

# Karcinóm pankreasu – epidemiológia, rizikové faktory, nutričné a zápalové prognostické a prediktívne markery

## Pancreatic cancer – epidemiology, risk factors, nutritional and inflammatory prognostic and predictive factors

Homolová J.<sup>1,2</sup>, Ondruš D.<sup>2</sup>, Ondrušová M.<sup>3,4</sup>, Bystrický B.<sup>1</sup>, Kohútek F.<sup>1</sup>, Mriňáková B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Onkologická klinika, Fakulta zdravotníctva, Trenčianska univerzita Alexandra Dubčeka a Fakultná nemocnica, Trenčín, Slovenská republika

<sup>2</sup> I. onkologická klinika, Lekárska fakulta UK a Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, Slovenská republika

<sup>3</sup> Katedra preventívnej a klinickej medicíny, Fakulta verejného zdravotníctva, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava, Slovenská republika

<sup>4</sup> Oddelenie epidemiológie a štatistiky, Pharm-In, spol. s r. o., Bratislava, Slovenská republika

### Súhrn

**Východiská:** Z pohľadu liečby predstavuje zhubný nádor (ZN) pankreasu jednu z najnáročnejších malignít. Pokrok vo výskume sa zatiaľ nepremieta do zníženia mortality ochorenia. Identifikácia a validácia účinných prognostických biomarkerov sú kľúčové pre zlepšenie presnosti diagnostiky a výsledkov liečby. **Cieľ:** Cieľom práce je analyzovať najnovšie údaje o incidencii a mortalite na ZN pankreasu porovnávajúc ich s globálnymi epidemiologickými údajmi. Naratívny prehľad si kladie zároveň za cieľ zhrnúť súčasné poznatky o rôznych prognostických biomarkeroch pri liečbe ZN pankreasu, vrátane ukazovateľov stavu výkonnosti, nutričných a zápalových markerov. **Metódy:** Analyzujú sa najnovšie dostupné národné epidemiologické údaje o ZN pankreasu. Literárny prehľad je zameraný na markery, ktoré hodnotia celkový stav pacientov: výkonnostný stav, index telesnej hmotnosti, prognostický nutričný index a markery zápalovej odpovede, ako Glasgowské prognostické skóre, C-reaktívny proteín, pomer neutrofilov k lymfocytom, index systémovej zápalovej odpovede a index systémoveho imunitného zápalu. Údaje o biomarkeroch sa analyzujú z hľadiska ich úlohy pri predpovedaní prognózy a odpovede na systémovú liečbu ZN pankreasu. **Výsledky:** Slovenská republika i Česká republika sa v odhadoch i v reálnych dátach vyskytujú na popredných miestach v incidencii i mortalite na ZN pankreasu. Ukazovatele nutričného a výkonnostného stavu zohrávajú rozhodujúcu úlohu pri hodnotení stavu pacienta a ovplyvňujú rozhodnutia o liečbe, s potenciálnym dopadom na liečebné výsledky. Zápalové markery preukázali významnú prognostickú hodnotu, korelujúcu s imunitnou odpoveďou pacienta na nádor a zápalovými procesmi, ktoré môžu podporovať progresiu ochorenia. Napriek ich sľubným prediktívnym schopnostiam sa však tieto biomarkery v klinickej praxi bežne nepoužívajú z dôvodu potreby ďalšej validácie. **Záver:** Integrácia nových biomarkerov do klinickej praxe by mohla viesť k personalizovanejším liečebným rozhodnutiam a zlepšeniu výsledkov liečby. Pre komplexnejšie posúdenie validity týchto biomarkerov a ich využitia v bežnej klinickej praxi je potrebný ďalší výskum.

### Kľúčové slová

zhubný nádor pankreasu – incidencia– mortalita– prognostický nutričný index – index systémovej zápalovej odpovede – index systémoveho imunitného zápalu – pomer neutrofilov k lymfocytom

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.  
I. onkologická klinika LFUK a OÚSA  
Heydukova 10  
812 50 Bratislava  
Slovenská republika  
e-mail: dalibor.ondrus@ousa.sk

Obdržané/Submitted: 14. 5. 2024

Prijaté/Accepted: 20. 6. 2024

doi: 10.48095/ccko2024270

## Summary

**Background:** Pancreatic cancer remains one of the most challenging malignancies to treat, with consistently low survival rates despite advances in medical research. The identification and validation of effective prognostic biomarkers are crucial for improving diagnostic accuracy and treatment outcomes. **Objective:** The aim of the work is to analyze the latest data of the pancreatic cancer incidence and mortality, comparing them with global epidemiological data. The narrative review also aims to summarize current knowledge about various prognostic biomarkers in the pancreatic cancer treatment, including indicators of performance status, nutritional and inflammatory markers. **Methods:** The most recently available national epidemiological data on pancreatic cancer are analyzed. The literature review is focused on markers that evaluate the general condition of patients, such as performance status, body mass index, prognostic nutritional index and markers of the inflammatory response, such as Glasgow prognostic score, C-reactive protein, neutrophil to lymphocyte ratio, systemic inflammatory response index and systemic immune inflammation index. These biomarkers are analyzed for their role in predicting prognosis and response to systemic therapy for pancreatic cancer. **Results:** Both the Slovak Republic and the Czech Republic are globally ranked in the leading places in terms of pancreatic cancer incidence and mortality, both in estimates and real data. Indicators of nutritional and performance status play a critical role in patient assessment and influence treatment decisions, with potential impact on treatment outcomes. Inflammatory markers have shown significant prognostic value, correlating with the patient's immune response to the tumor and inflammatory processes that may promote disease progression. However, despite their promising predictive capabilities, these biomarkers are not routinely used in clinical practice due to the need for further validation. **Conclusion:** Integration of new biomarkers into clinical practice could lead to more personalized therapeutic decisions and improved treatment outcomes. Further research is needed for a more comprehensive assessment of the validity of these biomarkers and their use in common clinical conditions.

## Key words

pancreatic cancer – incidence – mortality – prognostic nutritional index – systemic inflammatory response index – systemic immune inflammation index – neutrophil to lymphocyte ratio

## Epidemiológia a rizikové faktory

Karcinóm pankreasu patrí k zhubným nádorom (ZN) (C25) s najvyššou letalitou, pričom už pri stanovení diagnózy má > 80 % chorých lokálne pokročilé a metastatické štádium ochorenia [1]. ZN pankreasu sú 4. najčastejšou príčinou úmrtí na onkologické ochorenia v Európe (pre obe pohlavia spolu). Globálne najvyššia incidencia ZN pankreasu štandardizovaná na svetovú populáciu (age standardized rate-world – ASR-W) v r. 2020 sa odhadovala v Maďarsku (11,2/100 000 (u oboch pohlaví spolu), pričom u mužov bol odhad 13,7/100 000 a u žien 9,2/100 000). Slovenská republika (SR) sa s odhadovanou ASR-W incidenciou 9,6/100 000 (u oboch pohlaví spolu) umiestnila na 4. mieste a Česká republika (ČR) (9,5/100 000) na 5. mieste [2]. Globálne najvyššia ASR-W mortalita na ZN pankreasu sa v r. 2020 odhadovala (u oboch pohlaví spolu) v Maďarsku (10,2/100 000). Medzi krajiny s vysokou úmrtnosťou na ZN pankreasu však patrí aj ČR (8,5/100 000) a SR (8,0/100 000) [2].

Na Slovensku dlhodobo nie sú dostupné reálne údaje o incidencii ZN z Národného onkologického registra (NOR) SR a SR po prvýkrát v svojej histórii nedodala žiadne údaje do medzinárodných databáz IARC WHO. Posledné reálne dáta o incidencii ZN pankreasu sú v SR dostupné

len po r. 2014 (vrátane) [3]. V tomto uvedenom roku sa podľa údajov NOR SR registrovalo 472 nových prípadov ZN pankreasu u mužov, čo predstavovalo 2,8 % zo všetkých ZN, hrubá incidencia (crude rates – CR) bola 17,9/100 000 a ASR-W incidencia predstavovala 11,4/100 000 pre toto pohlavie. U žien sa v tom istom roku registrovalo 443 nových prípadov ZN pankreasu, čo tvorilo 2,7 % všetkých ZN, CR u žien bola 15,9/100 000 a ASR-W incidencia dosahovala 7,3/100 000. Roky 2013 a 2014 sa však podľa informácií z Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) dozbiejali do NOR SR „zrychlene“ a v. s. nepredstavujú komplexné početnosti.

Na druhej strane NCZI zverejnilo aj odhady početností ZN pankreasu z tzv. účtu poistenca SR pre r. 2017–2021 [4]. V poslednom r. 2021 predstavoval odhad počtu nových prípadov týchto ZN u mužov 518 a u žien 514 (bez vyjadrenia ASR-W hodnôt incidencie). Zároveň samotný NOR SR predikuje početnosti ZN pankreasu, a to mimo započítania publikovaných odhadov z účtu poistenca a zároveň pri započítaní v. s. nekompletných početností z rokov 2013 a 2014, bez zverejnenia metódy výpočtu. Podľa tejto predikcie sa v SR v roku 2024 diagnostikuje 628 nových prípadov ZN pankreasu u mužov (CR 23,1/100 000, ASR-W 11,7/100 000)

a 641 prípadov u žien (CR 22,7/100 000, ASR-W 8,5/100 000). Pre porovnanie, v ČR bola v roku 2021 ASR-W incidencia ZN pankreasu 10,77/100 000 u mužov a 8,13/100 000 u žien [5].

Údaje o úmrtí na ZN sú každoročne publikované Štatistickým úradom SR, v poslednom zverejnenom r. 2023 zomrelo na Slovensku 473 mužov so ZN pankreasu (CR 17,82/100 000, ASR-W 9,31/100 000) a 449 žien (CR 16,19/100 000 a ASR-W 5,81/100 000) [6]. V ČR podľa posledných dostupných údajov z webového portálu Systém pro vizualizaci onkologických dat [5] predstavovala ASR-W mortalita v r. 2021 10,58/100 000 u mužov a 7,37/100 000 u žien [5].

Vzhľadom na nízke a nemenné prežívanie ZN pankreasu (5-ročné prežívanie je v rozmedzí 20–25 %) a stabilné alebo rastúce trendy úmrtnosti sa predpokladá nárast počtu úmrtí v dôsledku starnutia európskej populácie. Najdôležitejšími uznanými rizikovými faktormi sú fajčenie tabaku, obezita, genetické faktory, stravovacie návyky (konzumácia červeného mäsa, sladených nápojov), konzumácia alkoholu, diabetes mellitus, nízka fyzická aktivita [2].

## Prognostické faktory pri karcinóme pankreasu

Prognózu pacienta ovplyvňuje viacero faktorov, napríklad klinické a patolo-

gické štádium ochorenia, celkový výkonnostný stav (performance status – PS), biológia tumoru. Dominantným faktorom ovplyvňujúcim priebeh ochorenia je lokalizácia tumoru a jeho šírenie do spádových lymfatických uzlín a/alebo okolitých orgánov. V rámci klasifikačného systému ochorenia TNM sa posudzuje veľkosť tumoru, invázia do ciev, nervov a do okolia [7].

### Nutričné prognostické faktory

#### Výkonnostný stav

Výkonnostný stav hodnotí stupeň funkčnosti pacienta a jeho schopnosť sa o seba postarať. Zohráva dôležitú rolu v liečebných rozhodnutiach a je nezávislým prognostickým faktorom u onkologických pacientov so ZN v pokročilom štádiu ochorenia. Čo najpresnejšie stanovenie PS pacienta je kľúčové pri klinických rozhodnutiach onkológa a multidisciplinárneho tímu. Vychádzajúc z klinického výskumu sa v súčasnosti širšie etablovalo využitie skórovacích systémov Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) a Karnofsky performance status (KPS). KPS skóre prvýkrát predstavil Karnofsky et al. [8] v roku 1948 u chemoterapiou liečených pacientov s karcinómom pľúc. Hodnotí schopnosť pacienta vykonávať bežné denné aktivity a nutnosť asistencie pri ich vykonávaní. Alternatívou je hodnotenie ECOG s 5-bodovým skóre. Určenie PS skóre je nevyhnutné pred výberom chemoterapeutického režimu, pričom pacienti s vysokým skóre by mali byť schopní podstúpiť liečbu s vyšším rizikom toxicity [9]. Vplyv PS na prognózu sa dlhšiu dobu javil ako nejednoznačný [10]. Sezgin et al. [11] však následne potvrdili prognostický vplyv PS u pacientov s pokročilým ZN pankreasu. Tas et al. [12] vo svojej štúdii zistili, že iniciálne vyšší PS [2–4] signifikantne zhoršuje celkové prežívanie u pacientov vo všetkých štádiách ochorenia. PS je asociovaný aj s vyššou hladinou CA 19-9 [13].

#### Obezita a body mass index

Obezita patrí k známym rizikovým faktorom pri ZN celkovo a výnimkou nie je ani ZN pankreasu [14]. Existujú viaceré hypotézy, ktoré vysvetľujú spojitosť obezity so vznikom ZN pankreasu. Ako faktor môže pôsobiť znížená fyzická aktivita

pacienta, zvýšená expozícia karcinogénom zvýšenou konzumáciou stravy. Dôležitým faktorom je aj hormonálna a zápalová aktivita tukového tkaniva [15]. Tukové tkanivo sa v organizme správa ako endokrinný orgán. Reguluje uvoľňovanie mastných kyselín, cytokínov a hormónov, pričom tieto účinky často vedú k vzniku inzulínovej rezistencie a ku kompenzačnej chronickej hyperinzulinémii. Inzulínová rezistencia zvyšuje riziko vzniku malignity, urýchljuje manifestáciu ochorenia a zhoršuje prežívanie pacientov so ZN pankreasu [14]. Zvýšená sérová hladina inzulínu a súvisiaca elevácia inzulínu podobného rastového faktoru 1 (insulin-like growth factor 1 – IGF-1) môžu stimulovať proliferáciu buniek a inhibovať ich apoptózu. Tieto vplyvy môžu zvyšovať riziko tumorigenézy [16]. Zvýšený oxidačný stres spôsobený hyperglykémiou môže iniciovať poškodenie DNA a následné malígne zvrhnutie buniek v mladšom veku. V tukovom tkanive prebiehajú zápalové odpovede regulované adipocytokínmi a inými rastovými hormónmi a môžu stimulovať angiogénu, rast tumoru a jeho metastázovanie. Body mass index (BMI) je najčastejšie používanou metódou na stanovenie stupňa nadváhy. Vypočíta sa ako pomer hmotnosti v kilogramoch a druhej mocniny výšky pacienta v metroch. Hodnoty BMI majú v populácii v posledných dekádach stúpajúci trend. Li et al. [14] sledovali pacientov so ZN pankreasu podľa veku. Zistili, že vyššie BMI bolo asociované s mladším vekom pacienta pri stanovení diagnózy. Vo vyššom veku bolo vyššie BMI asociované s horším celkovým prežívaním (overall survival – OS), pričom horšiu prognózu vykazovali pacienti v resektabilnom štádiu oproti pokročilému štádiu. Súvis sa pozoroval aj s vyššou frekvenciou pooperačných komplikácií [17]. Konzistenciu týchto sledovaní spochybnilo klinické skúšanie Tsai et al. (18), ktorí pozorovali lepšie prežívanie u pacientov s predoperačnou nadváhou alebo obezitou. S obezitou sú asociované aj komorbidity ako kardiovaskulárne ochorenia, ale vzhľadom na rýchly priebeh nádorového ochorenia sa nepredpokladá zásadný dopad tohoto faktu pri zhoršenom prežívaní pacientov [15].

### Prognostický nutričný index a s-albumín

Stav výživy u pacientov so ZN pankreasu, ale aj celkovo u onkologických pacientov zohráva dôležitú rolu v ich prognóze. Onodera et al. [19] definovali prognostický nutričný index (PNI) ako jednoduchý vzorec založený na hodnotách sérového albumínu a lymfocytov. Ten reflektoval nutričný a zápalový status pacienta. Pôvodne sa PNI využíval na určenie operačného rizika pacientov. Pri hodnote PNI > 45,16 sa môže bezpečne vykonať chirurgická liečba. Dlhodobu sa vyhodnocuje vplyv PNI na OS pacientov s rôznymi ZN. Pri ZN pankreasu sa PNI ukázal ako nezávislý negatívny prognostický faktor pri pokročilom, aj metastatickom štádiu [20,21]. Kim et al. [21] pozorovali súvis PNI < 45 s vyšším rizikom rekurencie nádoru po kurabilnej resekcii.

Aktuálne sa hodnotí súvis nižšieho PNI s infekčnými komplikáciami pacientov. Infekcie zhoršujú imunitno-nutričný a fyzický stav pacientov a môžu nepriaznivo ovplyvniť priebeh ochorenia a liečby. Roganović et al. [20] hodnotili súvis PNI pred začatím onkologickej liečby s následným výskytom infekčných komplikácií u pacientov so ZN pankreasu. Zistili, že nízka hodnota PNI, najmä < 40,5 bola asociovaná s vyšším výskytom infekcií. Hodnota 39,5 bol stanovená ako kritická hodnota pre zvýšený výskyt komplikácií. Vo všeobecnosti sa predpokladá, že nízka hodnota PNI môže predpovedať aj vyšší výskyt pooperačných komplikácií, napríklad pneumónie, uroinfekcie alebo pooperačného krvácania [22].

Pacienti s nízkym predoperačným PNI alebo pooperačným poklesom hodnoty môžu mať zvýšené riziko komplikácií po pankreatoduodenektómii [20,23]. Rungsakulkij et al. [24] demonštrovali, že PNI < 40,5 v skorom pooperačnom období významne zvyšuje riziko výskytu intraabdominálneho abscesu, infekcie v operačnej rane, pneumónie a sepsy.

Ako prediktor infekčných komplikácií slúži aj hladina sérového albumínu, ktorá odráža nielen nutričný, ale aj zápalový status pacienta. Hypoalbuminémia sa pri malígnych ochoreniach vyskytuje v dôsledku zvýšeného dopytu organizmu po aminokyselinách a pri zvýšenej mikrovaskulárnej permeabilite, ktorá

vzniká pri uvoľnení zápalových cytokínov [20]. Rungsakulkij et al. [24] potvrdili, že nízka predoperačná hladina sérového albumínu je asociovaná s vyšším výskytom pooperačných komplikácií a infekcií u pacientov so ZN pankreasu, najmä po kurabilnej resekcii. Roganović et al. [20] odporúčajú stanovenie hladiny sérového albumínu aj u pacientov pred začatím chemoterapie.

### Zápalové prognostické markery Glasgowské prognostické skóre (GPS)

GPS odzrkadľuje nutričný aj zápalový status pacienta. Hodnota sa počíta zo sérových hladín albumínu a C-reaktívneho proteínu (CRP). Delí sa na tri skupiny a to skóre 0, kde je hladina sérového albumínu  $> 35$  g/l a CRP  $< 10$  mg/l, skóre 1, kde je buď zvýšená sérová hladina CRP ( $> 10$  mg/l) pri normálnej hladine albumínu ( $> 35$  g/l) alebo znížená hladina albumínu ( $< 35$  g/l) pri normálnej hladine CRP ( $< 10$  mg/l) a skóre 2, kde je hladina CRP  $> 10$  mg/l a hladina sérového albumínu  $< 35$  g/l [23]. Jamieson et al. [26] sledovali súvis GPS so ZN pankreasu u 135 pacientov podstupujúcich pankreatoduodenektómiu. Zvýšené GPS malo signifikantný vplyv na medián prežívania. Medián prežívania u pacientov s GPS 0 bol 26,7 mesiaca, pri GPS 1 dosiahol 16,5 mesiaca a pri GPS 2 hodnotu 13,1 mesiaca. Napriek sľubným výsledkom sa používanie GPS v bežnej klinickej praxi zatiaľ neetablovalo.

### C-reaktívny proteín (CRP)

CRP je proteín syntetizovaný v pečeni počas akútnej fázy zápalového procesu v organizme. Sledovanie zatiaľ najväčšieho klinického súboru 316 pacientov so ZN pankreasu potvrdilo prognostický význam sledovania CRP pri tejto diagnóze [27]. Asociácia sa potvrdila aj s inými klinicko-patologickými parametrami. Príkladom je veľkosť tumoru, ktorá je spojená so zvýšenou hladinou CRP. Hypotézou vysvetľujúcou tento jav je, že väčšia nádorová masa vedie k aktivácii zápalovej odpovede, pri ktorej sa uvoľňujú cytokíny a degradačné produkty tumoru, ktoré zvyšujú produkciu CRP v pečeni. Elevácia hladiny bilirubínu a znížený PS stav pacienta súvisia s cholestázou/cholangiostázou asociovanou

so ZN pankreasu a zhoršujú stav pacienta s vyššou hodnotou CRP. Prognostická rola CRP môže byť vysvetlená aj popisovaným diskretným vplyvom na samotnú progresiu tumoru. Predchádzajúce pozorovania napovedajú, že nádorové bunky lákajú endotelové bunky, fibroblasty a zápalové bunky do tumoru a vytvárajú tak jedinečné mikroprostredie. Práve toto zápalové prostredie odráža zvýšenú hladinu CRP v sére. Výsledkom je ďalšie obohacovanie tumoru o cytokíny, chemokíny, angiogénne a lymfogénne faktory, ktoré ďalej stimulujú rast nádoru, angiogénu a metastázovanie. Ako pomocný faktor môže pôsobiť interleukín (IL) 6, ktorý nepriamo napomáha väzbe CRP na fosfolipidy nádorových buniek a aktivuje tak komplement, pôsobí ako opsonín a zvyšuje tak fagocytózu nádorových buniek. Ďalšia teória zvýšenej hladiny CRP v sére je sekundárna reakcia organizmu na nekrozu tumoru a lokálne poškodenie tkaniva, ktoré je spôsobené interakciou nádorovej masy a zdravého tkaniva. CRP preto nepovažujeme len za súčasť nádorového mikroprostredia, ale pravdepodobne zohráva dôležitú úlohu pri eliminácii nádorových buniek a sprostredkuje prepojenie vrodenej a získanej imunity [27].

Zvýšená hladina CRP u pacientov so ZN pankreasu je asociovaná s horším prežívaním [28]. Falconer et al. [29] sledovali 102 pacientov s neresekovateľným ZN pankreasu. Medián prežívania pacientov s proteínovou odpoveďou v akútnej fáze (CRP  $> 10$  mg/l,  $n = 45$ ) bol 66 dní v porovnaní s 222 dňami u pacientov bez proteínovej odpovede v akútnej fáze ( $n = 57$ ). Ueno et al. [30] zistili prognostický význam u 103 pacientov s metastatickým ZN pankreasu, ktorí mali iniciálnu hodnotu CRP  $> 5$  mg/l. Postoperačnú hladinu CRP sledovali u pacientov s resekovateľným ZN pankreasu Jamieson et al. [31]. Medián prežívania pacientov s pooperačným CRP  $\leq 10$  mg/l bol 21,5 mesiacov v porovnaní s 8,4 mesiacmi u pacientov s CRP  $> 10$  mg/l. Ďalej význam CRP ako negatívneho prognostického faktora prežívania pacientov s pokročilým alebo metastatickým ZN pankreasu dokázali v štúdiu s 215 pacientmi Papadoniou et al. [32]. Pri resekovateľnom štádiu bola s horším prežívaním

asociovaná už hodnota  $> 3$  mg/l predoperačne [33].

V kontraste s vyššie spomínanými výsledkami, Garcea et al. [34] publikovali výsledky sledovania 74 pacientov so ZN pankreasu, pričom súvislosť medzi hladinou CRP a dĺžkou prežívania sa v súbore nepotvrdila.

### Pomer absolútneho počtu neutrofilov a lymfocytov (NLR)

V posledných rokoch bol pomer absolútneho počtu neutrofilov a lymfocytov (neutrophil to lymphocyte ratio – NLR) skúmaný ako hematologický marker a etabloval sa ako jeden z markerov imunitnej odpovede na infekčné a neinfekčné stimuly. NLR je ovplyvnený rôznymi faktormi ako napr. vek, chronická liečba, chronické ochorenia (ischemická choroba srdca, diabetes, obezita, psychiatrické ochorenia alebo malignity). Za fyziologickú hodnotu NLR sa považuje 1–2, ako patologické označujeme hodnoty  $> 3,0$  a  $< 0,7$ . Tzv. šedá zóna 2,3–3,0 môže slúžiť ako varovanie pred rozbiehajúcim sa patologickým stavom ako napríklad onkologickým ochorením, infekciou, aterosklerózou atď. [34]. Pozorovalo sa, že infiltrácia nádoru a jeho okolia neutrofilmi je asociovaná s horším prežívaním pacientov, naopak infiltrácia lymfocytmi predpovedá prognózu lepšiu. Infiltrácia lymfocytmi je viac významná v skorších štádiách ochorenia, v porovnaní s pokročilým, či metastatickým štádiom [35].

Ako prognostický parameter pri nádorových ochoreniach NLR použili Walsh et al. [36] u pacientov podstupujúcich chirurgickú liečbu kolorektálneho karcinómu. Predoperačná hodnota NLR  $> 5$  značila horšie celkové prežívanie pacientov. Yang et al. [37] tvrdia, že NLR sa zdá byť lepším prognostickým ukazovateľom ako hladina CRP u pacientov so ZN pankreasu. Mechanizmus vyplýva zo zápalovej reakcie organizmu, ktorú vyvolávajú nádorové bunky. Okolie nádoru je infiltrované neutrofilmi a lymfocytmi a tým sa vytvára vhodné prostredie pre progresiu nádoru sekréciou IL-2, IL-6, IL-10, tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF-alfa) a vaskulárny endotelialny rastový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF). Ako rastový faktor pod-



porujúci angiogénu VEGF podporuje prekrvenie nádorového tkaniva. Zvýšená hladina TNF-alfa a IL-10 vedie k zníženiu počtu lymfocytov v krvnej plazme. Je známe, že lymfocyty zohrávajú dôležitú rolu v imunitnej obrane voči nádorovým bunkám. Infiltrácia nádorového tkaniva CD4+ T-lymfocytmi spôsobuje aktiváciu CD8+ T-lymfocytov, ktoré indukujú apoptózu nádorových buniek a pôsobia cytotoxicky. Pri ZN pankreasu je počet CD4+ T-lymfocytov relatívne nízky oproti počtu CD8+ T-lymfocytov. Znížená hladina lymfocytov vedie k horšej imunitnej odpovedi na nádorové bunky a to vedie k horšej prognóze týchto pacientov [37,38]. Yang et al. [37] v metaanalýze preukázali horšie prežívanie pacientov, ktorí mali v úvode liečby vyššiu hodnotu NLR. Taktiež zistili vzťah medzi zvýšeným NLR a niektorými patologicko-klinickými znakmi. Zvýšené NLR bolo asociované so vzdialenými metastázami, horšou diferenciáciou nádorových buniek a vyšším CRP. Taktiež sa dokázala súvislosť s nižšou hladinou albumínu a horším výkonnostným stavom. Xiang et al. [39] označili za cut-off hodnotu NLR 2,5, kde pacienti s hodnotou vyššou mali signifikantne horšie prežívanie ako pacienti s NLR hodnotou < 2,5. Rozdiel sa v prežívaní sa potvrdil iba u pacientov liečených chemoterapiou, u pacientov bez chemoterapie sa nedokázal signifikantný rozdiel. Pri skúmaní prognostickej hodnoty NLR s onkomarkerom CA 19-9 sa zistila signifikantne lepšia korelácia s prežitím bez progresie (progression-free survival – PFS) ako pri CA 19-9.

Ako potencionalny biomarker sa skúmali aj tzv. platelet-lymphocyte ratio (PLR) a lymphocyte-monocyte ratio (LMR). Nora et al. [40] sledovali pacientov s gastrointestinálnymi tumormi. Pozorovalo sa, že vyššia hodnota NLR a PLR zvyšovala riziko postihnutia lymfatických uzlín, prítomnosti metastáz alebo recidívu ochorenia. Pointer et al. [41] sledovali v kohortovej štúdií pacientov podstupujúcich kuratívnu resekciu pankreasu. OS a PFS boli signifikantne horšie pri NLR > 5. Na druhej strane, niektoré štúdie prognostický význam NLR nepotvrdili. Chawla et al. [42] v kohorte s 217 pacientmi s resekabilným ZN pan-

kreasu nepotvrdili vplyv NLR na prežívanie pacientov. Jamieson et al. [43] podobne uvádzajú v štúdií so 135 pacientmi s resekabilným ZN pankreasu, že nenašli súvis hodnoty NLR s prežívaním pacientov.

#### Index systémovej zápalovej odpovede (SIRI)

Tzv. systematic inflammatory response index (SIRI) je hodnota získaná z výpočtu pomeru absolútneho počtu neutrofilov, monocytov k lymfocytom. Využíva sa ako marker pri rôznych onkologických ochoreniach a potenciál má aj pri ZN pankreasu. Neutrofilia zhoršuje prežívanie pacientov so ZN pankreasu a podobný vplyv môžu mať aj monocyty či trombocyty. Qi et al. [44] vo veľkom kohortovom klinickom skúšaní sledovali pacientov s pokročilým alebo metastatickým ZN pankreasu. Pacienti so SIRI < 1,8 mali signifikantne lepšie OS aj PFS. Prediktívna hodnota SIRI bola vyššia ako hodnota NLR a LMR.

Pacheco-Barcia et al. [45] v retrospektívnej analýze so 161 pacientmi s metastatickým ZN pankreasu hodnotili SIRI v úvode liečby a pri progresii ochorenia. Hodnota SIRI > 2,3 na začiatku liečby bola negatívnym prediktorom prežívania v porovnaní s hodnotou < 2,3 (5 vs. 16 mesiacov). Priemerná hodnota SIRI po liečbe narástla (medián pre-SIRI  $1,6 \times 10^9/l$ ; medián post-SIRI  $2,3 \times 10^9/l$ ). Hodnota SIRI bola vstupne nižšia u pacientov s odpoveďou na liečbu v porovnaní s pacientmi s následnou progresiou ochorenia ( $2,7 \times 10^9/l$  vs.  $1,2 \times 10^9/l$ ). Hodnota post-SIRI >  $2,3 \times 10^9/l$  bola spojená s kratším OS v porovnaní s hodnotou <  $2,3 \times 10^9/l$  (8 vs. 17 mesiacov). Vplyv hodnoty SIRI sa preukázal aj v retrospektívnej observácii pacientov podľa chemoterapeutického režimu. Pri SIRI > 2,3 pacienti benefitovali viac z režimu FOLFIRINOX v porovnaní s režimom gemcitabín, nab-paclitaxel/sólo gemcitabín (17 vs. 6 a 4 mesiace). Pri SIRI < 2,3 sa štatistická významnosť nepotvrdila.

#### Systemic immune-inflammation index (SII)

SII je výpočtom pomeru trombocytov, absolútneho počtu neutrofilov ku abso-

lútnemu počtu lymfocytov. Slúžil ako nezávislý prognostický faktor pôvodne pri hepatocelulárnom karcinóme. Následne bola jeho prognostická hodnota dokázaná pri iných malignitách, ako napr. kolorektálny či renálny karcinóm, skvamocelulárny karcinóm pažeráka, karcinóm pľúc či prostaty. Nedávne štúdie potvrdzujú jeho prognostickú hodnotu aj pri ZN pankreasu. Kumulácia neutrofilov v nádorovom tkanive spúšťa kaskádu uvoľňovania viacerých typov cytokínov a chemokínov. Trombocyty podporujú adhéziu nádorových buniek na endotel ciev a tým bránia vstupu imunitných buniek do nádorového tkaniva. Uvoľňujú sa aj pro-angiogénne a od trombocytov odvodené rastové faktory, ktoré stimulujú rast tumoru a tvorbu metastáz. Lymfocyty podporujú obranu organizmu voči nádorovému tkanivu a ich znížený počet môže podporovať rast tumoru.

Vysoké hodnoty SII, trombocytov a neutrofilov a nízke hodnoty lymfocytov oslabujú imunitnú odpoveď organizmu a pomáhajú tak rastu tumoru. Metaanalýza sledujúca 1 749 pacientov v štyroch nezávislých štúdiách potvrdila súvis so skráteným OS u pacientov s vyššou hodnotou SII, vplyv na PFS sa nepreukázal [46]. Murthy et al. [47] sledovali SII u pacientov, ktorí podstúpili neoadjuvantnú liečbu. Hodnota SII > 900 po ukončení neoadjuvantnej liečby bola asociovaná s horším OS (31,9 vs. 26,1 mesiacov). Hodnota SII pred začiatkom neoadjuvantnej liečby však štatistický význam nepreukázala.

#### Záver

V súčasnosti predstavuje liečba ZN pankreasu (predovšetkým adenokarcinómu) jednu z najväčších výziev v onkológii. Napriek využitiu intenzívnych režimov systémovej liečby je prežívanie v pokročilom štádiu ochorenia nepriaznivé. Trendy incidencie a mortality tohto ochorenia v SR i v ČR sú alarmujúce a globálne sa tieto krajiny zaraďujú medzi krajiny s najvyššou úmrtnosťou. Tento trend môže byť ovplyvnený aj demografickými zmenami, ako starnutie populácie. Dominantný vplyv z pohľadu prognózy ochorenia má klinické resp. patologické štádium a charakteristiky nádoru.

Z pohľadu definovania prognózy pacienta a prípadnej predikcie liečebnej odpovede najmä v lokálne pokročilom a metastatickom štádiu sa aktuálne skúmajú rôzne biomarkery, pomocou ktorých by bola možná stratifikácia pacientov.

Prezentovaný komplexný naratívny prehľad zdôrazňuje možnosti využitia nových biomarkerov pri liečbe ZN pankreasu. Medzi ukazovatele, ktoré hodnotia celkový stav pacientov patrí najmä stanovenie PS a kľúčových nutričných ukazovateľov, ako je obezita, BMI a PNI. Tieto markery kriticky informujú o klinickom stave pacienta a pomáhajú pri rozhodnutí o stratégii liečby. Presnejšie stanovujú pacientovu spôsobilosť podstúpiť intenzívnejšiu terapiu, ako aj dospieť k liečebnej odpovedi. Ako nádejné sa aktuálne ukazuje využitie zápalových markerov ako GPS, CRP, NLR, SIRI a SII, ktoré sa v niektorých klinických skúšaní ukázali ako významné prediktory prognózy a terapeutickú odpovede. Tieto biomarkery nie sú len indikátorom biologickej agresivity ochorenia, ale odzrkadľujú aj reakciu imunitného systému na nádor. Z biologického rutinného hľadiska význam týchto markerov presahuje rámec jednoduchej diagnostiky. Odrážajú komplexnú súhrnu medzi progresiou nádoru a zápalovou odpoveďou organizmu. Cieľom zápalovej odpovede môže byť snaha organizmu o ohraničenie nádorovej proliferácie, na druhej strane sa uvoľnením kaskády cytokínov a iných látok môže podporiť progresia nádoru a metastázovanie. Tieto procesy podčiarkujú dvojité úlohu zápalových reakcií, ktoré môžu podporiť, ale aj zabrániť dosiahnutie priaznivých terapeutických výsledkov. Napriek potenciálu týchto markerov transformovať klinické postupy, ich integrácia do rutinného klinického prostredia je zatiaľ pomalá. Táto váhavosť čiastočne pramení z potreby rozsiahlejšej validácie v klinickom výskume ako aj definovania najúčinnějších prognostických a prediktívnych markerov.

Ako ukazujú predložené výsledky, využitie biomarkerov by malo viesť k lepšej individualizácii terapeutických postupov, ktoré by v konečnom dôsledku viedli k lepším výsledkom liečby a po-

máhali riešiť terapeutickú výzvu, akou ZN pankreasu jednoznačne je.

#### Literatúra

- Kaušitz J, Ondruš D (eds). Špeciálna onkológia. Bratislava: Solen 2020: 712.
- World Cancer Research Fund International. Worldwide cancer data. [online]. Available from: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/>.
- Národné centrum zdravotníckych informácií SR. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2014. [online]. Dostupné z: [https://www.nczisk.sk/Statisticka\\_vystupy/Tematicke\\_statisticke\\_vystupy/Onkologia/Vystupy\\_NOR\\_SR/Pages/Incidencia-zhubnych-nadorov.aspx](https://www.nczisk.sk/Statisticka_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Onkologia/Vystupy_NOR_SR/Pages/Incidencia-zhubnych-nadorov.aspx).
- Národné centrum zdravotníckych informácií SR. Očakávaný počet novodiagnostikovaných zhubných nádorov v SR v rokoch 2017–2021. [online]. Dostupné z: [https://www.nczisk.sk/Statisticka\\_vystupy/Tematicke\\_statisticke\\_vystupy/Onkologia/Ocakavany\\_pocet\\_novodiagnostikovanych\\_zhubnych\\_nadorov\\_SR/Pages/default.aspx](https://www.nczisk.sk/Statisticka_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Onkologia/Ocakavany_pocet_novodiagnostikovanych_zhubnych_nadorov_SR/Pages/default.aspx).
- Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhubných nádorů v České republice [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
- Štatistický úrad SR: Zomreli podľa príčiny smrti, veku, pohlavia a trvalého pobytu – SR, 2023. [online]. Dostupné z: [https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/products/informationmessages/inf\\_sprava\\_detail](https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/products/informationmessages/inf_sprava_detail).
- Dell'Aquila E, Fulgenzi Cam, Minelli A et al. Prognostic and predictive factors in pancreatic cancer. *Oncotarget* 2020; 11(10): 924–941. doi: 10.18632/oncotarget.27518.
- Karnofsky DA, Abelmann WH, Crave RL et al. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1948; 1(4): 634–656.
- Azam F, Latif MF, Farooq A et al. Performance status assessment by using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) score for cancer patients by oncology healthcare professionals. *Case Reports in Oncology* 2019; 12(3): 728–736. doi: 10.1159/000503095.
- Le N, Sund M, Vinci A et al. Prognostic and predictive markers in pancreatic adenocarcinoma. *Dig Liver Dis* 2016; 48(3): 223–230. doi: 10.1016/j.dld.2015.11.001.
- Sezgin C, Karabulut B, Uslu R et al. Gemcitabine treatment in patients with inoperable locally advanced/metastatic pancreatic cancer and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40(12): 1486–1492. doi: 10.1080/00365520510023819.
- Tas F, Sen F, Odabas H et al. Performance status of patients is the major prognostic factor at all stages of pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 2013; 18(5): 839–846. doi: 10.1007/s10147-012-0474-9.
- Bilici A. Prognostic factors related with survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20(3): 10802–10812. doi: 10.3748/wjg.v20.i3.10802.
- Li D, Morris JS, Liu J et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009; 301(24): 2553–2562. doi: 10.1001/jama.2009.886.
- Bracci PM. Obesity and pancreatic cancer: overview of epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Carcinog* 2011; 51(1): 53–63. doi: 10.1002/mc.20778.
- Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Rev Cancer* 2004; 4(8): 579–591. doi: 10.1038/nrc1408.
- Fleming JB, Gonzalez RJ, Petzel MQ et al. Influence of obesity on cancer-related outcomes after pancreatic resection to treat pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg* 2009; 144(3): 216–221. doi: 10.1001/archsurg.2008.580.
- Tsai S, Chot MA, Assumpcao L et al. Impact of obesity on perioperative outcomes and survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: A large single-institution study. *J Gastrointest Surg* 2010; 14(7): 1143–1150. doi: 10.1007/s11605-010-1201-3.
- Onodera T, Goseki N, Kosagi G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1984; 85(9): 1001–1005.
- Roganović B, Manojlović N, Perić et al. The usefulness of prognostic nutritional index in predicting infection in patients with newly diagnosed pancreatic cancer. *Biomed J Sci & Tech Res*, 2021; 34(2): 26589–26595.
- Kim KH, Hwang HG, Kang IC et al. Oncologic impact of preoperative prognostic nutritional index change in resected pancreatic cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Pancreatol* 2020; 20(2): 247–253. doi: 10.1016/j.pan.2019.12.006.
- Sagawa M, Yokomizo H, Yoshimatsu K et al. The influence of immunity, nutrition, and physical function on the onset of pneumonia after colorectal cancer resection. *Gan To Kagaku Ryoho* 2018; 45(10): 1486–1488.
- Sun K, Chen S, Xu J et al. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140(9): 1537–1549. doi: 10.1007/s00432-014-1714-3.
- Rungskulkij N, Tangtawe P, Suragul W et al. Correlation of serum albumin and prognostic nutritional index with outcomes following pancreaticoduodenectomy. *World J Clin Cases* 2019; 7(1): 28–38. doi: 10.12998/wjcc.v7.i1.28.
- Aoyama T, Maezawa Y, Hashimoto I et al. Clinical impact of nutrition and inflammation assessment tools in pancreatic cancer treatment. *Anticancer Res* 2023; 43(9): 3849–3860. doi: 10.21873/anticancer.16572.
- Jamieson NB, Mohamed M, Oien KA et al. The relationship between tumor inflammatory cell infiltrate and outcome in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2012; 19(11): 3581–3590. doi: 10.1245/s10434-012-2370-y.
- Szkandera J, Stotz M, Absenger M et al. Validation of C-reactive protein levels as a prognostic indicator for survival in a large cohort of pancreatic cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 110(1): 183–188. doi: 10.1038/bjc.2013.701.
- Bonazzi VF, Aoude LG, Brosda S et al. C-reactive protein is a prognostic biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma patients. *Asia Pac J Clin Oncol* 2023. [In press]. doi:10.1111/ajco.13993.
- Falconer JS, Fearon KC, Ross JA et al. Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer* 1995; 75(8): 2077–2082. doi: 10.1002/1097-0142(19950415)75:8<2077::aid-cnrc2820750808>3.0.co;2-9.
- Ueno H, Okada S, Okusaka T et al. Prognostic factors in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma receiving systemic chemotherapy. *Oncology* 2000; 59(4): 296–301. doi: 10.1159/000012186.
- Jamieson NB, Glen P, Mcmillan DC et al. Systemic inflammatory response predicts outcome in patients undergoing resection for ductal adenocarcinoma head of pancreas. *Br J Cancer* 2004; 92(1): 21–23. doi: 10.1038/sj.bjc.6602305.
- Papadoniou N, Kosmas CH, Gennatas K et al. Prognostic factors in patients with locally advanced (unresectable) or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a retrospective analysis. *Anticancer Res* 2008; 28(1B): 543–549. doi: 10.1038/sj.bjc.6602305.
- Sanjay P, De Figueiredo RS, Leaver H et al. Preoperative serum C-reactive protein levels and postoperative lymph node ratio are important predictors of survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma. *JOP* 2012; 13(2): 199–204.
- Garcea G, Ladwa N, Neal CP et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with re-

- duced disease-free survival following curative resection of pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg* 2011; 35(4): 868–872. doi: 10.1007/s00268-011-0984-z.
35. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratislavské Lekárske Listy* 2021; 122(7): 474–488. doi: 10.4149/BLL\_2021\_078.
36. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2021; 91(3): 181–184. doi: 10.1002/jso.20329.
37. Yang JJ, Hu ZG, Shi WX et al. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21(9): 2807–2815. doi: 10.3748/wjg.v21.i9.2807.
38. Ventriglia J, Petrillo A, Huera AM et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of poor prognosis in metastatic pancreatic cancer patients treated with nab-paclitaxel plus gemcitabine: a propensity score analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2373868. doi: 10.1155/2018/2373868.
39. Xiang ZJ, Hu T, Wang Y et al. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) was associated with prognosis and immunomodulatory in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). *Biosci Rep* 2020; 40(6): BSR20201190. doi: 10.1042/BSR20201190.
40. Nora I, Shridhar R, Huston J et al. The accuracy of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as a marker for gastrointestinal malignancies. *J Gastrointest Oncol* 2018; 9(5): 972–978. doi: 10.21037/jgo.2018.08.05.
41. Ponter D Jr, Roife D, Powers BD et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, not platelet to lymphocyte or lymphocyte to monocyte ratio, is predictive of patient survival after resection of early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2020; 20(1): 750. doi: 10.1186/s12885-020-07182-9.
42. Chawla A, Huang TL, Ibrahim AM et al. Pretherapy neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio do not predict survival in resectable pancreatic cancer. *HPB* 2024; 20(5): 398–404. doi: 10.1016/j.hpb.2017.10.011.
43. Jamieson NB, Denley SM, Logue J et al. A prospective comparison of the prognostic value of tumor- and patient-related factors in patients undergoing potentially curative surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(8): 2318–2328. doi: 10.1245/s10434-011-1560-3.
44. Qi Q, Zhuang L, Shen Y et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer* 2016; 122(14): 2158–2167. doi: 10.1002/cncr.30057.
45. Pacheco-Barcia V, Mondéjar SR, France T et al. A systemic inflammation response index (SIRI) correlates with survival and predicts oncological outcome for mFOL-FIRINOX therapy in metastatic pancreatic cancer. *Pancreatology* 2020; 20(2): 254–264. doi: 10.1016/j.pan.2019.12.010.
46. Li X, Lin H, Ouyang R et al. Prognostic significance of the systemic immune inflammation index in pancreatic carcinoma patients: a meta-analysis. *Bioscience Reports* 2021; 41(8): BSR20204401. doi: 10.1042/BSR20204401.
47. Murthy P, Zenati MS, Al AA et al. Prognostic value of the systemic immune-inflammation Index (SII) after neoadjuvant therapy for patients with resected pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2019; 27 (3): 898–906. doi: 10.1245/s10434-019-08094-0.