complication, Clavien-Dindo \geq 3, n (%)	11 (16.2)	140 (20.3)	128 (27.2)	64 (41.6)	<0.001
POPF (grade B and C), n (%)	3 (4.4)	33 (4.8)	40 (8.5)	22 (14.3)	<0.001
PPH, n (%)	3 (4.4)	54 (7.8)	53 (11.3)	23 (14.9)	0.011
Postoperative bile leakage choledochojunostomy, n (%)	2 (2.9)	26 (3.8)	31 (6.6)	14 (9.1)	0.019
Wound healing disorder, n (%)	2 (2.9)	24 (3.5)	19 (4.0)	19 (12.3)	<0.001
SIRS/sepsis, n (%)	1 (1.5)	15 (2.2)	18 (3.8)	11 (7.1)	0.011
Mean length of ICU stays	3.3	3.8	7.0	5.1	0.229
Mean length of hospital stays	22.4	20.7	22.8	28.0	0.001
Reoperation within 30 days, n (%)	10 (14.7)	99 (14.3)	86 (18.3)	41 (26.6)	0.001
30-day mortality, n (%)	5 (7.4)	22 (3.2)	26 (5.5)	4 (2.6)	0.012
90-day mortality, n (%)	9 (13.2)	49 (7.1)	48 (10.2)	9 (5.8)	0.012
Mean overall 1-year survival rate, %	52.2	67.9	64.6	70.5	0.012
Mean overall 5-year survival rate, %	7.3	24.6	28.4	25.2	0.012

POPF, postoperative pancreatic fistula; PPH, postpancreatectomy hemorrhage; BMI, body mass index.



Patients at risk (N=1,384)

Years	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Group 1	68	27	14	5	2	2	2	2	2	1	1
Group 2	691	339	196	116	78	65	50	40	33	25	20
Group 3	471	223	133	87	61	49	37	30	25	21	17
Group 4	154	74	46	27	19	16	14	9	9	8	6

Figure 1 Kaplan-Meier curve of overall survival. Kaplan-Meier curve of overall survival (n=1,384, P=0.012). Group 1 (n=68), OS =2.18 years; group 2 (n=691), OS =4.26 years; group 3 (n=471), OS =6.36 years; group 4 (n=154), OS =4.42 years. OS, overall survival.

the normal range required reoperation. The overall length of postoperative hospital stays, as well as the total time spent in the ICU, reflected this pattern (Table 2). Underweight patients showed a higher perioperative mortality compared to patients with normal BMI (7.7% vs. 3.9%, P=0.012. The lowest 30-day mortality rate was seen in group 4 (3.1%). Similarly, the lowest 90-day mortality rate was seen in group 2 (7.9%), followed by group 4 (10.2%) and group 3 (11.5%) with group 1 having the highest mortality rate (14.3%).

Long-term survival

After a median follow-up time of 20.7 [0–279] months, the overall 1-, 5-, 10- and 15-year survival rates were 66.4%, 25.5%, 17.9%, and 12.1%, respectively. The survival rates varied amongst the four BMI groups as seen in Table 2. For patients in BMI group 1 the 1-, 5-year survival rates were 52.2% and 7.3% respectively, in BMI group 2 the 1-, 5-year survival rate was 67.9% and 24.6% respectively, in BMI

group 3 the 1-, 5-year survival rates were 64.6% and 28.4% and in BMI group 4 the 1-, 5-year survival rates were 70.5% and 25.2% (Figure 1).

Histopathology

In 1,040 (75.1%) patients an R0 resection was achieved, R1 resection and R2 resection were achieved in 302 (21.8%) and 42 (3.0%) patients, respectively. As a result of classifying the 1,384 patients as per the UICC stages, 174 (12.6%) patients were stage 1 and 259 (18.7%) patients were stage 2. Stage 3, with 764 patients (55.2%), was the most frequent. A total of 187 patients (13.5%) were classified as stage 4. No significantly different characteristics for tumor stage (P=0.546), lymph node stage (P=0.859), UICC stage (P=0.510), lymphangiosis carcinomatosa (P=0.414), venous invasion (P=0.660), positive resection margins (P=0.881), or histologic tumor differentiation (P=0.787) could be seen amongst patients in the 4 BMI groups (Table 3).

Table 3 Histopathology

Histopathology	BMI Group				Total	P value
	1	2	3	4		
pT (n)						0.546
pT 1	2	15	47	4	68	
pT 2	38	104	475	74	691	
pT 3	27	66	337	41	471	
pT 4	8	30	105	11	154	
pN (n)						0.859
pN 0	24	244	155	54	477	
pN 1	43	441	312	97	893	
pN 2	1	6	4	3	14	
pM (n)						0.558
pM 0	63	639	444	146	1,292	
pM 1	5	52	27	8	92	
pG (n)						0.787
pG 1	1	12	8	2	23	
pG 2	4	39	35	14	92	
pG 3	39	371	250	89	749	
pG 4	24	269	178	49	520	
R-status (n)						0.881
0	50	515	355	120	1,040	
1	15	152	105	30	302	
2	3	24	11	4	42	
L-status (n)						0.414
0	33	319	212	81	645	
1	35	372	259	73	739	
V-status (n)						0.660
0	26	205	152	49	432	
1	5	45	26	13	89	
UICC (n)						0.510
1	7	87	58	22	174	
2	17	130	82	30	259	
3	36	367	275	86	764	
4	8	107	56	16	187	

BMI, body mass index; UICC, Union for International Cancer Control.

Predictors of overall survival (OS)

Detailed analysis of predictors of OS in obese as well as underweight patients are presented in *Table 4*. BMI <18.5 (P=0.012) Postoperative complications (P≤0.001), age > 65 (P=0.003), T status (P≤0.001), reoperation (P≥0.001), lymph node stage (P≤0.001), UICC score (P≤0.001), diagnosis group (P≤0.001), M status (P≤0.001), G status (P≤0.001), and positive resection margins (R1/R2; P≤0.001) were significantly associated with worse OS in univariate analysis. In multivariate analysis, age >65 [HR 0.759; 95% confidence interval (CI): 0.656–0.879; P≤0.001] postoperative complications (HR 0.794; 95% CI: 0.640–0.985; P=0.036) and BMI <18.5 (HR 0.619; 95% CI: 0.453–0.845; P=0.003), PDAC (HR 2.227; 95% CI: 1.129–4.390; P=0.021), reoperation (HR 0.651; 95% CI: 0.514–0.826; <0.001), as well as M status (HR 0.577; 95% CI: 0.384–0.867; P=0.008) positive resection margin (R1 <0.001; HR 0.336; 95% CI: 0.238–0.474 and R2 <0.001; HR 0.453; 95% CI: 0.316–0.649) and T status (pT3; P=0.019, HR 0.471; 95% CI: 0.252–0.883) were independently associated with OS in patients.

Discussion

Obesity is considered a risk factor for a higher morbidity and mortality in hospitalized surgical patients (20) and has been increasingly recognized as a relevant risk factor of pancreatic cancer. While some epidemiological and clinical studies have shown that obesity is associated with increased incidence of pancreatic cancer and potentially worse cancer outcome, there is no clear consensus on the impact of body mass on hospital morbidity and mortality and long-term survival especially in patients undergoing pancreatic surgery for underlying malignancy. Survival benefits for overweight and obese patients, compared to normal or underweight patients have been reported, especially in postoperative ventilator-induced lung injury or sepsis, this effect is defined as the 'obesity paradox'. Mullen *et al.* (15) proposed the existence of an obesity paradox in the general surgery patient population by analyzing data on patients undergoing non-bariatric general surgery and reported a lower perioperative mortality for overweight and moderately obese patients. Valentijn *et al.* (7) reviewed existing literature on the obesity paradox in the surgical population, showing worst mortality rates for underweight and morbidly obese patients and concluding that the etiology of the obesity paradox is multifactorial. They speculated that overweight and mildly obese patients might have more sufficient

Table 4 Multivariate study. Variables affecting long term survival in patients after pancreatic resection with underlying malignancy

Multivariate analysis of survival factors	Sig.	HR	95% CI	
			Lower	Upper
BMI group 1	0.003	0.619	0.453	0.845
BMI group 2	0.008	–	–	–
BMI group 3	0.001	0.566	0.410	0.782
BMI group 4	0.013	0.625	0.431	0.907
Age	<0.001	0.759	0.656	0.879
Postoperative complications	0.036	0.794	0.640	0.985
PDAC	0.021	2.227	1.129	4.390
Distal cholangiocarcinoma	0.308	1.436	0.716	2.879
Carcinoma of papilla vateri	0.085	1.843	0.919	3.697
Reoperation	<0.001	0.651	0.514	0.826
UICC 1	0.859	0.934	0.438	1.989
UICC 2	0.835	0.932	0.481	1.805
UICC 3	0.759	1.091	0.626	1.901
pT1	0.016	0.128	0.024	0.686
pT2	0.083	0.504	0.232	1.093
pT3	0.019	0.471	0.252	0.883
pT4	0.113	0.632	0.359	1.114
pN1	0.631	0.797	0.315	2.013
pN2	0.785	0.889	0.382	2.071
pG1	0.737	1.115	0.591	2.103
pG2	<0.001	0.488	0.342	0.695
pG3	0.003	0.793	0.679	0.926
R1	<0.001	0.336	0.238	0.474
R2	<0.001	0.453	0.316	0.649
M1	0.008	0.577	0.384	0.867

PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma; BMI, body mass index; HR, hazard ratio; CI, confidence intervals.

nutritional reserves than their underweight or obese counterparts leading to a more appropriate inflammatory and immune response to the surgical stress. Contrastingly, hyperinsulinism and high levels of blood-activated insulin-like growth factor 1 (IGF-1) result from insulin resistance associated with lifestyle-related diseases can contribute to tumor promotion through the resultant activation of cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis as demonstrated by Louie *et al.* (5). Despite these diverging theories, there have been only few reports regarding the influence of body

weight on the prognosis of periampullary cancer, and the findings from these studies have been controversial. In this large-scale study, we analyzed the effect of preoperative body weight on outcomes following pancreatic resections in patients with underlying malignancy in a tertiary referral center for pancreatic surgery and indicated that obese patients have a higher likelihood of experiencing postoperative complications. However, long-term survival remained unaffected. Obese patients in our study showed higher postoperative morbidity rates and length of hospital

stay (mainly due to increased incidence of pneumonia and wound infections), and higher mortality rates compared to non-obese patients. However, while long-term outcomes did not significantly differ between the BMI groups 2–4, possibly due to comparable UICC stages in all groups, patients in group 1 showed a significantly reduced long-term survival when compared to the other BMI-groups ($P=0.023$). Our findings are consistent with similar studies reported in the literature. Lachmann *et al.* observed the factors affecting the downregulation of mHLA-DR as a general biomarker of impaired immunity seen in patients with sepsis and pneumonia and after major surgery (21). They further showed that overweight is a risk factor for an impaired immunity after surgery and therefore coincides with an increased risk for postoperative complications. Our data support these findings, as we found an increase in postoperative morbidity in obese patients that resulted mainly from a significantly higher incidence of pneumonia and a higher trend toward intraabdominal infections, postoperative bleedings and wound infection rates. Amodu *et al.* also showed that a higher BMI increases the risk for postoperative complications after pancreatectomy (22). Our data is further supported by a study on the impact of obesity on surgical and oncologic outcomes by Del Chiaro *et al.*, who found that low BMI was associated with a decreased long-term survival. However, their multivariate analysis of 367 patients undergoing resection for pancreatic adenocarcinoma could not identify obesity as an independent risk factor for postoperative complications (23,24). The findings from these studies have however been controversial. In an analysis of 841 patients with pancreatic adenocarcinoma Li *et al.* found that overweight or obesity during early adulthood was associated with a greater risk of pancreatic cancer and a younger age of disease onset and obesity at an older age was associated with a lower overall survival in patients with pancreatic cancer (25). Yuan *et al.* and Kasenda *et al.* found that higher pre-diagnostic BMI was associated with decreased long-term survival (9,26). Recently, Shi *et al.* published a meta-analysis quantifying the association between BMI and OS of pancreatic cancer. Their analysis showed that obesity in adulthood shortened OS of pancreatic cancer patients (HR 1.29, 95% CI: 1.17–1.41) (8). In contrast with our own data, which suggested OS remained unaffected by obesity.

The strengths of our study include a large data set and data analysis from a high-volume cancer center in a retrospectively collected, externally validated, internally audited clinical database. The database included

pancreatectomy-specific outcomes, such as 30- and 90-day mortality, POPF, and PPH. The respective details necessary for pathologic and radiologic correlations were also compiled. There are weaknesses, however, in our study. The tentative association between BMI and cancer survival is likely to be explained by several methodologic limitations including confounding, reverse causation, and collider-stratification bias. The inadequacy of BMI as a measure of adipose tissue in cancer patients is in its limited ability to adequately reflect body composition. The use of retrospective data analysis is also dependent on appropriate coding and interpretation of clinical events. Missing data is also an issue that inevitably decreases statistical power and may introduce bias. In our present study, missing variables for the covariates of cardiac disease, vascular disease, and ethanol use introduced collinearity into our models, such that we had to exclude some of these variables in our multivariable models. These missing variables may have affected the integrity of our models, although our c-statistic scores suggest adequate predictive ability. Furthermore, there was a lack of surgical data, such as blood loss, anesthesia time, and operative time. In our study, our patients tended to have lower tumor stages and a larger resection margin in obese patients, although these differences were not statistically significant. This could explain why we found a higher postoperative mortality in obese patients compared to patients with a normal BMI, but comparable long-term survival rates for the two groups. Moreover, physicians may consider obese patients at higher risk of a worse outcome potentially resulting in earlier admission to the ICU for monitoring purposes as well as increased use of prophylactic measures including mobilization, stricter glycaemic control, and stricter mechanical ventilation parameters. Other factors contributing to the divergent results in literature are significant heterogeneity in study design and method (e.g., study population, follow-up length, varying BMI groups); time of BMI assessment (pre-, peri-, or post-diagnosis); and lack of consideration for variability in the strength and directions of associations by age, sex, race/ethnicity, and cancer subtype.

Conclusions

In contrast to the convincing evidence that obesity (measured by BMI) increases the risk of many different types of cancer, the role of obesity in survival among cancer patients remains ambiguous. Some studies suggest that

higher BMI decreased mortality risk in cancer patients, a phenomenon called the obesity paradox. Our retrospective analysis of 1,384 patients who underwent resection for pancreatic cancer does not support the obesity paradox. In our study, obesity was associated with a longer length of stay, and higher postoperative morbidity and mortality. Interestingly, 5-year OS rates were however slightly higher in obese and overweight patients. Although BMI may be too simple to evaluate sophisticated interactions between different body fat compartments and inflammatory and immune responses, reliable but practical methods to quantify body fatness, composition, and weight trajectories accurately in cancer survivors are needed to advance this emerging field and to develop guidelines for the integration of BMI-status into our daily clinical practice.

Acknowledgments

None.

Footnote

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Statement: Approval was granted by an independent ethics committee (Approval ID: EA2/035/14).

References

- Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;74:2913-21.
- Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011;378:607-20.
- Chari ST, Kelly K, Hollingsworth MA, et al. Early Detection of Sporadic Pancreatic Cancer: Summative Review. *Pancreas* 2015;44:693-712.
- Midha S, Chawla S, Garg PK. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. *Cancer Lett* 2016;381:269-77.
- Louie SM, Roberts LS, Nomura DK. Mechanisms linking obesity and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2013;1831:1499-508.
- Nogueira L, Stolzenberg-Solomon R, Gomborg M, et al. Childhood Body Mass Index and Risk of Adult Pancreatic Cancer. *Curr Dev Nutr* 2017. doi: 10.3945/cdn.117.001362.
- Valentijn TM, Galal W, Hoeks SE, et al. Impact of Obesity on Postoperative and Long-term Outcomes in a General Surgery Population: A Retrospective Cohort Study. *World J Surg* 2013;37:2561-8.
- Shi YQ, Yang J, Du P, et al. Effect of Body Mass Index on Overall Survival of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3305.
- Yuan C, Bao Y, Wu C, et al. Prediagnostic Body Mass Index and Pancreatic Cancer Survival. *J Clin Oncol* 2013;31:4229-34.
- Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet* 2014;383:970-83.
- Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017;390:2627-42.
- Arabi YM, Dara SI, Tamim HM, et al. Clinical characteristics, sepsis interventions and outcomes in the obese patients with septic shock: an international multicenter cohort study. *Crit Care* 2013;17:R72.
- Ball L, Serpa Neto A, Pelosi PJ. Obesity and survival in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome: a paradox within the paradox. *Crit Care* 2017;21:114.
- Klein F, Jacob D, Bahra M, et al. Prognostic factors for long-term survival in patients with ampullary carcinoma: the results of a 15-year observation period after pancreaticoduodenectomy. *HPB Surg* 2014;2014:970234.
- Mullen JT, Moorman DW, Davenport DL. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients undergoing nonbariatric general surgery. *Ann Surg* 2009;250:166-72.
- Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours-7th ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 2009.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250:187-96.
- Bassi C, Butturini G, Molinari E, et al. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. *Dig Surg* 2004;21:54-9.
- Wente MN, Veit JA, Bassi C, et al. Postpancreatectomy

- hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery* 2007;142:20-5.
20. Tjeertes EK, Hoeks SE, Beks SB, et al. Obesity--a risk factor for postoperative complications in general surgery? *BMC Anesthesiol* 2015;15:112.
 21. Lachmann G, Kurth J, Haefen C, et al. In vivo application of Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor enhances postoperative qualitative monocytic function. *Int J Med Sci* 2017;14:367-75.
 22. Amodu L, Alexis J, Soleiman A, et al. Body mass index and post-operative complications predict early readmission in patients undergoing pancreatic surgery: a retrospective review of 383 cases. *HPB* 2017;19:S172-3.
 23. Del Chiaro M, Rangelova E, Ansoorge C, et al. Impact of body mass index for patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2013;4:37-42.
 24. Jiang QL, Wang CF, Tian YT, et al. Body mass index does not affect the survival of pancreatic cancer patients. *World J Gastroenterol* 2017;23:6287-93.
 25. Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body Mass Index and Risk, Age of Onset, and Survival in Patients With Pancreatic Cancer. *JAMA* 2009;301:2553-62.
 26. Kasenda B, Bass A, Koeberle D, et al. Survival in overweight patients with advanced pancreatic carcinoma: a multicentre cohort study. *BMC Cancer* 2014;14:728.

Cite this article as: Seika P, Klein F, Pelzer U, Pratschke J, Bahra M, Malinka T. Influence of the body mass index on postoperative outcome and long-term survival after pancreatic resections in patients with underlying malignancy. *HepatoBiliary Surg Nutr* 2019;8(3):201-210. doi: 10.21037/hbsn.2019.02.05

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

von

Frau Philippa Christine Renate Seika

geboren in Salzgitter

Erstautorenschaft

Seika P, Klein F, Pelzer U, Pratschke J, Bahra M, Malinka T.

“Influence of the body mass index on postoperative outcome and long-term survival after pancreatic resections in patients with underlying malignancy”

Hepatobiliary Surg Nutr. 2019 Jun;8(3):201-210. doi: 10.21037/hbsn.2019.02.05.

PMID: 31245400

Hepatobiliary Surg Nutr. 2019 Jun;8(3):201-210. doi: 10.21037/hbsn.2019.02.

Journal: *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*

Impact Factor: 5,296 (2019)

Eigenfaktor: 0.002520

Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei meinen Betreuern

Herrn PD Dr. med. Thomas Malinka und Herrn PD Dr. med. Fritz Klein

für die Themenstellung und Hilfe. Mit viel Geduld und raschen Antworten haben sie mir eine Betreuung zukommen lassen, die ich mir nicht hätte besser wünschen können.

Zudem möchte ich meinem Doktorvater

Herrn Prof. Dr. med. Marcus Bahra

für seine Unterstützung bei der Durchführung der Promotion herzlich danken.

Außerdem danke ich den Kolleginnen und Kollegen der Arbeitsgruppe „AG Bahra“ für die gute Atmosphäre und die unkomplizierte Hilfe.

Zuletzt aber nicht weniger möchte ich mich bei Evelyn Seika, Kenneth Wilson, Till Moritz Bläß und meinen Freundinnen und Freunden bedanken, die mir während des Studiums und insbesondere den zeitaufwendigen Phasen von Studium und Promotion die nötige Kraft gaben, durchzuhalten. Danke für eure Unterstützung und Geduld, auch wenn die Arbeit öfter das Private einschränkte.