

**UNTERSUCHUNG DER
NEUTROPHILEN/LYMPHOZYTEN RATIO ALS
PROGNOSTISCHER MARKER BEI
KOLONKARZINOM**

eingereicht von

Ulrich Postlmayr

Geb.Dat.: 24.07.1985

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Onkologie

Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz, Österreich

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Assoc.-Prof. Dr. med. univ. Gerger Armin

Dr. med. univ. Absenger Gudrun

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

ULRICH POSTLMAYR

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei meinen Eltern Ursula und Leopold Postlmayr bedanken, ohne deren Unterstützung ich nicht in dieser Zeit soweit gekommen wäre.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meiner Betreuerin Dr. med. univ. Gudrun Absenger für die unkomplizierte und kollegiale Zusammenarbeit und ihre Geduld. Weiters möchte ich mich bei Dr. med. univ. Melanie Weissmüller bedanken. Ein Dankeschön richtet sich auch an meinen Zweitbetreuer Priv.-Doz. Assoc.-Prof. Dr. med. univ. Armin Gerger.

Ich möchte mich auch bei allen Kollegen und Kolleginnen bedanken für die Lerngemeinschaften und die gegenseitige Unterstützung und für jeden einzelnen, der diese Zeit in Graz zu dem gemacht hat was sie war.

Vielen Dank euch allen !

Zusammenfassung

Hintergrund: Das kolorektale Karzinom liegt in Österreich auf dem zweiten Platz der krebisbedingten Todesursachen. Das Interesse an prognostischen und prädiktiven Markern, die das Überleben der Patienten verbessern ist groß. Die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) als Maßstab der Tumor fördernden bzw. Tumor hemmenden Aktivitäten des Immunsystems konnte bei verschiedenen malignen Erkrankungen bereits einen prognostischen Einfluss zeigen. In dieser Studie untersuchten wir den Einfluss der NLR auf rezidivfreie Zeit (time to recurrence, TTR) und Gesamtüberleben (overall Survival, OS) bei Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium II und III.

Patienten und Methoden: In dieser retrospektiven Studie wurden 302 Patienten mit histologisch gesichertem Kolonkarzinom im Stadium II und III untersucht. Die NLR, definiert als absolute Zahl der Neutrophilen dividiert durch die absolute Zahl der Lymphozyten, wurde bis maximal 3 Tage vor der Operation erhoben, der NLR-Cut-Off lag bei 4. Mittels Kaplan-Meier Kurve und Log-Rank Test wurde der Zusammenhang zwischen NLR und rezidivfreier Zeit (time to recurrence, TTR) bzw. dem Gesamtüberleben (overall Survival, OS) analysiert. In der multivariaten Cox-Regression-Analyse wurde das Modell um prognostische Faktoren erweitert.

Ergebnisse: 173 (57.3%) Patienten hatten eine $NLR \leq 4$, 129 (42.7%) eine $NLR > 4$. In der univariaten Analyse war die Assoziation einer $NLR > 4$ mit erniedrigter TTR (HR, 2.27; 95%CI, 1.42-3.62; $p=0.001$) signifikant. In der multivariaten Analyse unter Einbezug der prognostischen Faktoren Geschlecht, Tumorgröße, Anzahl der resezierten Lymphknoten, histologisches Grading, klinisches Stadium und adjuvante Chemotherapie blieb das Ergebnis der TTR signifikant (HR, 1.95 ; 95%CI, 1.21-3.13; $p=0.006$). In Bezug auf OS war in der univariaten Analyse eine erhöhte NLR signifikant mit einem erniedrigten OS verbunden (HR, 2.05; 95%CI, 1.06-3.95; $p=0.033$). In der multivariaten Analyse verlor das OS seine Signifikanz.

Conclusio: Diese Analyse konnte zeigen, dass die präoperative NLR möglicherweise ein unabhängiger prognostischer Marker für das TTR beim Kolonkarzinom im Stadium II und III ist. Große randomisierte prospektive Studien sind notwendig um die Ergebnisse unserer Analyse zu bestätigen.

Abstract

Background: Colorectal cancer is the second leading cause of cancer related death in Austria. There is intense interest in identification of prognostic and predictive biomarkers that will improve outcome of these patients. The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), a combined index of inflammation and immunology, has been already associated with clinical outcome in various cancer entities. In our analysis we evaluated the effect of NLR on time to recurrence (TTR) and overall survival (OS) in patients with stage II and III colon cancer.

Patients and methods: 302 patients with histological confirmed stage II and III colon cancer were included in this retrospective study. NLR was defined as the absolute count of neutrophils divided by the absolute count of lymphocytes, measured from the routinely performed blood count within 3 days before surgery. A NLR cut-off at 4 was defined. The association between NLR and time to recurrence (TTR) and overall survival (OS) was analyzed using Kaplan-Meier curve and log-rank test. In the multivariate Cox-regression analysis prognostic factors were included.

Results: 173 (57.3%) patients had a $NLR \leq 4$ and 129 (42.7%) patients a $NLR > 4$. In univariate analysis $NLR > 4$ was significantly associated with decreased TTR (HR, 2.27; 95%CI, 1.42-3.62; $p=0.001$) and remained significant in multivariate analysis including the prognostic factors sex, tumor size, histological grade, number of resected lymph nodes, clinical stage and adjuvant chemotherapy (HR, 1.95 ; 95%CI, 1.21-3.13; $p=0.006$). In OS analysis a $NLR > 4$ was significant associated with decreased OS (HR, 2.05; 95%CI, 1.06-3.95; $p=0.033$) but lost significance in multivariate analysis.

Conclusion: In our study we found that the NLR may be an independent prognostic marker for TTR in patients with stage II and III colon cancer. Further large randomized prospective trials are warranted to validate our findings.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT	IV
INHALTSVERZEICHNIS	V
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	VII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	X
TABELLENVERZEICHNIS	XI
1 EINLEITUNG	1
1.1 EPIDEMIOLOGIE	1
1.2 ÄTIOLOGIE	3
1.2.1 KOLOREKTALE POLYPEN	3
1.2.2 GENETISCHE PRÄDISPOSITION	4
1.2.3 ERNÄHRUNG UND LEBENSGEWOHNHEITEN	7
1.2.4 CHRONISCH ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNGEN	10
1.3 PATHOGENESE	11
1.4 EINTEILUNG UND KLASSIFIKATION	11
1.5 LOKALISATION UND HISTOLOGISCHE VERTEILUNG	15
1.5.1 LOKALISATION	15
1.5.2 HISTOLOGISCHE VERTEILUNG	16
1.6 METASTASIERUNG	16
1.7 VORSORGEUNTERSUCHUNGEN	18
1.7.1 ADENOMRESEKTION	20
1.8 PROGNOSE	20
1.9 THERAPIE	22
1.9.1 CHIRURGISCHE THERAPIE	22
1.9.2 RADIO-UND CHEMOTHERAPIE	25
1.9.3 PALLIATIVE THERAPIE	27
1.10 NEUTROPHILEN/LYMPHOZYTEN-RATIO	30
1.10.1 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ENTZÜNDUNG UND TUMORENTSTEHUNG	30

1.10.2	DIE WIRKUNG DER ENTZÜNDUNG AUF DAS ENDOTHEL UND REKRUTIERUNG DER ABWEHRZELLEN	37
1.10.3	EINFLUSS DES IMMUNRESPONSES AUF DAS TUMORWACHSTUM UND DIE PROGNOSE	38
1.10.4	SYSTEMISCHE ANTWORT DES IMMUNSYSTEMS	40
1.10.5	DIE NEUTROPHILEN/LYMPHOZYTEN RATIO (NLR)	43
2	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	48
3	<u>ERGEBNISSE</u>	49
4	<u>DISKUSSION</u>	53
5	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	58

Glossar und Abkürzungen

5FU	5-Fluoruracil
ALC	Absolute Lymphozytenzahl
BCL	B-Zell Lymphom
Bev.	Bevacizumab
BMI	Body-Mass-Index
Cap.	Capecitabine
CCL	CC-Chemokinligand
CD	Cluster of differentiation
CEA	Karzinoembryonales Antigen
CI	Konfidenzintervall
CLM	Kolorektale Lebermetastasen
COX	Cyclooxygenase
crm	Resektionsrand
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Kolonie stimulierender Faktor
CSS	Cancer sepecific survival
CT	Computertomographie
CTX	Chemotherapie
CU	Colitis ulcerosa
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ELAM	Endothel Leucocyte Adhesion Molecule
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
FAP	Familiäre adenomatöse Polypose
Gy	Gray
HIF	Hypoxia-inducible factor
HNPCC	Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom
HPV	Human Papilloma Virus
HR	Hazard Ratio
ICAM	Intracellular Adhesion Molecule
IKK	IkB- Kinase Komplex
KK	Kolonkarzinom
KRAS	K-Rat sarcoma

KRK	Kolorektales Karzinom
LDH	Lactatdehydrogenase
Lj.	Lebensjahr
LPS	Lipopolysaccharid
LT	Lebertransplantation
LV	Leucovorin
MC	Morbus Crohn
MFS	Metastase free survival
MM	Multiples Myelom
MRT	Magnetresonanztomographie
NF	Nekrosefaktor
NLR	Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio
NLSF	Neutrophilen-Lymphozyten-Stressfaktor
NO	Nitrooxid
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OS	Overall survival
PCT	Procalcitonin
PGI	Prostaglandin syn. für Prostacyclin
RET	Rezeptor-Tyrosinkinase
RFS	Recurrence-free survival
ROC	Receiver Operating Characteristics
sm	submukosal
STAT	Signal transducer and activator of transcription
TMA	Tissue Microarray
TME	Totale mesorektale Exzision
TNF	Tumornekrosefaktor
TTR	Time to recurrence
UICC	Union internationale contre le cancer
USA	United States of America
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGF	Vascula Endothial Growth Factor

WHO	World Health Organisation
WT	Wildtyp

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 Mortalität des Kolorektalen Karzinoms in Österreich (1)</i>	2
<i>Abbildung 2 Verteilung des Kolorektalen Karzinoms nach Onkodin (27)</i>	15
<i>Abbildung 3 Algorithmus für die K-RAS Bestimmung und Therapieoptionen bei metastasiertem KKK.</i>	
<i>Eigene Darstellung in Anlehnung an ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment (42)</i>	29
<i>Abbildung 4 Zwei Wege der Entzündungsentwicklung in der Tumorgenese aus Mantovani (47)</i>	32
<i>Abbildung 5 Univariate Analyse des DFS</i>	52
<i>Abbildung 6 Univariate Analyse des Overall Survival</i>	53

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 WHO-Klassifikation kolorektaler Polypen nach Pschyrembel (6)</i>	3
<i>Tabelle 2 zeigt das Verteilungsmuster kolorektaler Polypen in eigener Darstellung nach Pschyrembel (6)</i>	4
<i>Tabelle 3 Amsterdam- und Bethesda-Kriterien nach Böcker, Heitz (9)</i>	6
<i>Tabelle 4 Stadien-Einteilung/Prognostische Einteilung nach American Joint Comitee on Cancer (26)</i>	14
<i>Tabelle 5 Tumor-Grading nach Pschyrembel (6)</i>	15
<i>Tabelle 6 Histologische Verteilung der Karzinome in eigener Darstellung nach Schmoll, Höffken (5)</i>	16
<i>Tabelle 7 Metastasenlokalisierung des Rektumkarzinoms. Eigene Darstellung in Anlehnung an Herold(2)</i>	17
<i>Tabelle 8 Kontrollendoskopie nach Adenomresektion nach Herold (31)</i>	20
<i>Tabelle 9 Stadienabhängige Prognose des kolorektalen Karzinoms (5-Jahres-Überlebensrate) nach Hiddemann (15)</i>	21
<i>Tabelle 10 Primärtumorabhängige Operation des Kolonkarzinoms. Eigene Darstellung in Anlehnung an Possinger (28)</i>	23
<i>Tabelle 11 Standards der neoadjuvanten Therapie. Eigene Darstellung in Anlehnung an Glimelius und Hermanek (36,37)</i>	26
<i>Tabelle 12 Referenzwerte des Differentialblutbild. Eigene Darstellung in Anlehnung an Herold (31)</i>	41
<i>Tabelle 13 Basischarakteristika</i>	50
<i>Tabelle 14 Zusammenhang zwischen Basischarakteristika und TTR und OS</i>	51

1 Einleitung

Die weibliche Form ist der männlichen in dieser Diplomarbeit gleichgestellt. Um das Lesen zu erleichtern, wird im Text nur die männliche Form verwendet.

1.1 Epidemiologie

Inzidenz

Weltweit ist das kolorektale Karzinom der dritthäufigste Tumor sowohl bei Frauen (nach dem Mammakarzinom und dem Uteruskarzinom) als auch bei Männern (nach Prostata- und Lungenkarzinom). 2008 erkrankten insgesamt 1.235.108 Personen an einem KRK, wovon 663.904 Männer und 571.204 Frauen waren (1). In den Industriestaaten erkranken jährlich 20 (Griechenland) bis 40 (Deutschland) pro 100.000 Einwohnern am KRK (2). Somit ist dies eine der häufigsten malignen Erkrankungen in Mitteleuropa.

In Österreich gehen seit 2005 die Neuerkrankungen zurück. 2005 erkrankten 2.771 Männer und 2.341 Frauen an einem KRK, während es 2010 2.481 Männer und 2.015 Frauen waren.

Somit erkrankten 2010 in Österreich insgesamt 4.496 Personen an einem KRK, was einer Anzahl von 28 pro 100.000 Einwohnern entspricht (3).

Mortalität

Weltweit sterben jährlich ca. 608.000 Personen an einem KRK, davon ca.148.000 Personen in der europäischen Union (4). In Österreich sterben durchschnittlich 2259 Personen an den Folgen des KRK. Somit liegt es mit 11,4% nach Lungenkrebs (18,3%) auf dem zweiten Platz der krebsbedingten Todesursachen (1).

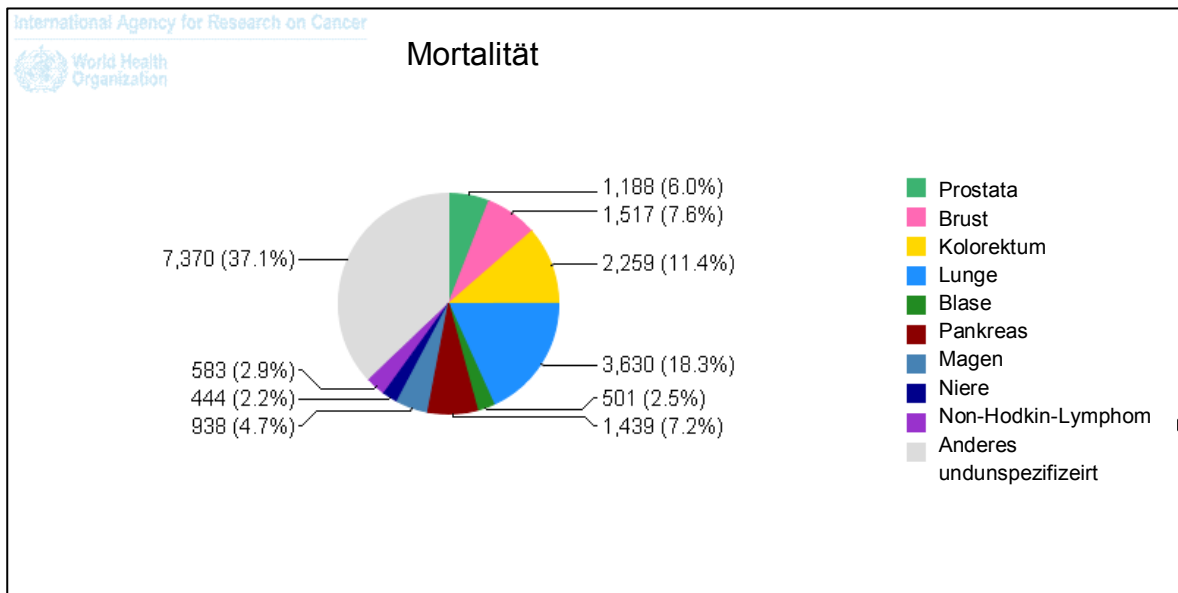


Abbildung 1 Mortalität des Kolorektalen Karzinoms in Österreich (1)

Altersverteilung

Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Patienten mit KRK beträgt 65 Jahre, wobei die Prävalenz ab 45 stark zunimmt. Zwischen dem 50. und 80. Lj. werden fast 3/4 aller Diagnosen gestellt (5).

Geschlechtsverteilung

Männer erkranken häufiger an einem KRK als Frauen. Speziell beim Rektumkarzinom sind mehr Männer betroffen (Verhältnis 60:40) (5).

Krebsrisiko

Wird in diesem Abschnitt von Risiko gesprochen, ist immer das Lebenszeitrisiko gemeint. Dieses steht für die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person zeit ihres Lebens an einem KRK erkrankt. Personen ab dem 40. Lj. haben ein Risiko von 6% an einem KRK zu erkranken.

Neben der erhöhten Inzidenz im Alter an einem KRK zu erkranken, gehören 25% der Gesamtbevölkerung einer Risikogruppe an:

Personen mit FAP (Familiäre adenomatöse Polyposis) und hereditären Polyposis-Syndromen als Risikofaktor entsprechen 1% der KRK-Patienten und haben ein 100 prozentiges Risiko an einem KRK zu erkranken.

Patienten mit HNPCC (Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom) entsprechen 5% der KRK-Patienten und haben ein Risiko von 80% zu erkranken. Verwandte ersten Grades von Patienten, die vor ihrem 60.Lj. an einem KRK erkrankt sind, haben ein 30 prozentiges Risiko selbst zu erkranken. Verwandte ersten Grades von KRK-Patienten, die nach dem 60. Lj. erkrankt sind, leben mit einem Risiko von 10% selbst zu erkranken.

Colitis Ulcerosa ist ein weiterer Risikofaktor. Eine Erkrankungsdauer von mehr als 15 Jahren führt in 15% der Fälle zu einem KRK.

Auf die Adenome als wichtigster Risikofaktor für KRK wird im Teil Adenom-Karzinom-Sequenz noch genauer eingegangen (2).

1.2 Ätiologie

1.2.1 Kolorektale Polypen

Als Polyp wird eine in das Lumen hervorragende Schleimhautvorwölbung bezeichnet, ohne eine Aussage über Dignität oder histologischen Aufbau zu machen (6). Es handelt sich um eine rein deskriptive Beurteilung.

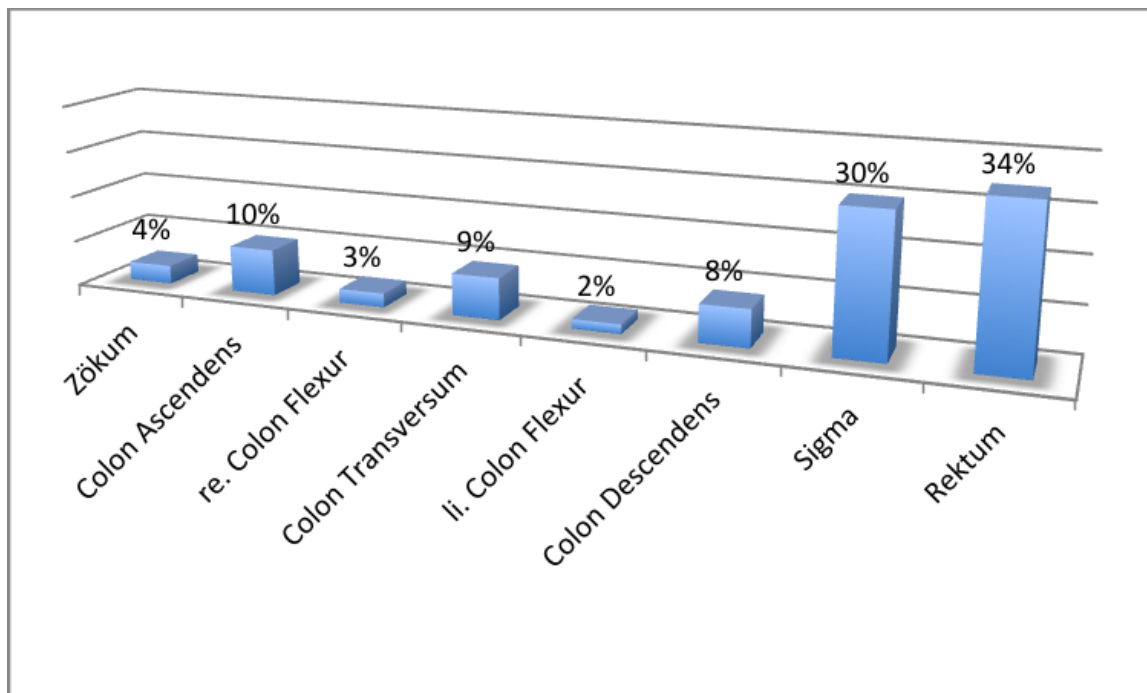
Die WHO teilt die kolorektalen Polypen in neoplastische und nicht neoplastische Polypen ein. Neoplastische Polypen können entarten.

Tabelle 1 WHO-Klassifikation kolorektaler Polypen nach Pschyrembel (6)

WHO-Klassifikation kolorektaler Polypen	
Neoplastische Polypen (70%)	Nicht neoplastische Polypen (30%)
Adenom	Peutz-Jeghers-Polyp
Polypöses Karzinom	Juveniler Polyp
Karzinoidtumor	Hyperplastischer Polyp
Nichtepitheliale Tumoren (Lipom, Leiomyom, Hämangiom, Lymphangiom u. a.)	Benigner lymphoider Polyp
	Entzündlicher Polyp

Nahezu alle (>99%) neoplastischen Polypen entwickeln sich aus dem Epithel (Adenome). Diese entarten unterschiedlich, je nach histologischen Eigenschaften und Größe, woraus sich eine Malignitätsrate von 0 bis zu 70% ergibt (6).

Tabelle 2 zeigt das Verteilungsmuster kolorektaler Polypen in eigener Darstellung nach Pschyrembel (6)



1.2.2 Genetische Prädisposition

10% aller KRK entstehen aufgrund genetischer Prädisposition (2). Zu diesen zählt das HNPCC mit 5% und die FAP mit 1%, die restlichen 4% teilen sich hamartöse Polyposis-Syndrome wie Peutz-Jeghers-S., Cowden-Syndrom und die juvenile Polyposis.

Hereditäres nicht polypöses Kolonkarzinom (HNPCC)

Das HNPCC nimmt mit 5% die Hälfte der genetisch bedingten Kolonkarzinome ein und wird autosomal-dominant vererbt (2).

Als Ursache für die Krebsentstehung des HNPCC („hereditary non polyposis colon cancer“), das auch Lynch-Syndrom genannt wird, wurden bis 2006 sechs Keimbahnmutationen in DNA-Mismatch-Repair-Genen (hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMSH6, hMLH3) identifiziert (7). Mutiert zusätzlich zu der in allen Körperzellen vorliegenden Keimbahnmutation auch das gesunde Allel durch ein zufälliges Ereignis, kommt es zu einem Ausfall des DNA-Reparatursystems in dieser Zelle. Dies führt zu einer Anhäufung von genetischen Veränderungen und zur malignen Entartung der Zelle. Der Fehler im DNA-Reparatursystem zeigt sich

durch eine Verlängerung von repetitiven DNA-Sequenzen, den so genannten Mikrosatelliten. Dieser Unterschied zwischen den Mikrosatellitenmarker der Tumor-DNA und der DNA aus gesundem Gewebe (Mikrosatelliteninstabilität) kann bei HNPCC-Patienten nachgewiesen werden (8). Makroskopisch lassen sich HNPCC-Tumoren von sporadischen Kolorektalen Karzinomen nicht unterscheiden.

Personen mit HNPCC-Syndrom haben ein 80 prozentiges Risiko an einem KRK zu erkranken. Das mediane Alter beträgt 45 Jahre, in selteneren Fällen kommt es auch zu Tumoren vor dem 25. Lebensjahr.

Lokalisiert sind die Tumore vorwiegend im rechten Kolonabschnitt. Da die Mutation in allen Körperzellen vorliegt, besteht auch außerhalb des Dickdarms ein erhöhtes Risiko an Karzinomen zu erkranken. Dabei liegt das Endometriumkarzinom mit einem Risiko von 60% an zweiter Stelle, gefolgt von Ovarial- und Magenkarzinomen mit jeweils 10%. Urothelkarzinome haben ein 2 prozentiges Risiko, noch seltener kommen Karzinome des Dünndarms und der Gallengänge vor. Tritt HNPCC gemeinsam mit Talgdrüsentumoren auf, so spricht man vom Muir-Torre-Syndrom. Gemeinsam mit Hirntumoren und kolorektalen Adenomen (9) handelt es sich um das Turcot-Syndrom (2). Beide Formen sind allelische Varianten des HNPCC (9).

Pathologisch lässt sich das HNPCC nicht zuverlässig von den sporadischen KRK unterscheiden, weshalb Kriterien zur Diagnostik herangezogen werden. Die überarbeiteten Amsterdam-I-Kriterien und die Bethesda-Kriterien sind Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Amsterdam- und Bethesda-Kriterien nach Böcker, Heitz (9)

Amsterdam- und Bethesda-Kriterien. Sie definieren den Personenkreis, bei dem ein HNPCC vorliegen könnte.
<p>Überarbeitete Amsterdam-Kriterien (1998)¹</p> <p>Auf das Vorliegen eines HNPCC in einer Familie deuten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens drei Verwandte mit einem histologisch gesicherten HNPCC-assoziierten Tumor: kolorektales Karzinom oder ein Karzinom des Endometriums, des Dünndarms, des Nierenbeckens oder des Ureters • erstgradige Verwandtschaft zwischen wenigstens zwei der Betroffenen • wenigstens zwei aufeinander folgende Generationen sind betroffen • bei mindestens einem Patienten Diagnosestellung vor dem 50. Lebensjahr Ausschluss einer familiären adenomatösen Polypose
<ul style="list-style-type: none"> • Erfüllt ein Patient diese klinische Kriterien für eine HNPCC, so ist eine molekulargenetische Testung nicht erforderlich. Jedoch spielt der Test bei den Angehörigen des Patienten ,als die prädiktive Diagnostik ein Rolle.
<p>Überarbeitete Bethesda-Kriterien (2003)²</p> <p>Screening auf Mikrosatelliten-Instabilität und Expressionsverlust der DNA-Mismatch-Repair-Proteine sollte durchgeführt werden, wenn mindestens ein Kriterium erfüllt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kolorektalem Karzinom vor dem 50. Lebensjahr • syn- oder metachronem kolorektalem Karzinom oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren (ohne Altersbegrenzung) • kolorektalem Karzinom mit einer Mikrosatelliteninstabilität-typischen Morphologie vor dem 60. Lebensjahr • kolorektalem Karzinom und einem oder mehreren erstgradig Verwandten mit kolorektalem Karzinom oder HNPCC-assoziierten Tumoren, wobei ein Karzinom vor dem 50. oder ein Adenom vom dem 40. Lebensjahr aufgetreten ist • kolorektalem Karzinom und zwei oder mehreren Verwandten mit kolorektalem Karzinom oder HNPCC-assoziierten Tumoren (ohne Altersbegrenzung)
<p>¹ Alle Kriterien müssen erfüllt sein.</p> <p>² Mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein.</p>

Familiäre adenomatöse Polypose (FAP)

Bei der FAP kommen Polypen im gesamten Verdauungstrakt vor, jedoch ist vorwiegend das Kolon betroffen (6). Gleich wie die HNPCC wird die FAP autosomal-dominant vererbt. Ihr Anteil an allen KRK-Patienten beträgt 1%. Ursache für die multiplen Polypen, ist die Inaktivierung eines Tumorsuppressorgens am Chromosom 5 5q21-q22. Diese Keimbahnmutation des APC-Gens (Adenomatous Polyposis of the Colon) führt dazu, dass Beta-Catenin nicht in den Proteasomen abgebaut wird und sich in den Zellen ansammelt. Beta-Catenin wandert in den Zellkern und wirkt mit anderen Faktoren als Transkriptionsfaktor, wodurch Telomerase gebildet wird. Diese verhindert den Zelltod, was zu einem beschleunigten Ablauf der Adenom-Karzinom-Sequenz führt. 90% aller KRK entstehen auf dem Boden selbiger. Daraus ergibt sich ein nahezu 100 prozentiges Risiko mit einer FAP auch an einem KRK zu erkranken. Ab 100 Polypen vor dem 20. Lj. spricht man definitionsgemäß von einer FAP. Zwischen dem 35. und 40. Lebensjahr werden die ersten KRK diagnostiziert (5).

Hamartöse Polyposis-Syndrom

Peutz-Jeghers-Syndrom, juvenile Polypose und das Cowden-Syndrom zählen zu den Hamartösen Polyposis-Syndromen. Alle drei werden autosomal-dominant vererbt.

Beim Peutz-Jeghers-Syndrom führt bei 50-70% der Patienten eine Keimbahnmutation im LKB1/STK11-Gen auf Chromosom 19q13, das für die Serin-Threonin-Kinase kodiert, zu einer Veränderung in der Signaltransduktion. 25% der Mutationen treten sporadisch infolge von Neumutationen auf.

Bei der juvenilen Polypose haben 35 bis 60% der Patienten eine Keimbahnmutation im SMAD4/DPC4-Tumorsuppressorgen (befindet sich auf Chromosom 18q21 und kodiert für einen Transkriptionsfaktor). Bei anderen Patienten mit juveniler Polypose wurden Mutationen im BMPR1A-Gen auf Chromosom 10q22.3 gefunden.

Bei dem Cowden-Syndrom besteht in 80% der Fälle eine Keimbahnmutation im PTEN-Gen, welches für eine regulatorische Phosphatase kodiert. Meist handelt es sich dabei um eine Neumutation (9).

1.2.3 Ernährung und Lebensgewohnheiten

Bei den exogenen Faktoren spielt die Ernährung eine wichtige Rolle.

1.2.3.1 Risikofaktoren

Rotes Fleisch

Speziell der Verzehr von rotem Fleisch erhöht das Risiko an einem KRK zu erkranken. Der Grund dafür liegt im verhältnismäßig höheren Fettgehalt verglichen mit Hühnerfleisch und Fisch und in der Art der Zubereitung.

Das Fett führt zu einer höheren Produktion von Gallensäure und Cholesterin und fördert das Wachstum von Darmbakterien wobei Kanzerogene wie synthetisierte Triglyzeride und fäkale Pentane entstehen. Bei der Zubereitung von rotem Fleisch spielen polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, heterozyklische Amine und Nitrosamine eine Rolle, die bei hohen Kochtemperaturen, wie zum Beispiel beim Braten und Grillen entstehen (5).

Bidoli E. und Kollegen zeigten in einer Studie, dass in Nordostitalien 17% der KRK-Fälle direkt auf den Konsum von rotem Fleisch zurückgeführt werden können (10).

Probst-Hensch NM et al. fanden heraus, dass Personen die mehr als einmal in der Woche dunkles gebratenes Fleisch zu sich nahmen, doppelt so häufig an distalen Adenomen litten, wie Personen die weniger als einmal in der Woche rotes Fleisch aßen, das nur leicht braun gebraten war (11).

In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass der Verzehr von rotem Fleisch und der Verzehr von verarbeitetem Fleisch das Risiko für KRK um 33% erhöht (12).

Tabakkonsum

Die Cancer Prevention Study 2 (CPS-II) schätzte 1997, dass 12% der KRK-Mortalität auf Tabakkonsum zurückzuführen ist (13).

Eine schwedische Kohortenstudie an Zwillingen lieferte die Erkenntnis, dass starkes Rauchen über mehr als 35 Jahre zu einer dreifachen Erhöhung des Risikos für KRK führe. Ein statistisch signifikanter Effekt konnte jedoch nur für das Rektumkarzinom festgestellt werden (14).

Alkohol

Gemeinsam mit einer genetischen Disposition z.B.: genetischen Polymorphismen der metabolischen Enzyme, im Speziellen der Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase, kann der Konsum von Ethanol zu einer Risikoerhöhung führen. Eine tägliche Aufnahme von 25, 50 und 100g Alkohol pro Tag führt zu einer Risikosteigerung von 1,14 bis 1,32 im Vergleich zu Patienten, die keinen Alkohol trinken (14-18).

1.2.3.2 Protektive Faktoren

Ballaststoffe

Eine EPIC-Studie zeigte, dass in Populationen mit niedriger Ballaststoffzufuhr, die Verdoppelung der täglichen Aufnahme von Ballaststoffen zu einer Senkung des KRK Risikos um 40% führt (17). Weiters konnte jedoch festgestellt werden, dass die Entstehung eines weiteren Adenoms nach Entfernung eines ersten, durch die Umstellung der Ernährung nicht beeinflusst wird (15).

Vitamine, essentielle Aminosäuren und Spurenelemente

Hierzu liegen keine einheitlichen Studienergebnisse und derzeit keine Empfehlungen vor. Mögliche positive Effekte gibt es für Calcium, Selen, Folsäure und Methionin (15).

Nichtsteroidale Antiphlogistika

Die Hemmung der Cyclooxygenase-2 bei langjähriger Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika ist als chemopräventive Maßnahme gegen Adenome und KRK nachgewiesen (19).

Die S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ empfiehlt jedoch keine Primärprohylaxe mit NSAR, ASS oder Statinen aufgrund der fehlenden Nutzen-/Risikorelation.

Body-Mass-Index/Körperliche Bewegung

Auch die Reduktion des Körpergewichts bei einem BMI über 25kg/m^2 wirkt sich positiv auf das KRK-Risiko aus (20). Personen die sich ihr Leben lang regelmäßig bewegen, zeigen das geringste Risiko an einem KRK zu erkranken (5).

Hormonsubstitution

Die S3-Leitlinien empfehlen keine Hormonersatztherapie zur Risikoreduktion des KRK (19).

1.2.4 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Ein weiterer Ursache für KRK sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen (21).

Colitis ulcerosa (CU)

Die Colitis ulcerosa ist eine chronisch progressive rezidivierende Entzündung des Kolons unbekannter Ätiologie. Als Ursachen werden genetische Faktoren, mikrobiologische Veränderungen der Darmflora und Umweltfaktoren diskutiert (21). Morphologisch präsentiert sich die CU primär mit kontinuierlich vom Rektum ausgehenden Entzündungen der Dickdarmschleimhaut, die sich nach oral ausbreiten. Bei 40 bis 50% der Patienten beschränkt sich die Entzündung auf das Rektum u. Sigmoid, bei 30-40% verläuft sie linkseitig und in 20% der Fälle ist der ganze Darm betroffen (6).

Je nach Erkrankungsdauer und Ausmaß der betroffenen Darmabschnitte steigt das relative Risiko für ein KRK. Bei seit 10 Jahren bestehender Pankolitis oder 15 Jahren bestehender links-seitiger Kolitis, steigt das Risiko jährlich um 0,5 bis 1%. Das kumulative Karzinomrisiko beträgt nach 20 Jahren 8% und nach 30 Jahren 18% (2).

Morbus Crohn (MC)

Bei MC handelt es sich um eine chronisch-rezidivierende, diskontinuierliche segmentale (Skip-Läsionen), transmurale Entzündung des Gastrointestinaltraktes die vorwiegend im Kolon und Ileum auftritt. Selten befallen sind die Mundhöhle, der Ösophagus, der Magen und das Duodenum.

Das Karzinomrisiko ist im Vergleich zur Normalbevölkerung um das 5- bis 6-fache erhöht (22).

1.3 Pathogenese

Bei der Pathogenese des KRK konnten bis jetzt mehrere Wege identifiziert werden, die zu einem KRK führen (23):

- Chromosomale Instabilität (Adenom-Karzinom-Sequenz). Dieser Weg spielt die größte Rolle in der KRK-Entstehung.
- Mikrosatelliteninstabilität
- CpG-Insel-Methylierungs-Phänotyp (Epigenetische Instabilität)

Die Entwicklung eines Karzinoms aus einem Adenom dauert bis zu zehn Jahre. Bei der chromosomalen Instabilität (in 80 bis 85% der KRK), die auch als Adenom-Karzinom-Sequenz bekannt ist, kommt es zur Aktivierung der Proto-Onkogens K-Ras und /oder zur Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen. Häufig betroffen sind APC (Chromosom Region 5q21), p53 (Chromosom Region 17p13) und Verlust der Heterozygotität am langen Arm des Chromosom 18 (18q LOH = loss of heterocytosity). APC ist bei hereditärem und sporadischem KRK am häufigsten mutiert (24). Wenn die Anzahl der Veränderungen eine kritische Grenze überschreitet, kann es zu Entartung des Gewebes und damit zum malignen Wachstum kommen (maligne Transformation).

Die Mikrosatelliteninstabilität kommt in 10 bis 15% der KRK vor und ist ein Defekt in der DNA-Mismatch-Reparatur. Bei sporadischen KRK kommt es oft zu Schäden des MLH1-Mismatch-Reparatur-Proteins. Bei der HNPCC sind andere DNA-Mismatch-Gene betroffen (s.o.).

1.4 Einteilung und Klassifikation

TNM

Die TNM-Klassifikation ist eines der bekanntesten und am meisten verwendeten Staging-Systeme. Es wurde von der American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) entwickelt und wird von diesen auch aktualisiert (25).

Primärtumor (T)

T beschreibt die Ausbreitung des Tumors, macht jedoch keine Aussage über dessen Größe.

- TX** Der Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0** Kein Hinweis auf einen Primärtumor
- Tis** Carcinoma in situ: intraepithelial oder Invasion der Lamina propria¹
- T1** Invasion des Tumors in die Submucosa
- T2** Tumor reicht bis in die Muscularis propria
- T3** Tumor reicht durch die Muscularis propria bis in perikolorektales Gewebe
- T4a** Tumor reicht bis an das viszerale Blatt des Peritoneums
- T4b** Tumor infiltriert andere Organe oder Strukturen oder ist mit diesen verwachsen

¹ Als Tis werden Tumorzellen bezeichnet, die die Basalmembran nicht überschreiten (intraepithelial) oder bis in die Lamina propria der Mukosa (intramucosal) reichen, ohne Überschreitung der Muscularis mucosa in die Submucosa.

Regionale Lymphknoten (N)

N beschreibt die Ausbreitung und Verteilung der von Krebs befallenen Lymphknoten.

NX Die regionalen Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 Keine regionalen Lymphknotenmetastasen

N1 Metastasen in 1-3 regionalen Lymphknoten

N1a Metastasen in einem regionalen Lymphknoten

N1b Metastasen in 2-3 regionalen Lymphknoten

N1c Tumorablagerungen in der Subserosa, den Mesenterien und nicht im Peritoneum, dem perikolischen oder perirektalen Gewebe ohne regionale Lymphknotenmetastasen

N2 Metastasen in 4 oder mehr regionalen Lymphknoten

N2a Metastasen in 4-6 regionalen Lymphknoten

N2b Metastasen in 7 oder mehr regionalen Lymphknoten

Metastasen in anderen Organen (M)

M beschreibt das Vorhandensein von Metastasen in anderen Organen.

M0 keine Metastasen

M1 Metastasen in anderen Organen

M1a Metastasen beschränkt auf eine Seite oder ein Organ (bspw. Leber, Lunge, Ovar, nicht regionale Lymphknoten)

M1b Metastasen in mehr als einem Organ oder einer Seite oder im Peritoneum

Dukes

Eine weitere, jedoch etwas veraltete Einteilungsform, ist die nach Cuthbert E. Dukes. Maßgeblich sind die Infiltrationstiefe in die Darmwand und die regional lymphogene Metastasierung. Sie wird jedoch kaum noch verwendet (6).

Aus der TNM-Klassifikation hat die UICC eine Stadieneinteilung vorgenommen, die prognostisch von Bedeutung ist und Einfluss auf die Therapie hat.

Tabelle 4 Stadien-Einteilung/Prognostische Einteilung nach American Joint Comitee on Cancer (26)

Stadien-Einteilung/ Prognostische Einteilung					
UICC-Stadien	T	N	M	Dukes*	MAC*
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Alle T	Alle N	M1a	-	-
IVB	Alle T	Alle N	M1b	-	-

NOTIZ: cTNM ist die klinische (clinical) Klassifikation, pTNM ist die pathologische. Steht zusätzlich ein y davor, handelt es sich um vortherapierte Karzinome (z.B.: ypTNM). Den Präfix r (recurrence) bezeichnet Rezidivkarzinome.
 * Dukes B besteht aus besseren (T3M0N0) und schlechteren (T4N0M0) prognostischen Gruppen, genau wie Dukes C (jedes TN1M0 und jedes TN2M0). MAC ist die modified Astler-Coller Klassifikation.

Grading

Beim Grading wird der Tumor, je nach histologischem Differenzierungsgrad, einer Gruppe zugeteilt. Je höher der Tumor differenziert ist, das heißt je ähnlicher er dem normalen Kolongewebe ist, desto besser die Prognose. Je weniger differenziert der Tumor ist, desto höher ist der Malignitätsgrad (6).

Tabelle 5 Tumor-Grading nach Pschyrembel (6)

GX	Differenzierungsgrad kann nicht festgestellt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	undifferenziert

High-grade- (-high risk-)Karzinome zeigen frühe lymphogene Metastasierung (2).

1.5 Lokalisation und histologische Verteilung

1.5.1 Lokalisation

Mehr als 60 % der KRK sind im linken Kolon lokalisiert, wovon das Rektum mit 29% am häufigsten betroffen ist. An zweiter Stelle folgt das Sigma mit 18%. 13% der KRK finden sich im Zökum, siehe Abbildung 2.

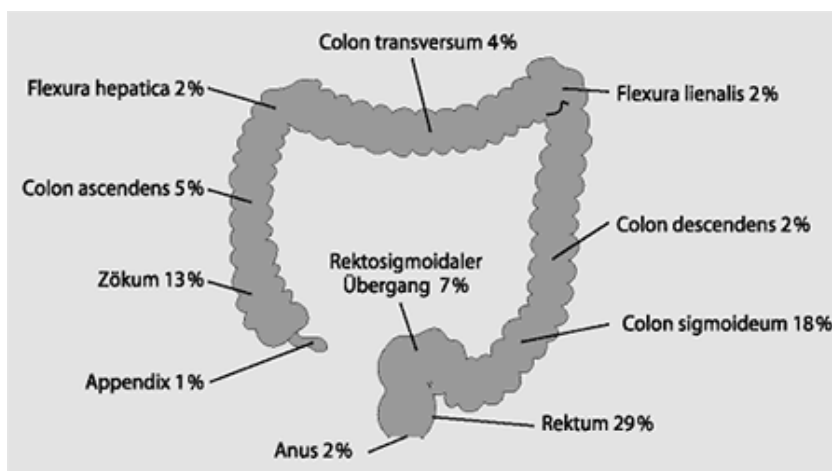


Abbildung 2 Verteilung des Kolorektalen Karzinoms nach Onkodin (27)

1.5.2 Histologische Verteilung

85 bis 90% der KRK sind Adenokarzinome (meist G2 s.o.). 5 bis 10% sind muzinöse Adenokarzinome, bei denen der Schleim zwischen den Zellen liegt und 1% sind Siegelringkarzinom, in denen sich intrazellulär Schleim ansammelt. Es gibt auch noch einige sehr seltene andere Karzinome siehe Tabelle 6 (5).

Tabelle 6 Histologische Verteilung der Karzinome in eigener Darstellung nach Schmoll, Höffken (5)

Adenokarzinom	85-90%
Muzinöses Adenokarzinom	5-10%
Siegelringkarzinom	1%
Undifferenziertes Karzinom	<1%
Plattenepithelkarzinom	<0,5%
Adenosquamöses Karzinom	<0,5%
Kleinzelliges Karzinom	<0,5%

1.6 Metastasierung

Das KRK kann auf drei Wegen metastasieren, die im folgendem Abschnitt erläutert werden.

Lymphogen

Am häufigsten metastasiert das KRK lymphogen in die perikolischen und perirektalen Lymphknoten (9). Bei Rektumkarzinomen ist die Tumorlokalisierung (gemessen von der Anokutanlinie) entscheidend, da je nach Höhe des Karzinoms bis zu 3 Lymphstraßen als Metastasierungswege in Frage kommen. Die Tabelle 7 zeigt die Entfernung von der Anokutanlinie bis zum Tumor in Beziehung zu den betroffenen Lymphbahnen.

Tabelle 7 Metastasenlokalisierung des Rektumkarzinoms. Eigene Darstellung in Anlehnung an Herold(2)

Abstand Anokutanlinie/Tumor	Metastasenlokalisierung
<ul style="list-style-type: none"> • Oberes Rektumdrittel (12- 16 cm) 	<ul style="list-style-type: none"> • Paraaortale Lymphknoten
<ul style="list-style-type: none"> • Mittleres Rektumdrittel (6,0- < 12 cm) 	<ul style="list-style-type: none"> • Paraaortale Lymphknoten • Beckenwand
<ul style="list-style-type: none"> • Unteres Rektumdrittel (< 6 cm) 	<ul style="list-style-type: none"> • Paraaortale Lymphknoten • Beckenwand • inguinale Lymphknoten

Je tiefer das Rektumkarzinom sitzt, desto **ungünstiger** ist die Prognose (2).

Hämatogen

Der hämatogene Metastasierungsweg betrifft mit 75-80% am häufigsten die Leber bedingt durch die Verbreitung der Tumorzellen über die V. portae. Weiters können sich in 20 bis 30% Lungenmetastasen bilden (5).

Bei über 50% der Patienten entwickeln sich Lebermetastasen, wobei 25% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Lebermetastasen haben (2). Beim Rektumkarzinom, dessen venöser Abfluss vorwiegend über die Vena cava inferior erfolgt (9), erreichen die Tumorzellen in 45 bis 50 % die Lunge und in 50 bis 60 % der Fälle die Leber (5).

Per continuitatem

Hierbei handelt es sich um eine lokale Ausbreitung mit Einwachsen des Tumors in benachbarte Organe. Betroffen könne Organe, wie Magen, Uterus, Pankreas und Harnblase sein (9).

1.7 Vorsorgeuntersuchungen

Eine Screening-Koloskopie ab dem 50 Lj. hilft bei der Früherkennung und verringert die Mortalität des KRK. Die Koloskopie wird im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen einmal innerhalb von 10 Jahren von der Krankenkassa übernommen. Für Patienten die eine Koloskopie ablehnen, gibt es die Möglichkeit einer Sigmoidoskopie alle 5 Jahre sowie jährlich ein Test auf okkultes Blut im Stuhl. Dies hat jedoch nicht die gleiche Qualität der Vorsorge wie eine Koloskopie (28).

Koloskopie

Eine Koloskopie kann die Inzidenz des KRKs um bis zu 90% senken (15), da sich die meisten Karzinome aus einem Adenom entwickeln (Adenom-Karzinom-Sequenz s.o.). Mit Hilfe des Koloskops können Adenome frühzeitig erkannt und entfernt und somit kann in bis zu 90% der Fälle die Entstehung eines Karzinoms verhindert werden (29).

Flexible Sigmoidoskopie

Die flexible Sigmoidoskopie gemeinsam mit FOBT gilt als Alternative zu Koloskopie. (s.o. Vorsorgeuntersuchung)

FOBT (fecal occult blood testing)

Mit einem FOBT bzw. Guajak-Test kann die Sterblichkeit um 15-33% gesenkt werden. Die einmal jährlich durchgeführte Untersuchung muss wenn positiv eine Koloskopie zur Folge haben. Vitamin C-Präparate und rohes Fleisch können den Test verfälschen (30).

Sekundäre Prävention und Screeningmaßnahmen bei Angehörigen von Risikogruppen

HNPPC, FAP, Colitis Ulcerosa und Mb. Crohn erhöhen das Risiko für KRK und fordern daher engere Screeningschemata. Auch Verwandte ersten Grades von KRK-Patienten oder Adenom-Patienten sollten früher gescreent werden.

Nach den S3-Leitlinien für das FAP sollten Patienten spätestens ab dem 10. Lebensjahr jährlich rektosigmoidoskopiert werden. Finden sich Adenome, so muss bis zur Proktokolektomie jährlich eine Koloskopie durchgeführt werden.

Patienten mit attenuierte adenomatösen Polyposis sollten im 15. Lj. das erste Mal koloskopiert werden. Finden sich keine Polypen, erfolgt die nächste Koloskopie ab dem 20. Lj. und sollte dann jährlich durchgeführt werden.

HNPCC-Patienten sollten ab dem 25. Lj. Jährlich komplett koloskopiert werden. In jedem Fall sollte 5 Jahre vor dem Erkrankungsalter eines Verwandten koloskopiert werden.

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die eine länger als 8 Jahren bestehende Pancolitis, oder eine länger als 15 Jahren bestehende linksseitige Kolitis haben, soll eine komplette Koloskopie mit Stufenbiopsien (mindestens 4 Biopsien alle 10 cm) jährlich erfolgen.

Patienten die unter Mb. Crohn leiden, sollten aufgrund der derzeitigen Daten und dem Krankheitsverlauf, keine Vorsorge erhalten, die über die der Normalbevölkerung hinausgeht.

Verwandte ersten Grades sollten 5 Jahre vor dem Auftreten des KRK beim Indexpatienten (Vater oder Mutter) koloskopiert werden, spätestens aber ab dem 50. Lj. . Die Koloskopie sollte bei unauffälligem Erstbefund alle 5 Jahre wiederholt werden (31).

Für die Verwandten ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Adenom vor dem 50. Lj. sollten 10 Jahre vor dem Auftreten des Adenoms beim Indexpatienten koloskopiert werden. Danach sollte mindestens alle 10 Jahre eine Koloskopie erfolgen.

Aus den S3-Leitlinien „Kolorektales Karzinom“ - Aktualisierung 2008 (19).

1.7.1 Adenomresektion

Nach vollständiger Abtragung des Adenoms, erfolgt die Kontrollendoskopie je nach Größe, Anzahl und Histologie, siehe Tabelle 8:

Tabelle 8 Kontrollendoskopie nach Adenomresektion nach Herold (31)

Adenome	Größe	Histologie	Kontrollendoskopie
Unauffällige Koloskopie oder singulärer hyperplastischer Polyp			Nach 10 Jahren
1-2	< 10mm	Tubuläre Adenome ohne hochgradige intraepitheliale Neoplasie (HG-IEN)	Nach 5 Jahren
3-10	oder > 10mm	oder villös	Nach 3 Jahren
1		HG-IEN und vollständige Abtragung	Nach 3 Jahren
1		serratiert	Nach 3 Jahren
> 10 Adenome			Innerhalb von 3 Jahren
1 Adenom mit HG-IEN, histologisch nicht vollständig entfernte große flache sessile Adenome in mehreren Fraktionen („Piecemeal-Technik“)			2-6 Monate

Werden Adenome inkomplett entfernt, ist eine baldestmögliche endoskopische oder bei Bedarf chirurgische Nachresektion notwendig; eine R0-Resektion ist erforderlich.

1.8 Prognose

Die TNM-Klassifikation ist am besten geeignet um eine Prognose zu stellen. Es ist darauf zu achten, dass die Prognose des Rektumkarzinoms gesondert vom Kolonkarzinom zu beurteilen ist (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 Stadienabhängige Prognose des kolorektalen Karzinoms (5-Jahres-Überlebensrate) nach Hiddemann (15)

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV ^a
Kolonkarzinom	70-100%	60-91%	44-60%	3-7%
Rektumkarzinom	72-98%	54-85%	39-60%	3-7%

^a Angabe der 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium IV ohne Therapie

Lymphknoten

Für die Prognose der Stadien II und III, ist die Anzahl der untersuchten Lymphknoten entscheidend. Je mehr tumorfreie Lymphknoten bei der Stadieneinteilung der N0- und N1-Stadien vorhanden sind, desto länger überleben die Patienten postoperativ (30). Es müssen mindestens 12 Lymphknoten reseziert und beurteilt werden.

Regionale Ausbreitung

Die regionale Ausbreitung in Form von Obstruktion, Perforation und Infiltration wirkt sich negativ auf die Prognose aus. Weiters verschlechtern lymphozytäre und perineurale Infiltration und ein schlechter Differenzierungsgrad (G3) die Prognose (28).

Metastasierung

Im fortgeschrittenen Stadium (IV) mit Fernmetastasierung, sind Heilungen sehr selten (30). Ohne Behandlung liegt das mediane Überleben bei Patienten mit metastasierten Stadien bei ca. 3-6 Monaten (28).

Chirurgische Resektion

Einen großen Einfluss auf die Prognose hat die Erfahrung des Operateurs. So zeigen die Ergebnisse der Studiengruppe kolorektales Karzinom (SGKRK) Unterschiede in den 5-Jahres-Überlebensraten sowohl beim Kolonkarzinom (Stadium II: 51-100%, Stadium III: 34-71%) als auch beim Rektumkarzinom (Stadium I: 68-80%, Stadium II: 56-68%, Stadium III: 35-45%) je nach Klinik (32,33). In den USA wird geschätzt, dass 43.318 Lebensjahre gerettet werden

könnten, wenn alle Kolonkarzinompatienten in „High-volume“-Krankenhäusern mit 45 bis 65 Kolektomien pro Jahr operiert würden (34).

Klinische Parameter

Gewisse klinische Parameter sprechen für eine schlechte Prognose bzw. schlechtes Ansprechen auf die Chemotherapie (28):

- Leukozyten > 10.000/ μ l
- Erhöhte LDH
- Erhöhte alkalisch Phosphatase
- 2 oder mehr Metastasenlokalisationen
- Schlechter Allgemeinzustand
- Niedriger Hämoglobin-Wert

Prognostische und prädiktive Marker

Als Marker wurden folgende Enzyme und Genveränderungen identifiziert:

- Verlust der Heterozygotie am Chromosom 18q
- p53-Expression
- Mikrosatelliteninstabilität
- PCR-Nachweis von Cytokeratin-(CK)-positiven Zellen im Fremdgewebe
- Nachweis von EGFR und k-RAS-Mutation.
- p27-(Kip-1-) Expression
- VEGF-Expression
- Bcl-2-Expression

1.9 Therapie

1.9.1 Chirurgische Therapie

Folgende Faktoren sind ausschlaggebend für eine erfolgreiche chirurgische Therapie:

- Radikalität der chirurgischen Resektion (R0 anstreben)
- Ausreichende Resektion der Lymphknotenregionen (je mehr Lymphknoten zur endgültigen Stadieneinteilung führen desto besser)
- Die pathophysiologische Diagnostik
- Die individuelle Erfahrung des Chirurgen

Patienten mit Kolon- oder Rektumkarzinom sollten daher in Krankenhäusern mit Schwerpunkt auf diesen Operationen, behandelt werden (30).

1.9.1.1 Kolonkarzinom

In Tabelle 10 ist das Ausmaß der Operation je nach Lage des Primärtumors beschrieben:

Tabelle 10 Primärtumorabhängige Operation des Kolonkarzinoms. Eigene Darstellung in Anlehnung an Possinger (28)

Karzinomlokalisierung	Entfernte Darmanteile	Arterien und Lymphgefäßen	Operation
<ul style="list-style-type: none"> • Caecum • Colon ascendens. 	<ul style="list-style-type: none"> • 10 cm terminales Ileum • Colon ascendens • Rechte Flexur • proximales Colon transversum 	<ul style="list-style-type: none"> • A. colica dextra (radikulär) • A. ileocolica • Nach rechts ziehende A. colica media Äste. 	Hemikolektomie rechts
<ul style="list-style-type: none"> • Rechter Flexur • Proximales Colon transversum 	Zusätzlich: <ul style="list-style-type: none"> • Bei schlechter Blutversorgung linke Colonflexur 	<ul style="list-style-type: none"> • zentrale Legierung der A. colica media. • Omentum majus mit Lig. gastrocolicum • A. und V. gastroepiploica dextra • Lymphknoten über dem Pankreaskopf 	Erweiterte Hemikolektomie rechts
Kolon transversum	<ul style="list-style-type: none"> • Rechte Colonflexur • Colon transversum • Linke Kolonflexur • Selten: Hemikolektomie links 	<ul style="list-style-type: none"> • Zentrale Ligatur der A. colica media • Großes Netz • Lig gastroepiploicum • Gastroepiploische Arkade 	Transversumresektion
<ul style="list-style-type: none"> • Distales Transversumdrittel • Li. Kolonflexur 		<ul style="list-style-type: none"> • A. colica media • A. mesenterica inf. Oder : • abgangsnaher Ligatur A. colica sinistra mit Erhalt der Sigmadurchblutung über A. mesenterica inf. <p>Lymphknoten sind an A. mesenterica sup. bis auf Aortenhöhe zu reseziieren.</p>	Erweiterte Hemikolektomie links
<ul style="list-style-type: none"> • linke Kolonflexur • Colon descendens • Proximales Sigma 	<ul style="list-style-type: none"> • Linke Kolonflexur • Colon descendens • Proximales Sigma 	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbindung A. mesenterica inf. 	Hemikolektomie links
<ul style="list-style-type: none"> • Mittleres und distales Sigma 	<ul style="list-style-type: none"> • Radikale Sigmaresektion (Resektionsgrenze Colon 	<ul style="list-style-type: none"> • Ligatur der A. mesenterica inf. 	Radikale Sigmaresektion

descendens/oberes Rektumdrittel)
Infiltriert das Karzinom in Nachbarorgane, sollte eine En-bloc-Resektion der befallenen Organe unter Vermeidung von Biopsien durchgeführt werden. So wird ein Tumorzell dissemination verhindert.

1.9.1.2 Rektumkarzinom

Die UICC legte 2003 fest, dass Karzinome zwischen 16 und 12 cm, gemessen von der Anokutanlinie dem oberen Rektumdrittel angehören. Karzinome zwischen 6 und unter 12 cm gehören zum mittleren Drittel und Karzinome unter 6 cm werden zum unteren Drittel gezählt. Karzinome unterhalb der 12 cm Marke, haben eine höhere Lokalrezidivrate. Deshalb werden in den USA alle Karzinome über 12 cm als Kolonkarzinome, alle unter 12 cm als Rektumkarzinome bezeichnet. Gemessen wird mit einem starren Rektoskop (19).

Mit Hilfe der anterioren Rektumresektion und der abdominoperineale Rektumresektion können der Primärtumor und der Lymphabfluss inklusive Mesorektum entfernt werden. Es sollte darauf geachtet werden die Kontinenz, der Patienten zu erhalten. Ist eine schlechte Sphinkterfunktion zu erwarten, kann eine permanente Kolostomie notwendig sein (28).

Mesorektumexzision

- Der Sicherheitsabstand des distalen Resektionsrandes sollte bei vorbehandelten Rektumkarzinomen mindestens 1 cm sein. Bei nicht vorbehandelten Rektumkarzinomen, sollte der distale Resektionsrand 2 cm betragen (35).
- Bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels wird eine totale Mesorektumexzision bis zum Beckenboden durchgeführt. Zu schonen sind dabei der Plexus hypogastricus superior, der Plexus hypogastricus inferior und die Nn. hypogastrici.
- Wird das Mesorektum total reseziert und wird eine sphinkternahe Anastomose angelegt, so ist mit funktionellen Störungen zu rechnen, da ein Reservoir für den Stuhl fehlt. Dies kann vermieden werden, wenn alternativ

ein Kolon-J-Pouch, eine transverse Koloplastik oder eine Seit-zu-Seit-Anastomose angelegt wird.

Bei T1 sm1 Tumoren kann eine transanale minimalchirurgische Endoskopie durchgeführt werden (36).

Wird der Patient **palliativ** behandelt, so sollte die Kontinenz- und Kohabitationsfähigkeit gewahrt und keine radikale Therapie angestrebt werden. Umgehungsanastomosen können die Lebensqualität verbessern (19,28).

Resektable Lungen- und Lebermetastasen

Singuläre Metastasen können sowohl beim Kolonkarzinom als auch beim Rektumkarzinom evtl. nach neoadjuvanter Chemotherapie kurativ entfernt werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Entfernung von Lebermetastasen beträgt 40 Prozent (31).

1.9.2 Radio-und Chemotherapie

1.9.2.1 Rektumkarzinom

Die neoadjuvante Radiochemotherapie ist für das operable Rektumkarzinom unverzichtbar. Der Vorteil besteht in einem möglichen Downstaging des Tumors und somit einer höheren Wahrscheinlichkeit, die Kontinenz erhalten zu können. Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie sind die exakte Stadiumsbestimmung mittels MRT und Endosonographie.

Eine neoadjuvante Behandlung ist anzustreben, da sie effektiver ist als eine postoperativer Therapie (36).

Die Tabelle 11 zeigt die Standards der neoadjuvanten Therapie nach den ESMO-Guidelines:

Tabelle 11 Standards der neoadjuvanten Therapie. Eigene Darstellung in Anlehnung an Glimelius und Hermanek (36,37)

Haggitt, TNM, sm, crm	Therapie
Haggitt* 1-3, T1 sm† 1 (-2) N0	Transanale endoskopische Mikrochirurgie
Haggitt* 4, T1 sm† 2 (-3?) oder T2	Postoperative Radiochemotherapie oder besser und sicherer totale mesorektale Exzision (TME)
cT1-2 , frühe cT3 (cT3a(-b) N0)	TME
cT3 (cT3(b)c+ ohne gefährdeten oder betroffenen crm (crm-‡) nach MRI) cT4 (Nur vaginale oder peritoneale Beteiligung), N+	Präoperative Radiotherapie: 46-50.4 Gy (Gray) mit 5FU als Bolus 6-10 mal Während der Bestrahlung oder als Infusion oder oral Capecitabine oder Uracil-Tegafur (UFT)+ TME
cT3 crm+‡, cT4 mit Wachstum in andere Organe, nicht resezierbar (cT4a)	<ul style="list-style-type: none"> • Präoperative 50.4 Gy, 1.8 Gy/Fraktionen mit begleitender 5FU-basierter Therapie • Danach Evaluierung einer radikalen Operation • Alternativ palliative Therapie • Für Patienten (≥80-85 Jahre) und Patienten die zu schwach sind für eine Radiochemotherapie könnten mit 5x5 Gy 8 vor der Operation behandelt werden. (wird zu Zeit klinisch validiert)

*Haggitt's Subklassifikation polypoider T1 Tumore je nach Eindringtiefe in den Stiel: 0: Abwesenheit eines invasivem Karzinoms; 1: Invasion in den Kopf des Polypen; 2: Invasion in den Hals; 3: Invasion in den Stiel; 4: Invasion in die Basis

†sm = submukosal: 1: oberes Drittel; 2: mittleres Drittel; 3: unteres Drittel

‡ Resektionsrand (Circumferential Resection Margin,CRM) nach Leeds, U: CRM-negativ (CRM-): Minimalabstand zwischen Tumor und CRM ist >1mm; CRM-positiv (CRM+): Tumor am CRM oder ein Minimalabstand von ≤1 mm;

Eine alleinige Chemotherapie wird beim Rektumkarzinom nicht empfohlen, es sei denn es besteht eine Kontraindikation zur Bestrahlung. Im Anschluss an eine Operation kann je nach Histologie eine adjuvante Chemotherapie sinnvoll sein.

1.9.2.2 Kolonkarzinom

Adjuvante Therapie beim Kolonkarzinom

Die adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms richtet sich laut ESMO (European Society for Medical Oncology) -Guidelines nach dem Erkrankungsstadium: Patienten im Stadium 0 und I werden mittels alleiniger chirurgischer Resektion behandelt.

Bei Stadium II-Patienten ist primär keine adjuvante Therapie vorgesehen, handelt es sich jedoch um high risk Stadium II-Patienten ist eine adjuvante Chemotherapie indiziert. High risk Stadium II Patienten sind Patienten mit weniger als 12 resezierten Lymphknoten, schlecht differenziertem Tumor, vaskuläre, lymphatische oder perineurale Invasion, Tumorpräsentation mit Obstruktion oder Tumorperforation und pT4-Stadium (38).

Stadium III Patienten wird nach vollständiger chirurgischer Therapie eine Polychemotherapie mit Oxaliplatin und 5FU/Folinsäure (FOLFOX 4 oder FLOX) empfohlen. Bei einer Kontraindikation gegen Oxaliplatin kann eine Infusion mit 5FU/FS allein (DeGramont) oder 5FU als orale Therapie mit Capecitabin verabreicht werden. In der MOSIAC-Studie konnte gezeigt werden, dass die FOLFOX-Therapie ein 3 Jahre längeres rezidivfreies Überleben hatte, im Vergleich zur alleinige Gabe von 5-FU/LV. Das Risiko eines Rezidivs war um 23% geringer (39). Eine Follow-Up Studie nach 6 Jahren konnte dies bestätigen. Die absolute Überlebenszeit war um 4,2% höher als bei LF5FU2-Therapie (40). Auch die NSABP C-07-Studie (41) zeigte ähnliche Ergebnisse wie die MOSAIC-Studie. Als Folge dieser Studien gilt FOLFOX für 6 Monate derzeit als Standardtherapie für Patienten mit Stadium III Kolonkarzinom (38).

1.9.3 Palliative Therapie

Als palliative chirurgische Maßnahmen kommen bei stenosierenden Karzinomen Umgehungsanastomosen und ein Anus praeter in Frage.

Mit Kryo- Laser- und Elektrotherapie, transanalen endoskopischen Operationen (TEO) sowie Stenteinlagen kann dem palliativen Rektumkarzinom-Patienten geholfen werden (31).

1.9.3.1 Metastasierendes KRK

Polychemotherapie

Die mediane Überlebensrate von Patienten mit metastierendem KRK ist durch bessere Therapieoptionen in den letzten Jahren gestiegen und liegt nun bei 24 Monaten.

Basis einer jeden first-line palliativen Chemotherapie sind Flouropirimidine (i.v. oder oral) in verschiedenen Kombinationen.

Die Therapie ist immer abhängig vom Ziel und vom Zustand des Patienten. So besteht - wie bereits oben erwähnt – bei manchen Patienten die Möglichkeit singuläre oder wenige Leber- oder Lungenmetastase nach einer Induktions-Polychemotherapie chirurgisch zu entfernen und somit auch bei metastasierten Patienten einen kurativen Therapiezugang zu wählen. Für Patienten mit unresektablen Metastasen in gutem Allgemeinzustand und ohne limitierende Komorbiditäten kann eine Mono- oder Polychemotherapie die Überlebenszeit verlängern (42).

Chemotherapie erster Wahl ist 5-FU intravenös in Kombination mit Leucovorin (LV) als Bolus und 48h Dauerinfusionen alle 2 Wochen (LV5FU2). Alternativ zur intravenösen FU-5/LV Monotherapie, können orale Flouropirimidine wie Capecitabine eingesetzt werden. Kombinationstherapien wie 5-FU/LV mit Oxaliplatin (FOLFOX) oder 5-FU/LV mit Irinotecan (FOLFIRI) zeigen besseres Therapieansprechen, längeres Rezidiv freies Überleben und höhere Überlebensraten als 5-FU/LV allein haben jedoch stärkere Nebenwirkungen (42).

Studien haben gezeigt, dass bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand, die Kombinationstherapie keinen Vorteil bringt im Vergleich zur Monotherapie mit 5-FU (42).

Monoklonale Antikörper

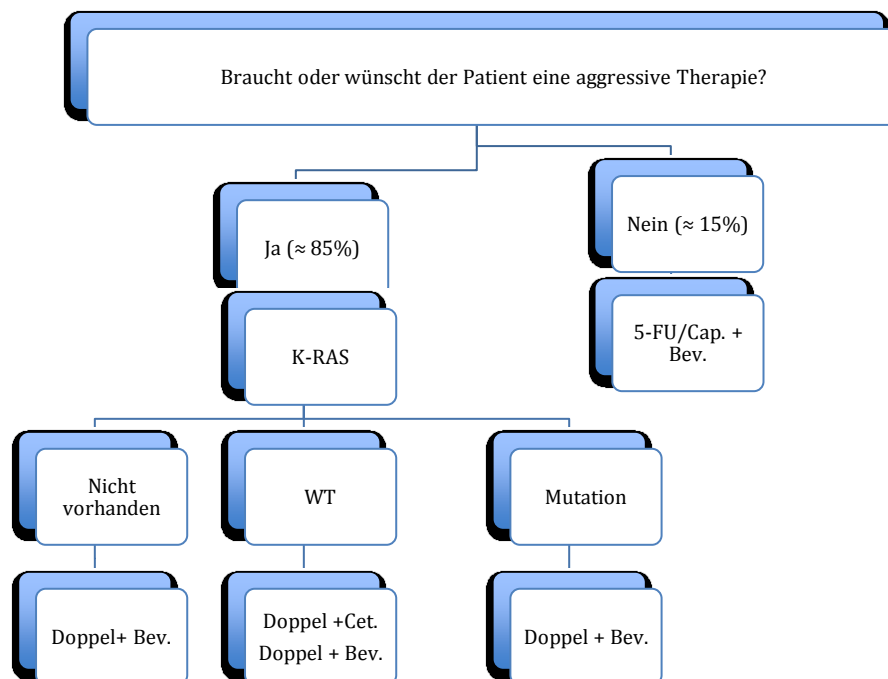
Antikörper gegen VEGF (vascular endothel growth factor) wie Bevacizumab (Avastin®) gehören zu den First-Line-Therapieoptionen bei metastasiertem KRK. Die Wirkung besteht darin dass Antikörper an VEGF binden und somit die Angiogenese des Tumors verhindern. Die zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab konnte in Studien einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil

zeigen, sowohl als First-Line als auch als Second-Line-Therapie (43,44). Nebenwirkungen von Bevacizumab sind : Hypertonie, Proteinurie, arterielle Thrombosen, Schleimhautblutungen, Wundheilungsprobleme und gastrointestinale Perforation. Patienten die über 65 Jahre alt sind und bereits ein arteriell thrombotisches Ereignis hinter sich haben, haben ein signifikant erhöhtes Risiko während einer Therapie mit Bevacizumab wieder eine arterielle Thrombose zu bekommen (42).

Antikörper gegen den EGFR-Rezeptor

Cetuximab (Erbitux®) und Panitumumab (Vectibix®) hemmen durch Bindung an den EGFR-Rezeptor das Wachstum und die Invasion des Tumors in umliegendes Gewebe (6). Die Aktivität von Anti-EGFR-Antikörper begrenzt sich auf KRAS Wildtyp-Tumoren, daher muss vor Beginn der Therapie geklärt werden, ob eine K-ras-Mutation vorliegt, siehe Abbildung 3 (2).

Abbildung 3 Algorithmus für die K-RAS Bestimmung und Therapieoptionen bei metastasiertem KRK. Eigene Darstellung in Anlehnung an ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment (42)



WT, Wildtyp ; Cap., Capecitabine; Bev., Bevacizumab; Doppel, Doppeltherapie mit Zytostatika.

1.10 Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio

1.10.1 Zusammenhang zwischen Entzündung und Tumorentstehung

Rudolf Virchow war es, der 1863 als erster einen Zusammenhang zwischen Entzündung und Tumor vermutete. Er entdeckte Lymphozyteninfiltrate in neoplastischem Gewebe und ging davon aus, dass die Tumorentwicklung durch eine chronische Entzündung bedingt war. Das Verständnis dieser Entzündungsreaktionen hat sich in den letzten 10 Jahren verbessert, unterstützt jedoch weiterhin die Ergebnisse von Virchow (45).

Wie bereits erwähnt, erhöhen chronische Entzündungen im Darmtrakt das Risiko für Kolonkarzinome. Spricht man bei Morbus Crohn von einem 5- bis 6-fach erhöhtem Risiko, so ist dieses Risiko bei Colitis Ulcerosa auf das 20- bis 30-fache erhöht (22).

Auch in anderen Organen wurde ein Zusammenhang zwischen einer chronischen Entzündung und dem Karzinomrisiko beschrieben. So kann eine Infektion mit Humanem Papillomviren (HPV) zur Entstehung eines Zervixkarzinoms führen. Die Besiedelung mit *Helicobacter pylori* steht im engen Zusammenhang mit der Entwicklung von Magenkarzinomen. Eine chronisch durch Reflux bedingte Entzündung der Ösophagusschleimhaut kann zu einer Barrett-Mukosa führen und diese weiter zu einem invasivem Barrett-Karzinom des Ösophagus. Auch Virus-Hepatitis erhöhen das Risiko für hepatozelluläre Karzinome (22).

Entzündungshemmende Medikamente hingegen können der Entwicklung von Karzinomen entgegenwirken. Es konnte gezeigt werden, dass NSAR einen protektiven Einfluss auf die Entstehung von KRK haben. Die Hemmung der Cyclooxygenase-2 bei langjähriger Einnahme ist als chemopräventive Maßnahme gegen Adenome und KRK nachgewiesen (46).

Neben den Karzinomen, die auf Basis von chronischen entzündlichen Veränderungen entstehen gibt es auch Karzinome, denen keine entzündliche Veränderung vorangeht (z.B. das Mammakarzinom). Es gibt Hinweise, dass zur Entstehung dieser Tumore onkogenetische Veränderungen beitragen, die eine lokale Entzündung verursachen und somit ein entsprechendes Mikroklima für die

Tumorentstehung schaffen. Somit kann sich die Entzündung in der Tumorgenese über zwei Wege entwickeln (siehe Abbildung 4): Der extrinsische Weg bei dem das Karzinomrisiko aufgrund der entzündlichen Umgebung steigt (z.B.: chronisch entzündliche Darmerkrankungen); und der intrinsische Weg bei dem die genetische Veränderung zu Entzündung und Neoplasie führen (z.B.: Onkogene).

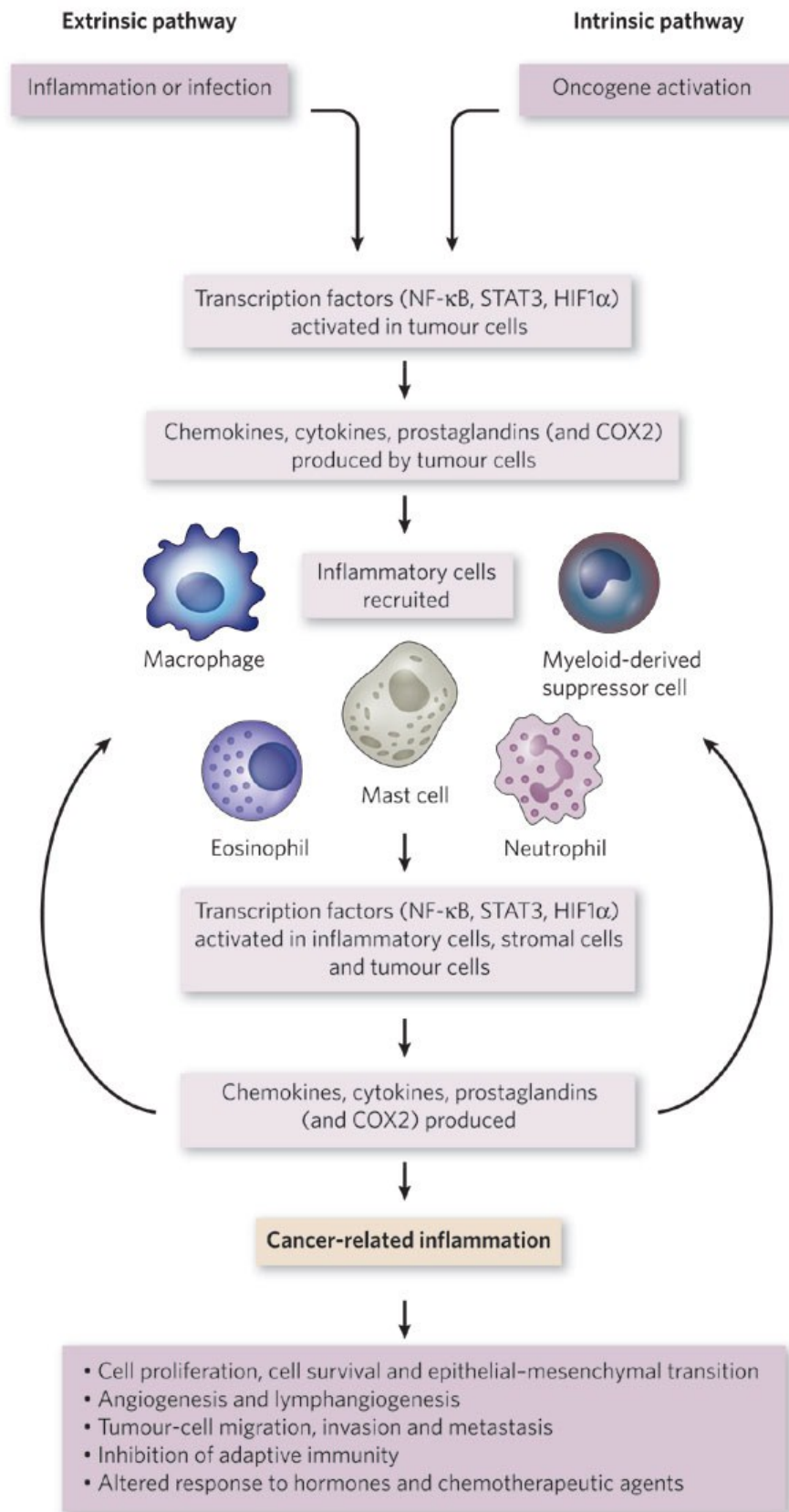


Abbildung 4 Zwei Wege der Entzündungsentwicklung in der Tumorgene aus Mantovani (47)

Schlüsselfaktoren der karzinom-bedingten Entzündung

In der Entstehung und Progression der karzinom-bedingten Entzündung spielen viele Faktoren eine Rolle, es lassen sich jedoch einige Schlüsselfaktoren hervorheben:

1. Transkriptionsfaktoren wie z.B.: NF- κ B und STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3).
2. Inflammatorische Zytokine wie zum Beispiel IL-1 β , IL-6, IL-23 und TNF- α .
3. Chemokine

Die **Transkriptionsfaktoren** NF- κ B (nuclear factor- κ B), STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) und HIF1 α (hypoxia-inducible factor 1 α) koordinieren sowohl die Produktion von inflammatorischen Mediatoren, wie Zytokinen und Chemokinen als auch die Produktion von Cyclooxygenase 2 (COX 2) und fördern somit die Produktion von Prostaglandinen (47).

NF- κ B hat neben seiner essentiellen Rolle in der Entzündung auch eine wichtige Rolle als Tumor Promotor: NF- κ B kann auch durch genetische Veränderungen wie Amplifikationen, Mutationen oder Deletionen, wie sie in Tumorzellen vorkommen, freigesetzt werden. Die Hauptaufgabe von NF- κ B liegt in der Aktivierung von inflammatorischen Zytokinen (wie IL-1 β und TNF- α), von Adhäsionsmolekülen, Enzymen der Prostaglandinsynthese und in der Aktivierung angiogenetischer Faktoren. NF- κ B kommt somit sowohl bei Entzündungszellen als auch bei Tumorzellen und Epithelzellen, die dem Risiko karzinogener Veränderungen ausgesetzt sind, zu tragen. Weiters besteht eine der wichtigsten Funktionen von NF- κ B darin bei Tumorzellen und potentiell karzinogen gefährdeten Zellen Anti-Apoptose Gene zu aktivieren, (z.B. BCL2) was das Überleben dieser Zellen fördert (47).

Es gibt eindeutige Hinweise darauf, dass NF- κ B an der Entwicklung und dem Fortschreiten von Neubildungen im Gastrointestinaltrakt oder der Leber beteiligt ist, wo tumorbedingte Entzündungen typischerweise vorkommen (48,49). Gewebsspezifisches genetisches Targeting codiert beispielsweise für den I κ B-Kinase (IKK) Komplex, welcher Inhibitoren von NF- κ B phosphoryliert und somit eine Abwanderung von NF- κ B in den Nucleolus und dort die Aktivierung von NF- κ B als Transkriptionsfaktor ermöglicht. In Leberzellen kann dieses genetische Targeting von NF- κ B zu unterschiedlichen Effekten in der Karzinogenese führen,

abhängig von der Balance zwischen Förderung der Apoptose und dem Anstoß zur Bildung kompensatorisch proliferierenden Zellen (48,50).

Ähnlich NF- κ B, laufen in STAT3 zahlreiche onkogene Signalwege zusammen (51). STAT3 ist als Transkriptionsfaktor sowohl in Tumorzellen als auch in Immunzellen ständig aktiviert und wesentlich beteiligt an der Onkogenese und der Hemmung der Apoptose (52). Die Aktivierung von STAT3 in Tumorzellen führte auch dazu, dass die Fähigkeit der Tumore dem Immunsystem zu entkommen ansteigt, was einerseits durch die Hemmung der Reifung dendritischer Zellen (53) und andererseits durch die Unterdrückung der Immunantwort ermöglicht wird (54).

Inflammatorische Zytokine. Die wichtigsten inflammatorischen Zytokine sind IL-1 β , IL-6, IL-23 und TNF- α .

TNF wird von Lymphozyten, Monozyten/Makrophagen und Mastzellen (6) produziert und ist ein wichtiger Entzündungsfaktor, der zum einen krankes Gewebe zerstören kann, zum anderen das Wachstum von Fibroblasten fördert. Wird TNF im Tumorgewebe freigesetzt, sorgt er für die Zerstörung von Blutgefäßen (55). Kommt es jedoch zu einer chronischen Ausschüttung von TNF, so hat er eine fördernde Wirkung auf das Tumorstadium und dessen Ausbreitung (45). TNF ist weiters involviert in die Aktivierung von Monozyten chemotaktischem Faktor-1, der die Infiltration der Makrophagen und Lymphozyten reguliert (56).

Interleukin-1 β wird v. a. von Makrophagen gebildet und Interleukin 6 von T-Lymphozyten. IL-1 β führt bei Entzündungsreaktionen via Prostaglandinfreisetzung zum Fieberanstieg, fördert die Freisetzung und Degranulation der neutrophilen Granulozyten aus dem Knochenmark, einen Anstieg von Thrombozyten und Akut-Phase-Proteinen. Im Mausmodell zeigten IL-1-Antagonisten ein geringere Lebermetastasenbildung nach Injektion von Krebszellen in die Milz, was zu dem Schluss führte, dass die lokale Ausschüttung von IL-1 β zur Metastasenentwicklung beiträgt (57). IL-1 β triggert auch die Freisetzung von IL-6. IL-6 führt ebenfalls zur Aktivierung von Akut-Phase-Proteinen und fördert die T- und B-Zellaktivierung. Weiters ist IL-6 ein wichtiger Wachstumsfaktor von

Tumorzellen. Beim Multiplem Myelom beispielsweise fördert IL-6 das Überleben der Myelomzellen durch Aktivierung unter anderem von NF- κ B (58).

IL-23 führt bei chronische entzündlichen Erkrankungen wie Morbus Crohn zur Bildung von T-Zellen, die autoimmun wirken (59). Außerdem erhöht sich die IFN-gamma-Produktion unter Anwesenheit von IL-23 und die Produktion von T-Gedächtniszellen wird induziert. Produziert wird es hauptsächlich von dendritischen Zellen (60).

Beim multiplen Myelom stimulieren die malignen Zellen im Knochen die Stromazellen zur Sekretion von IL-1, IL-6 und TNF. Dies fördert das Wachstum der Myelomazellen (58).

Der oben bereits erwähnte TNF fördert auch die Freisetzung von **Chemokinen**. Chemokine (chemotaktische Zytokine) sind Signalproteine die verantwortlich für Chemotaxis sind. So führt die Ausschüttung von Chemokinen dazu, dass Leukozyten angelockt werden. Chemokine wirken in erster Linie auf Phagozyten und T-Lymphozyten. Eingeteilt werden sie nach der Position der Cysteinreste (X = andere Aminosäure). Es gibt vier Gruppen: C-X-C (z.B.: Interleukin 8); C-C (MCP1 bis 4, RANTES); C (Lymphotaktin); CX3C (Fractalkine die über Rezeptoren an der Zellmembran wirken und zu Chemotaxis führen) (6).

Tumore produzieren häufig CXC wie Interleukin-8, die als Chemoattractant auf Neutrophile wirken (56). In malignen Melanomen konnte nachgewiesen werden, dass IL-8 und ein verwandtes Chemokin namens „GRO“ zu Proliferation und Migration von Melanomzellen führt. Die Überexpression des „GRO“-Gens in gesundem Melanozyten von Mäusen führte zur Entstehung von Tumoren (61), bedingt zum einen durch direkte Wachstumsstimulierung zum anderen durch die in Verbindung stehende Entzündungsreaktionen (62). Die IL-8-Produktion spielt auch in der Entstehung des Pankreaskarzinom und dessen Metastasierungspotential eine Rolle. Hypoxie ist ein starker Reiz für die Ausschüttung von IL-8 (45). Weitere Chemokine wie CC-Chemokin-Ligand 2 CCL2 und CCL20 wirken auf dendritische Zellen und fördern die Angiogenese und die Rekrutierung von Monozyten (47).

Die Rezeptoren für Chemokine (CCR und CXCR) befinden sich sowohl auf infiltrierenden Leukozyten als auch auf den Tumorzellen. So führt die Bindung von

IL-8 beispielsweise bei Makrophagen zur Downregulation, fördert jedoch das Wachstum und die Migration in Melanomzellen (61).

Genese der tumorbedingten Entzündung auf Basis von Mutationen

Am Beispiel des Onkogens RET (Rezeptor-Tyrosinkinase) beim papillären Schilddrüsenkarzinom konnte gezeigt werden, welchen Einfluss onkogenetische Veränderungen auf das entzündliche Mikromilieu haben können. Ein wichtiger Schritt in der Tumorgenese des papillären Schilddrüsenkarzinoms ist ein Rearrangement des Chromosoms 10, das für die genetische Information der Tyrosinkinase RET kodiert. Durch dieses Rearrangement kommt es zur Aktivierung der RET und dies führt zum Ablauf entzündungsähnlicher Vorgänge durch Induktion der Bildung verschiedener Signalstoffe:

- Kolonie stimulierendem Faktor (CSF), der Leukozyten aus dem Blut ins Gewebe lockt und deren Überleben sichert.
- Interleukin 1 β (IL-1 β), einem der wichtigsten entzündlichen Zytokine, dessen Funktion bereits oben beschrieben wurde.
- Cyclooxygenase 2 (COX2), die zur Bildung von Prostaglandinen beiträgt.
- Chemokine welche Monozyten und dendritische Zellen anlocken können und Chemokine die Angiogenese fördern (CC-Chemokin-Ligand 2 CCL2 und CCL20).
- Lymphozyten Adhäsionsmoleküle (L-Selectin).

Diese Schlüsselproteine der Entzündung konnten in Tumorbiopsien aus papillären Schilddrüsenkarzinomen nachgewiesen werden, wobei die Dichte dieser Proteine bei metastasierten Karzinomen deutlich höher war als in solchen ohne Lymphmetastasen (63,64).

Diese Beobachtung zeigt, dass frühe genetische Veränderungen die zur Tumorentstehung führen auch die Entwicklung eines entzündlichen Mikromilieus fördern, wenn auch der exakte Zusammenhang der Entzündungsmediatoren im Rahmen der onkogen getriggerten Tumorgenese noch nicht vollständig geklärt ist (47).

1.10.2 Die Wirkung der Entzündung auf das Endothel und Rekrutierung der Abwehzellen

Permeabilität

Die Permeabilitätssteigerung des Endothels im Rahmen einer Entzündung ist physiologisch, sie bewirkt aber auch bei tumorinduzierten entzündlichen Veränderungen eine verstärkte Rekrutierung von Entzündungszellen aus dem Blut.

IL-1 und der bereits erwähnte TNF zeigen ihre Wirkung auch am Endothel der Gefäße, die den Tumor mit Blut versorgen. IL-1 und TNF führen zur Induktion der Produktion von Prostacyclin (PGI₂), das zur Erweiterung der Gefäße und somit zur Permeabilitätssteigerung führt (65). IL-1 induziert weiters die Produktion von Nitrooxid (NO) und Endothelin mit ebenfalls gefäßerweiternder Wirkung (66) (67). Damit TNF seine Permeabilität steigernde Wirkung entfalten kann, braucht es die Anwesenheit von neutrophilen Granulozyten. Hemmt man im Rattenversuch die neutrophilen Granulozyten mit Antikörpern, so kann TNF seine gefäßerweiternde Wirkung nicht entfalten (68).

Rekrutierung der Abwehzellen aus dem Blut

Um eine Immunantwort zu erzielen, ist es notwendig zirkulierende Leukozyten aus dem Blut zu rekrutieren. Dies erfolgt durch Adhäsionsmoleküle am Endothel, die durch Zytokine getriggert exprimiert werden (69). Dazu gehören ICAM-1 (cell adhesion molecule), ICAM-2 und VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) aus der Immunglobulin-Superfamilie (70-72). Durch Zytokine wie IL-1 und TNF werden die Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 hochreguliert und mittels Bindung von Liganden auf immunkompetenten Zellen aus dem Blut rekrutiert (73). Monozyten (72,74), eosinophile Granulozyten (75,76) und T-Lymphozyten (77,78) binden v.a. an IL-1 induzierten Antigene, während neutrophile Granulozyten vorwiegend an ICAM-1 und ELAM-1 (endothel leucocyte adhesion molecule auch E-Selektin), einem weiteren Protein aus der Selektinfamilie, binden (70).

1.10.3 Einfluss des Immunresponses auf das Tumorwachstum und die Prognose

Nicht nur bei der Tumorgenese spielt die lokale Reaktion des Immunsystems eine wichtige Rolle. Entzündungsmediatoren und -zellen haben auch einen entscheidenden Einfluss auf die Migration, Invasion und Metastasierung von Tumorzellen und somit auf die Prognose der malignen Erkrankung.

So können Tumorzellen Rezeptoren für Chemokine exprimieren. Dies kann sowohl durch autokrine und parakrine extrazelluläre Signalstoffe geschehen, als auch durch genetische und epigenetische Veränderungen. Mutationen am VHL (von Hippel Lindau Tumorsuppressor) und das schon oben erwähnte Rearrangement des RET führen beispielsweise zur Expression des Chemokin-Rezeptors CXCR4. Unabhängig davon weiß man, dass es bei der Entwicklung von malignen epithelialen und mesenchymalen Zellen zur Expression weiterer solcher Rezeptoren kommt (79). So konnte gezeigt werden, dass der Chemokinrezeptor CXCR 4 häufig in malignen Zellen exprimiert wird (80) und dass die Dichte von CXCR 4 an der Zelloberfläche, mit dem Ausmaß der lymphogenen Metastasierung bei KRK, Mammakarzinom, Leberzellkarzinom und Ösophagus Karzinom korrelierte (79,81,82).

Kim und Kollegen untersuchten in einer Studie den Zusammenhang zwischen CXCR 4 Expression und dem Rezidivrisiko und der Prognose beim KRK. Untersucht wurden KRK-Zelllinien und Tumorproben von Patienten in verschiedenen Tumorstadien. Mittels reverser Polymerase chain reaction wurden die CXCR 4 quantitativ erhoben. Die 57 Patienten wurden in einer Gruppe mit hohen CXCR4-Werten und einer Gruppe mit niedrigen CXCR4-Werten unterteilt. Von den Patienten im Stadium I/II hatten 30 erhöhte CXCR4-Werte, 6 Patienten aus dieser Gruppe entwickelten Rezidive. Von den 27 Patienten die einen niedrigen CXCR4-Wert hatten, hatte keiner ein Rezidiv innerhalb der 28 Monate Nachbeobachtungszeit. Die Abnahme der rezidivfreien Zeit bei hohen CXCR 4-Werten war signifikant.

Auch bei der Gesamtüberlebenszeit zeigte sich ein Unterschied hinsichtlich der CXCR4 Werte. Patienten im Stadium IV mit hoher CXCR4 Expression im Tumorgewebe hatten ein signifikant geringeres Gesamtüberleben. Außerdem wurden 100 Primärtumorproben (unterschiedlicher Stadien) und 39

Lebermetastasen analysiert. Die Expression von CXCR4 war in den Metastasen signifikant höher als in den Primärtumoren (82).

Auch bei Brustkrebs konnte ein Zusammenhang zwischen CXCR4 und der Aggressivität des Tumors hergestellt werden. In einer retrospektiven Studie von Salvucci und Kollegen wurden 2022 Brustgewebeprobe von denen 1808 Mammakarzinome unterschiedlicher Histologie hatten, mittels TMA (Tissue Microarray) immunhistochemisch auf das Vorhandensein von CXCR4 am Nukleolus und im Zytoplasma untersucht. Bei den meisten invasiven Karzinomen konnte eine hohe Konzentration von CXCR4 am Nukleus festgestellt werden. Die Konzentration am Nukleus stieg vom normalen Gewebe, über hyperplastische Gewebe zum in-situ Karzinom bis zum invasiven Karzinom an. Es konnte jedoch keine Korrelation zwischen nukleärer Konzentration von CXCR4 und Metastasen festgestellt werden. Die Survivalanalysen zeigten, dass die erhöhten Konzentrationen am Nukleolus und im Zytoplasma mit einer schlechteren Überlebenszeit verbunden waren (79).

Eine Studie von Kaifi und Kollegen untersuchten den Zusammenhang zwischen CXCR4-Expression in Ösophagusbiopsien mit der Überlebenszeit, der (mikro-) Lymphknotenbeteiligung und von Knochenmarksmikrometastasen. In 75 der 136 Proben wurden CXCR4 Proteine gefunden, was signifikant mit dem Overall Survival (20 Monate bei CXCR4 positiven (>20% der Tumorzellen) vs. 76 Monaten bei CXCR4 negativen (\leq 20% der Tumorzellen) Tumoren) und dem Krankheits-spezifisches-Überleben (25 Monaten bei CXCR4 positiven vs. 97 Monate bei CXCR4 negativen Tumoren) assoziiert war. Die CXCR4 Expression war weiters signifikant mit Lymphknoten Mikrobeteiligung und vermehrten Knochenmarksmikrometastasen verbunden (81).

Auch andere Chemokinrezeptoren (CX3C- Chemokinrezeptor 1 (CX3CR1), CC-Chemokinrezeptor 1 (CCR1), CCR7, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR5 and CXCR7) konnten ebenfalls mit der Tumorgenese in Verbindung gebracht werden (83-88). Zum Beispiel korreliert die Expression von CCR7 mit Lymphknotenmetastasen bei Kolonkarzinom (89), Mammakarzinom (90) und

Melanomen (91), und die Expression von CCR9 mit Melanommetastasen im Dünndarm (92).

Somit koordinieren Chemokine und Zytokine autokrine und parakrine Vorgänge zwischen malignen Zellen und Gewebe infiltrierenden Leukozyten. Diese Vorgänge fördern die Migration, Invasion und das Überleben der malignen Zellen und wirken sich dadurch auf das Wachstum des Primärtumors aus und fördern die Metastasierung der Tumorzellen und deren Ansiedelung als Metastasen in anderen Geweben (80,87,93,94).

Auch inflammatorische Zytokine wie TNF- α , IL-1 β und IL-6 können das Invasionspotential der malignen Zellen erhöhen. Dies hängt in erster Linie damit zusammen, dass durch die Zytokine die Chemokin-Expression zunimmt (95). So führt TNF- α im Ovarialkarzinom zur Expression von CXCR4. Durch gezieltes ausschalten der mRNA des Zytokins TNF- α , konnte sowohl die Expression von CXCR4 als auch die des Liganden CXCL12 in malignen Zellen verhindert werden. Dies hemmt die Ansiedelung der Zellen im Peritoneum, die Angiogenese und die Metastasierung über die Peritonealhöhle hinaus (95).

1.10.4 Systemische Antwort des Immunsystems

Abgesehen von der oben dargestellten lokalen Reaktion des Immunsystems auf eine maligne Veränderung kann es auch zu einer systemischen Antwort des Immunsystems kommen, die neben Tumoren auch durch Sepsis, große Operationen und schwere Traumata ausgelöst werden kann. Diese Immunantwort spiegelt sich in der Veränderung verschiedener Laborparameter wider.

Ein Anstieg an weißen Abwehrzellen im Blut, wird als **Leukozytose** bezeichnet. Normalerweise befinden sich $4,3-10 \times 10^3/\mu\text{l}$ Zellen im Blut. Kommt es zu einer akuten eitrigen Entzündung so steigt die Zahl der neutrophilen Granulozyten an. Dies wird auch als Granulozytose bezeichnet. Werden auch Frühformen der neutrophilen Granulozyten ausgeschwemmt, wird dies als Linksverschiebung des Blutbildes bezeichnet. Handelt es sich um eine parasitäre Infektion oder eine allergische Reaktion, so sind beispielsweise die eosinophilen Granulozyten erhöht (Eosinophilie). Bei viralen Infekten sind vorwiegend die Lymphozyten erhöht

(Lymphozytose) (9). Als **Neutrophilie** wird ein vermehrtes Auftreten von neutrophilen Granulozyten im Blut bezeichnet, das meist mit einer Linksverschiebung verbunden ist (6). Die Referenzwerte für das Differentialblutbild sind in der Tabelle 12 aufgelistet:

Tabelle 12 Referenzwerte des Differentialblutbild. Eigene Darstellung in Anlehnung an Herold (31)

Biologische Größe	Einheit	Referenzbereich männlich weiblich	Umrechnungsfaktor Einflussgrößen
Stabkernige Neutrophile	%	0-5	
Segmentkernige Neutrophile	%	30-80	Kleinkinder↓
Eosinophile	%	0-6	
Basophile	%	0-2	
Lymphozyten	%	15-50	Kleinkinder↑
Monozyten	%	1-12	
B-Neutrophile (Granulozyten)	/μl	1.830-7.250	
B-Lymphozyten gesamt	/μl	1.500-4.000	Kleinkinder (bis 3 J.) bis 10.500
B-Basophile	/μl	80-360	
B-Eosinophile	/μl	20-80	
B-Monozyten	/μl	90-600	

Von **Neutrophilie** spricht man bei absoluten Neutrophilen-Werten über 7.500/μl. Bei Infektionen, Polyzythämie, Tumoren, Kortikosteroidtherapie, Stress (Adrenalin) oder körperlicher Belastung, durch sympatomimetische Drogen und Stimulantien (Kokain, Rauchen), Verletzungen und Trauma werden Granulozyten im Knochenmark vermehrt gebildet und ins Blut ausgeschwemmt. Weiters lösen sich die Neutrophilen von den Endothelwänden der Gefäße (Randpool) und somit steigt die Anzahl der im Blut messbaren Neutrophilen an. (zirkulierender Pool) Auch eine Langzeitbehandlung mit Steroiden kann die Auswanderung der Neutrophilen aus dem zirkulierenden Blut ins Gewebe hemmen (31).

Von Lymphozytopenie oder **Lymphopenie** spricht man bei absoluten Lymphozyten-Werten unter 1.500/μl. Grund dafür können hohe Kortisolspiegel

sein, wie zum Beispiel beim Cushing-Syndrom, bei Kortikosteroidtherapie oder in Stress-Situationen. Auch eine Therapie mit Zytostatika oder Immunsuppressiva kann zu einer Lymphozytopenie führen (31).

Neben Veränderungen des weißen Blutbildes sind auch Akute-Phase Proteine und Klinik (Fieber) bei einer Aktivierung des Immunsystems betroffen.

C-reaktives Protein (CRP) gehört zu den Akut-Phase-Proteinen, der Normalwert beim gesunden Erwachsenen beträgt CRP <5 mg/l Serum. Kommt es zu einer Infektion oder Gewebsschädigung, so kann CRP innerhalb von 18-24 Stunden (entspricht der Akut-Phase-Reaktion) auf das bis zu 1000-fache ansteigen. Es wird verwendet zur Früherkennung von bakteriellen Infektionen, zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs und zur Therapiekontrolle (6). Auch eine Tumorerkrankung erhöht das CRP (31).

Ein weiteres Akut-Phase-Protein ist **Fibrinogen**. Es wird auch aus der Leber ausgeschüttet und führt als Gerinnungsfaktor I nach Aktivierung durch Thrombin zu Fibrin gemeinsam mit Thrombozyten zu Thromben. Durch seine Aggregation im Exsudat wirkt es wie ein Barriere und schützt vor bakterieller Ausbreitung (9). Bei Tumorpatienten ist Fibrinogen um die Ausbreitung von Tumorzellen zu verhindern ebenfalls erhöht (96).

Auch **Fieber** kann als Marker in der Intensivmedizin angesehen werden. Durch Freisetzung von endogenen Pyrogenen wie IL-1 und TNF- α aus Leukozyten kommt zu einer Temperatursollwertverstellung im hypothalamischen Wärmeregulationszentrum. Auch Teile von Krankheitserregern zum Beispiel die Lipopolysaccharide der gramnegativen Bakterien können als exogene Pyrogene Fieber hervorrufen (9). Weiters können Tumore durch Zerfallsprodukte der Tumornekrose Fieber auslösen. Bei Fieber unbekannter Genese sollte immer an ein tumor-bedingtes Fieber gedacht werden. Lässt sich das Fieber durch Naproxen senken (Naproxen-Test) spricht das für ein Tumorfieber (97).

Eine weiterer immunologischer Marker ist **Procalcitonin (PCT)**, das von der Schilddrüse gebildet wird. Es ist seit 2005 von der Food and Drug Administration zur Risikoabschätzung von kritisch an einer Sepsis erkrankten Patienten zugelassen. Ein PCT-Anstieg dient zur Früherkennung von schweren systemischen Infektionen weiters wird es zur Verlaufskontrolle bei Sepsis oder Multiorganversagen eingesetzt. Der Referenzbereich liegt bei >0,5 μ g/l (6).

1.10.5 Die Neutrophilen/Lymphozyten Ratio (NLR)

Die Neutrophilen/Lymphozyten Ratio ist der Quotient aus der Gesamtzahl der neutrophilen Granulozyten dividiert durch die Gesamtzahl der Lymphozyten, bestimmt aus der systemische Blutabnahme.

Was zum Anstieg der NLR führt, ist zum einen die Neutrophilie zum anderen die Lymphopenie oder beides. Eine der ersten Studien die sich mit der NLR bei onkologischen Patienten befasste, stammt von Zahorec und Kollegen aus dem Jahr 2001. 90 Patienten mit onkologischen Erkrankungen wurden während deren Aufenthalt auf der ICU (Intensive Care Unit) in drei Gruppen unterteilt. Alle Patienten zeigten eine Neutrophilie und eine Lymphopenie. Die 62 Patienten der Gruppe A erhielten eine geplante kolorektale Resektion, Gruppe B mit 18 Patienten wurde einer ungeplanten Operation aufgrund von Abdominalsepsis unterzogen und Gruppe C bestehend aus 10 Patienten wurde wegen schwerer Sepsis und septischem Schock konservativ behandelt. Der Schweregrad der Fälle wurde durch den SOFA-Score und den APACHE II-Score ermittelt. Die Laborabnahme erfolgte 1 Tag vor der Operation, 2 Stunden nach der Operation bzw. bei Aufnahme in den ICU und am ersten und zweiten postoperativem Tag. Die Neutrophilen und Lymphozyten wurden als relative (%) Werte zum weißen Blutbild erhoben.

In Gruppe A konnte als physiologische Reaktion auf den Operationsstress eine Zunahme der Neutrophilen (62,5% vor der Operation und 84,4% nach der Operation) und eine signifikante Abnahme der Lymphozyten (28,1% vor und 10,3% nach der Operation) gemessen werden. Ab dem ersten postoperativem Tag wurde ein langsamer Rückgang der Neutrophilen und eine Zunahme der Lymphozyten gemessen. In Gruppe B mit Patienten mit abdomineller Sepsis, Peritonitis oder systemischer Infektion bestand bereits vor der Operation eine Neutrophilie (83,2%) und eine deutliche Verringerung der Lymphozyten (9,5%), die in der Zeit nach der OP noch weiter zunahm. Patienten aus Gruppe C mit systemischer Sepsis hatten die höchsten relativen Neutrophilenwerte (94%-93,1%-92,5%, $p < 0.05$ verglichen zu Gruppe A) und die niedrigsten Lymphozytenwerte (3,8%- 4%-3,7%, $p < 0.05$ verglichen mit Gruppe A). Der Schweregrad des klinischen Verlaufs korrelierte mit der Zunahme der Neutrophilen und der Lymphopenie in allen Gruppen.

Zahorec und Kollegen folgerten aus diesen Ergebnissen, dass dieses Verhältnis von Neutrophilen zu Lymphozyten, von ihnen NLSF (Neutrophilen-Lymphozyten-Stressfaktor) genannt, mit der Prognose von kritisch kranken onkologischen Patienten korreliert (98).

Auch in anderen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Lymphopenie und schweren Erkrankungen, Trauma und Sepsis festgestellt werden. O'Mahony et al. (1984) zeigten, dass Traumata mit einer deutlichen Lymphozytopenie einhergehen. Untersucht wurden Lymphozytenparameter von 31 Patienten mit schweren Verletzungen im Vergleich zu 10 gesunden Probanden (99). Dionigi und Kollegen (1994) erkannten, dass die Abnahme der Lymphozyten nach einer laparoskopisch entfernten Gallenblase niedriger war und kürzer dauerte, als bei Patienten die offen operiert wurden. Grund dafür könnte die geringere Reaktion des Immunsystems auf die kleinere Operationsfläche sein (100). Eine weitere Studie zeigte 1999 mittels Flow-Zytometrie Veränderungen der Lymphozytenzahl bei Patienten, die ein schweres Trauma erlitten hatten mit Abnahme der T4-Helferzellen und Zunahme der T8-Supressorzellen (CD8) (101). Jilma et al. beobachteten Veränderungen der Neutrophilen, Lymphozyten und Monozytenzahl, bei der Gabe von Endotoxin (LPS) an gesunde Probanden. 30 gesunde Männer wurde in 3 Gruppen (n=10) aufgeteilt und vor der Gabe von LPS doppelblind mit Aspirin und Paracetamol behandelt und mittels Placebo kontrolliert. Nach der Gabe von LPS sanken die Neutrophilen Initial, erreichten aber nach deutlichem Anstieg ein Plateau. Die Lymphozyten hingegen blieben durchgehend in allen drei Gruppen vermindert (102).

1.10.5.1 Immunologische Vorgänge bei Tumorpatienten

Auch bei Tumorpatienten kommt es zum Auftreten einer Lymphopenie. Eine Studie von Ege et al. bei der 537 Patienten die an einem multiplem Myelom erkrankt waren konnte zeigen, dass Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) $\geq 1,4 \times 10^9/l$ ein längeres Overall Survival (OS) hatten als Patienten mit einer ALC $< 1,4 \times 10^9/l$ (65 zu 26 Monaten $p < 0.0001$). Somit kann ALC als prognostischer Marker für OS bei multiplem Myelom (MM) angesehen

werden (103). Ein Studie von Nieto zeigte, dass Patienten mit Mammakarzinom nach Normalisierung der Lymphozyten durch Therapie eine bessere Prognose hatten. Es wurden 476 Patientinnen (264 nicht metastasierte Mammakarzinom-Patientinnen mit hohem Risiko und 212 metastasierte Mammakarzinom-Patientinnen) behandelt. Nach Aufteilung der Patienten 15 Tage nach autologer Stammzellentransplantation in eine Gruppe mit einer absoluten Lymphozytenzahl größer gleich $500/\text{mm}^3$ und in eine Gruppe mit einer absoluten Lymphozytenzahl kleiner $500/\text{mm}^3$ zeigten sich bei nicht metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen mit hohem Risiko keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des rezidivfreiem Überlebens oder des Gesamtüberlebens. Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs und hohem ALC ($1230 \text{ Lymphozyten}/\text{mm}^3$) blieben länger rezidivfrei (median 2.3 Jahre statt 1 Jahr; $p= 0.007$) und hatten bessere mittlere Rezidiv freie Raten (33% statt 20.5%). Außerdem hatten sie eine bessere Gesamtüberlebensrate (42% statt 29%) mit mittlerem Gesamtüberleben von 4 Jahren gegenüber 2,5 Jahren ($p=0.03$) (104).

Aus diesen Studien geht hervor, dass eine niedrige absolute Lymphozytenzahl mit einer schlechten Prognose von malignen Erkrankungen einhergehen kann. Bei der NLR führen niedrige absolute Lymphozytenzahlen zu hohen Werten.

Wie oben bereits erwähnt, kann neben der Lymphopenie auch die Neutrophilie zu einer hohen NLR betragen.

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Neutrophilie für eine schlechte Prognose verantwortlich sein kann. In einer Studie von He und Kollegen (2012) wurden von 1410 Patienten mit nasopharyngealem Karzinom die Neutrophilen, Lymphozyten, Monozyten, eosinophile Granulozyten und basophilen Granulozyten erhoben. Die Patienten wurden nach der Höhe der Werte gereiht und in 4 Quartale unterteilt. Patienten mit prozentuell hohen Neutrophilenwerten hatten ein signifikant schlechteres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben verglichen mit Patienten aus dem Quartal mit den niedrigsten Neutrophilenwerten (105).

Jensen und Kollegen (2009) untersuchten die intratumorale Neutrophilenzahl als unabhängiger prognostischer Marker für das krankheitsspezifische Überleben und für das Gesamtüberleben bei Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom. Dabei wurden die Karzinome von 178 nephrektomierten Patienten untersucht und

mittels Immunhistochemie (CD66b+) die Neutrophilenzahl pro mm^2 erhoben. Die Anzahl der Neutrophilen reichte von 0 bis 289 Zellen/ mm^2 . Bei 78 Patienten die nach Leibovich-Score („prognostic tool for metastatic disease after radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma using pathology review“) (106) in einer Gruppe mit niedrigem Metastasierungsrisiko waren und Patienten mit mittlerem Metastasierungsrisiko, zeigten ein 5-Jahres-RFS von 53% bei intratumoralen Neutrophilen im Gegensatz zu 87% ohne intratumorale Neutrophile. In der hoch Risikogruppe nach Leibovich (n=43), erreichte die Anwesenheit von Neutrophilen keine statistische Signifikanz (107).

Es gibt bereits verschiedene Studien, die einen prognostischen Effekt der NLR auf das Überleben von Tumorpatienten zeigen konnten.

In einer Studie von Pichler M. und Kollegen wurde eine große europäische Kohorte von 678 Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom untersucht. Die NLR wurde einen Tag vor der Operation erhoben. Der NLR-cut-off lag bei 3.3. 398 Patienten hatten eine $\text{NLR} < 3.3$ und 280 eine $\text{NLR} \geq 3.3$. Die $\text{NLR} \geq 3.3$ war signifikant mit hohem Alter, hohem Tumor-Grading, und großen Tumoren, sowie fortgeschrittenen Tumorstadien assoziiert. In der univariaten Analyse war neben Alter, Grading, histologischer Tumornekrose und T-Stadium eine hohe NLR (≥ 3.2) prognostisch für ein schlechteres Outcome mit reduziertem krebsspezifische Survival (CSS). In der multivariaten Analyse wurden Alter, T-Stadium, Grading, sowie histologische Tumornekrose als unabhängige prognostische Faktoren für CSS und MFS (metastases free survival) identifiziert. Die NLR war in der multivariaten Analyse nicht signifikant mit CSS oder MFS assoziiert. Das Overall Survival (OS) betreffend wurde eine $\text{NLR} \geq 3.2$ als unabhängiger prognostischer Marker für eine kürzere Überlebenszeit identifiziert (108).

In einer Studie von Kishi und Kollegen wurden 290 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen (CLM) hinsichtlich des Einflusses der NLR auf das Gesamtüberleben untersucht. 200 Patienten erhielten sowohl eine präoperative Chemotherapie als auch eine Leberresektion, 90 Patienten wurden allein mit Chemotherapie behandelt. Ein $\text{NLR} > 5$ galt als erhöht in Einklang mit den Methoden früherer Studien (109-111). In der Resektionsgruppe hatten 20 Patienten eine $\text{NLR} > 5$. Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensrate betrug 100%, 38% und 19% bei Patienten mit einer $\text{NLR} > 5$ und bei Patienten mit einer $\text{NLR} \leq 5$ 96%,

70%, und 43%. Die NLR wurde nach der Chemotherapie aber vor der Resektion erhoben. In der Gruppe ohne Resektion hatten 14 Patienten eine $NLR > 5$. Diese hatten 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensraten von 40%, 8% und 0%, wohingegen Patienten mit einer $NLR \leq 5$ 79%, 40% und 23% hatten. Die NLR-Werte wurde vor der Chemotherapie erhoben. In beiden Gruppen blieb eine $NLR > 5$ ein unabhängiger Prädiktor für eine schlechtere Überlebenszeit (112).

Sarraf und Kollegen untersuchten 177 nicht-kleinzellige Lungenkarzinom-Patienten im Stadium IA bis IV nach chirurgischer Resektion. Die NLR wurde am Tag vor der Operation erhoben. Aus den 83 Patienten im Stadium I wurde mittels Receiver Operating Characteristics eine NLR von 3.81 mit der höchsten Spezifität und Sensitivität bestimmt. Insgesamt war eine erhöhte NLR mit einem höherem Stadium assoziiert. In der univariaten Cox-Regression waren weder absolute Leukozytenzahlen noch die Neutrophilenzahl signifikant mit dem Todesrisiko verbunden. Eine erhöhte Lymphozytenzahl war mit besserer Prognose assoziiert während die Zunahme der NLR die Prognose verschlechterte (113).

Lee und Kollegen untersuchten retrospektiv 1061 Patientinnen mit Zervixkarzinom (IB bis IVA). Die überwiegende Zahl der Patientinnen (872) hatte ein Zervixkarzinom im frühen Stadium (IB bis IIA) und wurden radikal chirurgisch operiert. Bei 189 Patientinnen kam es zu einem Rezidiv und 135 verstarben am Karzinom. Patientinnen mit einer $NLR \geq 1.9$ zeigten insgesamt eine schlechtere Prognose als Patientinnen mit einer $NLR < 1.9$. Die Patientinnen mit einer $NLR \geq 1.9$ waren jünger und hatten höher klinische Tumor-Stadien, was zu einer höheren Inzidenz von primärer Radiochemotherapie führte, verglichen mit Patientinnen mit einer $NLR < 1.9$. In der multivariaten Analyse hinsichtlich Gesamtüberleben und tumorfreies Überleben blieb NLR signifikant (114).

Der enge Zusammenhang zwischen Tumorgenese und Tumorprogress und systemischen entzündlichen Veränderungen spiegelt sich zum Teil in der NLR wider. Die oben beschriebenen Studien erhärten diese Rolle der NLR als prognostischer und prädiktiver Marker. Auch bei Kolorektalpatienten konnten Studien einen Zusammenhang zwischen der NLR und der Prognose nachweisen, wenn auch diese Studien Patienten aller Tumorstadien einbezogen (109,110,115).

Diese Analyse untersucht den Einfluss der NLR auf Prognose und Überleben speziell von Patienten mit Kolonkarzinom in nicht metastasierten Stadien II und III.

2 Material und Methoden

Die Patienten

Für diese retrospektive Studie wurden die Daten von insgesamt 504 Patienten mit histologisch bestätigtem Kolonkarzinom im Stadium II und III untersucht. Alle Patienten wurden von 2002 bis 2011 auf der klinischen Abteilung für Onkologie der Univ. Klinik für Innere Medizin, Medizinischen Universität Graz behandelt. Alle Patienten wurden kurativ operiert. Patienten im Stadium III und hoch Risiko Stadium II bekamen eine adjuvante Chemotherapie mit 5-Flourouracil. Als hoch Risiko Stadium II wurden Patienten mit mindestens einem der folgenden Kriterien klassifiziert: Entfernung von weniger als 12 Lymphknoten bei der Operation; schlecht differenzierter Tumor; vaskuläre, lymphatische oder perineurale Invasion; Obstruktion oder Perforation durch den Tumor und pT4. Alle Patienten wurden an der klinischen Abteilung für Onkologie in regelmäßigen Abständen nachkontrolliert. Dieses Nachsorgeprogramm beinhaltete Anamnese und physikalischen Status und CEA-Bestimmung alle 3 Monate für 3 Jahre, alle 6 Monate im vierten und fünften Jahr und danach jährlich bis zu 10 Jahre nach der Operation. Im ersten Jahr wurde ein Koloskopie durchgeführt, danach alle 3 bis 5 Jahre. Eine Ultraschall- oder eine Untersuchung mittels CT des Abdomens und ein Thoraxröntgen erfolgten alle 6 Monate in den ersten 5 Jahren, danach jährlich.

Die präoperative Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio wurde definiert als die absolute Zahl der Neutrophilen dividiert durch die absolute Zahl der Lymphozyten, erhoben aus den Routine-Blutuntersuchungen, die bis maximal 3 Tage vor der Operation gemacht worden sein mussten.

Die Studie wurde vom Ethik-Komitee der medizinischen Universität Graz bewilligt.

Statistische Analyse

Der primäre Endpunkt dieser Studie war time to recurrence (TTR), der sekundäre Endpunkt war Overall Survival (OS). Die TTR wurde berechnet vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs, oder bis zum Tod des Patienten. Wenn der Patient tumorfrei blieb, dann wurde das Datum der letzten Follow-up-Untersuchung heran gezogen. OS wurde festgelegt als Zeit zwischen Diagnose bis zum Tod, unabhängig von der Todesart. Der NLR-Cut-Off wurde mit 4 festgelegt, dabei orientierten wir uns an einer früheren Studie, die bei Patienten mit KK im frühen Stadium (IIA) durchgeführt wurde. Dort wurde der Cut-Off durch Receiver Operating Characteristic (ROC) ermittelt (116).

Der Zusammenhang zwischen NLR mit TTR und OS wurde mittels Kaplan-Meier Kurve und Log-Rank Test analysiert. In der multivariaten Cox-Regression-Analyse wurde das Modell um die prognostische Faktoren Geschlecht, Tumorgröße, Anzahl der resezierten Lymphknoten, histologisches Grading, klinisches Stadium und adjuvante Chemotherapie erweitert. Die aus der Cox-Regression abgeleiteten Hazard Ratios (HRs) wurden als relatives Risiko mit 95% Konfidenzintervalle (CIs) angenommen. Alle Analysen wurden mit SPSS 20 (statistical software package SPSS Inc., Sunnyvale, California, USA) durchgeführt. Als signifikant wurde ein P-Wert $<0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 65 Jahren (zw. 27 bis 95 Jahren), die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 45 Monate (zw. 1 und 108 Monate). Die Erhebung der präoperativen NLR war bei 302 Patienten (59,9%) möglich. Grund dafür war, dass die Blutprobe innerhalb von drei Tagen präoperativ abgenommen worden sein musste. 173 (57.3%) Patienten hatten eine $NLR \leq 4$, wohingegen 129 Patienten (42.7%) eine $NLR > 4$ hatten. Tabelle 13 zeigt

die Basischarakteristika der Patienten, in Tabelle 14 sind die Basischarakteristika und deren Zusammenhang mit TTR und OS zusammengefasst.

Tabelle 13 Basischarakteristika

	N	%
Geschlecht		
Männlich	293	58.1
Weiblich	211	41.9
T		
T1	10	2.0
T2	23	4.6
T3	358	71.0
T4	113	22.4
N		
N0	194	38.5
N1	203	40.3
N2	105	20.8
Fehlend	2	0.4
N of resezierte Lymphknoten		
<12	72	14.3
>12	431	85.5
Fehlend	1	0.2
Grading		
G1	36	7.1
G2	332	65.9
G3	135	26.8
Fehlend	1	0.2
Stadium		
II	190	37.7
III	312	61.9
Fehlend	2	0.4
Adjuvante Therapie		
Adjuvante 5-FU basierte Chemotherapie	337	66.9
keine adjuvante Chemotherapie	166	32.9
Fehlend	1	0.2

Tabelle 14 Zusammenhang zwischen Basischarakteristika und TTR und OS

	TTR			OS		
	p-Wert	HR	CI	p-Wert	HR	CI
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0.476	0.879	0.615-1.255	0.822	1.089	0.517-2.294
T (1/2 vs. 3/4)	<0.001	2.275	1.628-3.179	<0.001	2.845	1.820-4.447
N (0 vs. 1/2)	0.889	1.000	0.999-1.001	0.911	1.000	0.999-1.001
resezierte Lymphknoten (≤12 vs. >12)	0.282	0.780	0.497-1.226	0.952	0.971	0.380-2.481
G (1/2 vs. 3)	0.194	1.236	0.898-1.701	0.31	2.105	1.068-4.148
Stadium (II vs. III)	<0.001	2.210	1.473-3.314	0.155	2.284	0.732-7.129
Adj. CTX (nein vs. ja)	0.155	0.694	0.155-0.694	0.315	0.649	0.279-1.508

Eine NLR>4 war signifikant mit T4 Tumoren assoziiert (p=0.03). Keine der anderen klinikopathologischen Basischarakteristika war mit einer NLR>4 assoziiert (Ergebnisse nicht angeführt).

In der univariaten Analyse war die Assoziation von erhöhter NLR>4 zu einer erniedrigten TTR signifikant (HR, 2.27; 95%CI, 1.42-3.62; p=0.001; Abbildung 5). Dieses Ergebnis blieb auch in der multivariaten Analyse, in die Geschlecht, Tumorgroße, Anzahl der resezierten Lymphknoten, Grading, Stadium und adjuvante Chemotherapie (HR, 1.95 ; 95%CI, 1.21-3.13; p=0.006) mit einbezogen wurden, signifikant. Patienten mit einer NLR≤4 hatten ein mediane TTR von 92.6 Monaten. Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit NLR>4 eine mediane TTR von 62.2 Monaten.

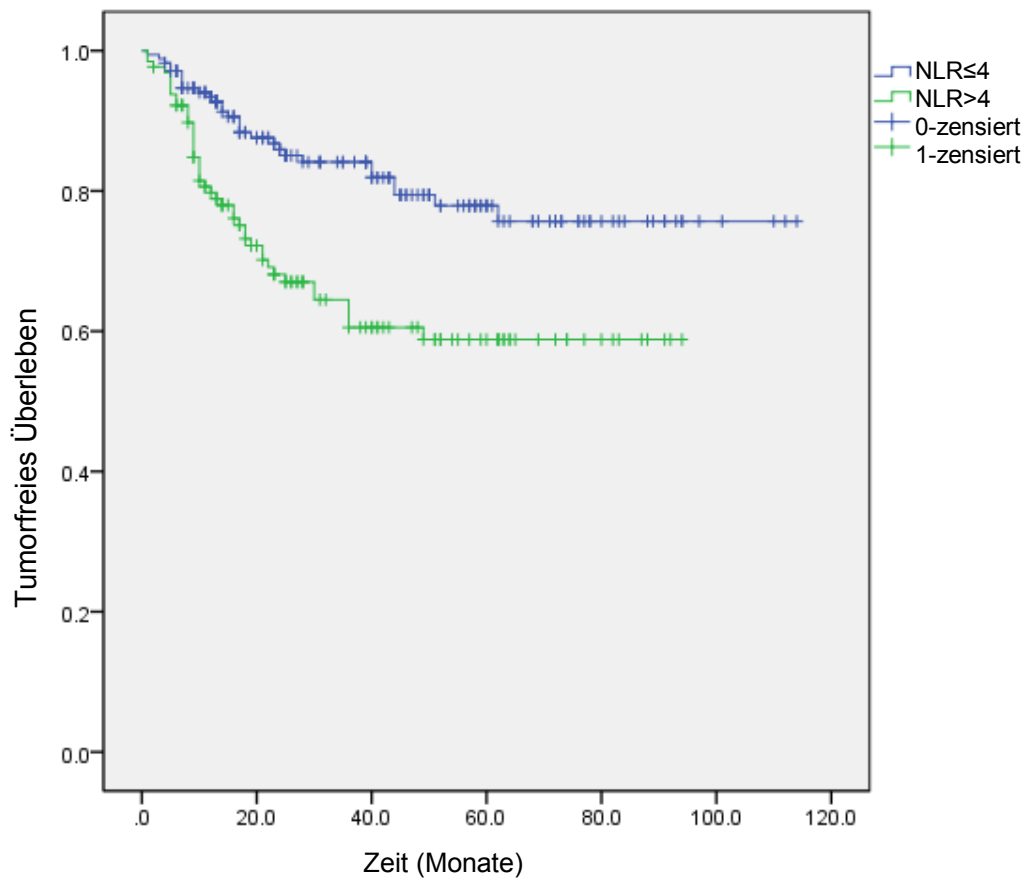


Abbildung 5 Univariate Analyse der TTR

In der univariaten Analyse war eine erhöhte NLR signifikant mit einem erniedrigten **Overall Survival** verbunden (HR, 2.05; 95%CI, 1.06-3.95; p=0.033; Abbildung 6). Patienten mit einer präoperativen NLR ≤ 4 hatten ein medianes OS von 101.3 Monaten, wohingegen Patienten mit einer NLR > 4 ein medianes OS von 83.4 Monaten hatten.

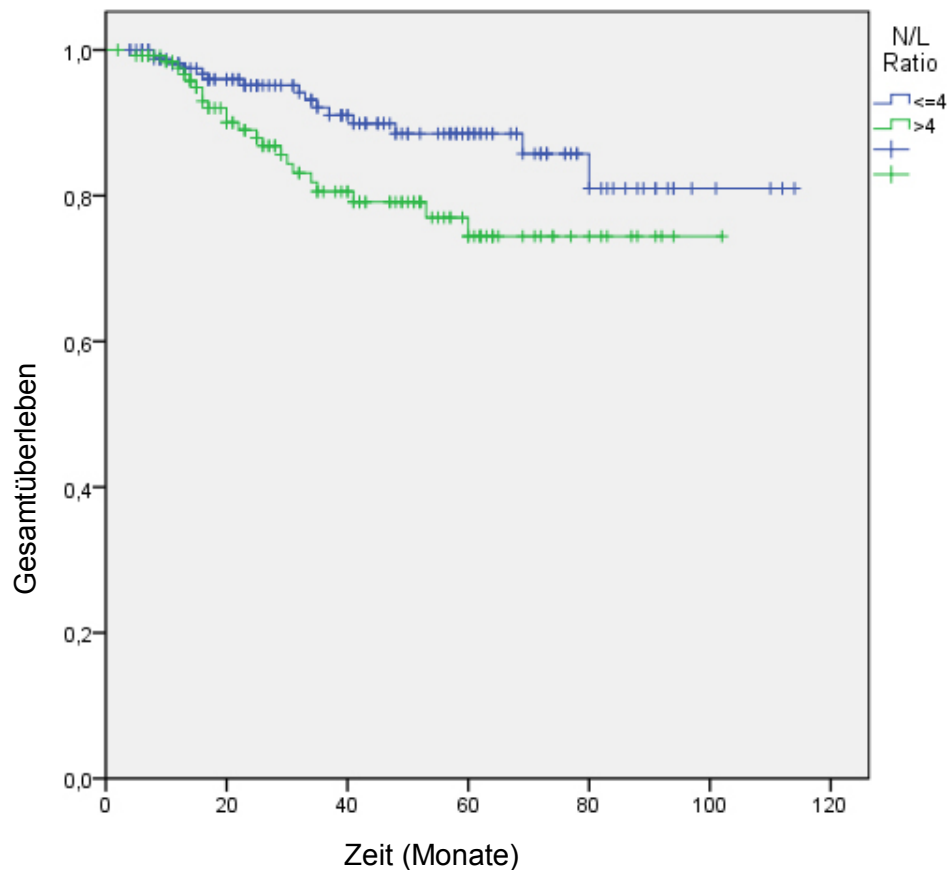


Abbildung 6 Univariate Analyse des Overall Survival

In der multivariaten Analyse in der die oben genannten klinikopathologischen Faktoren mit einbezogen worden, ergab die Assoziation zwischen der NLR und dem OS kein signifikantes Ergebnis, jedoch einen Trend in Richtung erniedrigtem OS (HR, 1.81; 95%CI, 0.91-3.58; p=0.091).

4 Diskussion

Die NLR ist ein einfach und ohne zusätzliche Kosten zu erhebender prognostischer Marker. In unsere Studie konnten wir zeigen, dass eine NLR>4 bei Patienten mit Kolonkarzinom signifikant mit einer schlechteren TTR assoziiert war, verglichen mit Kolonkarzinompatienten mit einer NLR≤4. Dieses Ergebnis war signifikant, sowohl in der univariater Analyse als auch in der multivariaten Analyse. Wir untersuchten auch das OS und konnten feststellen, dass Patienten mit einer NLR>4 in der univariaten Analyse ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben

hatten, als Patienten mit einer $NLR \leq 4$. In der multivariaten Analyse verlor die NLR im Bezug auf das OS ihre Signifikanz.

Bei der NLR orientierten wir uns an einer Studie von Ding und Kollegen. In dieser retrospektiven Analyse wurden 141 Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium IIA (T3N0M0) untersucht. Das Differentialblutbild wurde innerhalb einer Woche vor der Operation abgenommen. Die NLR wurde als absolute Neutrophilenzahl dividiert durch die absolute Lymphozytenzahl berechnet. Ziel der Studie war es zu prüfen, ob die NLR eine Aussage über RFS (recurrence-free survival) nach Operation ohne Chemotherapie machen kann. Eine erhöhte $NLR > 4$ und weniger als 15 resezierte Lymphknoten wirkten sich als prognostische Faktoren negativ auf das RFS aus (HR, 4.88; $p < 0.01$ bzw. HR, 3.80; $p < 0.05$). Für Patienten mit einer $NLR \leq 4$ betrug das 5-Jahres-RFS 91.4% (95% CI, 88.6–94.2%) gegenüber 63.8% (51.1–76.3%) für Patienten mit $NLR > 4$ (116). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten im Stadium IIA mit $NLR > 4$ zu 63,8% ein ähnliches 5-Jahres-RFS hatten wie Patienten aus anderen Studien im Stadium IIIB (117). Im Vergleich dazu hatten Patienten mit $NLR \leq 4$ zu 91,4% ein 5-Jahres-RFS das dem von Stadium I Patienten gleich (117). (116)

Eine der ersten Studien die NLR als prognostischen Marker bei kolorektalen Karzinomen untersuchte, war die Studie von Walsh et al. 2005. Jedoch wurden in dieser prospektiven Studie Patienten in allen Tumorstadien eingeschlossen (Stadium I bis IV) und nur 80 von 230 Patienten waren im Stadium II. Eine $NLR \geq 5$ galt als erhöht. Die Blutproben stammten vom Tag vor der Operation. In der univariaten Überlebenszeit-Analyse bei allen Patienten war eine $NLR > 5$ signifikant mit einem schlechteren Overall Survival und einem schlechteren krankheitsspezifischen Überleben assoziiert. In der multivariaten Cox-Regression verlor NLR seine Signifikanz in Bezug auf die Überlebenszeit. Zu berücksichtigen ist dabei, wie bereits erwähnt, dass Walsh und Kollegen Patienten nicht bezüglich der Tumorstadien unterschieden (110).

Halazun et al. untersuchten in einer retrospektiven Analyse Patienten mit KRK und Lebermetastasen bei welchen die Lebermetastasen kurativ operiert wurden. Sie konnten zeigen, dass Patienten mit Lebermetastasen und einer erhöhten NLR eine schlechtere Überlebenszeit hatten. Untersucht wurden 440 Patienten. Eine $NLR \geq 5$ wurde als erhöht festgelegt. Die Blutproben wurden einen Tag vor der Operation abgenommen. Keiner der Patienten zeigte zu diesem Zeitpunkt Zeichen

einer Sepsis. Ausgeschlossen wurden Patienten deren Blutproben nicht am Tag vor der Operation genommen wurden und Patienten die synchron primär kolorektal reseziert wurden. 78 Patienten (18%) hatten eine $NLR \geq 5$, 55 von diesen Patienten verstarben. Die 5-Jahres Überlebensrate war für Patienten mit hoher $NLR (\geq 5)$ signifikant schlechter als für Patienten mit $NLR < 5$ (22% vs. 43%, $p < 0.0001$). In der univariaten Analyse aller Faktoren die auf das Überleben der Patienten Einfluss nahmen, hatten $NLR \geq 5$, Anzahl der Metastasen > 8 , Tumorgröße > 5 cm und Alter > 70 Jahren einen signifikanten Einfluss. Bis auf die Tumorgröße > 5 cm blieben alle anderen inklusive der NLR auch in der multivariaten Analyse signifikant (NLR : $HR = 2.261$, $CI = 1.654-3.129$, $p < 0.0001$, Metastasen > 8 : $HR = 1.611$, $CI = 1.006-2.579$, $p = 0.047$, Alter > 70 : $HR = 1.418$, $CI = 1.049-1.930$, $p = 0.027$). In Bezug auf die Rezidivwahrscheinlichkeit konnte allein eine $NLR \geq 5$ in der univariaten Analyse signifikant eine Vorhersage über das Rezidivrisiko machen ($HR = 4.521$, $CI = 2.475-8.257$, $p < 0.0001$) (109).

Die Daten der oben beschriebenen Studien entsprechen den Ergebnissen unserer Analyse, auch wenn man berücksichtigen muss, dass wir nicht metastasierte Patienten untersucht haben. Auch unsere Studie zeigte uni- und multivariat ein besseres DFS (TTR) bei Patienten mit einer $NLR \leq 4$ und auch das Gesamtüberleben war in unserer Studie in der univariaten Analyse bei niedriger NLR besser.

In einer weiteren, relativ kleinen Studie von Halazun et al. wurden bei 150 Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom, die Neutrophilen und Lymphozyten präoperativ gemessen. Diese Patienten kamen, für eine Lebertransplantation (LT) in Frage. Die 13 Patienten mit einer $NLR \geq 5$ (13, 9%) zeigten eine 5 Jahres DFS von nur 25% verglichen mit Patienten die eine $NLR < 5$ hatte von 75% ($p < 0.0001$). Auch im OS zeigten sich auf 5 Jahre Unterschiede von 64% zu 28% bei Patienten mit $NLR < 5$ und $NLR \geq 5$ ($p = 0.001$). Die Werte wurden aus dem Differentialblutbild am Tag vor der Operation entnommen. Patienten die eine Sepsis hatten oder mit Steroiden in hoher Dosis behandelt wurden und dadurch eine erhöhte NLR hatten wurden aus der Studie ausgeschlossen (118).

Die NLR dürfte somit auch beim hepatozellulären Karzinom im höheren Stadium eine prognostische Aussagekraft haben, große, prospektive Studien sind nötig um diese Ergebnisse zu bestätigen.

In einer Studie von Chiang et al. wurden retrospektiv 3731 KRK-Patienten aus Taiwan im Stadium I bis III (davon 1788 Adenokarzinome des Kolons und 1943 Adenokarzinome des Rektums) in Bezug auf den Einfluss der NLR auf das DFS untersucht. Die Patienten wurden in 2 Gruppen unterteilt, die eine Gruppe bestand aus Patienten die im Rahmen eines Notfalls versorgt wurden (complicated group), die andere aus Patienten, die einem geplanten Eingriff (elective group) unterzogen wurden. Die NLR wurde mittels ROC festgelegt und es wurde eine NLR von 3 mit der höchsten Spezifität und Sensitivität ermittelt. In der Studie konnte gezeigt werden, dass Kolonkarzinompatienten mit einer $NLR > 3$ signifikant häufiger größere Tumore ($> 5\text{cm}$), T4 Läsionen, Anämie, erhöhtes CEA und Hypoalbuminämie hatten und signifikant mehr Patienten der Gruppe mit komplizierter Präsentation (Obstruktion, Perforation, Blutungen und Ischämie) angehörten. In Bezug auf die Verabreichung einer adjuvante Chemotherapie, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit $NLR > 3$ und denen mit $NLR \leq 3$. Weiters hatten sowohl Kolon als auch Rektumkarzinompatienten mit einer $NLR > 3$ ein schlechteres 5-Jahres DFS als Patienten mit einer $NLR \leq 3$ (≤ 3 ; 5-year DFS, 68.6 % vs. 82.7 %, $p < 0.001$). Im Durchschnitt betrug das DFS bei $NLR \leq 3$ 80.0 (± 2.7) Monate und bei einer $NLR > 3$ 68.3 (± 3.9) Monate. In der multivariaten Analyse verlor die NLR für das Rektumkarzinom als Risikofaktor ihre Signifikanz. Die NLR wurde auch als prognostischer Faktor für Kolonkarzinom und Rektumkarzinom im Stadium II und III untersucht. Patienten mit Kolonkarzinom mit $NLR \leq 3$ hatten sowohl im Stadium II (85.9 % vs. 72.5 %, $p < 0.001$) als auch im Stadium III (66.5 % vs. 54.2%, $p = 0.013$) bessere 5-Jahres-Überlebensraten. Patienten mit Rektumkarzinom zeigten keine signifikant besseren 5-Jahres-Überlebensrate (115).

Auch diese Analyse von Chiang et al. unterstützt die Ergebnisse unserer Studie. Die durchschnittliche TTR betrug bei uns bei einer $NLR \leq 4$ 92.6 Monate und bei einer $NLR > 4$ 62,6 Monate. Zu berücksichtigen ist bei diesem Vergleich, dass Chiang sowohl Rektum- als auch Kolonkarzinompatienten untersucht haben. Isoliert bei Kolonkarzinompatienten war das 5 Jahres-DFS 66.3% bei Patienten mit $NLR > 3$ gegenüber 78.9% bei Patienten mit $NLR \leq 3$ (115). Der Unterschied lässt sich möglicherweise auf die Anzahl der Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben zurückführen. Jeweils ca. 33% der Patienten mit

einer $NLR \leq 3$, einer $NLR > 3$ und der unclassified Gruppe erhielten in der Studie von Chiang eine adjuvante Chemotherapie. Im Vergleich dazu bekamen in unserer Studie mit 66,9% deutlich mehr Patienten eine adjuvante Chemotherapie (115).

Eine Erhöhung der NLR von Patienten besteht, wenn eine Lymphozytopenie oder eine Neutrophilie oder beides vorliegen. Lymphozyten leiten den zytotoxischen Zelltod ein. Außerdem sind sie beteiligt an der Produktion von Zytokinen, die die Proliferation und die Metastasierungsfreudigkeit von Tumorzellen hemmen. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, gehört zu diesen Zytokinen beispielsweise $TNF-\alpha$ oder IL-6.

In einer Studie von Ownby und Kollegen (1983) wurden die Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten von 419 und 581 Brustkrebs-Patienten erhoben. Waren die präoperativen Lymphozyten kleiner gleich $1500/mm^3$ und die eosinophilen Granulozyten kleiner gleich $55/mm^3$ so hatten diese Patienten ein signifikant höheres Risiko Rezidive zu entwickeln, als Patienten mit normalen oder erhöhten Lymphozyten- bzw. Eosinophilen-Werten (119). Auf der anderen Seite ist es die Neutrophilie, die die NLR erhöht. Neutrophile produzieren Angiogenese fördernde Chemokine, die das Wachstum des Tumors fördern. In einer Studie von Kusumanto und Kollegen wurde gezeigt, dass die Aktivierung von Neutrophilen zur Ausschüttung von Chemokinen (Interleukin-8) und Wachstumsfaktoren (VEGF) führte, was sich positiv auf die Angiogenese auswirkte (120).

Zusammenfassend könnte man sagen, dass sich in der NLR die individuelle Antwort des Immunsystems auf den Tumor widerspiegelt und sich dies möglicherweise auf die Prognose von Tumorerkrankungen, im speziellen Fall auf die Prognose des Kolonkarzinoms auswirkt. Die NLR könnte somit die tumorprotektive Aktivität der Lymphozyten und die das Tumorstadium fördernde Aktivität der Neutrophilen zusammenfassen.

Die Stärke unsere Studie ist die hohe Zahl an Patienten im Stadium II und III. Eine Schwäche könnte der Zeitpunkt der Probenentnahme sein, da die Neutrophilen- und Lymphozytenwerte relativ dynamisch sind. Wir wählten einen Zeitraum von 3 Tagen vor der Operation innerhalb dieser das Differentialblutbild abgenommen wurde.

Zusammenfassend konnte unsere Studie zeigen, dass die präoperative NLR möglicherweise ein unabhängiger prognostischer Marker für die TTR beim Kolonkarzinom im Stadium II und III ist. Große randomisierte prospektive Studien sind notwendig, um die Ergebnisse unserer Studie und die präoperative NLR als unabhängigen prognostischen Marker für das Kolonkarzinom zu bestätigen.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. 2008; Available at: <http://globocan.iarc.fr/>. Accessed 10/05, 2012.
- (2) Herold G. Innere Medizin. 2011th ed. Köln: Gerd Herold; 2010.
- (3) Statistik Austria. Dickdarm und Enddarm (C18-C21) - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983. 2012; Available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm_enddarm/021701.html. Accessed 10/17, 2012.
- (4) International Agency for Research on Cancer (IARC). 2010; Available at: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/colorectal.asp>. Accessed 09/04, 2012.
- (5) Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. Kompendium internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie Band 2. 4th ed.: Springer; 2006.
- (6) Inc WdG, Pschyrembel W. Pschyrembel® Klinisches Wörterbuch. : De Gruyter; 2007.
- (7) Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R. Das Rote Buch: Hämatologie und Internistische Onkologie. : ecomed Verlagsgesellschaft in Hüthig Jehle Rehm; 2011.
- (8) Steinke V. HNPCC – Informationen für Ärzte HNPCC (Lynch-Syndrom) Molekulargenetische Grundlagen. 2012; Available at: http://humangenetics.uni-bonn.de/e1022/e349/e1195/e1224/index_ger.html. Accessed 10/17, 2012.
- (9) Böcker W, Heitz PU. Pathologie. : Elsevier, Urban & Fischer; 2008.
- (10) Bidoli E, Franceschi S, Talamini R, Barra S, La Vecchia C. Food consumption and cancer of the colon and rectum in north-eastern Italy. *Int J Cancer* 1992 Jan 21;50(2):223-229.
- (11) Probst-Hensch NM, Sinha R, Longnecker MP, Witte JS, Ingles SA, Frankl HD, et al. Meat preparation and colorectal adenomas in a large sigmoidoscopy-based case-control study in California (United States). *Cancer Causes Control* 1997 Mar;8(2):175-183.

- (12) Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic Review of the Prospective Cohort Studies on Meat Consumption and Colorectal Cancer Risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2001 May 1, 2001;10(5):439-446.
- (13) Chao A, Thun MJ, Jacobs EJ, Henley SJ, Rodriguez C, Calle EE. Cigarette Smoking and Colorectal Cancer Mortality in the Cancer Prevention Study II. *Journal of the National Cancer Institute* 2000 December 06;92(23):1888-1896.
- (14) Schrijvers D, Senn HJ, Mellstedt H, Zakotnik B. *ESMO Handbook of Cancer Prevention*. : Taylor & Francis; 2008.
- (15) Hiddemann W, Bartram CR. *Die Onkologie: Teil 1: Epidemiologie - Pathogenese - Grundprinzipien der Therapie; Teil 2: Solide Tumoren - Lymphome - Leukämien*. : Springer; 2006.
- (16) CANAVAN C, ABRAMS KR, MAYBERRY J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(8):1097-1104.
- (17) Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003 May 3;361(9368):1496-1501.
- (18) Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004 Apr 20;140(8):603-613.
- (19) Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, et al. Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008. *Z Gastroenterol* 2008 Aug;46(8):799-840.
- (20) Vogt W. Prevention of colon cancer--update 2008. *Praxis (Bern 1994)* 2008 Oct 8;97(20):1077-1083.
- (21) Latella G, Papi C. Crucial steps in the natural history of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012 Aug 7;18(29):3790-3799.
- (22) Böcker W, Denk H, Heitz PU. *Pathologie: Mit 164 Tabellen;[Online-Zugang+interaktive Extras]*. : Elsevier, Urban und Fischer; 2006.
- (23) Pino MS, Chung DC. The Chromosomal Instability Pathway in Colon Cancer. *Gastroenterology* 2010 5;138(6):2059-2072.
- (24) Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, Mills G. Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2012 Jan;5(1):19-27.
- (25) American Joint Committee on Cancer (AJCC). The TNM Staging System is one of the most commonly used staging systems. This system was developed and is maintained by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the International Union Against

- Cancer (UICC). The TNM classification system was developed as a tool for doctors to stage different types of cancer based on certain standard criteria. 05/05, 2010; Available at: <http://www.cancerstaging.org/mission/whatis.html>. Accessed 09/18, 2012.
- (26) American Joint Committee on Cancer (AjCC). Colon and Rectum Cancer Staging. 2009; Available at: <http://www.cancerstaging.org/staging/posters/colon8.5x11.pdf>. Accessed 10/02, 2012.
- (27) Onkodin. Verteilung der Lokalisation des kolorektalen Karzinoms. 2007; Available at: http://www.onkodin.de/zms/content/e2/e22972/e47994/e47995/e48000/Kolonkarzinom_C_RC_Abb5.gif. Accessed 09/19, 2012.
- (28) Possinger K. Facharzt Hämatologie Onkologie. : Urban & Fischer bei Elsevier; 2011.
- (29) Österreichische Krebshilfe. Keine Ausreden mehr: Vermeiden statt Leiden.Darmkrebsvorsorge. 2004; Available at: <http://www.krebshilfe.net/pdf/artikel/14612204.pdf>. Accessed 09/24, 2012.
- (30) Schmoll H-, Arnold D, Lang A, Graeven U. 22.05.2007; Available at: <http://www.onkodin.de/e2/e22972/e47994/e48006/>. Accessed 09/06, 2012.
- (31) Herold G. Innere Medizin. 2012th ed. Köln: Gerd Herold; 2012.
- (32) Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D, Riedl S. Prognostic factors of rectum carcinoma--experience of the German Multicentre Study SGCRC. German Study Group Colo-Rectal Carcinoma. Tumori 1995 May-Jun;81(3 Suppl):60-64.
- (33) Hermanek P,Jr, Wiebelt H, Riedl S, Staimmer D, Hermanek P. Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group. Chirurg 1994 Apr;65(4):287-297.
- (34) Finlayson EV, Birkmeyer JD. Effects of hospital volume on life expectancy after selected cancer operations in older adults: a decision analysis. J Am Coll Surg 2003 Mar;196(3):410-417.
- (35) Eisterer W. Multimodale Therapie des Rektumkarzinoms
DFP-Artikel. krebs:hilfe! 2012:38-41.
- (36) Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. clinical practice guidelines 2010(21):82-86.
- (37) Hermanek P, Junginger T. The circumferential resection margin in rectal carcinoma surgery. Tech Coloproctol 2005 Dec;9(3):193-9; discussion 199-200.
- (38) Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A, ESMO Guidelines Working Group. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. Ann Oncol 2010 May;21 Suppl 5:v70-7.

- (39) Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004 Jun 3;350(23):2343-2351.
- (40) Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009 Jul 1;27(19):3109-3116.
- (41) Wolmark N, Wieand H, Kuebler JP., et al. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. . *Proc ASCO* 2005(23):16.
- (42) Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A, ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010 May;21 Suppl 5:v93-7.
- (43) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007 Apr 20;25(12):1539-1544.
- (44) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 Jun 3;350(23):2335-2342.
- (45) Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *The Lancet* 2001 2/17;357(9255):539-545.
- (46) Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, et al. Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008. *Z Gastroenterol* 2008 Aug;46(8):799-840.
- (47) Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008 Jul 24;454(7203):436-444.
- (48) Pikarsky E, Porat RM, Stein I, Abramovitch R, Amit S, Kasem S, et al. NF-kappaB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature* 2004 Sep 23;431(7007):461-466.
- (49) Greten FR, Eckmann L, Greten TF, Park JM, Li ZW, Egan LJ, et al. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell* 2004 Aug 6;118(3):285-296.
- (50) Maeda S, Kamata H, Luo JL, Leffert H, Karin M. IKKbeta couples hepatocyte death to cytokine-driven compensatory proliferation that promotes chemical hepatocarcinogenesis. *Cell* 2005 Jul 1;121(7):977-990.
- (51) Yu H, Kortylewski M, Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2007 Jan;7(1):41-51.

- (52) Bromberg JF, Wrzeszczynska MH, Devgan G, Zhao Y, Pestell RG, Albanese C, et al. Stat3 as an oncogene. *Cell* 1999 Aug 6;98(3):295-303.
- (53) Wang T, Niu G, Kortylewski M, Burdelya L, Shain K, Zhang S, et al. Regulation of the innate and adaptive immune responses by Stat-3 signaling in tumor cells. *Nat Med* 2004 Jan;10(1):48-54.
- (54) Kortylewski M, Kujawski M, Wang T, Wei S, Zhang S, Pilon-Thomas S, et al. Inhibiting Stat3 signaling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity. *Nat Med* 2005 Dec;11(12):1314-1321.
- (55) Lejeune F, Ruegg C, Lienard D. Clinical applications of TNF- α in cancer. *Curr Opin Immunol.* 1998;10:573-80.
- (56) Negus RP, Stamp GW, Hadley J, Balkwill FR. Quantitative assessment of the leukocyte infiltrate in ovarian cancer and its relationship to the expression of C-C chemokines. *Am J Pathol* 1997 May;150(5):1723-1734.
- (57) Vidal-Vanaclocha F, Fantuzzi G, Mendoza L, Fuentes AM, Anasagasti MJ, Martin J, et al. IL-18 regulates IL-1 β -dependent hepatic melanoma metastasis via vascular cell adhesion molecule-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000 Jan 18;97(2):734-739.
- (58) Tricot G. New insights into role of microenvironment in multiple myeloma. *The Lancet* 2000 1/22;355(9200):248-250.
- (59) Kikly K, Liu L, Na S, Sedgwick JD. The IL-23/Th(17) axis: therapeutic targets for autoimmune inflammation. *Curr Opin Immunol* 2006 Dec;18(6):670-675.
- (60) Murphy KM, Travers P, Walport M, Mähle K, Seidler L, Haüßer-Siller I. *Janeway Immunologie. : Spektrum Akademischer Verlag; 2009.*
- (61) Haghnegahdar H, Du J, Wang D, Strieter RM, Burdick MD, Nanney LB, et al. The tumorigenic and angiogenic effects of MGSA/GRO proteins in melanoma. *J Leukoc Biol* 2000 Jan;67(1):53-62.
- (62) Medrano EE, Farooqui JZ, Boissy RE, Boissy YL, Akadiri B, Nordlund JJ. Chronic growth stimulation of human adult melanocytes by inflammatory mediators in vitro: implications for nevus formation and initial steps in melanocyte oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993 Mar 1;90(5):1790-1794.
- (63) Borrello MG, Alberti L, Fischer A, Degl'innocenti D, Ferrario C, Gariboldi M, et al. Induction of a proinflammatory program in normal human thyrocytes by the RET/PTC1 oncogene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 Oct 11;102(41):14825-14830.
- (64) De Falco V, Guarino V, Avilla E, Castellone MD, Salerno P, Salvatore G, et al. Biological role and potential therapeutic targeting of the chemokine receptor CXCR4 in undifferentiated thyroid cancer. *Cancer Res* 2007 Dec 15;67(24):11821-11829.
- (65) Rossi V, Breviario F, Ghezzi P, Dejana E, Mantovani A. Prostacyclin synthesis induced in vascular cells by interleukin-1. *Science* 1985 Jul 12;229(4709):174-176.

- (66) Gross SS, Jaffe EA, Levi R, Kilbourn RG. Cytokine-activated endothelial cells express an isotype of nitric oxide synthase which is tetrahydrobiopterin-dependent, calmodulin-independent and inhibited by arginine analogs with a rank-order of potency characteristic of activated macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1991 Aug 15;178(3):823-829.
- (67) Yoshizumi M, Kurihara H, Morita T, Yamashita T, Oh-hashii Y, Sugiyama T, et al. Interleukin 1 increases the production of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1990 Jan 15;166(1):324-329.
- (68) Abe Y, Sekiya S, Yamasita T, Sendo F. Vascular hyperpermeability induced by tumor necrosis factor and its augmentation by IL-1 and IFN-gamma is inhibited by selective depletion of neutrophils with a monoclonal antibody. *J Immunol* 1990 Nov 1;145(9):2902-2907.
- (69) Mantovani A, Bussolino F, Dejana E. Cytokine regulation of endothelial cell function. *FASEB J* 1992 May;6(8):2591-2599.
- (70) Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990 Aug 2;346(6283):425-434.
- (71) Osborn L. Leukocyte adhesion to endothelium in inflammation. *Cell* 1990 Jul 13;62(1):3-6.
- (72) Carlos TM, Harlan JM. Membrane proteins involved in phagocyte adherence to endothelium. *Immunol Rev* 1990 Apr;114:5-28.
- (73) Cybulsky MI, Fries JW, Williams AJ, Sultan P, Davis VM, Gimbrone MA, Jr, et al. Alternative splicing of human VCAM-1 in activated vascular endothelium. *Am J Pathol* 1991 Apr;138(4):815-820.
- (74) Jonjic N, Jilek P, Bernasconi S, Peri G, Martin-Padura I, Cenzuales S, et al. Molecules involved in the adhesion and cytotoxicity of activated monocytes on endothelial cells. *J Immunol* 1992 Apr 1;148(7):2080-2083.
- (75) Dobrina A, Menegazzi R, Carlos TM, Nardon E, Cramer R, Zacchi T, et al. Mechanisms of eosinophil adherence to cultured vascular endothelial cells. Eosinophils bind to the cytokine-induced ligand vascular cell adhesion molecule-1 via the very late activation antigen-4 integrin receptor. *J Clin Invest* 1991 Jul;88(1):20-26.
- (76) Weller PF, Rand TH, Goelz SE, Chi-Rosso G, Lobb RR. Human eosinophil adherence to vascular endothelium mediated by binding to vascular cell adhesion molecule 1 and endothelial leukocyte adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991 Aug 15;88(16):7430-7433.
- (77) Shimizu Y, Newman W, Gopal TV, Horgan KJ, Graber N, Beall LD, et al. Four molecular pathways of T cell adhesion to endothelial cells: roles of LFA-1, VCAM-1, and

ELAM-1 and changes in pathway hierarchy under different activation conditions. *J Cell Biol* 1991 Jun;113(5):1203-1212.

(78) Picker LJ, Kishimoto TK, Smith CW, Warnock RA, Butcher EC. ELAM-1 is an adhesion molecule for skin-homing T cells. *Nature* 1991 Feb 28;349(6312):796-799.

(79) Salvucci O, Bouchard A, Baccarelli A, Deschenes J, Sauter G, Simon R, et al. The role of CXCR4 receptor expression in breast cancer: a large tissue microarray study. *Breast Cancer Res Treat* 2006 Jun;97(3):275-283.

(80) Balkwill F. Cancer and the chemokine network. *Nat Rev Cancer* 2004 Jul;4(7):540-550.

(81) Kaifi JT, Yekebas EF, Schurr P, Obonyo D, Wachowiak R, Busch P, et al. Tumor-cell homing to lymph nodes and bone marrow and CXCR4 expression in esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005 Dec 21;97(24):1840-1847.

(82) Kim J, Takeuchi H, Lam ST, Turner RR, Wang HJ, Kuo C, et al. Chemokine receptor CXCR4 expression in colorectal cancer patients increases the risk for recurrence and for poor survival. *J Clin Oncol* 2005 Apr 20;23(12):2744-2753.

(83) Burns JM, Summers BC, Wang Y, Melikian A, Berahovich R, Miao Z, et al. A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development. *J Exp Med* 2006 Sep 4;203(9):2201-2213.

(84) Ghadjar P, Coupland SE, Na IK, Noutsias M, Letsch A, Stroux A, et al. Chemokine receptor CCR6 expression level and liver metastases in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006 Apr 20;24(12):1910-1916.

(85) Shulby SA, Dolloff NG, Stearns ME, Meucci O, Fatatis A. CX3CR1-fractalkine expression regulates cellular mechanisms involved in adhesion, migration, and survival of human prostate cancer cells. *Cancer Res* 2004 Jul 15;64(14):4693-4698.

(86) Zipin-Roitman A, Meshel T, Sagi-Assif O, Shalmon B, Avivi C, Pfeffer RM, et al. CXCL10 promotes invasion-related properties in human colorectal carcinoma cells. *Cancer Res* 2007 Apr 1;67(7):3396-3405.

(87) Shields JD, Fleury ME, Yong C, Tomei AA, Randolph GJ, Swartz MA. Autologous chemotaxis as a mechanism of tumor cell homing to lymphatics via interstitial flow and autocrine CCR7 signaling. *Cancer Cell* 2007 Jun;11(6):526-538.

(88) Kawada K, Sonoshita M, Sakashita H, Takabayashi A, Yamaoka Y, Manabe T, et al. Pivotal role of CXCR3 in melanoma cell metastasis to lymph nodes. *Cancer Res* 2004 Jun 1;64(11):4010-4017.

(89) Gunther K, Leier J, Henning G, Dimmler A, Weissbach R, Hohenberger W, et al. Prediction of lymph node metastasis in colorectal carcinoma by expression of chemokine receptor CCR7. *Int J Cancer* 2005 Sep 20;116(5):726-733.

- (90) Cabioglu N, Yazici MS, Arun B, Broglio KR, Hortobagyi GN, Price JE, et al. CCR7 and CXCR4 as novel biomarkers predicting axillary lymph node metastasis in T1 breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005 Aug 15;11(16):5686-5693.
- (91) Takeuchi H, Fujimoto A, Tanaka M, Yamano T, Hsueh E, Hoon DS. CCL21 chemokine regulates chemokine receptor CCR7 bearing malignant melanoma cells. *Clin Cancer Res* 2004 Apr 1;10(7):2351-2358.
- (92) Amersi FF, Terando AM, Goto Y, Scolyer RA, Thompson JF, Tran AN, et al. Activation of CCR9/CCL25 in cutaneous melanoma mediates preferential metastasis to the small intestine. *Clin Cancer Res* 2008 Feb 1;14(3):638-645.
- (93) Marchesi F, Monti P, Leone BE, Zerbi A, Vecchi A, Piemonti L, et al. Increased survival, proliferation, and migration in metastatic human pancreatic tumor cells expressing functional CXCR4. *Cancer Res* 2004 Nov 15;64(22):8420-8427.
- (94) Burger JA, Kipps TJ. CXCR4: a key receptor in the crosstalk between tumor cells and their microenvironment. *Blood* 2006 Mar 1;107(5):1761-1767.
- (95) Kulbe H, Thompson R, Wilson JL, Robinson S, Hagemann T, Fatah R, et al. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2007 Jan 15;67(2):585-592.
- (96) Durczynski A, Szymanski D, Nowicki M, Hogendorf P, Poznanska G, Strzelczyk J. Very high concentration of d-dimers in portal blood in patients with pancreatic cancer. *Pol Przegl Chir* 2012 Dec 1;84(10):521-525.
- (97) Zell JA, Chang JC. Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. *Support Care Cancer* 2005 Nov;13(11):870-877.
- (98) Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102(1):5-14.
- (99) O'Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, McIrvine A, Rodrick ML, Demling RH, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* 1984 Oct;24(10):869-875.
- (100) Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, Giudice G, Cuffari S, Bordone N, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 1994 Oct;41(5):471-476.
- (101) Menges T, Engel J, Welters I, Wagner RM, Little S, Ruwoldt R, et al. Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: association with posttraumatic complications. *Crit Care Med* 1999 Apr;27(4):733-740.
- (102) Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Eichler HG, Vondrovec B, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Mar;159(3):857-863.

- (103) Ege H, Gertz MA, Markovic SN, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, et al. Prediction of survival using absolute lymphocyte count for newly diagnosed patients with multiple myeloma: a retrospective study. *Br J Haematol* 2008 Jun;141(6):792-798.
- (104) Nieto Y, Shpall EJ, McNiece IK, Nawaz S, Beaudet J, Rosinski S, et al. Prognostic analysis of early lymphocyte recovery in patients with advanced breast cancer receiving high-dose chemotherapy with an autologous hematopoietic progenitor cell transplant. *Clin Cancer Res* 2004 Aug 1;10(15):5076-5086.
- (105) He JR, Shen GP, Ren ZF, Qin H, Cui C, Zhang Y, et al. Pretreatment levels of peripheral neutrophils and lymphocytes as independent prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2012 Dec;34(12):1769-1776.
- (106) Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Kampel-Kettner K, Rehak P, et al. External validation of the Leibovich prognosis score for nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma at a single European center applying routine pathology. *J Urol* 2011 Nov;186(5):1773-1777.
- (107) Jensen HK, Donskov F, Marcussen N, Nordmark M, Lundbeck F, von der Maase H. Presence of intratumoral neutrophils is an independent prognostic factor in localized renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009 Oct 1;27(28):4709-4717.
- (108) Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, Chromecki TF, Stojakovic T, Golbeck S, et al. Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer* 2013 Mar 5;108(4):901-907.
- (109) Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2008 1;34(1):55-60.
- (110) Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005 Sep 1;91(3):181-184.
- (111) Malik HZ, Prasad KR, Halazun KJ, Aldoori A, Al-Mukhtar A, Gomez D, et al. Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2007 Nov;246(5):806-814.
- (112) Kishi Y, Kopetz S, Chun YS, Palavecino M, Abdalla EK, Vauthey JN. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009 Mar;16(3):614-622.
- (113) Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009 Feb;137(2):425-428.

- (114) Lee YY, Choi CH, Kim HJ, Kim TJ, Lee JW, Lee JH, et al. Pretreatment neutrophil:lymphocyte ratio as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Anticancer Res* 2012 Apr;32(4):1555-1561.
- (115) Chiang SF, Hung HY, Tang R, Changchien CR, Chen JS, You YT, et al. Can neutrophil-to-lymphocyte ratio predict the survival of colorectal cancer patients who have received curative surgery electively? *Int J Colorectal Dis* 2012 Oct;27(10):1347-1357.
- (116) Ding P, An X, Zhang R, Fang Y, Li L, Chen G, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of recurrence following curative resection for stage IIA colon cancer. *International Journal of Colorectal Disease* 2010;25(12):1427-1433.
- (117) O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004 Oct 6;96(19):1420-1425.
- (118) Halazun KJ, Hardy MA, Rana AA, Woodland DC,4th, Luyten EJ, Mahadev S, et al. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009 Jul;250(1):141-151.
- (119) Ownby HE, Roi LD, Isenberg RR, Brennan MJ. Peripheral lymphocyte and eosinophil counts as indicators of prognosis in primary breast cancer. *Cancer* 1983 Jul 1;52(1):126-130.
- (120) Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis* 2003;6(4):283-287.

