

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. rer. nat. Michael von Bergwelt

**Prognostischer Wert von radiologisch erfasstem  
Substanzverlust in Muskel- und Fettgewebe bei  
Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Nils Holtkötter

aus

Herdecke

Jahr

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Böck

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Julia Mayerle  
PD Dr. Steffen Ormanns  
Prof. Dr. Clemens Cyran

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Benedikt Westphalen

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 22.04.2021

# Eidesstattliche Versicherung

Holtkötter, Nils

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

## **Prognostischer Wert von radiologisch erfasstem Substanzverlust in Muskel- und Fettgewebe bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Traunstein, 01.05.2021

Ort, Datum

Nils Holtkötter

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

# Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis .....	I
II.	Abbildungsverzeichnis .....	II
III.	Tabellenverzeichnis .....	IV
1	Einleitung .....	1
1.1	Adenokarzinom des Pankreas .....	1
1.1.1	Hintergründe und Klinik .....	1
1.1.2	Methoden der Diagnostik und Screening .....	2
1.1.3	Tumorklassifikation und Therapie .....	2
1.2	Prognose des Pankreaskarzinoms und Forschungsstand.....	4
1.3	Zielsetzung der Arbeit.....	7
2	Methodik .....	8
2.1	Patientenkollektiv.....	8
2.2	Datenerhebung.....	9
2.2.1	Laborparameter .....	9
2.2.2	BMI.....	10
2.2.3	Radiologische Parameter .....	11
2.3	Statistik.....	17
3	Ergebnisse.....	21
3.1	Klinische Daten der Patienten.....	21
3.1.1	Übersicht .....	21
3.1.2	BMI.....	24
3.1.3	Laborparameter .....	26
3.1.4	Overall-Survival .....	26
3.2	Univariate Analyse.....	28
3.2.1	Klinische Parameter und Chemotherapie.....	28
3.2.2	Laborparameter .....	32
3.2.3	Radiologische Parameter .....	34
3.3	Bivariate Korrelationsanalyse .....	45
3.4	Multivariate Analyse.....	47
3.4.1	Regressionsanalyse nach Cox .....	47
3.4.2	Additiver Einfluss mehrerer Prognosefaktoren.....	51
4	Diskussion.....	53
4.1	Diskussion der Methoden .....	54
4.2	Diskussion der Ergebnisse .....	56
4.3	Ausblick .....	63
5	Zusammenfassung.....	64

6	Literaturverzeichnis .....	66
7	Anhang .....	71
8	Danksagung .....	89

## I. Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ARM	Verlust der autochthonen Rückenmuskeln
ATI	Adipose Tissue Index
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
Cut37	laboreigener Referenzwert von 37 U/ml (für CA 19-9)
Cut1000	vorgeschlagener Cut-off Wert von 1000 U/ml (für CA 19-9)
CYFRA 21-1	Cytokeratin-Fragment 19
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
FOLFIRINOX	Folinsäure, 5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin
HR	Hazard-Ratio
HU	Hounsfield-Units
In M.	In Monaten
IPMN	Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
KI	Konfidenzintervall
LWK	Lendenwirbelkörper
MCN	Muzinös zystische Neoplasie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
OBM	Verlust der oberflächlichen Bauchmuskeln
OS	Overall-Survival
PanIN	Pankreatische intraepitheliale Neoplasie
PC	Pankreaskarzinom
SK	Subkutaner Fettgewebeverlust
SMI	Skeletal Muscle Index
TBM	Verlust der tiefen Bauchmuskeln
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organisation

## II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anordnung der Bauchwandmuskeln [...]; Querschnitt auf Höhe des 3. Lendenwirbelkörpers (Schünke et al., 2018, Seite 157) .....	13
Abbildung 2 (links): Vordere [...] und hintere Bauchwandmuskeln [...] (Schünke et al., 2018, Seite 157) .....	13
Abbildung 3 (rechts:) Vordere (gerade) Bauchwandmuskeln beim Mann [...] nach Entfernung des M. obliquus internus abdominis (Schünke et al., 2018, Seite 179) .....	13
Abbildung 4: Schnittbild mit Gerotafaszie.....	14
Abbildung 5: CT-Schnittbild vor und nach der Segmentierung .....	16
Abbildung 6: Beispieldarstellung der Kaplan-Meier Kurven.....	18
Abbildung 7: Verteilung des BMI, erhoben zur palliativen Diagnose.....	24
Abbildung 8: Verteilung des BMI, erhoben drei Monate nach palliativer Diagnose .....	25
Abbildung 9: Verteilung des BMI, erhoben zum zuletzt vorhandenen Zeitpunkt .....	25
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben des Gesamtkollektivs .....	27
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom Grading 28	
Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom BMI (2 Gruppen) .....	29
Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom BMI (4 Gruppen) .....	30
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom SMI gemessen zur palliativen Diagnose.....	35
Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom Muskelverlust nach drei Monaten.....	36
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom ATI gemessen zur palliativen Diagnose (Cut-off Wert: Median).....	40
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom ATI gemessen zur palliativen Diagnose (Cut-off Wert nach (Kurita et al., 2019)).....	41
Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom Fettgewebeverlust nach drei Monaten .....	42
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom subkutanen Fettgewebeverlust nach drei Monaten .....	43
Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit von CA 19-9, CEA, Grading und Muskelverlust .....	52
Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit von der Histologie.....	71
Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht .....	72
Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit von der ersten palliativen Chemotherapie .....	73
Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom Alter.....	74
Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom CA 19-9 75	
Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom CA 19-9 (Cut-off: 1000 U/ml) .....	76
Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom CEA.....	77
Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom CRP (Cut-off: 1 mg/dl).....	78
Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit von der Granulozytenratio .....	79

Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom CYFRA 21-1 .....	80
Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom Muskelverlust der oberflächlichen Bauchmuskulatur nach drei Monaten.....	81
Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom Muskelverlust der tiefen Bauchmuskeln nach drei Monaten.....	82
Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom Muskelverlust der autochthonen Rückenmuskulatur nach drei Monaten .....	83
Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom Muskelverlust nach sechs Monaten .....	84
Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom Muskelverlust nach neun Monaten.....	85
Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom intraperitonealen Fettgewebeverlust nach drei Monaten .....	86
Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom retroperitonealen Fettgewebeverlust nach drei Monaten.....	87
Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit von CA 19-9, CEA, Grading und Muskelverlust (4 Gruppen) .....	88

### III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tumorklassifikation nach UICC/AJCC, übersetzt und angepasst aus: (Cong et al., 2018).....	3
Tabelle 2: Medianes Überleben nach Tumorstadium, übersetzt und angepasst aus: (Bilimoria et al., 2007) .....	4
Tabelle 3: erhobene Laborparameter .....	10
Tabelle 4: BMI nach WHO-Klassifikation, übersetzt und angepasst aus: (World Health Organization, 2000) .....	11
Tabelle 5: Beispiel: Kreuztabelle .....	19
Tabelle 6: Beispiel: Cox'sches Regressionsmodell .....	19
Tabelle 7: Patientencharakteristika .....	21
Tabelle 8: Laborparameter mit entsprechendem Referenzwert und Verteilung in der Kohorte .....	26
Tabelle 9: Übersicht über die klinischen Parameter in der univariaten Analyse.....	31
Tabelle 10: Übersicht über die Laborparameter in der univariaten Analyse.....	32
Tabelle 11: Muskelgruppenanalyse.....	37
Tabelle 12: Muskelverlust nach 6 und nach 9 Monaten.....	38
Tabelle 13: Zusammenfassung über die Muskelparameter in der univariaten Analyse	39
Tabelle 14: Zusammenfassung über die Fettgewebeparameter in der univariaten Analyse.....	44
Tabelle 15: Korrelationen der Parameter untereinander.....	46
Tabelle 16: Univariate Cox-Regressionanalyse.....	47
Tabelle 17: Multivariate Adjustierung der univariat signifikanten Parameter an die bereits bekannten Prognosefaktoren CA 19-9, CEA und Grading.....	49
Tabelle 18: Punktevergabesystem um einen additiven Einfluss zu untersuchen .....	51
Tabelle 19: Hazard-Ratios für den additiven Effekt mehrerer Prognosefaktoren .....	52

# 1 Einleitung

## 1.1 Adenokarzinom des Pankreas

### 1.1.1 Hintergründe und Klinik

In Deutschland erkranken jährlich (Stand 2014) ca. 17.100 Menschen am Pankreaskarzinom (PC). Die Inzidenz ist tendenziell steigend. Die Mortalität ist aufgrund der schlechten Prognose mit 16.600 Todesfällen im Jahr nahezu äquivalent. Damit stellt sich das PC als Karzinom mit der schlechtesten Überlebensrate dar. Bei beiden Geschlechtern ist es die derzeit noch vierthäufigste Krebstodesursache (Frauen 8,2%, Männer 6,8%). (Kaatsch *et al.*, 2017)

Der wichtigste beeinflussbare Risikofaktor ist dabei das Rauchen, sowohl aktiv als auch passiv. Weitere relevante Faktoren sind Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 und andere Ernährungsfaktoren. Alkoholkonsum per se zählt nicht als eigenständiger Risikofaktor, erhöht jedoch die Wahrscheinlichkeit einer (chronischen) Pankreatitis, die wiederum die Inzidenz des Pankreaskarzinoms steigern kann. Zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren zählen eine genetische Disposition, das Alter und die ethnische Herkunft. So wurde bei dunkelhäutigen Menschen eine erhöhte Inzidenz an PC festgestellt, während z. B. Asiaten eine geringere Inzidenz aufweisen. (Raimondi *et al.*, 2009)

Das duktales Adenokarzinom ist das häufigste Karzinom des Pankreas. Man geht davon aus, dass es sich aus präkanzerösen Vorstufen entwickelt. Eine davon ist die PanIN (pankreatische intraepitheliale Neoplasie), dabei werden mehrere Etappen (PanIN1-3) durchlaufen (Hruban *et al.*, 2000). Weitere Präkanzerosen sind die MCN (muzinöse zystische Neoplasie) und die IPMN (intraduktales papillär-muzinöses Neoplasie) (Matthaei *et al.*, 2011).

Während der Entwicklung von Pankreasgangepithel über präkanzeröse Läsionen bis hin zum invasiven Adenokarzinom spielen mehrere Mutationen eine Rolle. Die am häufigsten auftretende Veränderung ist dabei die gesteigerte Expression des Kras-Onkogens. Weitere wichtige Mutationen sind die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen, z. B. TP53, SMAD4 und CDKN2A. (Ying *et al.*, 2016)

Patienten mit PC leiden häufig erst spät an Symptomen. Zusätzlich präsentieren sich diese zu Beginn oft unspezifisch. In der Regel werden die Patienten mit Bauchschmerzen, Juckreiz, Ikterus oder unklarem Gewichtsverlust auffällig (Hamilton & Aaltonen, 2000). Durch die auftretende Insuffizienz des endokrinen Pankreas kann

es zu Diabetes und Glukoseintoleranz kommen (Pannala *et al.*, 2008). Der Ausfall der exokrinen Funktion führt zu einer insuffizienten Enzymausschüttung bei Verarbeitung der Nahrung im Darm und damit zu Diarrhoe und Steatorrhoe (Rabow *et al.*, 2017). Insbesondere metastasierte PC Patienten haben zudem ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse (Chew *et al.*, 2006). Ein weiteres häufiges Symptom ist die Kachexie, über 80% der Patienten haben bereits vor der Diagnosestellung an Gewicht verloren (Dewys *et al.*, 1980).

### **1.1.2 Methoden der Diagnostik und Screening**

Empfohlen wird derzeit eine Stufendiagnostik, aufbauend auf Anamnese und körperlicher Untersuchung. Zur Verfügung stehen dann die (Endo-)Sonographie, die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) oder der invasiveren endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP). Ergänzend werden Blutparameter (CA 19-9 und CEA) zur Verlaufsbeurteilung erhoben. Eine Biopsie ist bei einer geplanten kurativ-operativen Therapie im Vorfeld verzichtbar, vor Beginn einer palliativen Therapie jedoch obligat, um andere mögliche Diagnosen sicher ausschließen zu können. ('S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom', 2013)

Bei Verdacht auf PC findet am häufigsten die CT Anwendung. Ein MRT kommt seltener zum Einsatz. Beide Verfahren weisen dabei eine Sensitivität bis zu 96% bzw. 93,5% auf (Chu *et al.*, 2017). Allerdings sinkt die Sensitivität bei kleinen Tumoren, so können z. B. in der Computertomographie erst Tumoren ab 0,5 cm sicher erfasst werden (Tannapfel, 2010).

Verlässliche Methoden zur Früherkennung des Pankreaskarzinoms stehen bis dato noch nicht zur Verfügung. Ein Screening in asymptomatischer Bevölkerung mit dem Laborparameter CA 19-9 stellte sich trotz guter Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen eines karzinomatösen Geschehens als ineffektiv heraus (positiv prädiktiver Wert: 0,9%) (Kim *et al.*, 2004). Aktuell wird kein generalisiertes Screening in der asymptomatischen Bevölkerung empfohlen (Owens *et al.*, 2019).

### **1.1.3 Tumorklassifikation und Therapie**

Klassifiziert wird das Pankreaskarzinom nach den UICC (Union internationale contre le cancer) bzw. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Empfehlungen (s. Tabelle 1). Die Grundlage hierfür ist der TNM Status, der eine Gliederung und Einstufung in Tumorausdehnung (T), Nodus/Lymphknotenstatus (N) und Metastasierung (M) ermöglicht. (Cong *et al.*, 2018)

Tabelle 1: Tumorklassifikation nach UICC/AJCC, übersetzt und angepasst aus: (Cong *et al.*, 2018)

Stadium	T	N	M
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-T3	N1	M0
III	T4	Jedes N	M0
	oder: Jedes T	N2	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Entscheidend für die Therapie ist folgende Stadieneinteilung:

- Lokal begrenzt, resektabel
- Lokal fortgeschritten
- Metastasiert

Das einzige potentiell kurative Verfahren bei Pankreaskarzinomen ist die chirurgische Resektion (Hartwig *et al.*, 2013). Allerdings kann, bedingt durch die oft späte Diagnosestellung, nur ein geringer Anteil an Patienten (10-20%) kurativ reseziert werden. Nach durchgeführter Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin oder 5-Fluorouracil (5-FU) empfohlen (Oettle *et al.*, 2007). Die 2017 erschienene ESPAC-4 Studie konnte einen Überlebensvorteil der Kombinationschemotherapie mit Gemcitabin und Capecitabin gegenüber der Monotherapie mit Gemcitabin zeigen, sodass auch diese Therapie möglich erscheint (Neoptolemos *et al.*, 2017). Kürzlich wurden die Daten zu modifiziertem FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) veröffentlicht. Diese Kombinationstherapie zeigte sich als hochwirksam und stellt den neuen Standard für medizinisch fitte Patienten dar (Conroy *et al.*, 2018).

Auch lokal fortgeschrittene, primär inoperable Karzinome können ggf. reseziert werden. So kann ein schrittweises Behandlungskonzept mit dem Ziel der sekundären Operabilität verfolgt werden. Dabei wird versucht durch eine neoadjuvante Chemotherapie ggf. gefolgt von anschließender Radiochemotherapie die Resektabilität zu ermöglichen. Ist keine Operation durchführbar oder liegen bereits Metastasen vor, so sollte eine palliative Chemotherapie durchgeführt werden. ('S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom', 2013)

Für die palliative Erstlinientherapie ist seit 1997 Gemcitabin als Standard etabliert (Burriss *et al.*, 1997). Als Alternative zur Monotherapie kann auch Gemcitabin plus Erlotinib erwogen werden (Moore *et al.*, 2007), wobei sich der statistisch signifikante Überlebensvorteil durch die Kombinationstherapie klinisch nicht relevant zeigt. Mit der Kombination aus Gemcitabin plus nab-Paclitaxel (Von Hoff *et al.*, 2013) und FOLFIRINOX (Conroy *et al.*, 2011) stehen nun bereits seit einigen Jahren zwei klinisch wirksame Kombinationstherapien zur Verfügung.

Ergänzend zur palliativen Chemotherapie kann bei symptomatischen Metastasen eine Strahlentherapie zur Symptomkontrolle durchgeführt werden ('S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom', 2013).

## 1.2 Prognose des Pankreaskarzinoms und Forschungsstand

Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) für das PC im Gesamten liegt bei 9% für Männer und bei 10% für Frauen (Kaatsch *et al.*, 2017).

Entscheidend für die Prognose ist die Resektabilität. Eine bessere Prognose haben Patienten, die kurativ reseziert werden können. Sie haben eine 5-JÜR von etwa 20% (Bahra & Neumann, 2008; Hartwig *et al.*, 2013). Durch Erreichen einer R0-Resektion kann die Prognose weiter gesteigert werden (Strobel *et al.*, 2017). Auch ein negativer Lymphknotenstatus, bzw. eine geringe Lymphknotenratio (prozentualer Anteil befallener von entnommenen Lymphknoten) wirkt sich positiv aus (Valsangkar *et al.*, 2013).

Ein weiterer wichtiger Prognosefaktor ist das bei Diagnosestellung vorliegende Tumorstadium (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Medianes Überleben nach Tumorstadium, übersetzt und angepasst aus: (Bilimoria *et al.*, 2007)

Stadium	5-Jahres-Überlebensrate (%)	Medianes Überleben (Monate)
IA	13,6	10,0
IB	11,7	9,1
IIA	6,5	8,1
IIB	5,1	9,7
III	2,7	7,7
IV	0,7	2,5

Weiterhin gilt das Grading als relevanter Prognosefaktor: Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem hohen Grading (G3/G4) gegenüber der Vergleichsgruppe (G1/G2) ein erhöhtes Risiko haben zu versterben. Das Grading dient der Beschreibung der Tumordifferenzierung. Die Klassifizierung reicht von gut differenziert bis undifferenziert und basiert auf morphologischen und funktionellen Kriterien im Vergleich zum Normalgewebe. Vereinfacht bedeutet eine geringere Differenzierung ein aggressiveres Verhalten des Tumors. (Wasif *et al.*, 2010)

Auch Tumormarker werden als Prognosefaktoren untersucht. Vielversprechend zeigt sich aktuell der Marker CA 19-9. So konnte eine prognostische Bedeutung prätherapeutischer CA 19-9 Spiegel bereits belegt und auch ein Zusammenhang zwischen längerem Überleben und unter Therapie abfallenden CA 19-9 Werten nachgewiesen werden (Boeck *et al.*, 2006; Ferrone *et al.*, 2006). Ebenso konnte ein negativer Einfluss von hohen CEA Werten auf die Prognose aufgezeigt werden (Meng *et al.*, 2017).

Übergewicht ist seit langem ein bekannter Risikofaktor für verschiedene Karzinome, dies wurde bereits für kolorektale, renale, ovarielle, gastrale und auch pankreatische Tumorerkrankungen nachgewiesen. Der Einfluss auf das Überleben bei bereits bestehender maligner Erkrankung ist allerdings nicht eindeutig. So zeigte sich in einigen Studien ein negativer Zusammenhang zwischen viszeralem Fettgewebe und Überleben für kolorektale und pankreatische Karzinome. Während für das klarzellige Nierenzellkarzinom vermehrtes viszerales Fettgewebe einen Überlebensvorteil zu bieten scheint. (Xiao *et al.*, 2018)

Des Weiteren ist bekannt, dass Krebserkrankungen zu Kachexie und Sarkopenie führen können, da es zu einem komplexen Zusammenspiel zwischen Tumorzellen und dem Normalgewebe kommt. Der Substanzverlust im Rahmen einer Krebserkrankung hat offensichtlich nicht nur Einfluss auf die Lebensqualität, sondern auch auf die Prognose einer malignen Erkrankung. Bei Darmkrebserkrankungen existieren Studien, die einen Zusammenhang zwischen Veränderungen der Muskelmasse und schlechterem Überleben belegen (Blauwhoff-Busker *et al.*, 2016; Cespedes Feliciano *et al.*, 2017). Ähnliche Daten konnten auch für weitere solide Tumoren des Gastrointestinaltrakts erhoben werden, so zeigte sich eine Veränderung in der Muskelmasse als prognostischer Marker sowohl für das Gallengangskarzinom (Cho *et al.*, 2017), als auch für das Ösophaguskarzinom (Järvinen *et al.*, 2018) und das Leberzellkarzinom (Chang *et al.*, 2018). Aber auch außerhalb des Gastrointestinaltrakts konnte ein solcher Einfluss z. B. für das nicht-kleinzellige

Bronchialkarzinom (Kimura *et al.*, 2015) und das Mammakarzinom (Caan *et al.*, 2018) bereits nachgewiesen werden.

Radiologisch existieren zwei akzeptierte Methoden diese Veränderungen zu erfassen, zum einen als verringerte Muskelmasse (Sarkopenie) in einer CT (Cespedes Feliciano *et al.*, 2017; Caan *et al.*, 2018) oder als nachgewiesener Muskelverlust und damit als Differenz zwischen zwei CTs (Blauwhoff-Busker *et al.*, 2016).

Der prognostische Einfluss von Sarkopenie bei Patienten mit Pankreaskarzinom ist nicht abschließend geklärt; bis dato existieren nur widersprüchliche Daten. Erste Untersuchungen konnten keinen negativen Einfluss einer Sarkopenie auf das Überleben von Patienten mit Pankreaskarzinom demonstrieren; erst die Kombination aus Adipositas und Sarkopenie schien eine negative Prognose zu bedingen (Tan *et al.*, 2009; Dalal *et al.*, 2012; Rollins *et al.*, 2016). Es existieren allerdings auch Daten, die einen direkten negativen Einfluss einer Sarkopenie belegen. Dies wurde einerseits für das resektable Pankreaskarzinom bei 133 Patienten (Gruber *et al.*, 2019) und ebenso für das fortgeschrittene PC bei 82 Patienten (64,6% metastasiert) (Kurita *et al.*, 2019) gezeigt.

Kürzlich wurden zudem Untersuchungen zum prognostischen Wert eines Verlusts an Muskelmasse, gemessen als Differenz zwischen zwei CT-Bildern, veröffentlicht. Dabei präsentierte sich ein deutlicher Einfluss auf das Überleben (Median: 12,85 vs. 8,78 Monate) bei 94 Patienten mit der Diagnose eines fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms (Basile *et al.*, 2019). Allerdings wurde dabei eine Patientenkohorte untersucht, die zu 50% nicht metastasiert war, und zu 30% operiert wurde, sodass hier prognostisch unterschiedliche Gruppen betrachtet wurden.

Eine umfassende Studie zur radiologischen Untersuchung einzelner Muskel- und Fettgewebegruppen kombiniert mit Blutparametern in einer rein palliativen, überwiegend metastasierten Patientenkohorte liegt bisher nicht vor.

### **1.3 Zielsetzung der Arbeit**

Wie ausgeführt verdichten sich die Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen radiologisch gemessenem Muskelverlust und Prognose des Pankreaskarzinoms. Systematische Arbeiten zu einer rein palliativen, überwiegend metastasierten Kohorte liegen bislang nicht vor. Diese Dissertation will hierzu einen Beitrag leisten. Dabei sollen die folgenden Fragen im Mittelpunkt stehen:

1. Ist es möglich eine Vorhersage zur Gesamtprognose mittels radiologisch gemessener Veränderungen in der Körperzusammensetzung zu geben? Und lassen sich genauere Aussagen mit Hilfe der Analyse einzelner Muskel- und Fettgewebe-Kompartimente treffen?
2. Gibt es laborchemische oder klinische Parameter die in der untersuchten palliativen Kohorte unabhängige Prognosefaktoren darstellen? Und beeinflussen sich die Parameter untereinander?
3. Ist eine patientenbezogene Klassifizierung mit Hilfe einzelner Prognosefaktoren möglich, die eine klare Aussage zur individuell verbleibenden Lebenszeit zulässt?

## **2 Methodik**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Um Patienten für die Auswertung zu identifizieren, wurde die seit 2011 geführte Registerstudie „Der informative Patient“ verwendet. „Der informative Patient“ ist eine prospektive Registerstudie der Medizinischen Klinik III am Klinikum der Universität München. Ziel der Studie ist eine Abbildung der Behandlungsrealität von Patienten mit Pankreaskarzinom an einem spezialisierten Zentrum. Von den 209 erfassten Patienten (Stand 01.04.2016) verblieben nach Anlegen der vordefinierten Einschlusskriterien (siehe unten) 116 Patienten für die retrospektive Datenanalyse. Folgende Kriterien mussten von allen Patienten erfüllt sein:

- Diagnose eines Pankreaskarzinoms in palliativer Situation
- Mindestens eine CT-Untersuchung im Untersuchungszeitraum (innerhalb von 9 Monaten ab palliativer Diagnose)

Im nächsten Schritt wurde anhand von elektronischen Akten des Klinikum Großhaderns der Krankheitsverlauf der ausgewählten Patienten nachvollzogen und jeder Fall nummeriert. Ein gültiges Ethikvotum (Antrag 284-10) für die Verwendung der Daten lag bereits vor. Eine Einverständniserklärung der Patienten zur Verwendung ihrer klinischen Daten für wissenschaftliche Untersuchungen wurde bereits bei Aufnahme in die Datenbank „Der informative Patient“ unterzeichnet.

## 2.2 Datenerhebung

Folgende Merkmale wurden bereits im „informativen Patienten“ erfasst. Nach Prüfung und Nachrecherche wurden diese in die Datenanalyse integriert.

- **Geburtsdatum**
- **Erstdiagnose**
  - Zeitpunkt
  - Tumorlokalisation
  - Grading
  - Histologie
  - TNM
- **palliative Diagnose**
  - Zeitpunkt
  - Lokalisation von Metastasen
  - Erste palliative Chemotherapie
- **Todesdatum**

Patienten wurden zum Zeitpunkt einer palliativen Erkrankungssituation in die Auswertung eingebracht.

Der Todeszeitpunkt wurde bei Abschluss der Datenrecherche am 01.02.2019 für alle Patienten mit bis dahin unbekanntem Verbleib überprüft. Ergab eine klinikinterne Überprüfung der Akte kein Ergebnis, wurde der Hausarzt kontaktiert und zuletzt öffentlich zugängliche Todesanzeigen recherchiert. Daten aus Todesanzeigen fanden nur Verwendung, wenn Geburtsdatum, Name und Wohnort mit den bereits vorhandenen Daten übereinstimmten.

### 2.2.1 Laborparameter

Alle Laborparameter (s. Tabelle 3) wurden aus dem klinikinternen System erfasst. Diese wurden zum Zeitpunkt der palliativen Diagnose, sowie im Verlauf nach 3, 6 und 9 Monaten erhoben (maximal +/- 28 Tage Abweichung). Ebenso enthielt das klinikinterne System entsprechende Referenzwerte.

Tabelle 3: erhobene Laborparameter

Laborparameter	Referenzwert
Harnstoff	9-50 mg/dl
Kreatinin	0,5-1,2 mg/dl
Harnsäure	3,5-7 mg/dl
CRP	<0,5 mg/dl
Gesamteiweiß	6-8 g/dl
Albumin	3,5-5 g/dl
Leukozyten	4-11 g/l
Granulozytenratio	40-70%
Tumormarker	
CEA	<4,7 ng/ml
CA 19-9	<37 U/ml
CYFRA 21-1	<2,4 ng/ml

### 2.2.2 BMI

Der Body-Maß-Index ist ein Maß, mit dem das Gewicht in Relation zur Größe gesetzt werden kann.

Das Gewicht, sowie die Größe wurden zum Zeitpunkt der palliativen Diagnose, sowie im Verlauf nach 3, 6 und 9 Monaten (+/- 4 Wochen) recherchiert. Folgende Formel kam bei der anschließenden Berechnung des BMI zur Anwendung (World Health Organization, 2000):

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße}^2 (\text{m}^2)$$

Der errechnete BMI wurde anhand der World Health Organisation (WHO)-Klassifikation in 6 Gruppen unterteilt:

Tabelle 4: BMI nach WHO-Klassifikation, übersetzt und angepasst aus: (World Health Organization, 2000)

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Ernährungszustand
Bis 18,5	Untergewicht
18,5 – 24,9	Normalgewicht
25,0 – 29,9	Präadipositas
30,0 – 34,9	Adipositas Grad 1
35,0 – 39,9	Adipositas Grad 2
Ab 40,0	Adipositas Grad 3

### 2.2.3 Radiologische Parameter

Es wurden zwei Programme zur CT-Auswertung verwendet: Zum Auswählen der einzelnen CT-Schnittbilder wurde mit dem Programm „Syngo Imaging“ (Siemens Healthineers; Erlangen, Deutschland) gearbeitet. Die Segmentierung des Fett- und Muskelgewebes erfolgte mittels „slice-O-matic 5.0“ (TomoVision; Magog, Kanada).

#### Auswahl der Bilder

Bei der radiologischen Auswertung wurden die CT Untersuchungen ebenfalls zu den Zeitpunkten der palliativen Diagnose, sowie im Verlauf nach 3, 6 und 9 Monaten (+/- 4 Wochen) analysiert. Soweit vorhanden wurde die venöse Kontrastierungsphase gewählt. War die CT-Untersuchung im Rahmen eines PET-CTs (Positionen-Emissions-Tomographie) durchgeführt worden, so wurde dies dokumentiert.

Aus Vorarbeiten ist bekannt, dass die Fett- und Muskelmasse auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers (LWK) gut mit der gesamten Fett- bzw. Muskelmasse des Körpers korreliert (Blauwhoff-Buskermol *et al.*, 2016). Dementsprechend wurde das axiale Schnittbild auf Höhe von LWK 3 ausgewählt. Die Identifizierung der Höhe erfolgte mithilfe der sagittalen und koronaren Schnittbilder (z. B. Wirbelsäulenrekonstruktionen). Es wurde darauf geachtet bei den Verlaufskontrollen innerhalb der einzelnen Patienten exakt die gleiche Höhe auszuwählen. Folgende zugehörige Parameter wurden dokumentiert:

- Datum der CT-Untersuchung
- Gerätetyp
- Schichtdicke in mm
- Röhrenspannung in Kilovolt

## Segmentierung

Die ausgewählten Bilder wurden mit slice-O-matic 5.0 segmentiert.

Dabei wurden drei Muskelgruppen und drei Fettgewebe-Kompartimente voneinander unterschieden. Die Auswahl von jeweils drei Muskel- und Fettkompartimenten wurde hier gewählt, um eine differenzierte Aussage zur Relevanz des jeweiligen Kompartiments machen zu können.

### **Muskelgruppen**

- Oberflächliche Bauchmuskulatur
- Tiefe Bauchmuskulatur
- Autochthone Rückenmuskulatur

### **Fettgewebe-Kompartimente**

- Subkutanes Fettgewebe
- Intraperitoneales Fettgewebe
- Retroperitoneales Fettgewebe

Zu der oberflächlichen Bauchmuskulatur zählt der Musculus rectus abdominis, Musculus transversus abdominis, Musculus obliquus internus und Musculus obliquus externus abdominis. Die tiefe Bauchmuskulatur beinhaltet im Querschnitt auf Höhe des dritten LWK den Musculus psoas major und den Musculus quadratus lumborum. Die autochthonen Rückenmuskeln bestehen aus einem medialen und einem lateralen Trakt (s. Abbildung 1-3).



Das subkutane Fettgewebe wurde von der Haut bis zur abdominalen bzw. autochthonen Muskelschicht gemessen. War das subkutane Fettgewebe nicht vollständig abgebildet, so wurde der Parameter nicht erhoben. Das intra- und retroperitoneale Fettgewebe ist von außen durch die Bauchwand begrenzt. Die Unterscheidung zwischen intra- und retroperitonealem Fettgewebe gelang in der Regel entlang des vorderen Blattes der Gerota-Faszie (s. Abbildung 4). War diese nicht sicher zu definieren, erfolgte die Orientierung anhand von anderen anatomischen Strukturen, wie der ebenfalls retroperitoneal gelegenen Nieren, wobei hier auch darauf geachtet wurde innerhalb der Verlaufsuntersuchungen eines einzelnen Patienten konsistente Segmentierungen durchzuführen.

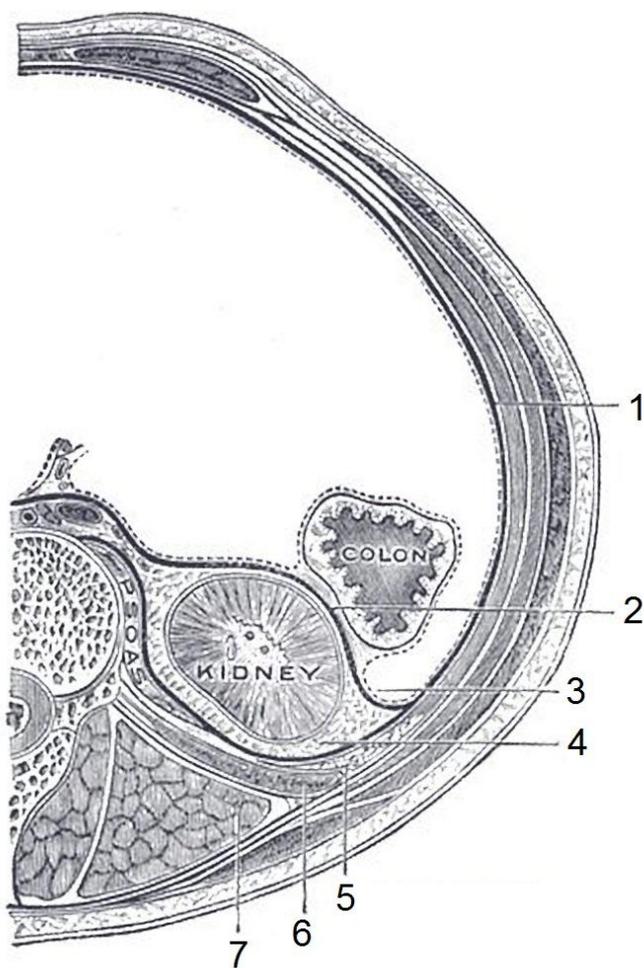


Abbildung 4: Schnittbild mit Gerotafaszie

1: Fascia transversalis, 2: vorderes Blatt der Gerota-Faszie, 3: Peritoneum parietale, 4: Fettkapsel, 5: pararenales Fett, 6: *M. quadratus lumborum*, 7: autochthone Rückenmuskulatur, übersetzt und angepasst aus: (Gray 1918, Seite 1220)

Das Programm slico-o-matic bietet verschiedene Modi zur Erfassung der Gewebeparameter. Der Modus Region-Growing ermöglicht eine Hounsfield-Unit (HU) abhängige Segmentation (s. Abbildung 5). Das heißt, dass im markierten Gewebe nur die Pixel erfasst werden, die im gewählten HU Bereich liegen.

Dabei beschreiben HU die Abschwächung der Röntgenstrahlung durch das Gewebe. Dies wird durch eine Grauskala in der CT bildlich dargestellt und ermöglicht eine Differenzierung der verschiedenen Gewebe. Somit besteht für jede Gewebeart ein spezifischer HU-Bereich. (Kahl-Scholz & Vockelmann, 2017)

Dieses an den HU orientierte Vorgehen wurde gewählt, um sicherzustellen, dass möglichst nur gewünschtes Gewebe gemessen wurde. Als Hounsfield-Units festgelegt wurde für die Muskulatur ein Intervall von 40 HU bis 100 HU. Die Erfassung des Fettgewebes erfolgte mit -190 HU bis -30 HU. (Nattenmueller *et al.*, 2016)

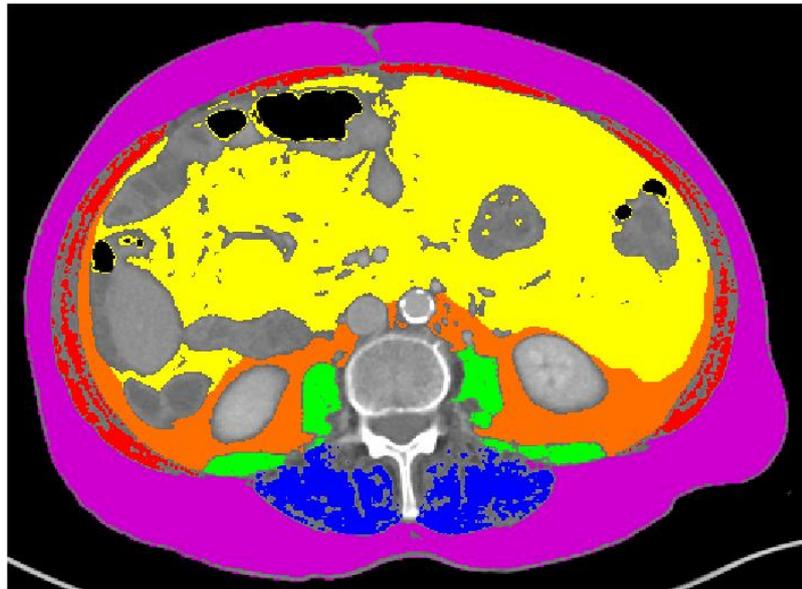
#### Segmentiertes CT-Bild

##### Muskelgruppen

- Oberflächliche Bauchmuskulatur
- Tiefe Bauchmuskulatur
- autochthone Rückenmuskulatur

##### Fettgewebe-Kompartimente

- Subkutanes Fettgewebe
- Intraperitoneales Fettgewebe
- Retroperitoneales Fettgewebe



#### Unsegmentiertes CT-Bild

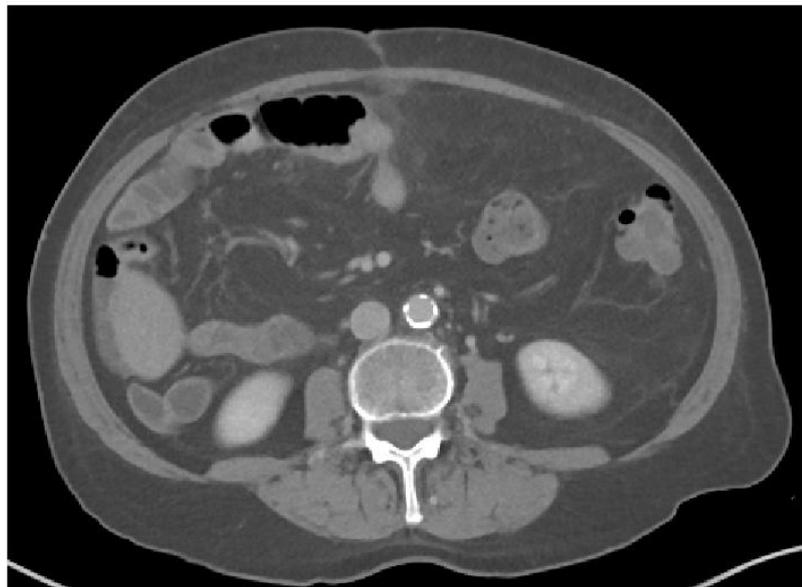


Abbildung 5: CT-Schnittbild vor und nach der Segmentierung

Für die Analyse der absoluten Muskelmasse gemessen in einer CT wurde der Skeletal Muscle Index (SMI) aus absoluter Muskelmasse geteilt durch die Größe<sup>2</sup> berechnet (Tan *et al.*, 2009). Analog wurde der Adipose Tissue Index (ATI) aus dem Fettgewebe geteilt durch die Größe<sup>2</sup> ermittelt (Kurita *et al.*, 2019).

## 2.3 Statistik

Die Datenerhebung und Dokumentation erfolgte mit den Programmen Excel und Word von Microsoft (Redmond, Washington, Vereinigte Staaten), die statistische Auswertung, sowie die Erstellung der Diagramme wurde mit dem Programm SPSS 24 von IBM (Armonk, New York, Vereinigte Staaten) durchgeführt. Falls nicht anders beschrieben, wurde bei einem p-Wert  $\leq 0,05$  von statistischer Signifikanz ausgegangen.

### Univariate Analyse

Die Überlebenskurven wurden mit der Kaplan-Meier Methode berechnet und grafisch dargestellt (Kaplan & Meier, 1958). Um den Einfluss einzelner Parameter zu überprüfen wurde das Patientenkollektiv in zwei oder mehr Gruppen aufgeteilt. Zensuren sind durch ein + in der Kurve markiert. Die Überlebenskurven der verschiedenen Gruppen wurden mittels Log-rank-Test verglichen. Zusätzlich zur Überlebenszeit in Monaten (in M.) wurde der dazugehörige 95% Konfidenzintervall, sowie der p-Wert des Log-rank-Tests angegeben (s. Abbildung 6).

Das Gesamtüberleben wurde definiert als Zeitraum von der palliativen Diagnose bis zum Tod jedweder Ursache.

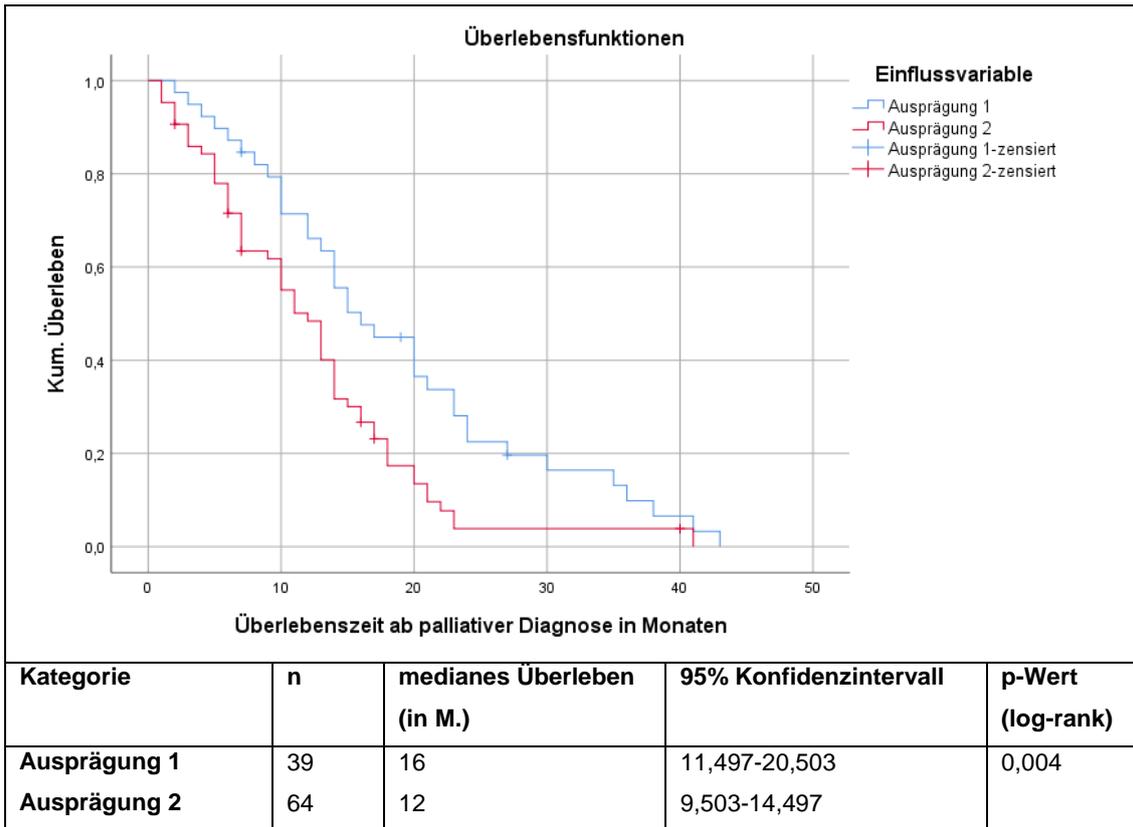


Abbildung 6: Beispieldarstellung der Kaplan-Meier Kurven

Um anhand von metrischen Parametern in zwei oder mehr Gruppen einteilen zu können wurden Cut-off Werte definiert. Für die Laborparameter wurden hierfür die Referenzwerte des Instituts für Klinische Chemie am Klinikum der Universität München oder in anderen wissenschaftlichen Arbeiten verwendete Cut-off Werte genutzt. Für die radiologisch gemessenen Muskel- und Fettwerte konnten ebenfalls vordefinierte Cut-off Werte aus anderen wissenschaftlichen Veröffentlichungen herangezogen werden.

### Bivariate Korrelationsanalyse

Um den Einfluss der verschiedenen Parameter aufeinander zu untersuchen, wurde eine Korrelationsanalyse für binäre Parameter durchgeführt. Dies erfolgte mithilfe von Kreuztabellen. Hierfür fand der Phi-Koeffizient als Maß für den Zusammenhang mit entsprechender Signifikanz (p-Wert) Verwendung (s. Tabelle 5) (Cleff, 2015).

Tabelle 5: Beispiel: Kreuztabelle

Kreuztabelle					
		Variable 2		Phi	0,307
		Ausprägung 1	Ausprägung 2		
Variable 1	Ausprägung 1	15	16	p	0,009
	Ausprägung 2	8	33		

### Regressionsanalyse nach Cox

Die Regressionsanalyse nach Cox (Cox, 1972) ermöglicht die Untersuchung des Risikos zu versterben (Hazard-Ratio) in Abhängigkeit von einem oder mehreren Parametern. Angegeben wurde jeweils die Hazard-Ratio (HR) mit 95% Konfidenzintervall (95% KI) und der entsprechende p-Wert. Die HR beschreibt dabei den Einfluss des Parameters auf das Überleben, folglich bedeutet eine Hazard-Ratio von 2,3 ein um 130%, oder auch um den Faktor 2,3 erhöhtes relatives Sterberisiko gegenüber der Vergleichsgruppe (Zwiener *et al.*, 2011). Das 95% KI beschreibt dabei den Bereich in dem die echte HR mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% liegt (Ziegler *et al.*, 2007) (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Beispiel: Cox'sches Regressionsmodell

Variable	n	Hazard-Ratio	95% Konfidenzintervall	p
<b>Einflussvariable</b>				
Ausprägung 1	39	1		
Ausprägung 2	64	1,812	1,175-2,794	0,007

Um die Einflussstärke (Hazard-Ratio) der Parameter untereinander vergleichen zu können wurden zuerst die nach der Kaplan-Meier-Methode signifikanten Parameter einzeln nach Cox analysiert. Alle Variablen waren dichotom (geteilt in zwei Gruppen,

z. B. > vs. < als der Cut-off Wert) und wurden als Indikator mit der prognostisch günstigeren Ausprägung als Referenzkategorie kodiert.

Anschließend wurden multivariate Cox-Modelle mit vorselektierten Variablen gebildet und anhand der Methode „Einschluss“ ausgewertet. Die angegebenen Hazard-Ratios präsentieren dabei den Einfluss der einzelnen Parameter adjustiert an die anderen Parameter im Modell (Benner *et al.*, 2019).

#### Additiver Einfluss mehrerer Prognosefaktoren

Um einen kombinierten Einfluss der Prognosefaktoren zu untersuchen wurde ein vorbestehendes System, das den additiven Effekt von zwei Prognosefaktoren untersuchte (Wu *et al.*, 2015), angewendet. Um mehr als zwei Faktoren untersuchen zu können, wurden für die jeweilige Wertausprägung der einzelnen Prognosefaktoren Punkte verteilt (0= prognostisch günstig, 1= prognostisch ungünstig), sodass sich bei vier Parametern für jeden Patienten eine Punktzahl von 0 bis 4 ergab.

Anschließend wurden drei Gruppen gebildet (0-1 Punkt, 2-3 Punkte, 4 Punkte) und nach der Kaplan-Meier Methode miteinander verglichen. Die Hazard-Ratios wurden mithilfe der Cox'schen Regressionsanalyse hinzugefügt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Klinische Daten der Patienten

##### 3.1.1 Übersicht

Tabelle 7: Patientencharakteristika

Variable	Anzahl (n)	Prozent (%)
<b>Patienten</b>		
Gesamtkohorte	116	100
Initiale Bildgebung und Follow-up vorhanden	83	71,6
<b>Geschlecht</b>		
Männlich	58	50,0
Weiblich	58	50,0
<b>Alter (in Jahren)</b>		
Range	29-84	
Median	65,5	
<b>Klinische Situation</b>		
Primär palliativ	80	69,0
Rezidiverkrankung	36	31,0
<b>Stadium bei Erstdiagnose</b>		
IIA	10	8,6
IIB	25	21,6
III	1	0,9
IV	80	69,0
<b>Grading</b>		
G1	4	3,4
G2	35	30,2
G3	60	51,7
G4	4	3,4
Unbekannt	13	11,2
<b>Lokalisation des Primärtumors</b>		
Pankreaskopf	67	57,8
Pankreasschwanz	26	22,4
Pankreaskörper	14	12,1
Pankreaskörper und Pankreasschwanz	7	6,0
Unbekannt	2	1,7

<b>Variable</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>Histologischer Tumortyp</b>		
Duktales Adenokarzinom	107	92,2
Azinuszellkarzinom	3	2,6
Papillär-muzinös	1	0,9
Adenosquamös	2	1,7
Muzinös	3	2,6
<b>Lokalisation der Metastasen</b>		
Leber	81	56,3
Lunge	26	18,1
Peritoneum	17	11,8
Lymphknoten	14	9,7
Sonstige	6	4,2
<b>Status der Patienten bei Abschluss der Datenerhebung (01.02.2019)</b>		
Verstorben	106	91,4
Lebend	2	1,7
Unbekannt	8	6,9
<b>Überlebenszeit ab palliativer Diagnose (in Monaten)</b>		
Range	1-77	
Median	13	
Mittelwert	14,31	
<b>1. Palliative Chemotherapie</b>		
Gemcitabin basiert	55	47,4
5-Fluorouracil basiert	45	38,8
Sonstige	6	5,2
Keine	10	8,6

Der „informative Patient“ enthielt zu Beginn dieser Studie 209 Patienten mit PC, nach Prüfung der vordefinierten Einschlusskriterien verblieben 116 Patienten für die retrospektive Datenanalyse. Von diesen 116 Patienten wiesen 83 Patienten (71,6%) CT Untersuchungen zum Diagnosezeitpunkt und eine Verlaufsbildgebung nach drei Monaten vor. Dabei präsentierten sich 80 Patienten (69%) bereits bei Erstdiagnose in einer palliativen (metastasierten) Situation. Bei 36 Patienten (31%) kam es nach zuvor erfolgter kurativ intendierter Behandlung zu einem Rezidiv der Erkrankung.

Zwei Fälle sollen hier gesondert beschrieben werden:

Für einen Patienten, welcher der primär palliativen Gruppe zugeordnet wurde, lagen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine Informationen bezüglich einer möglichen Fernmetastasierung vor. Der Patient entzog sich daraufhin zunächst ärztlichen Maßnahmen. Zum Zeitpunkt der Wiedervorstellung, ca. sechs Monate nach Erstdiagnose, wurde eine Fernmetastasierung diagnostiziert.

In der Rezidiv Gruppe befand sich ein Patient, der trotz Lebermetastase initial in einem multimodalen Konzept mit kurativem Ansatz behandelt wurde. Es erfolgte eine Pankreaslinksresektion mit atypischer Leberresektion. Nach zwei Jahren traten erneut Metastasen auf und ein Konzeptwechsel zur systemisch palliativen Therapie fand statt. Für das Auftreten des Rezidivs und damit den Einschluss in diese Studie wurde dieser Zeitpunkt festgelegt.

Die Geschlechterverteilung zeigte sich bei den 116 eingeschlossenen Patienten mit jeweils 50% ausgeglichen verteilt. Das mediane Alter der Patientengruppe betrug 65,5 Jahre. Das Tumorstadium wurde bei 79 Patienten (68,1%) aus klinischen und radiologischen Befunden erstellt. Bei 37 Patienten (31,9%) wurde das Stadium aus dem postoperativen Befund entnommen. Es befanden sich zur Erstdiagnose 35 Patienten (30,2%) in Stadium 2, ein Patient (0,9%) befand sich im Stadium 3 und 80 Patienten (69,0%) im Stadium 4. Häufigste Tumorlokalisation in diesem Kollektiv war der Pankreaskopf (57,8%).

Die histologische Untersuchung ergab bei 9 von 116 Fällen (7,8%) kein klassisches Adenokarzinom. Davon präsentierten sich drei als Azinuszellkarzinom, eines als papillär-muzinöses Karzinom, zwei weitere in Form eines adenosquamösen Karzinoms und drei als rein muzinöses Karzinom.

Bei 112 der 116 (96,6%) Patienten zeigten sich bereits zu Studienbeginn (palliative Diagnose) Metastasen. Drei Patienten (2,6%) präsentierten demgegenüber ein nicht operables Lokalrezidiv. Bei einem Patienten (0,9%) war der Metastasenstatus nicht bekannt.

Die Lokalisationsorte der Metastasen teilten sich dabei wie folgt auf: mit 56,3% (n=81) war die Leber am häufigsten betroffen. Als zweithäufigster Lokalisationsort betraf es die Lunge mit 18,1% (n=26), gefolgt von Peritoneum mit 11,8% (n=17) und Lymphknoten mit 9,7% (n=14). Selten aufgetretene Lokalisationen, wie zum Beispiel Knochen oder Ovar, wurden unter Sonstige zusammengefasst (4,2%, n=6).

106 Patienten (91,4%) erhielten eine palliative Chemotherapie. Davon bekamen 55 Patienten (47,4%) eine Gemcitabin-basierte und weitere 45 Patienten (38,8%) eine 5-Fluorouracil basierte Chemotherapie.

### 3.1.2 BMI

Zu Beginn der Studie wiesen die meisten Patienten einen normalen (60,9%) oder leicht erhöhten (28,2%) BMI auf. Untergewicht (5,5%) und Adipositas I° (5,5%) fanden sich zum Diagnosezeitpunkt weniger häufig (s. Abbildung 7).

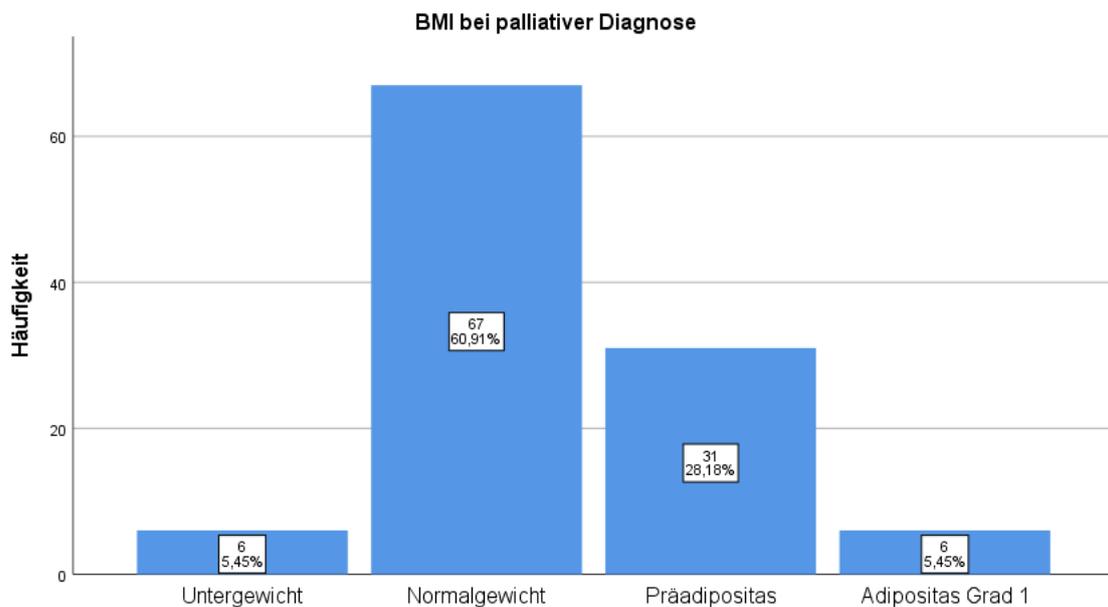


Abbildung 7: Verteilung des BMI, erhoben zur palliativen Diagnose

Drei Monate, im Median 91 Tage, nach palliativer Diagnosestellung präsentierten sich 63,0% der Patienten im Normalgewicht und 23,5% mit leichtem Übergewicht. 4,9% zeigten eine Adipositas I° und 8,6% waren untergewichtig (s. Abbildung 8).

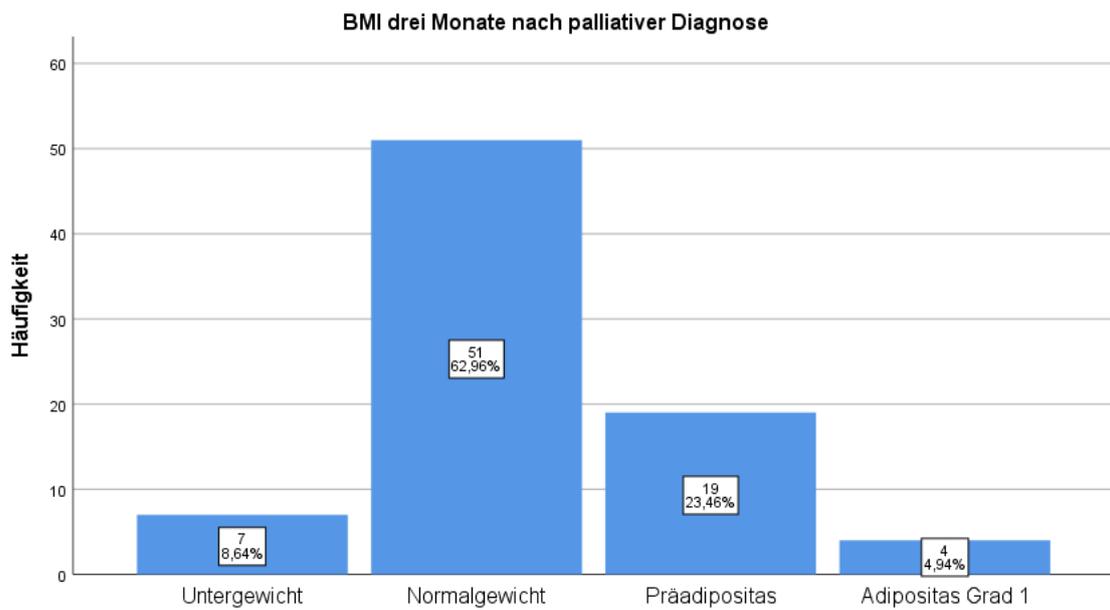


Abbildung 8: Verteilung des BMI, erhoben drei Monate nach palliativer Diagnose

Am zuletzt gemessenen Zeitpunkt vor dem Todesereignis oder der Zensur, im Median 9 Monate nach palliativer Diagnosestellung, zeigten sich 58 Patienten (58,6%) im Normalgewicht und 20 Patienten (20,2%) mit leicht erhöhtem Gewicht. 17 Patienten (17,2%) waren zu diesem Zeitpunkt untergewichtig (s. Abbildung 9).

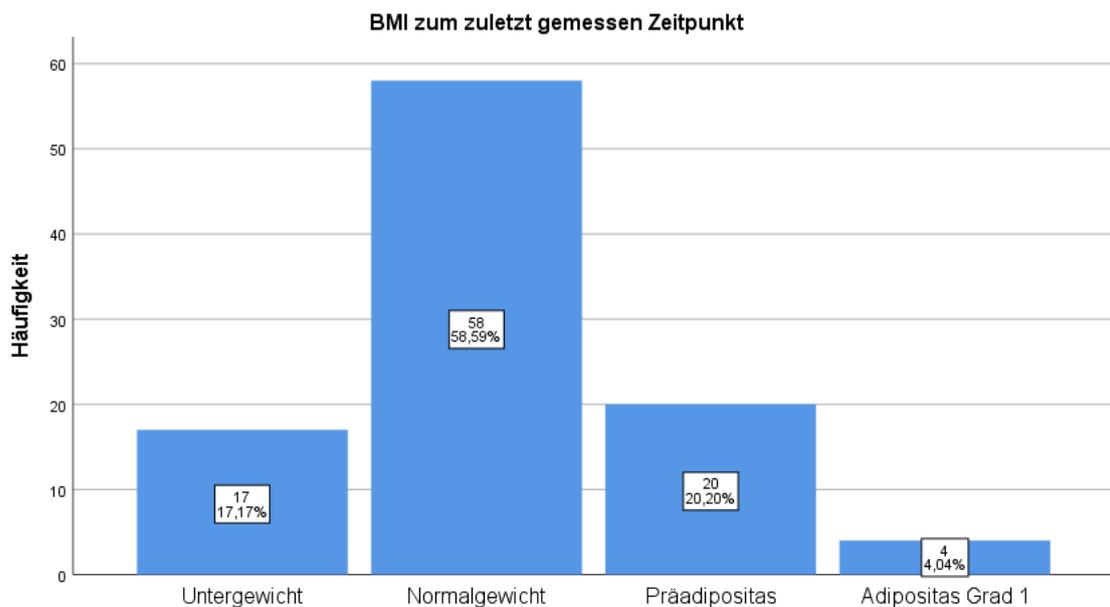


Abbildung 9: Verteilung des BMI, erhoben zum zuletzt vorhandenen Zeitpunkt

### 3.1.3 Laborparameter

Bei 112 Patienten war ein Labor zu Studienbeginn vorhanden. Die Referenzwerte, sowie die Verteilung innerhalb der Kohorte, zeigt Tabelle 8.

*Tabelle 8: Laborparameter mit entsprechendem Referenzwert und Verteilung in der Kohorte*

<b>Laborparameter</b>	<b>Referenzwert</b>	<b>Werte (n)</b>	<b>Median</b>	<b>Verteilung</b>
Harnstoff	9-50 mg/dl	92	30 mg/dl	13-75 mg/dl
Kreatinin	0,5-1,2 mg/dl	112	0,9 mg/dl	0,6-2,3 mg/dl
Harnsäure	3,5-7 mg/dl	84	4,7 mg/dl	1,5-12,2 mg/dl
CRP	<0,5 mg/dl	112	0,95 mg/dl	0,1-17,3 mg/dl
Gesamteiweiß	6-8 g/dl	55	6,8 g/dl	4,2-8,2 g/dl
Albumin	3,5-5 g/dl	70	4,2 g/dl	0,7-5,2 g/dl
Leukozyten	4-11 G/l	111	7,6 G/l	1,5-16,6 G/l
Granulozytenratio	40-70%	88	69%	44-98%
<b>Tumormarker</b>				
CEA	<4,7 ng/ml	103	5,8 ng/ml	0,7-420 ng/dl
CA 19-9	<37 U/ml	105	341 U/ml	2,6-122000 U/ml
CYFRA 21-1	<2,4 ng/ml	27	4 ng/ml	1,8-43,6 ng/dl

### 3.1.4 Overall-Survival

Zum Endpunkt der Datenerhebung (01.02.2019) waren 106 Patienten (91,4%) verstorben, zwei Patienten (1,7%) waren am Leben. Bei acht weiteren Patienten (6,9%) konnte der Status nicht bestimmt werden und wurde daher mit dem letzten Patientenkontakt zensiert.

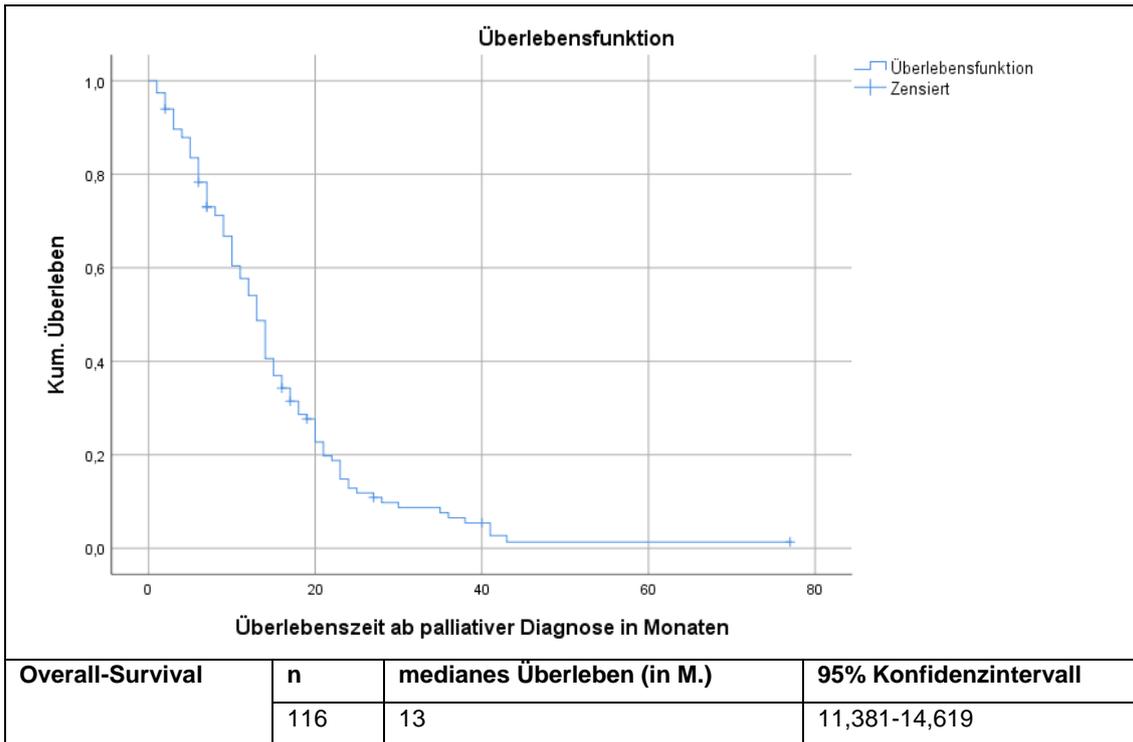


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben des Gesamtkollektivs

Das mediane Gesamtüberleben ab palliativer Diagnose betrug 13 Monate (Range: 1-77).

### 3.2 Univariate Analyse

Anhand von Kaplan-Meier Kurven wurde der Einfluss verschiedener Parameter auf das Überleben ab palliativer Diagnose untersucht. Begonnen wurde mit den klinischen Parametern und der Chemotherapie, gefolgt von den Laborparametern. Abgeschlossen wurde die univariate Analyse mit den radiologisch erhobenen Muskel- und Fettparametern.

#### 3.2.1 Klinische Parameter und Chemotherapie

Es wurden die Einflussvariablen Grading, BMI, Geschlecht, Histologie, Chemotherapie und Alter untersucht. Hier stellte sich nur das Grading als eine statistisch signifikante Einflussvariable heraus.

##### Grading

Es wurden die Grading Stadien G1 und G2 mit G3 und G4 verglichen. Die Patientengruppe G1/G2 überlebte im Median 4 Monate länger als die Vergleichsgruppe G3/G4 (16 Monate vs. 12 Monate,  $p=0,004$ ).

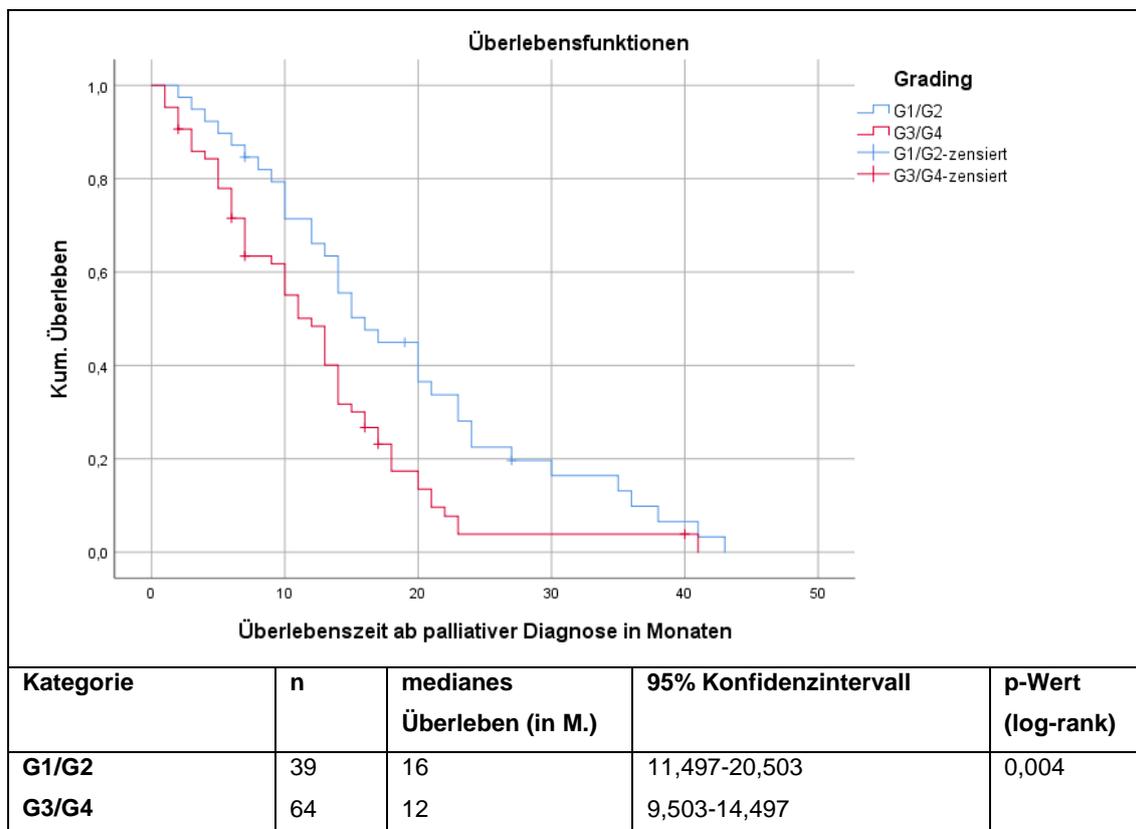


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom Grading

## BMI

Die Kohorte wurde nach der WHO Definition (s. Tabelle 4, Seite 11) eingeteilt. Aufgrund der kleinen Gruppengrößen wurde Untergewicht und Normalgewicht, sowie Präadipositas und Adipositas 1. Grades zusammengefasst. Aufgeteilt in diese zwei Gruppen zeigte der BMI keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben (14 vs. 12 Monate,  $p=0,182$ ).

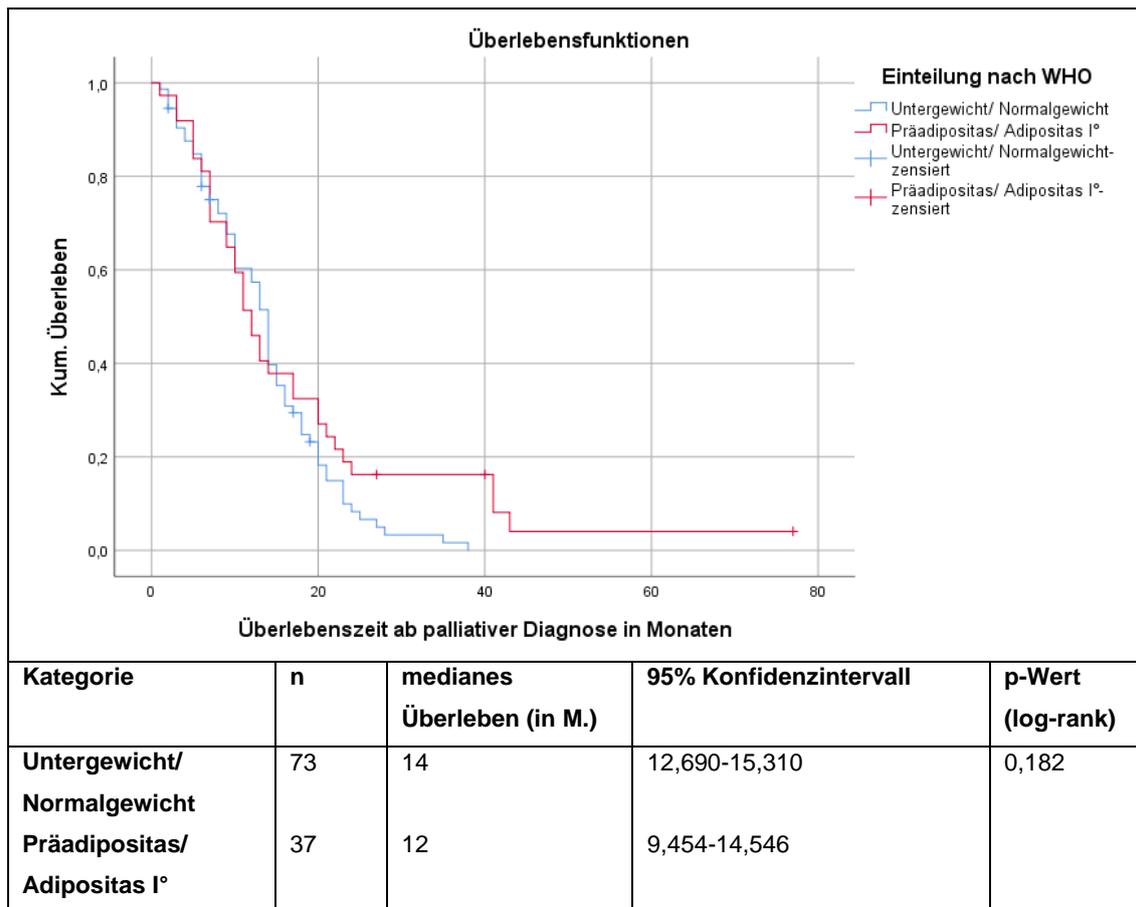


Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom BMI (2 Gruppen)

Wenn alle vier vorhandenen Subgruppen untereinander verglichen wurden, zeigte sich ein statistischer Trend, wobei übergewichtige und untergewichtige Patienten ein schlechteres Gesamtüberleben aufwiesen. Allerdings war in diesem Fall die Gruppengröße vergleichsweise klein (5 vs. 14 vs. 12 vs. 9 Monate,  $p=0,074$ ).

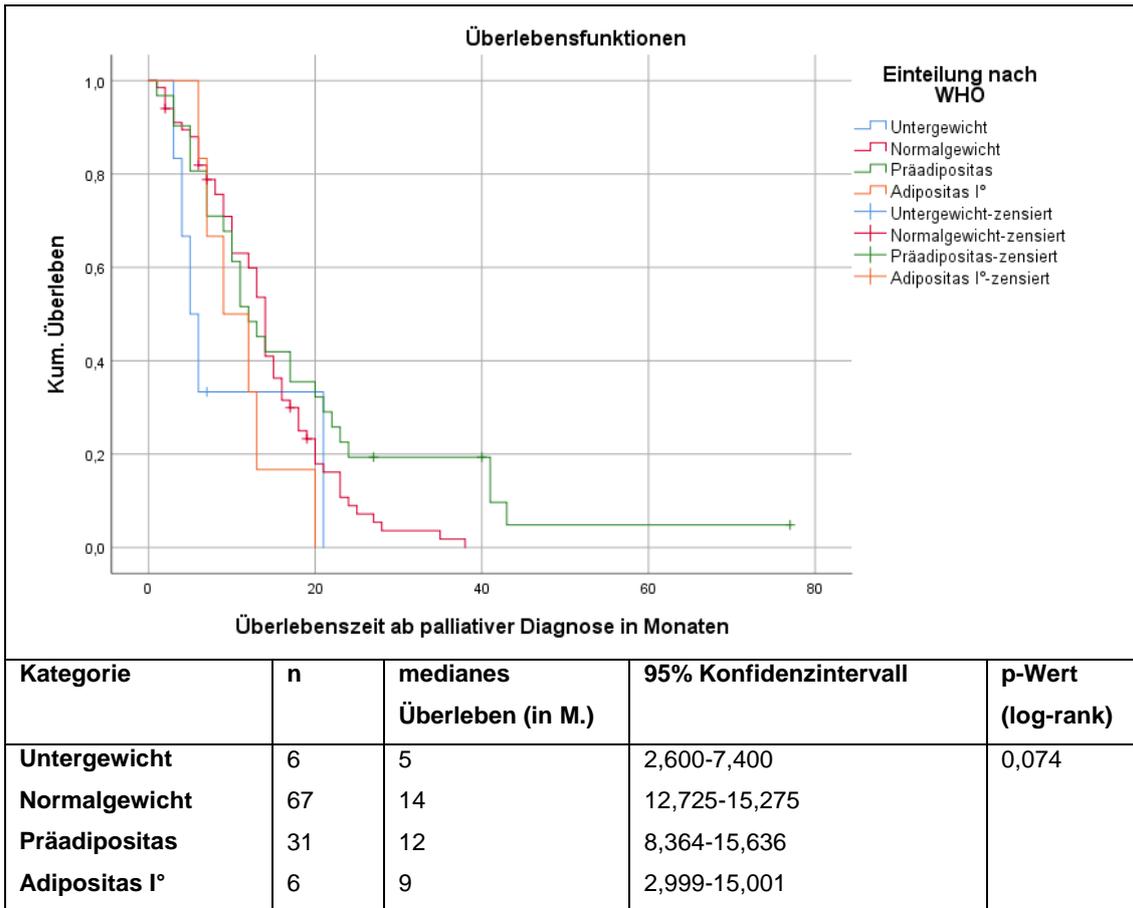


Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom BMI (4 Gruppen)

## Übersicht über die klinischen Parameter

Tabelle 9: Übersicht über die klinischen Parameter in der univariaten Analyse

Parameter	Kategorie	n	medianes Überleben (in M.)	95% Konfidenzintervall	p-Wert (log-rank)
<b>Grading</b>	G1/G2	39	16	11,497-20,503	0,004
	G3/G4	64	12	9,503-14,497	
<b>BMI (2 Gruppen)</b>	Untergewicht/ Normalgewicht	73	14	12,690-15,310	0,182
	Präadipositas/ Adipositas I°	37	12	9,454-14,546	
<b>BMI (4 Gruppen)</b>	Untergewicht	6	5	2,600-7,400	0,074
	Normalgewicht	67	14	12,725-15,275	
	Präadipositas	31	12	8,364-15,636	
	Adipositas I°	6	9	2,999-15,001	
<b>Histologie</b>	Duktales Adenokarzinom	107	13	11,274-14,726	0,065
	Sonstige	9	19	7,319-30,687	
<b>Geschlecht</b>	Männer	58	14	10,309-17,691	0,139
	Frauen	58	13	10,646-15,354	
<b>Palliative Erstlinien-therapie</b>	Gemcitabin basiert	55	14	12,436-15,564	0,803
	5-Fluorouracil basiert	45	12	9,663-14,337	
<b>Alter</b>	<65	58	11	8,379-13,621	0,824
	>65	58	14	12,968-15,032	

Sowohl der BMI, die Histologie, das Geschlecht und die Chemotherapie, als auch das Alter zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben (s. Tabelle 9, sowie im Anhang: Abbildung 21-24, Seite 71-74).

### 3.2.2 Laborparameter

Für die Univariate Analyse der Laborparameter fand als Cut-off Wert der obere Referenzwert des Labors Verwendung. Erschien auch der untere Referenzwert als sinnvoll, so wurde dieser ebenso angewendet (Kreatinin, Gesamteiweiß und Albumin). Für einzelne Parameter existieren zusätzliche Cut-off Vorschläge aus anderen Dissertationen und Publikationen: Für den Parameter CRP wurde bereits 1 mg/dl als Cut-off Wert für das Gallengangskarzinom vorgeschlagen (Preinfalk, 2018). Ebenso existiert für CA 19-9 ein Vorschlag von 1000 U/ml als Cut-off Wert für das Pankreaskarzinom (Ferrone *et al.*, 2006). Diese wurden ebenfalls getestet. Aufgrund der Übersichtlichkeit werden die Ergebnisse nach statistischer Signifikanz sortiert in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Übersicht über die Laborparameter in der univariaten Analyse

Parameter	Cut-off	n	medianes Überleben (in M.)	95% Konfidenzintervall	p-Wert (log-rank)
<b>CA 19-9</b>	<37 U/ml	29	17	9,364-24,636	0,001
	>37 U/ml	76	12	8,181-14,819	
	<1000 U/ml	64	14	11,097-16,903	0,006
	>1000 U/ml	41	10	5,896-14,104	
<b>CEA</b>	<4,7 ng/ml	46	17	12,837-21,163	0,002
	>4,7 ng/ml	57	11	8,827-13,173	
<b>CRP</b>	<1 mg/dl	60	16	13,226-18,774	0,011
	>1 mg/dl	52	10	5,498-14,502	
	<0,5 mg/dl	95	14	11,993-16,007	0,621
	>0,5 mg/dl	17	12	8,462-15,538	
<b>Granulozytenratio</b>	<70%	46	14	11,827-16,173	0,013
	>70%	42	10	7,654-12,346	
<b>CYFRA 21-1</b>	<2,4 ng/ml	6	24	14,398-33,602	0,021
	>2,4 ng/ml	21	9	2,271-15,729	
<b>Harnstoff</b>	<50 mg/dl	88	12	10,003-13,997	0,119
	>50 mg/dl	4	20	15,100-24,900	
<b>Leukozyten</b>	<11 G/l	99	13	11,514-14,486	0,196
	>11 G/l	12	10	5,699-14,301	

Parameter	Cut-off	n	medianes Überleben (in M.)	95% Konfidenzintervall	p-Wert (log-rank)
<b>Gesamteiweiß</b>	<6 g/dl	9	13	4,235-21,765	0,316
	>6 g/dl	46	13	10,838-15,162	
	<8 g/dl	54	-	-	-
	>8 g/dl	1	Zensur	-	
<b>Albumin</b>	<3,5 g/dl	12	10	5,893-14,107	0,186
	>3,5 g/dl	58	13	10,879-15,121	
	<5 g/dl	68	12	9,609-14,391	0,524
	>5 g/dl	2	5	-	
<b>Harnsäure</b>	<7 mg/dl	75	11	8,238-13,762	0,848
	>7 mg/dl	9	16	0,000-33,531	
<b>Kreatinin</b>	<1,2 mg/dl	101	13	11,204-14,796	0,882
	>1,2 mg/dl	11	15	7,447-22,553	
	<0,5 mg/dl	0	-	-	-
	>0,5 mg/dl	112	13	11,211-14,789	

Ein CA 19-9 Wert oberhalb der Referenz (>37 U/ml) zeigte einen negativen Einfluss auf das Überleben (12 vs. 17 Monate,  $p=0,001$ ). Der für CA 19-9 vorgeschlagene Cut-off Wert von 1000 U/ml (Ferrone *et al.*, 2006) konnte ebenfalls ein signifikantes Ergebnis vorweisen, war dem laboreigenen Referenzwert allerdings nicht überlegen (10 vs. 14 Monate,  $p=0,006$ ). Auch ein CEA-Wert über 4,7 ng/ml erwies sich als negativer Prognosefaktor (11 vs. 17 Monate,  $p=0,002$ ). Ebenso zeigte ein CYFRA 21-1 Wert über 2,4 ng/ml einen negativen Einfluss auf das Überleben (9 vs. 24 Monate,  $p=0,021$ ). Für das CRP zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei Verwendung des laboreigenen Referenzwertes ( $p=0,621$ ). Jedoch erwies sich der vorgeschlagene Cut-off Wert von 1 mg/dl (Preinfalk, 2018) als statistisch signifikanter Prognosefaktor (10 vs. 16 Monate,  $p=0,011$ ). Ebenso präsentierte sich die Granulozytenratio als statistisch signifikanter Prognosefaktor (10 vs. 14 Monate,  $p=0,013$ ).

Die entsprechenden Kaplan-Meier Kurven befinden sich im Anhang (s. Abbildung 25-30, Seite 75-80).

### **3.2.3 Radiologische Parameter**

Zuerst soll hier auf die Ergebnisse der Muskelanalyse eingegangen werden. Getestet wurde der SMI (Skeletal Muscle Index) zur Diagnosestellung, sowie der Muskelverlust zwischen der CT zur Diagnosestellung und der Verlaufs-CT nach drei Monaten. Es folgte eine Untersuchung des Muskelverlusts der einzelnen Muskelgruppen, sowie des Verlusts im weiteren Verlauf nach 6 und 9 Monaten.

In gleicher Weise wurden radiologische Untersuchungen verschiedener Fettkompartimente durchgeführt.

#### **3.2.3.1 Muskelparameter**

##### SMI bei palliativer Diagnose

Die Kohorte wurde anhand des SMI gemessen zur palliativen Diagnose in zwei Gruppen geteilt. Unter der Annahme das Männer mehr Muskelmasse besitzen (Prado *et al.*, 2008), wurde der Median für den SMI geschlechtsspezifisch bestimmt (Männer: 27,53 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, Frauen: 20,60 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe, welche oberhalb des geschlechtsspezifischen Medians lag, verglichen mit der darunterliegenden Gruppe (14 vs. 12 Monate, p=0,320).

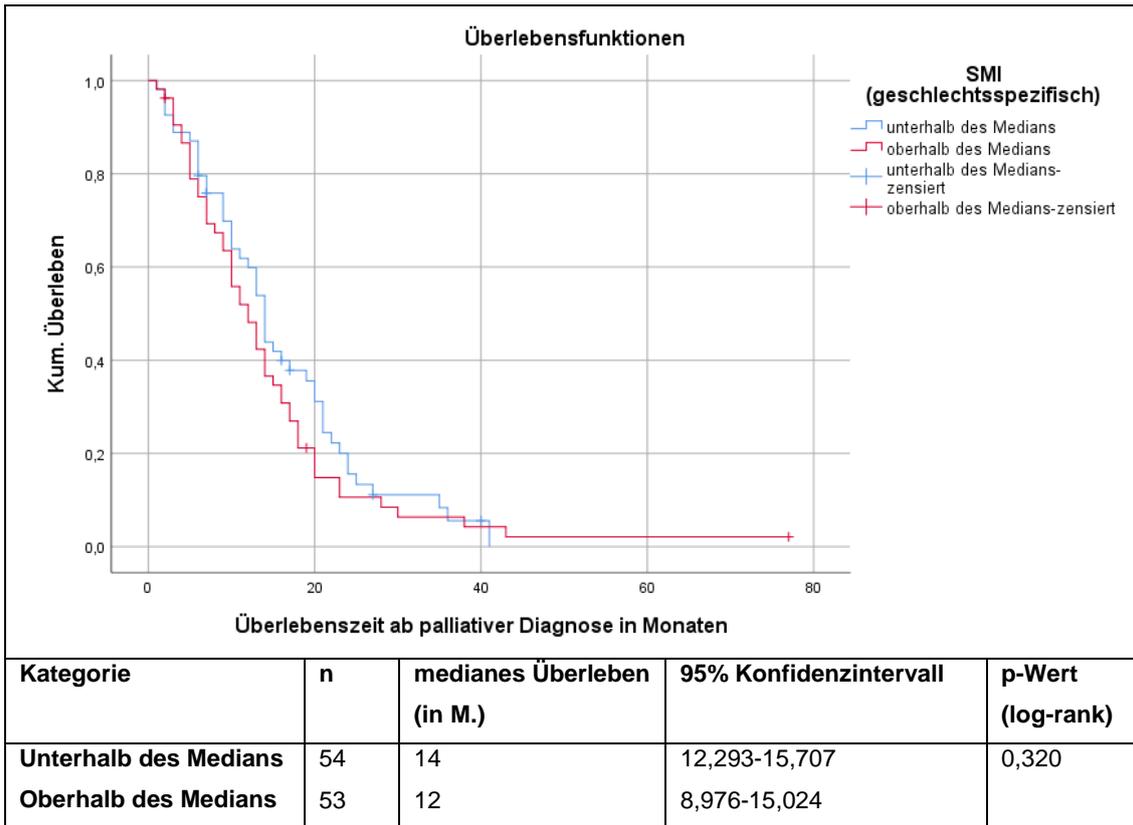


Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom SMI gemessen zur palliativen Diagnose

### Muskelverlust nach 3 Monaten

Die erste Verlaufs-CT erfolgte im Median 105 Tage nach der ersten CT. Für den Muskelverlust wurde die Kohorte in folgende Gruppen unterteilt (Blauwhoff-Buskermolen *et al.*, 2016):

- Verlust von mehr als 9%
- Verlust von weniger als 9% bis Zugewinn

30 Patienten (36,1%) hatten 9% oder mehr ihrer Muskelmasse verloren. Dies erwies sich gegenüber der Gruppe mit einem geringeren Verlust als 9% bis Zugewinn (53 Patienten, 63,9%) als signifikanter negativer Prognosefaktor (11 vs. 17 Monate,  $p=0,006$ ).

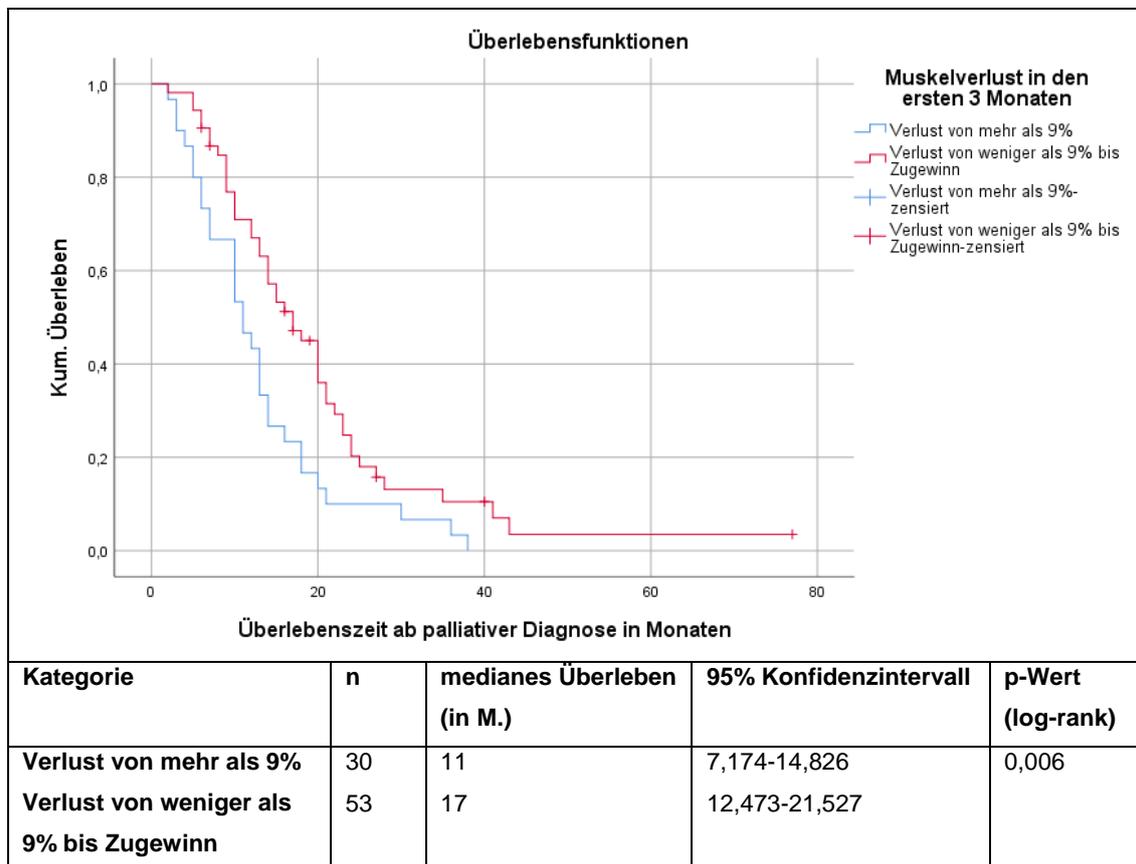


Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom Muskelverlust nach drei Monaten

### Muskelgruppenanalyse

Auch die Analyse der Muskelgruppen im Einzelnen zeigte signifikante Ergebnisse (s. Tabelle 11). Ein Verlust von mehr als 9% der Masse der oberflächlichen Bauchmuskulatur zeigte sich als negativer Prognosefaktor (11 vs. 16 Monate,  $p=0,024$ ), ebenso bei der tiefen Bauchmuskulatur (11 vs. 15 Monate,  $p=0,049$ ) und der autochthonen Rückenmuskulatur (10 vs. 15 Monate,  $p=0,032$ ). Die entsprechenden Kaplan-Meier Kurven befinden sich im Anhang (s. Abbildung 31-33, Seite 81-83).

Tabelle 11: Muskelgruppenanalyse

<b>Parameter</b>	<b>Cut-off</b>	<b>n</b>	<b>medianes Überleben (in M.)</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert (log-rank)</b>
<b>Oberflächliche Bauchmuskeln</b>	Verlust >9%	32	11	7,783-14,217	0,024
	Verlust <9%	51	16	13,265-18,735	
<b>Tiefe Bauchmuskeln</b>	Verlust >9%	30	11	8,614-13,386	0,049
	Verlust <9%	53	15	12,489-17,511	
<b>Autochthone Rückenmuskeln</b>	Verlust >9%	28	10	7,037-12,963	0,032
	Verlust <9%	55	15	11,527-18,473	

### Muskelverlust im weiteren Verlauf

Untersucht wurden ebenfalls die CTs nach 6 Monaten, diese lagen im Median 194 Tage nach der ersten CT, sowie die CTs nach 9 Monaten, diese lagen im Median 281 Tage nach der ersten CT (s. Tabelle 12).

Ein Muskelverlust von mehr als 9% nach 6 Monaten zeigte einen negativen Einfluss auf das Überleben (10 vs. 17 Monate,  $p=0,016$ ), ebenso nach 9 Monaten (16 vs. 20 Monate,  $p=0,013$ ). Die entsprechenden Kaplan-Meier Kurven befinden sich im Anhang (s. Abbildung 34-35, Seite 84-85).

*Tabelle 12: Muskelverlust nach 6 und nach 9 Monaten*

<b>Parameter</b>	<b>Cut-off</b>	<b>n</b>	<b>medianes Überleben (in M.)</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert (log-rank)</b>
<b>nach 6 Monaten</b>	Verlust >9%	18	10	6,674-13,326	0,016
	Verlust <9%	51	17	12,593-21,403	
<b>nach 9 Monaten</b>	Verlust >9%	13	16	10,270-21,730	0,013
	Verlust <9%	41	20	17,167-22,833	

## Zusammenfassung

Eine Übersicht über die Muskelparameter zeigt Tabelle 13.

Tabelle 13: Zusammenfassung über die Muskelparameter in der univariaten Analyse

Parameter	Cut-off	n	medianes Überleben (in M.)	95% Konfidenzintervall	p-Wert (log-rank)
<b>SMI bei palliativer Diagnose</b>	<Median	54	14	12,293-15,707	0,320
	>Median (geschlechts-spezifisch)	53	12	8,976-15,024	
<b>Muskelverlust nach 3 Monaten</b>	Verlust >9%	30	11	7,174-14,826	0,006
	Verlust <9%	53	17	12,473-21,527	
<b>Muskelgruppenanalyse</b>					
<b>Oberflächliche Bauchmuskeln</b>	Verlust >9%	32	11	7,783-14,217	0,024
	Verlust <9%	51	16	13,265-18,735	
<b>Tiefe Bauchmuskeln</b>	Verlust >9%	30	11	8,614-13,386	0,049
	Verlust <9%	53	15	12,489-17,511	
<b>Autochthone Rückenmuskeln</b>	Verlust >9%	28	10	7,037-12,963	0,032
	Verlust <9%	55	15	11,527-18,473	
<b>Muskelverlust im weiteren Verlauf</b>					
<b>nach 6 Monaten</b>	Verlust >9%	18	10	6,674-13,326	0,016
	Verlust <9%	51	17	12,593-21,403	
<b>nach 9 Monaten</b>	Verlust >9%	13	16	10,270-21,730	0,013
	Verlust <9%	41	20	17,167-22,833	

### 3.2.3.2 Analyse der Fettgewebeparameter

#### ATI zur palliativen Diagnose

Die Unterteilung der Kohorte anhand des geschlechtsspezifischen Medians des ATI (Adipose Tissue Index) zur palliativen Diagnose (Männer: 86,10 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, Frauen: 85,50 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) ergab kein signifikantes Ergebnis (14 vs. 13 Monate, p=0,794). Ebenso wies der vorgeschlagene Cut-off Wert (Männer: 74,8 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> und Frauen: 57,6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (Kurita *et al.*, 2019)) keinen signifikanten Unterschied auf (14 vs. 13 Monate, p=0,588).

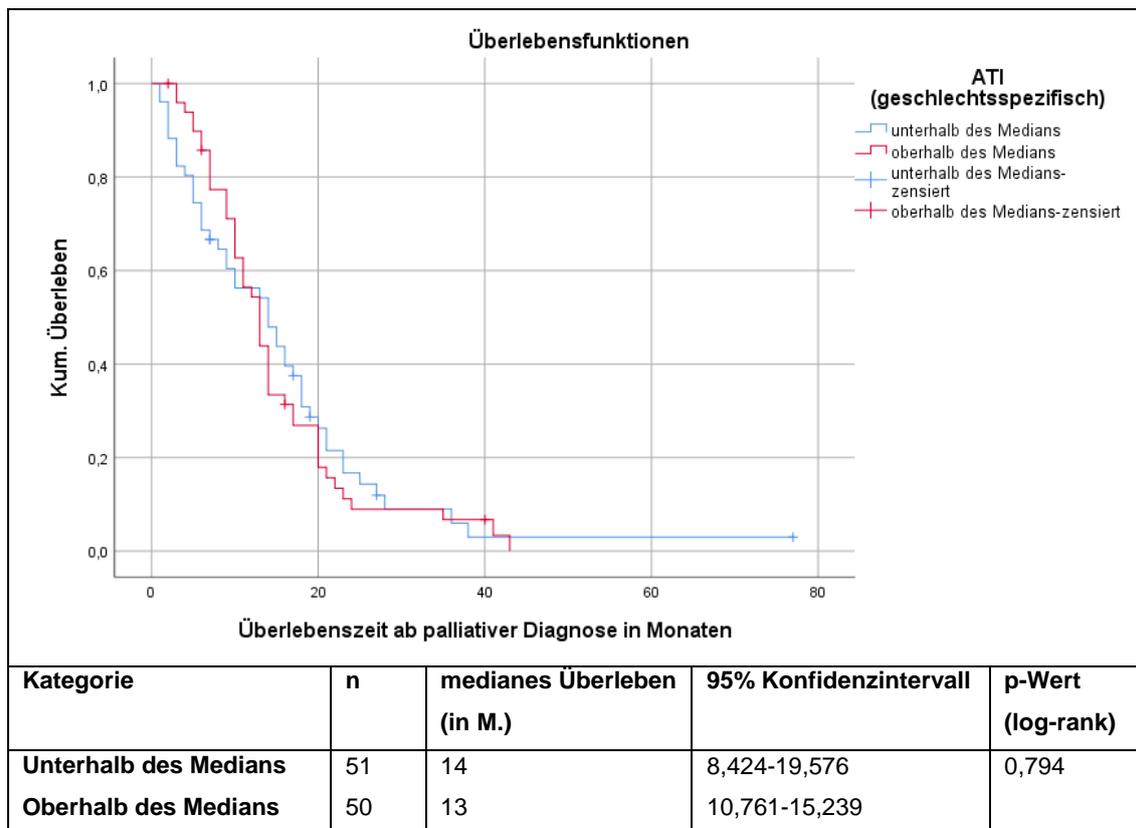


Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom ATI gemessen zur palliativen Diagnose (Cut-off Wert: Median)

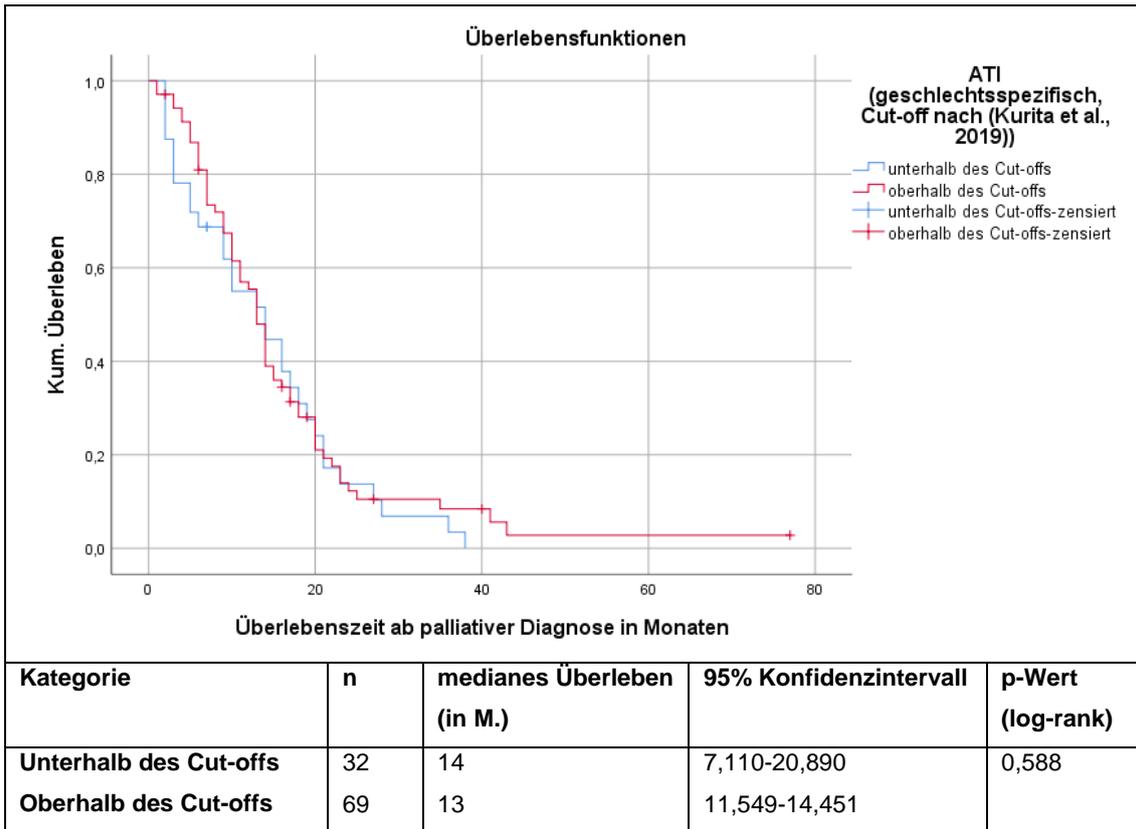


Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom ATI gemessen zur palliativen Diagnose (Cut-off Wert nach (Kurita et al., 2019))

### Fettgewebeverlust nach 3 Monaten

Der Verlust von mehr als 9% des Fettgewebes nach drei Monaten zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben (13 vs. 16 Monate,  $p=0,236$ ).

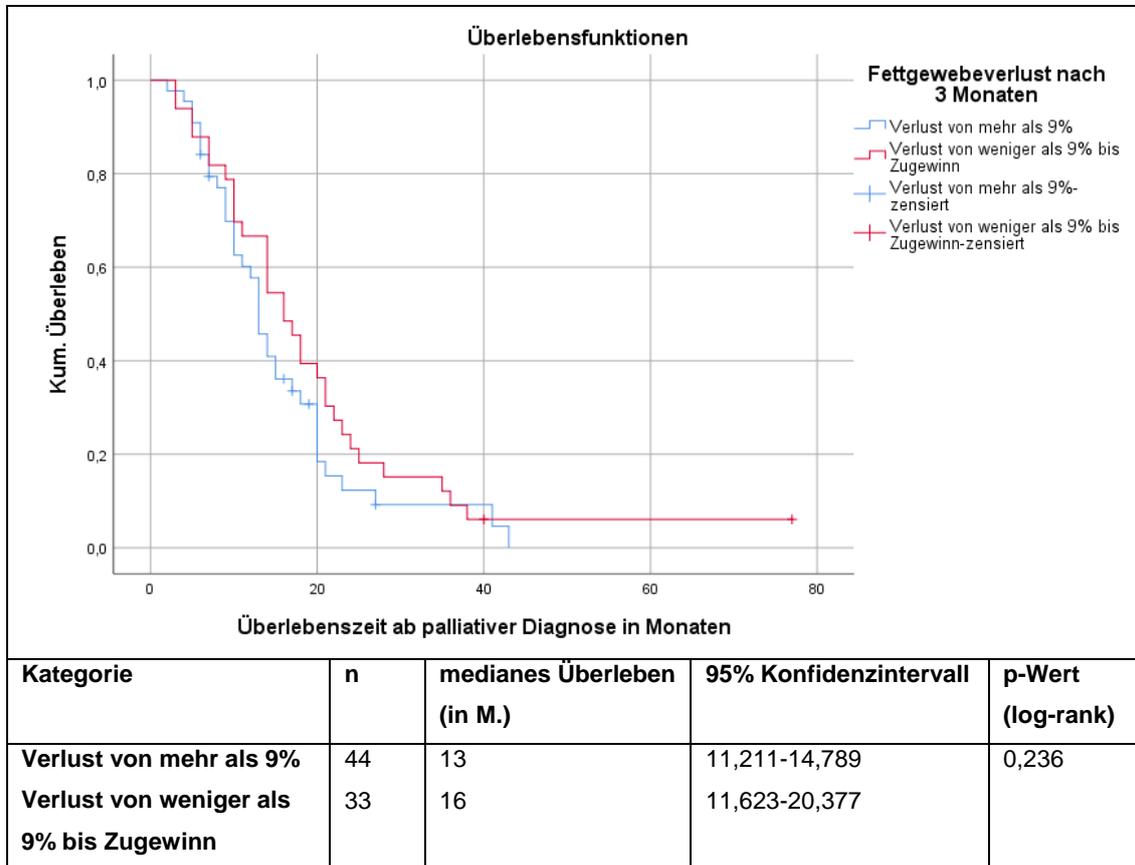


Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom Fettgewebeverlust nach drei Monaten

### Kompartimentanalyse

Bei einer Unterteilung des Fettgewebeverlusts in die Kompartimente subkutanes Fettgewebe, intraperitoneales Fettgewebe und retroperitoneales Fettgewebe konnte für das subkutane Fettgewebe ein signifikanter Überlebens Einfluss festgestellt werden (13 vs. 17 Monate,  $p=0,017$ ). Die beiden anderen Kompartimente blieben nicht signifikant (retroperitoneales Fettgewebe: 13 vs. 16 Monate,  $p=0,378$  und intraperitoneales Fettgewebe: 13 vs. 16 Monate,  $p=0,140$ ). Die Kaplan-Meier Kurven der nicht signifikanten Kompartimente befinden sich im Anhang (s. Abbildung 36-37, Seite 86-87).

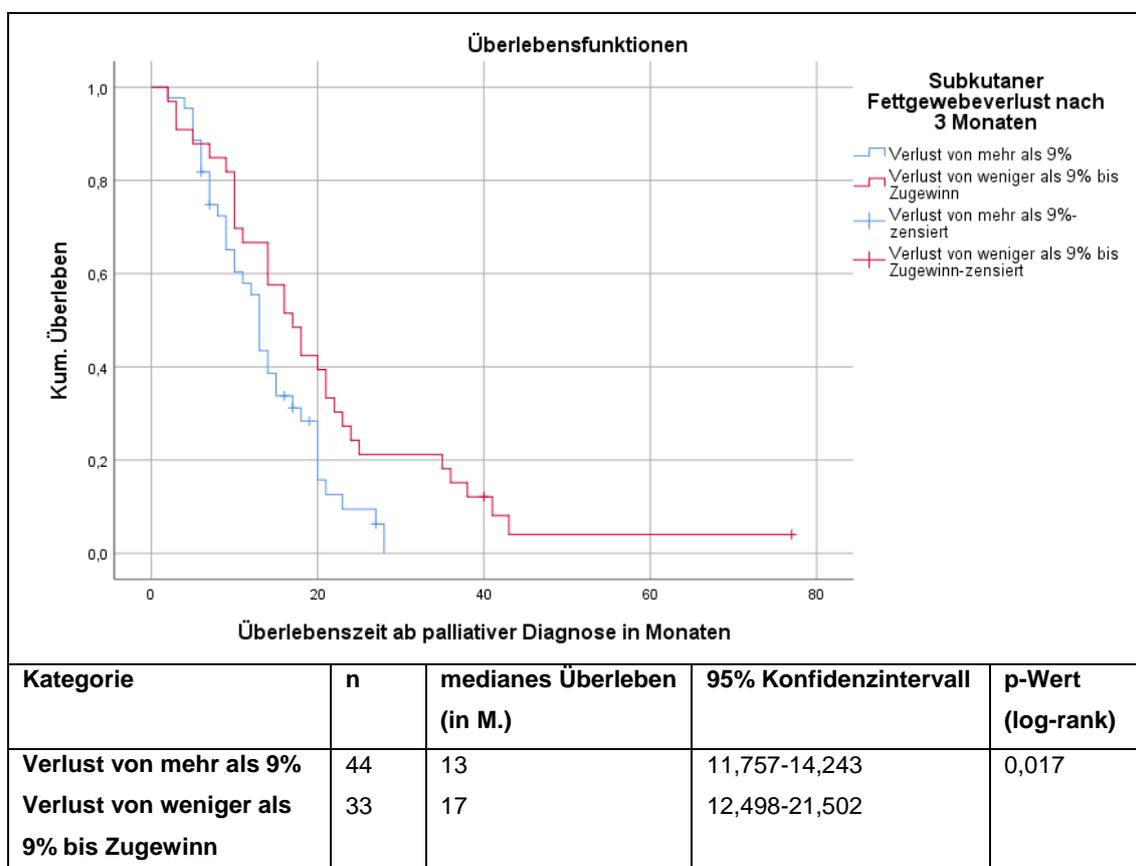


Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom subkutanen Fettgewebeverlust nach drei Monaten

## Zusammenfassung

Eine Übersicht aller Fettgewebeparameter zeigt Tabelle 14. Da bereits der Fettgewebeverlust nach 3 Monaten keinen signifikanten Überlebenseinfluss zeigte, wurde hier auf eine Darstellung des weiteren Verlaufs (nach 6 bzw. 9 Monaten) verzichtet und nur der ATI bei palliativer Diagnose, sowie der Fettgewebeverlust nach 3 Monaten mit der Kompartimentanalyse gezeigt.

Tabelle 14: Zusammenfassung über die Fettgewebeparameter in der univariaten Analyse

Parameter	Cut-off	n	medianes Überleben (in M.)	95% Konfidenzintervall	p-Wert (log-rank)
ATI zur palliativen Diagnose	<Median	51	14	8,424-19,576	0,794
	>Median (geschlechtsspezifisch)	50	13	10,761-15,239	
ATI zur palliativen Diagnose (nach (Kurita et al., 2019))	<Cut-off	32	14	7,110-20,890	0,588
	>Cut-off (geschlechtsspezifisch)	69	13	11,549-14,451	
Fettgewebeverlust nach 3 Monaten	Verlust >9%	44	13	11,211-14,789	0,236
	Verlust <9%	33	16	11,623-20,377	
<b>Kompartimentanalyse</b>					
Subkutanes Fettgewebe	Verlust >9%	44	13	11,757-14,243	0,017
	Verlust <9%	33	17	12,498-21,502	
Intraperitoneales Fettgewebe	Verlust >9%	46	13	11,551-14,449	0,378
	Verlust <9%	37	16	12,489-19,511	
Retroperitoneales Fettgewebe	Verlust >9%	43	13	10,495-15,505	0,140
	Verlust <9%	40	16	12,426-19,574	

### **3.3 Bivariate Korrelationsanalyse**

Um zu untersuchen, wie sich die univariat signifikanten Parameter (ausgenommen Muskelverlust im weiteren Verlauf nach 6 und 9 Monaten) untereinander beeinflussen, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Angegeben ist der Phi-Koeffizient für binäre Zusammenhänge. Die Signifikanz ist durch Graustufen markiert. Die Parameter wurden in ihrer, anhand von Cut-off Werten, dichotomisierten Form integriert.

Es zeigten sich signifikante Korrelationen der Muskelparameter untereinander. Auch die CA 19-9 Varianten (Cut-off: 37 U/ml und 1000 U/ml) korrelierten. Desweiteren wies der gesamte Muskelverlust eine Korrelation mit der Granulozytenratio auf, während der subkutane Fettverlust mit allen erhobenen Tumormarkern korrelierte. Ebenso zeigte CRP einen Zusammenhang mit CEA und dem Grading. Für weitere Korrelation siehe Tabelle 15.

Tabelle 15: Korrelationen der Parameter untereinander

Parameter	CA 19-9 Cut37	CA 19-9 Cut1000	CEA	Grading	Muskel- verlust	OBM	ARM	TBM	CRP	Granulo- zytenratio	CYFRA 21-1	SK
CA 19-9 Cut37	1	0,494**	0,193	0,066	0,081	0,117	0,085	0,196	0,035	0,164	0,282	0,307**
CA 19-9 Cut1000		1	0,405**	0,116	0,060	0,127	0,012	0,115	0,175	0,257*	0,299	0,291*
CEA			1	0,111	0,063	0,115	0,010	0,144	0,213*	0,110	0,239	0,300*
Grading				1	0,167	0,209	0,124	0,167	0,351**	0,015	0,122	0,016
Muskel- verlust					1	0,692**	0,524**	0,687**	0,217	0,322**	0,185	-0,024
OBM						1	0,377**	0,435**	0,223*	0,291*	0,017	0,023
ARM							1	0,524**	0,209	0,129	0,266	0,040
TBM								1	0,112	0,260*	0,017	0,086
CRP									1	0,135	0,239	0,073
Granulo- zytenratio										1	0,085	0,157
CYFRA 21-1											1	0,430*
SK												1

Grau unterlegt\*: Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant.

Dunkelgrau unterlegt\*\*: Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant.

Abkürzungen: Cut37 (laboreigener Referenzwert von 37 U/ml), Cut1000 (vorgeschlagener Cut-off Wert von 1000 U/ml (Ferrone et al., 2006)), OBM (Verlust der oberflächlichen Bauchmuskulatur), ARM (Verlust der autochthonen Rückenmuskulatur), TBM (Verlust der tiefen Bauchmuskulatur), SK (Subkutaner Fettgewebeverlust)

### 3.4 Multivariate Analyse

#### 3.4.1 Regressionsanalyse nach Cox

In einem ersten Schritt wurde jede Variable, die sich nach der Kaplan-Meier Methode als signifikant gezeigt hatte (ausgenommen Muskelverlust im weiteren Verlauf nach 6 und 9 Monaten), einzeln in der Cox-Regressionsanalyse ausgewertet um eine Einflussstärke (Hazard-Ratio) abschätzen zu können. Als Vergleichsausprägung fand jeweils die prognostisch günstigere Verwendung.

Table 16: Univariate Cox-Regressionsanalyse

Variable	n	HR (95% Konfidenzintervall)	p
<b>CA 19-9</b>			
<37 U/ml	29	1	
>37 U/ml	76	2,127 (1,307-3,461)	0,002
<b>CEA</b>			
<4,7 ng/ml	46	1	
>4,7 ng/ml	57	1,931 (1,259-2,959)	0,002
<b>Grading</b>			
G1/2	39	1	
G3/4	64	1,812 (1,175-2,794)	0,007
<b>CA 19-9</b>			
<1000 U/ml	64	1	
>1000 U/ml	41	1,737 (1,150-2,625)	0,009
<b>Muskelverlust</b>			
<9%	53	1	
>9%	30	1,867 (1,166-2,989)	0,011
<b>CRP</b>			
<1 mg/dl	60	1	
>1 mg/dl	52	1,632 (1,102-2,419)	0,016
<b>Granulozytenratio</b>			
<70%	46	1	
>70%	42	1,724 (1,101-2,700)	0,017
<b>SK</b>			
<9%	33	1	
>9%	44	1,807 (1,085-3,011)	0,023

Variable	n	HR (95% Konfidenzintervall)	p
<b>CYFRA 21-1</b>			
<2,4 ng/ml	6	1	
>2,4 ng/ml	21	3,166 (1,126-8,901)	0,029
<b>OBM</b>			
<9%	51	1	
>9%	32	1,671 (1,048-2,665)	0,031
<b>ARM</b>			
<9%	55	1	
>9%	28	1,642 (1,024-2,632)	0,039
<b>TBM</b>			
<9%	53	1	
>9%	30	1,574 (0,983-2,522)	0,059

Abkürzungen: SK (Subkutaner Fettgewebeverlust), OBM (Verlust der oberflächlichen Bauchmuskulatur), ARM (Verlust der autochthonen Rückenmuskulatur), TBM (Verlust der tiefen Bauchmuskulatur)

In der univariaten Cox-Regression zeigte sich das Risiko zu versterben mit einem CA 19-9 Wert oberhalb der Referenz (>37 U/ml) um das 2,1fache erhöht ( $p=0,002$ ). Bei einem CEA Wert oberhalb der Referenz (>4,7 ng/ml) war das Sterbe-Risiko um das 1,9fache erhöht ( $p=0,002$ ). Ein ebenfalls um das 1,9fache erhöhtes Risiko zeigte sich bei einem Muskelverlust von über 9% nach 3 Monaten ( $p=0,011$ ). Ein um das 1,8fache erhöhtes Risiko zeigte sich bei einem Grading von G3/4 ( $p=0,007$ ) und einem Verlust des subkutanen Fettgewebes von über 9% nach 3 Monaten ( $p=0,023$ ). Bei den Werten CRP (<1 mg/dl) und Granulozytenratio (>70%) erhöhte sich das Risiko um den Faktor 1,6 bzw. 1,7 ( $p=0,016$  und  $p=0,017$ ). Ein CYFRA 21-1 Wert über 2,4 ng/ml zeigte ein 3,2fach höheres Risiko zu versterben ( $p=0,029$ ). Die Muskelgruppen wiesen eine Erhöhung des Sterberisikos um den Faktor 1,6 bis 1,7 auf ( $p=0,031$ ,  $p=0,039$ ,  $p=0,059$ ). Der Verlust der tiefen Bauchmuskulatur war dabei der einzige Parameter, der das Signifikanzniveau von  $p\leq 0,05$  nicht erreichte.

Anschließend wurde untersucht, ob der Einfluss adjustiert an die bereits bekannten Prognosefaktoren CA 19-9, CEA und Grading signifikant bleibt (Boeck *et al.*, 2006; Wasif *et al.*, 2010; Meng *et al.*, 2017). Die Anzahl (n) bezieht sich auf die Patienten mit vollständigen Wertetabellen für die jeweiligen Parameter im Modell.

Aufgrund der geringen Fallzahl (n=27) konnte CYFRA 21-1 nicht sinnvoll in der multivariaten Analyse berücksichtigt werden. Ebenso wurde, von den beiden CA 19-9 Varianten, die mit der univariat größeren Aussagekraft im Hinblick auf die Prognose verwendet (Cut-off Wert: 37 U/ml).

Tabelle 17: Multivariate Adjustierung der univariat signifikanten Parameter an die bereits bekannten Prognosefaktoren CA 19-9, CEA und Grading

Parameter (n=90)	HR (95% KI)	p
CA 19-9	1,81 (1,06-3,08)	0,030
CEA	1,56 (0,99-2,46)	0,058
Grading	1,64 (1,03-2,60)	0,036

Parameter (n=68)	HR (95% KI)	p
CA 19-9	1,52 (0,82-2,82)	0,187
CEA	1,63 (0,95-2,80)	0,078
Grading	1,44 (0,83-2,50)	0,189
<b>Muskelverlust</b>	<b>2,18 (1,28-3,72)</b>	<b>0,004</b>

Parameter (n=90)	HR (95% KI)	p
CA 19-9	1,76 (1,03-2,99)	0,037
CEA	1,43 (0,90-2,23)	0,128
Grading	1,49 (0,93-2,38)	0,099
<b>CRP</b>	<b>1,53 (0,95-2,45)</b>	<b>0,080</b>

Parameter (n=73)	HR (95% KI)	p
CA 19-9	1,51 (0,85-2,69)	0,160
CEA	1,68 (1,01-2,78)	0,045
Grading	1,69 (0,99-2,87)	0,054
<b>Granulozytenratio</b>	<b>1,79 (1,07-2,98)</b>	<b>0,026</b>

Parameter (n=63)	HR (95% KI)	p
CA 19-9	1,47 (0,77-2,82)	0,245
CEA	1,34 (0,76-2,35)	0,316
Grading	1,66 (0,94-2,93)	0,081
<b>SK</b>	<b>1,69 (0,92-3,11)</b>	<b>0,089</b>

Parameter (n=68)	HR (95% KI)	p
CA 19-9	1,53 (0,83-2,82)	0,174
CEA	1,50 (0,88-2,60)	0,141
Grading	1,45 (0,84-2,50)	0,184
<b>OBM</b>	<b>1,74 (1,02-2,96)</b>	<b>0,041</b>

Parameter (n=68)	HR (95% KI)	p
CA 19-9	1,32 (0,72-2,42)	0,375
CEA	1,70 (0,98-2,93)	0,058
Grading	1,46 (0,85-2,49)	0,167
<b>ARM</b>	<b>1,73 (1,00-3,01)</b>	<b>0,051</b>

Parameter (n=68)	HR (95% KI)	p
CA 19-9	1,35 (0,73-2,50)	0,347
CEA	1,51 (0,89-2,57)	0,129
Grading	1,56 (0,91-2,66)	0,107
<b>TBM</b>	<b>1,60 (0,94-2,72)</b>	<b>0,084</b>

Abkürzungen: SK (Subkutaner Fettgewebeverlust), OBM (Verlust der oberflächlichen Bauchmuskulatur), ARM (Verlust der autochthonen Rückenmuskulatur), TBM (Verlust der tiefen Bauchmuskulatur),

In der multivariaten Analyse adjustiert an die bereits bekannten Prognosefaktoren CA 19-9, CEA und Grading erwiesen sich folgende Parameter als unter dem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  signifikant: der gesamte Muskelverlust (HR: 2,2;  $p=0,004$ ) und der Muskelverlust in der oberflächlichen Bauchmuskulatur (HR: 1,7;  $p=0,041$ ), sowie die Granulozytenratio (HR: 1,8;  $p=0,026$ ).

### 3.4.2 Additiver Einfluss mehrerer Prognosefaktoren

Um einen additiven Einfluss zu überprüfen wurden die durch Vorstudien bereits erwiesenen Prognosefaktoren CA 19-9, CEA und Grading (Boeck *et al.*, 2006; Wasif *et al.*, 2010; Meng *et al.*, 2017) zusammen mit dem Muskelverlust verwendet, da sich dieser uni- und multivariat als der Parameter mit dem größten Einfluss gezeigt hatte.

Die erreichbare Punktzahl bei den verwendeten Parametern liegt zwischen 0 und 4 Punkten. Die Punktzahl setzt sich, wie in Tabelle 18 dargestellt, zusammen. Es konnten 68 Patienten mit vollständigen Werten für alle vier Parameter berücksichtigt werden.

Tabelle 18: Punktevergabesystem um einen additiven Einfluss zu untersuchen

Parameter	0 Punkte	1 Punkt
CA 19-9	<37 U/ml	>37 U/ml
Muskelverlust	<9%	>9%
CEA	<4,7ng/ml	>4,7ng/ml
Grading	G1/G2	G3/G4

Die daraus resultierenden Gruppen wiesen zum Teil eine geringe Gruppengröße auf, insbesondere die Referenzgruppe mit keinem auffälligen Prognosefaktor (0 Punkte) enthielt nur 5 Patienten. Um größere Gruppen zu erhalten, wurden Gruppen mit ähnlichem Überleben zusammengelegt. So unterschied sich das mediane Überleben der beiden Gruppen mit null Punkten und einem Punkt nicht (21 und 21 Monate) und bei den Gruppen mit zwei und drei Punkten nur gering (12 vs. 14 Monate) (s. Anhang: Abbildung 38, Seite 88). So entstanden drei Gruppen (0/1 vs. 2/3 vs. 4 Punkte), die anschließend nach der Kaplan-Meier Methode miteinander verglichen wurden.

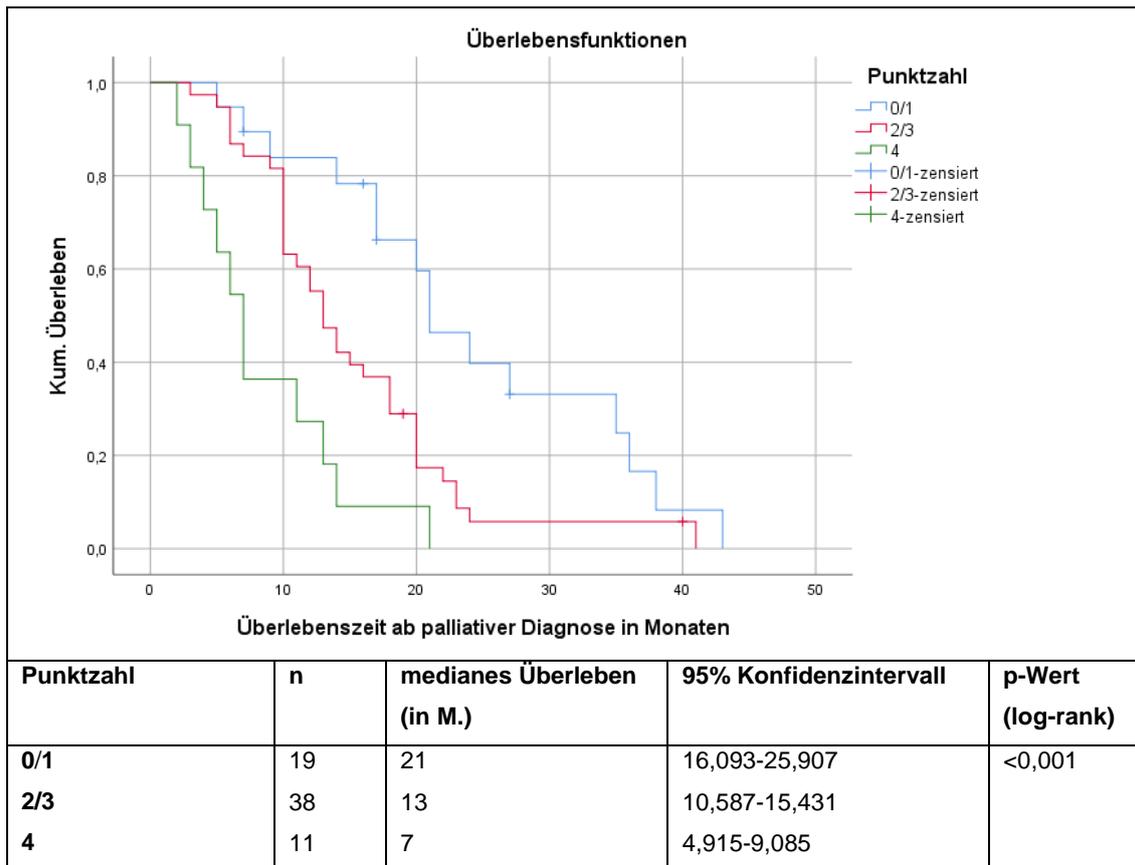


Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit von CA 19-9, CEA, Grading und Muskelverlust

Das mediane Überleben reichte von 21 Monaten (maximal 1 Punkt), über 13 Monate (2 bis 3 Punkte) bis hin zu 7 Monaten bei einer erreichten Punktzahl von 4 ( $p < 0,001$ ). Die Hazard-Ratios wurden mithilfe der Cox'schen Regressionsanalyse hinzugefügt, als Referenzgruppe dienten die Patienten mit maximal einem Punkt.

Tabelle 19: Hazard-Ratios für den additiven Effekt mehrerer Prognosefaktoren

Punktzahl	Hazard-Ratio	95% Konfidenzintervall	p
0/1	1		
2/3	2,176	1,156-4,095	0,016
4	5,512	2,396-12,679	<0,001

Es zeigte sich bei der Gruppe mit 2 bis 3 Punkten ein um den Faktor 2,2 erhöhtes Risiko zu versterben im Vergleich zur Referenzgruppe mit maximal 1 Punkt ( $p = 0,016$ ). Für die Gruppe mit 4 Punkten war das Risiko um den Faktor 5,5 erhöht ( $p < 0,001$ ).

## 4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es klinische, labormetrische und radiologische Parameter zu definieren, um die Prognose von Patienten mit nicht kurativem Pankreaskarzinom abschätzen zu können. Insgesamt konnten 116 Patienten, die am Klinikum der Universität München - Campus Großhadern behandelt wurden, in die Analyse integriert werden. In der univariaten Betrachtung zeigte sich das Grading als einziger klinischer Faktor signifikant. Von den Laborparametern verblieben neben den Tumormarkern CA 19-9, CEA und CYFRA 21-1, ebenfalls das CRP und die Granulozytenratio. Von den erhobenen Muskelparametern präsentierte sich insbesondere der gesamte Muskelverlust, sowie bei den Fettgewebeparametern der subkutane Fettverlust, gemessen jeweils 3 Monate nach palliativer Diagnose, als signifikant. Aus der multivariaten Betrachtung ging hervor, dass der gesamte Muskelverlust in den ersten 3 Monaten nach palliativer Diagnose auch adjustiert an die bereits bekannten Prognosefaktoren Grading, CEA und CA 19-9 ein signifikanter Prognosefaktor bleibt.

## 4.1 Diskussion der Methoden

### Patientencharakteristika

Um eine möglichst einheitliche Kohorte zu erhalten, wurden nur Patienten in die Analyse eingeschlossen, deren Erkrankung sich in einem palliativen Stadium befand. Innerhalb der analysierten Kohorte sind zwei Gruppen zu definieren: 1. die primär palliativ diagnostizierten Patienten, sowie 2. die Patienten, die sekundär ein Rezidiv erlitten. Insbesondere im Vergleich zu den direkt palliativ diagnostizierten Patienten ist bei Patienten mit Rezidiv aufgrund des bereits länger andauernden Verlaufs mit vorangegangenen Operationen und Chemotherapien eine weitere Beeinflussung des Muskel-/Fettgewebeverlusts denkbar. Es empfiehlt sich in nachfolgenden Studien diesen möglichen Zusammenhang zu untersuchen und insbesondere darauf zu achten ob die Prognosefaktoren für beide Gruppen gleich gelten.

Das mediane Overall-Survival (OS) ab dem Zeitpunkt der palliativen Diagnose betrug 13 Monate. Im Vergleich zu Vorstudien mit fortgeschrittenem PC, bei welchen sich das OS zwischen 4,3 – 12,5 Monaten bewegt (Tan *et al.*, 2009; Rollins *et al.*, 2016; Basile *et al.*, 2019; Kurita *et al.*, 2019), liegt das Überleben in der hier analysierten Kohorte im oberen Bereich. Im Gegensatz zu diesen Studien, mit Ausnahme von Basile *et al.* (Monat 0 und 3) fand im Rahmen dieser Arbeit nicht nur ein CT-Bild zum Zeitpunkt der palliativen Diagnose, sondern zusätzlich auch Verlaufsbildgebungen unter Therapie (nach 0, 3, 6 und 9 Monaten) Anwendung.

### Laborparameter

Die Laborparameter wurden aus dem klinikinternen System mit dazugehörigen Referenzwerten erfasst und übernommen. Neue Cut-off Werte einzuführen erschien aufgrund der stichprobenabhängigen Variabilität und der dadurch benötigten sehr großen Kohorte in dieser Arbeit nicht sinnvoll (Altman *et al.*, 1994). Verwendung fanden der jeweilige laboreigene Referenzwert und zusätzlich für CA 19-9 und CRP aus Vorstudien bekannte Cut-off Vorschläge (Ferrone *et al.*, 2006; Preinfalk, 2018). Dabei zeigte sich bei CA 19-9 der laboreigene Referenzwert als ein signifikanterer Maßstab, wohingegen für das CRP der vorgeschlagene Cut-off Wert von <1 mg/dl (Preinfalk, 2018) eine stärkere Signifikanz im Vergleich zum laboreigenen Referenzwert (<0,5 mg/dl) aufwies.

### Radiologische Parameter

Als Prognosefaktoren wurde der Substanzverlust der einzelnen Muskelgruppen, sowie der Fettkompartimente auf Höhe des dritten LWK untersucht. Dabei war eine einheitliche Vorgehensweise von großer Bedeutung, da die einzelnen Gewebeerluste jeweils als Differenz zwischen zwei bearbeiteten CT-Bildern errechnet wurden. Diesem Problem wurde begegnet, indem nur ein Untersucher die Bilder nach einheitlichen Kriterien segmentierte.

In mehreren vorangegangenen Studien wurde der Skeletal Muscle Index (SMI) aus dem Verhältnis von Muskelmasse auf Höhe von LWK3 (in  $\text{cm}^2$ ) zu Größe (in  $\text{m}^2$ ) berechnet (Tan *et al.*, 2009; Gruber *et al.*, 2019; Kurita *et al.*, 2019). Nach selbigem Schema ist es möglich auch einen Adipose Tissue Index (ATI) für die Fettparameter zu berechnen (Kurita *et al.*, 2019). Anschließend kann die Kohorte anhand von Cut-off Werten in zwei oder mehrere prognostische Gruppen geteilt und betrachtet werden.

Die Berechnung des SMI scheint dabei jedoch nur sinnvoll, wenn anhand eines einzigen CT-Bildes gearbeitet und somit die Sarkopenie (geringe Muskelmasse zu einem Zeitpunkt) untersucht wird. Da die Berechnung auf die Größe des Patienten ausgelegt wird, zeigt die Formel bei mehreren aufeinander Bezug nehmenden Zeitpunkten, also einer Verlaufsbeobachtung, durch ein Herausdividieren des Parameters „Patientengröße“ keine Funktion mehr. Der Parameter SMI würde im Verlauf demnach nur dann eine Rolle spielen, wenn sich die Patientengröße ebenfalls über die Zeit verändert. Aus diesem Grund wurde die Berechnung von SMI und ATI nur für die absolute Gewebemasse gemessen zu einem Zeitpunkt angewendet. Für die Berechnung des Substanzverlusts im Verlauf wurde aus oben genanntem Grund auf die Berechnung von SMI und ATI verzichtet.

Um die Kohorte auch in der vorliegenden Arbeit anhand des Muskelverlusts in zwei Gruppen teilen zu können, wurde der von Blauwhoff-Buskermolen und Kollegen vorgeschlagene Cut-off Wert von 9% verwendet (Blauwhoff-Buskermolen *et al.*, 2016). Auch in dieser Arbeit erwies sich dieser Cut-off Wert als Grenze mit guter Trennschärfe und ergab statistisch signifikante Ergebnisse.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

Ist es möglich eine Vorhersage zur Gesamtprognose mittels radiologisch gemessener Veränderungen in der Körperzusammensetzung zu geben? Und lassen sich genauere Aussagen mit Hilfe der Analyse einzelner Muskel- und Fettgewebe-Kompartimente treffen?

In einem ersten Schritt wurde der SMI zum Zeitpunkt der palliativen Diagnose als prognostischer Faktor untersucht. Er zeigte sich als nicht signifikant (14 vs. 12 Monate,  $p=0,320$ ). Dies deckt sich mit den Ergebnissen einiger Vorstudien, in denen gezeigt wurde, dass die geringe Muskelmasse, für sich alleine betrachtet, kein signifikanter Prognosefaktor ist, sondern erst kombiniert mit anderen Faktoren einen prognostischen Einfluss aufweist (Tan *et al.*, 2009; Dalal *et al.*, 2012; Rollins *et al.*, 2016).

Demgegenüber stehen Ergebnisse, die einen direkten prognostischen Wert der geringen Muskelmasse aufzeigen. So konnte dieser Zusammenhang in einer Kohorte von 133 Patienten mit resektablen PC (Gruber *et al.*, 2019), sowie bei 61 Patienten mit nicht resektablen PC (Ishii *et al.*, 2017) und bei 82 Patienten mit fortgeschrittenem PC (Kurita *et al.*, 2019) aufgezeigt werden. Dieser Zusammenhang konnte in der hier analysierten Kohorte nicht repliziert werden. Wobei hier zu erwähnen ist, dass in allen drei Arbeiten eine andere Vorgehensweise Anwendung fand: Ishii *et al.* verwendete nicht die gesamte Muskelmasse auf Höhe des 3. LWK, sondern alleine die Masse des Psoasmuskels (Ishii *et al.*, 2017), während Kurita *et al.* eine von Prado *et al.* beschriebene Optimierungsmethode des Programmes SAS nutzte, die den Cut-off Wert mit dem signifikantesten p-Wert findet. Gruber *et al.* verwendete wiederum die von Prado *et al.* festgelegten Cut-off Werte. (Prado *et al.*, 2008; Gruber *et al.*, 2019; Kurita *et al.*, 2019).

In dieser Studie wurde die Kohorte anhand des Medians in zwei Gruppen geteilt. Die Wahl dieser Methode begründet sich in den unterschiedlich definierten HU-Grenzen. Diese wurden in der vorliegenden Studie mit +40 bis +100 für die Muskulatur enger definiert als in den Vorstudien mit -29 bis +150 (siehe z. B. Gruber *et al.*, 2019). Diese engere Definition erfolgte, damit möglichst keine intramuskulären Fett- und Wassereinlagerungen, sowie Kontrastmittelbeeinflussungen miterfasst werden (Nattenmueller *et al.*, 2016). Dadurch unterschied sich allerdings der hier gemessene SMI von dem SMI der Studien, die mit dem breiteren HU Spektrum gearbeitet hatten (Median 23,38  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  vs. 43,8  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  (Gruber *et al.*, 2019)). Der entsprechende Cut-

off Wert konnte daher nicht analog der Vorstudien (Gruber *et al.*, 2019; Kurita *et al.*, 2019) angewendet werden.

Bei genauerer Betrachtung zeigte sich jedoch, dass die in Vorstudien gewählten Cut-off Werte immer nahe dem Median lagen (z. B. Median Männer: 44,8 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, Cut-off: 45,3 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, Median Frauen: 37,7 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, Cut-off: 37,1 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (Kurita *et al.*, 2019)). Somit wurde aufgrund der ebenfalls guten Darstellungsmöglichkeit und Vergleichbarkeit die Kohorte der vorliegenden Studie anhand des medianen SMI in zwei Gruppen geteilt. Für den ATI konnte aufgrund identisch festgelegtem HU Spektrum (-150 bis -30 HU) der vorgeschlagene Cut-off Wert (Kurita *et al.*, 2019) zusätzlich zum Median angewendet werden.

Im nächsten Schritt wurde der Muskelverlust nach 3 Monaten auf seine prognostische Bedeutung hin untersucht. Bei 30 Patienten (36,1%) lag ein Muskelverlust von mehr als 9% innerhalb der ersten 3 Monate vor. Diese Patienten lebten im Median 6 Monate kürzer als die Vergleichsgruppe (11 vs. 17 Monate, p=0,006). Der Muskelverlust nach 3 Monaten konnte in der multivariaten Analyse als unabhängig von den bereits bekannten Prognosefaktoren Grading, CA 19-9 und CEA bestätigt werden. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Basile *et al.* mit 8,78 vs. 12,85 Monaten (Basile *et al.*, 2019).

Auch die einzelnen Muskelgruppen wiesen in der Analyse einen für sich genommen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben auf (oberflächliche Bauchmuskeln: 11 vs. 16 Monate, p=0,024, autochthone Rückenmuskulatur: 10 vs. 15 Monate, p=0,032, tiefe Bauchmuskeln: 11 vs. 15 Monate, p=0,049). Bisher existiert keine Vorstudie, die den Einfluss des gesamten Muskelverlusts mit den einzelnen Muskelgruppen vergleicht. Der univariate Einfluss der einzelnen Muskelgruppen (HR: 1,6-1,7) zeigte sich in der vorliegenden Studie jedoch als weniger stark ausgeprägt, verglichen mit dem gesamten Muskelverlust (HR: 1,9).

Für das Fettgewebe wurde das gleiche Schema angewendet (ATI bei palliativer Diagnose, Fettgewebeverlust nach 3 Monaten und Kompartimentanalyse). Dabei zeigte sich nur ein einzelner Parameter als signifikant: Der Verlust nach 3 Monaten im subkutanen Fettgewebe (13 vs. 17 Monate, p=0,017). In der multivariaten Analyse wiederum erwies sich dieser Parameter als nicht unabhängig. Dies bestätigt die Vermutung, dass radiologisch erfasste Muskelparameter einen größeren Einfluss auf die Prognose haben, als Fettparameter. Auch dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Fettgewebeanalyse (gesamtes vs. subkutanes vs. viszerales Fettgewebe) von Kurita *et al.*, so konnte dort schon bei der univariaten Analyse kein signifikanter

Einfluss der Fettgewebeparameter auf das Überleben festgestellt werden (Kurita *et al.*, 2019).

Gibt es laborchemische oder klinische Parameter die in der untersuchten palliativen Kohorte unabhängige Prognosefaktoren darstellen? Und beeinflussen sich die Parameter untereinander?

In der univariaten Analyse zeigte sich von den klinischen Parametern nur das Grading als signifikant (16 Monate vs. 12 Monate,  $p=0,004$ ). Die prognostische Relevanz des Faktors Grading wurde dabei bereits gezeigt und konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden (Oettle *et al.*, 2007; Wasif *et al.*, 2010).

Von den labormetrischen Parametern präsentierten sich univariat gleich mehrere Parameter (CA 19-9, CEA, CYFRA 21-1, CRP, Granulozytenratio) prognostisch bedeutend. Allerdings zeigten sich signifikante Korrelationen der Laborparameter untereinander und mit anderen Parametern, so korrelierte z. B. CRP mit CEA und dem Grading.

Der große Einfluss von CA 19-9 auf die Prognose wurde bereits mehrfach nachgewiesen. So zeigte Boeck *et al.* in einer Metaanalyse, dass niedrige prätherapeutische CA 19-9 Spiegel mit einem längeren Überleben bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom assoziiert sind. Ebenso weist ein CA 19-9 Abfall bei Patienten unter Chemotherapie, sogenannten „CA 19-9 Respondern“, auf eine bessere Prognose hin (Boeck *et al.*, 2006). Auf diesen Ergebnissen aufbauend wurde eine Studie zur prognostischen Bedeutung von CA 19-9 unter Berücksichtigung insbesondere weiterer Laborparameter durchgeführt (Haas, 2011).

In der vorliegenden Studie wurde der laboreigene Referenzwert, sowie der Cut-off Wert von 1000 U/ml aus bereits genannten Studien überprüft (Ferrone *et al.*, 2006; Haas, 2011). Der laboreigene Referenzwert zeigte im Gegensatz zu dem in Vorstudien vorgeschlagenen Cut-off Wert eine größere Relevanz und wurde somit in die multivariate Analyse integriert.

Auch die prognostische Bedeutung von CEA ist bereits untersucht. So wurde in einer Metaanalyse gezeigt, dass CEA für sich genommen eine negative Prognose bedingt (Meng *et al.*, 2017). Doch auch der additive Einfluss von CEA und CA 19-9 auf die Prognose konnte bereits nachgewiesen werden (Wu *et al.*, 2015; Zhou *et al.*, 2017).

Neben CEA und CA 19-9 zeigte sich ein weiterer vielversprechender Parameter: CYFRA 21-1. Aufgrund der geringen Patientenzahl mit vorhandenen Werten (n=27, 23,3%) konnte CYFRA 21-1 allerdings nicht in die multivariate Analyse mit einbezogen werden. Univariat zeigte sich dieser Parameter aber ebenfalls als prognostisch relevant (9 vs. 24 Monate,  $p=0,021$ ). In einer anderen Studie konnte CYFRA 21-1 sogar einen stärkeren Einfluss auf die Prognose als CA 19-9 aufzeigen (Boeck *et al.*, 2013). Damit übereinstimmend präsentierte sich CYFRA 21-1 in der vorliegenden Studie als Prognosefaktor mit der größten Differenz in der Überlebenszeit (15 Monate). Eine zufällige Selektion von Patienten mit niedrigen CYFRA 21-1 Werten und guter Prognose kann aufgrund der geringen Patientenzahl mit CYFRA 21-1 Werten jedoch nicht ausgeschlossen werden.

In der multivariaten Regressionsanalyse nach Cox wurden die Parameter adjustiert an die bereits aus Vorstudien bekannten Prognosefaktoren CA 19-9, CEA und Grading (Boeck *et al.*, 2006; Wasif *et al.*, 2010; Meng *et al.*, 2017) in jeweils eigenen Modellen untersucht.

Dabei präsentierte der gesamte Muskelverlust den größten Einfluss (HR: 2,2;  $p=0,004$ ). Vom Verlust der einzelnen Muskelgruppen war lediglich die oberflächliche Bauchmuskulatur signifikant (HR: 1,7;  $p=0,041$ ). Somit wurde auch multivariat bestätigt, dass der gesamte Muskelverlust die größere Aussagekraft im Hinblick auf die Prognose aufweist.

Aus der Korrelationsanalyse ging hervor, dass der subkutane Fettverlust gleich mit drei anderen Parametern (CA 19-9, CEA und CYFRA 21-1) korrelierte. Diese Beeinflussung könnte der Grund dafür sein, dass sich der subkutane Fettverlust in der multivariaten Analyse als nicht unabhängig herausstellte.

Ein weiteres interessantes Korrelationspaar ist der Muskelverlust und die Granulozytenratio. Es wurde bereits ein ähnlicher Zusammenhang beim kleinzelligen Lungenkarzinom beobachtet. Eine mögliche Erklärung könnte darin liegen, dass getriggert durch die tumorassoziierte Entzündungsreaktion einerseits Muskelmasse abgebaut wird, während andererseits die Granulozytenratio ansteigt (Tsukioka *et al.*, 2018). In dieser Arbeit zeigte sich der Muskelverlust in der multivariaten Analyse jedoch als Stärkerer der beiden Prognosefaktoren und wurde somit additiv zu den bereits bekannten Prognosefaktoren untersucht (s.u.).

Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass sich die Granulozytenratio als Prognosefaktor wesentlich leichter aus Laborparametern erheben lässt, als der Muskelverlust gemessen in zwei CTs. Für das Pankreaskarzinom konnte bereits

gezeigt werden, dass eine hohe Granulozytenratio präoperativ gemessen einen negativen prognostischen Einfluss auf das Überleben hat (HR: 1,66;  $p=0,012$ ) (Sierzega *et al.*, 2017). Der Zusammenhang zwischen der Granulozytenratio und anderen Prognosefaktoren für das Pankreaskarzinom sollte somit Anlass für weitere Untersuchungen geben.

Ist eine patientenbezogene Klassifizierung mit Hilfe einzelner Prognosefaktoren möglich, die eine klare Aussage zur individuell verbleibenden Lebenszeit zulässt?

Mit den hier vorliegenden Daten wurde ein additiver Effekt mehrerer Prognosefaktoren untersucht. Hierzu wurden die bereits bekannten Prognosefaktoren (CA 19-9, CEA und Grading) zusammen mit dem Muskelverlust verwendet. Durch das retrospektive Studiendesign, lagen auch Patientendaten mit unvollständigen Werten vor. Da die fehlenden Werte nicht einheitlich als prognostisch günstig, bzw. ungünstig einzustufen waren, wurden diese Fälle von der Analyse des additiven Effekts ausgeschlossen.

Trotz der nur geringen Patientenzahl mit Werten für alle vier Parameter ( $n=68$ ) zeigten die Ergebnisse einen klaren Vorteil gegenüber der Anwendung einzelner Prognosefaktoren. So ist insbesondere bei vier negativen Prognosefaktoren das Risiko zu versterben um das 5,5fache höher (medianes Überleben: 7 Monate), als bei maximal einem negativen Prognosefaktor (medianes Überleben: 21 Monate). Im Vergleich dazu wies ein einzelner der vier unabhängigen Prognosefaktoren, z. B. ein hoher CA 19-9 Wert, univariat „nur“ ein 2,1fach erhöhtes Sterberisiko auf (12 vs. 17 Monate).

Ebenso scheint ein einzelner negativ ausgeprägter Prognosefaktor maximal einen geringen negativen Einfluss auf das mediane Überleben zu haben, wenn die drei anderen Faktoren günstig ausgeprägt sind (21 vs. 21 Monate).

### Grenzen der Analyse des additiven Effekts

Aufgrund des Studiendesigns stammen die verwendeten Patientendaten aus einem einzigen großen deutschen Krebszentrum (Klinikum der Universität München - Campus Großhadern). Zusätzlich konnten nur 68 Patienten in die Analyse einfließen, da bei den restlichen Patienten einzelne Werte fehlten. Ebenfalls ist diese Untersuchung das Ergebnis einer explorativen Studie und somit als eine „Prognosefaktor Phase 2 Studie“ zu interpretieren (Simon & Altman, 1994).

Es sind folglich weitere Studien zur Evaluation und Validierung nötig. Nach Möglichkeit sollte in nachfolgenden Studien zu dieser Thematik möglichst ein prospektives Verfahren gewählt werden, um fehlende Werte zu vermeiden.

In der vorliegenden Kohorte mit 68 Patienten mit vollständigen Werten für alle vier verwendeten Parameter konnte dem Muskelverlust multivariat adjustiert an die Parameter CA 19-9, CEA und Grading ein statistisch signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Jedoch zeigten die Parameter CA 19-9, CEA und Grading in dem Modell eine von 1 abweichende HR (1,4-1,6) waren aber bei der relativ kleinen Kohorte mit vollständigen Werten nicht unter dem vorher festgelegten Niveau von  $p \leq 0,05$  signifikant ( $p=0,078$   $p=0,187$   $p=0,189$ ). Um den tatsächlichen Einfluss dieser bereits bekannten Prognosefaktoren in diesem Modell zu untersuchen und die Ergebnisse an einem größeren Patientenstamm zu validieren, sind somit größer angelegte und multizentrisch durchgeführte Studien zu empfehlen.

Auch der Einfluss der verschiedenen Faktoren bietet Möglichkeiten für weitere Untersuchungen. Ist es sinnvoll eine Abstufung innerhalb eines Parameters einzuführen? Erhöht z. B. eine aufteilende Punktevergabe für den Muskelverlust (ab 5% = 1 Punkt, ab 9% = 2 Punkte, ab 15% = 3 Punkte) die Aussagekraft?

Weiter bleibt unklar, ob eine Gewichtung der Parameter untereinander die Aussagekraft verbessern könnte. So wurde nicht berücksichtigt, ob einzelne Faktoren einen größeren Einfluss auf das Überleben haben als andere. So könnte z. B. eine abstufende Gewichtung für den Muskelverlust (HR: 2,2), CEA (HR: 1,6), CA 19-9 (HR: 1,5) und Grading (HR: 1,4) die Aussagekraft weiter verbessern. Allerdings stellt sich dazu ebenfalls die Frage, ob die damit möglicherweise verbesserte Aussagekraft eine erschwerte Anwendung rechtfertigen kann.

Ein weiterer Punkt ist der erst spät messbare Muskelverlust (nach 3 Monaten). Daraus resultiert eine recht späte Mitteilung an den Patienten und eine bisweilen fehlende Anwendbarkeit für Patienten, die nach palliativer Diagnose früh versterben. Aus der

nach drei Monaten stattfindenden Beurteilung ergibt sich jedoch auch ein Vorteil: Möglicherweise ist ein Ansprechen der Chemotherapie bereits beurteilbar. Dabei könnte es sich als sinnvoll erweisen den Muskelverlust mit der Kinetik anderer Prognosefaktoren, z. B. des Tumormarkers CA 19-9 zu kombinieren. Ein diesbezüglicher Zusammenhang zwischen abfallenden CA 19-9 Werten und längerem Überleben unter Chemotherapie konnte bereits festgestellt werden (Boeck *et al.*, 2006; Haas, 2011).

### **4.3 Ausblick**

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen einen großen Einfluss des Prognosefaktors Muskelverlust auf das Überleben beim Pankreaskarzinom in palliativer Situation. Insbesondere die Kombination mit den bereits bekannten Faktoren CA 19-9, CEA und Grading bietet die Möglichkeit eine individuelle Prognose für den Patienten zu kalkulieren. Die Ergebnisse zeigen sich vielversprechend und bieten durch die große Relevanz des Zeitfaktors bei Pankreaskarzinomen durchaus Optionen für weitere Optimierung und Forschung in diesem Feld. Weitere groß angelegte, multizentrische Studien zur Untersuchung der Thematik bleiben notwendig, um eine Anwendbarkeit eines solchen additiven Effekts mehrerer Prognosefaktoren auf das Überleben zu evaluieren und die Identifikation der relevanten Prognosefaktoren zu bestätigen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Prognose letztlich mit einem einzelnen Prognosefaktor nicht komplett abgebildet werden kann. Vielmehr sollte zukünftig versucht werden anhand von großen Kohorten einen Prognosescore zu entwickeln, der mehrere Prognosefaktoren berücksichtigt. Ein erster Schritt in diese Richtung konnte durch den Nachweis eines additiven Effekts mehrerer Prognosefaktoren in der vorliegenden Studie bereits gesetzt werden.

## 5 Zusammenfassung

Hintergrund: Das Pankreaskarzinom wird meist erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert und weist die niedrigste Überlebensrate unter allen Krebserkrankungen auf. Bisher haben nur wenige Studien den prognostischen Effekt von Veränderungen der Körperzusammensetzung bei dem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom untersucht. Das Ziel dieser Studie war es anhand von radiologisch erfassten Veränderungen in der Körperzusammensetzung die Möglichkeit einer Vorhersage auf die Gesamtprognose des individuellen Patienten zu untersuchen.

Methoden: 116 Patienten (medianes Alter: 65,5 (Range: 29-84) Jahre, 50% männlich) wurden im Rahmen der Registerstudie des Klinikums Großhadern „Der informative Patient“ beobachtet. Klinische, laborparametrische und radiologische Daten wurden zu palliativer Diagnosestellung und anschließend nach 3, 6 und 9 Monaten erhoben.

Die Muskel- und Fettwerte wurden in CT-Bildern auf Höhe des dritten Lendenwirbels erfasst. In dieser Studie wurde die gesamte Muskel- und Fettgewebemasse, sowie die Masse von jeweils drei Subgruppen (Oberflächliche Bauchmuskulatur/ Tiefe Bauchmuskulatur/ Autochthone Rückenmuskulatur und Subkutanes Fettgewebe/ Intraperitoneales Fettgewebe/ Retroperitoneales Fettgewebe) erfasst.

Der Einfluss auf das Überleben wurde univariat nach der Kaplan-Meier Methode und multivariat mit der Cox'schen Regressionsanalyse im Vergleich mit klinischen und labormetrischen Parametern ausgewertet. Zuletzt wurde ein additiver Effekt mehrerer Prognosefaktoren zur Abschätzung einer individuellen Prognose untersucht.

Ergebnisse: Das mediane Gesamtüberleben betrug 13 Monate (95% Konfidenzintervall (KI): 11,4-14,6) ab palliativer Diagnose. Patienten mit einem Muskelverlust von mehr als 9% nach 3 Monaten zeigten ein signifikant vermindertes medianes Überleben von 11 Monaten (KI: 7,2-14,8;  $p=0,006$ ). Die Vergleichsgruppe (Verlust von weniger als 9% bis Zugewinn) wies ein medianes Überleben von 17 Monaten auf (KI: 12,5-21,5). Die Muskelgruppen-Analyse zeigte ähnliche Ergebnisse, konnte allerdings keine einzelne Muskelgruppe mit höherer Relevanz identifizieren.

Ein Fettgewebeverlust von 9% oder mehr zeigte in der Gesamtmasse keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben (13 vs. 16 Monate,  $p=0,236$ ). Jedoch erwies sich in der Kompartimentanalyse das subkutane Fettgewebe im Einzelnen als signifikanter Parameter (13 vs. 17 Monate,  $p=0,017$ ).

Die multivariate Analyse konnte für den gesamten Muskelverlust nach drei Monaten (HR: 2,2;  $p= 0,004$ ) adjustiert an die bereits bekannten Prognosefaktoren CA 19-9, CEA und Grading einen signifikanten Einfluss bestätigen.

Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenspiel des Muskelverlusts mit den bereits bekannten Prognosefaktoren eine stärkere Aussagekraft im Hinblick auf die individuelle Prognose aufweist, als die Einzelfaktoren.

Ausblick: Diese Studie konnte zeigen, dass Patienten mit einem radiologisch gemessenen Muskelverlust nach drei Monaten eine signifikant schlechtere Prognose aufweisen. Zukünftig könnten nicht-invasive Methoden der Diagnostik zur Identifizierung von Patienten mit ungünstiger Prognose beitragen und damit eine bedeutende Hilfestellung bei Entscheidungen bzgl. therapeutischer und supportiver Maßnahmen bieten.

## 6 Literaturverzeichnis

Altman, D. G. *et al.* (1994) 'Dangers of Using "Optimal" Cutpoints in the Evaluation of Prognostic Factors', *Journal of the National Cancer Institute*, 86(11), pp. 829–835.

Bahra, M. & Neumann, U. (2008) 'Surgical techniques for resectable pancreatic cancer.', in *Pancreatic Cancer. Recent Results in Cancer Research*. Berlin, Heidelberg: Springer, pp. 29–38.

Basile, D. *et al.* (2019) 'The IMPACT study: early loss of skeletal muscle mass in advanced pancreatic cancer patients', *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 10(2), pp. 368–377.

Benner, L. *et al.* (2019) *Auswertung klinischer Studien mit SPSS: Ein Leitfaden zur strukturierten Herangehensweise*. Wiesbaden: Springer.

Bilimoria, K. Y. *et al.* (2007) 'Validation of the 6th edition AJCC pancreatic cancer staging system', *Cancer*, 110(4), pp. 738–744.

Blauwhoff-Buskermolen, S. *et al.* (2016) 'Loss of Muscle Mass During Chemotherapy Is Predictive for Poor Survival of Patients With Metastatic Colorectal Cancer', *Journal of Clinical Oncology*, 34(12), pp. 1339–1344.

Boeck, S. *et al.* (2006) 'Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer', *Oncology*, 70(4), pp. 255–264.

Boeck, S. *et al.* (2013) 'Cytokeratin 19-fragments (CYFRA 21-1) as a novel serum biomarker for response and survival in patients with advanced pancreatic cancer', *British Journal of Cancer*, 108(8), pp. 1684–1694.

Burriss, H. A. *et al.* (1997) 'Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial.', *Journal of Clinical Oncology*, 15(6), pp. 2403–2413.

Caan, B. J. *et al.* (2018) 'Association of muscle and adiposity measured by computed tomography with survival in patients with nonmetastatic breast cancer', *JAMA Oncology*, 4(6), pp. 798–804.

Cespedes Feliciano, E. M. *et al.* (2017) 'Association of Systemic Inflammation and Sarcopenia With Survival in Nonmetastatic Colorectal Cancer', *JAMA Oncology*, 3(12), p. e172319.

Chang, K. V. *et al.* (2018) 'Association between Loss of Skeletal Muscle Mass and Mortality and Tumor Recurrence in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Liver Cancer*, 7(1), pp. 90–103.

Chew, H. K. *et al.* (2006) 'Incidence of Venous Thromboembolism and Its Effect on Survival Among Patients With Common Cancers', *Archives of Internal Medicine*, 166(4), pp. 458–464.

Cho, K. M. *et al.* (2017) 'Skeletal muscle depletion predicts survival of patients with advanced biliary tract cancer undergoing palliative chemotherapy', *Oncotarget*, 8(45), pp. 79441–79452.

- Chu, L. C. *et al.* (2017) 'Diagnosis and detection of pancreatic cancer', *The Cancer Journal*, 23(6), pp. 333–342.
- Cleff, T. (2015) *Deskriptive Statistik und Explorative Datenanalyse: Eine computergestützte Einführung mit Excel, SPSS und STATA*. 3rd edn. Wiesbaden: Gabler Verlag.
- Cong, L. *et al.* (2018) 'Tumor size classification of the 8th edition of TNM staging system is superior to that of the 7th edition in predicting the survival outcome of pancreatic cancer patients after radical resection and adjuvant chemotherapy', *Scientific Reports*, 8, p. 10383.
- Conroy, T. *et al.* (2011) 'FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer', *New England Journal of Medicine*, 364(19), pp. 1817–1825.
- Conroy, T. *et al.* (2018) 'FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer', *New England Journal of Medicine*, 379(25), pp. 2395–2406.
- Cox, D. R. (1972) 'Regression Models and Life-Tables', *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 34(2), pp. 187–220.
- Dalal, S. *et al.* (2012) 'Relationships among body mass index, longitudinal body composition alterations, and survival in patients with locally advanced pancreatic cancer receiving chemoradiation: A pilot study', *Journal of Pain and Symptom Management*, 44(2), pp. 181–191.
- Dewys, W. D. *et al.* (1980) 'Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients.', *The American Journal of Medicine*, 69(4), pp. 491–497.
- Ferrone, C. R. *et al.* (2006) 'Perioperative CA19-9 Levels Can Predict Stage and Survival in Patients With Resectable Pancreatic Adenocarcinoma', *Journal of Clinical Oncology*, 24(18), pp. 2897–2902.
- Gray, H. (1918) *Anatomy of the human body*. 20th edn. Edited by W. H. Lewis. Philadelphia: Lea & Febinger.
- Gruber, E. S. *et al.* (2019) 'Sarcopenia and sarcopenic obesity are independent adverse prognostic factors in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma', *PLoS One*, 14(5), p. e0215915.
- Haas, M. (2011) *Der prognostische Stellenwert des Tumormarkers CA 19-9 und weiterer laborchemischer Parameter beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom*. Med. Diss., Ludwig-Maximilians-Universität, München.
- Hamilton, S. R. & Aaltonen, L. A. (eds) (2000) *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System.*, *World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon: IARC Press.
- Hartwig, W. *et al.* (2013) 'Improvement of surgical results for pancreatic cancer', *The Lancet Oncology*, 14(11), pp. e476–e485.
- Von Hoff, D. D. *et al.* (2013) 'Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine', *New England Journal of Medicine*, 369(18), pp. 1691–1703.

- Hruban, R. H. *et al.* (2000) 'Progression model for pancreatic cancer', *Clinical Cancer Research*, 6(8), pp. 2969–2972.
- Ishii, N. *et al.* (2017) 'Effect of pretreatment psoas muscle mass on survival for patients with unresectable pancreatic cancer undergoing systemic chemotherapy', *Oncology Letters*, 14(5), pp. 6059–6065.
- Järvinen, T. *et al.* (2018) 'Loss of skeletal muscle mass during neoadjuvant treatments correlates with worse prognosis in esophageal cancer: A retrospective cohort study', *World Journal of Surgical Oncology*, 16(1):27.
- Kaatsch, D. P. *et al.* (2017) *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 11th edn. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg).
- Kahl-Scholz, M. & Vockelmann, C. (2017) *Basiswissen Radiologie: Nuklearmedizin und Strahlentherapie*. Berlin: Springer.
- Kaplan, E. L. & Meier, P. (1958) 'Nonparametric estimation from incomplete samples', *Journal of the American Statistical Association*, 53(282), pp. 457–481.
- Kim, J. E. *et al.* (2004) 'Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population', *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 19(2), pp. 182–186.
- Kimura, M. *et al.* (2015) 'Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer', *Supportive Care in Cancer*, 23(6), pp. 1699–1708.
- Kurita, Y. *et al.* (2019) 'Sarcopenia is a reliable prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer receiving FOLFIRINOX chemotherapy', *Pancreatology*, 19(1), pp. 127–135.
- Matthaei, H. *et al.* (2011) 'Cystic precursors to invasive pancreatic cancer', *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 8(3), pp. 141–150.
- Meng, Q. *et al.* (2017) 'Diagnostic and prognostic value of carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis', *OncoTargets and Therapy*, 10, pp. 4591–4598.
- Moore, M. J. *et al.* (2007) 'Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group', *Journal of Clinical Oncology*, 25(15), pp. 1960–1966.
- Nattenmueller, J. *et al.* (2016) 'CT-based compartmental quantification of adipose tissue versus body metrics in colorectal cancer patients', *European Radiology*, 26(11), pp. 4131–4140.
- Neoptolemos, J. P. *et al.* (2017) 'Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial', *The Lancet*, 389(10073), pp. 1011–1024.

Oettle, H. *et al.* (2007) 'Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer', *JAMA*, 297(3), pp. 267–277.

Owens, D. K. *et al.* (2019) 'Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement', *JAMA*, 322(5), pp. 438–444.

Pannala, R. *et al.* (2008) 'Prevalence and Clinical Profile of Pancreatic Cancer-associated Diabetes mellitus', *Gastroenterology*, 134(4), pp. 981–987.

Prado, C. M. *et al.* (2008) '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*, 9(7), pp. 629–635.

Preinfalk, A. (2018) *Prognostische Faktoren bei Patienten mit Gallengangskarzinomen – eine retrospektive Analyse aus einem universitären Zentrum*. Med. Diss., Ludwig-Maximilians-Universität, München.

Rabow, M. W. *et al.* (2017) 'Symptom management and palliative care in pancreatic cancer', *The Cancer Journal*, 23(6), pp. 362–373.

Raimondi, S. *et al.* (2009) 'Epidemiology of pancreatic cancer: An overview', *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 6(12), pp. 699–708.

Rollins, K. E. *et al.* (2016) 'The impact of sarcopenia and myosteatosis on outcomes of unresectable pancreatic cancer or distal cholangiocarcinoma', *Clinical Nutrition*, 35(5), pp. 1103–1109.

'S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom' (2013) *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), Langversion 1.0, Registernummer: 032-0100L*. Available at: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.

Schünke, M. *et al.* (2018) *PROMETHEUS Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem; LernAtlas der Anatomie*. 5th edn. Stuttgart: Thieme Verlagsgruppe.

Sierzega, M. *et al.* (2017) 'Preoperative Neutrophil-Lymphocyte and Lymphocyte-Monocyte Ratios Reflect Immune Cell Population Rearrangement in Resectable Pancreatic Cancer', *Annals of Surgical Oncology*, 24(3), pp. 808–815.

Simon, R. & Altman, D. G. (1994) 'Statistical aspects of prognostic factor studies in oncology', *British Journal of Cancer*, 69(6), pp. 979–985.

Strobel, O. *et al.* (2017) 'Pancreatic cancer surgery: The New R-status Counts', *Annals of Surgery*, 265(3), pp. 565–573.

Tan, B. H. L. *et al.* (2009) 'Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer', *Clinical Cancer Research*, 15(22), pp. 6973–6979.

Tannapfel, A. (2010) 'Pankreaskarzinom', *Der Pathologe*, 31(2), pp. 225–228.

Tsukioka, T. *et al.* (2018) 'Loss of muscle mass is a novel predictor of postoperative early recurrence in N2-positive non-small-cell lung cancer', *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 24(3), pp. 121–126.

Valsangkar, N. P. *et al.* (2013) 'N0/N1, PNL, or LNR? The Effect of Lymph Node Number on Accurate Survival Prediction in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma', *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 17(2), pp. 257–266.

Wasif, N. *et al.* (2010) 'Impact of tumor grade on prognosis in pancreatic cancer: Should we include grade in AJCC staging?', *Annals of Surgical Oncology*, 17(9), pp. 2312–2320.

World Health Organization (2000) 'Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation.', *World Health Organization technical report series*. Geneva, 894, pp. i–xii, 1–253.

Wu, L. *et al.* (2015) 'Relationship between serum CA19-9 and CEA levels and prognosis of pancreatic cancer', *Annals of Translational Medicine*, 3(21), p. 328.

Xiao, J. *et al.* (2018) 'Visceral adiposity and cancer survival: a review of imaging studies', *European Journal of Cancer Care*, 27(2), p. e12611.

Ying, H. *et al.* (2016) 'Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma', *Genes & Development*, 30(4), pp. 355–385.

Zhou, G. *et al.* (2017) 'Combination of preoperative CEA and CA19-9 improves prediction outcomes in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma: Results from a large follow-up cohort', *OncoTargets and Therapy*, 10, pp. 1199–1206.

Ziegler, A. *et al.* (2007) 'Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression', *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132, pp. e42–e44.

Zwiener, I. *et al.* (2011) 'Überlebenszeitanalyse: Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen', *Deutsches Arzteblatt*, 108(10), pp. 163–169.

## 7 Anhang

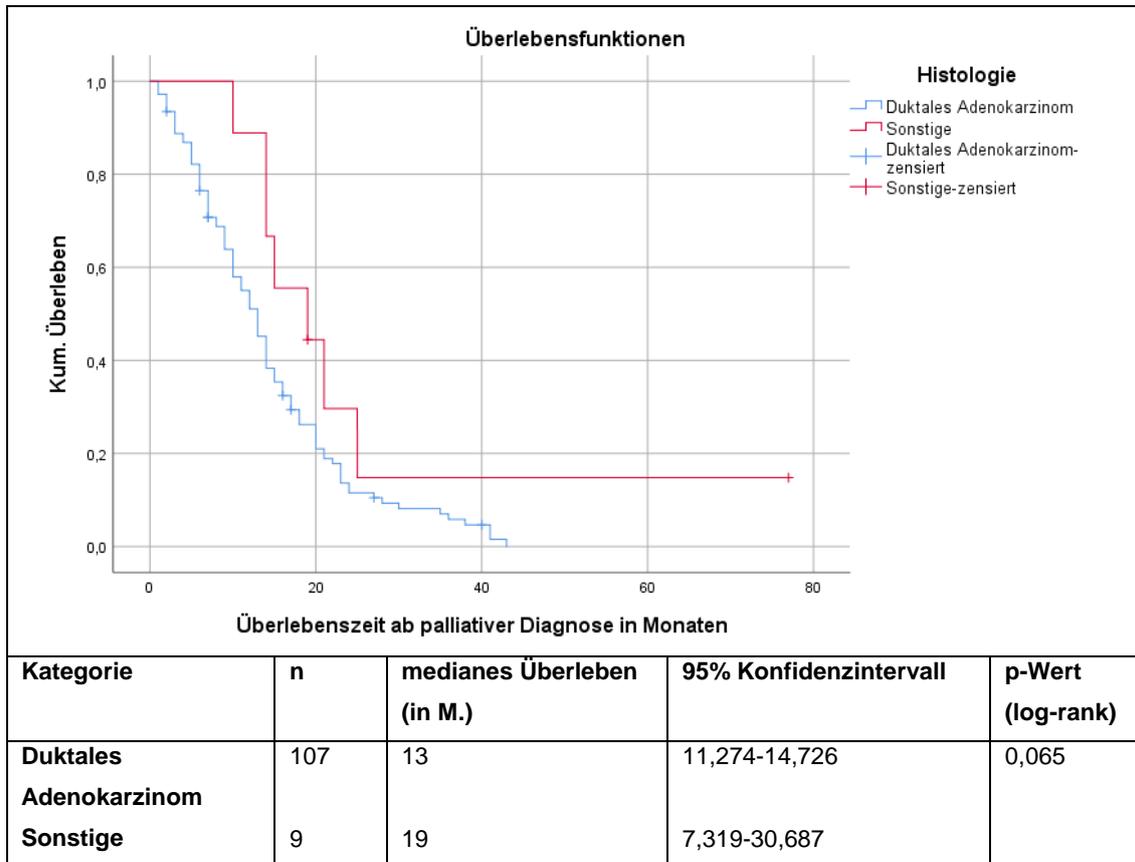


Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit von der Histologie

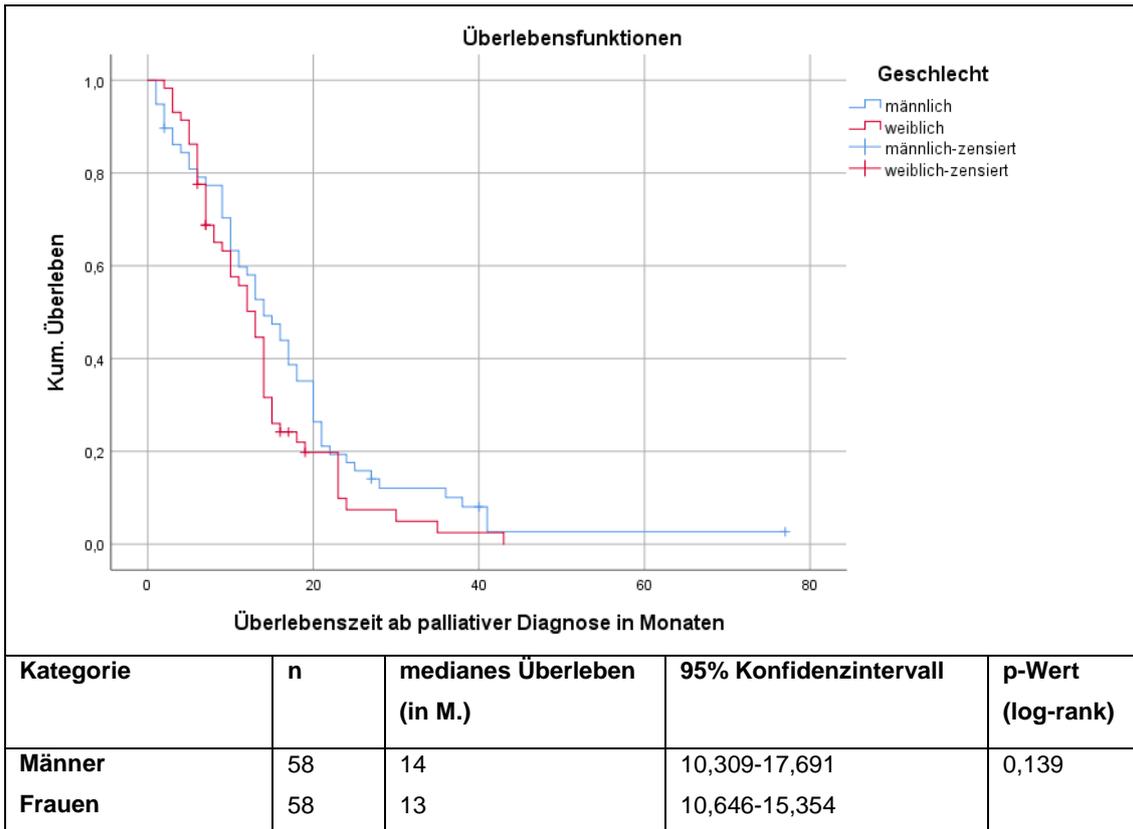


Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

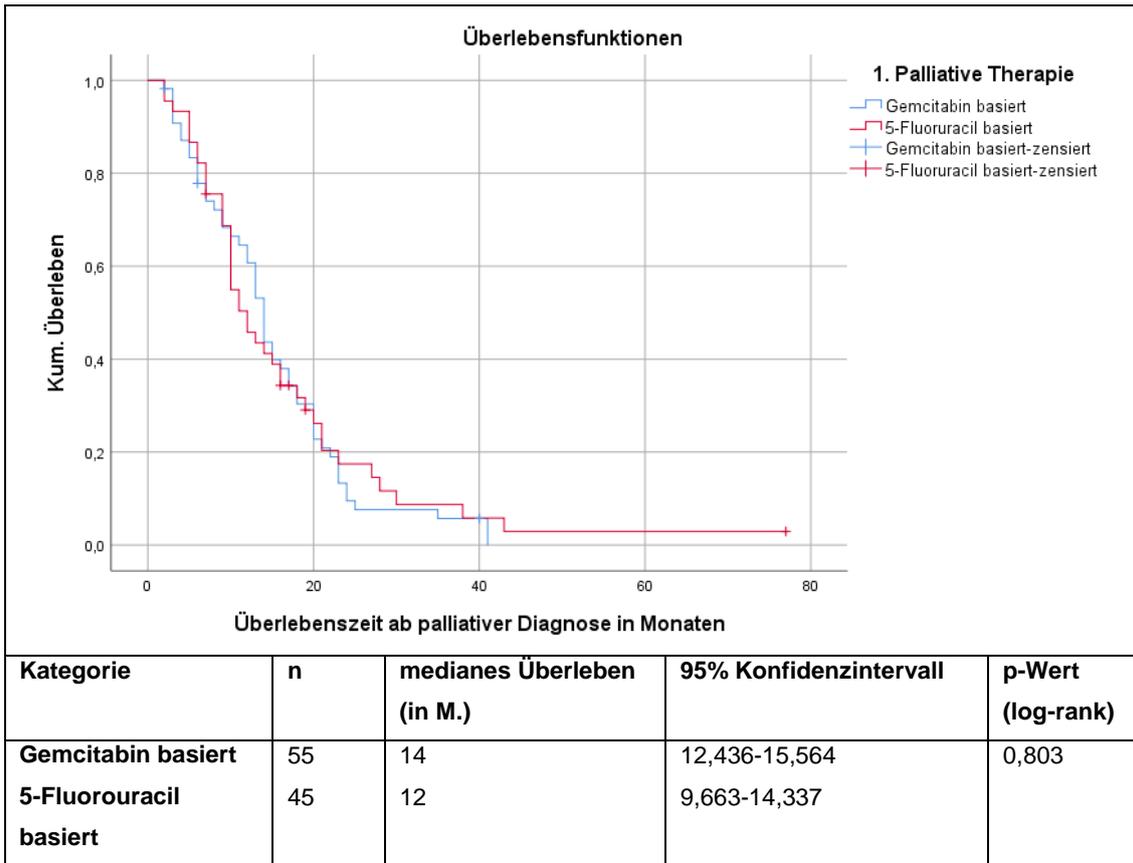


Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit von der ersten palliativen Chemotherapie

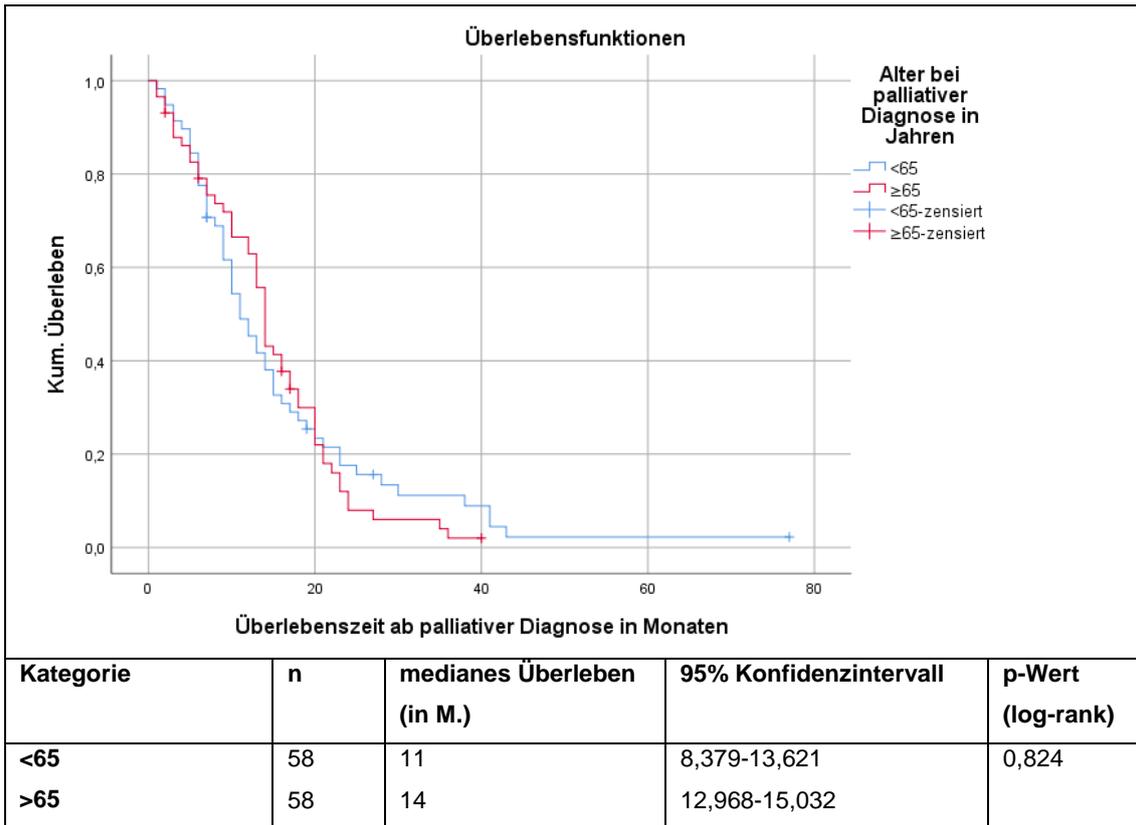


Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom Alter

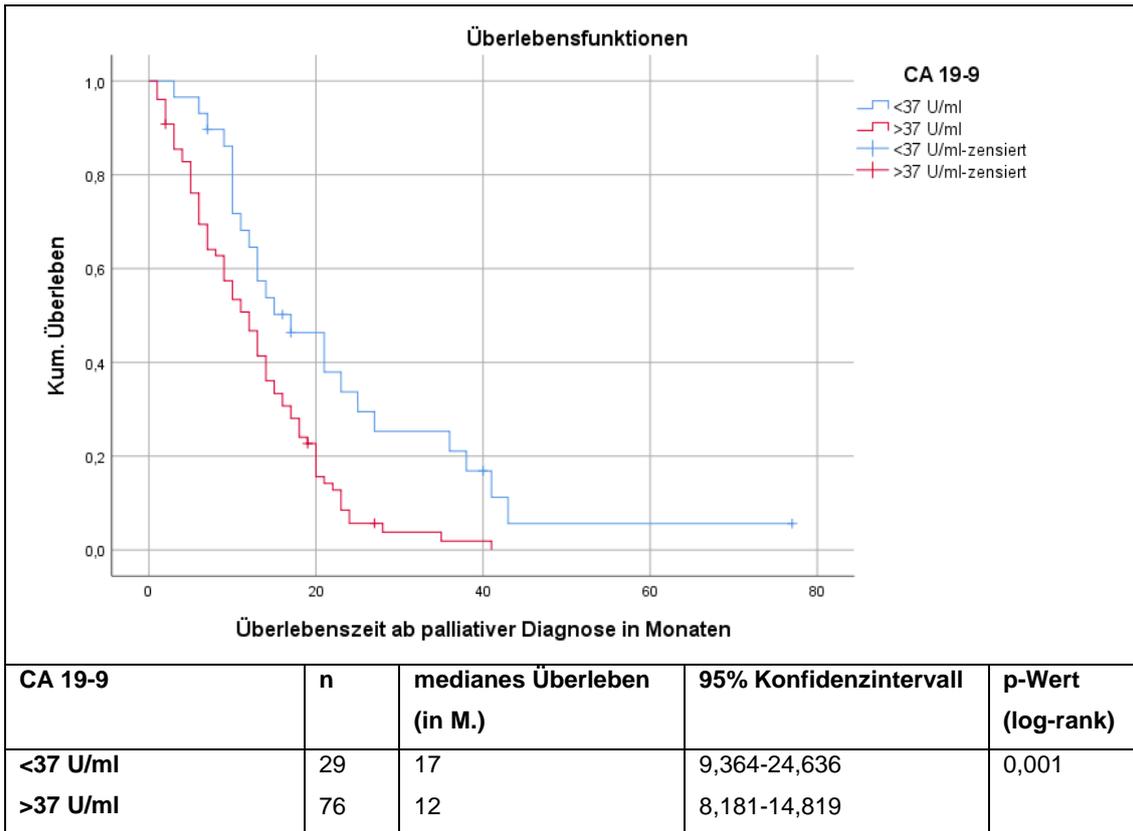


Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom CA 19-9

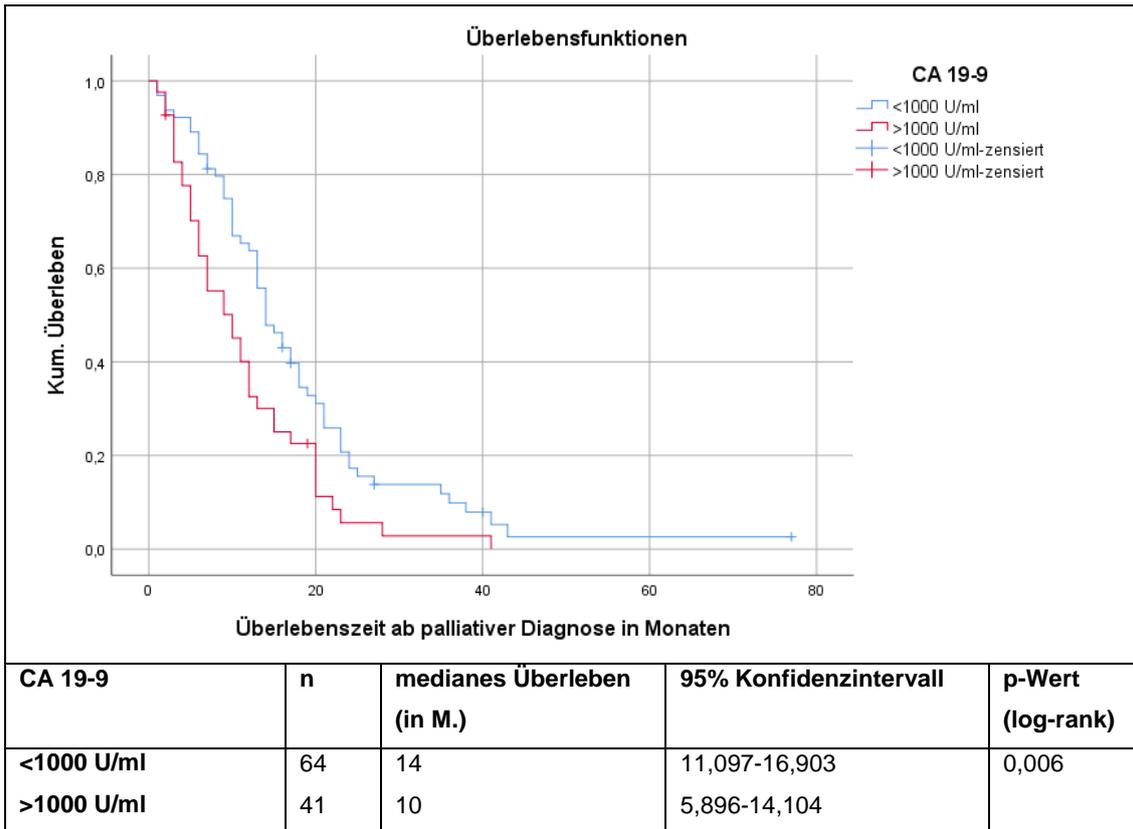


Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom CA 19-9 (Cut-off: 1000 U/ml)

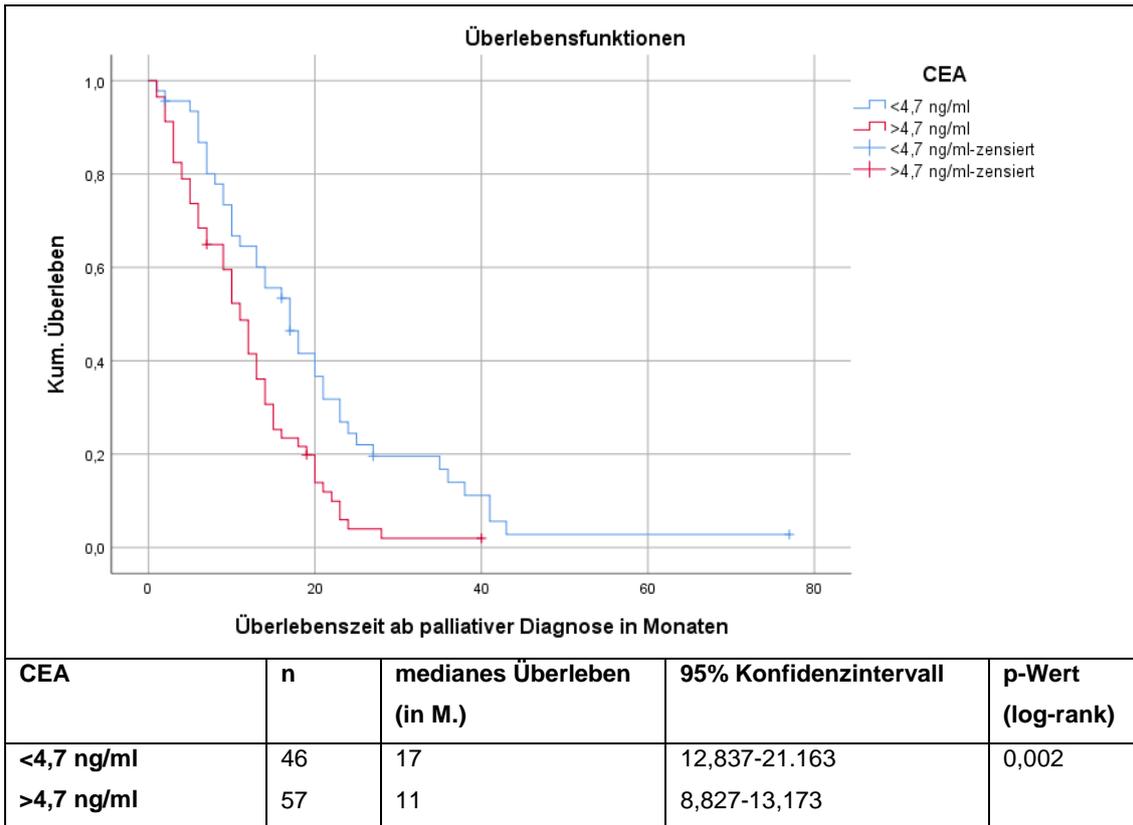


Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom CEA

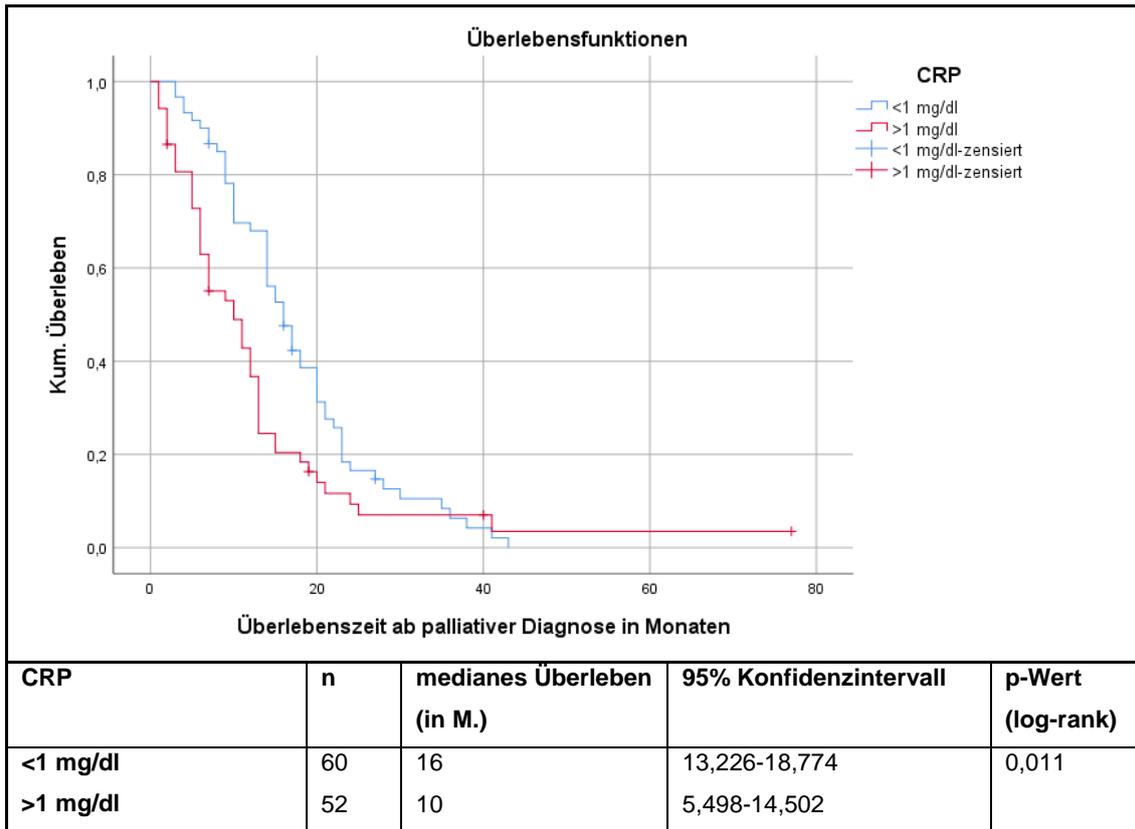


Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom CRP (Cut-off: 1 mg/dl)

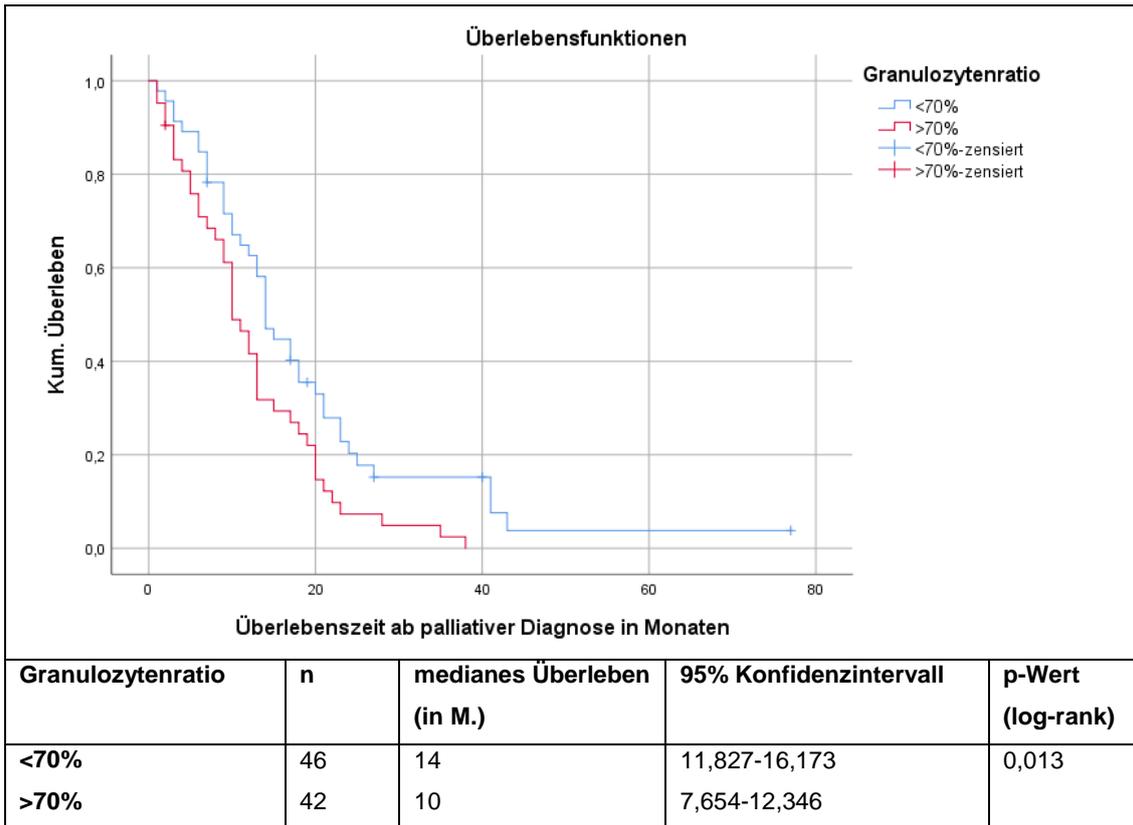


Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit von der Granulozytenratio

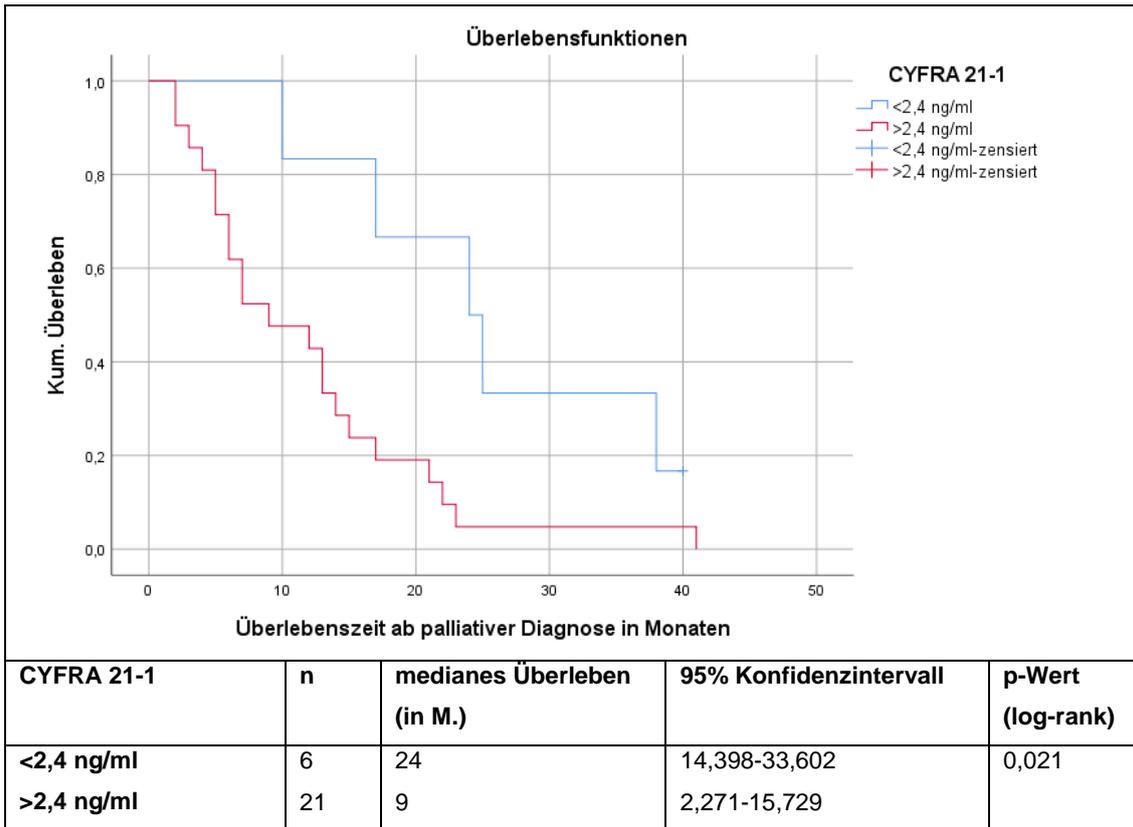


Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom CYFRA 21-1

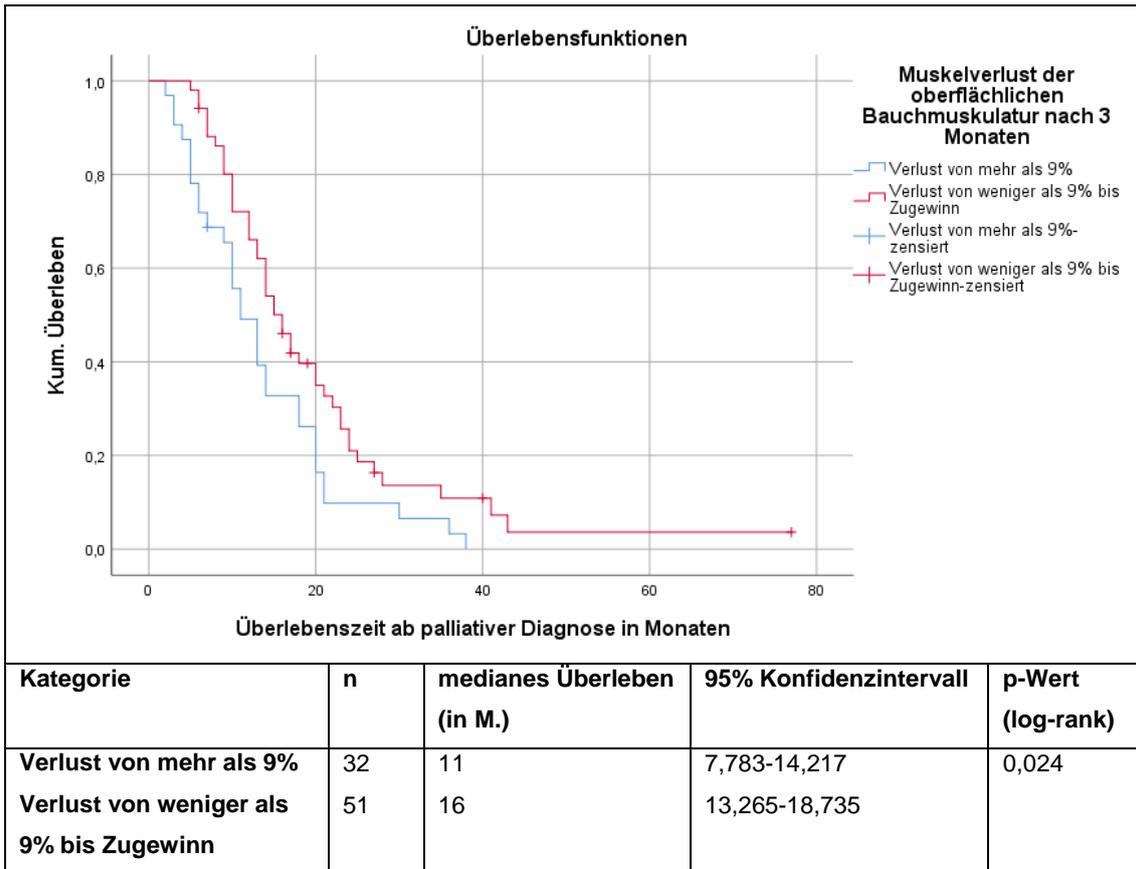


Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom Muskelverlust der oberflächlichen Bauchmuskulatur nach drei Monaten

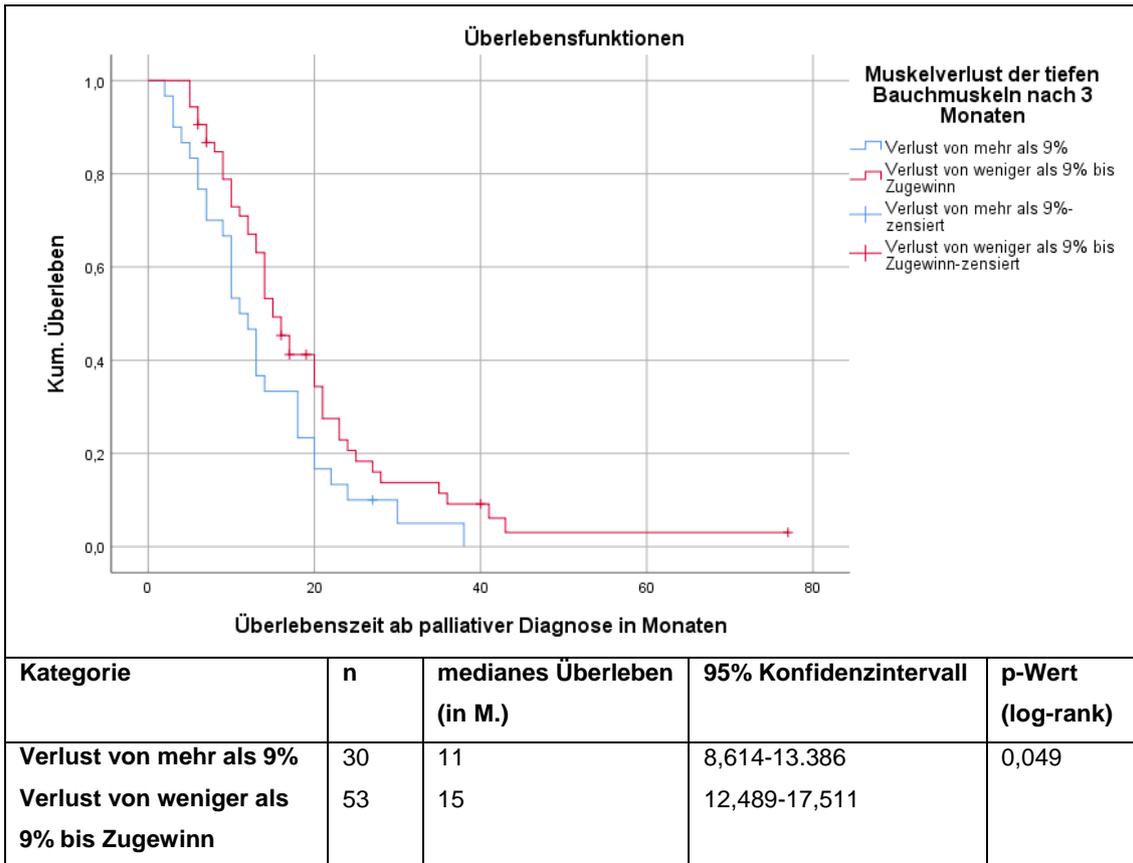


Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom Muskelverlust der tiefen Bauchmuskeln nach drei Monaten

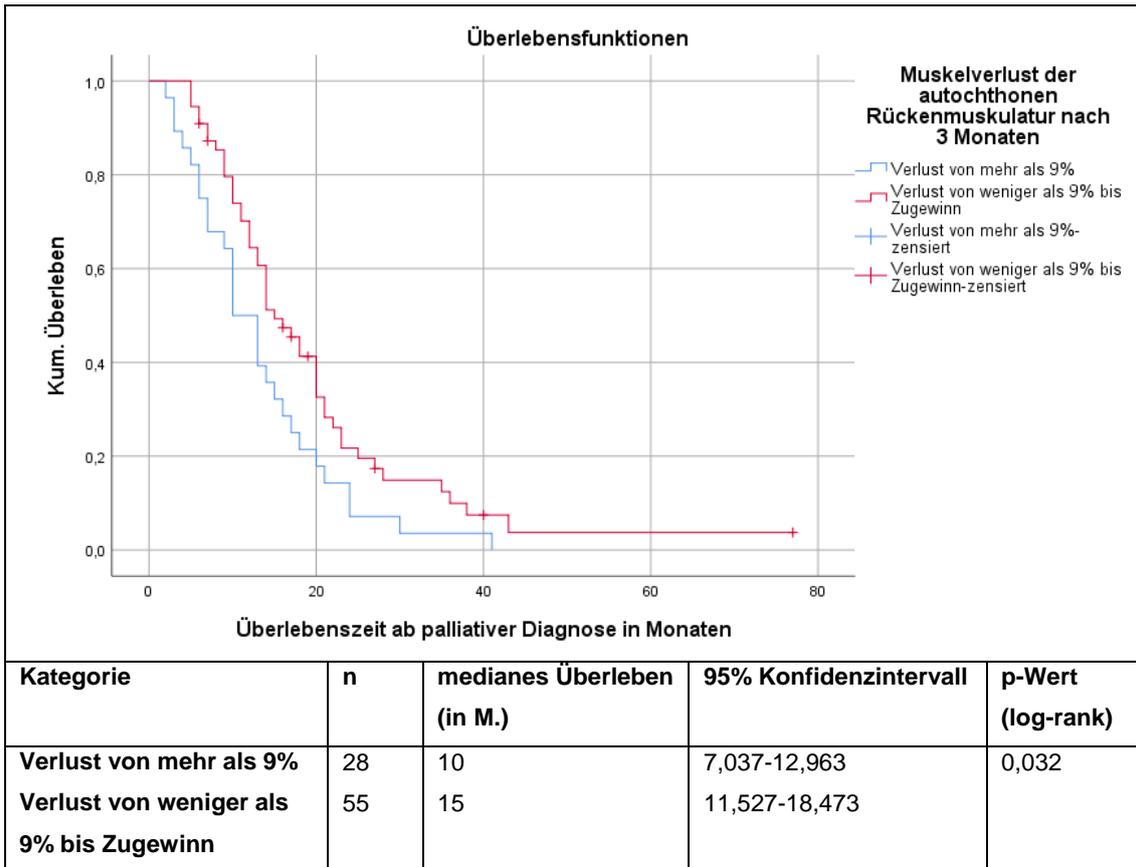


Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom Muskelverlust der autochthonen Rückenmuskulatur nach drei Monaten

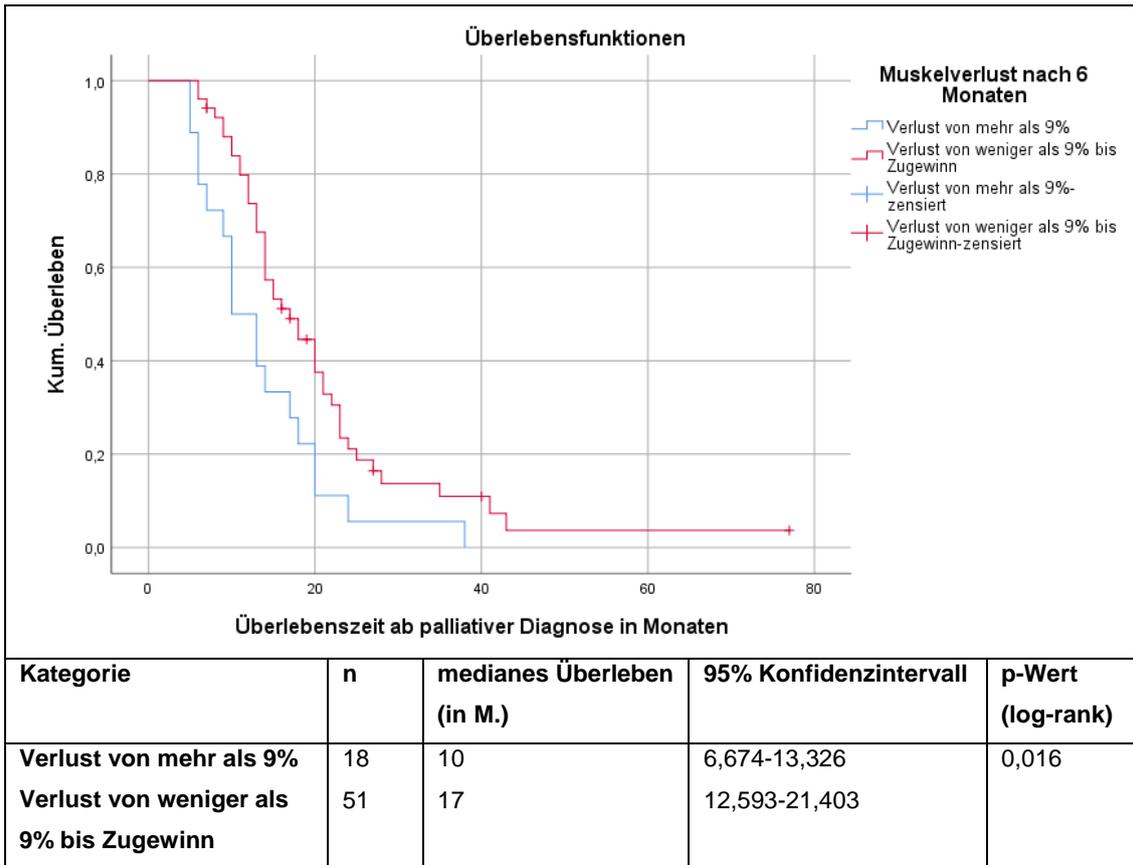


Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom Muskelverlust nach sechs Monaten

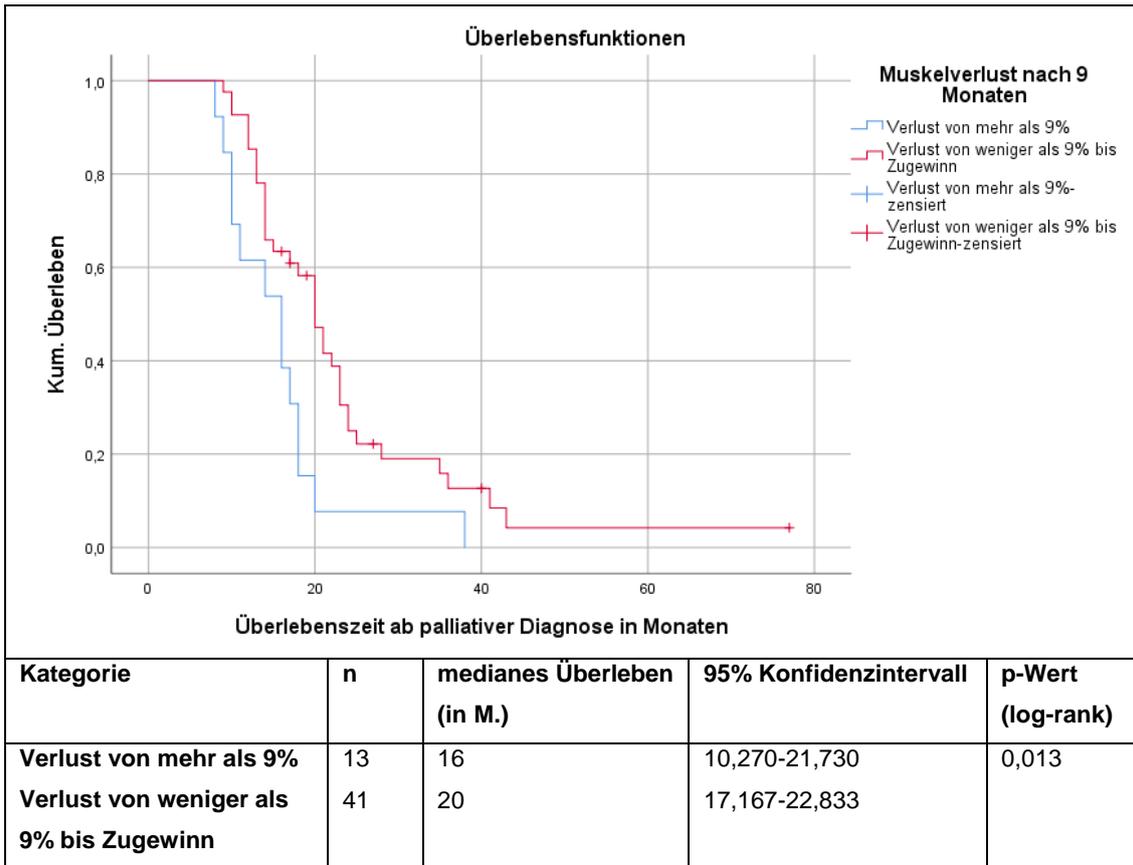


Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom Muskelverlust nach neun Monaten

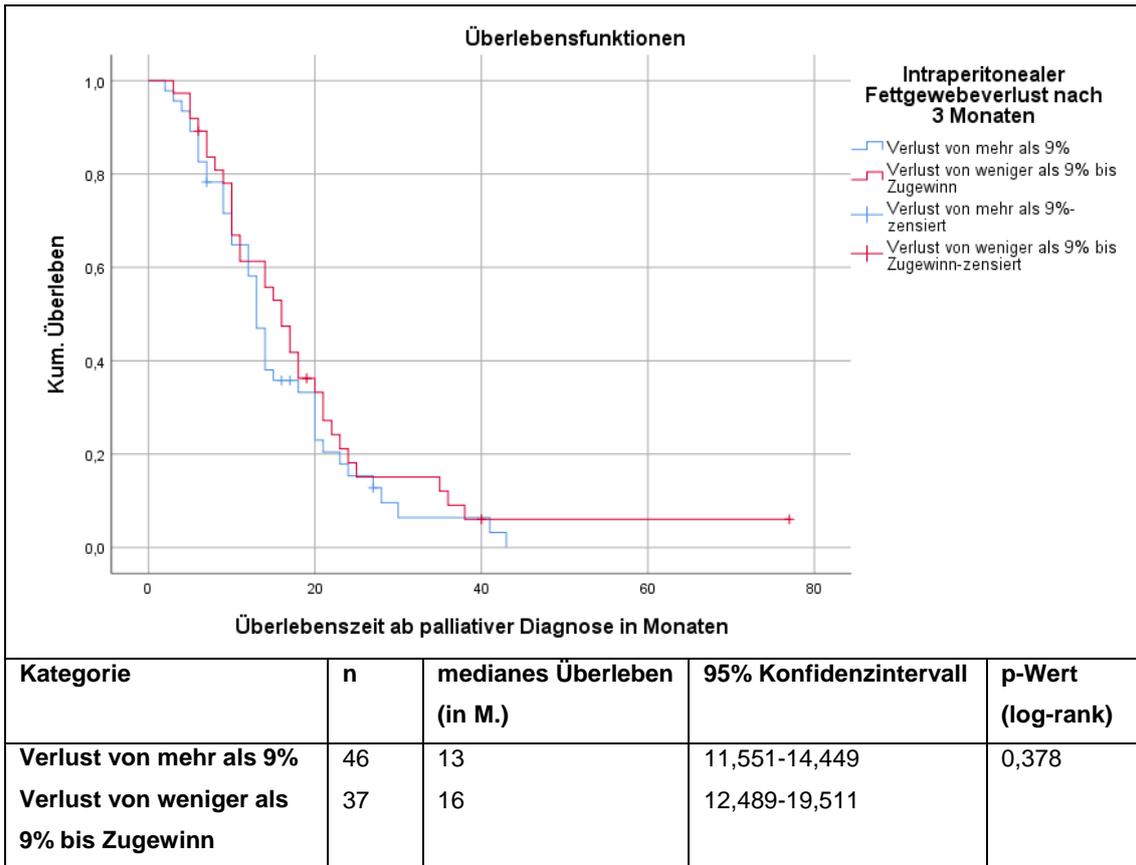


Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom intraperitonealen Fettgewebeverlust nach drei Monaten

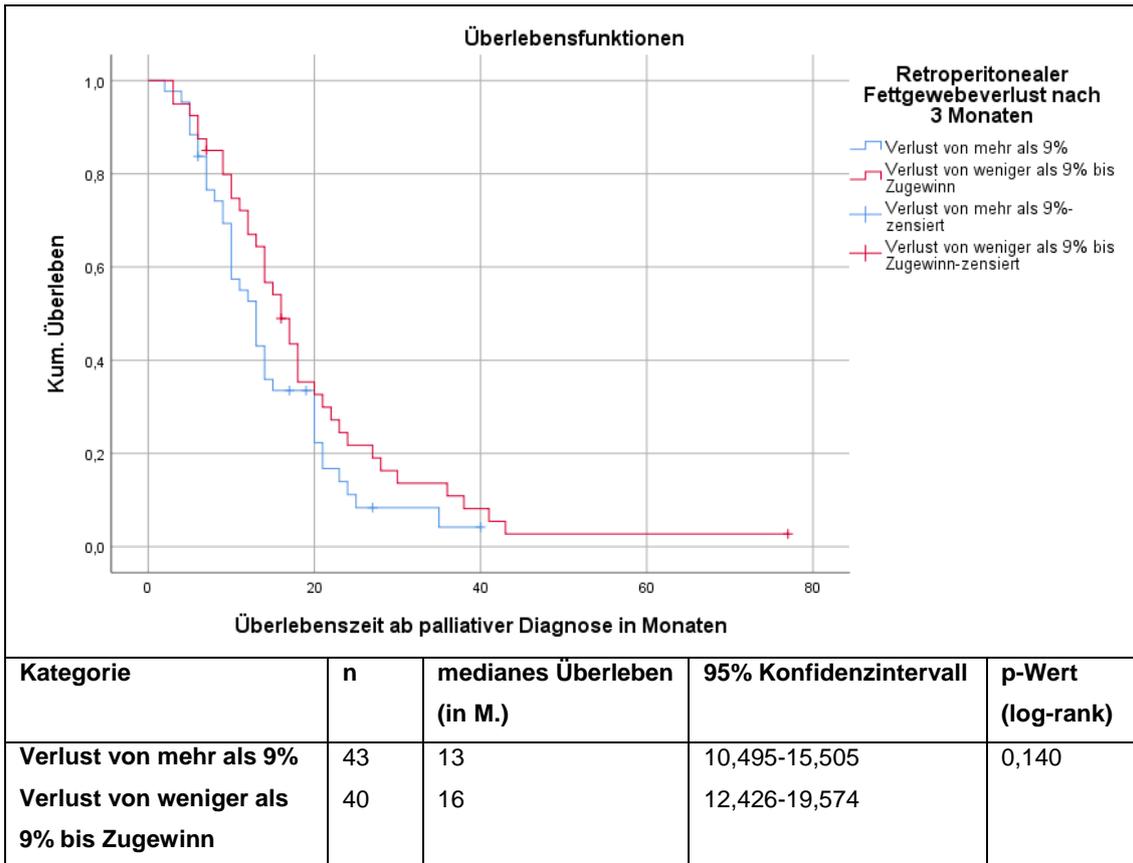


Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit vom retroperitonealen Fettgewebeverlust nach drei Monaten

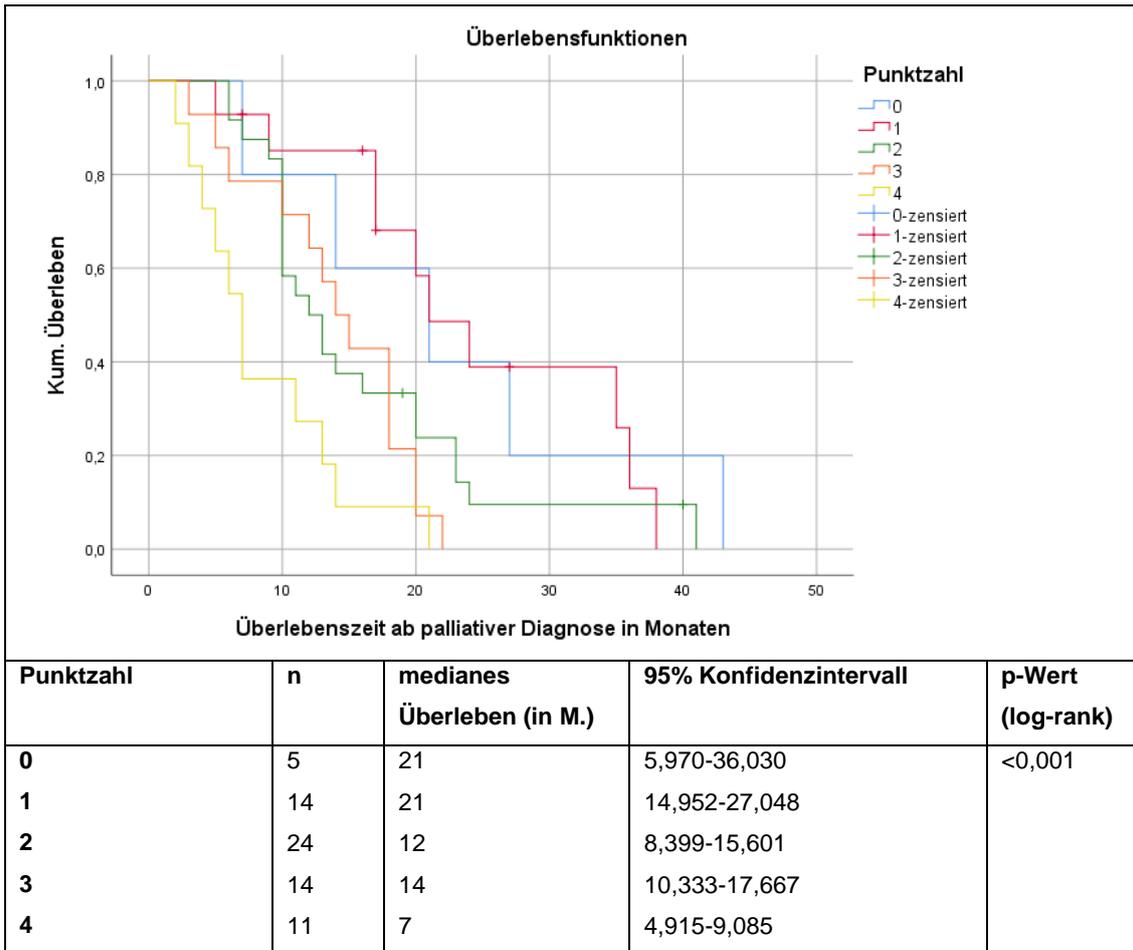


Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurven für das Überleben in Abhängigkeit von CA 19-9, CEA, Grading und Muskelverlust (4 Gruppen)

## 8 Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Benedikt Westphalen (Medizinische Klinik III, Klinikum der Universität München - Campus Großhadern) für seine engagierte, umfassende und motivierende Betreuung während des Erstellens dieser Dissertation.

Bei Herrn Professor Dr. med. Stefan Böck (Oberarzt Medizinische Klinik III, Klinikum der Universität München - Campus Großhadern) möchte ich mich für die Möglichkeit dieser Arbeit und deren Vertretung vor der Fakultät herzlich bedanken.

Danken möchte ich auch Frau Dr. med. Alena Gesenhues (Klinik und Poliklinik für Radiologie, Klinikum der Universität München) für ihre kompetente und freundliche Beratung in allen radiologischen Fragen.

Dank gebührt auch Dr. Stefan Kruger (Medizinische Klinik III, Klinikum der Universität München - Campus Großhadern) für die Bereitstellung der Daten aus der Registerstudie „Der informative Patient“, sowie die Beantwortung diesbezüglicher Fragen.

Zuletzt danke ich an dieser Stelle meiner Partnerin Clara und meiner Familie für das stets offene Ohr und die motivierende Unterstützung während der gesamten Zeit.