

Diplomarbeit

Neutrophilen zu Lymphozyten Ratio und prädiktive Wertigkeit auf das Ansprechen der neoadjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom

eingereicht von

Marlen Maria la Garde

Geb.Dat.: 10. September 1983

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Frauenheilkunde

Klinischen Abteilung für Onkologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Dr. Vesna Bjelic-Radisic

Priv. Doz. Dr. Marija Balic

Graz, am 17.06.2013

Unterschrift

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 17.06.2013

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie.....	1
2	Aufbau der Mamma	1
3	Tumor	2
3.1	Definition	2
3.2	Pathogenese	2
3.3	Präkanzerosen	2
4	Karzinom	3
4.1	Definition	3
4.2	Lokalisation	3
4.3	Histologie	3
4.4	Ausbreitung	3
4.5	Ätiologie	4
4.6	Symptome	4
5	In situ Karzinom	4
5.1	Einteilung in situ Karzinome	4
5.1.1	Carcinoma in situ (CIS).....	4
5.1.2	Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS).....	5
5.1.3	Duktales Carcinoma in situ (DCIS)	5
5.1.4	Morbus Paget	5
6	Invasives Mammakarzinom	5
6.1	Definition:	5
6.2	Einteilung invasive Karzinome	6
6.2.1	Invasives lobuläres Karzinom	6
6.2.2	Invasives duktales Karzinom	6
6.2.3	Medulläres Karzinom	6
6.2.4	Inflammatorische Karzinom	6

6.2.5	Weitere Karzinome	6
6.3	Pathologie TNM-Klassifikation	7
7	Diagnostik	10
7.1	Anamnese	10
7.2	Inspektion und Palpation	10
7.3	Mammographie	11
7.4	Sonographie	12
7.5	Magnetresonanztomographie.....	12
7.6	Biopsie	12
7.7	Feinnadel-Aspirations-Zytologie	12
7.8	Stanzbiopsie.....	12
7.9	Offene Biopsie.....	13
7.10	Galaktographie.....	13
8	Therapie.....	13
8.1	Mastektomie	13
8.2	Lymphonodektomie und Sentinellymphknotenbiopsie.....	14
8.3	Adjuvante Therapie	15
8.3.1	Endokrine Therapie	15
8.3.2	Adjuvante Chemotherapie	15
8.4	Neoadjuvante Chemotherapie.....	16
9	Methode	17
10	Ergebnisse	18
11	Diskussion.....	28

Glossar und Abkürzungen

%	Prozent
A.	Arterie
BET	brusterhaltende Therapie
BIRADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA1	Breast Cancer 1
BRCA2	Breast Cancer 2
bzw.	beziehungsweise
CA125	Cancer Antigen 125
CIS	Carcinoma in situ
cm	Zentimeter
DCIS	Ductal Carcinoma in situ
DFS	Desease free survival
ER	Östrogen Rezeptor
HER2	Human Epidermal Growth Factor Typ 2
IDC	invasive ductal Carcinoma
ILC	invasive lobular Carcinoma
LCIS	Lobular Carcinoma in situ
mm	Millimeter
NLR	Neutrophilen zu Lymphozyten Ratio
OS	Overall survival
p53	Tumorsupressorgen Protein 53
pCR	complete pathological response
PFS	Progression free survival
PR	Progesteron Rezeptor
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Syn	Synonym
TDLE	duktolobuläre Einheit
TNM	Tumor Lymphknoten Metastasen
VGD	Vinorelbine, Gemcitabine, Docetaxel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Menopausal Status.....	19
Abbildung 2: cT pretreatment.....	19
Abbildung 3: histology.....	20
Abbildung 4: grade.....	20
Abbildung 5: lymphnode status (neg/pos).....	21
Abbildung 6: ER/PR/HER2.....	21
Abbildung 7: Neoadjuvante Chemotherapie.....	22
Abbildung 8: cT preoperative.....	22
Abbildung 9: pathologic response (Sinn).....	23
Abbildung 10: complete pathol. response.....	23
Abbildung 11: Erstmetastase.....	24
Abbildung 12: disease free survival (DFS).....	24
Abbildung 13: Therapieansprechen.....	26
Abbildung 14: complete pathol. response.....	27

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms	7
Tabelle 2: BIRADS-Klassifikation	11
Tabelle 3: Wichtige Kriterien für maligne Befunde in der Mammographie	11
Tabelle 4: Chemotherapieschemata in üblichen Dosierungen	16
Tabelle 5: Regressionsgrad nach Sinn (Sinn et al. 1994)	25
Tabelle 6: Regressionsgrad nach Chevallier (Chevallier et al. 1993)	26

Zusammenfassung

Hintergrund: Brustkrebs ist die häufigste maligne Erkrankung der Frau. Die NLR als prädiktiver Faktor auf das Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie wurde bei verschiedenen Krebsarten geprüft. Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung des Zusammenhangs zwischen NLR und dem Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen.

Methode: Insgesamt wurden 298 Brustkrebspatientinnen, die mit einer neoadjuvanten Chemotherapie therapiert worden sind, an der Medizinischen Universitätsklinik Graz retrospektiv untersucht. Die NLR wurde im Zusammenhang mit dem Regressionsgrad nach Sinn und Chevallier ausgewertet.

Ergebnisse: Die Studie hat ergeben, dass die Gruppe der Patientinnen, die ein Ansprechen auf die Therapie gezeigt hat, ein hoher NLR-Wert festzustellen war. Jene Patientinnen, die kein Ansprechen aufweisen konnten, wurden mit einem niedrigen NLR-Wert beschrieben.

Trotz dieses Ergebnisses zeigen unsere Resultate, dass sich die NLR als prädiktiver Faktor des Ansprechens auf die neoadjuvante Therapie nicht eignet.

Abstract

Background: Breast cancer is the most frequent malign disease affecting women. The NLR as a predictive factor for response to neoadjuvant chemotherapy has been tested in various cancers. The aim of this work is to examine the connection between NLR and response to neoadjuvant chemotherapy with breast cancer patients.

Method: Altogether 298 breast cancer patients, who were treated with a neoadjuvant chemotherapy, were retrospectively examined at the Medical University Hospital in Graz. The NLR was evaluated in conjunction with the regression degree of Sinn and Chevallier.

Results: The result of the study is that the group of patients that showed a response to the treatment appeared to have a high NLR value. The patients that showed no response were specified with a low NLR value. Despite this finding, our results show that the NLR is not suitable as a predictive factor of the response to neoadjuvant therapy.

1 Einleitung

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung der Frau. (Statistik Austria 2012) Immer wieder stellt sich die Frage nach der bestmöglichen Therapie. Das Streben nach Antworten veranlasst auch diese Arbeit über das Ansprechen der neoadjuvanten Chemotherapie im Zusammenhang mit der Neutrophilen zu Lymphozyten Ratio (NLR) zu schreiben. Da bereits einige Studien über die NLR als prädiktiver Faktor auf das Ansprechen der neoadjuvanten Chemotherapie bei anderen Krebsarten publiziert wurden, stellt sich nun die Frage, ob NLR auch bei Brustkrebs aussagekräftig sein kann.

1.1 Epidemiologie

Die Statistik Austria berichtet über ein Ausmaß an Brustkrebserkrankung von 29% von insgesamt 17630 Krebsfällen bei Frauen in Österreich. Im Jahr 2010 lag in Österreich der Anteil an Neuerkrankung bei 5058 Frauen. Die Mortalität wurde in Österreich mit 1502 Frauen angeführt. (Statistik Austria 2012)

2 Aufbau der Mamma

Die Mamma besteht aus einem drüsigen Anteil, aus einen hohen Anteil an Fettgewebe und Bindegewebe. Weiters besteht sie aus der Haut mit dem Warzenhof und der Brustwarze. (Lippert 2000, S 147)

Die Brustdrüse umfasst 12-25 Milchdrüsen und enthält 12-25 strahlenartig auf die Brustwarze mündende Ausführungsgänge. (ebd., S 148)

Als terminale duktolobuläre Einheit (TDLE) fasst man das terminale Gangsystem und die Läppchen zusammen. (Böcker et al. 2008, S 1004)

3 Tumor

3.1 Definition

„Als Tumor (Syn.: Geschwulst, Neoplasma [= Neubildung], Neoplasie) bezeichnet man eine abnorme Gewebemasse, die durch eine progressive Vermehrung von körpereigenen entartenden Zellen (transformierte Zellen, Tumorzellen) entsteht.“ (ebd., S 167)

3.2 Pathogenese

Die unkontrollierten Mechanismen wie Wachstum (Proliferation), Zellverlust (Apoptose) und Differenzierung von Zellen unterliegen Genen, bei denen eine Störung der jeweiligen Funktionen festzustellen ist. (Böcker et al. 2008, S 167)
Die Tumorzellen haben die Fähigkeiten zur Tumorangiogenese, zur Invasion, zur Streuung und zur Metastasierung. (ebd., S 168)

3.3 Präkanzerosen

Präkanzerosen haben eine erhöhte Neigung zur Malignität und lassen sich in präkanzeröse Konditionen und präkanzeröse Läsionen unterscheiden. Bei den präkanzerösen Konditionen werden die familiäre Dispositionen und die erworbenen Erkrankungen genannt. Präkanzeröse Läsionen lassen sich in obligat und fakultativ unterscheiden, wobei die obligaten Präkanzerosen ein höheres Entartungspotential mit sich bringen. (ebd., S 171)

Das präinvasive Karzinom, auch in-situ-Karzinom oder intraepitheliale Neoplasie genannt, kann sich zum invasiven Karzinom verwandeln. Ein rechtzeitiges Entfernen dieses Vorläufertumors kann vor einer Malignität und vor Metastasierung schützen. (ebd., S 170f)

4 Karzinom

4.1 Definition

„Beim Mammakarzinom handelt es sich um eine maligne Erkrankung der Brustdrüse. Ausgangspunkt sind entweder die Milchgänge (duktales Karzinom) oder die Drüsenläppchen (lobuläres Karzinom).“ (Kiechle 2007, S 555)

Das Mammakarzinom ist eine komplexe Erkrankung, da es eine Vielfalt von Formen aufweist und individuell auf die Prognose, den Verlauf und den Erfolg der Therapie eingegangen werden muss. (Böcker et al. 2008, S 1011)

4.2 Lokalisation

Die Lokalisation findet ihre Häufigkeit zu 50% im äußeren oberen Quadranten, weitere 20% befinden sich im Bereich der Mamille und 10% in den anderen Quadranten. (ebd., S 1011)

Die Lokalisation von mehreren Tumorherden im selben Quadranten wird als Multifokalität bezeichnet. Finden die Herde in verschiedenen Quadranten ihren Sitz, dann spricht man von Multizentrität. (Kiechle 2007, S 558)

4.3 Histologie

Makroskopisch zeigt sich das Mammakarzinom als ein derber, weißer Knoten, der strahlig begrenzt wird. Histologisch kann man es zu 90% in ein invasives lobuläres und in ein invasives duktales Karzinom einteilen. (Böcker et al. 2008, S 1016f)

4.4 Ausbreitung

Das Mammakarzinom kann sich lymphogen oder hämatogen ausbreiten. Die lymphogenen Metastasierungsorte sind die Axilla und die Infra- und Supraklavikulargruben. Hämatogen bevorzugt das Karzinom jene Organe wie Knochen, Lunge, Leber, Ovarien und das Gehirn. (Kiechle 2007, S 558)

4.5 Ätiologie

Die Ätiologie wird noch in Frage gestellt, da die Ursachen noch immer nicht klar definiert werden können. Folgende Risiken hinsichtlich der Entstehung des Mammakarzinoms sind: hormonelle Störungen durch erhöhten Östrogenspiegel, Adipositas, Mutationen im BRCA1-, BRCA2-Gens und dem p53-Gen, Umweltbelastungen, positive Familienanamnese, Alter, Vorbelastung der kontralateralen Brust, Kinderlosigkeit und späte Erstgebärende, frühe Menarche und späte Menopause. (Böcker et al. 2008, S 1011)

4.6 Symptome

Die Symptome können sich in unterschiedlichster Weise bemerkbar machen. Zu erwähnen sind die Formveränderung der Brust, entzündliche und ekzematöse Erscheinungen der Haut, axilläre Lymphknotenschwellungen und die Sekretion der Mamille. (Kiechle 2007, S 558)

5 In situ Karzinom

5.1 Einteilung in situ Karzinome

5.1.1 Carcinoma in situ (CIS)

Dieser Vorläufertyp des Mammakarzinoms ist durch eine neoplastische Proliferation innerhalb der duktallobulären Drüsenschläuche gekennzeichnet. Eine intakte Basalmembran umschließt den Tumor. 5 bis 30% umfassen das Carcinoma in situ. Daraus resultiert zu 95% das duktales Carcinoma in situ und zu 5% das lobuläre Carcinoma in situ. Die Veränderung im E-Cadherin-Gen am Chromosom 16q und das Fehlen des E-Cadherin-Proteins charakterisieren das Carcinoma in situ. (Böcker et al. 2008, S 1013)

5.1.2 Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)

Das lobuläre Carcinoma in situ liegt bei 1% und findet ihre Häufigkeit vor der Menopause. Die Tumorzellen nehmen ihren Platz in den Läppchen ein. (ebd., S 1013)

Das LCIS wird hauptsächlich durch einen Zufallsbefund bei einer durchgeführten Biopsie diagnostiziert. (ebd., S 1014)

5.1.3 Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Das duktales Carcinoma in situ kommt zu 5-30% vor und erreicht ihre Häufigkeit um das 45-55. Lebensjahr. Es entwickelt sich aus den TDLEs und breitet sich im Drüsenbaum aus. (ebd., S 1014) Das DCIS wird durch duktales Mikroverkalkungen beschrieben. (ebd., S 1016)

5.1.4 Morbus Paget

Hierbei kommt es zu einer Infiltration von Tumorzellen mit Paget Zellen. Ein großer Anteil lässt auf ein DCIS hinweisen. Das Morbus Paget äußert sich mit Hautekzemen im Bereich der Mamille und des Warzenvorhofs. Zu 50% kann man einen Mamillentumor tasten. (ebd., S 1016)

6 Invasives Mammakarzinom

6.1 Definition:

„Infiltrativ wachsender maligner epithelialer Tumor, der seinen Ausgang von In-situ-Karzinomen nimmt. Er metastasiert häufig lymphogen und hämatogen. Etwa 30-40% der Patientinnen mit einem Mammakarzinom sterben an diesem Tumor.“ (ebd., S 1016)

6.2 Einteilung invasive Karzinome

6.2.1 Invasives lobuläres Karzinom

10-15% des Mammakarzinoms werden dem invasiven lobulären Karzinom zugeordnet. Die Tumorzellen sind gänsemarschartig oder schießscheibenartig angeordnet. (ebd., S 1016) Typisch für diesen Karzinomtyp ist eine Mutation im E-Cadherin-Gen. (ebd., S 1016f)

6.2.2 Invasives duktales Karzinom

Das invasive duktales Karzinom ist ein Adenokarzinom, das zu 60% einer Gruppe angehört, die keine speziellen histologischen Merkmale aufweist. (ebd., S 1017)

6.2.3 Medulläres Karzinom

Dieser Tumor ist glatt begrenzt und hat eine markige Schnittfläche. Er ist durch große Tumorzellen, hochgradiger Zellatypie, synzytalem Wachstumsmuster und lymphoplasmazellulärem Infiltrat differenziert. Bei jungen Patientinnen und bei Trägerinnen der BRCA1-Mutation kommt dieser Tumortyp häufig vor. (ebd., S 1017)

6.2.4 Inflammatorische Karzinom

Dieser Tumor präsentiert sich mit einem raschen Wachstum. Er ist sehr gefäßreich und erscheint mit Rötungen und Schwellungen der Brust. (ebd., S 1018) Das inflammatorische Karzinom wird durch die Lymphangiosis carcinomatosa der Haut beschrieben. (Kiechle 2007, S 574) Es fällt durch eine rasche Metastasierung auf. Sie kann lymphogen und hämatogen erfolgen. (Böcker et al. 2008, S 1018)

6.2.5 Weitere Karzinome

Zu den weiteren Karzinomtypen werden das tubuläre, papilläre und das muzinöse Karzinom gezählt. (ebd., S 1017) Sarkome und maligne Lymphome zeichnen sich durch ihre hoch maligne Art und Seltenheit aus. (ebd., S 1020)

6.3 Pathologie TNM-Klassifikation

Um diese Karzinomtypen zuordnen zu können, muss der Pathologe anhand einer Biopsie, das Gewebe untersuchen. Mit der TNM-Klassifikation kann der Tumor beschrieben werden.

„TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (UICC 2002). Zur genauen Beschreibung der Art der Befunderhebung wird den Kategorien ein Präfix vorangestellt: Das Präfix p bedeutet pathologische Diagnose, y die Diagnose nach präoperativer Chemotherapie, c bedeutet klinisch, r ein Rezidiv und a die Befunderhebung bei Autopsie. (Kiechle 2007, S 560)

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms

STADIUM	BESCHREIBUNG
pT	Primärtumor
pTx	Primärtumor kann nicht beschrieben werden
pT0	kein Anhalt für Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ
pTis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
pTis (LCIS)	Lobuläre Carcinoma in situ
pTis (Paget)	Paget Erkrankung der Brustwarze ohne erkennbaren Tumor (Anmerkung: die Paget – Erkrankung kombiniert mit einem nachweisbaren Tumor wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert)
pT1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
pT1mic	Mikroinvasion von 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung
pT1a	mehr als 0,1 cm, aber nicht mehr als 0,5 cm in größter Ausdehnung
pT1b	mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung
pT1c	mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut (Anmerkung: die Brustwand schließt die Rippen, die interkostalen Muskeln und den vorderen Serratusmuskel mit ein, nicht aber die Pektoralismuskulatur)
pT4a	mit Ausdehnung auf die Brustwand

pT4b	mit Ödem (einschließlich Apfelsinhaut), Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
pT4c	Kriterien pT4a und pT4b gemeinsam
pT4d	Inflammatorisches Karzinom

STADIUM	BESCHREIBUNG
pN	Regionäre Lymphknoten
pNx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zu Untersuchung nicht entnommen oder früher entfernt)
pN0	keine regionären Lymphknotenmetastasen*
pN1mic	Mikrometastase (größer als 0,2 mm, aber nicht größer als 2 mm in größter Ausdehnung)
pN1	Metastase(n) in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und/oder ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen/-r Metastase(n), die bei der Sentinel-Lymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch erkennbar ** waren
pN1a	Metastase(n) in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine größere als 2 mm in größter Ausdehnung
pN1b	Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen/-r Metastase(n), die bei der Sentinel-Lymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch erkennbar waren
pN1c	Metastase(n) in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und ipsilaterale Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen/-r Metastase(n), die bei der Sentinel-Lymphknoten Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch erkennbar waren
pN2	Metastase(n) in 4-9 ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren*** ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN2a	Metastase(n) in 4-9 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine größer als 2 mm in größter Ausdehnung
pN2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastase(n) in mindestens 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten; oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten; oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase; oder mehr als 3 axilläre Lymphknotenmetastasen mit klinisch nicht erkennbaren/-r,

	mikroskopisch nachweisbaren/-r Metastase(n) in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna; oder Metastase(n) in ipsilateralen supraclaviculären Lymphknoten
pN3a	Metastase(n) in mindestens 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten (zumindest eine größer als 2 mm in größter Ausdehnung) oder in ipsilateralen infraclaviculären Lymphknoten
pN3b	Metastase(n) in klinisch erkennbarem/-n Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei Vorliegen von mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase oder Metastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Sentinel-Lymphknoten-Dissektion, aber nicht klinisch erkennbar
pN3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraclaviculären Lymphknoten

STADIUM	BESCHREIBUNG
M	Fernmetastasen
Mx	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

* Fälle bei denen nur isolierte Tumorzellen in regionären Lymphknoten nachgewiesen werden, werden als pN0(i+) klassifiziert. Isolierte Tumorzellen sind definiert als einzelne Tumorzellen oder kleine Ansammlungen von Zellen, die in ihrer größten Ausdehnung 0,2 mm nicht überschreiten und gewöhnlich mittels Immunhistochemie oder molekularer Methoden entdeckt werden. Manchmal können sie mittels H&E-Färbung verifiziert werden. Isolierte Tumorzellen zeigen typischerweise keine Hinweise auf metastatische Aktivität, d.h. Proliferation oder Stromareaktion

** nicht klinisch erkennbar = nicht entdeckt im Rahmen der klinischen Untersuchung oder mit bildgebenden Untersuchungsverfahren (ausgenommen Lymphszintigraphie)

*** klinisch erkennbar = entdeckt im Rahmen der klinischen Untersuchung oder mit bildgebenden Untersuchungsverfahren (ausgenommen Lymphszintigraphie) oder makroskopisch vom Pathologen erkannt.“ (Kiechle 2007, S 561)

7 Diagnostik

Die Diagnostik umfasst die Inspektion, die Palpation, die Sonographie, die Mammographie, die Magnetresonanztomographie, die Galaktographie und die Biopsie.

Die Anamnese ist vor der klinischen Untersuchung von besonderer Bedeutung. Aus ihr können wichtige Informationen entnommen werden. (Köchli et al. 1998, S 9)

7.1 Anamnese

Die Anamnese umfasst Fragen, besonders in Bezug auf die eigene Reproduktions-, und Tumoranamnese sowie die Familienanamnese. Hiermit erlangt der Arzt Informationen bezüglich Erkrankungen und Veränderungen der Brust, sowie vorangegangene Erkrankungen und Vorkommnisse in der Verwandtschaft.

7.2 Inspektion und Palpation

Die Inspektion und die Palpation zählen zu den wichtigsten Untersuchungsmethoden in der Diagnostik.

Bei der Inspektion ist es erwünscht, dass sich die Patientinnen in einer stehenden Position befinden. Sie werden bei angehobenen Armen von vorne und von seitlich untersucht. Bei dieser Untersuchung kann auf Seitengleichheit, auf Form und auf Hautveränderungen eingegangen werden. (Köchli et al. 1998, S 9)

Bei der Palpation nehmen die Patientinnen eine stehende, eine sitzende und eine liegende Position ein. (ebd., S 9: zitiert nach Donegan 1995) Knotige Veränderungen, Konsistenz und Verschieblichkeit des Brustgewebes können ertastet werden. (ebd., S 9)

Da die Selbstuntersuchung zur Früherkennung von Brustkrebs einen wesentlichen Beitrag leisten kann, sollte diese regelmäßig durchgeführt werden. (Kiechle 2007, S 559)

7.3 Mammographie

Für die Primärdiagnostik ist die Mammographie von größter Bedeutung. Dieses bildgebende Verfahren wird zwischen dem 35. und 40. Lebensjahr als eine Basismammographie empfohlen. Ab dem 40. und 50. Lebensjahr kann die Mammographie im Abstand von 1-2 Jahren durchgeführt werden. Nach dem 50. Lebensjahr werden einjährige Abstände empfohlen. (Köchli et al. 1998, S 9)

Die Beurteilung der Brust kann durch die BIRADS-Klassifikation erfolgen.

„Tab. 30-41 BIRADS-Klassifikation. BIRADS = Breast Imaging Reporting and Data System.“ (Kiechle 2007, S 564)

Tabelle 2: BIRADS-Klassifikation

BIRADS	Diagnose	Weiteres Vorgehen
0	bildgebende Diagnostik noch nicht abgeschlossen	weitere Bildgebung
I	unauffällig	normale Vorsorge
II	benigne	normale Vorsorge
III	unklar, wahrscheinlich benigne	Kontrolle in 6 Monaten
IV	suspekt	histologische Sicherung
V	malignitätsverdächtig	histologische Sicherung
VI	histologisch gesichertes Mammakarzinom	

Kiechle beschreibt weitere Kriterien, die Einfluss auf die Befundung der Mammographie haben.

„Tab. 30-40 Wichtige Kriterien für maligne Befunde in der Mammographie“ (ebd., S 562)

▪	asymmetrische Herdbefunde im Seitenvergleich
▪	inhomogene Verschattung
▪	sternförmige Verdichtung mit Spiculae („Krebsfüßchen“)
▪	gruppierte Mikroverkalkungen (Hinweis auf In-situ-Läsionen)
▪	Retraktionsphänomen in der Umgebung
▪	umschriebene Verdickungen (Haut, Mamille)

Tabelle 3: Wichtige Kriterien für maligne Befunde in der Mammographie

7.4 Sonographie

Die Sonographie kann als zusätzliche Untersuchungsmethode herangezogen werden. Mit dieser Methode kann man zwischen zystischen und soliden Gewebeänderungen unterscheiden. Bei dieser Untersuchungsmethode ist die Erfahrung des untersuchenden Arztes von großer Wertigkeit. (ebd., S 562)

7.5 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie hat ihre Bedeutung in der Kontrastmittelaufnahme. Malignome können sich mit dem Kontrastmittel anreichern und somit von einer Narbe oder einer anderen Gewebeabweichung unterschieden werden. (Köchli et al. 1998, S 12)

7.6 Biopsie

Die Biopsie ist ein präoperatives diagnostisches Verfahren. Es dient zur histologischen Befundung und kann somit auf die weitere Therapie Einfluss nehmen. (Kiechle 2007, S 562)

7.7 Feinnadel-Aspirations-Zytologie

Die Feinnadel Aspirations Zytologie findet ihre Anwendung in tastbaren Knoten. Nicht palpable Läsionen können unter ultraschallgesteuerter Sicht durchgeführt werden. Es ist wichtig zu wissen, dass bei einem negativen Untersuchungsergebnis eine weitere Biopsie wie zum Beispiel eine Stanzbiopsie vorgenommen werden sollte. (Calhoun/Giuliano 2007)

7.8 Stanzbiopsie

Diese Untersuchungsmethode findet ihre Anwendung sowohl bei palpablen als auch bei nichttastbaren Knoten. Durch eine Stanzbiopsie gewinnt man eine größere Masse an Brustgewebe. Der Vorteil ist, dass man weitere Untersuchungen bezüglich des Östrogen- und Progesteronrezeptors und des Her2/neu durchführen kann. Wie bei der Feinnadel-Aspirations-Zytologie muss bei einem nichttastbaren Tumor ein Ultraschallgerät oder eine Mammographie

hinzugezogen werden. Ein Titanum Clip am Biopsat ist hilfreich um eine Orientierung für eine eventuell weitere Excision zu ermöglichen. Sollte es durch diese Biopsiemethode zu keinem eindeutigen Ergebnis kommen, dann ist eine weitere offene Biopsie zu erfolgen. (Calhoun/Giuliano 2007)

7.9 Offene Biopsie

Sollten die vorher genannten Biopsiemethoden nicht zu einem eindeutigen Ergebnis führen, dann findet die offene Biopsie ihren Gebrauch. Sie kann auch durch eine lokale Betäubung erfolgen. (Calhoun/Giuliano 2007)

7.10 Galaktographie

Diese Untersuchungsmethode findet ihre Wertigkeit bei einer pathologischen Sekretion aus der Mamille. Bei diesem Vorgang wird mit Hohlnadeln ein sezernierender Gang sondiert und mit Farbe gekennzeichnet. (Köchli et al. 1998, S 11f)

8 Therapie

Das Mammakarzinom wird als eine systemische Erkrankung angesehen. Die Therapie umfasst chirurgische und medikamentöse Interventionen. Die chirurgische Interventionen sind entweder die brusterhaltende Therapie (BET) oder die vollständige Entfernung der Brust (Mastektomie). (Kiechle 2007, S 564f)

8.1 Mastektomie

Bei den chirurgischen Eingriffen wie zum Beispiel bei der radikalen Mastektomie werden die gesamte Brust, die axillären Lymphknoten und der darunter liegende Pektoralismuskel entfernt. (Calhoun/Giuliano 2007)

Der Unterschied zwischen radikaler und modifiziert radikaler Mastektomie ist, dass bei der modifiziert radikalen Mastektomie der Pektoralismuskel erhalten bleibt. (Calhoun/Giuliano 2007)

Bei der totalen Mastektomie werden die gesamte Brust, die Brustwarzen und der Warzenvorhof entfernt. Der Pektoralismuskel und die Lymphknoten werden nicht

entnommen. Daraus resultiert bei der totalen Mastektomie ein höheres Risiko auf Lymphknotenrezidive als bei der modifizierten Mastektomie. (Calhoun/Giuliano 2007)

Die Durchführung einer brusterhaltenden Therapie kann nur dann stattfinden, wenn das kosmetische Ergebnis, der Tumortyp und die weiterfolgenden Therapiemaßnahmen keine Kontraindikationen darstellen. (Kiechle 2007, S 565)
Bei der brusterhaltenden Therapie ist die Bestrahlung des Restanteils der Brustdrüse eine wichtige Maßnahme. Mit dieser Methode soll das Risiko eines Lokalrezidivs verringert werden. (ebd., S 565)

8.2 Lymphonodektomie und Sentinellymphknotenbiopsie

Ein weiterer Vorgang kann die Lymphonodektomie oder die Sentinellymphknoten-Biopsie sein.

Die axilläre Lymphonodektomie (Axilladissektion) ist die Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten aus dem Level 1 und 2. (ebd., S 565)

Als Sentinellymphknoten (Wächterlymphknoten) wird jener Lymphknoten bezeichnet, der dem Tumor am nächsten liegt und somit als erstes von Tumorzellen befallen sein könnte. Die Diagnostik erfolgt mittels einer Sentinellymphknoten-Biopsie. (Heidenreich et al. 2001)

Mit Hilfe von dieser lassen sich Fälle identifizieren, in denen einer oder mehrere der Lymphknoten von Metastasen befallen sind. Mit diesem Eingriff kann man folgende Schlussfolgerungen ziehen.

Patientinnen mit einer Sentinel-Biopsie haben im Gegensatz zu jenen mit einer Axilladissektion einen kürzeren Krankenhausaufenthalt. Zugleich befinden sich Patientinnen mit einer Sentinel-Biopsie in einem besseren körperlichen Zustand und haben weniger Lymphödeme, als jene mit einer Axilladissektion. (Veronesi et al. 2003)

Der Sentinellymphknoten kann entweder mit einem Farbstoff oder radioaktiv auffindbar gemacht werden. (Duale Reihe 2007, S 386)

8.3 Adjuvante Therapie

Die adjuvante Systemtherapie soll das Auftreten von Fernmetastasen verhindern. Sie findet ihre Anwendung nach der durchgeführten Operation. Je nach Tumorhistologie kann eine endokrine Therapie als auch eine Chemotherapie erfolgen. (Kiechle 2007, S 565)

8.3.1 Endokrine Therapie

Bei den Östrogen- und Progesteronrezeptor positiven Mammakarzinomen ist die endokrine Therapie indiziert. (ebd., S 567)

Tamoxifen ist ein Antiöstrogen und kann bei prä- und bei postmenopausalen Frauen angewendet werden. (ebd., S 567)

GnRH-Analoga werden bei prämenopausalen Patientinnen oftmals in Kombination mit Tamoxifen eingesetzt. Eine weitere Methode für die Beendigung der Ovarialfunktion können die Adnexektomie und die Bestrahlung sein. (ebd., S 567)

Aromataseinhibitoren finden ihre Anwendung bei postmenopausalen Frauen. Sie werden entweder an Stelle von Tamoxifen oder nach der Therapie mit Tamoxifen eingesetzt. (ebd., S 567)

8.3.2 Adjuvante Chemotherapie

Zu den adjuvanten Chemotherapeutika werden als Hauptvertreter die Anthrazykline und Taxane gezählt. Diese Therapie ist bei ungünstiger Prognose und hohem Rezidivrisiko von großer Bedeutung. (ebd., S 567)

„Folgende Chemotherapieschemata in üblichen Dosierungen sind zu erwähnen:“

Schema	Medikamente	Dosierung (mg/m ² KOF)
FEC	5-Fluorouracil/ Epirubicin/ Cyclophosphamid	500/100/500 oder 600/60/600, jeweils 3- wöchentlich, 6 Zyklen
FAC	5-Fluorouracil/ Doxorubicin/ Cyclophosphamid	500/50/500, 3-wöchentlich, 6 Zyklen
TAC	Taxan/ Doxorubicin/ Cyclophosphamid	75/50/500, 3-wöchentlich, 6 Zyklen
AC→ TH	Doxorubicin/ Cyclophosphamid → Taxan, Trastuzumab	50/500, 4 Zyklen → 75, 4 Zyklen 4/2*; wöchentlich
AC→ T→ H	Doxorubicin/ Cyclophosphamid → Taxan → Trastuzumab simultan oder sequentiell verabreicht	50/500, 4 Zyklen → 75, 4 Zyklen
TCH	Taxan/ Carboplatin/ Trastuzumab	75/ individuell/4/2*

Tabelle 4: Chemotherapieschemata in üblichen Dosierungen

* Trastuzumab in 4 oder 2 Einzeldosen (Duale Reihe 2007, Abb. C 1.25 S 389)

8.4 Neoadjuvante Chemotherapie

Die neoadjuvante Chemotherapie wird vor der Operation verabreicht. Diese Therapie findet dann ihren Nutzen, wenn eine Verkleinerung des Tumors angestrebt wird und ein Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie beurteilt werden soll. (Kiechle 2007, S 570)

Interessant in diesem Zusammenhang ist die Frage, welche Tumorarten in Bezug auf die Histologie und des Rezeptorstatus auf die neoadjuvante Chemotherapie ansprechen.

Bei lobulären Tumoren wird der Nutzen einer neoadjuvanten Chemotherapie in Hinblick auf ein Ansprechen und damit auf eine brusterhaltende Therapie in Frage gestellt. Obwohl bei den Östrogen positiven Tumoren die Ansprechrate auf die neoadjuvante Chemotherapie gering ist, lässt sich bei dukalen Östrogen positiven Tumoren ein Anstieg der brusterhaltenden Therapie zeigen. Es wird beschrieben, dass bei HER2 positiven Karzinomen die pCR (Pathological Complete Response) durch eine zusätzliche Behandlung einer Chemotherapie mit Trastuzumab ansteigt. (Straver et al. 2010)

Dent et al. vergleicht in seiner Studie Frauen mit triple-negativen Tumoren (PR-Rezeptor, ER-Rezeptor und HER2-Rezeptor), die eine weitaus schlechtere Prognose mit sich tragen, als jene mit anderen Subtypen. Die Patientinnen waren jünger, hatten meist größere Tumore, wurden mit G3 eingestuft und waren häufiger lymphknotenpositiv. Sie wiesen eine höhere Rezidivrate auf und konnten mit einer erhöhten Mortalität in den ersten fünf Jahren eingestuft werden. (Dent et al. 2007)

In einer weiteren Arbeit konnten die triple-negativen Tumore gegenüber den nicht triple-negativen Tumoren nach einer neoadjuvanten Chemotherapie eine Erhöhung der pCR zeigen. Das wiederum kann ein besseres Überleben gewährleisten. Die Rezidiv- und die Sterblichkeitsrate wurden besonders in den ersten drei Jahren für erhöht beschrieben. Es wird gezeigt, dass durch das Auftreten eines Rezidivs nach durchgeführter neoadjuvanter Chemotherapie die triple-negativen Tumore im Gegensatz zu den nicht triple-negativen Tumoren ein schlechteres Überleben aufweisen. (Liedtke et al. 2008)

9 Methode

Mit dieser Arbeit versuchte man aus retrospektiven Daten einen Zusammenhang zwischen der Neutrophilen-Lymphozyten Ratio (NLR) und dem Ansprechen der neoadjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom zu finden. Bevor mit der Ausarbeitung begonnen wurde, erstellte man ein Konzept, welches zusammen mit einem Ethikantrag von einer Kommission freigegeben wurde.

Um einen Überblick über das Thema Brustkrebs zu bekommen, wurde mit einer umfangreichen Literaturrecherche begonnen. Aus diversen medizinischen Fachbüchern und Journalen, aus der medizinischen Datenbank „PubMed“ und aus „Scholar“ konnte man Grundwissen und Erkenntnisse über den neuesten Wissensstand erlangen. Die Keywords waren NLR, neutrophil to lymphocyte ratio, breast cancer and neoadjuvant chemotherapy.

Die Recherche über die personenbezogenen Daten konnte mittels Patientenakten bzw. mit Hilfe eines Computerprogrammes an den Abteilungen der Gynäkologie und Onkologie erfolgen.

Einschlusskriterien:

In diese Studie wurden jene Patientinnen eingeschlossen, die mit einer neoadjuvanten Chemotherapie an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde oder an der Abteilung für Onkologie behandelt wurden.

Ausschlusskriterien:

Zu den Ausschlusskriterien wurden männliche Patienten und Patientinnen mit bereits metastasierenden Karzinomen gezählt.

Statistische Analyse:

Aus 298 Brustkrebspatientinnen wurden klinische und demographische Daten mittels deskriptiver Statistik evaluiert. Mittels Mann-Whitney U Test erfolgte die Berechnung der NLR in Bezug auf das Therapieansprechen. In dieser Arbeit wurde die Neutrophilen zu Lymphozyten Ratio in NL_Ratio1 und NL_Ratio2 eingeteilt. NL_Ratio1 bezieht sich auf die NLR vor Chemotherapiebeginn und NL_Ratio2 bezieht sich auf die NLR vor Ende der neoadjuvanten Chemotherapie.

10 Ergebnisse

Insgesamt wurden 298 Patientenakten ausgearbeitet. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen betrug 52 Jahre. Die jüngste Patientin wird mit 21 Jahren und die älteste Patientin mit 79 Jahren angeführt.

Der Großteil der Patientinnen, das waren 52,4%, befand sich in der Postmenopause. (Abb.1) 77,9% der Patientinnen hatten ein invasives duktales Karzinom. (Abb.3) Prä- und posttherapeutisch war das klinische T2 mit 53% und 34,6% am häufigsten. (Abb.2, Abb.8) Zu 52,6% kamen histologische Grad 3 Tumore mit positiven Lymphknoten vor. (Abb.4) Lymphknotenpositive Tumore wurden mit 60,1% angegeben. (Abb.5) Die Tumore waren mit 64,2% ER und mit

57,6% PR positiv und mit 75,8% HER2 negativ. (Abb.6) Am häufigsten in der neoadjuvanten Therapie wurden zu 55,4% anthrazyklin- und taxanhaltige Chemotherapeutika eingesetzt. (Abb.7) Während der Nachsorgephase traten bei den meisten Patientinnen zu 67,30% keine Metastasen auf. (Abb.11) Bei Patientinnen, bei denen im weiteren Verlauf Metastasen zu sehen waren, wurden die Knochenmetastasen mit 12,1% am häufigsten beschrieben. (Abb.11)

Die Häufigkeit der einzelnen Parameter lässt sich auch anhand von Diagrammen darstellen.

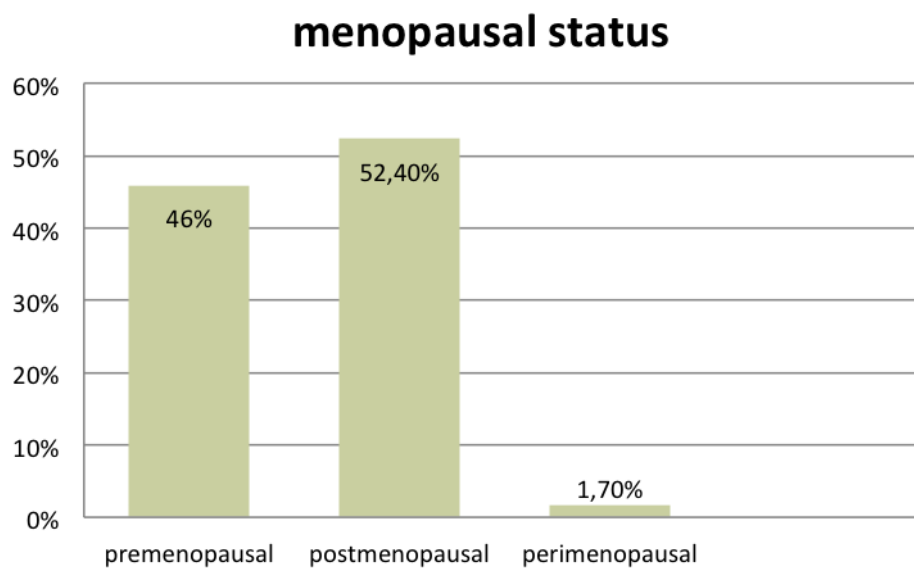


Abbildung 1: Menopausal Status

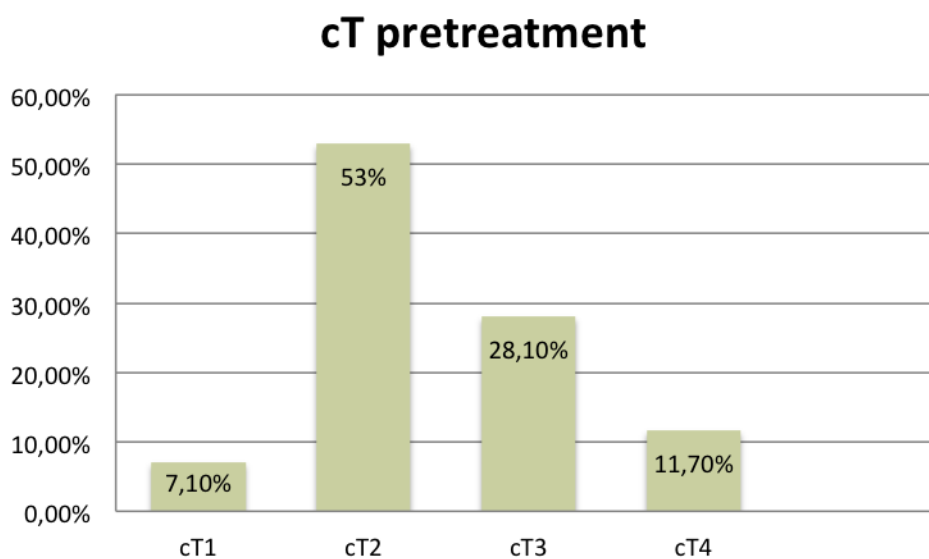


Abbildung 2: cT pretreatment

histology

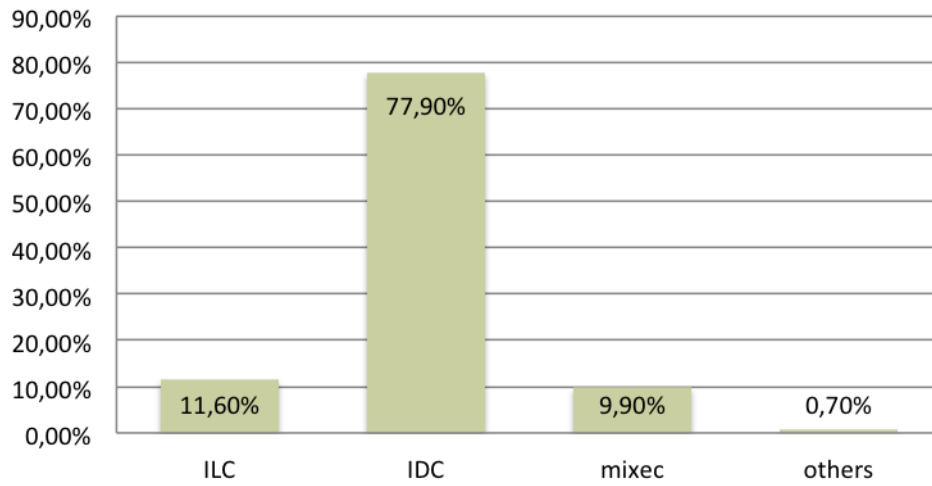


Abbildung 3: histology

grade

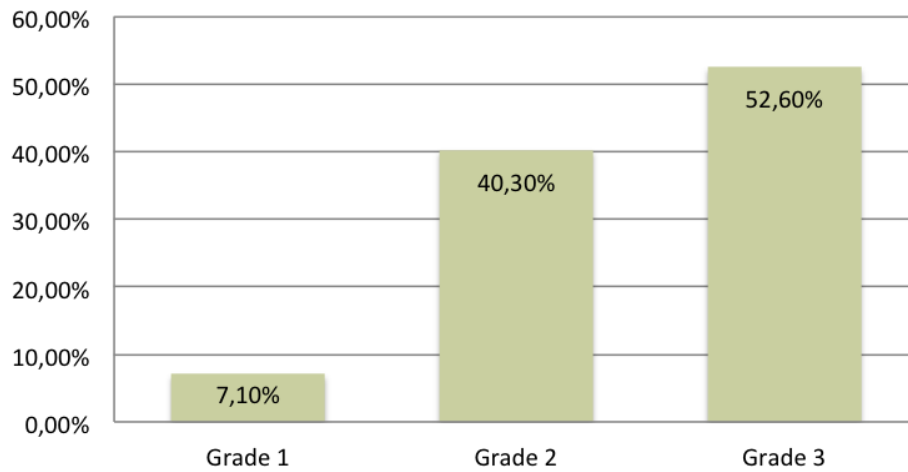


Abbildung 4: grade

lymphnode status (neg/pos)

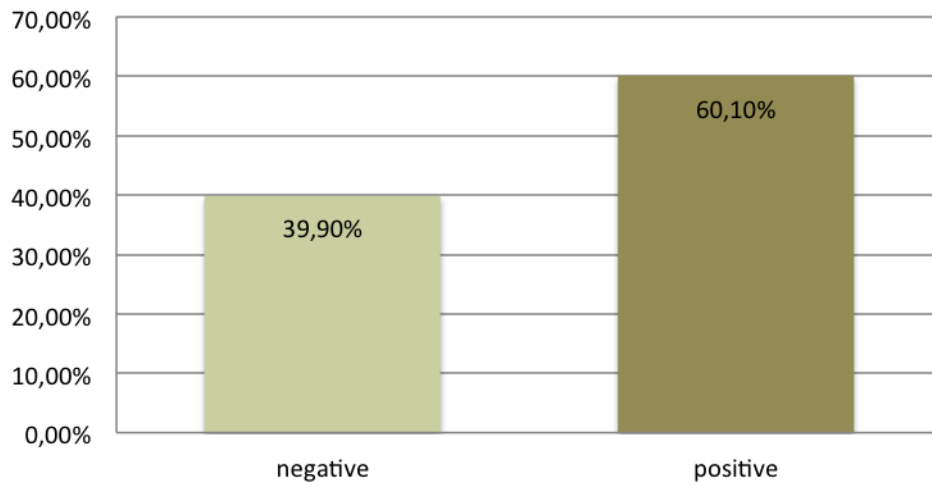


Abbildung 5: lymphnode status (neg/pos)

ER/PR/HER2

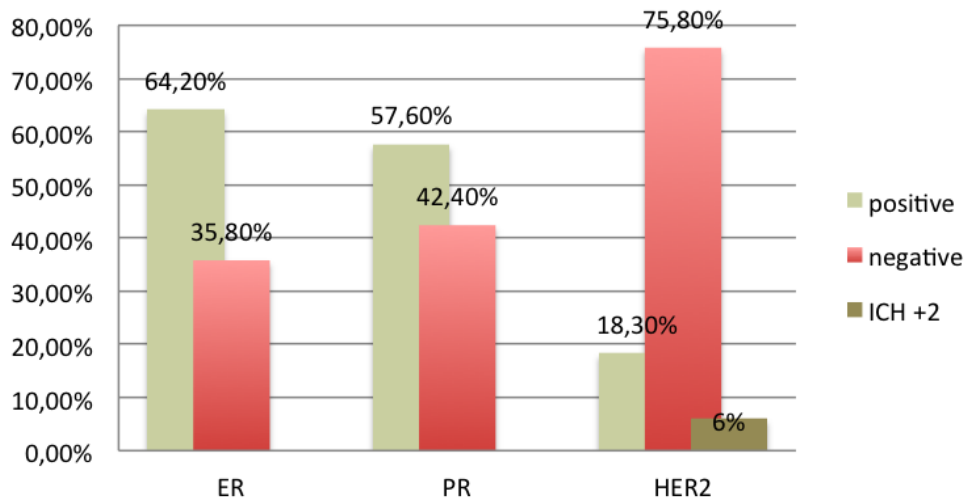


Abbildung 6: ER/PR/HER2

Neoadjuvante Chemotherapie

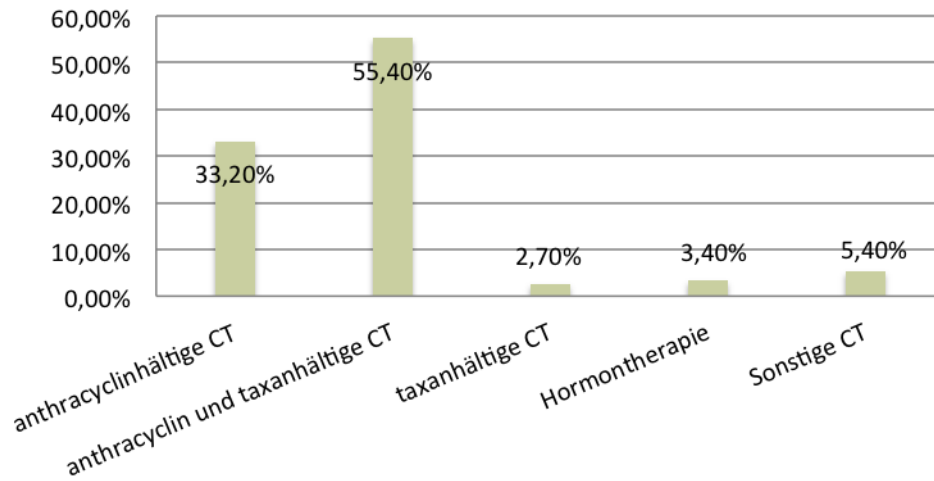


Abbildung 7: Neoadjuvante Chemotherapie

cT preoperative

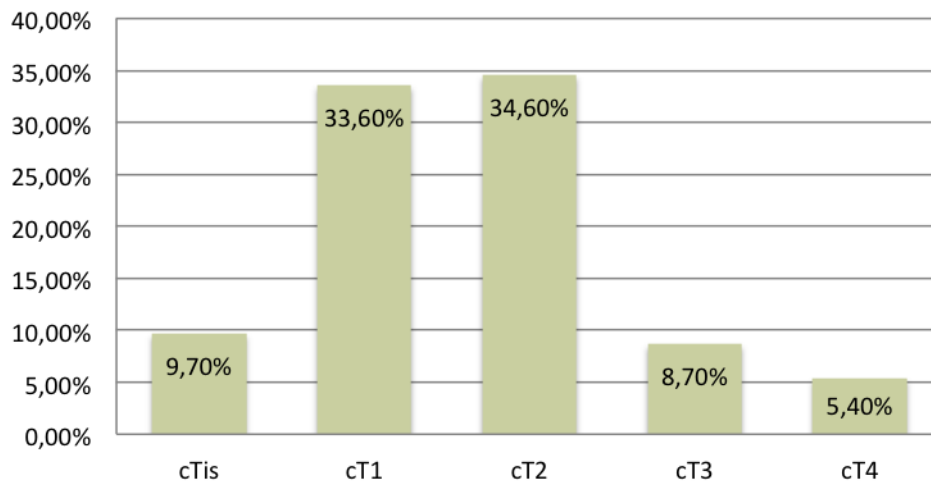


Abbildung 8: cT preoperative

pathologic response (Sinn)

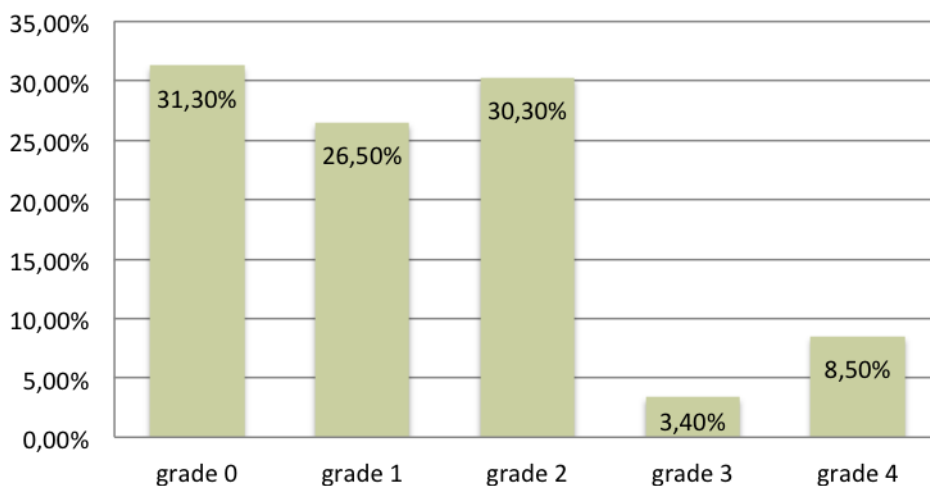


Abbildung 9: pathologic response (Sinn)

complete pathol. response

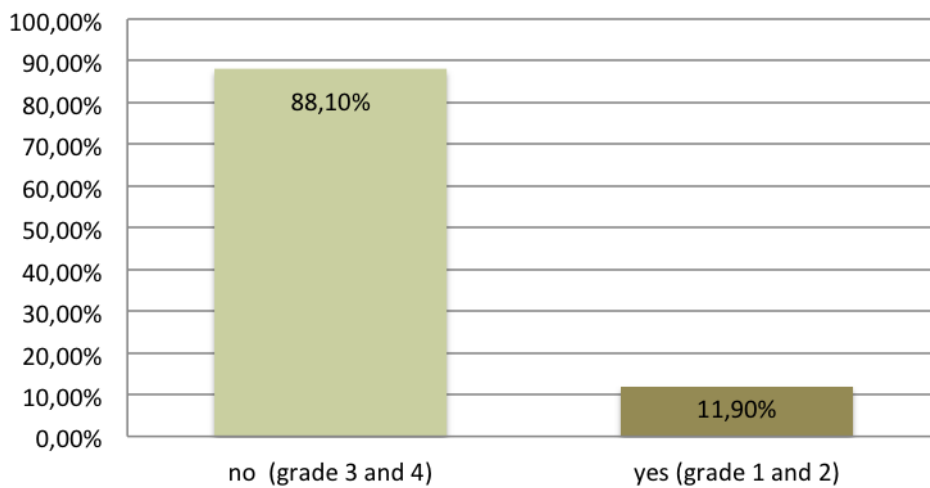


Abbildung 10: complete pathol. response

Erstmetastase

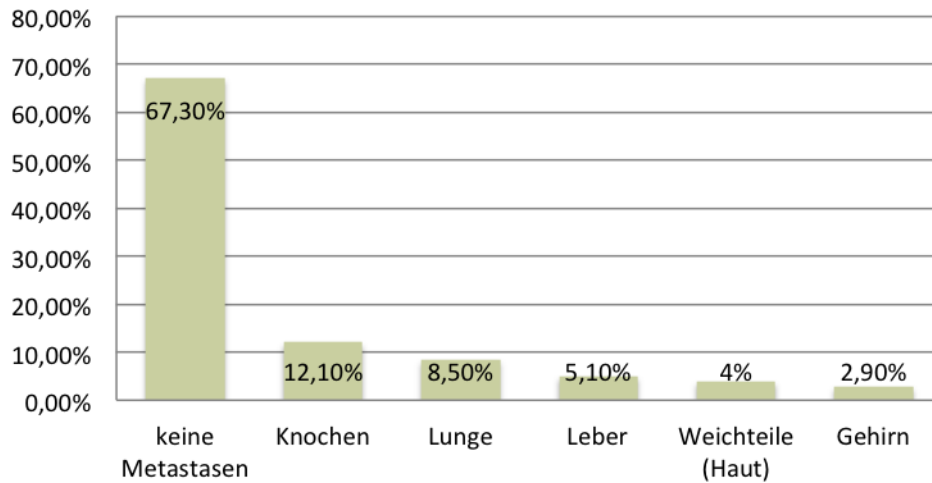


Abbildung 11: Erstmetastase

desease free survival (DFS)

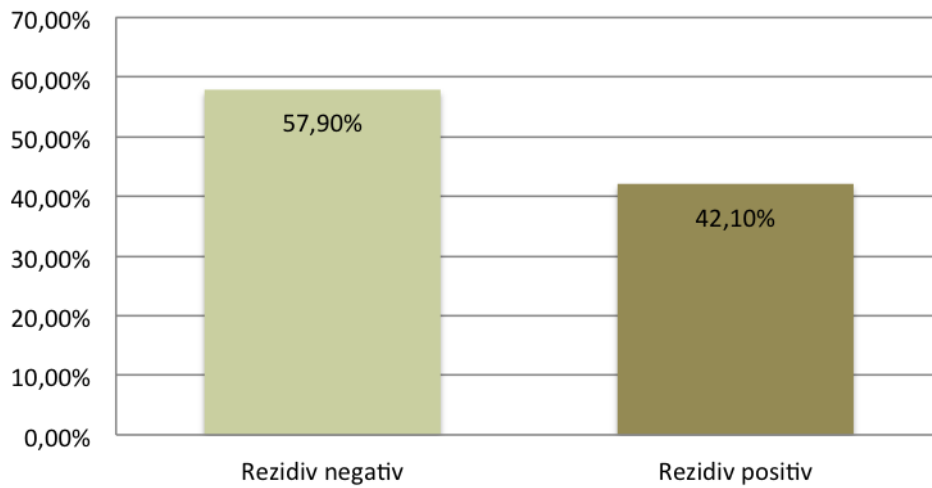


Abbildung 12: desease free survival (DFS)

NL_Ratio1 Therapieansprechen

Das Therapieansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie wurde mittels Regressionsgrade nach Sinn beurteilt.

Das Ansprechen auf die Therapie wurde zumindest mit Grad 1 definiert. (Tab.5)

Grad 0	kein Effekt
Grad 1	vermehrte Tumorsklerose mit herdförmiger resorptiver Entzündung und/oder deutlich zytopathischen Effekt
Grad 2	weitgehende Tumorsklerose mit nur fokal noch nachweisbarem, evtl. auch multifokalem, minimal invasivem Resttumor ($\leq 0,5\text{cm}$), häufig ausgedehnte intraduktale Tumorausbreitung
Grad 3	kein invasiver Resttumor
Grad 4	kein Resttumor

Tabelle 5: Regressionsgrad nach Sinn (Sinn et al. 1994)

In die Analyse fließen die Daten von 247 Patientinnen. Die Patientinnen, die ein Therapieansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie zeigten (Regressionsgrad nach Sinn G1-G4), betrug der mediane NLR-Wert 4,9706 und bei 75 Patientinnen bei denen kein Therapieansprechen zu verzeichnen war (Regressionsgrad nach Sinn G0), betrug der mediane NLR-Wert 2,6250. (Abb.13)

Therapieansprechen	N	Median	Minimum	Maximum
kein Ansprechen (Sinn 0)	75	2.6250	.55	24.80
Ansprechen (Sinn 1-4)	172	4.9706	.58	25.67
Total	247	4.1765	.55	25.67

		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
NLR (Thx Beginn)	kein Ansprechen (Sinn 0)	75	81.5%	17	18.5%	92	100.0%
	Ansprechen (Sinn 1-4)	172	85.1%	30	14.9%	202	100.0%

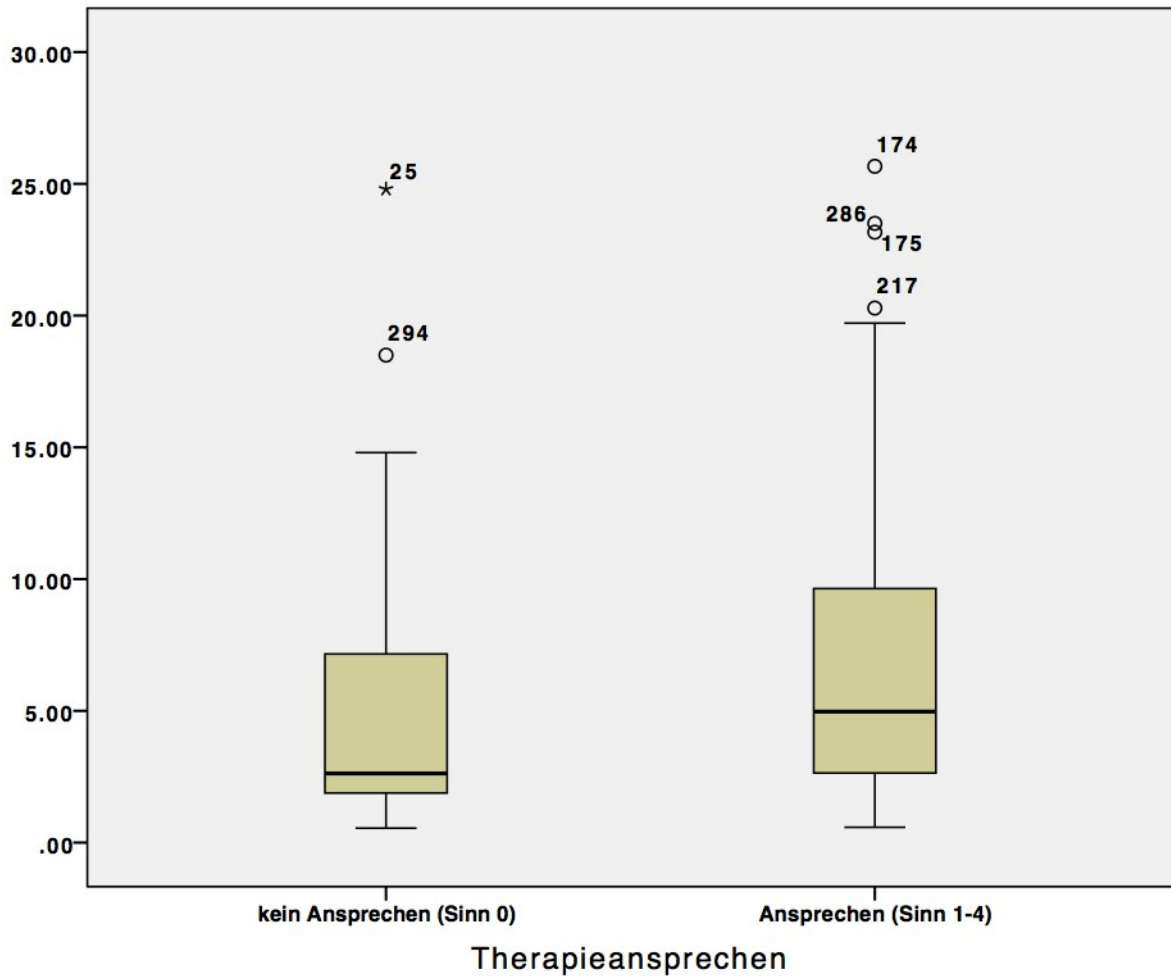


Abbildung 13: Therapieansprechen

NL_Ratio1 Complete Pathological Response

Eine komplette Remission zeigten 29 Patientinnen. Der Zusammenhang zwischen der NLR und der kompletten pathologischen Remission wurde mit Hilfe der Regressionsgrade nach Chevallier (Grad1-4) beurteilt. (Tab.6)

Grad 1	kein Resttumor
Grad 2	residuales In-Situ Karzinom ohne invasive Komponente
Grad 3	residuales invasives Karzinom mit Therapieeffekten an Stroma- oder Tumorzellen
Grad 4	kein Therapieeffekt

Tabelle 6: Regressionsgrad nach Chevallier (Chevallier et al. 1993)

Bei den 29 Patientinnen mit einer pathologisch kompletten Remission konnte ein medianer NLR-Wert von 6,9167 gezeigt werden. Bei den 218 Patientinnen, die keine pathologische komplette Remission erreichten, war der mediane NLR-Wert 3,8536. (Abb.14)

complete pathol. response	N	Median	Minimum	Maximum
no (grade 3 and 4)	218	3,8536	,55	24,80
yes (grade 1 and 2)	29	6,9167	1,29	25,67
Total	247	4,1765	,55	25,67

complete pathol. response	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
NL_Ratio_1 no (grade 3 and 4)	218	84,2%	41	15,8%	259	100,0%
yes (grade 1 and 2)	29	82,9%	6	17,1%	35	100,0%

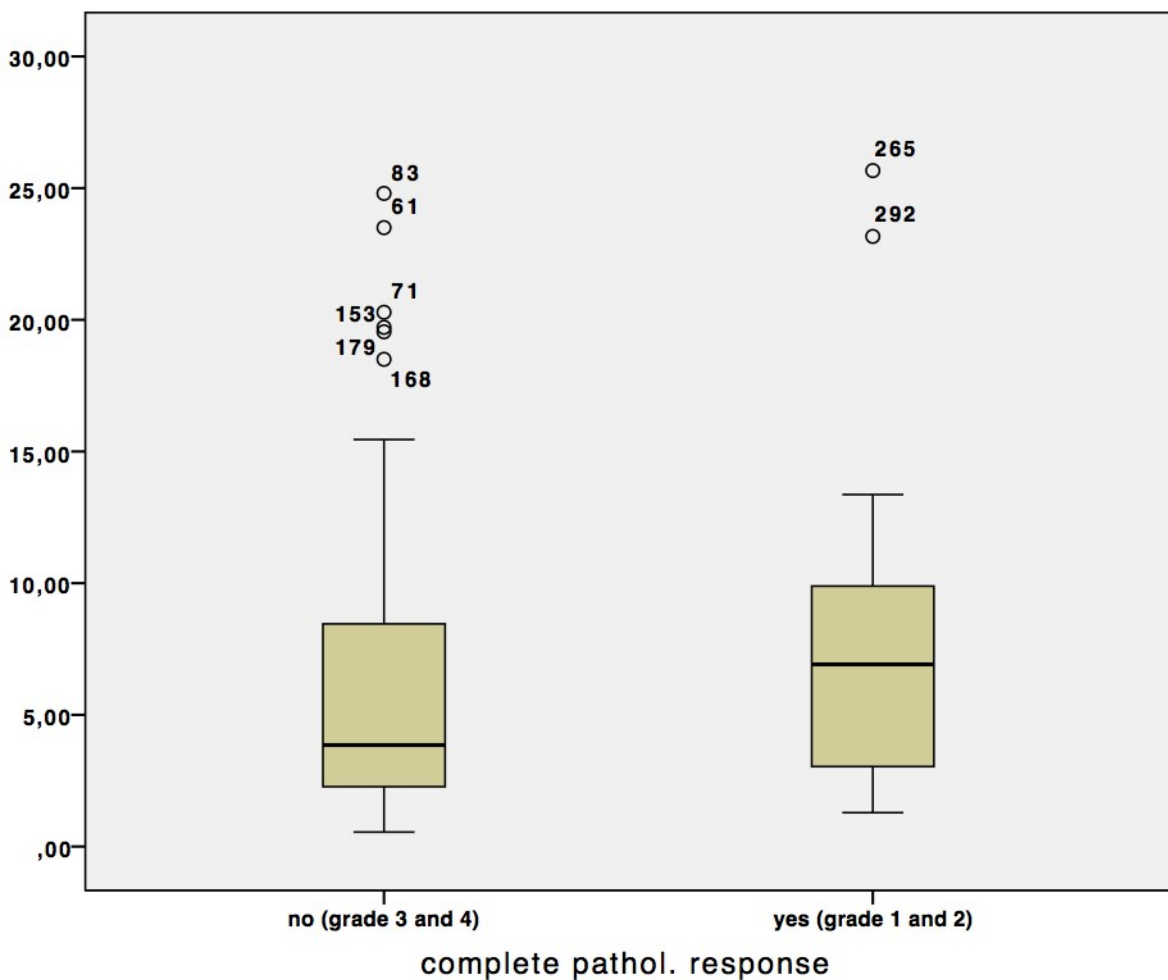


Abbildung 14: complete pathol. response

Die Berechnung von NL_Ratio2 erfolgte nach den gleichen Kriterien wie die von NL_Ratio1 und wurde somit in dieser Arbeit nicht zusätzlich angeführt. Der Effekt von NL_Ratio1 und NL_Ratio2 vor der Operation war der gleiche. Aus diesem Grund macht es für die NLR-Auswertung keinen Unterschied, zu welchem Zeitpunkt die Berechnung erfolgt.

11 Diskussion

Das Ziel dieser Diplomarbeit war es, einen Zusammenhang der Neutrophilen zu Lymphozyten Ratio (NLR) und dem Therapieansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie zu überprüfen.

Einige Publikationen über die NLR wurden schon bei verschiedenen Krebsarten (Ösophaguskarzinom, Mammakarzinom, Zervixkarzinom, Lungenkarzinom) beschrieben. (Sato et al. 2012; Azab et al. 2012; Lee et al. 2012; Tomita et al. 2011)

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Gruppe, die auf die Therapie angesprochen hat und eine komplette pathologische Remission (pCR) zeigte, einen erhöhten NLR-Wert aufweist. Jene Gruppe, bei der kein Ansprechen und keine pCR zu sehen war, wurde durch einen niedrigen NLR-Wert beschrieben. Dies erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Möglicherweise war die Anzahl der Stichprobe zu klein.

Im Gegensatz zu diesem Ergebnis wurden Arbeiten publiziert, in denen ein hoher NLR-Wert mit prognostisch schlechteren Eigenschaften definiert wird. (Chua et al. 2011; Teramukai et al. 2009)

Somit stellt sich nun die Frage, warum es in der hier vorliegenden Diplomarbeit über neoadjuvante Chemotherapie und Brustkrebs zu einer Umkehr der NLR-Bewertung gekommen ist. Die Anzahl der Patientinnen, das Alter und die Tumorpathologie könnten Einfluss auf die Neutrophilen zu Lymphozyten Ratio haben.

Unsere Resultate stehen im Gegensatz zu den bereits publizierten Daten von Azab Basem (Azab et al. 2013). Die Studienpopulation seiner Arbeit zeigte einen Lymphknotenbefall von 32,9% und in unsere Arbeit von 60,1%.

Azab Basem (Azab et al. 2012) veröffentlichte bereits 2012 eine Studie über Brustkrebspatienten. Hier wurde die Beziehung zwischen der NLR und der Mortalität überprüft. Die Studienteilnehmer mit einem hohen NLR-Wert waren älter und wurden zugleich mit einer schlechteren Tumorpathologie bewertet. Eine erhöhte Mortalität wurde im Zusammenhang mit einem höheren NLR-Wert beschrieben. Da jedoch in der Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den höheren und niedrigeren NLR-Quartilen zu sehen war, wurde die NLR als ein unabhängiger prognostischer Faktor für die Mortalität bezeichnet. Es wurde in dieser Studie aber keine definierte neoadjuvante Patientinnengruppe identifiziert, von der man mittlerweile weiß, dass man mit Einfluss der Chemotherapie eine Prognoseumkehr bewirken kann. Diese Tatsache könnte in meinem Kollektiv zum Tragen kommen. Aufgrund der kleinen Anzahl der Patientinnen, die alle eher eine schlechtere Prognose haben, aber diese unter Einfluss der Chemotherapie verbessern, scheint die Chemotherapie eine größere Rolle zu spielen. Zudem eignet sich die NLR nicht als ein starker prädiktiver Faktor.

Sato Hiroshi (Sato et al. 2012) berichtet in einer Arbeit über 83 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom. Das Ziel war es einen Zusammenhang zwischen der präoperativen NLR und dem Ansprechen der neoadjuvanten Chemotherapie zu überprüfen. Es wird beschrieben, dass die präoperative NLR ein prädiktiver Faktor für die pathologische Remission ist. Ein niedriger NLR-Wert wird mit einem guten Therapieansprechen und ein hoher NLR-Wert mit einem geringen Ansprechen dargestellt. In dieser Arbeit erfolgt die Einteilung der Remission mit den Graden 1 bis 3. Die Patientinnen mit Ösophaguskarzinom haben insgesamt eine schlechtere Prognose, und deshalb kann man diese Kollektive nicht eindeutig miteinander vergleichen.

In der Publikation von Lee Yoo-Young (Lee et al. 2012) konnte gezeigt werden, dass in der Gruppe mit hohem NLR-Wert die Patientinnen mit Zervixkarzinom jünger waren als jene mit einem niedrigeren NLR-Wert. Jene Faktoren wie eine hohe Neutrophilen zu Lymphozyten Ratio, das Alter, die Histologie und die Behandlungsform haben gemeinsam eine prognostische Wertigkeit auf das Überleben der Patientinnen gezeigt. Trotz allem wird in dieser Studie der alleinige NLR-Wert als ein unabhängiger Parameter angesehen.

Wang Dan (Wang et al. 2013) konnte in der Arbeit über Zervixkarzinom zeigen, dass die NLR vor der durchgeführten neoadjuvanten Chemotherapie keinen prädiktiven Einfluss auf das Überleben der Patientinnen hat. Die Überlebenszeit wurde in der niedrigeren NLR Gruppe als besser bewertet, konnte aber mit keiner Eindeutigkeit beschrieben werden.

Schließlich berichtet Tomita Masaki (Tomita et al. 2011) in einer Studie über die präoperative NLR und das Lungenkarzinom. Hier konnte ebenfalls der alleinige NLR-Wert nicht als Risikofaktor für das Überleben angesehen werden.

Es gibt eine Arbeit über das metastasierende Kolorektalkarzinom von Chua W. (Chua et al. 2011) in der die Neutrophilen zu Lymphozyten Ratio als ein brauchbarer Biomarker für die Immunantwort bezeichnet werden kann. Hier wurde über eine Abhängigkeit zwischen der NLR und der Chemotherapie berichtet. Ein hoher NLR-Wert kann als ein Risikofaktor für einen schlechteren Krankheitsverlauf angesehen werden.

Teramukai Satoshi (Teramukai et al. 2009) zeigt in einer Studie über das Lungenkarzinom, dass eine Beziehung zwischen der Neutrophilenanzahl und der Prognose vorhanden ist. Ein erhöhter Wert der neutrophilen Granulozyten ergab eine kürzere OS und PFS. Es konnte auch gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen dem hohen NLR-Wert, dem verkürzten OS und PFS besteht. Interessant ist auch die Überprüfung der neutrophilen Granulozyten und der Chemotherapie. Die Patienten bekamen zwei unterschiedliche Behandlungsformen. Einer Gruppe verabreichte man Vinorelbine, Gemcitabine und Docetaxel (VGD). Die andere Gruppe wurde mit Paclitaxel und Carboplatin

behandelt. Ein Zusammenhang konnte nur mit der Gabe von Docetaxel gezeigt werden. Ein hoher Neutrophilenwert ergab eine niedrigere Dosisintensität für Docetaxel. In der Behandlungsgruppe mit VGD konnte eine höhere Toxizität in Verbindung mit einem hohen Neutrophilenwert gebracht werden. Auch die Therapiezyklen waren in der hohen Neutrophilengruppe geringer.

In der Diplomarbeit kann man feststellen, dass anthrazyklin- und taxanhaltige Chemotherapeutika am häufigsten zum Einsatz gebracht wurden. Die unterschiedlichen Chemotherapieformen und die unterschiedlichen Zyklen könnten Einfluss auf die NLR-Bewertung gehabt haben. Die meisten Patientinnen die eine pathologisch komplette Remission erreicht haben und mit Anthrazyklinen und Taxanen behandelt worden sind, liegt auch die Auswertung der NLR wahrscheinlich mit dem im Zusammenhang.

Liu Huanran (Liu et al. 2010) berichtet in einer Studie über ein Ausmaß von 123 Studienteilnehmern. Es konnte gezeigt werden, dass die NLR mit der Tumorgroße und mit dem Parameter CA125 korreliert. Zugleich wird auch über den Zusammenhang zwischen einem hohen NLR-Wert und einer geringen Überlebenszeit berichtet. Trotzdem wird in dieser Studie die NLR als ein unabhängiger prognostischer Faktor angesehen.

Da in dieser Publikation über das Rektumkarzinom ein Zusammenhang zwischen NLR und CA125 gezeigt werden konnte, wäre es vielleicht sinnvoll ein besonderes Augenmerk auf brustkrebsbezogene Antigene zu richten und somit eine mögliche Abhängigkeit mit NLR überprüfen zu können.

In der Arbeit von Cho HanByoul (Cho et al. 2009) konnte gezeigt werden, dass präoperativ das NLR deutlich höher in der Ovarialkarzinomgruppe war als in der Gruppe mit gutartigen Tumoren. Auch hier wurde ein Zusammenhang mit erhöhten NLR-Wert und kürzeren OS und DSF beschrieben.

Eine aktuellere Studie von Thavaramara Thaovalai (Thavaramara et al. 2011) beschäftigt sich ebenfalls mit der NLR und dem Ovarialkarzinom. Hier war eine Abhängigkeit zwischen dem präoperativen, dem postoperativen NLR und dem

DFS zu sehen. Hohe NLR-Werte konnten mit einer kürzeren DFS einhergehen. Eine Beziehung zu OS wurde nicht bestätigt.

Garcea G. (Garcea et al. 2011) beschreibt in der Studie über Pankreaskarzinom eine Beziehung zwischen NLR und DFS. Die präoperative NLR war höher bei Patienten mit einem Rezidiv. Zugleich geht ein hoher NLR-Wert eindeutig mit einer kürzeren DFS einher.

Pichler M. (Pichler et al. 2013) gibt in der Studie über Nierenzellkarzinom an, dass ebenfalls eine Abhängigkeit zwischen dem hohen NLR-Wert, dem höheren Alter, dem höheren Tumorgrad und der Tumorgröße besteht. Der Metastasenbefall war in der Gruppe mit einer höheren NLR häufiger zu sehen.

Wang Shouyu (Wang et al. 2011) berichtet, dass ein hoher präoperativer NLR-Wert und der Tumortyp mit einer schlechten Prognose nach Knochenmetastasen einhergehen. Auch hier besteht eine Abhängigkeit zwischen NLR mit anderen Faktoren wie dem Tumortyp, dem Alter, dem Geschlecht und der Invasionstiefe.

In der Diplomarbeit über Brustkrebs konnten die Knochenmetastasen am häufigsten genannt werden. Der Metastasenbefall wurde erst im weiteren Verlauf der Nachsorge, weit nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie beschrieben. Eine rückwirkende Überprüfung zwischen dem vorhandenen Metastasenbefall und der NLR-Auswertung könnte möglicherweise Einfluss auf die Vorhersage über den Verlauf der Therapie und der Erkrankung haben. Dies wurde aber nicht ausgerechnet.

Die Resultate in unsere Studie zeigen, dass sich die NLR als prädiktiver Faktor des Ansprechens auf die neoadjuvante Therapie nicht eignet. Die Wertigkeit der NLR bei den Brustkrebspatientinnen soll zukünftig in weiteren Studien überprüft werden.

Literaturverzeichnis

Statistik Austria, 2012: Krebsinzidenz im Überblick in Österreichisches Krebsregister (Stand 24.09.2012):

http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/krebsinzidenz_im_ueberblick/index.html [abgerufen am 30.05.2013]

Statistik Austria, 2012: Brust (C50) - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983 in Österreichisches Krebsregister (Stand 24.09.2012):

http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/021696.html [abgerufen am 30.05.2013]

Statistik Austria, 2012: Brust (C50) - Krebsmortalität (Sterbefälle pro Jahr), Österreich ab 1983 in Österreichisches Krebsregister (Stand 24.09.2012):

http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/021697.html [abgerufen am 30.05.2013]

Azab, B./ Bhatt, V. R. et al. 2012: Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Short- and Long- Term Mortality in Breast Cancer Patients in *Annals of Surgical Oncology*, 19: 217-224

Azab, B./ Shah, N. et al. 2013: Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in breast cancer patients in *Med Oncol*, 30:432

Calhoun, Kristine E./ Giuliano, Armando E. 2007: Breast Cancer in Berek, J./ Novak, E. (Hrsg.): *Berek & Novak's Gynecology*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, S 1605 – 1627

Chevallier, B./ Roche, H. et al. 1993: Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate in *Am J Clin Oncol*, 16(3): 223-228

Cho, H./ Hur, H.W. et al. 2009: Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment in Cancer Immunol Immunoth, 58: 15-23

Chua, W./ Charles, KA. et al. 2011: Neutrophil/ lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer in British Journal of Cancer, 104: 1288-1295

Denk, Helmuth / Heitz, Phillip U. / Böcker, Werner / Moch, Holger 2008: Pathologie, 4. Auflage, München: Urban & Fischer Verlag

Dent, R./ Trudeau, M. et al. 2007: Triple- Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence in Clinical Cancer Research, 13(15): 4429-4434

Garcea, G./ Ladwa, N. et al. 2011: Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) is Associated with Reduced Disease-free Survival Following Curative Resection of Pancreatic Adenocarcinoma in World J Surg, 35: 868-872

Heidenreich, P./ Vogt, H./ Bachter, D./ Büchels, H./ Steinfeld, D./ Wawroschek, F./ Wengenmair, H./ Wagner, T. 2001: Das Konzept des Wächterlymphknotens in Deutsches Ärzteblatt, Heft 9/2001, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, S. A534 – S A540

Kiechle, Marion 2007: Gynäkologie und Geburtshilfe, 1. Auflage, München: Elsevier Verlag

Köchli, O. R./ Sevin, B. – U./ Benz, J./ Petru, E./ Haller, U. 1998: Gynäkologische Onkologie, 2. Auflage, Berlin: Springer Verlag

Lee, Y-Y./ Choi, C.H. et al. 2012: Pretreatment Neutrophil:Lymphocyte Ratio as a Prognostic Factor in Cervical Carcinoma in Anticancer Research, 32: 1555-1562

Liedtke, C./ Mazouni, C. et al. 2008: Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple- Negative Breast Cancer in Journal of Clinical Oncology, 26: 1275-1281

Lippert, Herbert 2000: Lehrbuch Anatomie, 5. Auflage, München: Fischer Verlag

Liu, H./ Liu, G. et al. 2010: The Baseline Ratio of Neutrophils to Lymphocytes is Associated with Patient Prognosis in Rectal Carcinoma in J Gastrointest Canc, 41: 116-120

Pichler, M./ Hutterer, G.C. et al. 2013: Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients in British Journal of Cancer, 108: 901-907

Sato, H./ Tsubosa, Y./ Kewano, T. 2012: Correlation Between the Pretherapeutic Neutrophil to Lymphocyte Ratio and the Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Advanced Esophageal Cancer in World Journal of Surgery, 36: 617-622

Sinn, HP./ Schmid, H. et al. 1994: Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy in Geburtshilfe Frauenheilkd, 54(10): 552-558

Stauber, Manfred / Weyerstahl, Thomas 2007: Gynäkologie und Geburtshilfe, 3. Auflage, Stuttgart: Thieme

Straver, M. E./ Rutgers, E. J. Th. et al. 2010: The Relevance of Breast Cancer Subtypes in the Outcome of Neoadjuvant Chemotherapy in Annals of Surgical Oncology, 17: 2411-2418

Teramukai, S./ Kitano, T. et al. 2009: Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: An analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03 in European Journal of Cancer, 45: 1950-1958

Thavaramara, T./ Phaloprakarn, C. et al. 2011: Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Prognostic Indicator for Epithelial Ovarian Cancer in J Med Assoc Thai, 94 (7): 871-877

Tomita, M./ Shimizu, T. et al. 2011: Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Prognostic Predictor after Curative Resection for Non-small Cell Lung Cancer in Anticancer Research, 31: 2995-2998

Veronesi, U./ Paganelli, G. et al. 2003: A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer in The New England Journal Of Medicine, 349: 546-553

Wang, D./ Wu, M. et al. 2013: Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios do not predict survival in patients with cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy in Chin Med J, 126(8): 1464-1468

Wang, S./ Zhang, Z. et al. 2011: The neutrophil/lymphocyte ratio is an independent prognostic indicator in patients with bone metastasis in Oncology Letters, 2: 735-740