

**Diplomarbeit**

**Der prognostische Stellenwert des ALI (Advanced Lung Cancer Inflammation Index) beim Pankreaskarzinom**

eingereicht von

**Carina Brenner, BSc**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin**

**Abteilung für klinische Onkologie**

unter der Anleitung von

**Univ.Ass. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Michael Stotz**

**Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Mag.rer.nat. Dr.med.univ. Martin Pichler**

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 06.06.2019*

*Carina Brenner eh*

## Danksagungen

Ich **danke** meinen Betreuern Herrn DDr. Stotz Michael und Herrn Prof. Pichler Martin dafür, dass sie mich ein Thema bearbeiten ließen, mit dem ich verwurzelt bin und dem ich mich mit großer Leidenschaft widmen konnte. Dadurch konnte ich – mit Laborwerten jonglierend – tatsächlich und sprichwörtlich meinen Beruf zur Berufung machen.



**Vielen Dank** an meinen Eltern für meine ersten medizinischen Diagnosen und den Glauben an mich und meine Fähigkeiten.



**Danke** Markus, für Englisch, Deutsch und als Mitstreiter und zugleich Leidtragender bei all meinen Plänen.



Simone, für alle Gespräche über Sorgen und große und kleine Wehwehchen will ich dir **Danke sagen**.



Ich möchte mich auch bei Anna, Andi und Viki **bedanken**, die mich um Jahre jünger gemacht haben, aber sicher auch für meine ersten grauen Haare verantwortlich sind.



**Vergelt's Gott**, an die Damen und den Herren aus dem Labor St. Veit für jeden Dienstausch in 6 Jahren und das ein oder andere Extrawürstchen.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Das Pankreaskarzinom ist durch eine späte Diagnose und eine schlechte Prognose gekennzeichnet. Eine zuverlässige Abschätzung der Prognose wäre für die Einschätzung des Therapieerfolges von großem Vorteil. In den letzten Jahren wurde der *Advanced Lung Cancer Inflammation Index* (ALI) im Rahmen der Prognose beim Lungenkarzinom erforscht. Die vorliegende Arbeit soll nun die prognostische Wertigkeit des ALI beim Pankreaskarzinom beleuchten.

**Methoden:** In der retrospektiven und monozentrischen Kohortenstudie wurden 429 PatientInnen mit Pankreaskarzinomen in allen klinischen Stadien inkludiert. Die Daten der PatientInnen wurden vor der ersten Therapie erhoben und der ALI wie folgt berechnet:  $BMI * Alb / NLR$ . Als Endpunkt der Studie wurde das krebsspezifische Überleben (CSS) gewählt. Die statistische Auswertung beleuchtete Häufigkeiten, Verteilungen, Spearman-Korrelation, Kaplan-Meier-Kurve, sowie uni- und multivariaten Cox-Regressionen.

**Ergebnisse:** Die Gesamtkohorte wurde durch den Median des ALI in zwei Gruppen der gleichen Größe unterteilt: PatientInnen mit einem  $ALI > 28,71$ , sowie PatientInnen mit einem  $ALI \leq 28,71$ . Letztere Gruppe wiesen, im Vergleich zur Referenzpopulation mit einem  $ALI > 28,71$  ein signifikant schlechteres CSS (HR: 0,751, 95%-CI: 0,586-0,873,  $p = 0,001$ ) auf. Mittels der multivariaten Cox-Regression konnte keine Unabhängigkeit nachgewiesen werden ( $p = 0,183$ ).

**Conclusio:** Ein niedriger ALI spricht für eine hohe systemische Entzündung und ist somit auch mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet. Allerdings konnte der ALI nicht als unabhängiger Prognosemarker identifiziert werden und liefert damit keinen Wissensgewinn verglichen mit den bereits etablierten Prognosewerten wie etwa Tumorstadium, Tumorgrad, Chemotherapie und der Höhe des CA 19-9-Werts.

## Abstract

**Background:** Pancreatic Cancer is characterized by a late diagnosis and a poor prognosis. A reliable prognosis-estimation would be an important advantage for a successful therapy. Recently, the Advanced Lung Cancer Inflammation Index (ALI) and its applicability for the prognosis of Lung Cancer was addressed in medical research. The subject of this diploma thesis is the evaluation of the ALI with respect to the prognosis of Pancreatic Cancer.

**Methods:** The retrospective and monocentric cohort-analysis comprised a total of 429 patients who suffered from Pancreatic Cancer of all clinical stages. Data of the patients was collected before their first therapy and the ALI was calculated as follows:  $BMI * Alb / NLR$ . The cancer-specific survival (CSS) terminated the study. The statistical analysis stresses parameters such as the absolute occurrences, distribution, Spearman-Correlation, Kaplan-Meier-Curve, as well as the univariate and multivariate Cox-Analysis.

**Results:** The total study cohort was sub-divided by the median of the ALI into two sub-sets of equal size: Patients with an  $ALI > 28,71$  and patients with an  $ALI \leq 28,71$ . The latter group featured a significantly poorer CSS (HR: 0,751, 95%-CI: 0,586-0,873,  $p = 0,001$ ), compared to the comparison-population with a high ALI. The multivariate Cox-Analysis did not show any independence ( $p = 0,183$ ).

**Conclusion:** A low ALI indicates a high systematic inflammation and as such, is interwoven with a poor prognosis of pancreatic cancer. However, the ALI was not identified as an independent prognosis-marker, which is consequently not yielding any additional value compared to established prognosis-aspects, such as carcinoma-stage, carcinoma-grade, chemotherapy or the CA 19-9-Value.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	II
Zusammenfassung .....	III
Abstract .....	IV
Inhaltsverzeichnis .....	V
Glossar und Abkürzungen .....	VII
Abbildungsverzeichnis .....	IX
Tabellenverzeichnis .....	X
1 Einleitung .....	1
2 Theoretischer Hintergrund .....	2
2.1 Pankreaskarzinom .....	2
2.1.1 Epidemiologie .....	2
2.1.2 Ätiologie .....	4
2.1.2.1 Genetische Risikofaktoren .....	4
2.1.2.2 Beeinflussbare Risikofaktoren .....	4
2.1.3 Pathogenese .....	5
2.1.4 Morphologie .....	7
2.1.4.1 Tumorstaging .....	7
2.1.4.2 Tumorgrading .....	9
2.1.5 Klinik .....	10
2.1.6 Diagnostik .....	10
2.1.6.1 Bildgebende Diagnostik .....	11
2.1.6.2 Gewebegewinnung .....	11
2.1.6.3 Laboruntersuchung .....	12
2.1.7 Therapie .....	12
2.1.7.1 Chirurgische Verfahren .....	14
2.1.7.2 Chemotherapie .....	15
2.1.7.2.1 Adjuvante Chemotherapie .....	15
2.1.7.2.2 Palliative Chemotherapie .....	15
2.1.7.3 Palliative Therapie .....	16
2.1.8 Nachsorge .....	17
2.2 Entzündung in Tumorerkrankungen .....	17
2.2.1 Laboruntersuchungen .....	18
2.2.2 Berechnungen .....	19
2.2.3 Advanced Lung Cancer Inflammation Index .....	20

3	Material und Methoden.....	22
3.1	Studiendesign .....	22
3.2	Statistische Auswertung.....	23
3.2.1	Häufigkeiten.....	24
3.2.2	Korrelationsanalysen .....	24
3.2.3	Regressionsanalysen .....	25
3.2.4	Kaplan-Meier-Methode .....	25
3.3	Literaturrecherche .....	26
4	Ergebnisse .....	28
4.1	Häufigkeiten der Studienpopulation .....	28
4.2	Verteilungen der Studienpopulation .....	30
4.2.1	Body-Mass-Index.....	31
4.2.2	Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio .....	31
4.2.3	Albumin.....	32
4.2.4	ALI .....	33
4.3	Spearman-Korrelation .....	33
4.4	Cox-Regression .....	34
4.4.1	Univariate Cox-Analyse .....	35
4.4.2	Multivariate Cox-Analyse .....	36
4.5	Ergebnisse der Literaturrecherche.....	37
5	Diskussion.....	39
6	Fazit und Ausblick .....	45
7	Literaturverzeichnis .....	46

## Glossar und Abkürzungen

5-FU	5-Fluorouracil
Alb	Serumalbumin in g/dl
ALC	Absolute Lymphocyte Count
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALI	Advanced Lung Cancer Inflammation Index
ANC	Absolute Neutrophile Count
APR	Akute-Phase-Reaktion
BD	Branch Duct Type
BSC	Best Supportive Care
BRCA 1/2	Breast Cancer 1/2
BMI	Body Mass Index
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CDKN2A	Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CI	Konfidenzintervall
CIS	Carcinoma in situ
CONKO	Charité Onkologie
CRP	C-reaktives Protein
CSS	Cancer-Specific Survival
CT	Computertomographie
dl	Deziliter
DLBCL	Diffuse Large B Cell Lymphoma
DNA	Desoxyribonucleic Acid
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ESCC	Esophageal Squamous Cell Carcinoma
FOLFIRINOX	Folinsäure / 5-FU /Irinotecan / Oxaliplatin
g	Gramm
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPS	Glasgow Prognostic Score
HPF	High Power Field
HR	Hazard-Ratio

ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IPMN	Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm
k. A.	Keine Angabe
K-ras	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene
l	Länge in Meter
m	Masse in Kilogramm
MAD	Mothers Against Decapentaplegic
MCN	Mucinous Cystic Neoplasma
MD	Main Duct Type
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
nab	Nanoparticle albumin-bound
NLR	Neutrophilen / Lymphozyten-Ratio
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
OFF	Oxaliplatin / 5-FU / Folinsäure
OS	Overall Survival
PC	Pancreatic Cancer
PFS	Progression Free Survival
PNI	Prognostic Nutrition Index
RNI	Reactive Nitrogen Intermediates
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROS	Reactive Oxygen Species
SCLC	Small-Cell Lung Cancer
SMA	“Small” Worm Phenotype
SPSS®	Statistical Package for the Social Sciences
TNM	Tumor / Nodes / Metastasis
TP53	Tumor Protein 53
U	Units
UICC	Union International Contre le Cancer
WHO	World Health Organisation

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechtsspezifische Tumorlokalisationen der ÖsterreicherInnen (14).....	3
Abbildung 2: Progredienz des Pankreaskarzinoms (31).....	6
Abbildung 3: Schematischer Algorithmus für die Behandlung des Pankreaskarzinoms (47).....	13
Abbildung 4: Berechnung des ALI (4).....	20
Abbildung 5: Exkludierte PatientInnen.....	22
Abbildung 6: Publikationen über die prognostische Wertigkeit des ALI.....	26
Abbildung 7: Geschlechterverteilung des Pankreaskarzinoms (9).....	28
Abbildung 8: Prozentuelle Verteilung der Tumorstadien.....	29
Abbildung 9: Verteilung des BMI.....	31
Abbildung 10: Verteilung der Leukozyten und des NLR.....	32
Abbildung 11: Verteilung des Albumins.....	32
Abbildung 12: Verteilung des ALI.....	33
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve des ALI.....	36
Abbildung 14: Prognostizierte Pankreaskarzinomtodesfälle in den USA (107).....	39

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der Kategorie T (35).....	8
Tabelle 2: TNM-Klassifikation der Kategorie N (35) .....	8
Tabelle 3: TNM-Klassifikation der Kategorie M (35).....	8
Tabelle 4: Stadieneinteilung nach AJCC (37).....	9
Tabelle 5: Tumorgrading des Pankreaskarzinoms (18) (37).....	9
Tabelle 6: Stadieneinteilung (46) (9) .....	13
Tabelle 7: relevante Publikationen .....	27
Tabelle 8: Therapien der StudienteilnehmerInnen.....	29
Tabelle 9: Karnofskyindex der StudienteilnehmerInnen (101).....	30
Tabelle 10: Spearman-Korrelation des ALI mit CA 19-9, Alter und CRP .....	34
Tabelle 11: Univariate Cox-Analyse des ALI .....	35
Tabelle 12: Univariate Cox-Analyse mit dem Medianwert des ALI .....	35
Tabelle 13: Multivariate Cox-Analyse .....	37
Tabelle 14: Studienvergleich .....	38

# 1 Einleitung

Da gezielte Vorsorgeuntersuchungen fehlen, wird das Pankreaskarzinom oft erst spät erkannt und dementsprechend auch häufig zu spät behandelt. Lediglich 20% der Erstdiagnosen befinden sich noch in einem heilbaren Stadium (1). In der 5-Jahres-Überlebensrate bei Tumorerkrankungen liegt das Pankreaskarzinom in Österreich auf dem letzten Platz der Krebserkrankungen (2) und ist mit einer Mortalität/Inzidenz-Rate von 98% eine der tödlichsten Krebsarten weltweit (3).

Ein verlässlicher Prognosemarker, mit welchem sich das Überleben der PankreaskarzinompatientInnen abschätzen ließe, wäre für weitere Behandlungsstrategien und zur Einschätzung des Therapieerfolgs von Vorteil.

Der *Advanced Lung Cancer Inflammation Index* (ALI) wurde schon erfolgreich bei PatientInnen mit Lungenkarzinomen eingesetzt und zeigte sich als ein unabhängiger prognostischer Marker für das Langzeitüberleben dieser KrebspatientInnen (4) (5).

In der vorliegenden Diplomarbeit soll nun gezeigt werden, dass sich mit dem ALI auch die Prognose der PankreaskarzinompatientInnen schon vor einer Therapie zuverlässig einschätzen lässt.

Die Arbeit beginnt mit einer Einführung in den theoretischen Hintergrund des Pankreaskarzinoms sowie einer Erläuterung des ALI. Als nächster Punkt folgt die Darstellung des Studiendesigns, welche an der Abteilung für Onkologie der Medizinischen Universität Graz durchgeführt wurde. Im Anschluss daran werden die Ergebnisse beschrieben und anschließend diskutiert. Die Arbeit schließt mit einem Ausblick über weitere zukünftige Prognoseparameter.

## **2 Theoretischer Hintergrund**

Im folgenden Abschnitt werden zuerst die Grundlagen des Pankreaskarzinoms erläutert und anschließend auf den Entzündungsindex ALI eingegangen.

### **2.1 Pankreaskarzinom**

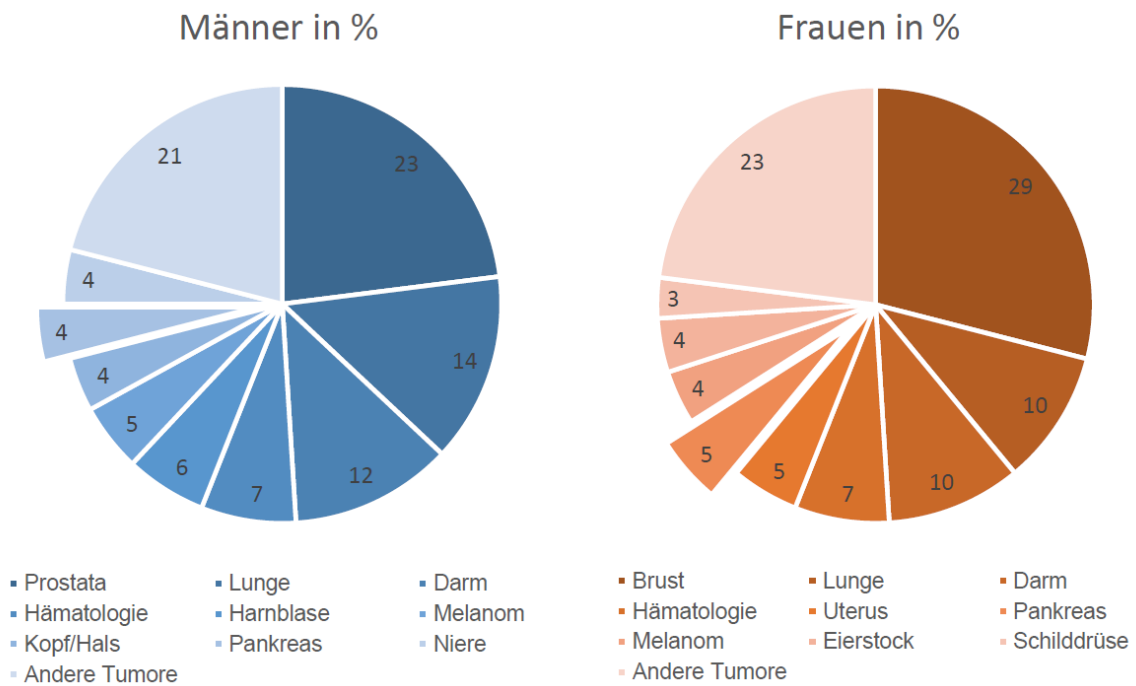
Das Pankreaskarzinom ist ein maligner Tumor der Bauchspeicheldrüse. Dabei handelt es sich in 85% aller Tumorfälle um ein Adenokarzinom. Die zweithäufigsten Tumorentität, welche allerdings nur mehr in etwa 5% der Fälle vorkommt, ist jene des neuroendokrinen Tumors (3) (6). Aufgrund der dominierenden Häufigkeit des Adenokarzinoms beschreibt diese Arbeit in den theoretischen Grundlagen ausschließlich diese Form des Pankreaskarzinoms.

PatientInnen, welche an einem Adenokarzinom leiden, haben eine sehr schlechte Prognose, da sie meistens über längere Zeit asymptomatisch sind und es keine Vorsorgeprogramme gibt. Dadurch wird der Tumor erst in einem späten Stadium diagnostiziert, wodurch er häufig nicht mehr kurativ behandelt werden kann (7) (8). Autopsiestudien haben gezeigt, dass 90% aller Pankreaskarzinome bereits Fernmetastasen aufweisen (7). In den Jahren 2013 - 2015 wurden in Österreich nur 4,6% der Pankreaskarzinome in einem lokalisierten Stadium diagnostiziert (9).

#### **2.1.1 Epidemiologie**

Im Jahr 2018 lag die weltweite Inzidenz des Pankreaskarzinoms - Schätzungen zufolge - bei etwa 450.000 Diagnosen. Dieser Inzidenz stehen circa 430.000 Todesfälle gegenüber (10). Die Inzidenzrate steigt weiterhin stetig an, ein Umstand, welcher in erster Linie dem Älterwerden der Gesellschaft geschuldet ist (11) (12). Das mittlere Erkrankungsalter bei Pankreaskarzinomen liegt bei Männern bei ca. 70 Jahren und bei Frauen bei etwa 76 Jahren (13).

Daten aus Österreich zeigen, dass im Jahr 2015 insgesamt 1.757 Menschen an einem Pankreaskarzinom erkrankten. Dabei handelte es sich um 909 Männer und 848 Frauen (9). Dies spiegelt auch den weltweiten Trend wieder, wonach insgesamt mehr Männer von dieser Erkrankung betroffen sind (8). In Abbildung 1 werden die häufigsten Tumorlokalisation der ÖsterreicherInnen geschlechterspezifisch dargestellt.



**Abbildung 1: Geschlechtsspezifische Tumorlokalisationen der ÖsterreicherInnen.** Werte übernommen von Statistik Austria 2018 (14)

Obwohl das Pankreaskarzinom nur 4% aller malignen Neoplasien in Österreich ausmacht, ist es, aufgrund seiner hohen Letalität, jedoch die dritthäufigste tumorbedingte Todesursache und macht damit insgesamt 8% aller Krebstodesfälle aus (9). Diese Werte sind durchaus international vergleichbar. Laut GLOBOCAN 2018 ist das Pankreaskarzinom für 4,5% aller Krebstodesfälle weltweit verantwortlich (15). In Zukunft könnte das Pankreaskarzinom zur zweithäufigsten tumorbedingten Todesursache aufsteigen, da bei anderen Krebsarten immer mehr zielgerichtete Therapien zur Anwendung kommen (11).

Das relative 5-Jahres-Überleben mit Bauchspeicheldrüsenkrebs beträgt in Österreich 9%, wobei Männer und Frauen ähnliche Werte aufweisen (9). In Deutschland überleben 9% der Männer und 10% der Frauen die ersten 5 Jahre nach einer Pankreaskarzinomdiagnose, in den USA sind es 8% (16) (17).

Weltweit gibt es jedoch signifikante Unterschiede in der Inzidenz des Pankreaskarzinoms: Während in Europa und Nordamerika durchschnittlich etwa sieben von 100.000 Personen an einem Pankreaskarzinom erkranken, sind es in Nord- und Zentralafrika, sowie in Indien, weniger als eine Neuerkrankung pro 100.000 EinwohnerInnen (3) (18). Dieser Unterschied lässt sich vor allem durch einen eingeschränkten Zugang zu Gesundheitseinrichtungen erklären, wodurch das Pankreaskarzinom in den oben genannten Ländern unterdiagnostiziert wird (7) (18).

## **2.1.2 Ätiologie**

Die Ursachen für das Pankreaskarzinom sind immer noch unbekannt, es kann allerdings eine genetische Disposition angenommen werden (3) (13). Darüber hinaus gibt es aber noch weitere – beeinflussbare – Risikofaktoren, welche im Folgenden vorgestellt werden.

### **2.1.2.1 Genetische Risikofaktoren**

Tumorprädispositionssyndrome, wie das Peutz-Jeghers-Syndrom und die hereditäre Pankreatitis, führen zu einem Lebenszeitrisiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms von 40%. Auch die TrägerInnen des BRCA 1/2, welches bekannterweise zum Auftreten von Ovarial- und Mammakarzinomen führen kann, wiesen ein Risiko von 10% auf, im Laufe ihres Lebens zu erkranken (13) (16). Im Falle einer Erkrankung eines Verwandten / einer Verwandten ersten Grades an einem Pankreaskarzinom, ist das Risiko für die Familie ebenfalls zu erkranken fast doppelt so hoch wie in der Normalbevölkerung (10) (19).

Diabetes mellitus zählt ebenfalls zu den Risikofaktoren für diese Erkrankung. So haben Typ-I DiabetikerInnen ein doppelt so hohes Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, wie PatientInnen ohne dieser Vorerkrankung (10). Bei Diabetes mellitus Typ II gibt es ein erhöhtes Risiko, welches mit dem 1,5 bis 2-fachen beschrieben wird (10) (18). Ein Pankreaskarzinom kann sich unter Umständen auch mit einer gestörten Glukosetoleranz oder einem Diabetes mellitus erstmanifestieren (20).

### **2.1.2.2 Beeinflussbare Risikofaktoren**

In der Literatur wird der Konsum von Tabak in Form von Zigarettenrauchen als wichtigster Risikofaktor beschrieben. Demnach haben 30% der PatientInnen mit duktalem Pankreaskarzinom auch eine positive Raucheranamnese (13). Das Risiko, an diesem Tumor zu erkranken, steigt im Vergleich zu Nichtraucherern um etwa 75% an und bleibt auch nach einer Nikotinkarenz von mindestens zehn Jahren noch erhöht (3) (21). Je länger der Nikotinabusus gedauert hat und je mehr Zigaretten geraucht wurden, desto höher ist das Risiko (10). Weiters ist auch beim Passivrauchen das Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, erhöht (21). Die Ernährungsgewohnheiten von PatientInnen beeinflussen die Entstehung eines Pankreaskarzinoms ebenfalls. So führt Fettleibigkeit und Adipositas zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko – vordergründig bei einem BMI von über 35 (22) (23).

Obwohl Diabetes mellitus zu den bekannten Risikofaktoren zählt, konnte kein Zusammenhang zwischen einer kohlenhydratreichen Ernährung und dem Pankreaskarzinom gefunden werden (24). Der Verzehr von Früchten und Gemüse senkt jedoch das Risiko der Erkrankung (3).

Der Einfluss von Alkohol auf die Entstehung eines Pankreaskarzinoms ist in der Literatur kontrovers beschrieben. Man geht davon aus, dass ein geringer bis moderater Alkoholgenuss nicht in Zusammenhang mit dem Pankreaskarzinom steht. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei einem exzessiven Alkoholkonsum (über 60 g Alkohol an hochprozentigen Getränken pro Tag) ein erhöhtes Risiko (3) (10). Dies kann in weiterer Folge auch zu chronischen Pankreatitiden führen, welche ein eigenständiger Risikofaktor für das Pankreaskarzinom sind (10).

Bereits im Jahr 1993 wurde im *New England Journal of Medicine* ein Artikel veröffentlicht, welcher, unabhängig vom Geschlecht und der Herkunft der PatientInnen oder Art der Pankreatitis, einen signifikanten Zusammenhang zwischen der chronischen Pankreatitis und dem Auftreten eines Pankreaskarzinoms darstellte (25). Eine chronische Pankreatitis steigert das Risiko einer Pankreaskarzinomerkrankung um mehr als das Zehnfache und das Lebenszeitrisiko liegt bei 5% (10) (18). Zwischen der Entzündung und der Entstehung des Tumors liegen meist etwa 20 Jahre. Ein Screening dieser RisikopatientInnen wird mit den gegenwärtigen Möglichkeiten einer Früherkennung nicht empfohlen (26).

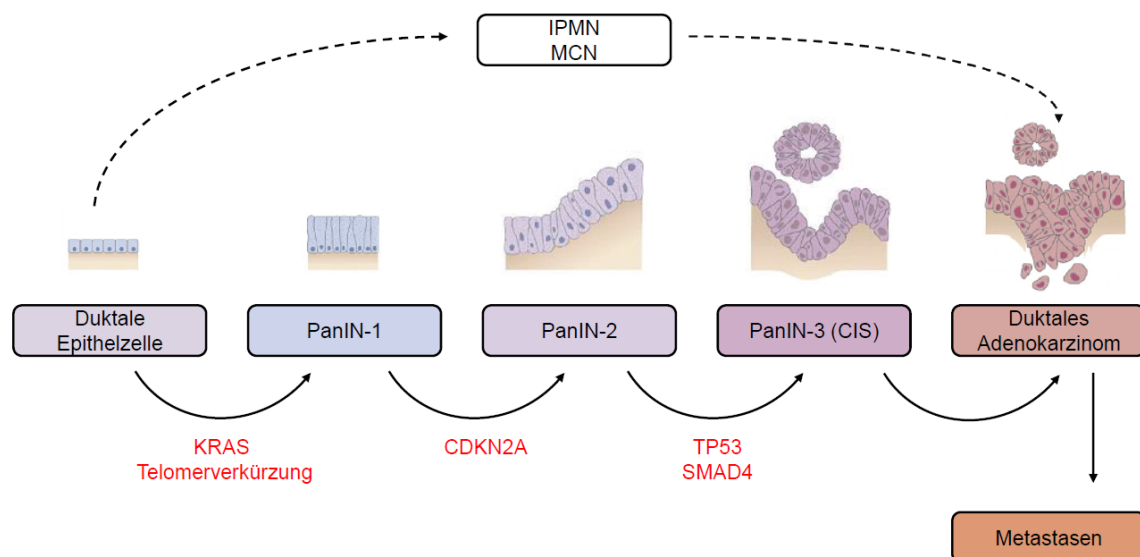
Die Assoziation zwischen dem Pankreaskarzinom und einer Infektion mit *Helicobacter pylori* oder einer Hepatitis C wird kontrovers diskutiert. Zu diesem Thema müssen weitere Studien durchgeführt werden (10).

Hingegen ist ein möglicher Zusammenhang zwischen einer Pankreaskarzinomerkrankung und Inkretinmimetika durchaus in die Literatur zu finden (6). Im Jahr 2011 wurden in Deutschland zwei Fälle registriert, welche einen Zusammenhang zwischen Exenatid und einem neu aufgetretenen Pankreaskarzinom zuließen. Ob bei der Gabe dieses Medikamentes wirklich ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms besteht, muss ebenfalls in weiteren Studien abgeklärt werden (27).

### **2.1.3 Pathogenese**

Das Pankreaskarzinom kann sich entweder aufgrund von vererbten Keimbahndefekten oder bedingt durch somatische Mutationen entwickeln.

Pathogenetisch findet man beim invasiven Pankreaskarzinom eine progressive genetische Veränderungen der Onkogene (z.B. K-ras), der Tumorsupressorgene (z.B. CDKN2A, SMAD4 und TP53) und der DNA-Mismatch-Reparaturproteine (28) (29). So findet sich in über 90% der Adenokarzinome eine aktivierende Mutation im K-ras-Gen und in 40% der Tumore eine Inaktivierung von CDKN2A (30).



**Abbildung 2: Progredienz des Pankreaskarzinoms.** Modifiziert übernommen und bearbeitet von Goral V. 2015 (29) und Grant T.J.; Hua K. & Singh A. 2016 (31)

Die Vorläuferläsionen des invasiven duktalem Pankreaskarzinoms sind die pankreatische intraepitheliale Neoplasie (PanIN), seltener die intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN) und die muzinös-zystische Neoplasie (MCN) (16).

PanIN sind intraepitheliale Neoplasien, welche sich in den kleinen Pankreasgängen entwickeln (29). Je nach Grad der Neoplasie unterscheidet man drei Untergruppen:

1. Flache (PanIN-1A) oder papilläre (PanIN-1B) Läsionen ohne Atypie
2. Papillär mit Atypien (PanIN-2)
3. Hochgradige intraepitheliale Neoplasie (PanIN-3), welche histologisch einem Carcinoma in situ (CIS) entspricht (32)

IPMN produzieren Schleim und gehen von den großen Pankreasgängen (MD-IPMN) und dessen Abzweigungen (BD-IPMN) aus, wobei Kombinationen ebenfalls möglich sind (33). Wie bei der PanIN wird auch bei der IPMN zwischen einer geringgradigen, mittelgradigen und hochgradigen Dysplasie unterschieden (29).

MCN formen Zysten aus, welche Schleim, nekrotisches Material oder hämorrhagische Flüssigkeiten beinhalten können. Diese Vorläuferläsion ist meist im

Corpus oder in der Cauda des Pankreas' zu finden und wird ebenfalls anhand des Dysplasiegrades in drei Kategorien eingeteilt (29) (32).

#### **2.1.4 Morphologie**

Aus der Literatur geht hervor, dass 70% bis 90% der Pankreaskarzinome im Pankreaskopf lokalisiert sind, 20% finden sich im Körper wieder und rund 10% liegen im Schwanzbereich (6) (34). Die anatomischen Strukturen werden wie folgt abgegrenzt:

1. Pankreaskopf (C25.0)<sup>1</sup>: Diese Tumore erstrecken sich rechts vom linken Rand der Arteria mesenterica superior. Der Processus uncinatus zählt ebenfalls zum Pankreaskopf.
2. Pankreaskörper (C25.1): Diese Tumore treten zwischen dem linken Rand der Arteria mesenterica superior und dem linken Rand der Aorta auf.
3. Pankreasschwanz (C25.2): Diese Tumore entstehen zwischen dem linken Rand der Aorta und dem Milzhilus (35).

Histologisch finden sich gangartige Drüsenstrukturen, welche Schleim produzieren. Sie infiltrieren das Pankreasgewebe und werden von desmoplastischen Stromagewebe begleitet. Als histologische Varianten werden das adenosquamöse Karzinom, bei dem es zu gemischt-drüsigen und plattenepithelialen Formationen kommt, sowie das anaplastische oder undifferenzierte Karzinom genannt (28).

Die Pankreaskarzinome metastasieren frühzeitig lymphogen, hämatogen und perineural. Die ersten Lymphknotenmetastasen finden sich entlang der Lymphknotenstationen der angrenzenden großen Gefäße. Die hämatogene Metastasierung erfolgt in erster Linie in die Leber und mit absteigender Häufigkeit in die Lunge, die Knochen und die Nebennieren. Im Pankreasschwanz lokalisierte Tumore können für eine Peritonealkarzinose verantwortlich sein (18) (28).

##### **2.1.4.1 Tumorstaging**

Die Einteilung der Tumore erfolgt anhand des TNM-Schemas der UICC (Union international contre le cancer). Die Kategorie T beschreibt dabei die Größe des Primärtumors, die Kategorie N beschreibt den regionalen Lymphknotenstatus und die Kategorie M gibt Fernmetastasen an (36).

---

<sup>1</sup> ICD-Code der jeweiligen Tumorlokalisation: dient zur weltweit einheitlichen Zuordnung von Krankheiten

Anhand dieses Schemas wurde von der AJCC (American Joint Committee on Cancer) eine vereinfachte Stadieneinteilung eingeführt, welche insbesondere den diagnostischen Aspekt berücksichtigt. (6)

**Tabelle 1: TNM-Klassifikation der Kategorie T.** TNM-Klassifikation übernommen aus UICC, 8. Auflage 2017 (35)

*T – PRIMÄRTUMOR*

<b>TX</b>	Primärtumor nicht beurteilbar
<b>T0</b>	Kein Nachweis eines Primärtumors
<b>TIS</b>	Carcinoma in situ inkl. PanIN-1/2/3
<b>T1</b>	Durchmesser des Tumors ≤ 2cm
<b>T1a</b>	Durchmesser des Tumors ≤ 0.5cm
<b>T1b</b>	Durchmesser des Tumors > 0.5cm, aber < 1cm
<b>T1c</b>	Durchmesser des Tumors > 1cm, aber < 2cm
<b>T2</b>	Durchmesser des Tumors > 2cm, aber ≤ 4cm
<b>T3</b>	Durchmesser des Tumors > 4cm
<b>T4</b>	Tumor involviert Truncus coeliacus, Arteria mesenterica superior und/oder Arteria hepatica communis

**Tabelle 2: TNM-Klassifikation der Kategorie N.** TNM-Klassifikation übernommen aus UICC, 8. Auflage 2017 (35)

*N – REGIONALE LYMPHKNOTEN*

<b>NX</b>	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
<b>N0</b>	Kein Nachweis von Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
<b>N2</b>	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

**Tabelle 3: TNM-Klassifikation der Kategorie M.** TNM-Klassifikation übernommen aus UICC, 8. Auflage 2017 (35)

*M – FERNMETASTASEN*

<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

**Tabelle 4: Stadieneinteilung nach AJCC.** Einteilung übernommen aus AJCC, 8. Auflage 2018 (37)

<i>STADIUM</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T1, T2, T3	N1	M0
<b>III</b>	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	Jedes N	M0
<b>IV</b>	Jedes T	Jedes N	M1

Die 5-Jahres-Überlebensrate von PatientInnen mit einem Tumor im Stadium IA beträgt 40%. Sobald es zu einem Lymphknotenbefall kommt, verschlechtert sich die Prognose (13).

#### 2.1.4.2 Tumorgrading

Das Tumorgrading beschreibt, inwieweit der Tumor dem normalen Pankreasgewebe unter dem Mikroskop ähnelt. Hierzu werden histologische und zytologische Merkmale verwendet (18) (38).

**Tabelle 5: Tumorgrading des Pankreaskarzinoms.** Die Einteilung wurde übernommen aus von WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4. Auflage 2010 (18) und AJCC, 8. Auflage 2018 (37)

<i>TUMOR- GRADE</i>	<i>DRÜSIGE DIFFERENZIERUNG</i>	<i>SCHLEIM- PRODUKTION</i>	<i>MITOSEN (FÜR 10 HPF)</i>	<i>ZYTOLOGISCHE MERKMALE</i>
<b>GRAD 1</b>	Gute Differenzierung	Stark	5	Wenig Polymorphismus, polare Ausrichtung
<b>GRAD 2</b>	Mäßige Differenzierung	Unregelmäßig	6 – 10	Mäßiger Polymorphismus
<b>GRAD 3</b>	Schlechte Drüsen- differenzierung	Abortiv	> 10	Deutliche Polymorphismen und ansteigende Größe
<b>GRAD X</b>	Tumor ist nicht beurteilbar			

Die histologische Graduierung korreliert mit der Prognose der betroffenen PatientInnen. So breiten sich Grad 1-Tumore weniger schnell aus und wachsen langsamer als Grad 3-Tumore, wodurch PatientInnen mit einem Grad 3-Tumor dementsprechend eine schlechtere Prognose aufweisen (18) (38).

### **2.1.5 Klinik**

Das Pankreaskarzinom weist keinerlei Frühsymptome auf, wodurch die Diagnostik erheblich erschwert wird. Bereits bei einer Tumorgröße von mehr als 2cm ist ein Kapseldurchbruch mit Infiltration des umliegenden Fettgewebes wahrscheinlich. Insbesondere Tumore im Körper- und Schwanzbereich werden erst dann symptomatisch, wenn sie bereits in die Umgebung infiltriert sind (6).

Der schmerzlose Ikterus gilt als klinisches Leitsymptom für das Pankreaskarzinom (39). Dies tritt vor allem bei Pankreaskopfkarzinomen auf, wenn der Ductus choledocus tumorbedingt verschlossen wird. In weiterer Folge kommt es auch zum sogenannten Courvoisier-Zeichen. Dabei handelt es sich um eine gefüllte, prallelastische und schmerzlose Gallenblase mit einhergehendem Ikterus (6) (13). Weitere lokale Symptome können epigastrische Schmerzen mit Ausstrahlung in den Rücken sein. Diese treten auf, wenn der Tumor bereits den peripankreatischen Nervenplexus infiltriert hat (39). 25% aller PatientInnen klagten schon sechs Monate vor der Diagnose über rezidivierende Oberbauchschmerzen (7).

Unspezifische Symptome sind abdominelle Beschwerden, wie Appetitverlust, Völlegefühl, Übelkeit und Gewichtsverlust. Bei einer Begleitpankreatitis kann es zu Lipaseerhöhungen kommen. Seltener kommt es zum Neuauftritt oder zur Verschlechterung eines bereits bekannten Diabetes mellitus. Paraneoplastische Phänomene sind rezidivierende Thrombosen und eine Thrombophlebitis migrans (13) (16). Es sind in erster Linie PatientInnen mit fortgeschrittenem Tumorstadium, welche Symptome wie Diabetes (97%) oder Bauchschmerzen (78 – 82%) angeben (7).

Weitere Symptome richten sich je nach der Lokalisation der Metastasen. So führen Lungenmetastasen zu Husten und seltener zu Dyspnoe, eine fortgeschrittene Lebermetastasierung zur Leberinsuffizienz mit einhergehendem Ikterus. Bei Gehirnmetastasen treten neurologische Symptome auf, Skelettmetastasen induzieren häufig Knochenschmerzen (16).

### **2.1.6 Diagnostik**

Besteht aufgrund der Anamnese und der klinischen Untersuchung der Verdacht auf ein Pankreaskarzinom, sollte eine Stufendiagnostik angeschlossen werden. Nachdem PatientInnen häufig mit einem Ikterus und epigastrischen Schmerzen vorstellig werden, ist die bevorzugte Bildgebung meist die Abdomensonographie

(16) (40). Weitere bildgebende Verfahren sind das CT und das MRT. Aus dem Blut können die Tumormarker CA 19-9 und CEA bestimmt werden. Bei unklaren Ergebnissen der bildgebenden Verfahren kann eine Feinnadelpunktion zur Gewinnung einer Histologie angeschlossen werden. Diese Untersuchung ist bei palliativer Therapie obligat (16).

#### **2.1.6.1 Bildgebende Diagnostik**

Ziel der Bildgebung ist die Beurteilung einer möglichen Operabilität, da eine Operation die einzige kurative Therapie eines Pankreaskarzinoms ist. Daher sollten die topographischen Beziehungen zwischen dem Primärtumor und den umliegenden Gefäßen in ausreichender Qualität dargestellt werden (32).

Die Abdomensonographie wird initial zwar häufig in der Diagnostik verwendet, hat aber entscheidende Nachteile. Zum einen hängt das Ergebnis sehr von der Erfahrung des Diagnostikers bzw. der Diagnostikerin ab und zum anderen beeinflussen auch patientenabhängige Untersuchungsbedingungen wie Fettleibigkeit oder Gasüberlagerungen das Ergebnis der Untersuchung (7). Im Ultraschall stellt sich das Karzinom als hypoechogene Läsion dar. Bei Tumoren des Pankreaskopfes kann der Pankreasgang und der Gallengang dilatiert sein, was als *double duct sign* bezeichnet wird (6) (40). Durch die oben genannten Einflussfaktoren wird die Sensitivität der Abdomensonographie mit 50% bis 90% angegeben und weitere Bildgebungen müssen angeschlossen werden (40).

Das kontrastmittelverstärkte CT ist derzeit die Standardmethode zum Nachweis und zur Bestimmung des Stadiums eines Pankreaskarzinoms. Die Sensitivität dieser Bildgebung ist mit 89% bis 97% beschrieben, wobei kleine Läsionen unter 2cm lediglich mit einer Sensitivität von 65% bis 75% erkannt werden können. Weiters wird das CT auch zum Nachweis von Gefäßeinbrüchen genutzt und dessen Resultat entscheidet somit auch über die Operabilität des Tumors (41). Bei unklaren CT-Befunden kann ein MRT zusätzliche Informationen liefern (39).

#### **2.1.6.2 Gewebegewinnung**

Sollten alle Befunde aus bildgebenden Verfahren für das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms sprechen, ist eine Histologiegewinnung obsolet. Da bei einer Feinnadelbiopsie immer die Gefahr einer Stichkanalmetastasierung besteht, ist dies bei resektablen Tumoren zu vermeiden und es ist direkt eine Laparotomie durchzuführen (13).

Die Gewebegewinnung für eine anschließende histologische Aufarbeitung erfolgt meist mittels ultraschallgestützter endoskopischer Feinnadelbiopsie. Bei dieser Untersuchung wird die anatomische Nähe zwischen dem Duodenum und dem Pankreas ausgenutzt (41). Eine weitere Möglichkeit zur Histologiegewinnung ist die transkutane Feinnadelbiopsie, bei welcher der Pankreastumor ultraschallgestützt über die Haut punktiert wird (42).

Die Rolle der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatographie beschränkt sich auf palliative PatientInnen, bei welchen keine Operation mehr durchgeführt wird (32). So kann zum Beispiel eine Biopsie aus einem stenosierten Gangabschnitt entnommen, oder bei komplettem Verschluss des Ductus choledochus ein Stent gesetzt werden (6) (42).

### **2.1.6.3 Laboruntersuchung**

CA 19-9 ist der Biomarker, welcher bisher am besten untersucht wurde. Die Bestimmung des Tumormarkers bei symptomatischen PatientInnen kann die Verdachtsdiagnose auf ein Pankreaskarzinom erhärten. Weiters korreliert die Höhe des präoperativen CA 19-9 mit der Prognose und dem Auftreten von Rezidiven nach einer operativen Entfernung des Tumors (43). Bei klinisch-auffälligen PatientInnen liegt die Sensitivität bei 79% bis 81%, die Spezifität zwischen 80% bis 90% (44).

Allerdings eignet sich CA 19-9 für das Screening asymptomatischer PatientInnen nicht. Eine im Jahr 2004 durchgeführte Studie aus Korea mit über 70.000 PatientInnen identifizierte rund 1000 PatientInnen mit erhöhten CA 19-9-Spiegeln. Von diesen hatten lediglich vier PatientInnen ein Pankreaskarzinom, womit der positiv-prädiktive Wert mit 0,9% angegeben wurde (45).

### **2.1.7 Therapie**

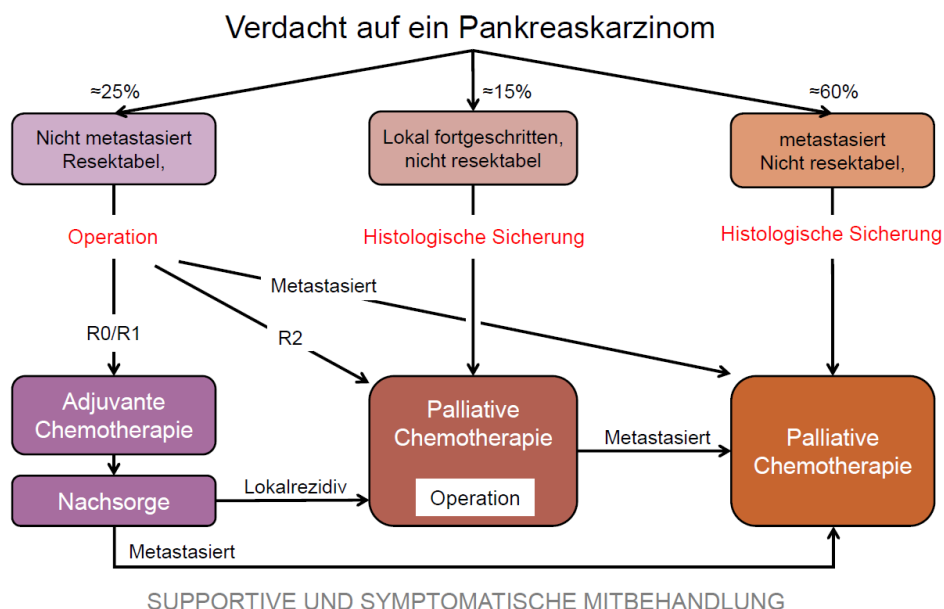
Die nachfolgende Tabelle fasst die Stadieneinteilung der AJCC, die klinische Klassifikation, die 5-Jahres-Überlebensrate und die Inziden nach Stadien in Österreich zusammen.

**Tabelle 6: Stadieneinteilung.** Stadieneinteilung nach AJCC, 8. Auflage 2018 (46) mit den österreichischen Zahlen von Statistik Austria 2018 (9)

STADIUM	KLINISCHE KLASSIFIKATION	5-JAHRES- ÜBERLEBENSRATE (%)	INZIDENZ IN ÖSTERREICH (%) <sup>2</sup>
0	lokal im Pankreas	21,5	4,6
IA	begrenzt	14	
IB	resezierbar	12	
IIA	lokalinvasiv	7	20,6
IIB	resezierbar	5	
III	lokal fortgeschritten nicht resezierbar	3	
IV	Fernmetastasen	1,9	32,3

Tabelle 6 veranschaulicht, dass eine frühe Diagnose mit anschließender Operation das Überleben der PankreaskarzinompatientInnen verlängert. Leider zeigt die Inzidenz, dass etwa ein Drittel der Tumore erst in einem sehr späten Stadium diagnostiziert werden.

Die Therapie des Pankreaskarzinoms umfasst die chirurgische Therapie, Chemotherapie, Bestrahlung und Palliativmedizin. Abhängig vom Tumorstadium werden unterschiedliche Behandlungspfade eingeschlagen.



**Abbildung 3: Schematischer Algorithmus für die Behandlung des Pankreaskarzinoms.**

Modifiziert übernommen von Pelzer U. et al. 2014 (47)

<sup>2</sup> Bei knapp 40% der Pankreastumore wurde kein Tumorstadium gemeldet

### 2.1.7.1 Chirurgische Verfahren

Eine radikale chirurgische Therapie ist die einzige, potentiell kurative, Therapie. Allerdings besitzen nur 15% bis 20% der PatientInnen einen resektablen Tumor (46). Ziel der Therapie ist es, den Tumor vollständig zu entfernen. Das Ausmaß der Resektion hat einen wesentlichen prognostischen Einfluss auf das Langzeitüberleben der PatientInnen. Drei Kategorien einer chirurgischen Entfernung werden unterschieden:

1. *R0*: Der komplette Tumor konnte entfernt werden. Es gibt keine makroskopischen oder histologischen Anzeichen, dass der Tumor nicht vollständig entfernt wurde (38).
2. *R1*: Der komplette Tumor, welcher makroskopisch ersichtlich war, wurde entfernt. Es gibt jedoch histologische Anzeichen, dass Teile des Tumors nicht rezidiert wurden (38).
3. *R2*: Makroskopisch ersichtlicher Tumor konnte nicht entfernt werden (38).

Ziel ist eine R0-Resektion mit Lymphadenektomie, um ein tumorfreies Langzeitüberleben der PatientInnen zu gewährleisten (13). Je nach Lokalisation des Tumors werden unterschiedliche Operationstechniken angewendet.

Bei einem Tumor im Pankreaskopf kommt die Duodenopankreatektomie oder Whipple-Operation zur Anwendung. Bei dieser Operation werden der Pankreaskopf, das Duodenum, etwa 15cm des Jejunums, die Gallenblase mit dem Hauptgallengang, sowie der distale Magen entfernt. Anschließend wird der Restmagen, der Ductus hepaticus communis und das verbleibende Pankreas mit dem Dünndarm anastomosiert (43). In den letzten Jahren hat sich allerdings die weniger radikale Pylorus-erhaltende Duodenopankreatektomie durchgesetzt. Hier bleibt, im Gegensatz zur klassischen Whipple-Operation, der Magen mitsamt dem Pylorus' erhalten und die Anastomose mit dem Dünndarm wird 2cm distal des Pylorus' gesetzt (48). Die Mortalität dieser Operation sank in den letzten Jahren auf unter 5%, allerdings ist die Morbidität von 40% nach wie vor hoch. Häufig treten Probleme mit den Anastomosen, sowie Fistelbildungen der Pankreas- und Gallengänge auf und es kommt zu Magenentleerungsstörungen und Wundinfektionen (49).

Tumore, welche im Körper oder im Schwanz des Pankreas' auftreten, werden mit einer Pankreaslinksresektion, einschließlich oder ausschließlich einer Splenektomie operiert. Verglichen mit Pankreaskopftumoren sind jedoch nur die Hälfte dieser

Tumore in einem lokal begrenzten - und somit resezierbaren - Stadium. Gründe dafür sind die bereits beschriebene späte Diagnose bei fehlenden Frühsymptomen (43) (46).

### **2.1.7.2 Chemotherapie**

Bei der Chemotherapie unterscheidet man die adjuvante Chemotherapie bei primär resektablen Pankreaskarzinomen und die palliative Chemotherapie bei R2-Resektionen oder primär metastasierten Pankreaskarzinomen (16).

#### *2.1.7.2.1 Adjuvante Chemotherapie*

Die Ergebnisse der CONKO-001-Studie haben gezeigt, dass sich das Leben der mit einer adjuvante Chemotherapie behandelten PatientInnen, verlängert. So verlängerte eine 6-monatige Chemotherapie mit Gemcitabin das mittlere Überleben der StudienteilnehmerInnen um zwei Monate, verglichen zur alleinigen Operation mit anschließender klinischer Observanz (50). Das 5-Jahres-Überleben verdoppelt sich durch die Therapie von 10% auf 22% bis 25% (47).

In der ESPAC-4-Studie wurde zusätzlich zu Gemcitabin noch Capecitabin verabreicht, was bei den Patienten und Patientinnen mit makroskopisch entfernten Tumor zu einer Lebensverlängerung im Gegensatz zur Gemcitabin-Monotherapie führte. Die Lebenszeit bei kombinierter Therapie verlängerte sich von 25,5 Monate auf 28 Monate, die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit konnte von 16,3% bei der Monotherapie auf 28,8% bei der Kombinationstherapie gesteigert werden (11). Die Kombination aus unterschiedlichen Chemotherapeutika, welche als FOLFIRINOX bezeichnet werden und Folinsäure, 5-FU, Irinotecan Oxaliplatin beinhalten, zeigte im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie in der PRODIGE-24-Studie ein signifikant längeres krankheitsfreies Überleben. Nach 3 Jahren konnte unter FOLFIRINOX-Therapie bei 39,7% der PatientInnen kein Rezidiv festgestellt werden, während dies nur auf 21,4% der Patientinnen mit Monotherapie zutraf. Das Gesamtüberleben konnte von 35 Monate mit der Gemcitabin-Therapie auf 54,4 Monate mit der Kombinationstherapie gesteigert werden (51).

#### *2.1.7.2.2 Palliative Chemotherapie*

Bei lokal fortgeschrittenen, initial nicht resektablen Tumoren kann eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Laut der Recherche von Gillen et al. (52) konnten über 30% der primär nicht resektablen Tumore durch das

Ansprechen auf die Chemotherapie einer R0-Resektion unterzogen werden. Diese Therapie erhöhte die mittlere Überlebenszeit der PatientInnen auf 20,5 Monate (52). Die Kombinationstherapie FOLFIRINOX führten bei 60% der PatientInnen zu einer Resektabilität, sowie zu einem signifikant-längerem Überleben (53). Des Weiteren hat sich die Kombination aus Gemcitabin und nab-Paclitaxel als neoadjuvante Chemotherapie etabliert. Die an Albumin gebundenen Nanopartikel erhöhten den Gemcitabin-Spiegel direkt im Tumorgewebe, wodurch das Tumorstroma zusammenbricht (54) (55).

Bei primär metastasierten Pankreaskarzinomen sollte, sofern es der Allgemeinzustand der PatientInnen zulässt, eine Chemotherapie angewendet werden. Aufgrund der geringen Toxizität hat sich seit dem Jahr 1997 Gemcitabin als Medikament in der Erstlinientherapie etabliert (7) (47). In der CONKO-003 Studie konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens mit OFF (Oxaliplatin / 5-FU / Folsäure) bei Gemcitabin-refraktären Pankreaskarzinomen erreicht werden (56). Seit dem Jahr 2011 wird Gemcitabin zusehends durch FOLFIRINOX ersetzt, da sich das Gesamtüberleben bei metastasierten Pankreaskarzinom von 6,8 Monaten bei Gemcitabin-Monotherapie auf 11,1 Monaten verlängert. Allerdings eignet sich diese Therapie nur für PatientInnen, welche jünger als 75 Jahre sind und einen guten Allgemeinzustand aufweisen, da diese Therapie auch eine höhere Toxizität beinhaltet (47) (57). Die Kombination aus Gemcitabin und nab-Paclitaxel wird ebenfalls zur palliativen Chemotherapie eingesetzt. Das durchschnittliche Gesamtüberleben der PatientInnen konnte dadurch von 6,7 Monate bei der Gemcitabin-Monotherapie auf 8,5 Monate bei der Kombinationstherapie verlängert werden (58).

### **2.1.7.3 Palliative Therapie**

Die palliative und unterstützende Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Schmerzen und erfolgt symptomorientiert. Eine ausreichende Schmerztherapie erfolgt nach dem WHO-Stufenschema. Bei Versagen der Standardtherapie führt eine Coeliacus-Blockade bei 80% der PatientInnen zu einer Reduktion der typischen gürtelförmigen Tumorschmerzen. Bei zunehmender Kachexie sollte eine enterale Ernährung eingeleitet werden. Bei exokriner Pankreasinsuffizienz werden die Pankreasenzyme substituiert. Tumorbedingte Stenosen der Gallengänge können durch einen Stent in einer ERCP versorgt werden. Den paraneoplastischen Thromboembolien sollte mit einer Antikoagulation

vorgebeugt werden. Weiters ist die psychoonkologische und sozialmedizinische Betreuung überaus wichtig (16) (47).

### **2.1.8 Nachsorge**

Nach der chirurgischen Resektion des Pankreas' wird ein kontrastmittelverstärktes CT durchgeführt, um eine postoperative Bildgebung zu erhalten. Nach erfolgter adjuvanter Chemotherapie folgt die eigentliche Nachsorge. Diese umfasst ein persönliches Gespräch mit klinischer Untersuchung, eine Blutabnahme mit CA 19-9-Bestimmung und regelmäßige kontrastmittelverstärktes CT-Untersuchungen (16) (44).

80,6% der Rezidive treten in den ersten zwei Jahren auf, weshalb eine kontinuierliche Überwachung der PatientInnen jeweils nach drei Monaten im Lauf der ersten zwei Jahre empfohlen wird. Danach sinkt das Risiko eines Rezidivs ab, wobei weiter jeweils nach sechs bis zwölf Monaten Kontrollen anberaumt werden sollten. Diese Kontrollen dienen einerseits der Rezidivbeobachtung, sowie andererseits der Überwachung des Ernährungszustandes der PatientInnen und eventuell vorhandener psychischer Auffälligkeiten (59).

## **2.2 Entzündung in Tumorerkrankungen**

Die Verbindung zwischen einer Entzündung und der Entwicklung von malignen Tumoren ist weithin bekannt. Viele Tumore entstehen erst durch eine chronische Reizungen wie Infektionen, Irritationen und Entzündungen (60). Studien zufolge sind Entzündungen bei einem von vier Tumorfällen mitbeteiligt. Entzündungsmediatoren, wie Zytokine und freie Radikale, können etwa Punktmutationen in Tumorsuppressorgenen verursachen (61). Auch für die Entstehung des Pankreaskarzinoms wurde schon im Jahr 1993 ein Zusammenhang mit der chronischen Pankreatitis beschrieben (25). Viele Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms sind mit Entzündungsprozessen verstrickt. Möglicherweise führt Nikotinabusus zur Narbenbildung und Fibrose des Pankreas', sowie zur Induktion einer Pankreatitis. Exzessiver Alkoholkonsum führt zu Entzündungen der Bauchspeicheldrüse. Adipositas-PatientInnen weisen erhöhte Entzündungswerte im Serum auf (62).

Entzündungen können nicht nur zu einer Tumorentstehung führen, Karzinome können eine Entzündung auch begünstigen. So führt eine tumorinduzierte Entzündung zur Proliferation von Tumorzellen, fördert die Angiogenesis und - damit

verbunden - die Metastasierung, wobei die adaptive Immunantwort des Körpers unterwandert wird (63). Demnach wird eine systemische Entzündung bei der Mehrheit der Karzinome gefunden. 45% der PatientInnen haben eine Akute-Phase-Reaktion bei der Malignomdiagnose. In einer bereits im Jahr 1995 von Falconer et al. durchgeführten Studie (64) mit 102 PankreaskarzinompatientInnen konnte gezeigt werden, dass erhöhte CRP-Werte und eine damit assoziierte Akute-Phase-Reaktion (APR) zu einer wesentlichen Verkürzung des Gesamtüberlebens führen. Bei einer Akuten-Phase-Reaktion reduzierte sich das mittlere Überleben auf 66 Tage. Ohne APR überlebten die PatientInnen durchschnittlich 222 Tage (64). Weiters besteht ein Zusammenhang zwischen einer systemischen Entzündung und einer Kachexie. Die Tumorkachexie beeinflusst die fortschreitende Erkrankung auf unterschiedlichste Weise negativ. Demnach führt diese zu einer schlechteren Lebensqualität, einer reduzierten Leistungsfähigkeit und einem schlechteren Ansprechen auf Chemotherapeutika. In weiterer Folge wird auch die Prognose der TumorpatientInnen negativ beeinflusst (65). Beim Pankreaskarzinom führt eine Gewichtsverlust und eine reduzierte Kalorienaufnahme der PatientInnen, sowie eine systemische Entzündung zu einer schlechteren Prognose (66).

### **2.2.1 Laboruntersuchungen**

Um einen Prognosemarker möglichst praktikabel einsetzen zu können, wurde hier bewusst das Hauptaugenmerk auf Entzündungsparameter gelegt, welche leicht verfügbar sind.

Der bekannteste Serumparameter ist das CRP, welches als Suchtest bei bakteriellen Infektionen und bei neoplastischen Erkrankungen genutzt werden kann (67). Nach der oben beschriebenen Studie aus dem Jahr 1993 wurde die Wertigkeit des CRP in der Tumorprognose sehr häufig untersucht. Im Jahr 2013 konnte ein Zusammenhang zwischen diesem Entzündungsparameter, der Tumorprogression und der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bei PatientInnen mit metastasierten Pankreaskarzinom unter palliativer Chemotherapie gefunden werden (68).

Auch im Blutbild machen sich entzündliche Veränderungen bemerkbar. So tritt eine Neutrophilie bei akuten und chronischen Infektionen, bei akuten Erkrankungen, wie Verbrennungen, aber auch bei chronischen Erkrankungen wie Malignomen auf. Im Gegensatz dazu kommt es bei einer Medikation mit Zytostatika zu einer Lymphopenie. Weitere Gründe für eine verminderte Anzahl an Lymphozyten sind akute Infektphasen, Stress und Hyperkortisolismus (69). Xiao et al. (70)

untersuchten im Jahr 2016 die Lymphozyten- und Neutrophilenwerte bei PatientInnen mit Pankreaskarzinomen bezüglich des Gesamtüberlebens. In dieser Studie zeigte sich, dass vor allem die Lymphozyten eine prognostische Wertigkeit aufwiesen (70).

Albumin ist kein Entzündungsmarker im eigentlichen Sinn, sondern ist bei Lebererkrankungen und renalen Eiweißverlusten erniedrigt. Allerdings zeigen niedrige Werte dieses Proteins auch eine Mangelernährung an (71). Diese Eigenschaft und die Kenntnis, dass Kachexie zu einem schlechteren Überleben führt, macht Albumin als Prognosemarker bei Tumorerkrankungen interessant.

Feng et al. (72) untersuchten die prognostische Wertigkeit von Albumin bei PatientInnen mit fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen. Sie kamen allerdings zum dem Schluss, dass sich von diesem Serumprotein keine Prognose des Gesamtüberlebens ableiten lässt (72).

### **2.2.2 Berechnungen**

Da prognostische Faktoren für die personalisierte Medizin immer wichtiger werden, um PatientInnen vor überflüssigen Therapien zu schützen und ihnen aggressiven Behandlungsstrategien zu ersparen, wird auch die Suche nach Indizes immer weiter forciert (73). Im Folgenden sind einige Berechnungen, welche für das Pankreaskarzinom von Bedeutung sind, aufgelistet.

Als aussagekräftigster und bereits gut erforschter Prognosewert etablierte sich die *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR). Eine im Jahr 2013 durchgeführte Studie mit 371 PatientInnen und unterschiedlichen Behandlungsstrategien konnte zeigen, dass die NLR ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Tumor-spezifische Überleben (*Cancer Specific Survival CSS*) ist (74). Dies wurde im Jahr 2015 für operable Pankreaskarzinome mit potentiell kurativer Therapie nochmals bestätigt (75). Zwei unterschiedliche Studien aus Japan befassten sich mit der NLR bei PatientInnen mit palliativen Behandlungsschemata. Beiden Studien stellten fest, dass eine hohe NLR mit einer schlechten Prognose einhergeht (76) (77).

Obwohl Albumin allein keine prognostische Wertigkeit beim Pankreaskarzinom besitzt, konnte in einer im Jahr 2010 durchgeführten Studie mit 268 PankreaskarzinompatientInnen der *Prognostic Nutrition Index* (PNI) vor dem operativen Eingriff sehr wohl Aufschluss über die Überlebenschancen geben. Dieser prognostische Parameter kombiniert das Serumalbumin mit der absoluten Lymphozytenzahl. Präoperativ niedrige PNI-Werte zeigen ein schlechtes

Überleben der StudienteilnehmerInnen an (78). Im Jahr 2016 wurde die prognostische Wertigkeit einer CRP/Albumin-Rate überprüft, wobei jedoch nur PatientInnen mit einem inoperablen Pankreaskarzinom berücksichtigt wurden. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass PatientInnen mit einer höheren Rate ein schlechteres Gesamtüberleben aufweisen (79).

Im Folgenden ist der *Body Mass Index* (BMI) beschrieben, welcher bereits als Risikofaktor des Pankreaskarzinoms identifiziert wurde (22). Eine im Jahr 2016 publizierte Recherche aus zehn Studien und insgesamt 6801 StudienteilnehmerInnen zeigte, dass ein höherer BMI auch mit einer schlechteren Prognose für PankreaskarzinompatientInnen einhergeht (80).

### 2.2.3 Advanced Lung Cancer Inflammation Index

Der *Advanced Lung Cancer Inflammation Index* (ALI) ist ein prognostischer Marker, welcher den BMI, Albumin und die NLR der PatientInnen berücksichtigt und wie folgt definiert wird:

$$\begin{array}{c}
 \boxed{BMI = \frac{m}{l^2} \begin{array}{l} \text{Masse in Kilogramm} \\ \text{Länge in Meter}^2 \end{array}} \\
 \vdots \\
 ALI = \frac{BMI * Alb}{NLR} \quad \boxed{\text{Serumalbumin in g/dl}} \\
 \vdots \\
 \boxed{NLR = \frac{ANC}{ALC} \begin{array}{l} \text{Absolute Neutrophilenzahl} \\ \text{Absolute Lymphozytenzahl} \end{array}}
 \end{array}$$

**Abbildung 4: Berechnung des ALI.** Formel übernommen von Jafri S.H.; Shi R. & Mills G. 2013 (4)

Dieser Entzündungsindex wurde erstmals im Jahr 2013 als Prognosemarker beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) beschrieben. PatientInnen mit einer niedrigen Entzündungsrate ( $ALI \geq 18$ ) überlebten im Durchschnitt 8,3 Monate, während PatientInnen mit einer hohen Entzündungsrate ( $ALI < 18$ ) nur 3,4 Monate überlebten (4). Dies konnte im Jahr 2015 für das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC) bestätigt werden. Bei einem niedrigen ALI wurde die Gesamtüberlebensrate

mit durchschnittlich 10,9 Monaten angegeben, währenddessen das Gesamtüberleben bei einem hoher ALI 20,1 Monate betrug (5). Seit der Erstbeschreibung des ALI wurden auch andere Tumorentitäten, wie etwa das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und das B-Cell Lymphom, auf die prognostische Wertigkeit dieses Parameters hin untersucht. Auch diese beiden Studien beschrieben den ALI als sinnvollen Marker für die Abschätzung des Gesamtüberlebens der TumorpatientInnen (81) (82).

Im Zusammenhang mit dem Pankreaskarzinom ist die Wertigkeit dieses Prognosemarkers noch nicht untersucht wurden. Daher ergibt sich die naheliegende und relevante Frage, ob sich der ALI auch zur Abschätzung einer Prognose bei PatientInnen mit neu diagnostiziertem Pankreaskarzinom eignet.

### 3 Material und Methoden

Im anschließenden Kapitel werden das Studiendesign und die statistische Auswertung der Studie beschrieben.

#### 3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Analyse handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Kohortenstudie (83) (84). Es wurden ausschließlich PatientInnen, welche an der Medizinischen Universität Graz, Abteilung für Onkologie, behandelt wurden, berücksichtigt.

Aufgrund vorangegangener Studien gab es bereits eine bestehende Datenbank mit insgesamt 637 Pankreaskarzinomfällen. Die Daten reichen von Dezember 2003 bis Oktober 2015 und wurden um den ALI-Parameter erweitert.

Die Einschlusskriterien zur Studienteilnahme waren ein radiologisch- oder histologisch gesichertes Pankreaskarzinom, sowie die Vollständigkeit der ALI-spezifischen Parameter. Alle Laborwerte wurden vor einer Chemotherapie oder der chirurgischen Intervention mit einem maximalen Zeitfenster von zwei Wochen erhoben. Um eine ausreichende Vergleichbarkeit der Laborwerte zu gewährleisten, wurden ausschließlich die Laborergebnisse der Medizinischen Universität Graz für die Auswertung des ALI verwendet. PatientInnen mit auswärtigen Laborbefunden oder unvollständigen Parametern wurden nicht berücksichtigt.

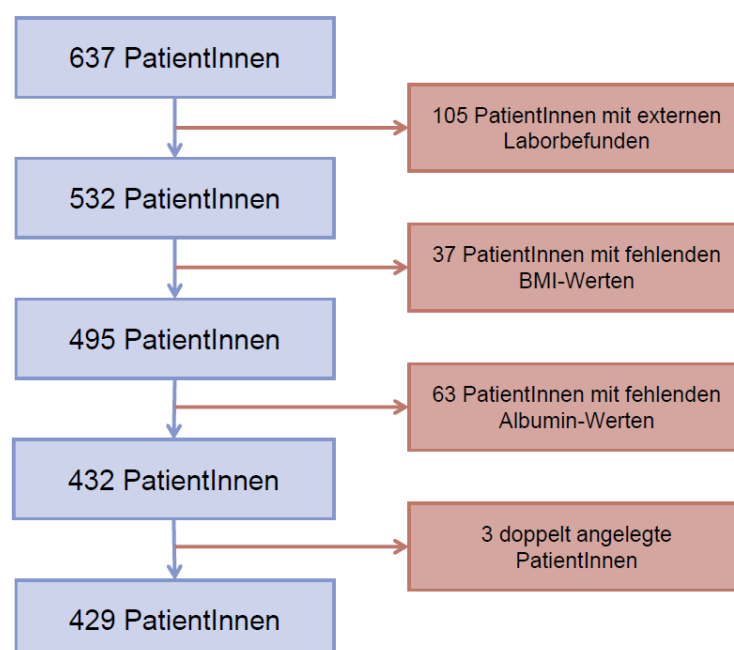


Abbildung 5: Exkludierte PatientInnen

Somit konnten 429 PatientInnen in die Studie mitaufgenommen werden. Alle patientenbezogenen Daten stammen aus dem Medizinischen Dokumentationssystem MEDOCS®. Die Daten wurden in eine passwortgeschützte Excel-Datei übertragen und vor der statistischen Auswertung anonymisiert, um den Zugriff durch unbefugte Personen zu verhindern. Folgende Daten wurden aus MEDOCS® entnommen:

- Name und Geschlecht
- Geburtsdatum
- Diagnosedatum
- Operation oder Chemotherapie
- Tumorstaging
- Tumorgrading
- Karnofskyindex
- Präoperative CA 19-9
- Derzeitiger Status (lebend/tot)
- Gewicht
- Körpergröße
- ANC, ALC
- Albuminwert

Die vorliegende Studie mit patientenbezogenen Daten wurde vor dem Beginn dieser Diplomarbeit von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz unter der Nummer 26-196 ex 13/14 genehmigt. Eine schriftliche Einwilligung des individuellen Patienten bzw. der individuellen Patientin braucht bei einer retrospektiven Datenbankanalyse nicht gesondert eingeholt werden.

### **3.2 Statistische Auswertung**

Die nachfolgenden statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Mag.rer.nat. Dr.med.univ. Martin Pichler und unter Zuhilfenahme des Statistikprogramms SPSS® (Statistical Package for Social Sciences Version 23.0) durchgeführt.

Als primäre statistische Zielgröße wurde das tumorspezifische Überleben (CSS) herangezogen. Dieser Zeitraum ist vom gesicherten Diagnosezeitpunkt bis zum tumorassoziierten Tod des Studienteilnehmers bzw. der Studienteilnehmerin

definiert. Um diesen klinischen Endpunkt graphisch darzustellen, wurde eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt.

### **3.2.1 Häufigkeiten**

Die analytische Aufbereitung der Studie wurde mit einer Häufigkeitsverteilung eingeleitet.

Diese Häufigkeitsverteilung stellt die diskreten Variablen, wie Geschlecht, durchgeführte Operationen oder Chemotherapien, Tumorgrading, Tumorstaging und den Karnofsky-Index grafisch dar (85).

Der Karnofsky-Index beschreibt eine symptombezogene Skala, welche bei TumorpatientInnen zur Anwendung kommt. Es werden die Anteilnahme am täglichen Leben, die Selbstständigkeit sowie die medizinische Hilfestellung für die PatientInnen bewertet. Dieser Index wird auch zur Bewertung der Lebensqualität herangezogen. Die prozentuellen Werte der 11-stufigen Skala reichen von 100% (normal, keine Beschwerden, keine Anzeichen der Erkrankung) bis 0% (Tod). Eine weitere prominente Ausprägungen liegt zum Beispiel bei 50% und bedeutet, dass der Patient bzw. die Patientin Unterstützung und regelmäßige medizinische Hilfestellung braucht (86) (87).

Als stetige Variablen werden Daten bezeichnet, die beliebige Werte annehmen können (88). In der vorliegenden Studie handelt es sich um die Höhe des präoperativen CA19-9, das Alter und sämtliche zur Berechnung des ALI erhobenen Werte wie zum Beispiel das Gewicht und die Größe.

### **3.2.2 Korrelationsanalysen**

Die Korrelation nach Pearson beschreibt den Zusammenhang zwischen zwei Variablen. Sie kann einen Wert zwischen 1 und -1 annehmen, je nachdem ob es sich dabei um eine positive Korrelation (direkte Proportionalität der beiden Variablen) oder eine negative Korrelation (indirekte Proportionalität der beiden Variablen) handelt. Wenn die beiden Variablen einander nicht bedingen (dies entspricht einem Korrelationskoeffizienten von 0) besteht keine Korrelation und somit kein statistischer Zusammenhang (89) (90).

Bei der Betrachtung von Daten, welche nicht parametrisch sind, wird auf die Rangkorrelation nach Spearman zurückgegriffen. Bei der Interpretation der beiden Analysen gibt es jedoch keine Unterschiede (89).

An dieser Stelle ist es wichtig zu erwähnen, dass die Korrelation zwar einen statistischen Zusammenhang zwischen zwei Variablen nachweist, dieser jedoch nicht kausal sein muss. Weiters wird die Korrelation oft durch Extremwerte verfälscht (89).

### **3.2.3 Regressionsanalysen**

Eine Regressionsanalyse beschreibt den statistischen Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen (91). Mittels einer einfachen linearen Regression wird der Zusammenhang zwischen zwei Variablen erfasst, während eine multiple lineare Regression den Einfluss vieler Variablen auf ein bestimmtes Merkmal darstellt (89) (92).

Nach der Formulierung der Nullhypothese (es besteht kein Zusammenhang zwischen dem ALI und der CSS) und der Alternativhypothese (es besteht ein Zusammenhang zwischen dem ALI und der CSS) wird das Signifikanzniveau  $\alpha$  mit 5% festgelegt. Dies beschreibt die Irrtumswahrscheinlichkeit, die Nullhypothese abzulehnen, obwohl diese eigentlich richtig wäre (93) (94). Das Konfidenzintervall (CI) wird als  $1 - \alpha$  definiert, womit im vorliegenden Fall ein Konfidenzintervall von 95% festgesetzt wird (93). Der p-Wert gilt als Signifikanztest der Nullhypothese. Ist der p-Wert kleiner als das mit 5% festgesetzte Signifikanzniveau, erhält man ein statistisch signifikantes Ergebnis (94).

Bei einer Cox-Regression ist die Zielgröße die Zeit, bis ein bestimmtes Ereignis eintritt, zum Beispiel der Tod des Patienten bzw. der Patientin. Das Ergebnis der Cox-Analyse ist eine Hazard-Ratio (HR) (95), unter welcher man die momentane Sterberate versteht (96).

In der vorliegenden Studie wird untersucht, inwieweit der ALI und andere klinische Parameter das tumorspezifische Überleben beeinflussen. Der Cut-off-Wert des ALI wurde mittels des Medians ermittelt und beträgt 28,71.

### **3.2.4 Kaplan-Meier-Methode**

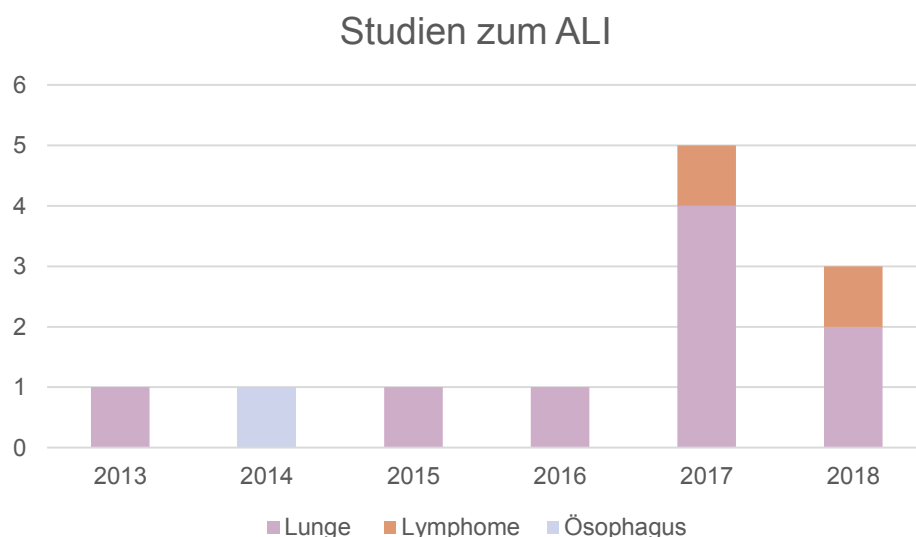
Die interessante Charakteristik für Überlebenszeitanalysen ist die zu Studienbeginn existierende Unkenntnis, wann das Ereignis, im speziellen Fall der Tod des Studienteilnehmers bzw. der Studienteilnehmerin, eintreten wird. Die Beobachtung der PatientInnen erfolgt über einen gewissen Zeitraum. Das Besondere an der Kaplan-Meier-Methode ist, dass die Beobachtungszeiträume nicht gleich sein müssen. Unabhängig vom Eintrittsdatum werden alle StudienteilnehmerInnen zu

Beginn auf den Startzeitpunkt 0 gesetzt. Zu diesem Zeitpunkt beträgt die Überlebenschance 100%. Bei jedem Todesfall sinkt das Überleben und es bildet sich eine Stufe in der Gerade. Der Vorteil der Kaplan-Meier-Methode besteht darin, spezielle Überlebensraten, wie zum Beispiel die 1-Jahres-Überlebensrate, abzulesen (97).

Im Fall der vorliegenden Studie wird das Patientenkollektiv in zwei Gruppen geteilt: Eine Gruppe mit einem berechneten ALI unter 28,71 und eine Gruppe mit einem berechneten ALI von mehr als 28,71. Anschließend werden diese beiden Gruppen verglichen. Im günstigsten Fall ergibt sich für die Gruppe mit höherem ALI und einer damit verbundenen niedrigeren systemischen Entzündung ein Überlebensvorteil.

### 3.3 Literaturrecherche

Um einen internationalen Vergleich der prognostischen Wertigkeit des ALI zu finden wurde zusätzlich eine Literaturrecherche in der Suchmaschine „Pubmed“ durchgeführt. Mit dem Suchbegriff „advanced lung cancer inflammation index“ wurden insgesamt 48 Resultate aufgelistet, welche nach Begutachtung der Zusammenfassung auf 12 relevante<sup>3</sup> Ergebnisse reduziert werden konnten.



**Abbildung 6:** Publikationen über die prognostische Wertigkeit des ALI

Von diesen 12 Ergebnissen mussten zwei Studien aufgrund sprachlich-bedingter Unbrauchbarkeit exkludiert werden. Eine Studie aus dem Jahr 2018 war nur in chinesischer Sprache und eine Studie aus dem Jahr 2017 war nur in französischer

<sup>3</sup> Publikationen, welche sich mit der prognostischen Wertigkeit des ALI befassten

Sprache verfügbar. Somit wurden zehn relevante Studien bearbeitet, welche in der nachfolgenden Tabelle 7 aufgelistet werden.

**Tabelle 7:** relevante Publikationen

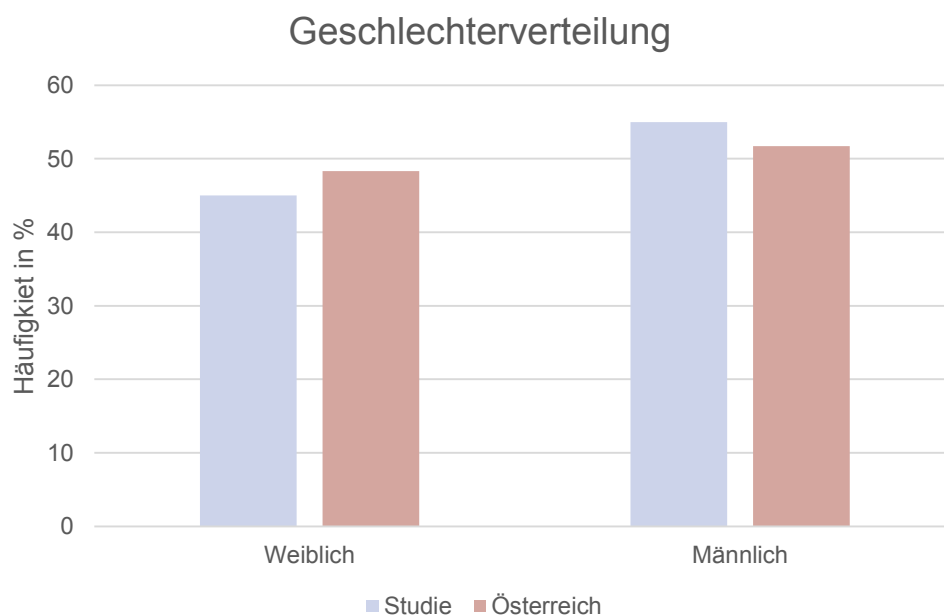
<i>JAHR</i>	<i>AUTOR</i>	<i>TITEL</i>	<i>LAND</i>
2013	Jafri SH, Shi R, Mills G (4)	Advance lung cancer inflammation index (ALI) at diagnosis is a prognostic marker in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a retrospective review	USA
2014	Feng JF, Huang Y, Chen QX (81)	A new inflammation index is useful for patients with esophageal squamous cell carcinoma	China
2015	He X et al. (5)	Advanced Lung Cancer Inflammation Index, a New Prognostic Score, Predicts Outcome in Patients With Small-Cell Lung Cancer	China
2016	Kim EY et al. (98)	Prognostic Significance of Modified Advanced Lung Cancer Inflammation Index (ALI) in Patients with Small Cell Lung Cancer_Comparison with Original ALI	Korea
2017	Park YH et al. (82)	Prognostic Value of the Pretreatment Advanced Lung Cancer Inflammation Index (ALI) in Diffuse Large B Cell Lymphoma Patients Treated with R-CHOP Chemotherapy	Korea
2017	Shiroyama T et al. (99)	Pretreatment advanced lung cancer inflammation index (ALI) for predicting early progression in nivolumab-treated patients with advanced non-small cell lung cancer	Japan
2017	Tomita m et al. (100)	Combination of Advanced Lung Cancer Inflammation Index and C-Reactive Protein Is a Prognostic Factor in Patients With Operable Non-Small Cell Lung Cancer	Japan
2017	Tomita M, Ayabe T, Nakamura K (101)	The advanced lung cancer inflammation index is an independent prognostic factor after surgical resection in patients with non-small-cell lung cancer	Japan
2018	Kobayashi S et al. (102)	Advanced Lung Cancer Inflammation Index Predicts Outcomes of Patients with Pathological Stage IA Lung Adenocarcinoma Following Surgical Resection	Japan
2018	Ozyurek BA et al. (103)	Does advanced lung inflammation index (ALI) have prognostic significance in metastatic non-small cell lung cancer?	Türkei

## 4 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie und der Literaturrecherche zusammengefasst und graphisch präsentiert.

### 4.1 Häufigkeiten der Studienpopulation

Von den 429 in der Studie berücksichtigten TeilnehmerInnen waren 193 (45%) Frauen und 236 (55%) Männer. Dies spiegelt sich auch in der österreichweiten Inzidenz wieder. Im Jahr 2015 waren 51,7% der PankreaskarzinompatientInnen männlich und 48,3 % weiblich. Das kumulative Erkrankungsrisiko bis zum 75. Lebensjahr ist bei Männer mit 1,2 und bei Frauen mit 0,8 angegeben (9).



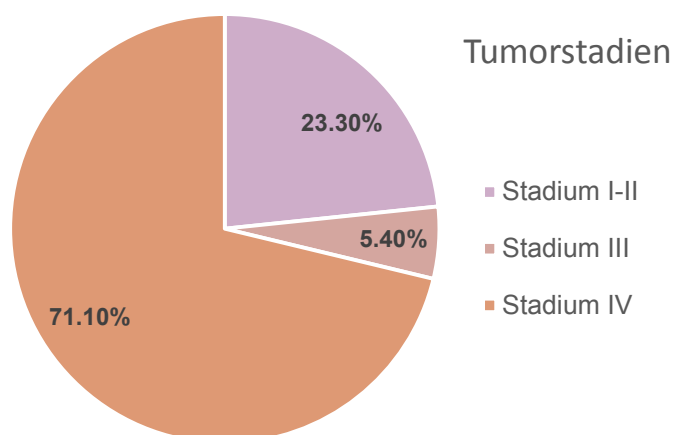
**Abbildung 7: Geschlechterverteilung des Pankreaskarzinoms.** Prozentuelle Verteilung übernommen von Statistik Austria 2018 (9)

41 (9,6%) der untersuchten ProbandInnen lebten bei Abschluss der Studie noch, 388 (90,4%) waren zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben. Bei 117 (27,3%) PatientInnen wurde das Pankreaskarzinom operiert und 352 (82,1%) unterzogen sich einer Chemotherapie.

**Tabelle 8:** Therapien der StudienteilnehmerInnen

<i>PARAMETER</i>	<i>UNTERGRUPPEN</i>	<i>RELATIVE HÄUFIGKEITEN</i>	<i>ABSOLUTE ZAHLEN</i>
<b>OPERATION</b>	JA	27,3%	117
	NEIN	72,7%	312
<b>CHEMOTHERAPIE</b>	JA	82,1%	352
	NEIN	17,7%	76
	FEHLEND	0,2%	1

23,3% der Pankreaskarzinome wurden in den Stadien I und II diagnostiziert, 5,4% waren lokal fortgeschritten und 71,1% wiesen bereits zum Diagnosezeitpunkt Fernmetastasen auf. Die prozentuelle Verteilung der Tumorstadien nach AJCC ist in der folgenden Abbildung graphisch dargestellt.



**Abbildung 8:** Prozentuelle Verteilung der Tumorstadien

Österreichweit waren 32,3% der neudiagnostizierten Pankreaskarzinome bereits metastasiert (Stadium IV), 20,6% wiesen bereits Lymphknotenmetastasen auf (Stadium IIB und III) und nur 4,6% aller Pankreaskarzinome waren lokal begrenzt (Stadium 0 bis IIA) (9) (14).

Histologisch waren 255 Karzinome gut- bis mittelmäßig (59,4%) differenziert, 174 (40,6%) waren schlecht differenziert bis anaplastisch. Etwa zwei Drittel der PatientInnen kamen auf einen Karnofskyindex von 80% bis 90%. Das bedeutet, dass die Mehrheit der PatientInnen einem normalen Alltag mit Einschränkungen

nachgehen konnte. Der niedrigste Wert von 40% wurde nur von einer Person angegeben. Bei vier PatientInnen wurde kein Karnofskyindex ermittelt.

**Tabelle 9: Karnofskyindex der StudienteilnehmerInnen.** Die Beschreibung wurde aus Onkopedia 2018 übernommen (104).

<i>INDEX</i> (%)	<i>ABSOLUTE</i> ZAHLEN	<i>RELATIVE</i> HÄUFIGKEIT	<i>BESCHREIBUNG</i>
<b>100</b>	37	8,6%	keine Beschwerden
<b>90</b>	160	37,3%	geringe Beschwerden, normaler Tagesablauf möglich
<b>80</b>	146	34%	einige Beschwerden, normaler Tagesablauf mit Anstrengung möglich
<b>70</b>	57	13,3%	normaler Tagesablauf nicht möglich, selbstversorgend
<b>60</b>	18	4,2%	gelegentliche Hilfe notwendig
<b>50</b>	6	1,4%	oft Hilfe notwendig, häufige medizinische Betreuung
<b>40</b>	1	0,2%	besondere Betreuung notwendig

## **4.2 Verteilungen der Studienpopulation**

Das mediane Lebensalter der Studienpopulation betrug 65 Jahre - 50% der PatientInnen waren zwischen 57 und 72 Jahren alt. Der älteste Studienteilnehmer bzw. die älteste Studienteilnehmerin war 86 Jahre alt.

Des Weiteren wurde bei 392 StudienteilnehmerInnen die präoperative CA 19-9-Konzentration bestimmt und anschließend mitausgewertet. Der mediane CA 19-9-Spiegel betrug 816 U/ml, 50% der Studienpopulation wiesen Werte zwischen 122,7 U/ml und 6044 U/ml auf. Allerdings gab es bei diesen Werten derart erhebliche Schwankungen, dass der höchste gemessene Wert bei 2.334.332 U/ml und der niedrigste Wert bei 1,9 U/ml lag, was einer normalen Konzentration entspricht. Der Referenzbereich für CA 19-9 ist altersunabhängig und wird mit  $\leq 37$  U/ml angegeben (105).

Nachfolgend werden jene Parameter besprochen, welche für die Berechnung des ALI wichtig sind.

### 4.2.1 Body-Mass-Index

Der BMI wird berechnet, indem man das Körpergewicht (kg) durch die quadrierte Größe ( $m^2$ ) dividiert. Zu diesem Zweck wurden bei allen PatientInnen vor den jeweiligen Behandlungen die Körperlänge und das Körpergewicht erhoben.

Die mediane Körperlänge betrug 169 cm. 50% der PatientInnen wiesen eine Körpergröße zwischen 163 cm und 176 cm auf. Die kleinste und größte gemessene Körperlänge betrug 145 cm bzw. 196 cm.

Das mediane Körpergewicht lag bei 70 kg. 50% der PatientInnen wogen zwischen 60,5 kg und 80 kg. Der Patient bzw. die Patientin mit dem niedrigsten bzw. dem höchsten Körpergewicht wog 34 kg bzw. 138 kg.

Der mediane BMI betrug  $24,17 \text{ kg/m}^2$ . 50% der StudienteilnehmerInnen lagen zwischen  $21,94 \text{ kg/m}^2$  und  $27,12 \text{ kg/m}^2$ . Der niedrigste BMI betrug bereits vor jeglicher Behandlung  $9,89 \text{ kg/m}^2$ , der höchste BMI wurde mit  $41,21 \text{ kg/m}^2$  angegeben.

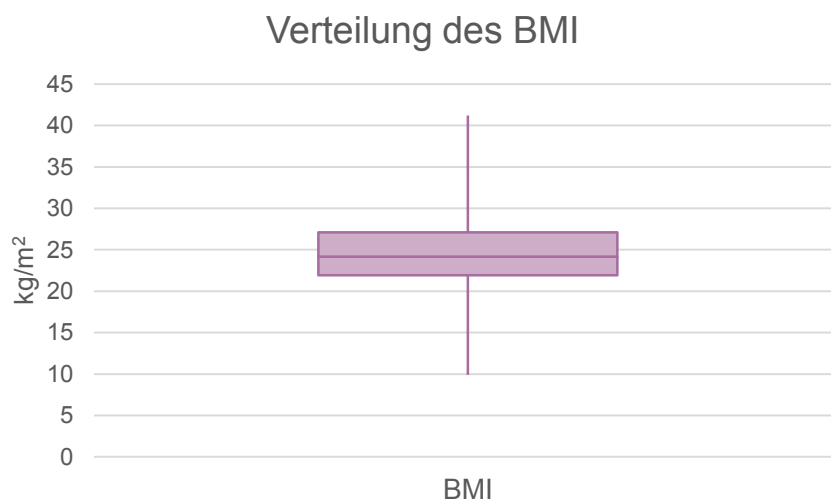


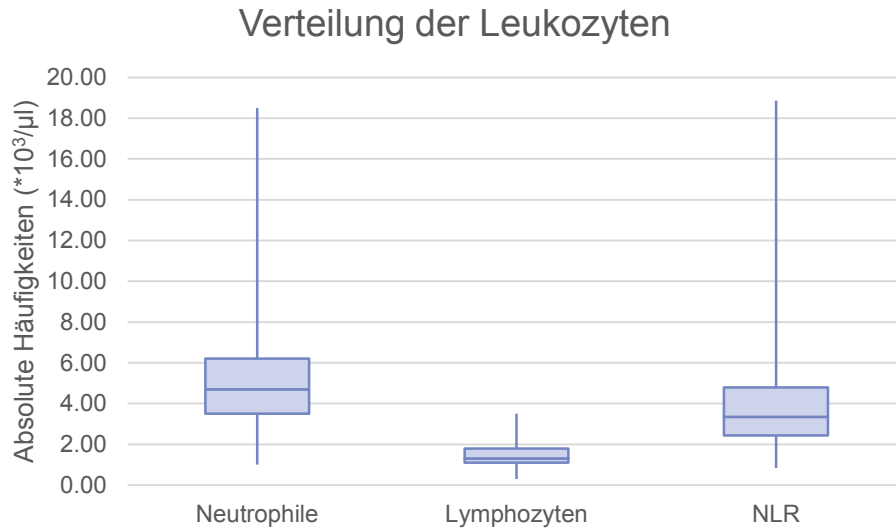
Abbildung 9: Verteilung des BMI

### 4.2.2 Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio

Die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio ist das Verhältnis von absoluter Neutrophilenzahl zu absoluter Lymphozytenzahl.

Die mediane Neutrophilenzahl lag bei  $4,7 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ . 50% der Werte lagen zwischen  $3,5 \cdot 10^3/\mu\text{l}$  und  $6,2 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ . Auch bei diesem Parameter konnten erhebliche Schwankungen festgestellt werden. Demnach lag der höchste Wert bei  $18,5 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ .

Die mediane Lymphozytenzahl lag bei  $1,3 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ . 50% der Werte befanden sich zwischen  $1,1 \cdot 10^3/\mu\text{l}$  und  $1,8 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ .

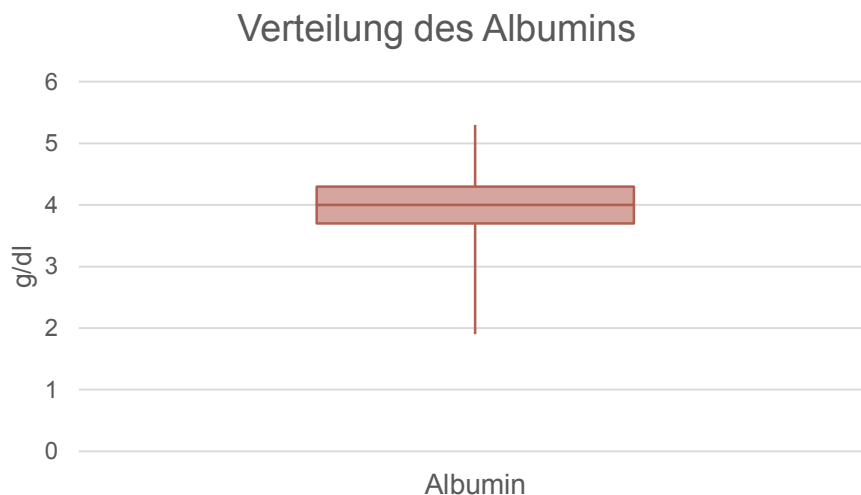


**Abbildung 10:** Verteilung der Leukozyten und des NLR

Wie in der vorherigen Abbildung dargestellt, lag der Median der NLR bei 3,35. 50% der Werte lagen zwischen 2,44 und 4,8. Aufgrund der hohen Neutrophilenzahl war auch hier ein Maximalwert mit 18,86 festzustellen.

#### 4.2.3 Albumin

Der mediane Albuminwert lag bei 4 g/dl. 50% der Werte konnten zwischen 3,7 g/dl und 4,3 g/dl gefunden werden. Der Maximalwert lag bei 5,3 g/dl, was noch dem Normwert entspricht. Der Referenzbereich von Albumin im Blut liegt bei Erwachsenen zwischen 3,5 g/dl und 5,3 g/dl (106). Der niedrigste Wert vor einer Therapie wurde mit 1,9 g/dl ermittelt.

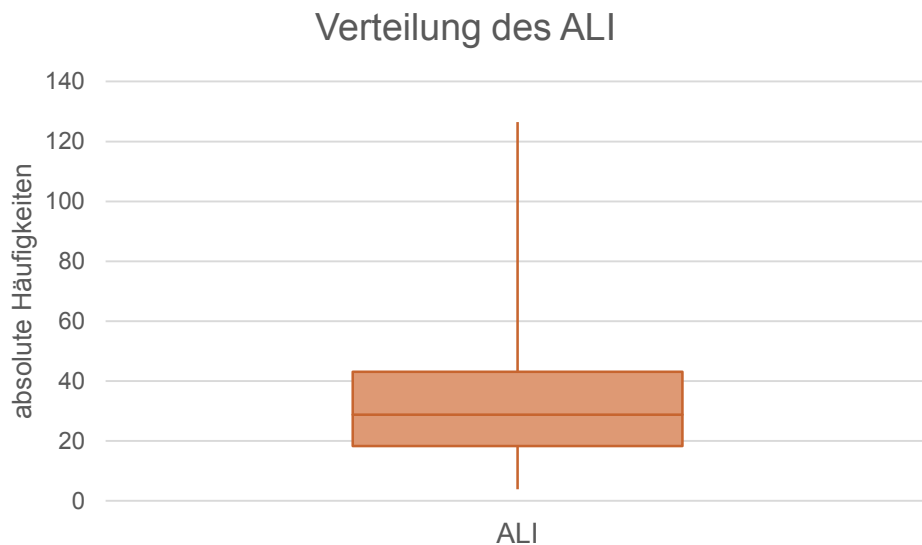


**Abbildung 11:** Verteilung des Albumins

#### 4.2.4 ALI

Die Berechnung des ALI erfolgte nach der im Kapitel 2.2.3 beschriebenen Formel mit dem BMI, dem Serumalbumin und der NLR.

Der Median des ALI lag bei 28,71. 50% der Werte lagen zwischen 18,26 und 43,05. Der am höchsten berechnete ALI wurde mit 126,45 angegeben, das Minimum lag bei 3,87.



**Abbildung 12:** Verteilung des ALI

#### 4.3 Spearman-Korrelation

In der anschließenden Analyse wird der Zusammenhang zwischen dem ALI, dem präoperativen CA 19-9, dem Alter und dem CRP statistische nachgewiesen, wobei  $p$  mit  $\leq 0,05$  festgelegt wird.

Leider konnte nicht bei allen PatientInnen jeder Parameter erhoben werden, weswegen die Stichprobengröße zwischen 289 und 429 TeilnehmerInnen schwankt.

**Tabelle 10:** Spearman-Korrelation des ALI mit CA 19-9, Alter und CRP

PARAMETER	ANALYSE	ALI	CA 19-9	ALTER	CRP
ALI	Korrelationskoeffizient	1	-0,237	-0,111	-0,449
	p-Wert		<b>&lt; 0,01</b>	<b>0,021</b>	<b>&lt; 0,01</b>
CA 19-9	Korrelationskoeffizient	-0,237	1	0,082	0,150
	p-Wert	<b>&lt; 0,01</b>		0,107	<b>0,011</b>
ALTER	Korrelationskoeffizient	-0,111	0,082	1	0,026
	p-Wert	<b>0,021</b>	0,107		0,643
CRP	Korrelationskoeffizient	-0,449	0,150	0,026	1
	p-Wert	<b>&lt; 0,01</b>	<b>0,011</b>	0,643	

Die oben dargestellte Korrelationsanalyse zeigt, dass sich ein statistischer Zusammenhang zwischen dem ALI und der Höhe des präoperativen CA 19-9-Wertes ( $p < 0,01$ ) feststellen lässt. Weiters ist die Korrelation indirekt proportional: Je höher die CA 19-9-Konzentration, desto niedriger der ALI. Ebenso bestehen signifikante Zusammenhänge zwischen dem derzeit gebräuchlichen Entzündungsparameter CRP und dem ALI ( $p < 0,01$ ) sowie dem Alter und dem ALI ( $p = 0,021$ ).

Ein Zusammenhang zwischen dem Alter und dem CA 19-9-Wert ( $p = 0,107$ ) sowie dem Alter und dem CRP ( $p = 0,643$ ) konnten nicht nachgewiesen werden.

#### 4.4 Cox-Regression

Bei der Cox-Regression wurde zuerst eine univariate Regression mit den ALI-Werten und anschließend abermals eine univariate Regression mit dem Medianwert des ALI als Cut-off-Wert durchgeführt, welcher auch in die Berechnung der Kaplan-Meier-Kurve einfluss. Danach wurde eine multivariate Cox-Analyse mit mehreren prognostischen Markern durchgeführt, um eine statistische Unabhängigkeit nachzuweisen.

Bei den Cox-Analysen, welche das krebsspezifische Überleben als abhängige Variable verwendeten, wurden PatientInnen, welche am Studienende noch lebten, nicht berücksichtigt. Daher sinkt die Anzahl der Gesamtkohorte auf 388 StudienteilnehmerInnen.

#### 4.4.1 Univariate Cox-Analyse

In der ersten univariaten Cox-Analyse wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen dem ALI und dem krebspezifischen Überleben herzustellen.

**Tabelle 11:** Univariate Cox-Analyse des ALI

<i>PARAMETER</i>	<i>HR (HAZARD RATIO)</i>	<i>95% CI (KONFIDENZINTERVALL)</i>	<i>P-WERT</i>
<b>ALI</b>	0,990	0,984 – 0,995	<b>&lt; 0,001</b>

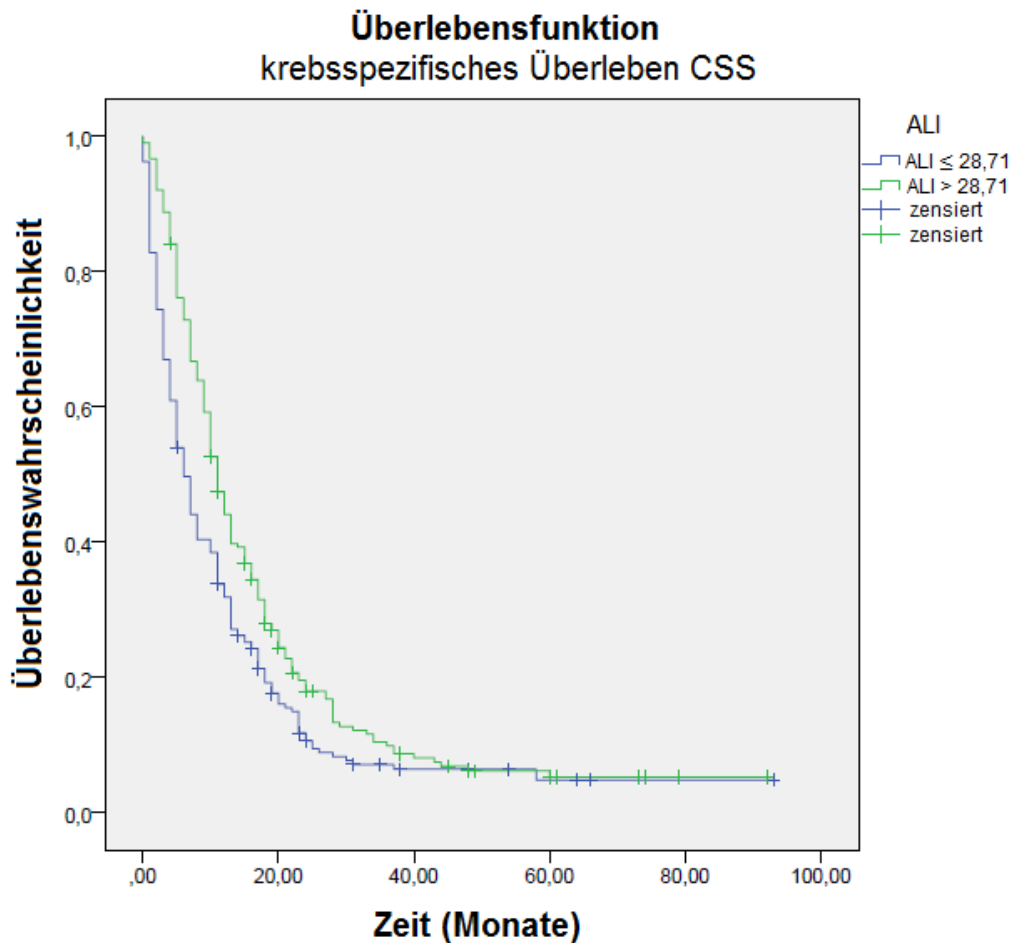
Tabelle 11 zeigt, dass der ALI einen signifikant prognostischen Einfluss ( $p < 0,001$ ) auf das krebspezifische Überleben hat.

Bei der univariaten Cox-Analyse mit dem Median des ALI (28,71) konnte in Bezug auf das krebspezifische Überleben die gleiche Aussage ( $p = 0,001$ ) getroffen werden.

**Tabelle 12:** Univariate Cox-Analyse mit dem Medianwert des ALI

<i>PARAMETER</i>	<i>GRENZEN</i>	<i>HR (HAZARD RATIO)</i>	<i>95% CI (KONFIDENZINTERVALL)</i>	<i>P-WERT</i>
<b>MEDIAN-ALI</b>	> 28,71	1 (Referenz)		
	≤ 28,71	0,715	0,586 – 0,873	<b>0,001</b>

Wie aus Tabelle 12 abzulesen ist, geht ein niedriger ALI mit einer schlechteren Prognose einher. Dies konnte auch in der dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurve graphisch dargestellt werden (Abbildung 13).



**Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve des ALI**

Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 13 zeigt, dass PatientInnen mit einem ALI > 28,71 (grüne Linie) eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit aufweisen, als PatientInnen mit einem ALI ≤ 28,71 (blaue Linie).

#### **4.4.2 Multivariate Cox-Analyse**

Eine multivariate Cox-Analyse wird durchgeführt, um zu testen, ob es sich bei dem ALI um einen unabhängigen prognostischen Wert handelt und um das Confounding auszuschalten, worunter man einen Einflussfaktor oder Störfaktor, welcher einen Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Variablen vortäuscht, versteht (107). Für diese Analyse werden die Medianwerte der einzelnen Parameter herangezogen. Da nicht jeder Parameter bei jedem Studienteilnehmer bzw. jeder Studienteilnehmerin erhoben wurden, verringert sich die hier ausgetestete Gesamtkohorte auf 353 TeilnehmerInnen.

**Tabelle 13:** Multivariate Cox-Analyse

PARAMETER	GRENZEN	HR	95% CI	P-WERT
		(HAZARD RATIO)	(KONFIDENZINTERVALL)	
GESCHLECHT	Weiblich	1 (Referenz)		
	Männlich	1,196	0,965 – 1,482	0,102
ALTER	< 65	1 (Referenz)		
	≥ 65	1,159	0,931 – 1,444	0,187
TUMORGRAD	G1 + G2	1 (Referenz)		
	G3 + G4	1,680	1,350 – 2,091	<b>&lt; 0,001</b>
TUMORSTADIUM	I+II	1 (Referenz)		
	III+IV	1,502	1,361 – 1,658	<b>&lt; 0,001</b>
KARNOFSKY- INDEX	≤ 80%	1 (Referenz)		
	> 80%	0,990	0,909 – 1,078	0,816
CHEMOTHERAPIE	Nein	1 (Referenz)		
	Ja	0,399	0,297 – 0,534	<b>&lt; 0,001</b>
CA19-9	< 816 U/ml	1 (Referenz)		
	≥ 816 U/ml	1,366	1,092 – 1,708	<b>0,006</b>
ALI	> 28,71	1 (Referenz)		
	≤ 28,71	0,866	0,700 – 1,071	0,185

In dieser Analyse wurden das Geschlecht, das Alter, der Tumorgrad, das Tumorstadium, der Karnofsky-Index, die Chemotherapie, der präoperative CA 19-9-Wert und der ALI mitberücksichtigt. Die hervorgehobenen p-Werte sind statistisch signifikant.

Aufgrund der vorliegenden Daten konnten der Tumorgrad ( $p < 0,001$ ), das Tumorstadium ( $p < 0,001$ ), die Chemotherapie ( $p < 0,001$ ) und die Höhe des CA 19-9 ( $p = 0,006$ ) als unabhängige Prognosemarker für das Überleben der PankreaskarzinompatientInnen identifiziert werden.

Das Geschlecht ( $p = 0,102$ ), das Alter ( $p = 0,187$ ), der Karnofsky-Index ( $p = 0,816$ ) und der ALI ( $p = 0,185$ ) konnten bei einer Signifikanzgrenze von  $p = 0,05$  nicht als unabhängige Marker für die Überlebenswahrscheinlichkeit der TumorpatientInnen identifiziert werden.

#### **4.5 Ergebnisse der Literaturrecherche**

In Tabelle 14 sind die wichtigsten Charakteristika der einzelnen Publikationen dargestellt, wobei die vorliegende Studie ebenfalls berücksichtigt ist.

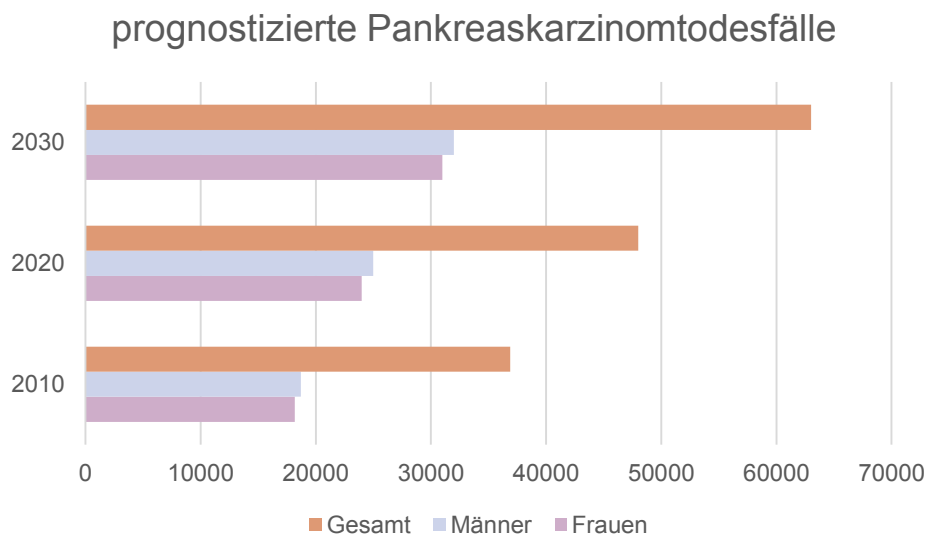
**Tabelle 14: Studienvergleich**

<i>Ref.</i>	<i>TeilnehmerInnen (n) / [♂:♀] in %</i>	<i>Tumor</i>	<i>Stadium</i>	<i>Behandlung</i>	<i>Cut-off / Ermittlung</i>	<i>Cox- Regression</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Sonstiges</i>
<b>Jafri et al.</b> (4)	173 / [67:33]	NSCLC	IV	Chemotherapie	18 / ROC	Multivariat	OS	0,047	
<b>Feng et al.</b> (81)	293 / [88:12]	ESCC	alle	Operation	18 / k. A.	Multivariat	CSS	0,024	
<b>He et al.</b> (5)	365 / [85:15]	SCLC	III (53%) IV (47%)	Chemotherapie Bestrahlung	19,5 / R-Software	Multivariat	OS	0,001	III (p = 0,387)
<b>Kim et al.</b> (98)	186 / [84:16]	SCLC	III (34%) IV (66%)	Chemotherapie, Bestrahlung Radiochemotherapie, BSC	31,1 / R-Software	Multivariat	OS	0,004	
<b>Park et al.</b> (82)	212 / [67:33]	DLBCL	I bis IV Ann Arbor	Chemotherapie	15,5 / ROC	Multivariat	OS	0,001	
<b>Shiroyama et al.</b> (99)	201 / [67:33]	NSCLC	k. A.	Chemotherapie	18 / Jafri et al.	Multivariat	PFS	< 0,001	
<b>Tomita et al.</b> (100)	341 / [51:49]	NSCLC	I (78%) II/III (22%)	Operation	37,67 / Cutoff Finder	Multivariat	CSS	< 0,001	+ CRP
<b>Tomita et al.</b> (101)	343 / [51:49]	NSCLC	I (78%) II/III (22%)	Operation	37,66 / Cutoff Finder	Multivariat	CSS	< 0,001	
<b>Kobayashi et al.</b> (102)	166 / [45:55]	NSCLC	IA	Operation	22,2 / ROC	Multivariat	OS	< 0,001	
<b>Ozyurek et al.</b> (103)	112 / [84:16]	NSCLC	IV	k. A.	18 / Jafri et al.	Multivariat	OS	k. A.	
<b>Vorliegende Arbeit</b>	429 / [55:45]	PC	Alle	Operation, Chemotherapie	28,71 / Median	Multivariat	CSS	0,185	

## 5 Diskussion

Obwohl weltweit nur 2,5% aller diagnostizierten malignen Tumore Pankreaskarzinome sind, sind diese für insgesamt 4,5% der krebisbedingten Todesfälle verantwortlich (15). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt nur 8% (108) und das mediane Überleben liegt bei sechs Monaten (109). Das durchschnittliche Überleben der PatientInnen hat sich in den vergangenen 30 Jahren kaum verbessert (73).

Ebenso ist festzuhalten, dass die Inzidenz des Pankreaskarzinoms stetig ansteigt. Im Jahr 2010 wurden in der USA rund 43.000 Pankreaskarzinome neu diagnostiziert, im Jahr 2030 werden es Schätzungen zufolge mehr als doppelt so viele sein, nämlich 88.000 Neudiagnosen. Abgesehen vom Lungenkrebs wird das Pankreaskarzinom im Jahr 2030 auch an zweiter Stelle bei den tumorbedingten Todesfällen stehen (110).



**Abbildung 14: Prognostizierte Pankreaskarzinomtodesfälle in den USA.** Daten übernommen von Rahib L. et al. 2014 (110)

Eine frühe Diagnose ist derzeit noch nicht möglich, da es keinen geeigneten Biomarker gibt und die retroperitoneale Lage des Pankreas erst spät zu klinischen Symptomen führt (111).

Die Identifizierung eines Prognosemarkers für das duktaie Pankreaskarzinom ist im Zeitalter der personalisierten Medizin essentiell, um eine bessere Betreuung der PatientInnen zu gewährleisten (73). Es wäre wichtig, einen prognostischen Marker

auch für Routineanwendungen zu evaluieren, um eine Gruppierung der Patienten mit Risikostratifizierung vornehmen- und gegebenenfalls Therapien anzupassen zu können (112).

Die Erkenntnis, dass Entzündungen und Tumore zusammenhängen, ist nicht neu. So beschrieb Rudolf Virchow im 19. Jahrhundert erstmals Leukozyten im Tumorgewebe (113). In den letzten Jahren wurde die Forschung in diese Richtung zunehmend intensiviert. So ist mittlerweile allgemein bekannt, dass Tumore von Entzündungen ausgelöst werden können. Radikale Sauerstoffspezies (ROS) und reaktive Stickstoffspezies (RNI) führen zu Mutationen in den Zellen, welche danach maligne entarten. Aber auch in bereits vorhandenen Tumoren führen Zytokine der Immunzellen zur Proliferation und Invasion der Tumorzellen (114). Diese Überlegungen führen allein schon zur Konsequenz, dass eine systemische Entzündung die Prognose einer Tumorerkrankung verschlechtert.

Ebenso sind Entzündungen für viele Begleiterscheinungen von Tumorerkrankung verantwortlich, darunter etwa Kachexie / Anorexie, Tumorschmerzen und ein verkürzte Überlebenszeit (115). Dies führt nun in weiterer Folge zur Frage, welche Entzündungsmarker für die Prognose einer Tumorerkrankung, im Speziellen des Pankreaskarzinoms geeignet sind.

Der gebräuchlichste Entzündungsmarker CRP wurde bereits mehrfach als Prognosemarker beim Pankreaskarzinom bestätigt (64) (68). Der Glasgow Prognostic Score (GPS), welcher Albumin und CRP kombiniert, sowie die CRP/Albumin-Ratio stellten sich als unabhängige prognostische Marker heraus (116) (79).

Die NLR wurde beim Pankreaskarzinoms schon mehrfach beforscht und konnte als vielversprechender Marker für die Abschätzung einer Prognose identifiziert werden, wobei in den Studien sowohl fortgeschrittene Tumorerkrankungen mit palliativer Chemotherapie als auch lokal begrenzte Tumore mit chirurgischer Intervention behandelt wurden (70) (73) (76) (77).

Mittels einer Metaanalyse (mit insgesamt 10 inkludierten Studien) konnte nachgewiesen werden, dass der BMI einen Effekt auf das Gesamtüberleben der PankreaskarzinompatientInnen aufweist (80).

Es stellt sich nun die Frage, ob eine Kombination aus mehreren entzündungsbedingten Prognosemarkern beim Pankreaskarzinom mit einem zusätzlichen Wissensgewinn und gegebenenfalls mit einer besseren Prognoseabschätzung einhergeht?

Oben genannte Laboruntersuchungen haben den Vorteil, sehr leicht anwendbar zu sein und auch in kleineren Krankenhäusern rund um die Uhr zur Verfügung zu stehen. Im Jahr 2013 wurde erstmalig der *Advanced Lung Cancer Inflammation Index (ALI)* beschrieben, welcher die folgenden Kriterien erfüllt:

- schnelle Verfügbarkeit
- einfache Parameterzusammensetzung
- keine Spezialdiagnostik erforderlich

Der ALI wurde erstmalig in der Prognoseabschätzung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms verwendet. Es handelt sich um einen simplen Index, welcher sich aus dem BMI, dem Serumalbumin und der NLR zusammensetzt (4). Gegenwärtig<sup>4</sup> wurde der ALI noch nicht als prognostischer Marker beim Pankreaskarzinom beschrieben. Die vorliegende Diplomarbeit soll dies nun ändern und die Wertigkeit des ALI bezüglich einer Prognose beim Pankreaskarzinom evaluieren.

Die vorliegende retrospektive Kohortenstudie umfasst 429 Studienteilnehmern. 55% und damit die Mehrzahl der PatientInnen war männlich. Es ist bekannt, dass das kumulative Erkrankungsrisiko bei Männern höher ist als bei Frauen. Als Grund hierfür werden immer wieder die höheren Raucherzahl unter Männern angegeben (117).

Das mittlere Erkrankungsalter der StudienteilnehmerInnen lag bei etwa 64,4 Jahre. Dies liegt mehr als sechs Jahre unter dem durchschnittlichen Erkrankungsalter bei Männern und mehr als zehn Jahre unter dem durchschnittlichen Erkrankungsalter bei Frauen (13). Eine denkbare Ursache hierfür wäre der Umstand, dass ältere Personen aufgrund von Komorbiditäten nicht mehr für eine Therapie in Frage kommen und nur mehr palliativ mittels *Best Supportive Care (BSC)* behandelt werden. Die Studie von Gajda et al. (12) befasste sich speziell mit einer Patientenpopulation, in welcher das PatientInnen-Alter gleich oder mehr als 65 Jahre betrug. Sie fanden heraus, dass nur 1,4% der PatientInnen operiert wurden,

---

<sup>4</sup> Stand Dezember 2018

89,4% eine Chemotherapie erhielten und 9,2% direkt palliativ behandelt wurden (12), womit es sich in der vorliegenden Arbeit möglicherweise um einen Selektionsbias handeln könnte.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Tumorigradung ( $p < 0,001$ ) und das Tumorstadium ( $p < 0,001$ ) unabhängige prognostische Marker für das krebsspezifische Überleben der StudienteilnehmerInnen waren. PatientInnen mit schlechter differenzierten und bereits metastasierten Tumoren starben, im Vergleich zu PatientInnen mit gut differenzierten und lokal begrenzten Tumoren, früher.

Auch die Höhe des CA 19-9-Wertes ( $p = 0,006$ ) ist statistisch signifikant und konnte in der multivariaten Cox-Analyse als unabhängig identifiziert werden. Dies gilt jedoch nur dann, wenn eine gesicherte Diagnose bereits besteht. Ein Screening für asymptomatische PatientInnen gibt es laut den Leitlinien nicht (16). Auch Vorsorgeuntersuchungen für Hochrisikofamilien mit hereditärem Pankreaskarzinom werden nicht empfohlen (118).

Chemotherapien konnte ebenfalls in der multivariaten Cox-Analyse als prognostisch unabhängig identifiziert werden. PatientInnen, welche eine Chemotherapie erhalten haben, lebten im Vergleich zur Gruppe, welche keine Therapie erhielten, länger. Dies erklärt somit auch die Empfehlung der Leitlinie, dass jeder Patient bzw. jede Patientin, welche(r) an einem Pankreaskarzinom leidet, eine Chemotherapie erhalten sollte (entweder adjuvant nach einer Operation oder palliativ). Von der Chemotherapie ausgenommen sind nur PatientInnen mit einem schlechten Allgemeinzustand (16).

Der Medianwert des ALI zeigte in der univariaten Cox-Analyse einen signifikanten Einfluss auf das krebsspezifische Überleben ( $p < 0,001$ ), in der multivariaten Cox-Analyse konnte er jedoch nicht mehr als unabhängiger Risikomarker ( $p = 0,185$ ) identifiziert werden. Daraus geht hervor, dass dieser Index keinen Wissensgewinn zu den bereits bekannten prognostischen Parametern bringt. Mögliche Erklärungsansätze liefert der Vergleich mit den anderen Studien, welche sich mit der prognostischen Wertigkeit dieses Index befassten.

Da sich jeweils nur eine Studie mit dem Ösophaguskarzinom (81) und eine Studie mit dem Lymphom (82) befassen, liegt das Hauptaugenmerk auf den Studien über Lungenkrebs.

Mit einer Gesamtanzahl von 429 StudienteilnehmerInnen umfasst die vorliegende Arbeit die größte Kohorte, wodurch auch eine entsprechende Repräsentativität der Ergebnisse gegeben ist. Abgesehen von der Studie von Kobayashi et al. (102) waren Frauen in allen recherchierten Studien unterrepräsentiert.

Die Mehrzahl der Studien befassten sich mit dem ALI im Zusammenhang mit dem NSCLC, wobei es sich hier um eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren handelt und Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, großzellige Karzinome und neuroendokrine Tumore der Lunge umfasst (119). Auch bei dieser Tumorentität werden mehr als 56% der Fälle erst mit Fernmetastasen diagnostiziert und das mediane Überleben wird mit weniger als einem Jahr angegeben (4). Zwei weitere Studien bearbeiteten das SCLC, bei dem es sich um einen Tumor handelt, welcher sich durch eine schlechte Prognose und eine hohe Mortalität auszeichnet (5) (98). Damit wäre die vorliegenden Studien durchaus mit den Prognosen des Pankreaskarzinoms vergleichbar.

Bei der Betrachtung des Tumorstadiums erkennt man, dass sich die Autoren mit sehr spezifischen Tumorstadien befasst haben, oft nur ein einzelnes Tumorstadium für die Studie ausgewählt wurde. Bei He et al. (5) und Kim et al. (98) waren keine PatientInnen, welche ein Tumorstadium von I oder II aufwiesen, enthalten. Tomita et al. (100) (101) exkludierten PatientInnen mit Stadium IV. Folglich unterscheidet sich die Studienpopulation der vorliegenden Arbeit von anderen Publikationen, da hier alle PatientInnen mit Pankreaskarzinomen berücksichtigt wurden und sich dadurch auch ein heterogenes Patientenkontinuum ergab. Eine denkbare Ergänzung an dieser Stelle wäre, die einzelnen Stadien getrennt voneinander zu bewerten und den ALI als prognostischen Marker für das jeweilige Tumorstadium einzusetzen.

Auch beim Punkt der Behandlung gab es Unterschiede. In allen Publikationen wurden PatientInnen beschrieben, welche sich entweder Operationen oder Chemotherapien unterzogen, somit wurden in allen Veröffentlichungen invasive und nicht-invasive Behandlungen getrennt betrachtet. Dieser Umstand ist jedoch eher dem jeweiligen Tumorstadium geschuldet und sollte keinen Einfluss auf die prognostische Wertigkeit des ALI haben, da die Entzündungsparameter vor einer Behandlung erhoben wurden.

Die Cut-off-Werte für den ALI sind sehr unterschiedlich und reichen von 15,5 (82) bis 37,67 (100). Zwei Publikationen (99) (103) verwendeten den Cut-off-Wert aus der ersten Publikation von Jafri et al. (4). Alle restlichen Autoren berechneten den Cut-off, entweder mit ROC-Kurven oder speziellen Statistikprogrammen. Keine der oben genannten Publikationen verwendete den Medianwert als Cut-off-Wert, um die prognostische Wertigkeit des ALI nachzuweisen. Obwohl eine Teilung der PatientInnen beim 50%-Perzentil die schnellste und einfachste Möglichkeit einer Cut-off-Berechnung ist, wäre in diesem Fall eine statistische Berechnung des Wertes mittels ROC-Analyse zielführender gewesen.

Allen Studien war außerdem gemein, dass im Zuge ihrer statistischen Aufarbeitung eine multivariate Cox-Analyse durchgeführt wurde. Als Endpunkt der Studien wurde entweder das progressionsfreie Überleben (*Progression Free Survival* PFS), das krebsspezifische Überleben (*Cancer Specific Survival* CSS) oder das Gesamtüberleben (*Overall Survival* OS) der StudienteilnehmerInnen gewählt.

Bei der Betrachtung der p-Werte fällt auf, dass schon He et al. (5) keine statistische Signifikanz für die unabhängige prognostische Wertigkeit des ALI bei PatientInnen im Stadium III nachweisen konnten. Bei der Analyse aller inkludierten PatientInnen und der TeilnehmerInnen mit Stadium IV erwies sich der ALI jedoch als statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) (5). Ozyurek et al. (103) führten zwar eine multivariate Cox-Analyse durch, gaben jedoch keine p-Werte an. In ihren Resultaten wurden die p-Werte des OS im Zusammenhang mit dem ALI mit  $p = 0,095$  beschrieben. Trotzdem gehen Ozyurek et al. davon aus, dass ein  $ALI < 18$  auf eine schlechte Prognose hindeuten kann (103). In der vorliegenden Arbeit wurde eine prognostische Wertigkeit des medianen ALI-Werts in Bezug auf das Pankreaskarzinom nachgewiesen ( $p = 0,001$ ), jedoch konnte seine Unabhängigkeit in der multivariaten Cox-Analyse nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,185$ ).

## 6 Fazit und Ausblick

Die wichtigste Erkenntnis der vorliegenden Arbeit ist, dass der ALI nicht als unabhängiger Prognosemarker beim Pankreaskarzinom identifiziert werden konnte. Nichtsdestotrotz bedeutet das nicht, diesen Parameter für diesen Zweck als endgültig ungeeignet zu erklären.

Eine Empfehlung an dieser Stelle ist, den Cut-off-Wert mittels ROC-Analyse oder eines Statistikprogrammes in weiteren Studien zu berechnen. Außerdem wären Analysen der Untergruppen sinnvoll, anhand derer einzelne Tumorstadien getrennt voneinander untersucht werden können.

Auch eine Alternative zum BMI mit Parametern, welche die Körperzusammensetzung in Bezug auf die Muskelmasse besser beurteilen können, wäre durchaus sinnvoll. Kim et al. (98) haben dies mit dem modifizierten ALI schon versucht, dieser brachte allerdings keinen zusätzlichen Wissensgewinn beim SCLC. Weiters sollte auch der derzeit gebräuchlichste Entzündungsmarker CRP in die Berechnung miteinfließen, wie es Tomita et al. (100) schon versucht haben. Eine Kombination aus ALI und CRP könnte die Prognose der PatientInnen mit Pankreaskarzinomen zutreffend abschätzen lassen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Der Standard. Pankreaskarzinom: Wenig verbesserte Prognose. [Online].; 2017 [cited 2018 April 23. Available from: <https://derstandard.at/2000057669080/Bauchspeicheldruesenkrebs-Prognose-kaum-verbessert?ref=rec>.
2. Der Standard. Pankreaskrebs: Kleine Drüse als großes Problem. [Online].; 2017 [cited 2018 April 23. Available from: <https://derstandard.at/2000058098621/Pankreaskrebs-Kleine-Druese-als-grosses-Problem>.
3. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22(44): p. 9694-9705.
4. Jafri SH, Shi R, Mills G. Advance lung cancer inflammation index (ALI) at diagnosis is a prognostic marker in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a retrospective review. *BMC Cancer*. 2013; 13(1): p. 158.
5. He X, Zhou T, Yang Y, Hong S, Zhan J, Hu Z, et al. Advanced lung cancer inflammation index, a new prognostic score, predicts outcome in patients with small-cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer*. 2015; 16(6): p. 165-171.
6. Arastéh Kea. *Innere Medizin*. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2013.
7. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic Cancer. *The Lancet*. 2016; 388(10039): p. 73-85.
8. Neureiter D, Jäger T, Ocker M, Kiesslich T. Epigenetics and pancreatic cancer: Pathophysiology and novel treatment aspects. *World of Gastroenterology*. 2014; 20(24): p. 7830-7848.
9. Statistik Austria. Bauchspeicheldrüse. [Online].; 2018 [cited 2018 September 3. Available from: <http://www.statistik->

austria.at/web\_de/statistiken/menschen\_und\_gesellschaft/gesundheit/krebs\_erkrankungen/bauchspeicheldruese/index.html.

10. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain SR. Pancreatic Cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World Journal of Gastroenterology*. 2018; 24(43): p. 4846-4861.
11. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicenter, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017; 389(10073): p. 1011-1024.
12. Gajda M, Kenig J. Treatment outcomes of pancreatic cancer in the elderly - literature review. *Folia medica Cracoviensia*. 2018; 58(3): p. 49-66.
13. Herold G. *Innere Medizin Köln*: Gerd Herold; 2016.
14. Statistik Austria. Krebs im Überblick. [Online].; 2018 [cited 2018 September 03]. Available from: [http://www.statistik-austria.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/krebs\\_erkrankungen/krebs\\_im\\_ueberblick/index.html](http://www.statistik-austria.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebs_erkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html).
15. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RR, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *cancer J clin*. 2018; 68: p. 394-424.
16. (DGHO) DGfHuMO. Pankreaskarzinom Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft für Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [Online].; 2018 [cited 2018 November 01]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@@view/pdf/index.pdf>.

17. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2018. *Cancer J Clin.* 2018; 68: p. 7-30.
18. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RHTND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2010.
19. Permeth-Wey J, Egan KM. Family history is a significant risk factor for pancreatic cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Familial Cancer.* 2009; 8(2): p. 109-117.
20. Pannala R, Basu A, Peterson GM, Chari ST. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol.* 2010; 10(1): p. 88-95.
21. Vrieling A, Bueno-de-Mesquita BH, Boshuizen HC, Michaud DS, Severinsen MT, Overvad K, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International Journal of Cancer.* 2010; 126(10): p. 2394-2403.
22. Aune D, Greenwood DC, Sau Man Chan D, Vieira R, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Annals of Oncology.* 2012; 23(4): p. 843-852.
23. Fund WCR. Pancreatic Cancer - how diet, nutrition and physical activity affect pancreatic cancer risk. [Online].; 2012 [cited 2018 November 01]. Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/pancreatic-cancer>.
24. Aune D, Sau Man Chan D, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC, et al. Dietary fructose, carbohydrates, glycemic indices and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Annals of Oncology.* 2012; 23(10): p. 2536-2546.

25. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *the New England Journal of Medicine*. 1993; 328(20): p. 1433-1437.
26. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2010; 24(3): p. 349-358.
27. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Aus der UAW-Datenbank: Pankreaskarzinome im Zusammenhang mit Exenatid (Byetta(R)). *Deutsches Ärzteblatt*. 2011; 108(19): p. A1080.
28. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H. *Pathologie* München: Elsevier GmbH; 2012.
29. Goral V. Pancreatic Cancer: Pathogenesis and Diagnosis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. ; 16(14): p. 5619-5624.
30. Maitra A, Kern SE, Hruban RH. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2006; 20(2): p. 211-226.
31. Grant TJ, Hua K, Singh A. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2016; 144: p. 241-275.
32. Malhotra L, Ahn DH, Bloomston M. The pathogenesis, diagnosis and management of pancreatic cancer. *Journal of Gastrointestinal & Digestive System*. 2015; 5(2).
33. Carroll NZ, Reyes B, Vázquez L. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Challenges and new insights. *Challenges in Pancreatic Pathology*. 2017.

34. Krebshilfe D. Krebs der Bauchspeicheldrüse - Antworten. Hilfen. Perspektiven. [Online].; 2016 [cited 2018 November 02. Available from: [https://www.krebshilfe.de/fileadmin/Downloads/PDFs/Blaue\\_Ratgeber/014\\_0066.pdf](https://www.krebshilfe.de/fileadmin/Downloads/PDFs/Blaue_Ratgeber/014_0066.pdf).
35. Union for International Cancer Control (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours West Sussex: Wiley Blackwell; 2017.
36. (UICC) UfICC. What is TNM? [Online].; 2018 [cited 2018 November 03. Available from: <https://www.uicc.org/resources/tnm>.
37. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Exocrine pancreas. AJCC Cancer Staging Manual. 2018; 8: p. 155-158.
38. American Cancer Society. Pancreatic Cancer Stages. [Online].; 2017 [cited 2018 November 11. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html#references>.
39. Gnant M, Schindl M. Erkrankungen des Pankreas - Konsensus Statement. CliniCum. 2017; p. 1-28.
40. Lee ES, Lee JM. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: A state-of-the-art review. World Journal of Gastroenterology. 2014; 20(24): p. 7864-7877.
41. Fogel EL, Shahda S, Sandrasegaran K, DeWitt J, Easler J, Agarwal DM, et al. A Multidisciplinary Approach to Pancreas Cancer in 2016: A review. The American journal of gastroenterology. 2017; 112(4): p. 537-554.
42. American Cancer Society. Tests for Pancreatic Cancer. [Online].; 2016 [cited 2018 November 12. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html>.
43. Freelove R, Walling AD. Pancreatic Cancer: Diagnosis and Management. American Family Physician. 2006; 73(3): p. 485-492.

44. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrmann SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma Version 2.2017 - Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of National Comprehensive Cancer Network*. 2017; 15(8): p. 1028-1061.
45. Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2004; 19: p. 182-186.
46. De la Cruz MS, Young AP, Ruffin MT. Diagnosis and Management of Pancreatic Cancer. *American Family Physician*. 2014; 89(8): p. 626-632.
47. Pelzer U, Sinn M, Stieler J, Rieß HS. Multimodale Therapie des Pankreaskarzinoms. *Der Internist*. 2014; 55: p. 31-36.
48. Riess H, Goerke A, Oettle H. *Pancreatic Cancer Heidelberg*: Springer; 2008.
49. Yabar CS, Winter JM. Pancreatic Cancer: A Review. *Gastroenterology clinics in North America*. 2016; 45(3): p. 429-445.
50. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer - a Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2007; 297(3): p. 267-277.
51. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2018; 379(25): p. 2395-2406.
52. Gillen S, Schuster T, Meyer zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: A Systemic

Review and Meta-analysis of Response and Resection Percentage. *PLoS medicine*. 2010; 7(4).

53. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Schneider L, Michalski CW, Springfield C, et al. Lokally Advanced Pancreatic Cancer - neoadjuvant Therapy with Folfirinox Results in Resectability in 60% of the Patients. *Annals of Surgery*. 2016; 264(3): p. 457-463.
54. Chiorean G, Von Hoff DD. Taxanes: impact on pancreatic cancer. *Anti-cancer drugs*. 2014; 25(5): p. 584-592.
55. Alvarez R, Musteanu M, Garcia-Garcia E, Lopez-Casas P, Megias D, Guerra C, et al. Stromal disrupting effects of nab-paclitaxel in pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*. 2013; 109: p. 926-933.
56. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, et al. Second-Line Oxaliplatin, Folinic Acid, and Fluorouracil Versus Folinic Acid and Fluorouracil Alone For Gemcitabine-Refractory Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-003-Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(23): p. 2423-2429.
57. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. Folfirinox versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(19): p. 1817-1825.
58. Von Hoff D, Ervin T, Arena F, Chiorean G, Infante J, Moore M, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369(18): p. 1691-1703.
59. Tzeng CWD, Fleming JB, Lee JE, Wang X, Pisters PW, Vauthey JN, et al. Yield of clinical and radiographic surveillance in patients with resected pancreatic adenocarcinoma following multimodal therapy. *HPB*. 2012; 14(6): p. 365-372.

60. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420(6917): p. 860-867.
61. Hussain PS, Harris CC. Inflammation and cancer: An ancient link with novel potentials. *International journal of cancer*. 2007; 121(11): p. 2373-2380.
62. Greer JB, Whitcomb DC. Inflammation and pancreatic cancer: an evidence-based review. *Current Opinion in Pharmacology*. 2009; 9: p. 411-418.
63. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008; 454: p. 436-444.
64. Falconer SJ, Fearon KC, Ross JA, Elton R, Wigmore SJ, Garden J, et al. Acute-Phase Protein Response and Survival Duration of Patients with Pancreatic Cancer. *Cancer*. 1995; 75(8): p. 2077-2082.
65. Deans C, Wigmore SJ. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2005; 8(3): p. 265-269.
66. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *The American journal of clinical nutrition*. 2006; 83(6): p. 1345-1350.
67. Dörner K. *Klinische Chemie und Hämatologie*. 8th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
68. Haas M, Heinemann V, Frank K, Laubender RP, Klose C, Bruns CJ, et al. Prognostic value of CA 19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results from multicenter, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2013; 139(4): p. 681-689.
69. Imöhl M. *Labormedizin pocket*. 5th ed. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag; 2016.

70. Xiao YXZ, Shao Z, Chen W, Xie H, Qin G, Zhao N. Neutrophil and lymphocyte counts at diagnosis are associated with overall survival of pancreatic cancer - a retrospective cohort study. *Medicine*. 2016; 95(40).
71. Halwachs-Baumann G. *Labormedizin: Klinik - Praxis - Fallbeispiele*. 2nd ed. Wien: Springer-Verlag; 2011.
72. Feng L, Gu S, Wang P, Chen H, Chen Z, Meng Z, et al. Pretreatment values of bilirubin and albumin are not prognostic predictors in patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Medicine*. 2018.
73. Park HS, Lee HS, Park JS, Lee , Ki D, Lee SJ, et al. Prognostic Scoring Index for Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*. 2016; 48(4): p. 1253-1263.
74. Stotz M, Gerger A, Eisner F, Szkandera J, Loibner H, Less A, et al. Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*. 2013; 109: p. 413-421.
75. Ben Q, An W, Wand L, Wang W, Yu L, Yuan Y. Validation of the Pretreatment Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Overall Survival in a Cohort of Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*. 2015; 44(3): p. 471-477.
76. Xue P, Kanai M, Mori Y, Nishimura T, Uza N, Kodama Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting palliative chemotherapy outcomes in advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Medicine*. 2014; 3(2): p. 406-415.
77. Kadokura M, Ishida Y, Tatsumi A, Takahashi E, Shindo H, Amemiya F, et al. Performance status and neutrophil-lymphocyte ratio are important prognostic factors in elderly patients with unresectable pancreatic cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2016; 7(6): p. 982-988.

78. Kanda M, Fujii T, Kodera Y, Nagai S, Takeda S, Nakao A. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *British journal of surgery*. 2011; 95(2): p. 268-274.
79. Wu M, Guo J, Guo L, Zuo Q. The C-reactive protein/albumin ratio predicts overall survival of patients with advanced pancreatic cancer. *Tumor Biology*. 2016; 37(9): p. 12525-12533.
80. Shi YQ, Yang J, Du P, Xi T, Zhuang XH, Shen JQ, et al. Effect of Body Mass Index on Overall Survival of Pancreatic Cancer - a Meta-Analysis. *Medicine*. 2016; 95(14).
81. Feng JF, Huang Y, Xun CQ. A new inflammation index is useful for patients with esophageal squamous cell carcinoma. *OncoTargets and Therapy*. 2014; 7: p. 1811-1815.
82. Park YH, Yi HG, Lee MH, Kim CS, Lim JH. Prognostic Value of the Pretreatment Advanced Lung Cancer Inflammation Index (ALI) in Diffuse Large B Cell Lymphoma Patients Treated with R-CHOP Chemotherapy. *Acta haematologica*. 2017; 137(2): p. 76-85.
83. Klug S, Bender R, Blettner MLS. Wichtige epidemiologische Studientypen - Artikel Nr. 18 der Statistik-Serie in der DMW. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2004; 129: p. T7-T10.
84. Rojahn J. Studien richtig lesen - Teil 1: Studiendesign und Fehlerquellen. *Lege artis- das Magazin zur ärztlichen Weiterbildung*. 2016; 6(1): p. 16-23.
85. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 6th ed.: Springer-Verlag; 2013.
86. Hutchison T, Boyd N, Feinstein A. Scientific Problems in clinical scales, as demonstrated in the Karnofsky index of performance status. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1979; 32(9): p. 661-666.

87. Medistat. Karnofsky-Index. [Online].; 2018 [cited 2018 November 21].  
Available from: <https://www.medistat.de/glossar/lebensqualitaet/karnofsky-index/>.
88. Ebermann E. Grundlagen der statistischen Auswertungsverfahren. [Online].; 2010 [cited 2018 November 20. Available from:  
<https://www.univie.ac.at/ksa/elearning/cp/quantitative/quantitative-48.html>.
89. Lange S, Bender R. Lineare Regression und Korrelation - Artikel Nr. 5 der Statistik-Serie in der DMW. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2007; 132: p. e9-e11.
90. Ebermann E. Die Korrelation. [Online].; 2010 [cited 10 Dezember 2018].  
Available from:  
<https://www.univie.ac.at/ksa/elearning/cp/quantitative/quantitative-96.html>.
91. Ebermann E. Regression. [Online].; 2010 [cited 10 Dezember 2018].  
Available from:  
<https://www.univie.ac.at/ksa/elearning/cp/quantitative/quantitative-111.html>.
92. Bender R, Ziegler A, Lange S. Multiple Regression - Artikel Nr. 13 der Statistik-Serie der DMW. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2002; 127: p. T8-T10.
93. Rojahn J. Studien richtig lesen - Teil 2: Hypothesen, p-Wert, KI und Co. Lege artis - Das Magazin zur ärztlichen Weiterbildung. 2016; 6(2): p. 82-91.
94. Bender R, Lange S. Was ist der p-Wert? Artikel Nr. 7 der Statistik-Serie in der DMW. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2007; 132: p. e15-e16.
95. Ressnig M, Blettner M, Klug J S. Data Analysis of Epidemiological Studies. 2010; 107(11): p. 187-192.
96. Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. 6th ed.: Springer-Verlag; 2013.

97. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften der Kaplan-Meier-Methode - Artikel Nr. 15 der Statistikserie in der DMW. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2007; 132: p. e36-e38.
98. Kim E, Kim N, Kim Y, Seo J, Park I, Ahn H, et al. Prognostic Significance of Modified Advanced Lung Cancer Inflammation Index (ALI) in Patients with Small Cell Lung Cancer\_Comparison with Original ALI. PLoS ONE. 2016; 11(10).
99. Shiroyama T, Suzuki H, Tamiya M, Tamiya A, Tanaka A, Okamoto N, et al. Pretreatment advanced lung cancer inflammation index (ALI) for predicting early progression in nivolumab-treated patients with advanced non-small cell lung cancer. Cancer Medicine. 2017; 7(1): p. 13-20.
100. Tomita M, Ayabe T, Maeda R, Nakamura K. Combination of Advanced Lung Cancer Inflammation Index and C-Reactive Protein Is a Prognostic Factor in Patients With Operable Non-Small Cell Lung Cancer. World journal of oncology. 2017; 8(6): p. 175-179.
101. Tomita M, Ayabe T, Nakamura K. The advanced lung cancer inflammation index is an independent prognostic factor after surgical resection in patients with non-small-cell lung cancer. Interactive cardiovascular and thoracic surgery. 2017; 26(2): p. 288-292.
102. Kobayashi S, Karube Y, Inoue T, Araki O, Maeda S, Matsumura Y, et al. Advanced Lung Cancer Inflammation Index Predicts Outcomes of Patients with Pathological Stage IA Lung Adenocarcinoma Following Surgical Resection. Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2018.
103. Ozyurek B, Ozdemirel T, Ozden S, Erdogan Y, Ozmen O, Kaplan B, et al. Does advanced lung inflammation index (ALI) have prognostic significance in metastatic non-small cell lung cancer? The clinical respiratory journal. 2018.
104. Onkopedia. Karnofsky Performance Status Scale. [Online].; 2018 [cited 2018 Dezember 02. Available from:

<https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/allgemeinzustand/Karnofsky.pdf>.

105. LKH-Univ. Klinikum Graz. Carboh. Antigen 19-9 (CA 19-9). [Online].; 2017 [cited 2018 Dezember 10. Available from:  
<https://www.medunigraz.at/labordiagnostik/parameter/41034.htm>.
106. LKH-Univ. Klinikum Graz. Albumin. [Online].; 2017 [cited 2018 Dezember 10. Available from:  
<https://www.medunigraz.at/labordiagnostik/parameter/25010.htm>.
107. Catalogue of bias collaboration AJ, Bankhead C, D N. Confounding. [Online].; 2018 [cited 2018 Dezember 12. Available from:  
<https://catalogofbias.org/biases/confounding/>.
108. Vernerey D, Huhuet F, Vienot A, Goldstein D, Paget-Bailly S, Van Leathem J, et al. Prognostic nomogram and score to predict overall survival in locally advanced untreated pancreatic cancer (PROLAP). *British Journal of Cancer*. 2016; 115: p. 281-289.
109. Neesse A, Algül H, Tuveson DA, Gress TM. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer: a changing paradigm. *Gut*. 2015; 64: p. 1476-1484.
110. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Research*. 2014.
111. Yu SL, Xu LT, Qi Q, Geng , Ya-Weng , Chen H, et al. Serum lactate dehydrogenase predicts prognosis and correlates with systemic inflammatory response in patients with advanced pancreatic cancer after gemcitabine-based chemotherapy. *Scientific reports*. 2017; 7(45194).

112. Stocken D, Hassan A, Altman D, Billingham L, Bramhall S, Johnson P, et al. Modelling prognostic factors in advanced ppancreatic cancer. *Brithish Journal of Cancer*. 2008; 99: p. 883-893.
113. Blackwill F, Mantovani A. inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001; 357: p. 539-545.
114. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. 2010; 140: p. 883-899.
115. MacDonald , Neil. Cancer Cachexia and Targeting Chronic Inflammation: A Unified Approach to Cancer Treatment and Palliative/Supportive Care. *Supportive Oncology*. 2007; 5(4): p. 157-162.
116. Knight B, Kausar A, Manu M, Ammori B, Sherlock D, O'Reilly D. Evaluation of Surgical Outcome Scores according to ISGPS Definitions in Patients Undergoing Pancreatic Resection. *Digestive Surgery*. 2010; 27: p. 367-374.
117. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2004; 34(5): p. 238-244.
118. Langer P, Kann P, Fendrich V, Habbe N, Schneider M, Sina M, et al. Five years of prospective screening of high-risk individuals from families with familial pancreatic cancer. *Gut*. 2009; 58: p. 1410-1418.
119. (DGHO) DGfHumO. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Leitlinie. [Online].; 2018 [cited 2018 Dezember 28. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/pdf/index.pdf>.