

Diplomarbeit

**Thrombozyten MPV als prognostischer Parameter
beim Pankreaskarzinom**

eingereicht von

Katharina Elisa Schweinzer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Abteilung für klinische Onkologie

unter der Anleitung von

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

Dr.med.univ. Michael Stotz

Graz, 18.07.2017

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 18.07.2017

Katharina Schweinzer eh

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung während der Anfertigung dieser Diplomarbeit unterstützt und motiviert haben.

In erster Linie gebührt mein Dank meinen zwei Betreuern, Herrn Prof. Pichler und Herrn Dr. Stotz.

Ganz besonders gilt dieser Dank meinem primären Betreuer Herrn Prof. Pichler. Dank seinem statistischen Fachwissen, seinem Engagement in der Beantwortung meiner Fragen und seinem Rat war eine Fertigstellung dieser Arbeit möglich.

Meiner Schwester Ulrike Schweinzer und meinen Freunden danke ich besonders für den starken emotionalen Rückhalt während der gesamten Studienzeit.

Abschließend möchte ich meinen Eltern Sylvia Schweinzer und Günther Schweinzer, die mir durch ihre Unterstützung mein Studium ermöglichten und stets ein offenes Ohr für meine Sorgen hatten, großen Dank aussprechen.

Zusammenfassung

Einleitung: Das Pankreaskarzinom stellt unter allen gastrointestinalen Malignomen die zweithäufigste Ursache für tumorassoziierte Todesfälle dar. Typisch sind eine zu späte Diagnose, eine schwierige Therapie und eine schlechte Prognose. Prognostische Parameter zum Diagnosezeitpunkt können bei Voraussagen zum Krankheitsverlauf, bei der Auswahl von möglichen Behandlungsstrategien oder zur Abschätzung vom Therapieerfolg bei PatientInnen mit Pankreaskarzinom helfen. Diese retrospektive Studie untersucht den hämatologischen Laborwert MPV (Mean platelet volume, mittleres Thrombozytenvolumen), um zusätzliche, prognostische Information zu erlangen.

Methoden: Es wurde eine retrospektive Datenerhebung von insgesamt 527 PankreaskarzinompatientInnen, die innerhalb der Jahre 2005 und 2015 in der klinischen Abteilung für Onkologie des Universitätsklinikums Graz in Behandlung gewesen sind, durchgeführt. Die primäre Zielgröße der statistischen Untersuchung dieser Studie war das tumorspezifische Überleben (cancer specific survival, CSS). Die Analyse wurde mittels Häufigkeitsverteilungen, receiver-operating curve analysis (ROC-Analyse), Kaplan-Meier-Methode sowie uni- und multivariater Cox-Regressionsanalyse durchgeführt.

Ergebnisse: In der Gesamtkohorte (527 PatientInnen) konnte keine statistisch signifikante, prognostische Relevanz für das MPV (Hazard Ratio HR = 0,96; 95%-KI: [0,80 ; 1,15]; p = 0,672) nachgewiesen werden.

Die univariate Analyse identifizierte in der metastasierten Subgruppe (364 PatientInnen) einen hohen MPV-Wert über 10,4 fl (HR = 1,28; 95%-KI: [1,03 ; 1,58]; p = 0,024) als schlechten prognostischen Faktor für das tumorspezifische Überleben (CSS). In der multivariaten Analyse hat das MPV das Signifikanzniveau überschritten (HR = 1,24; 95%-KI: [0,99 ; 1,55]; p = 0,061) und sich nicht als prognostisch unabhängiger Parameter herausgestellt.

Schlussfolgerung: In der multivariaten Analyse der metastasierten Kohorte für das MPV als prognostisch unabhängiger Parameter hat sich ein Trend zur Signifikanz gezeigt. Weitere Studien am metastasierten Pankreaskarzinom könnten hilfreich sein, um für MPV eine Bedeutung als Prognoseparameter zu verifizieren.

Abstract

Introduction: Pancreatic cancer is the second most common cause for tumor-associated deaths among all gastrointestinal malignancies. This tumor is characterized by a too late diagnosis, a difficult therapy and a bad prognosis. Prognostic parameters at the time of diagnosis can help to predict the course of the disease, to choose between treatment strategies, or to evaluate the results of the therapy of patients with pancreatic cancer. This retrospective study investigates the hematological laboratory value MPV (mean platelet volume) to obtain additional, prognostic information.

Methods: Data were retrospectively collected from 527 pancreatic cancer patients, treated at the Department of Oncology, LKH Graz from 2005 to 2015. The primary goal of this study was cancer specific survival. In order to carry out analysis frequency distributions, receiver-operating curve analysis (ROC-analysis), Kaplan-Meier method, and univariate as well as multivariate Cox analyses were used.

Results: In the entire cohort (527 patients) no statistically significant prognostic relevance for MPV (hazard ratio HR = 0.96; 95 % CI: [0.80; 1.15]; p = 0.672) could be demonstrated. The univariate analysis of the metastasized subgroup (364 patients) identified a high MPV value over 10.4 fl (HR = 1.28; 95 % CI: [1.03; 1.58]; p = 0.024) as a poor prognostic factor for tumor-specific survival (CSS). In the multivariate analysis MPV exceeded the significance level (HR = 1.24; 95 % CI [0.99; 1.55]; p = 0.061) and did not turn out to be an independent prognostic parameter.

Conclusion: The multivariate analysis of the metastasized cohort for MPV as an independent prognostic parameter has shown a trend towards significance. Further studies on metastatic pancreatic carcinoma may be helpful in verifying that MPV is a predictive parameter.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	II
Zusammenfassung	III
Abstract	IV
Inhaltsverzeichnis	V
Glossar und Abkürzungen	VII
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	X
1 Einleitung	11
1.1 Pankreaskarzinom	11
1.1.1 Epidemiologie	11
1.1.2 Risikofaktoren	12
1.1.3 Pathogenese	14
1.1.4 Karzinomlokalisierung und Metastasierung	14
1.1.5 Histologie des Pankreaskarzinoms	15
1.1.6 Staging	16
1.1.7 Tumorgrading	18
1.1.8 Symptomatik und körperliche Befunde	18
1.1.9 Diagnostik	19
1.1.10 Therapiemöglichkeiten des Pankreaskarzinoms	20
1.1.11 Prävention	24
1.1.12 Prognose	24
1.2 Thrombozyten	25
1.2.1 Thrombozyten und Tumorzellen	26
1.3 Mittleres Thrombozytenvolumen = Mean platelet volume (MPV)	27
1.3.1 MPV als prognostischer Parameter	27
1.3.2 MPV und pathologische Prozesse	28
2 Studienziel	30
3 Material und Methoden	31
3.1 PatientInnen und Datenerhebung	31
3.2 Statistische Auswertung	33
3.2.1 Häufigkeitsauszählung und Verteilungen	33
3.2.2 Cox-Analyse	33

4	Ergebnisse und Resultate	36
4.1	Häufigkeiten	36
4.2	Verteilungen	40
4.2.1	Altersverteilung	40
4.2.2	MPV-Verteilung.....	40
4.2.3	CA 19-9-Verteilung	40
4.3	Cox-Analyse.....	42
4.3.1	Univariate Analyse der Gesamtkohorte	42
4.3.2	Univariate Analyse der metastasierten Gruppe	43
4.3.3	Multivariate Analyse der metastasierten Kohorte	45
5	Diskussion.....	46
5.1	Limitationen der Studie.....	53
5.2	Schlussfolgerung.....	54
6	Literaturverzeichnis	56

Glossar und Abkürzungen

5-FU	5-Fluorouracil
ADP	Adenosindiphosphat
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
ca.	circa
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CSS	Cancer specific survival
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
FAMMM	Familiäres atypisches multiples Muttermal- und Melanomsyndrom
GLP-1	Glucagon-like Peptid 1
IL	Interleukin
LV	Leucovorin
MPV	Mittleres Thrombozytenvolumen (engl.: "mean platelet volume")
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NaI-IRI	nanoliposomales pegyliertes Irinotecan
NET	Neuroendokriner Tumor
NLR	Neutrophilen/Lymphozytenratio (engl.: "neutrophil-to-lymphocyte ratio")
FDG-PET	Positronen-Emissionstomografie mit Fluordesoxyglukose

PC	Plateletcrit
PDGF	Platelet-derived growth factor
PLR	Thrombozyten/Lymphozytenratio (engl.: “platelet-to-lymphocyte ratio”)
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
RDW	Erythrozytenverteilungsbreite (engl.: “red blood cell distribution width”)
ROC	Receiver operating characteristics
UICC	Union internationale contre le cancer
VBVT	Venöse Beinvenenthrombosen
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VTE	Venöse Thrombembolie
VWF	Von-Willebrand-Faktor
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität 1989 bis 2014.....	12
Abbildung 2: Anatomie des Pankreas	15
Abbildung 3: Grafik zur Behandlung im resektablen, lokal begrenzten Stadium ..	22
Abbildung 4: ROC-Kurve des MPV-Wertes zum Diagnosezeitpunkt.....	34
Abbildung 5: Kreisdiagramm zur graphischen Darstellung der Tumorstadien in Prozent, n = 527	38
Abbildung 6: Balkendiagramm zur graphischen Darstellung der Häufigkeitsverteilung Frauen und Männer, n = 527.....	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition des TNM-Systems beim Pankreaskarzinom	17
Tabelle 2: Stadieneinteilung nach AJCC	17
Tabelle 3: Histologische Einteilung.....	18
Tabelle 4: Häufigkeitstabelle der klinisch-pathologischen Parameter der Gesamtkohorte, n = 527.....	36
Tabelle 5: Häufigkeitstabelle der klinisch-pathologischen Parameter der metastasierten Gruppe, n = 364.....	39
Tabelle 6: Statusanalyse der Gesamtkohorte, n = 527.....	39
Tabelle 7: Tabellarische Darstellung des tumorspezifischen Überlebens der Gesamtkohorte, n = 527.....	41
Tabelle 8: Tabellarische Darstellung der univariaten Analyse der Gesamtkohorte, n = 480	42
Tabelle 9: Tabellarische Darstellung der univariaten Analyse der metastasierten Kohorte, n = 352.....	43
Tabelle 10: Tabellarische Darstellung der multivariaten Analyse der metastasierten Kohorte, n = 313.....	45
Tabelle 11: Übersicht zu den bis dato publizierten Studien zum MPV beim Pankreaskarzinom (Pubmed).....	52

1 Einleitung

In der Einleitung werden zunächst die allgemeinen Grundlagen zum Pankreaskarzinom besprochen. Im Anschluss wird eine kurze Information über Thrombozyten gegeben und der Laborwert MPV sowie dessen aktuelle Bedeutung nähergebracht.

1.1 Pankreaskarzinom

Beim Pankreaskarzinom handelt es sich um einen malignen, epithelialen Tumor der Bauchspeicheldrüse, welcher durch eine komplizierte Diagnose, eine schwierige Therapie und eine infauste Prognose gekennzeichnet ist. Dieser stellt, unter allen gastrointestinalen Malignomen, die zweithäufigste Ursache für tumorassoziierte Todesfälle dar und belegt Platz 13 der häufigsten Tumorerkrankungen. (1–3)

1.1.1 Epidemiologie

Global gesehen erkranken ca. 278.000 Menschen pro Jahr an einem Pankreaskarzinom. (3) Die Prävalenz nimmt weltweit zu. (4)

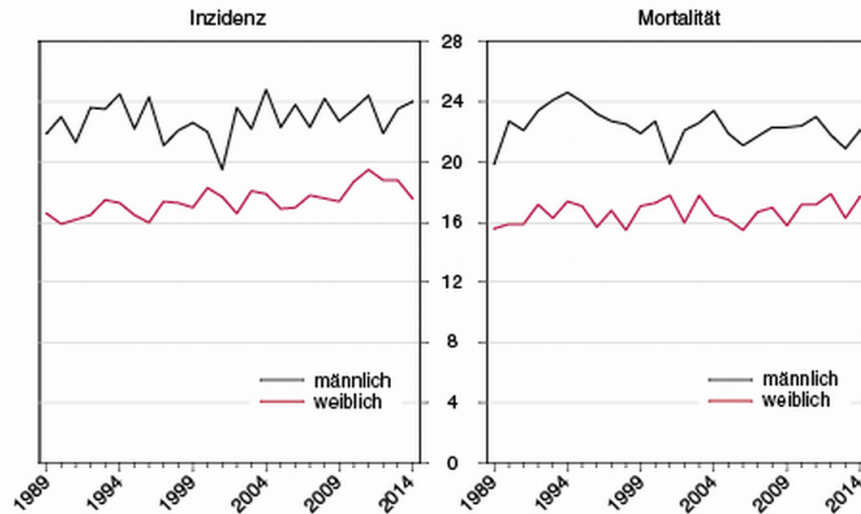
Die Inzidenzraten variieren abhängig von der Region und der Population. Die altersstandardisierte Inzidenzrate in Österreich beläuft sich auf ungefähr 21 pro 100.000 Personen. (5)

Das durchschnittliche Alter, in dem Männer und Frauen an einem Pankreaskarzinom erkranken, liegt zwischen 65 und 84 Jahren. (3) Die Erkrankung betrifft mehr Männer als Frauen, das Verhältnis beträgt 1,5 : 1. (6)

Laut Statistik Austria erkrankten im Jahr 2014 1.687 Menschen in Österreich am Pankreaskarzinom, davon 864 Männer und 823 Frauen. Dieser Tumor macht 4 % aller bösartigen Tumore aus, ist jedoch aufgrund seiner hohen Letalität die vierthäufigste tumorbedingte Todesursache in Österreich. (5)

Abbildung 1 veranschaulicht die Entwicklung von Inzidenz und Mortalität bei Frauen und Männern in Österreich innerhalb der Jahre 1989 und 2014.

Bösartige Neubildungen der Bauchspeicheldrüse im Zeitverlauf
altersstandardisierte Raten auf 100.000 Personen
(EUR13-Weltbevölkerung)



Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 15.11.2016) und Todesursachenstatistik.
Erstellt am 28.11.2016.

Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität 1989 bis 2014. (5)

Sowohl bei der Inzidenz, als auch bei der Mortalität von Männern und Frauen lassen sich keine großen Veränderungen im zeitlichen Verlauf (innerhalb der letzten zehn Jahre) erkennen. Die Zahlen sind relativ stabil geblieben. Der Grafik kann entnommen werden, dass sich die Inzidenz und die Mortalität zahlenmäßig ähneln, was auf die schlechte Prognose des Pankreaskarzinoms hinweist. (5)

Im Vergleich zum stetigen Anstieg der Überlebensraten bei den meisten anderen Tumorarten, sind die Fortschritte beim Pankreaskarzinom nur gering. Die relative 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt derzeit 8 %. (2)

Das Risiko im Laufe des Lebens an einem Pankreaskarzinom zu erkranken beträgt derzeit 1,3 %. (7)

1.1.2 Risikofaktoren

Die Ursachen des Pankreaskarzinoms sind im Wesentlichen noch unbekannt. (8,9) Es ist bereits eine Vielzahl an Risikofaktoren bekannt, dazu gehören unter anderem Rauchen, hoher Alkoholkonsum, Adipositas (BMI ≥ 30), chronische Pankreatitis und zystische Neoplasien des Pankreas. (10,11) Auf einige Risikofaktoren wird nachfolgend noch näher eingegangen.

Das Rauchen von Zigaretten ist der größte und epidemiologisch am besten belegte exogene Risikofaktor für das Pankreaskarzinom. (10,12,13)

Zwischen 25 und 30 % der Pankreaskarzinome sind auf Tabakkonsum zurückzuführen. (10,14) Raucher haben ein 2- bis 3-fach höheres Erkrankungsrisiko als Nichtraucher, wobei das Risiko mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten steigt. (15–17) Nikotinabstinenz führt erst nach 10 bis 20 Jahren zu einer Reduktion des Risikos, welches vergleichbar mit dem eines Nichtrauchers ist. (7,17) Es wird davon ausgegangen, dass Nitroverbindungen als Kanzerogene, die über die Lunge durch das Blut zum Pankreas transportiert werden, in diesem Prozess eine Rolle spielen. (7,14)

Adipositas ist mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert, weshalb empfohlen wird, Übergewicht zu vermeiden. (18)

Diabetes mellitus II soll das Risiko ebenfalls erhöhen. (19) Hyperinsulinämie im Falle einer Insulinresistenz könnte der pathologische Mechanismus dahinter sein. Hohe Insulinkonzentrationen können einen mitogenen Effekt haben. Es werden allerdings weitere epidemiologische Studien zu dieser Assoziation benötigt, um eine klinische Relevanz nachzuweisen. (20)

Die chronische Pankreatitis hat sich in Studien bereits als Risikofaktor für das exokrine Pankreaskarzinom gezeigt. Eine Multicenter-Analyse von 6 Ländern hat 56 Karzinome bei 2.015 PatientInnen mit chronischer Pankreatitis gefunden. (21) PatientInnen mit chronischer Pankreatitis haben ein 4- bis 16-fach erhöhtes Risiko, an einem Karzinom des Pankreas zu erkranken. (11)

PatientInnen mit primär sklerosierender Cholangitis haben ein 14-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms. (22,23)

Bereits seit längerer Zeit wird der Risikofaktor Ernährung bei der Karzinomentstehung im Pankreas debattiert. Jedoch gibt es bisher noch keine konformen und somit etablierten Ernährungsmaßnahmen, die als Prävention des Pankreaskarzinoms empfohlen werden. (18)

Zahlreiche Studien haben einen möglichen Zusammenhang von Kaffeekonsum und dem Pankreaskarzinom untersucht. (24–29) Eine vom „The New England Journal of Medicine“ veröffentlichte Publikation machte 1981 Kaffee als Ursache für das Pankreaskarzinom verantwortlich. (25) Diese These konnte nachfolgend jedoch nicht mehr bestätigt werden. (14)

Es gibt nur vereinzelt Hinweise, dass rotes Fleisch, fruktosehaltige Lebensmittel und Nahrungsmittel mit gesättigten Fettsäuren Ursachen für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms sind. (30)

Das Vermeiden von exzessivem Alkoholkonsum kann – gemäß den S3-Leitlinien – das Pankreaskarzinomrisiko reduzieren. (18)

Die Einnahme von GLP-1-Mimetika (Glucagon-like Peptid 1) soll in seltenen Fällen zur akuten Pankreatitis führen und möglicherweise deshalb die Inzidenz von Pankreaskarzinomen erhöhen. Diese Assoziation ist jedoch sehr umstritten. (31)

Ungefähr 3 bis 5 % aller Pankreaskarzinome werden durch eine genetische Prädisposition für die Erkrankung verursacht. (32)

Es sind bereits einige Tumorprädispositionssyndrome und deren entsprechende Keimbahnmutationen, die das Lebenszeitrisiko für das Pankreaskarzinom erhöhen, bekannt. Zu diesen hereditären Syndromen werden das Peutz-Jeghers-Syndrom, die hereditäre Pankreatitis, das familiäre atypische multiple Muttermal- und Melanomsyndrom (FAMMM) und Pankreaskarzinom-Melanom-Syndrom, das familiäre Ovarial- und Mammakarzinom sowie das familiäre Pankreaskarzinom gezählt. (10)

Bei ca. 5 % aller Pankreaskarzinome handelt es sich um sogenannte familiäre Pankreaskarzinome. (6) Davon spricht man, sobald zwei oder mehr erstgradig verwandte Personen ein histologisch verifiziertes Pankreaskarzinom aufweisen. Die Mutation befindet sich am Gen PALB2. (10)

1.1.3 Pathogenese

Die Entwicklung des exokrinen Pankreaskarzinoms verläuft, ausgehend von normalen Epithelzellen (kleine Pankreasgänge), über eine Sequenz von Vorläuferläsionen, die als pankreatische intraepitheliale Neoplasie (Pan 1N) bezeichnet werden, zum Adenokarzinom. (33) Es kommt zu einer Anhäufung von somatischen Mutationen, das Onkogen K-ras wird permanent aktiviert und die Tumorsuppressor-Gene p53, p16 und DPC4 werden deaktiviert. (10)

1.1.4 Karzinomlokalisierung und Metastasierung

Zur besseren Vorstellung der anatomischen Morphologie des Pankreas und der möglichen Entstehungsorte eines Pankreaskarzinoms folgt die nächste Abbildung.

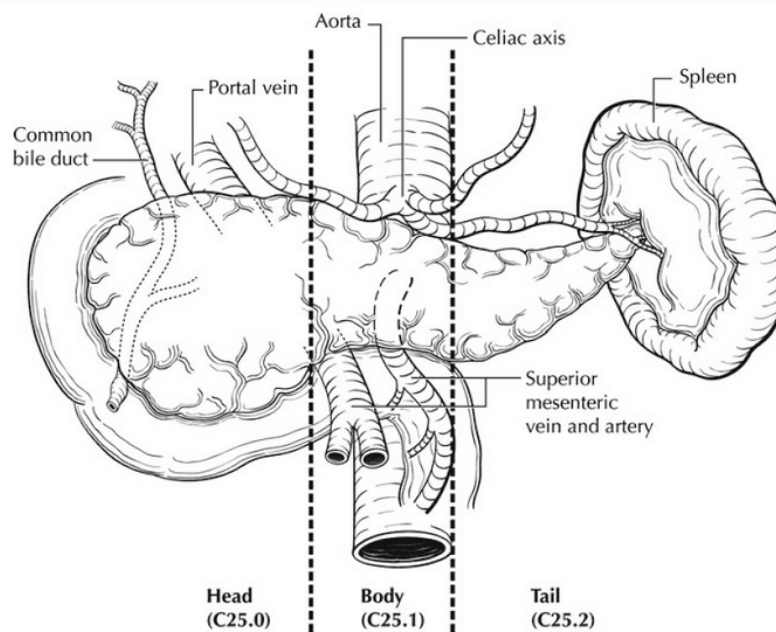


Abbildung 2: Anatomie des Pankreas (34)

Used with permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer Science+Business Media.

Das Pankreas wird in Caput (Kopf), Corpus (Körper) und Cauda (Schwanz) pancreatis unterteilt. (35)

Ungefähr 70 % der Pankreaskarzinome entstehen im Pankreaskopf, ca. 20 % im Pankreaskörper und die verbleibenden rund 10 % im Pankreasschwanz. (10,36)

Karzinome im Körper und Schwanz werden aufgrund ihrer anatomischen Lage und dem daraus folgenden Mangel an Frühsymptomen (wie z.B. Ikterus) in der Regel später diagnostiziert als Karzinome im Pankreaskopf. Dadurch weisen sie auch eine geringere Resektabilität und somit eine schlechtere Prognose auf.

Charakteristisch für den Tumor sind eine unscharfe Begrenzung, eine feste Konsistenz und ein Durchmesser von 1 bis 3 cm zum Diagnosezeitpunkt. (6)

Es kommt zu einer frühen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung, wobei sich der Tumor zuerst in den regionären Lymphknoten und in der Leber ausbreitet. Außerdem greift der Tumor auf die angrenzenden Strukturen über. (6,36)

1.1.5 Histologie des Pankreaskarzinoms

Bei Pankreastumoren handelt es sich zu 95 % um exokrine und in nur 5 % der Fälle um endokrine Tumore des Pankreas.

Die malignen, exokrinen Pankreastumore können wie folgt unterteilt werden:

- duktales Adenokarzinom mit Varianten (92 %)
- intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN) (2 %)
- muzinös-zystische Neoplasie (MCN) (1 %)
- Azinuszellkarzinom (1 %)
- andere (3 %)

Am häufigsten ist das duktales Adenokarzinom, welches 92 % aller Malignome im Pankreas ausmacht. Dieses kann wiederum in zwei unterschiedliche histologische Varianten gegliedert werden:

- adenosquamöses (eine Mischung aus Drüsen- und Plattenepithelformation) oder
- anaplastisches (undifferenziertes) Karzinom (6)

1.1.6 Staging

Die Klassifikation der Pankreastumore beruht auf den Vorgaben der AJCC (American Joint Committee on Cancer) und des TNM-Systems der UICC (Union internationale contre le cancer). (7) Im TNM-System werden die Tumorgroße des Primärtumors (T), der Lymphknotenbefall (N) und die Fernmetastasen (M) berücksichtigt. (37)

Tabelle 1: Definition des TNM-Systems beim Pankreaskarzinom (38)

Primärtumor T	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
Tis	Carcinoma in Situ
T1	Tumor auf das Pankreas begrenzt, Durchmesser ≤ 2 cm
T2	Tumor auf das Pankreas begrenzt, Durchmesser > 2 cm
T3	Tumorausdehnung organübergreifend, Truncus coeliacus und die Arteria mesenterica superior sind nicht infiltriert
T4	Tumorausdehnung organübergreifend, Invasion des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior (unresektabler Primärtumor)

Regionale Lymphknoten N	
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen

Fernmetastasen M	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach AJCC (38)

Stadium	T	N	M
0	Tis (Carcinoma in situ)	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	jedes N	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

Entsprechend der veröffentlichten Literatur beträgt die 5-Jahresüberlebensrate im Stadium I ca. 20 %, in den Stadien II und III 8 % und im Stadium IV nur noch 2 %. Ungefähr 53 % der PatientInnen befinden sich zum Diagnosezeitpunkt in Stadium IV. (3)

1.1.7 Tumorgrading

Das infiltrierende duktales Adenokarzinom kann histologisch in Grade eingeteilt werden:

Tabelle 3: Histologische Einteilung (37)

Tumorgrad	Differenzierung
G1	gut/hoch differenziert
G2	mäßig/mittelgradig differenziert
G3	schlecht/niedrig differenziert
G4	undifferenziert/anaplastisch

Das Grading hat jedoch nur einen minimalen Einfluss auf die Prognose des Pankreaskarzinoms. (39)

1.1.8 Symptomatik und körperliche Befunde

Typischerweise sind im Frühstadium der Erkrankung keine Symptome vorhanden. Das Pankreaskarzinom lässt sich differentialdiagnostisch nur schwierig von einer chronischen Pankreatitis abgrenzen. (10)

Die Erkrankung kann mit Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Appetitlosigkeit einhergehen. 80 % der PatientInnen verlieren an Gewicht. (36)

Als Folge einer Obstruktion des Duodenums oder des Magens bzw. bei Lebermetastasen kann es zu Übelkeit und Erbrechen kommen. (3,33)

Auch Oberbauchschmerzen mit einer gürtelförmigen Ausstrahlung in den Rücken können auftreten. (36)

Der Tumor kann sich aber auch als neu aufgetretener Diabetes mellitus, aufgrund einer Beeinträchtigung des endokrinen Pankreas, oder durch eine akute

Pankreatitis im Rahmen eines Verschlusses des Ductus pancreaticus manifestieren. (3,7)

Ein weiteres Symptom ist die Neigung zu Thrombosen (Trousseau-Syndrom). Bei wiederkehrenden Thrombosen unklarer Ätiologie sollte ein Karzinom des Pankreas in Betracht gezogen werden. (3,10,40)

Die PatientInnen können sich mit schmerzlosem Ikterus durch eine Stenosierung der Gallengänge, Kachexie und Kratzeffekten, bedingt durch den Pruritus, präsentieren. (3,36,41)

Bei einem tumorbedingten Verschluss des Ductus choledochus kann unter dem Rippenbogen eine prallelastische, indolente Gallenblase getastet werden. (sogenanntes „Courvoisier-Zeichen“) (3,10,36)

Zeichen einer bereits stattgefundenen Metastasierung können eine Hepatomegalie, ein Aszites, eine Vergrößerung der Lymphknoten links supraklavikulär (Virchow-Drüse) oder eine periumbilikale Lymphadenopathie (Sister-Mary-Joseph-Knoten) sein. (3)

1.1.9 Diagnostik

1.1.9.1 Bildgebung

Die Bildgebung dient beim klinischen Verdacht auf ein Pankreaskarzinom der Diagnostik und wird zur Stadieneinteilung (Staging) des Tumors verwendet, um die Resektabilität und Prognose beurteilen zu können. (3)

Zur ersten Abklärung von unspezifischen Beschwerden im Oberbauch ist die Sonografie geeignet. Das „double duct sign“ ist ein charakteristisches Zeichen für die Erweiterung des Gallen- oder Pankreasgangs. (42)

Die wichtigste Methode zum Staging ist die Computertomografie. (41) Weitere bildgebende Verfahren, die beim Pankreaskarzinom als diagnostische Mittel zum Einsatz kommen, sind unter anderem Endosonografie, Magnetresonanztomographie (MRT), Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) und endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP). (3,41)

1.1.9.2 Laboruntersuchung

Derzeit gibt es noch keine geeignete Screening-Untersuchung mit ausreichender Sensitivität und Spezifität. (41) Bei 70 bis 80 % der PankreaskarzinompatientInnen lässt sich eine Erhöhung des Tumormarkers Carbohydrate Antigen CA 19-9 nachweisen. Es besteht eine Korrelation zwischen dem präoperativen CA 19-9-Wert und dem Tumorstadium, wodurch eine Prognoseeinschätzung möglich ist. Nach einer vollständigen Resektion kann eine Erhöhung des CA 19-9 Zeichen eines asymptomatischen Rezidivs sein. Außerdem lässt sich mittels dieses Wertes das Ansprechen auf eine Chemotherapie bewerten. (3) Laut der Studie von Reitz et al. (2015) kann eine mathematische Kombination von den präoperativen Tumormarkern CA 19-9 und Carcinoembryonales Antigen (CEA) die Genauigkeit der Prognose bei PankreaskarzinompatientInnen signifikant verbessern. (43)

1.1.9.3 Gewebeuntersuchung

Die Methode der Wahl, um die Dignität des Tumors festzustellen, ist die Feinnadelbiopsie mit Hilfe von Sonografie, Endosonografie oder Computertomografie. (3,42) Eine bioptische Untersuchung sollte nur dann durchgeführt werden, wenn bei einem primär inoperablen Karzinom eine palliative Chemotherapie in Planung ist. (41) Beim radiologischen Nachweis eines resektablen Tumors ist eine Malignitätsbestätigung vor der Operation jedoch nicht empfohlen, da es zu einer Stichkanalmetastasierung kommen kann. (3,10)

1.1.9.4 Zusätzliche Diagnostik

Präoperativ bzw. vor einer radikalen Chemotherapie kann eine Positronen-Emissionstomografie mit Fluordesoxyglukose (FDG-PET) in Erwägung gezogen werden, da sie der konventionellen Bildgebung beim Feststellen von Fernmetastasen überlegen ist. (3)

Besteht die Vermutung eines familiären Pankreaskarzinoms, sollte eine molekulargenetische Untersuchung angeboten werden. (10)

1.1.10 Therapiemöglichkeiten des Pankreaskarzinoms

Eine kurative Therapie ist beim Pankreaskarzinom nur mittels einer chirurgischen R0-Resektion möglich. Die Erkrankung ist durch eine alleinige Chemo- und/oder

Strahlentherapie nicht heilbar. (18) 85 bis 90 % der PatientInnen weisen beim Diagnosezeitpunkt bereits ein inoperables Karzinom oder Metastasen auf. (3)

Das Therapiemanagement des Pankreaskarzinoms richtet sich in erster Linie nach dem Stadium der Erkrankung, es wird zwischen „resektabel“, „lokal fortgeschritten“ und „metastasiert“ unterschieden. (3)

1.1.10.1 Chirurgische Verfahren

Bei nur ca. 10 % der PatientInnen handelt es sich um eine lokalisierte Erkrankung, bei der noch keine Metastasen vorhanden sind und somit eine radikale chirurgische Resektion realisierbar ist. (3)

Die Zielsetzung der Resektion ist die Entfernung des Tumors im Gesunden, inklusive des regionalen Lymphabflussgebietes (Lymphadenektomie). (36) In diesem Fall spricht man von einer R0-Resektion, es sind weder makro-, noch mikroskopisch Tumorresiduen nachweisbar. (3)

Das Standardverfahren beim Pankreaskopfkarzinom ist in den meisten Fällen eine pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie (modifizierte Whipple-Operation). (3)

Bei diesem chirurgischen Eingriff werden der Pankreaskopf, der C-förmige Teil des Duodenums, die distalen Gallengänge und die Gallenblase entfernt. Anschließend erfolgt eine Rekonstruktion mit Hilfe von zwei Jejunalschlingen. Die erste Jejunalschlinge wird als Drainage für das Pankreas und die Gallenwege eingesetzt, die zweite drainiert den Magen. Es wird eine End-zu-Seit-Jejunojejunostomie angelegt, welche die beiden Schlingen verbindet. (44)

Bei der klassischen Whipple-Operation (Duodenopankreatektomie) wird zusätzlich eine distale Magenresektion durchgeführt. (44) Da die weniger radikale pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie prognostisch ähnliche Resultate wie die klassische Whipple-Operation erzielt, wird sie bevorzugt angewandt. Die klassische Whipple-Operation schränkt die postoperative Lebensqualität mehr ein. (10,33)

Handelt es sich um ein Karzinom des Pankreaskörpers oder -schwanzes gibt es die Möglichkeit einer Pankreaslinksresektion mit Splenektomie. (10) Ist das Pankreas vom Tumor ausgedehnt befallen, muss eine totale Pankreatektomie durchgeführt werden. Hierbei ist zu beachten, dass eine lebenslange Substitution von Insulin, Pankreasenzymen und fettlöslichen Vitaminen erfolgen muss. (36)

Bestehen bereits Fernmetastasen (einschließlich nicht regionärer Lymphknotenbefall), eine retroperitoneale Infiltration oder eine Infiltration der Mesenterialwurzel ist eine Operation nicht möglich bzw. sinnvoll. (36)

In einem inoperablen, fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung sind palliative Eingriffe möglich. Dazu gehören beispielsweise Maßnahmen zur Rekonstruktion der Durchgängigkeit von Darm und Gallengang wie die Anlage einer biliodigestiven Anastomose oder eine Gastroenterostomie. (1,7)

1.1.10.2 Adjuvante Therapie im resektablen Stadium

Abbildung 3 zeigt die Behandlungsstrategie bei einem primär resektablen, lokal begrenzten Pankreaskarzinom.



Abbildung 3: Grafik zur Behandlung im resektablen, lokal begrenzten Stadium (R2 steht für makroskopische Residuen). (36)

Beim Pankreaskarzinom sind die Ansprechraten auf eine Radio- und Chemotherapie sehr niedrig (5 bis 25 %). (1) Multimodale Therapiestrategien werden in den Stadien I – III (noch keine Fernmetastasen vorhanden) in klinischen Studien geprüft. Sie werden eingesetzt, um das Langzeitüberleben zu verbessern. Eine abschließende Beurteilung dieser Verfahren ist allerdings noch nicht möglich. (18,36)

In den Stadien I – III wird nach einer Karzinomresektion R0 eine adjuvante Chemotherapie als postoperative Behandlung empfohlen. (18) In der ESPAC-4-Studie wurden die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der Substanzen Gemcitabin in Kombination mit Capecitabin im Vergleich zu einer Gemcitabin-Monotherapie nach einer Pankreaskarzinomresektion als adjuvante Chemotherapeutika miteinander verglichen. Bei der adjuvanten Therapie mit Gemcitabin und Capecitabin hat sich ein besseres Gesamtüberleben herausgestellt. Die Resultate der ESPAC-4-Studie weisen darauf hin, dass adjuvantes Gemcitabin in

Kombination mit Capecitabin der neue Standard in der Therapie des resezierten Pankreaskarzinoms ist. (4)

Außerhalb von klinischen Studien soll nach einer Tumorresektion keine adjuvante Radiochemotherapie erfolgen. (18)

1.1.10.3 Therapie im lokal fortgeschrittenen Stadium

In ungefähr 30 % liegt ein lokal fortgeschrittenes Stadium des Pankreaskarzinoms vor, welches primär nicht resektabel ist, jedoch keine Metastasen aufweist. (3)

In diesem Stadium ist am Beginn einer Behandlung schwer abzuschätzen, ob Resektabilität oder eine palliative Situation vorliegt. Mit der Behandlungsstrategie aus Chemotherapie und Strahlenchemotherapie wird versucht den Tumor zu verkleinern, um so eine Operation möglich zu machen. (18) Nach jedem Behandlungsschritt erfolgt eine Reevaluation der Resektabilität des Tumors durch Chirurgen. (18,45)

1.1.10.3.1 Palliative und supportive Therapie

Bei Karzinomen im lokal weit fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium wird eine palliative Chemotherapie empfohlen. (18) Die Hauptziele sind eine Lebensverlängerung und die Erhaltung bzw. die Verbesserung der Lebensqualität. (46) Als palliative Erstlinientherapie werden die Chemotherapeutika Gemcitabin in Kombination mit nap-Paclitaxel oder FOLFIRINOX (Kombination von Fluoruracil, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin) eingesetzt. (47,48)

Im Rahmen von Phase-III-Studien sind Kombinationen von Chemotherapeutika wie Gemcitabin und Erlotinib (49) sowie Gemcitabin und Capecitabin (50) möglich. Eine weitere neue Therapieoption beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinom stellt das nanoliposomale pegylierte Irinotecan (nal-IRI) in Kombination mit 5-Fluorouracil/Leucovorin (5-FU/LV) dar. Die Zulassung als Zweitlinientherapie nach Krankheitsprogression, bei einer Vortherapie mit Gemcitabin, fundiert auf Resultate der noch offenen randomisierten Phase-III-Studie NAPOLI-1. (51)

Die Therapie von Tumorschmerzen erfolgt im Rahmen einer systemischen Therapie laut dem WHO-Stufenschema. Ist die Behandlung der Schmerzen dadurch nicht ausreichend, kann das Ganglion coeliacum endoskopisch blockiert oder eine rückenmarksnahe Analgesiemethode angewandt werden. (10,36)

Ca. 80 % der PatientInnen weisen einen oft starken Gewichtsverlust auf. Ein schlechter Ernährungszustand führt unter anderem zu einer Reduktion der Lebensqualität, einer Erhöhung der behandlungsbedingten Nebenwirkungen und zu einer verkürzten Überlebenszeit. (52) Als palliative Maßnahme kann in diesem Fall eine enterale Ernährung über eine Duodenalsonde oder eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG), bzw. als Alternative eine parenterale Ernährung erfolgen. (36) Kommt es durch den Tumor zur Obstruktion der Gallengänge mit nachfolgendem Ikterus, gibt es die Möglichkeit einer endoskopischen Implantation von Metall- oder Plastikstents. (18,53) Ist die Endoskopie beispielsweise durch eine tumorverursachte Stenosierung des Duodenums nicht durchführbar, stellt die perkutane transhepatische Cholangiodrainage (PTCD) eine palliative Therapieoption dar. Wird im Rahmen einer Operation mit kurativer Intention eine Irresektabilität festgestellt, kann während des chirurgischen Eingriffes eine biliodigestiven Anastomose angelegt werden. (18)

1.1.11 Prävention

Da es zurzeit noch keine empfohlene Screening-Untersuchung für das Pankreaskarzinom gibt, ist die Primärprävention von größter Wichtigkeit. (3,9) Zu den prophylaktischen Maßnahmen zählt man Nikotinabstinenz, bei hereditären Syndromen wird empfohlen, regelmäßige Vorsorge- und Familienuntersuchungen durchführen zu lassen. Zystische Neoplasien des Pankreas sollten entfernt werden. (10) Die S3-Leitlinien empfehlen vermehrte körperliche Aktivität und Vermeidung von Adipositas. (18)

1.1.12 Prognose

Das Pankreaskarzinom weist noch immer eine schlechte Prognose auf. Jedoch sind die 5-Jahres-Überlebensraten in den letzten zwanzig Jahren, durch eine frühere Diagnosestellung bzw. durch eine Verbesserung der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie, gestiegen. (33) Bei einer erfolgten Resektion im Stadium IA liegt die 5-Jahresüberlebensrate zwischen 20 und 40 %, bei vorhandenen Lymphknotenbefall verschlechtert sich die Prognose auf nur mehr ungefähr 5 %. (10,36) Das Verhältnis der Anzahl von Neuerkrankungen und Todesfällen macht

99 % aus, was bedeutet, dass fast alle PankreaskarzinompatientInnen an ihrer Erkrankung versterben. (33)

1.2 Thrombozyten

Thrombozyten, auch Blutplättchen genannt, sind bikonkave Blutbestandteile ohne Zellkern. Sie weisen einen Durchmesser von 2 bis 4 μm auf. Die physiologische Thrombozytenzahl beträgt zwischen 150.000 und 350.000 pro μl Blut. Thrombozyten stammen von den Megakaryozyten, die wiederum aus den pluripotenten Stammzellen im Knochenmark entstehen, ab. (54) Die Thrombozytenproduktion steht unter der Kontrolle von humoralen Stoffen, dabei ist Thrombopoetin das Haupthormon. (55,56) Ihre mittlere Lebensdauer liegt bei neun bis zehn Tagen, danach werden sie in der Milz abgebaut. (54)

Thrombozytopenie ist eine erniedrigte Anzahl von Thrombozyten unter 150.000/ μl Blut. Als Thrombozytose bezeichnet man eine kurzfristige, reaktive Thrombozytenvermehrung (nicht über eine Mio./ μl), beispielsweise nach operativer Entfernung der Milz, großen Blutverlusten, Operationen oder Infektionen. (54) Bei einer Thrombozythämie spricht man von einer anhaltenden Erhöhung der Blutplättchenzahl auf über 600.000/ μl Blut. Bei einem metastasierenden Karzinom kann es zu einer sogenannten sekundären Thrombozythämie kommen. (54)

Thrombozyten beinhalten eine Vielzahl von Molekülen, die für wichtige physiologische Prozesse wie Hämostase, Wundheilung oder Immunabwehr zuständig sind. (57) Sie enthalten α -Granula, δ -Granula, Lysosomen, Peroxisomen, andere Organellen wie Mitochondrien und ein dichtes Tubularsystem. Die Granula speichern zahlreiche Proteine wie den Von-Willebrand-Faktor (VWF), Wachstumsfaktoren wie Platelet-derived growth factor (PDGF) und den Endothelwachstumsfaktor Vascular endothelial growth factor (VEGF) sowie Entzündungsmediatoren (z.B. platelet-factor-4, Interleukin-8, Makrophagen-Entzündungsprotein). (58,59)

Große Thrombozyten sind funktionell, metabolisch und enzymatisch aktiver als kleine. (60) Sie produzieren eine größere Anzahl an vasoaktiven und prothrombotischen Faktoren wie z.B. Thromboxan A₂, Serotonin und ATP. Außerdem kommt es im Rahmen eines Stimulus von Agonisten wie ADP, Kollagen und Adrenalin schneller zu einer Thrombozytenaggregation. Des

weiteren exprimieren große Thrombozyten eine größere Anzahl an Adhesivmolekülen (z.B. P-Selektin und Glykoprotein IIb/IIIa). (61)

Die Größe und das Alter der Thrombozyten sind entscheidende Faktoren für die Thrombozytenaktivität. (61)

Vor allem sind Thrombozyten für ihre Rolle in der Hämostase, der Blutstillung, bekannt. Ihre Hauptfunktion dabei ist das Formen eines Thrombus bei einer Gefäßwandverletzung, um so die Blutung zu stillen. (57)

1.2.1 Thrombozyten und Tumorzellen

Neben dieser lebenswichtigen, physiologischen Tätigkeit sind Thrombozyten in der Pathologie von einer Vielzahl von Erkrankungen wie Thrombembolien, Entzündungs- und auch Tumorerkrankungen beteiligt. (57)

Bereits vor mehr als 100 Jahren war das Auftreten von Thrombozyten in Verbindung mit Tumorablagerungen bekannt. (62) Sie spielen eine entscheidende Rolle in den unterschiedlichen Schritten der Tumorprogression wie beispielsweise beim Tumorwachstum, bei der Angiogenese und bei dem Prozess der Metastasierung. (62) Tumorzellen, die mit Thrombozyten bedeckt sind, sind in der Lage im Blutkreislauf einfacher zu zirkulieren und können Einflüssen von Immunzellen besser widerstehen. Auch physikalischen Einflüssen wie Scherkräften und mechanischen Beschädigungen bei der Durchströmung von Mikrogefäßen können Tumorzellen dadurch leichter standhalten. (63)

Eine Thrombozytose wird immer wieder bei PatientInnen mit malignen, metastasenbildenden Tumoren beobachtet (10 bis 57 %). (64,65) Der zugrundeliegende Mechanismus ist noch nicht vollständig bekannt, wobei Faktoren, die diesen Prozess beeinflussen, bereits postuliert sind.

Dabei handelt es sich unter anderem um hormonelle und zelluläre Faktoren:

- vom Tumor abstammende Wachstumsfaktoren und Faktoren mit Thrombopoetin ähnlicher Wirkung
- von Thrombozyten abstammende Mikropartikel
- Faktoren sezerniert von Knochenmarkendothelzellen
- Wachstumsfaktoren, die von Megakaryozyten freigesetzt werden. (65)

Thrombozyten können das Tumorwachstum fördern, indem sie die Angiogenese durch den Endothelwachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor = VEGF) steigern. Der Gehalt von VEGF in Thrombozyten ist bei TumorpatientInnen erhöht und es konnte eine direkte Korrelation zwischen der Anzahl der zirkulierenden Thrombozyten und des Serumwertes von VEGF festgestellt werden. (66) Die tumorfördernden Effekte von Thrombozyten werden durch die Stimulation der Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten durch proinflammatorische Zytokine, die von Tumorzellen freigesetzt werden, verstärkt. (67) Dies involviert die Proliferation und Differenzierung der frühen Vorläuferzellen wie der Megakaryozyten-Progenitorzellen. Außerdem besitzen maligne Tumorzellen die Fähigkeit der Aggregation von Thrombozyten durch den Prozess der Tumorzell-induzierten-Aggregation (Tumor cell-induced platelet aggregation = TCIPA). (68)

Dieser enge Zusammenhang zwischen Thrombozyten und einem metastasierenden Tumor macht diesen Zelltyp zu einem vielversprechenden Kandidaten für eine frühe Tumordiagnose und Behandlung. (69)

1.3 Mittleres Thrombozytenvolumen = Mean platelet volume (MPV)

Das mittlere Thrombozytenvolumen (MPV) spiegelt die Durchschnittsgröße von Thrombozyten wieder. (60) Es ist ein nützlicher Parameter, mit dem man durch Abschätzen der Durchschnittsgröße funktionelle Veränderungen und die Aktivität von Thrombozyten bestimmen kann. (70,71)

Große Thrombozyten weisen, aufgrund des Vorhandenseins einer größeren Anzahl von Adhäsivrezeptoren, Granulas und metabolisch aktiven Mediatoren, auf eine gesteigerte Blättchenreaktivität hin. (12)

Die Größe und die funktionelle Aktivität der im Blut zirkulierenden Thrombozyten variieren bei Gesundheit und in verschiedenen Erkrankungsstadien. (72)

1.3.1 MPV als prognostischer Parameter

Prognostische Parameter zum Diagnosezeitpunkt können bei der Einschätzung des Krankheitsstadiums, des Krankheitsverlaufs, bei der Auswahl von möglichen

Behandlungsstrategien oder zur Abschätzung vom Therapieerfolg bei PatientInnen mit Pankreaskarzinom hilfreich sein.

Die Prognoseeinschätzung erfolgt beim Pankreaskarzinom im Rahmen der Stadieneinteilung (Staging) und der histologischen Gradeinteilung des Tumors (Grading). Durchführbar ist das mit Hilfe von bildgebenden Maßnahmen wie CT oder MRT und mittels Gewinnung einer Gewebeprobe, die nur durch eine chirurgische Intervention erfolgen kann.

Der Laborwert MPV kann problemlos mit Hilfe von hämatologischen Analyseprogrammen berechnet werden. (70) Somit ist im Rahmen einer einfachen Blutabnahme eine Gewinnung des Probenmaterials für die Diagnostik und Prognosestellung leicht zugänglich.

1.3.2 MPV und pathologische Prozesse

MPV kann ein Entzündungsindikator bei den unterschiedlichsten Erkrankungen sein. (72) Hohe MPV-Werte konnten bei kardiovaskulären Erkrankungen (wie akuter Myokardinfarkt), peripheren Arterienerkrankungen und zerebrovaskulären Erkrankungen gefunden werden. (72–75) Im Gegensatz dazu zeigen PatientInnen mit Colitis ulcerosa und rheumatoider Arthritis verminderte MPV-Werte im Vergleich zu gesunden Personen. (72,76–78)

Die gefundenen, teilweise kontroversen Ergebnisse zum MPV könnten mit unterschiedlichen Ursachen in Verbindung stehen. Studien, die das MPV in Bezug auf Gefäßerkrankungen untersuchen, unterstützen den MPV-Wert als Maß für die Thrombozytenaktivität. (74) Eine Hypothese wäre, dass große Thrombozyten ein größeres prothrombotisches Milieu bilden und langfristig die Entwicklung von thrombotischen Ereignissen begünstigen. Eine andere Erklärung wäre, dass das hohe MPV nicht der Grund, sondern die Konsequenz eines vaskulären Verschlusses ist. Auch diese Hypothese ist glaubwürdig, da Thrombin und andere Moleküle, die am Ort der Thrombusbildung zur Verfügung stehen die zirkulierenden Thrombozyten aktivieren und so ihr Volumen erhöhen. (79,80)

Die chronische Inflammation bei Colitis ulcerosa und rheumatoider Arthritis könnte zu einer Bildungs- bzw. Reifungsstörung führen, welche die kleineren Plättchen bei diesen beiden Erkrankungen erklären könnte. Unter Bedingungen, die mit einer hohen Aktivität von entzündlichen Markern, wie beispielsweise in den aktiven

Phasen der rheumatoiden Arthritis, verbunden sind, könnte der MPV-Wert ein Hinweis auf die Intensität des entzündlichen Prozesses sein. Durch die Überproduktion von proinflammatorischen Zytokinen und Akute-Phase-Proteinen wird in die Megakaryopoese, mit anschließender Freisetzung von kleineren Plättchen aus dem Knochenmark, eingegriffen. Eine weitere mögliche Erklärung für die verringerte Größe der zirkulierenden Thrombozyten bei der aktiven rheumatoiden Arthritis bezieht sich auf den intensiven Verbrauch von großen Blutplättchen an Entzündungsstellen (Gefäßwand und Synovialmembranen). Es ist bekannt, dass große Thrombozyten bei der Freisetzung von entzündungsfördernden und thrombotischen Stoffen aktiver sind als kleinere. Somit wäre ihr Bedarf während des akuten Stadiums der Entzündung höher. (81)

Wie bereits im vorigen Kapitel besprochen, sind Thrombozyten bei malignen Tumoren im Entzündungsprozess involviert und können zu einer Tumorprogression und Angiogenese führen. (82–84) Obwohl über die diagnostische Rolle vom MPV bereits bei verschiedenen malignen Tumorarten wie Schilddrüsen-, Ovarial-, Pankreas-, Colon- und Magenkarzinom berichtet wird, wurde die diagnostische und prognostische Rolle dieses Laborwertes noch nicht vollständig erläutert. (72,85–89)

Im Rahmen dieser Studie wurden der MPV-Wert und seine Bedeutung in Bezug auf das Pankreaskarzinom genauer analysiert.

2 Studienziel

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war, in einer großen Kohorte von PatientInnen mit histologisch gesichertem Pankreaskarzinom, die unterschiedlich hohen MPV-Werte im EDTA-Blut zum Diagnosezeitpunkt, also entweder präoperativ oder vor der Feinnadelbiopsie, zu erheben und herauszufinden, ob dieser Wert in Zukunft als prognostischer Parameter fungieren könnte.

In der Studie von Prokopowicz et al. wurde der präoperative MPV-Wert beim Nierenzellkarzinom untersucht. Die präoperative Durchschnittsgröße der Thrombozyten unter $10,1 \text{ fl}$ hat sich als unabhängiger Prädiktor für die tumorspezifische Mortalität im Rahmen der fünfjährigen Nachsorge herausgestellt.

(90) Ohuchi et al. weisen eine erhöhte Thrombozytenzahl und einen niedrigen MPV-Wert als ungünstige Prognoseparameter beim Lungenkarzinom nach. Diese sollen vor allem auch im Zusammenhang mit Knochen-, Weichteil- und Lymphknotenmetastasen stehen. (91) Beim Rektalkarzinom könnte das MPV laut Włodarczyk et al. möglicherweise ein nützlicher und leicht verfügbarer Biomarker für das Monitoring einer subklinischen Entzündung sein und eine Tumorprogression vorhersagen. (92)

Dem MPV-Wert wurde in Verbindung mit den anderen hämatologischen Parametern PC, RDW, NLR und PLR eine diagnostische Aussagekraft beim Magenkarzinom, um zwischen TumorpatientInnen und der Kontrollgruppe der Nicht-TumorpatientInnen zu unterscheiden, nachgewiesen. (93)

Eine Studie des National Clinical Research Center for Cancer in Tianjin (China) veröffentlichte, dass eine Kombination aus dem MPV und der Thrombozytenzahl beim resektablen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom ein vielversprechender Prädiktor des postoperativen Überlebens sein kann. (94)

Die angenommene Nullhypothese dieser Studie sagt aus, dass sich der hämatologische Laborwert MPV zum Diagnosezeitpunkt nicht als unabhängiger prognostischer Parameter beim Pankreaskarzinom eignet.

Die entsprechende Alternativhypothese dazu definiert, dass das MPV auch unabhängig von anderen Faktoren einen prognostischen Stellenwert haben könnte.

3 Material und Methoden

3.1 PatientInnen und Datenerhebung

Aufgrund von vorangegangenen Analysen und Projekten zu inflammatorischen Biomarkern beim Pankreaskarzinom war bereits eine Datengrundlage einer Datenbank von PankreaskarzinompatientInnen vorhanden. Zu Beginn wurde eine retrospektive Datenerhebung aller PankreaskarzinompatientInnen, die zwischen 2005 und 2015 an der klinischen Abteilung für Onkologie des Universitätsklinikums Graz in Behandlung gewesen sind, durchgeführt. Es wurden die hämatologischen Parameter MPV, Thrombozytenzahl und RDW zum Zeitpunkt der Diagnose erhoben.

Die vorausgesetzten Kriterien zur Studienteilnahme waren ein histologisch verifiziertes Pankreaskarzinom und ein vorhandener MPV-Wert zum Diagnosezeitpunkt.

Es wurden jene Werte des Labors, die im kürzesten Zeitraum zum Diagnosezeitpunkt stehen, herangezogen. Bestenfalls konnten die Werte ein bis zwei Tage vor der Diagnosestellung ermittelt werden. Die Werte durften jedoch nicht länger als einen Monat zurückliegen. Das Datum der histologisch gesicherten Diagnose wurde anhand des Datums des Operationsberichtes bzw. der Feinnadelbiopsie auf Richtigkeit überprüft. Die Messung des MPV-Wertes erfolgte aus dem EDTA-Blut mit Hilfe des Differenzialanalysengerätes Sysmex unter Verwendung der Durchflusszytometrie-Technik. Die MPV-Probe wurde gemäß den Anweisungen des Herstellers standardisiert, die Referenzwerte des MPV liegen zwischen 7 fl und 13 fl.

Die Daten aller PatientInnen wurden aus dem Medizinischen Dokumentationssystem MEDOCS® entnommen. Dieses Datennetzwerk beinhaltet sowohl die PatientInnenakten der Klinik für Onkologie als auch des Instituts für Pathologie und liefert somit alle für diese Studie notwendigen Informationen. Alle bekannten PankreaskarzinompatientInnen wurden mittels Eingabe der Namen und der Geburtsdaten einzeln im MEDOCS® gesucht und in eine selbst erstellte Tabelle in Excel®, mit den für diese Studie wichtigen Werten MPV, Thrombozytenzahl und RDW, übertragen. Vor der Analyse wurden die

PatientInnen anonymisiert, indem die PatientInnennamen in absteigenden Zahlen umkodiert wurden. Die Excel®-Datei wurde mit einem Passwort verschlüsselt, um einen Zugriff für nicht involvierte Personen auf diese Daten zu verhindern.

Folgende PatientInnendaten wurden aus MEDOCS® entnommen und waren Bestandteil der Excel®-Tabelle:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Diagnosedatum
- Diagnosesicherung, entweder im Rahmen einer Operation oder durch eine Biopsie
- Tumorstage
- Tumorgrad
- Letztes Follow-up
- Derzeitiger Status (lebend/tot)
- Verabreichung einer Chemotherapie
- Hämatologische Laborwerte MPV, Thrombozytenzahl, RDW

Da sich die TNM-Klassifikation für das Pankreaskarzinom während der Studienperiode geändert hat, wurde die Tumorstadieneinteilung einheitlich an die siebente Edition des AJCC 2010 angepasst. (38)

Die „Follow-up“-Untersuchungen wurden in den ersten drei Jahren alle drei Monate, für die weiteren fünf Jahre alle sechs Monate und danach nur noch einmal jährlich durchgeführt. Diese Untersuchungen beinhalten eine körperliche Untersuchung, eine Laboruntersuchung inklusive CEA und CA 19-9 sowie eine radiologische Beurteilung.

Für die bereits verstorbenen PatientInnen wurde das Sterbedatum aus dem Zentralregister der Statistik Austria entnommen.

Die Studie wurde vor Beginn der Datenerhebung von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt. (Nummer: 26-196 ex13/14)

3.2 Statistische Auswertung

Das tumorspezifische Überleben CSS (= Cancer-specific survival) wurde als der in Monaten vom histologisch gesicherten Diagnosedatum des Pankreaskarzinoms (mittels Operation oder Biopsie) bis zum tumorassoziierten Tod definierte Zeitraum festgelegt und ist die primäre Zielgröße der statistischen Untersuchung.

Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe von Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Mag.rer.nat. Dr.med.univ. Martin Pichler mittels des Statistikprogrammes SPSS® (Statistical Package for Social Sciences version 23.0) durchgeführt.

Die statistischen Methoden, die in dieser Studie angewandt wurden, waren eine deskriptive Statistik, Häufigkeitstabellen für kategorielle Parameter sowie Verteilungen (wie Median, Minimum und Maximum) für kontinuierliche Parameter. Darüberhinaus wurde auch eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt.

3.2.1 Häufigkeitsauszählung und Verteilungen

Der erste Schritt bei der Analyse der PatientInnen Daten war eine Häufigkeitsauszählung der Parameter Geschlecht, Operation, Chemotherapie, Tumorgrad, Tumorstadium, Alter (< 65 und ≥ 65 Jahre) und Karnofsky-Index, die anschließend zur besseren Übersicht in einer Tabelle dargestellt wurde. Zusätzlich wurde eine Häufigkeitsberechnung und -tabelle innerhalb der metastasierten, inoperablen Gruppe gemacht.

Es wurde eine Statusanalyse durchgeführt und somit eruiert, wie viele PatientInnen bereits verstorben bzw. derzeit noch am Leben sind.

Die Altersverteilung, die CSS-Verteilung sowie die Verteilungen des Tumormarkers CA 19-9 und des Laborwertes MPV unseres PatientInnenkollektivs wurden analysiert.

3.2.2 Cox-Analyse

Im Anschluss wurde eine univariate und multivariate Regressionsanalyse nach Cox durchgeführt. Mittels dieses Verfahrens kann analysiert werden, wie bestimmte Variablen (unabhängige Variablen genannt) die Überlebenswahrscheinlichkeit beeinflussen. (95) Es wurde somit untersucht, inwieweit die unterschiedlichen klinisch-pathologischen Parameter Geschlecht,

Chemotherapie, Alter, CA 19-9, Tumorgrad, Karnofsky-Index und MPV das tumorspezifische Überleben (CSS = Cancer specific survival) beeinflussen. Der Cut-off-Wert für das MPV von 10.4 wurde mittels einer Receiver-Operating-Curve-Analyse (ROC-Analyse), auf Grundlage der Annahme der Unterscheidung der PatientInnen hinsichtlich verstorben und lebend, ermittelt. (siehe Abbildung 4)

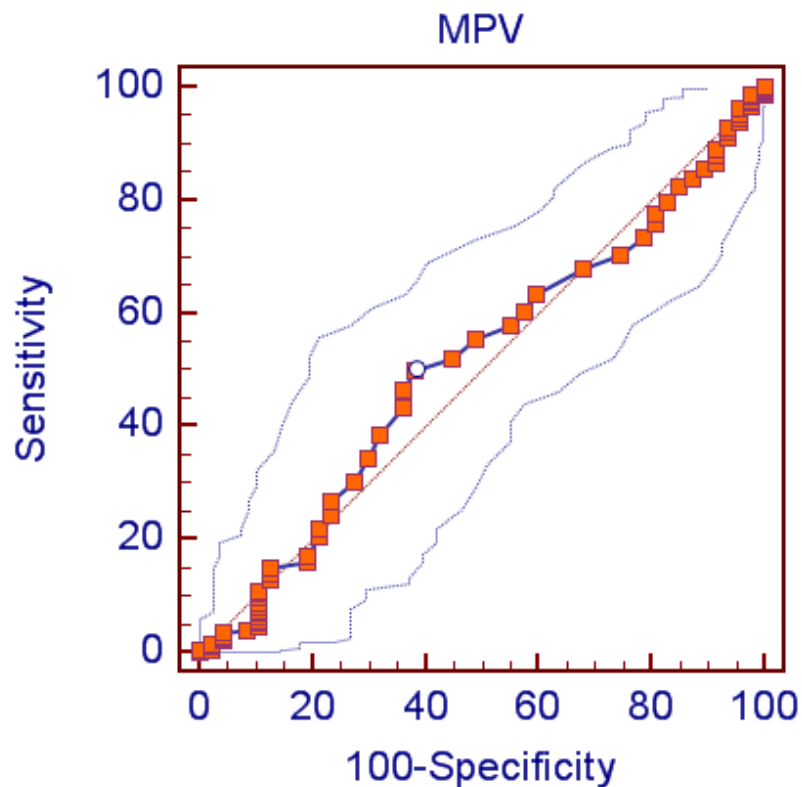


Abbildung 4: ROC-Kurve des MPV-Wertes zum Diagnosezeitpunkt

Durch die Cox-Analyse wurden die Hazard Ratios (HR, Hazard Rate) der Parameter geschätzt. Die HR kann als relatives Risiko gedeutet werden. (96) Sie vergleicht die Überlebenszeiten zwischen zwei PatientInnengruppen, indem sie beschreibt, wie groß das Ereignisrisiko für das Ereignis Tod in einer Gruppe im Vergleich zur Referenzgruppe ist. Eine $HR > 1$ bedeutet, dass das Ereignisrisiko für die eine Gruppe größer ist als für die Referenzgruppe, eine $HR < 1$ weist auf ein kleineres Risiko hin. Eine $HR \approx 1$ zeigt, dass das Ereignisrisiko in beiden Gruppen ungefähr gleich groß ist. (97)

Die HR's wurden mit einem korrespondierenden Konfidenzintervall (CI) von 95 % angegeben. Dieses Intervall gibt den Bereich an, in dem man der wahre Wert des Risikos vorgefunden wird. (98)

Als statistisch signifikant wurde eine zweiseitige Signifikanzgrenze bei $p < 0,05$ festgelegt.

Die Voraussetzung der Cox-Regression ist, dass die Hazard Ratio über die Zeit konstant ist, das heißt, dass sich das Ereignisrisiko der einen Gruppe proportional zu der anderen verhält. Deshalb wird es auch als Cox-Proportional-Hazards-Modell bezeichnet. (97)

Wichtig hier zu erwähnen ist, dass nur PatientInnen, bei denen ein Ereignis (Todesfall) eingetreten ist, in die Auswertung eingehen. Zensierte PatientInnen (lebend) werden aus der Cox-Analyse ausgeschlossen. (97)

Nicht bei jedem/jeder der 527 PatientInnen waren alle für die Berechnung wichtigen Daten im MEDOCS® vorhanden, da sie entweder nicht dokumentiert oder nicht erhoben wurden. Dadurch wurde bei der statistischen Berechnung bei einigen Parametern eine kleinere PatientInnenzahl verwendet.

4 Ergebnisse und Resultate

4.1 Häufigkeiten

Insgesamt inkludiert diese Studie 527 PatientInnen, davon 251 (47,6 %) Frauen und 276 (52,4 %) Männer, mit histologisch diagnostiziertem Pankreaskarzinom. Von diesem PatientInnen kollektiv wurden 161 (30,6 %) PatientInnen chirurgisch reseziert und 366 (69,4%) keiner Operation unterzogen. 377 (71,5 %) PatientInnen erhielten eine Chemotherapie, 149 (28,3 %) bekamen keine Chemotherapie und in einem Fall (0,2 %) fehlten diesbezüglich Informationen.

309 (58,6 %) PatientInnen werden G1 und G2, 218 (41,4 %) G3 und G4 zugeteilt. Das Tumorstage wurde nach AJCC 2010 in Stage I oder II bei 135 (25,6%) PatientInnen, Stage III bei 28 (5,3 %) und Stage IV bei 364 (69,1 %) PatientInnen bestimmt. Beim Diagnosezeitpunkt waren 229 (43,5 %) PatientInnen unter 65 und 298 (56,6 %) über 65 Jahre alt.

Zum besseren Überblick werden die berechneten Werte in Form einer tabellarischen Darstellung der Parameter der Gesamtkohorte (Tabelle 4) visualisiert.

Tabelle 4: Häufigkeitstabelle der klinisch-pathologischen Parameter der Gesamtkohorte, n = 527

Parameter		Häufigkeiten absolut (relativ %)
Geschlecht	Frauen	251 (47,6)
	Männer	276 (52,4)
	Gesamt	527 (100)
Operation	nein	366 (69,4)
	ja	161 (30,6)
Therapie	keine Chemo	149 (28,3)
	Chemo	377 (71,5)
	keine Information	1 (0,2)
Tumorgrad	G1 + G2	309 (58,6)

	G3 + G4	218 (41,4)
Tumorstadium	I – II	135 (26,6)
	III	28 (5,3)
	IV	364 (69,1)
Alter	< 65	229 (43,5)
	≥ 65	298 (56,6)
Karnofsky-Index	40	2 (0,4)
	50	9 (1,7)
	60	42 (8)
	70	84 (15,9)
	79	1 (0,2)
	80	170 (32,3)
	90	175 (33,2)
	100	44 (8,3)
Karnofsky-Index	≤ 80	308 (58,4)
	> 80	219 (41,6)

Das Kreisdiagramm aus Abbildung 5 soll demonstrieren, dass das Pankreaskarzinom beim Großteil des PatientInnenkollektivs (ca. 69 %) erst im fortgeschrittenen Stadium IV der AJCC 2010 diagnostiziert wurde. Dieser Prozentsatz spiegelt die Problematik einer zu späten Diagnosestellung in einem metastasierten Stadium wider, ist jedoch deutlich höher als in der vergleichbaren Literatur. (3)

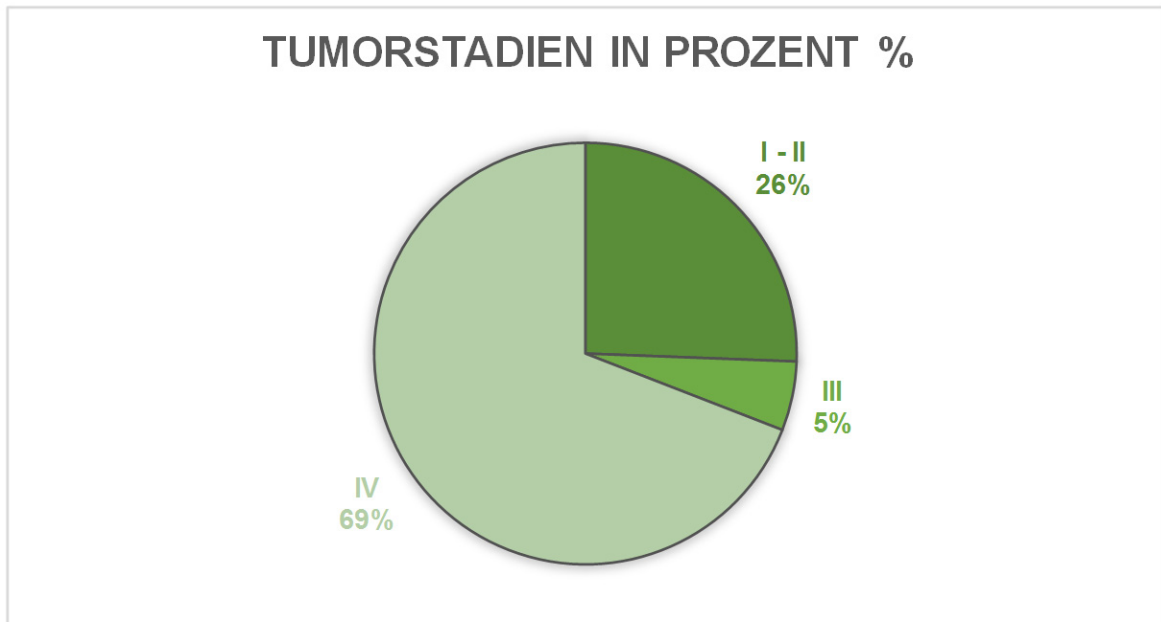


Abbildung 5: Kreisdiagramm zur graphischen Darstellung der Tumorstadien in Prozent, n = 527

Diese Studie verdeutlicht auch, dass zu einem geringen Teil mehr Männer als Frauen am Pankreaskarzinom erkranken. Für die Darstellung der Häufigkeitsverteilung des Geschlechts wurde in Abbildung 6 ein Balkendiagramm gewählt.

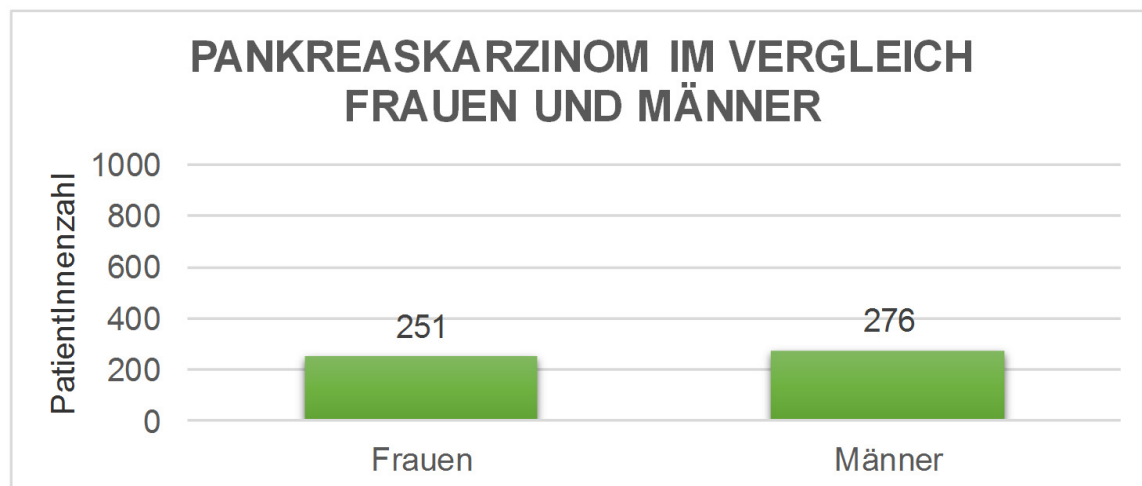


Abbildung 6: Balkendiagramm zur graphischen Darstellung der Häufigkeitsverteilung Frauen und Männer, n = 527

Im Anschluss wurde die Häufigkeitsverteilung der nicht operablen, metastasierten PatientInnen genauer analysiert. 163 (44,8 %) Frauen und 201 (55,2 %) Männer befanden sich bereits in diesem fortgeschrittenen Tumorstadium. 217 (59,6 %) Probanden wiesen einen Tumorgrad G1 oder G2, 147 (40,4 %) bereits G3 oder G4 auf. 135 (37,1 %) der metastasierten PatientInnen besaßen einen Karnofsky-Index über 80, 229 (62,9 %) davon unter 80.

Tabelle 5 veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung des metastasierten PatientInnenkollektivs.

Tabelle 5: Häufigkeitstabelle der klinisch-pathologischen Parameter der metastasierten Gruppe, n = 364

Parameter		Häufigkeiten absolut (relativ %)
Geschlecht	Frauen	163 (44,8)
	Männer	201 (55,2)
	Gesamt	364 (100)
Tumorgrad	G1 + G2	217 (59,6)
	G3 + G4	147 (40,4)
Karnofsky-Index	≤ 80	229 (62,9)
	> 80	135 (37,1)

Von der Gesamtkohorte der 527 PatientInnen waren zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung nur noch 47 (8,9 %) PatientInnen am Leben, 480 (91,1 %) waren bereits verstorben. Tabelle 6 zeigt, dass das tumorspezifische Überleben beim Pankreaskarzinom sehr gering ist.

Tabelle 6: Statusanalyse der Gesamtkohorte, n = 527

Status	Häufigkeiten absolut (relativ %)
lebend	47 (8,9)
tot	480 (91,1)
Gesamt	527 (100)

4.2 Verteilungen

4.2.1 Altersverteilung

Das mediane Lebensalter des gesamten PatientInnenkollektivs lag bei 66 Jahren, davon waren 50 % der PatientInnen zwischen 58 und 72 Jahre alt ([Q25 ; Q75] = [58 ; 72]).

4.2.2 MPV-Verteilung

4.2.2.1 MPV – Gesamtkohorte

Der gemessene Laborwert MPV zeigte in der Gesamtkohorte einen Median von 10,5 fl mit einem unteren Quartil von 9,8 fl und einem oberen von 11,3 fl ([Q25 ; Q75] = [9,8 ; 11,3]). Somit wiesen 50 % der PatientInnen einen MPV-Wert zwischen 9,8 fl und 11,3 fl auf. Das Maximum des MPV-Wertes lag bei 17,7 fl, das Minimum bei 5,9 fl.

4.2.2.2 MPV – metastasierte Kohorte

Das mediane MPV der metastasierten Kohorte betrug 10,4 fl (Minimum: 5,9 fl ; Maximum: 14,5 fl). Das untere Quartil lag bei 9,7 fl und das obere bei 11,2 fl ([Q25 ; Q75] = [9,7 ; 11,2]).

4.2.3 CA 19-9-Verteilung

4.2.3.1 CA 19-9-Verteilung – Gesamtkohorte

Bei 473 PatientInnen des Gesamtkollektivs konnte der Wert des Tumormarkers CA 19-9 im MEDOCS® erhoben werden.

Der Median von CA 19-9 wies einen Wert von 810 U/l auf, das untere Quartil belief sich auf 123 U/l und das obere auf 6.023 U/l ([Q25 ; Q75] = [123 ; 6.023]). Die Minimum- und Maximumwerte zeigten große Ausreißer, also extrem hohe (2.334.332 U/l) und extrem niedrige Werte (2 U/l).

4.2.3.2 CA 19-9-Verteilung – metastasierte Kohorte

Bei 326 PatientInnen der metastasierten Kohorte konnte der Tumormarker CA 19-9 ermittelt werden. Der Median lag bei 1422 U/l, wobei 182 U/l als das untere und 12.000 U/l als das obere Quartil bestimmt wurden ([Q25 ; Q75] = [182 ; 12.000]).

Auch hier ist die Spanne zwischen Minimum- (2 U/l) und Maximumwert (2.334.332 U/l) sehr groß.

4.2.3.3 Überlebenszeitverteilung – CSS

Tabelle 7: Tabellarische Darstellung des tumorspezifischen Überlebens der Gesamtkohorte, n = 527

CSS	Monate
Mittelwert	11,94
Median	7
Standardabweichung	13,7
Minimum	0
Maximum	112
25. Perzentile	3
50. Perzentile	7
75. Perzentile	16

Die mediane tumorspezifische Überlebenszeit des gesamten PatientInnenkollektivs belief sich auf sieben Monate. Das untere Quartil lag bei drei Monaten, das obere bei 16. Somit lebte die Hälfte der PatientInnen – nach der Diagnose – noch zwischen drei und 16 Monaten ([Q25 ; Q75] = [3 ; 16]).

4.3 Cox-Analyse

4.3.1 Univariate Analyse der Gesamtkohorte

Tabelle 8: Tabellarische Darstellung der univariaten Analyse der Gesamtkohorte, n = 480

Parameter	HR (Hazard Ratio)	95 % CI (Konfidenzintervall)	p-Wert
Geschlecht			
Frauen	1 (Referenz)		
Männer	1,21	1,01 – 1,45	0,035
Operation			
nein	1 (Referenz)		
ja	0,35	0,28 – 0,44	< 0,001
CA 19-9			
< 809	1 (Referenz)		
≥ 809	1,83	1,51 – 2,22	< 0,001
Chemotherapie			
nein	1 (Referenz)		
ja	0,40	0,32 – 0,49	< 0,001
Tumorgrad			
G1 + G2	1 (Referenz)		
G3 + G4	1,27	1,06 – 1,53	0,009
Karnofsky-Index			
≤ 80	1 (Referenz)		
> 80	0,65	0,54 – 0,78	< 0,001
Alter			
< 65	1 (Referenz)		
≥ 65	1,30	1,09 – 1,56	0,005
MPV			
< 10,4	1 (Referenz)		
≥ 10,4	0,96	0,80 – 1,15	0,672

Bei dieser univariaten Cox-Regressionsanalyse ist die PatientInnenzahl n der Gesamtkohorte aufgrund der zensierten Fälle (lebend), die nicht in die Analyse eingehen, nur mehr 480. Da nicht bei jedem/r der PatientInnen die Parameter CA 19-9 und Chemotherapie erhoben oder dokumentiert wurde, liegen hier andere PatientInnenzahlen vor. Beim CA 19-9 ist die PatientInnenzahl n = 432 und bei der Chemotherapie 479.

Univariat zeigen sich in der Tabelle die Ergebnisse des p-Wertes für die Parameter Geschlecht ($p = 0,035$), Operation ($p < 0,001$), CA 19-9 ($p < 0,001$), Chemotherapie ($p < 0,001$), Tumorgrad ($p = 0,009$), Karnofsky-Index ($p < 0,001$), Alter ($p = 0,005$) sowie MPV ($p = 0,672$) in Bezug auf das tumorspezifische Überleben (CSS).

Aus dieser Analyse resultiert, dass die Parameter Geschlecht, Operation, CA 19-9, Chemotherapie, Tumorgrad, Karnofsky-Index und Alter einen signifikanten prognostischen Einfluss haben. Der Laborwert MPV ($p = 0,672$) wurde bei einem festgelegten Signifikanzniveau von $p = 0,05$ als nicht signifikant identifiziert.

4.3.2 Univariate Analyse der metastasierten Gruppe

Tabelle 9: Tabellarische Darstellung der univariaten Analyse der metastasierten Kohorte, $n = 352$

Parameter	HR (Hazard Ratio)	95 % CI (Konfidenzintervall)	p-Wert
Geschlecht			
Frauen	1 (Referenz)		
Männer	1,05	0,85 – 1,30	0,631
Chemotherapie			
nein	1 (Referenz)		
ja	0,33	0,26 – 0,41	< 0,001
Alter			
< 65	1 (Referenz)		
≥ 65	1,12	0,90 – 1,38	0,309
CA 19-9			
< 1422	1 (Referenz)		
≥ 1422	1,53	1,21 – 1,92	< 0,001
Tumorgrad			
G1 + G2	1 (Referenz)		
G3 + G4	1,37	1,11 – 1,70	0,004
MPV			
< 10,4	1 (Referenz)		
≥ 10,4	1,28	1,03 – 1,58	0,024
Karnofsky-Index			
≤ 80	1 (Referenz)		
> 80	0,63	0,51 – 0,79	< 0,001

Durch die in die Cox-Analyse nicht einbezogenen zensierten Fälle hat sich die PatientInnenzahl in der metastasierten Kohorte von 364 auf 352 reduziert. Infolge von fehlenden Daten im MEDOCS® ist bei der Chemotherapie $n = 351$ und beim CA 19-9 314.

Die univariate Analyse identifizierte in der metastasierten Gruppe einen hohen Tumorgrad (G1 + G2 versus G3 + G4, $p = 0,004$), keine Chemotherapie (ja versus nein, $p < 0,001$), einen hohen Wert des Tumormarkers CA 19-9 ($p < 0,001$), einen hohen MPV-Wert über 10,4 fl ($p = 0,024$) und den Karnofsky-Index (≤ 80 versus > 80 , $p < 0,001$) als schlechte prognostische Faktoren für das tumorspezifische Überleben CSS. Das Geschlecht und das Alter sind nicht signifikant mit dem klinischen Outcome assoziiert.

In Abbildung 7 ist die dazugehörige Grafik zur univariaten Analyse der metastasierten Kohorte, die Kaplan-Meier-Kurve, für den MPV-Wert dargestellt. Die beiden Kurven (MPV hoch, MPV niedrig) sind sich sehr ähnlich.

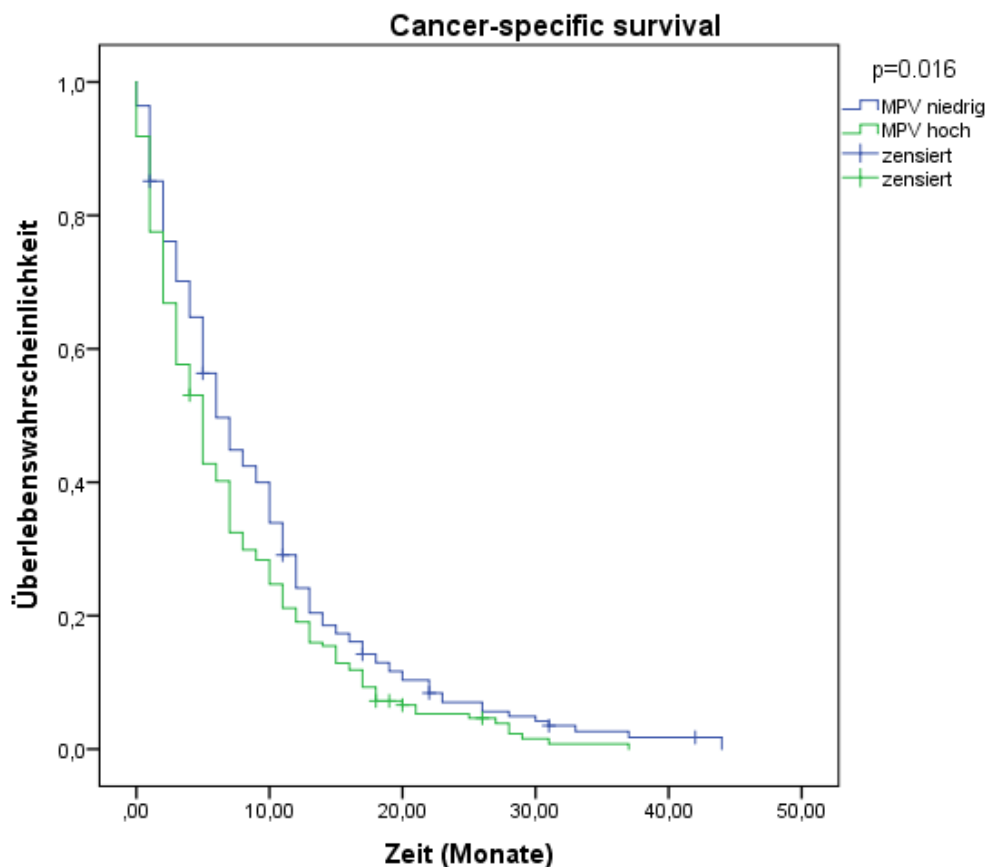


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des MPV in Bezug auf das CSS

4.3.3 Multivariate Analyse der metastasierten Kohorte

Tabelle 10: Tabellarische Darstellung der multivariaten Analyse der metastasierten Kohorte, n = 313

Parameter	HR (Hazard Ratio)	95 % CI (Konfidenzintervall)	p-Wert
Chemotherapie			
nein	1 (Referenz)		
ja	0,34	0,26 – 0,44	< 0,001
CA 19-9			
< 1422	1 (Referenz)		
≥ 1422	1,42	1,13 – 1,78	0,003
Tumorgrad			
G1 + G2	1 (Referenz)		
G3 + G4	1,58	1,26 – 1,99	< 0,001
MPV			
< 10,4	1 (Referenz)		
≥ 10,4	1,24	0,99 – 1,55	0,061
Karnofsky-Index			
≤ 80	1 (Referenz)		
> 80	0,83	0,65 – 1,06	0,130

Um den unabhängigen prognostischen Wert des MPV-Wertes in Bezug auf das CSS festzustellen, wird eine multivariate Analyse mittels des Cox-Proportional-Hazards-Modells durchgeführt.

Diese Analyse inkludiert Chemotherapie, Tumorgrad, Karnofsky-Index, MPV-Wert und Tumormarker CA 19-9. Da sich das Geschlecht und das Alter in der univariaten Analyse als nicht signifikant herausgestellt haben, wurde dieser Parameter bei der multivariaten Analyse nicht einbezogen.

Aufgrund von 12 zensierten Fällen und 39 fehlenden Werten einiger Parameter hat sich die PatientInnenzahl n der metastasierten Subgruppe von 364 auf 313 reduziert.

Chemotherapie, Tumorgrad und CA 19-9 konnten als unabhängige prognostische Faktoren identifiziert werden. Der MPV-Wert konnte mit einem p-Wert von 0,06 – bei einer vorausgesetzten Signifikanzgrenze bei $p = 0,05$ – nicht als prognostisch unabhängig aufgefasst werden.

5 Diskussion

Aufgrund des moderaten Fortschritts in der tumorspezifischen Therapie des Pankreaskarzinoms bleibt das Management der PankreaskarzinompatientInnen noch immer eine große Herausforderung. Das initiale Tumorstadium und die Möglichkeit der kurativen Resektion beim Diagnosezeitpunkt sind die ausschlaggebenden Faktoren für weitere onkologische Therapieentscheidungen. Allerdings sind die meisten PatientInnen, aufgrund der Unmöglichkeit einer chirurgischen Resektion zum Zeitpunkt der Diagnose, auf eine palliative Therapie angewiesen. (99)

Die Rolle von Biomarkern ist bereits intensiv untersucht worden und hat vielversprechende Ergebnisse gezeigt. (100–102) Bisherige Studien legen dar, dass auch das MPV ein potentieller Biomarker für die Diagnose und die Verlaufsuntersuchungen von unterschiedlichen Tumorarten ist. (86,103–105)

MPV repräsentiert das Durchschnittsvolumen eines einzelnen Thrombozyten. Größere Thrombozyten haben ein höheres thrombotisches Potential. (106)

Wie in der Einleitung bereits erwähnt wurde, konnten hohe MPV-Werte bei kardiovaskulären Erkrankungen, peripheren Arterienerkrankungen und zerebrovaskulären Erkrankungen gefunden werden. Bei rheumatoider Arthritis und Colitis ulcerosa wurden niedrige MPV-Werte sichtbar. (72–78) Außerdem soll das MPV ein nützlicher Entzündungsmarker sein, um zwischen TumorpatientInnen und Nicht-TumorpatientInnen unterscheiden zu können. (85,88,106) Veränderungen der MPV-Werte könnten laut Kilincalp et al. als leicht verfügbare Biomarker zum Monitoring von Gesunden, in Bezug auf ein Magenkarzinomrisiko, verwendet werden. Weiters könnte MPV für ÄrztInnen bei der Früherkennung eines Magenkarzinoms hilfreich sein. Neu diagnostizierte MagenkarzinompatientInnen wiesen präoperativ im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant höhere MPV-Werte auf (8.31 fl vs. 7.85 fl; $p = 0.007$). Die hohen Werte, die in dieser Studienkohorte beobachtet wurden, könnten eine Reflexion einer bestehenden Magenentzündung sein. (88)

Die vorliegende retrospektive Studie untersuchte eine große Kohorte von PankreaskarzinompatientInnen, um mehr prognostische Informationen, als die bis dato verwendeten pathologischen Gewebsuntersuchungen und klinisch-

pathologischen Variablen, zur Risikoabschätzung zu gewinnen. Mit dem PatientInnenkollektiv von 527 PatientInnen der Gesamtkohorte gehört diese Studie zu den größeren statistischen Auswertungen in diesem Themengebiet. Nach dem jetzigen Wissensstand ist sie eine der ersten, die den Zusammenhang zwischen MPV und der Prognose von Pankreaskarzinomen bei einer Kohorte in dieser Größenordnung untersuchte. Das Ergebnis aus der statistischen Berechnung kann somit als repräsentativ angesehen werden.

Im Rahmen der Literaturrecherche in Pubmed konnten unter den Suchbegriffen „pancreatic cancer/adenocarcinoma AND mean platelet volume“ mehrere Studien gefunden werden, die den MPV-Wert beim Pankreaskarzinom untersuchten. Die Studie von Wang et al. beinhaltete 163 PatientInnen, die Studie von Karaman et al. 92, die Studie von Afsar et al. 77 und die Studie von Aliustaoglu et al. nur 65 PatientInnen. (87,106–108)

Abgesehen von dem prätherapeutischen Laborwert MPV wurden in dieser Studie auch die klinisch-pathologischen Parameter Geschlecht, Alter, Karnofsky-Index, Tumorstadium, Tumorgrad, Operation und die Applikation einer Chemotherapie einbezogen.

Die Geschlechterverteilung dieser Studie setzte sich aus 251 (47,6 %) Frauen und 276 (52,4 %) Männern zusammen. Somit ist die in der Literatur veröffentlichte, erhöhte Erkrankungsrate bei Männern in dieser Studienkohorte erkennbar. (6) Der Grund dafür, dass mehr Männer als Frauen am Pankreaskarzinom erkranken, scheint noch nicht geklärt zu sein. Mögliche Ursachen hierfür könnten unter anderem lebensstilbezogene Risikofaktoren wie Rauchen, Adipositas und hoher Alkoholkonsum für das Pankreaskarzinom sein. Männer erkranken häufiger an Alkoholismus als Frauen, wobei die Dunkelziffer bei Frauen sehr groß ist. (109)

Das mediane Alter der Gesamtkohorte lag bei 66 Jahren, somit ist das Alter bei diesem PatientInnenkollektiv höher als bei Wang et al. und um etwa vier Jahre niedriger als in der Literatur beschrieben. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass sich die Literatur auf andere Länder (China, Deutschland, USA) bezieht. Sehr alte PatientInnen wurden zudem nicht mehr für eine Chemotherapie an der klinischen Abteilung für Onkologie vorstellig, wodurch zusätzlich ein Selektionsbias entsteht. (3,10,106) In dieser Studienkohorte waren 50 % der PatientInnen zwischen 58 und 72 Jahre alt.

364 (69,1 %) PatientInnen befanden sich im Stadium IV nach AJCC, damit zeigt diese Studie auch die Problematik der Diagnosestellung in einem bereits weit fortgeschrittenen, metastasierten Tumorstadium. (3) In der Studie von Afsar et al. wiesen 71,4 % der PatientInnen ebenfalls das Stadium IV auf. (107)

366 (69,4 %) PatientInnen der Gesamtkohorte wurden keiner chirurgischen Resektion unterzogen, nur 161 (30,6 %) PatientInnen wurden operiert. 377 (71,5 %) aller PatientInnen wurde eine Chemotherapie verabreicht. Hier wird deutlich, dass nur ein geringer Teil der Pankreaskarzinome in einem noch resektablen Stadium diagnostiziert wurde.

308 (58,4 %) PatientInnen der Gesamtkohorte sowie 229 (62,9 %) innerhalb der metastasierten Subgruppe wiesen einen Karnofsky-Index unter 80 auf. Demnach konnten mehr als die Hälfte des Studienkollektivs normale Aktivitäten im besten Fall nur noch eingeschränkt ausführen.

Die Statusanalyse hat gezeigt, dass zum Studienzeitpunkt nur noch 47 (8,9 %) der 527 PatientInnen am Leben waren. Die mediane, tumorspezifische Überlebenszeit (CSS) aller in dieser Studie untersuchten PatientInnen lag bei sieben Monaten. Die Verteilung entsprach in etwa den Überlebenszeitverteilungen von bereits veröffentlichten Studien. (107,108)

Der gemessene MPV-Wert in der Gesamtkohorte wies einen Median von 10,5 fl auf, in der metastasierten Subgruppe belief sich der mediane Wert auf 10,4 fl. Bei Wang et al. beispielsweise betrug der mediane Wert 10,8 fl. Somit befinden sich diese Werte in einer ähnlichen Größenordnung. (106)

In den univariaten Cox-Regressionsanalysen der Gesamtkohorte wurden den Parametern Geschlecht, Operation, CA 19-9, Chemotherapie, Tumorgrad, Karnofsky-Index und Alter eine prognostische Relevanz nachgewiesen. Der statistischen Analyse zufolge haben ein hoher CA 19-9-Wert über 809 U/l, ein hoher Tumorgrad (G3 + G4) und ein Alter ≥ 65 Jahre schlechte Auswirkungen auf die Prognose. Das weibliche Geschlecht, eine stattgefundene Operation, die Verabreichung einer Chemotherapie und ein hoher Karnofsky-Index > 80 haben einen positiven prognostischen Einfluss.

In der Gesamtkohorte spielt die Operation als Therapieoption eine Rolle. Ältere Menschen weisen eine höhere Rate an kardialen und nicht-kardialen perioperativen Komplikationen sowie eine höhere perioperative Mortalität auf als

jüngere. (110,111) Des Weiteren hat die Studie von Watters et al. gezeigt, dass die perioperative Mortalität bei Frauen geringer ist als bei Männern. (111) Dies könnte der Grund dafür sein, warum sich das männliche Geschlecht und das Alter ≥ 65 in der univariaten Analyse der Gesamtkohorte – statistisch gesehen – signifikant als schlechte Prognosefaktoren herausgestellt haben. Nicht auszuschließen ist, dass es sich hierbei jedoch nur um einen statistischen Zufall handeln könnte.

Der hämatologische Laborwert MPV hat in der vorliegenden Studie der Gesamtkohorte das statistische Signifikanzniveau überschritten. Dieses Ergebnis stimmt mit vorherigen Forschungsergebnissen überein. (87,106,107)

Das Ergebnis der univariaten Analyse der Gesamtkohorte für das MPV deckt sich unter anderem mit dem Ergebnis der Studie von Wang et al., welche die Bedeutung von prätherapeutischen Thrombozytenparametern, wie plateletcrit (PCT), platelet mean distribution width (MDW) und MPV in einer Kohorte von PatientInnen mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Pankreas untersucht hatte. Das präoperative MPV stand auch hier nicht in einem Zusammenhang mit der Prognose des pankreatischen Adenokarzinoms. Allerdings konnte neben dem Lymphknotenstatus das MDW als neuer unabhängiger prognostischer Faktor – in Bezug auf das Gesamtüberleben beim Pankreaskarzinom – bestätigt werden. Demnach hatten PatientInnen mit einem hohen MDW-Wert ($\geq 14,15\%$) ein 1,48-fach erhöhtes Sterberisiko. (106)

Karaman et al. evaluierten das MPV bei Adenokarzinomen des Pankreas und bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (NET). Es konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen dem präoperativen MPV des resektablen Pankreaskarzinoms und dem des nicht resektablen Pankreaskarzinoms gefunden werden. (87)

Eine weitere retrospektive Studie untersuchte die allgemeinen Charakteristiken von PatientInnen mit tiefen Beinvenenthrombosen (TBVT) und Pankreaskarzinom, sowie die Beziehung zwischen MPV, TBVT und Überleben. Es stellte sich zwischen den MPV-Werten und dem Auftreten von TBVT kein statistisch wichtiger Unterschied heraus ($p = 0,57$). (107)

Die Studie von Li et al. untersuchte den Unterschied der MPV-Werte von 128 KolonkarzinompatientInnen und 128 Nicht-KolonkarzinompatientInnen der Kontrollgruppe. Die Untersuchung zeigte, dass die KolonkarzinompatientInnen

höhere MPV-Werte aufwiesen, als die zum Vergleich stehende Kontrollgruppe und dass die Werte nach einer erfolgten Tumoroperation gesunken sind. (112)

In den univariaten Cox-Regressionsanalysen der metastasierten Subgruppe haben sich die klinisch-pathologischen Parameter Chemotherapie, CA 19-9, Tumorgrad, Karnofsky-Index und MPV als beeinflussende Prognosefaktoren gezeigt.

Die Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse dieser Subgruppe lieferten die Variablen Chemotherapie, CA 19-9 und Tumorgrad als prognostisch unabhängige Prädiktoren. Der MPV-Wert lag jedoch multivariat mit einem $p = 0,061$ außerhalb der vorgegebenen Signifikanzgrenze und somit konnte diesem Wert keine statistisch signifikante prognostische Unabhängigkeit zugewiesen werden.

Die Studie von Tuncel et al. evaluierte das prätherapeutische MPV von 53 PatientInnen mit metastatischen und 95 nicht metastatischen Kolonkarzinomen. Insbesondere wurde die prognostische Bedeutung des prätherapeutischen MPV in der Progression von metastasierenden KolonkarzinompatientInnen, die eine Behandlung mit Bevacizumab kombinierte Chemotherapie erhielten, untersucht. In dieser Studie war das MPV bei metastasierten im Vergleich zu den nicht metastasierten Kolonkarzinomen signifikant höher. (84)

An dieser Stelle wird versucht einen Zusammenhang zwischen Entzündungen, Tumorerkrankungen, Thrombozyten und dem MPV-Wert sowie anderen im Entzündungsprozess involvierten Stoffen herzustellen. Viele Tumorarten entstehen an Orten einer Infektion, einer chronischen Irritation und einer Entzündung. Es wurde bereits bewiesen, dass die Tumormikroumgebung der Grundträger für Tumorprogression, Angiogenese und Metastasen ist. (113) Interleukin-6 (IL-6) ist ein Breitspektrumzytokin, welches an einer Vielzahl von Krankheitszuständen beteiligt ist und bei entzündlichen Prozessen eine wichtige Rolle spielt. Zusätzlich hat IL-6 starke Wirkungen auf die Reifung und das Wachstum der Megakaryozyten. (114,115) Klinische Studien von IL-6 haben ihren stimulierenden Effekt auf die Thrombopoese bei PatientInnen mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen gezeigt. (114)

Studien haben bewiesen, dass zirkulierende IL-6-Level während der Entwicklung bzw. des Fortschreitens von unterschiedlichen Tumoren wie z.B. Mammakarzinom, Lungenkarzinom, Pankreaskarzinom, Kolonkarzinom, Prostatakarzinom und Ovarialkarzinom deutlich ansteigen. (115–118)

Dies wäre eine mögliche Erklärung warum es bei Tumorerkrankungen zu einer Veränderung der Durchschnittsgröße von Thrombozyten und somit zu einer MPV-Modifizierung kommen kann. Es ist nicht klar, ob die Wirkung von IL-6 auf die MPV-Erhöhung bei anderen Tumoren wie beispielsweise beim Kolonkarzinom stärker ausgeprägt ist, als beim Pankreaskarzinom. Es sind noch keine Daten vorhanden, um eine enge Beziehung zwischen IL-6 und erhöhten MPV-Werten in pankreatischen soliden Tumoren zu definieren. (87) Darüber hinaus gibt es einige andere entzündliche Stoffe wie IL-3, IL-11, Stammzellfaktor, Leukämie-hemmender Faktor, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor und Thrombopoetin, welche die Megakaryopoese beeinflussen können. (56,87)

Die zurzeit zugänglichen Studien zum MPV beim Pankreaskarzinom stimmen mit dem Ergebnis der vorliegenden Studie überein. Die Regressionsanalysen haben dem MPV keine Signifikanz nachweisen können. (87,106–108) Die Ursache für die negativen Ergebnisse beim Pankreaskarzinom in den vorangehenden Studien ist aus den Publikationen der Studien nicht klar ersichtlich. Möglicherweise hat das MPV beim Pankreaskarzinom keine prognostische Bedeutung. Ein weiterer Grund für die nicht signifikanten Resultate könnte das zu klein gewählte Studienkollektiv voriger Studien, sowie der vorliegenden Studie sein. Nicht optimal ausgewählte Cut-off-Werte für das MPV könnten eine weitere mögliche Erklärung für die nicht signifikanten Werte für das MPV darstellen.

Die vorhin genannten, entzündlichen Stoffe wie IL-3, IL-11, Stammzellfaktor, Leukämie-hemmender Faktor, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor und Thrombopoetin könnten ebenfalls zu einer Veränderung des MPV-Wertes führen. Es könnte nützlich sein auch diese in die Untersuchung mit einfließen zu lassen. Möglicherweise lässt sich die Frage, weshalb in anderen Tumorerkrankungen wie z.B. beim Kolonkarzinom sich das MPV als Prognosefaktor herausgestellt hat und beim Pankreaskarzinom jedoch nicht, dadurch klären.

Zum Schluss wird auf das Resultat der metastasierten Subgruppe eingegangen und versucht es zu erläutern bzw. eine Erklärung dafür zu finden. Bei PankreaskarzinompatientInnen mit hohem Serumspiegel von IL-6 wird vermutet, dass der Tumor selbst IL-6 produziert. Die Serum-IL-6-Werte können die Aggressivität von Tumoren reflektieren. (119) Die Studie von Miura et al. hat gezeigt, dass das Vorhandensein von Lebermetastasen mit hohen IL-6-Werten verbunden ist. (119) Eine Hypothese wäre, je fortgeschrittener die Erkrankung ist, umso höher sind die IL-6-Werte. Der hohe IL-6-Spiegel beeinflusst wiederum die Bildung und Reifung der Thrombozyten und somit auch die MPV-Höhe. Dies würde erklären, warum in der metastasierten Subgruppe sich das MPV univariat als signifikant herausgestellt hat.

Derzeit ist keine vergleichbare Literatur, bezogen auf die Aussagekraft von MPV für metastasierte Pankreaskarzinome, zu finden (Stand: Mai 2017). Dennoch ergab sich in der multivariaten Analyse von MPV ($p = 0,061$, Signifikanzniveau $p < 0,05$) in der metastasierten Subgruppe eine Tendenz zur Signifikanz. Weitere Studien am metastasierten Pankreaskarzinom könnten hilfreich sein.

Tabelle 11 legt eine Übersicht zu den in Pubmed gefundenen Publikationen zum MPV beim Pankreaskarzinom dar.

Tabelle 11: Übersicht zu den bis dato publizierten Studien zum MPV beim Pankreaskarzinom (Pubmed) (87,106–108)

Studie	Jahr	Teilnehmer	Ergebnisse
Aliustaoglu et al.: The association of pre-treatment peripheral blood markers with survival in patients with pancreatic cancer (108)	2010	65	Prätherapeutisches MPV ist kein prognostischer Parameter beim Pankreaskarzinom
Karaman et al.: The predictive value of mean platelet volume in differential diagnosis of non-functional pancreatic neuroendocrine tumors from pancreatic adenocarcinomas (87)	2011	92	Präoperative Median-MPV-Level sind signifikant niedriger bei PatientInnen mit neuroendokrinen Tumoren des Pankreas (PNET) (7,8 fl), als bei PatientInnen mit Adenokarzinom (8,6 fl), ($p < 0,014$);

			MPV hat neben dem Alter, dem CA 19-9 und dem Hämoglobinspiegel einen diagnostischen Wert bei der Unterscheidung zwischen Adenokarzinome und PNET (OR = 0,595, 95 % CI: 0,243 – 1,458); Es konnte in der Subgruppenanalyse kein Unterschied des präoperativen MPV zwischen resektablen und irresektablen Adenokarzinomen gefunden werden, beide Gruppen wiesen ein medianes MPV von 8,6 fl auf
Afsar et al.: Pancreatic carcinoma, thrombosis and mean platelet volume: single center experience from the southeast region of Turkey (107)	2014	77	Die Studie zeigt keinen statistisch wichtigen Unterschied zwischen MPV-Werten und dem Auftreten von tiefen Beinvenenthrombosen ($p = 0,57$)
Wang et al.: The independent association of platelet parameters with overall survival in pancreatic adenocarcinoma receiving intensity-modulated radiation therapy (106)	2015	163	Präoperatives MPV steht in keinem Zusammenhang mit der Prognose beim Adenokarzinom; die univariate Analyse, bezogen auf das Gesamtüberleben beim Pankreaskarzinom, zeigt beim MPV ein $p = 0,381$ (nicht signifikant)

5.1 Limitationen der Studie

Die Limitationen dieser Studie entstanden primär durch die retrospektive Weise der Datenerhebung. Die ursprüngliche Gesamtkohorte bestand aus 662 PatientInnen. Aufgrund der fehlenden MPV-Werte zum Diagnosezeitpunkt in der elektronischen Datenbank MEDOCS® wurde die Studienkohorte auf 527 PatientInnen reduziert. In den uni- und multivariaten Cox-Analysen wurden teilweise unterschiedliche PatientInnenzahlen zur Berechnung verwendet, da nicht bei jedem/jeder der 527 PatientInnen alle für die Analyse wichtigen Parameter im

MEDOCS® vorhanden waren. Durch diese gegebenen Unterschiede in der Anzahl der beteiligten Parameter kann das Ergebnis beeinflusst werden.

Univariate und multivariate Analysen können unterschiedliche Resultate ergeben beispielsweise aufgrund der Anzahl der zu schätzenden Parameter und Zusammenhänge bzw. Wechselwirkungen der Parameter im multivariaten Modell. Das Ergebnis von multivariaten Analysen kann, durch das Hinzufügen bzw. das Weglassen von gewissen Parametern, stark verändert werden. Dies kann darin resultieren, dass das festgelegte Signifikanzniveau über- oder unterschritten wird. Studien haben bewiesen, dass Erkrankungen wie Hypertonie, Diabetes mellitus II, Adipositas und familiäre Hypercholesterinämie mit erhöhtem MPV assoziiert sein können. (79,120,121) Daher wäre es sinnvoll Parameter wie den BMI oder den Cholesterinspiegel in die statistische Berechnung einzubeziehen. Außerdem kann es durch Rauchen zu einer Veränderung des MPV-Wertes kommen. (122) Deshalb könnte es nützlich sein das PatientInnenkollektiv in Raucher und Nichtraucher zu unterteilen und die Berechnung unabhängig voneinander durchzuführen.

Des Weiteren wurden alle bereits erwähnten entzündlichen Stoffe, die Einfluss auf die Megakaryopoese haben, sowie das C-reaktive-Protein, in dieser Studie nicht untersucht. Dies könnte nützlich sein, um den Grund zu finden, weshalb sich bei anderen Tumorerkrankungen wie beispielsweise beim Kolonkarzinom das MPV als Prognosefaktor herausgestellt hat, beim Pankreaskarzinom jedoch nicht.

Zusätzlich handelte es sich bei dieser Studie um ein heterogenes PatientInnenkollektiv.

5.2 Schlussfolgerung

In der Gesamtkohorte hat sich der hämatologische Laborwert MPV nicht als prognostischer Faktor herausgestellt. Der Einfluss des MPV-Wertes auf die Prognose von PatientInnen mit Pankreaskarzinom hat sich in der univariaten Cox-Analyse der metastasierten Subgruppe bestätigt, es hat sich ein signifikanter p-Wert für das MPV ergeben. In der multivariaten Analyse hat sich mit $p = 0,061$ (Signifikanzniveau $p < 0,05$) ein Trend in diese Richtung herausgestellt.

Weitere Untersuchungen des MPV bei metastasierten PankreaskarzinompatientInnen könnten möglicherweise hilfreich sein, um eine Bedeutung als Prognoseparameter zu verifizieren.

Abschließend kann festgehalten werden, dass sich nur die Parameter Chemotherapie, CA 19-9 und Tumorgrad – entsprechend dieser statistischen Auswertung der metastasierten Subgruppe – als unabhängige Prognosefaktoren herausgestellt haben. Mit Hilfe der uni- und multivariaten Cox-Analyse ergab sich für diese Parameter eine Signifikanz. Demzufolge haben der Tumormarker CA19-9 und der Tumorgrad ein umgekehrt proportionales Verhältnis zum Outcome der PatientInnen. Die Applikation einer Chemotherapie hat positiven Einfluss auf das Überleben.

6 Literaturverzeichnis

1. Arastéh K, Herausgeber. Innere Medizin. 3., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013. 664-669 S.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7–30.
3. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo JL, u. a., Herausgeber. *Harrisons Innere Medizin. Reg. Register.* 19. Auflage. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016. 675-679 S.
4. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, u. a. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 11. März 2017;389(10073):1011–24.
5. Statistik Austria. Bauchspeicheldrüsenkrebs. 2016 [zitiert 15. März 2017]. Verfügbar unter: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/bauchspeicheldruese/index.html.
6. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H. *Pathologie.* 5. Auflage. München: Elsevier, Urban und Fischer; 2012. 680 S.
7. Sedlacek H-H. *Onkologie – die Tumorerkrankungen des Menschen: Entstehung, Abwehr und Behandlungsmöglichkeiten.* Berlin: De Gruyter; 2013. 814-821 S.
8. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 29. April 2010;362(17):1605–17.
9. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 28. November 2016;22(44):9694–705.
10. Herold G, Herausgeber. *Innere Medizin 2017.* Köln: Gerold Herold; 2017. 506-507 S.
11. Pickartz T, Mayerle J, Kraft M, Evert M, Evert K, Kühn J-P, u. a. Chronische Pankreatitis als Risikofaktor für ein Pankreaskarzinom – diagnostische Herausforderungen. *Med Klin.* 2010;105(4):281–5.
12. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, u. a. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26:56–68.
13. Nilsen TI, Vatten LJ. A prospective study of lifestyle factors and the risk of pancreatic cancer in Nord-Trøndelag, Norway. *Cancer Causes Control CCC.* August 2000;11(7):645–52.

14. Krejs GJ. Pancreatic Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Dig Dis.* 2010;28(2):355–8.
15. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, u. a. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol.* Juli 2012;23(7):1880–8.
16. Alison MR, Herausgeber. *The cancer handbook.* Vol. 2. 2. ed. Chichester: Wiley; 2007. 578-593 S.
17. Malfertheiner P, Schutte K. Smoking – A Trigger for Chronic Inflammation and Cancer Development in the Pancreas. *Am J Gastroenterol.* Jänner 2006;101(1):160–2.
18. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 1.0, 2013, AWMF Registernummer: 032 – 010OL. [zitiert 20. April 2017]. Verfügbar unter: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
19. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer.* 6. Juni 2005;92(11):2076–83.
20. Draznin B. Mitogenic action of insulin: friend, foe or ‘frenemy’? *Diabetologia.* 2009;53(2):229.
21. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, u. a. Pancreatitis and the Risk of Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 20. Mai 1993;328(20):1433–7.
22. Bergquist A, Ekbohm A, Olsson R, Kornfeldt D, Loof L, Danielsson A, u. a. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* März 2002;36(3):321–7.
23. Schruppf E, Boberg KM. Hepatic and extrahepatic malignancies and primary sclerosing cholangitis. *Gut.* Februar 2003;52(2):165–165.
24. Ran H-Q, Wang J-Z, Sun C-Q. Coffee Consumption and Pancreatic Cancer Risk: An Update Meta-analysis of Cohort Studies. *Pak J Med Sci.* Februar 2016;32(1):253–9.
25. MacMahon B, Yen S, Trichopoulos D, Warren K, Nardi G. Coffee and cancer of the pancreas. *N Engl J Med.* 12. März 1981;304(11):630–3.
26. Guertin KA, Freedman ND, Lofffield E, Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Sinha R. A prospective study of coffee intake and pancreatic cancer: results from the. *Br J Cancer.* 29. September 2015;113(7):1081–5.
27. Nie K, Xing Z, Huang W, Wang W, Liu W. Coffee intake and risk of pancreatic cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. *Minerva Med.* August 2016;107(4):270–8.

28. Bhoo-Pathy N, Uiterwaal CSPM, Dik VK, Jeurnink SM, Bech BH, Overvad K, u. a. Intake of coffee, decaffeinated coffee, or tea does not affect risk for pancreatic cancer: results from the European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer Study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* November 2013;11(11):1486–92.
29. Bidel S, Hu G, Jousilahti P, Pukkala E, Hakulinen T, Tuomilehto J. Coffee consumption and risk of gastric and pancreatic cancer – a prospective cohort study. *Int J Cancer.* 1. April 2013;132(7):1651–9.
30. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Pancreatic Cancer. 2012. [zitiert 17. April 2017]. Verfügbar unter: [http:// www.dietandcancerreport.org](http://www.dietandcancerreport.org).
31. Wolff H-P, Weihrauch TR, Herausgeber. *Internistische Therapie: 2016/2017.* 21. Auflage. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2016. 1008-1009 S.
32. Chappuis PO, Ghadirian P, Foulkes WD. The role of genetic factors in the etiology of pancreatic adenocarcinoma: an update. *Cancer Invest.* 2001;19(1):65–75.
33. Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Böhm M, Classen-Diehl-Kochsiek, Herausgeber. *Innere Medizin.* 6., komplett überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2009. 1034-1038 S.
34. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK, Herausgeber. *AJCC Cancer Staging Atlas.* 2nd edition. New York, NY: Springer New York; 2012. 297-308 S.
35. Waldeyer A, Anderhuber F, Herausgeber. *Waldeyer - Anatomie des Menschen.* 19., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Berlin: de Gruyter; 2012. 1176 S.
36. Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R, Herausgeber. *Das Rote Buch: Hämatologie und internistische Onkologie.* 5., überarb. und erw. Aufl. Heidelberg Hamburg: Ecomed Medizin; 2014. 839-845 S. (ecomед Medizin).
37. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H, Herausgeber. *Pathologie.* 5., vollständig überarbeitete Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012. 169 S.
38. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK. Exocrine and Endocrine Pancreas. In: Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK, Herausgeber. *AJCC Cancer Staging Atlas.* New York, NY: Springer New York; 2012. S. 297–308.
39. Hruban RH, Fukushima N. Pancreatic adenocarcinoma: update on the surgical pathology of carcinomas of ductal origin and PanINs. *Mod Pathol.* 20(1s):61–70.

40. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *Lancet Oncol.* November 2004;5(11):655–63.
41. Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Böhm M, Classen-Diehl-Kochsiek, Herausgeber. *Innere Medizin.* 6., komplett überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2009. 1575 S.
42. Arastéh K, Herausgeber. *Innere Medizin.* 3., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013. 1516 S.
43. Reitz D, Gerger A, Seidel J, Kornprat P, Samonigg H, Stotz M, u. a. Combination of tumour markers CEA and CA19-9 improves the prognostic prediction in patients with pancreatic cancer. *J Clin Pathol.* Juni 2015;68(6):427–33.
44. Henne-Bruns D, Barth E, Herausgeber. *Chirurgie.* 4., aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. 509-516 S.
45. Pankreaskarzinom – Onkopedia. 2017 [zitiert 8. Mai 2017]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@@view/html/index.html>.
46. Riess H. Pancreatic cancer: moving forward, step by step. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* Mai 2017;2(5):315–6.
47. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, u. a. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med.* 16. Oktober 2013;369(18):1691–703.
48. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, u. a. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 12. Mai 2011;364(19):1817–25.
49. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, u. a. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20. Mai 2007;25(15):1960–6.
50. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, u. a. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20. November 2009;27(33):5513–8.
51. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, u. a. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 6. Februar 2016;387(10018):545–57.

52. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr Edinb Scotl.* August 2009;28(4):445–54.
53. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 19. April 2006;(2):CD004200.
54. Behrends J, Bischofberger J. *Physiologie.* 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2017. 184-185 S.
55. de Graaf CA, Metcalf D. Thrombopoietin and hematopoietic stem cells. *Cell Cycle.* 15. Mai 2011;10(10):1582–9.
56. Ertenli İ, Kiraz S, Öztürk MA, C. Haznedaroğlu İ, Çelik İ, Çalgüneri M. Pathologic thrombopoiesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1. März 2003;23(2):49–60.
57. Riedl J, Pabinger I, Ay C. Platelets in cancer and thrombosis. *Hamostaseologie.* 2014;34(1):54–62.
58. Lippi G, Franchini M. Platelets and immunity: the interplay of mean platelet volume in health and disease. *Expert Rev Hematol.* 3. September 2015;8(5):555–7.
59. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, La Jeunesse CM, Flick MJ, Kombrinck KW, u. a. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood.* 1. Jänner 2005;105(1):178–85.
60. Tajarenuang P, Phrommintikul A, Limsukon A, Pothirat C, Chittawatnarat K. The Role of Mean Platelet Volume as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Res Pract.* 2016;2016:4370834.
61. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract.* Oktober 2009;63(10):1509–15.
62. Nash GF, Turner LF, Scully MF, Kakkar AK. Platelets and cancer. *Lancet Oncol.* Juli 2002;3(7):425–30.
63. Shen X-M, Xia Y-Y, Lian L, Zhou C, Li X-L, Han S-G, u. a. Mean platelet volume provides beneficial diagnostic and prognostic information for patients with resectable gastric cancer. *Oncol Lett.* Oktober 2016;12(4):2501–6.
64. Francis JL, Biggerstaff J, Amirkhosravi A. Hemostasis and malignancy. *Semin Thromb Hemost.* 1998;24(2):93–109.
65. Sierko E, Wojtukiewicz MZ. Platelets and angiogenesis in malignancy. *Semin Thromb Hemost.* Februar 2004;30(1):95–108.

66. Kemal Y, Yucel I, Ekiz K, Demirag G, Yilmaz B, Teker F, u. a. Elevated serum neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios could be useful in lung cancer diagnosis. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15(6):2651–4.
67. Seretis C, Seretis F, Lagoudianakis E, Politou M, Gemenetzis G, Salemis NS. Enhancing the accuracy of platelet to lymphocyte ratio after adjustment for large platelet count: a pilot study in breast cancer patients. *Int J Surg Oncol*. 2012;2012:653608.
68. Lian L, Li W, Li Z-Y, Mao Y-X, Zhang Y-T, Zhao Y-M, u. a. Inhibition of MCF-7 breast cancer cell-induced platelet aggregation using a combination of antiplatelet drugs. *Oncol Lett*. Februar 2013;5(2):675–80.
69. Erpenbeck L, Schön MP. Deadly allies: the fatal interplay between platelets and metastasizing cancer cells. *Blood*. 29. April 2010;115(17):3427–36.
70. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17(1):47–58.
71. Mutlu H, Artis TA, Erden A, Akca Z. Alteration in mean platelet volume and platicrit values in patients with cancer that developed thrombosis. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. Juni 2013;19(3):331–3.
72. Pyo J-S, Sohn JH, Kang G. Diagnostic and prognostic roles of the mean platelet volume in malignant tumors: a systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 9. Mai 2016;1–7.
73. Muscari A, Puddu GM, Cenni A, Silvestri MG, Giuzio R, Rosati M, u. a. Mean platelet volume (MPV) increase during acute non-lacunar ischemic strokes. *Thromb Res*. Februar 2009;123(4):587–91.
74. Berger JS, Eraso LH, Xie D, Sha D, Mohler ER 3rd. Mean platelet volume and prevalence of peripheral artery disease, the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Atherosclerosis*. Dezember 2010;213(2):586–91.
75. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, u. a. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH*. Jänner 2010;8(1):148–56.
76. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, u. a. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. Mai 2008;75(3):291–4.
77. Yuksel O, Helvaci K, Basar O, Koklu S, Caner S, Helvaci N, u. a. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets*. Juni 2009;20(4):277–81.

78. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Toms TE, Douglas KMJ, Kitas GD. Association of mean platelet volume with hypertension in rheumatoid arthritis. *Inflamm Allergy Drug Targets*. März 2010;9(1):45–50.
79. Noris P, Melazzini F, Balduini CL. New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice? *Platelets*. November 2016;27(7):607–12.
80. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J*. September 2001;22(17):1561–71.
81. Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatol Int*. Juni 2010;30(8):1125–9.
82. George JN. Platelets. *Lancet Lond Engl*. 29. April 2000;355(9214):1531–9.
83. Oge T, Yalcin OT, Ozalp SS, Isikci T. Platelet volume as a parameter for platelet activation in patients with endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. April 2013;33(3):301–4.
84. Tuncel T, Ozgun A, Emirzeoglu L, Celik S, Bilgi O, Karagoz B. Mean platelet volume as a prognostic marker in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab-combined chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15(15):6421–3.
85. Baldane S, Ipekci SH, Sozen M, Kebapcilar L. Mean platelet volume could be a possible biomarker for papillary thyroid carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2015;16(7):2671–4.
86. Kemal Y, Demirag G, Ekiz K, Yucel I. Mean platelet volume could be a useful biomarker for monitoring epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. August 2014;34(6):515–8.
87. Karaman K, Bostanci EB, Aksoy E, Kurt M, Celep B, Ulas M, u. a. The predictive value of mean platelet volume in differential diagnosis of non-functional pancreatic neuroendocrine tumors from pancreatic adenocarcinomas. *Eur J Intern Med*. Dezember 2011;22(6):95–8.
88. Kilincalp S, Ekiz F, Basar O, Ayte MR, Coban S, Yilmaz B, u. a. Mean platelet volume could be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Platelets*. 2014;25(8):592–4.
89. Kilincalp S, Coban S, Akinci H, Hamamci M, Karaahmet F, Coskun Y, u. a. Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as potential biomarkers for early detection and monitoring of colorectal adenocarcinoma. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. Juli 2015;24(4):328–33.
90. Prokopowicz G, Zyczkowski M, Nowakowski K, Bogacki R, Bryniarski P, Paradysz A. Basic Parameters of Blood Count as Prognostic Factors for Renal Cell Carcinoma. *BioMed Res Int*. 2016;8687575.

91. Ohuchi M, Inoue S, Ozaki Y, Ueda K. Platelet count and mean platelet volume are associated with not only bone, soft tissue, and lymph node metastases but also with malignant pleural effusion in lung cancer patients. *Neoplasma*. 2017;64(1):140–7.
92. Wodarczyk M, Kasprzyk J, Sobolewska-Wodarczyk A, Wodarczyk J, Tchorzewski M, Dziki A, u. a. Mean platelet volume as a possible biomarker of tumor progression in rectal cancer. *Cancer Biomark Sect Dis Markers*. 2016;17(4):411–7.
93. Pietrzyk L, Plewa Z, Denisow-Pietrzyk M, Zebrowski R, Torres K. Diagnostic Power of Blood Parameters as Screening Markers in Gastric Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2016;17(9):4433–7.
94. Gao L, Zhang H, Zhang B, Zhang L, Wang C. Prognostic value of combination of preoperative platelet count and mean platelet volume in patients with resectable non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8(9):15632–41.
95. Bühl A. *SPSS 23: Einführung in die moderne Datenanalyse*. 15., aktualisierte Auflage. Hallbergmoos: Pearson; 2016. 1059 S.
96. Ressing M, Blettner M, Klug SJ. Data Analysis of Epidemiological Studies: Part 11 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. *Dtsch Arzteblatt Int*. März 2010;107(11):187–92.
97. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Überlebenszeitanalyse. *Dtsch Arztebl Int*. 11. März 2011;108(10):163–9.
98. Prel J-B du, Hommel G, Röhrig B, Blettner M. Confidence Interval or P-Value? Part 4 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. *Dtsch Arztebl Int*. 8. Mai 2009;335–9.
99. Sun C, Ansari D, Andersson R, Wu D-Q. Does gemcitabine-based combination therapy improve the prognosis of unresectable pancreatic cancer? *World J Gastroenterol WJG*. 21. September 2012;18(35):4944–58.
100. Stotz M, Gerger A, Eisner F, Szkandera J, Loibner H, Ress AL, u. a. Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 23. Juli 2013;109(2):416–21.
101. Szkandera J, Stotz M, Eisner F, Absenger G, Stojakovic T, Samonigg H, u. a. External validation of the derived neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker on a large cohort of pancreatic cancer patients. *PLoS One*. 2013;8(11):e78225.
102. Szkandera J, Stotz M, Absenger G, Stojakovic T, Samonigg H, Kornprat P, u. a. Validation of C-reactive protein levels as a prognostic indicator for survival in a large cohort of pancreatic cancer patients. *Br J Cancer*. 7. Jänner 2014;110(1):183–8.

103. Cho SY, Yang JJ, You E, Kim B-H, Shim J, Lee HJ, u. a. Mean platelet volume/platelet count ratio in hepatocellular carcinoma. *Platelets*. 2013;24(5):375–7.
104. Aksoy S, Kilickap S, Hayran M, Harputluoglu H, Koca E, Dede DS, u. a. Platelet size has diagnostic predictive value for bone marrow metastasis in patients with solid tumors. *Int J Lab Hematol*. Juni 2008;30(3):214–9.
105. Mutlu H, Berk V, Karaca H, Erden A, Aslan T, Akca Z. Treatment regimen with bevacizumab decreases mean platelet volume in patients with metastatic colon cancer. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. September 2012;18(5):546–8.
106. Wang L, Sheng L, Liu P. The independent association of platelet parameters with overall survival in pancreatic adenocarcinoma receiving intensity-modulated radiation therapy. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):21215–21.
107. Afsar CU, Gunaldi M, Kum P, Sahin B, Erkisi M, Kara IO, u. a. Pancreatic carcinoma, thrombosis and mean platelet volume: single center experience from the southeast region of Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15(21):9143–6.
108. Aliustaoglu M, Bilici A, Seker M, Dane F, Gocun M, Konya V, u. a. The association of pre-treatment peripheral blood markers with survival in patients with pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. Juni 2010;57(99–100):640–5.
109. Herold G, Herausgeber. *Innere Medizin 2017*. Köln: Gerold Herold; 2017. 929-936 S.
110. Polanczyk CA, Marcantonio E, Goldman L, Rohde LE, Orav J, Mangione CM, u. a. Impact of age on perioperative complications and length of stay in patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med*. 17. April 2001;134(8):637–43.
111. Watters DA, Babidge WJ, Kiermeier A, McCulloch GAJ, Maddern GJ. Perioperative Mortality Rates in Australian Public Hospitals: The Influence of Age, Gender and Urgency. *World J Surg*. November 2016;40(11):2591–7.
112. Li J-Y, Li Y, Jiang Z, Wang R-T, Wang X-S. Elevated mean platelet volume is associated with presence of colon cancer. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15(23):10501–4.
113. Pop V-V, Seicean A, Lupan I, Samasca G, Burz C-C. IL-6 roles - Molecular pathway and clinical implication in pancreatic cancer - A systemic review. *Immunol Lett*. Jänner 2017;181:45–50.
114. Baatout S. Interleukin-6 and megakaryocytopoiesis: an update. *Ann Hematol*. Oktober 1996;73(4):157–62.

115. Trikha M, Corringham R, Klein B, Rossi J-F. Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer: a review of the rationale and clinical evidence. *Clin Cancer Res*. Oktober 2003;9(13):4653–65.
116. Berger FG. The interleukin-6 gene: a susceptibility factor that may contribute to racial and ethnic disparities in breast cancer mortality. *Breast Cancer Res Treat*. 1. Dezember 2004;88(3):281–5.
117. Holmer R, Goumas FA, Waetzig GH, Rose-John S, Kalthoff H. Interleukin-6: a villain in the drama of pancreatic cancer development and progression. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 15. August 2014;13(4):371–80.
118. Zhai K, Yang Y, Gao Z-G, Ding J. Interleukin-6-174G>C gene promoter polymorphism and prognosis in patients with cancer. *Oncotarget*. 10. Mai 2017;
119. Miura T, Mitsunaga S, Ikeda M, Shimizu S, Ohno I, Takahashi H, u. a. Characterization of patients with advanced pancreatic cancer and high serum interleukin-6 levels. *Pancreas*. Juli 2015;44(5):756–63.
120. Sansanayudh N, Muntham D, Yamwong S, Sritara P, Akrawichien T, Thakkinstian A. The association between mean platelet volume and cardiovascular risk factors. *Eur J Intern Med*. Mai 2016;30:37–42.
121. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, u. a. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets*. Dezember 2004;15(8):475–8.
122. Varol E, Icli A, Kocyigit S, Erdogan D, Ozaydin M, Dogan A. Effect of smoking cessation on mean platelet volume. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. Juni 2013;19(3):315–9.