

# **Diplomarbeit**

## **Vitamin D, CRP und Albumin als präoperative prognostische Parameter des kurativ resezierten Ösophaguskarzinoms**

Eingereicht von

**Marcel Schutting**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr.med.Univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Chirurgie**

**Klinische Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie**

Unter der Anleitung von

**Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. Jörg Lindenmann**

Und

**Sen. Scient. OA. Dr. Nicole Fink-Neuböck**

Graz, 09.07.2015

## 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 09.07.2015

Marcel Schutting e.h.

## Danksagung

Danken möchte ich in erster Linie besonders Herrn Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. Jörg Lindenmann für seine ausgezeichnete und zuverlässige Betreuung. Ohne die zahlreichen Hilfestellungen und Erklärungen wäre die Erstellung dieser Arbeit wahrscheinlich nicht möglich gewesen. Vielen Dank für die Zeit und Mühen die Sie in meine Arbeit investiert haben. Ebenso bedanke ich mich bei Frau Sen.Scient. OA. Dr. Nicole Fink-Neuböck für ihre Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit. Mein weiterer Dank gilt Univ. Ass. Mag. Dr. Alexander Avian für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung

Meinen Eltern möchte ich ebenso dafür danken, dass sie mich immer und bei jeder meiner Entscheidungen vollkommen unterstützten. Ohne den familiären Rückhalt während der letzten Jahre hätte ich meine Ziele womöglich nicht verwirklichen können.

Zu guter Letzt möchte ich noch all meinen Freunden und Studienkollegen danken, welche mich im Laufe der letzten Jahre immer tatkräftig unterstützten und zu dieser unvergesslichen Studienzeit beitrugen.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Zahlreiche Studien haben bereits belegt, dass erhöhte CRP-Spiegel, erniedrigte Albuminwerte und der damit errechenbare GPS prognostische Parameter bei Krebserkrankungen darstellen. Bezüglich des prognostischen Einflusses des Vitamin D-Spiegels gibt es bis jetzt jedoch noch keine schlüssigen Ergebnisse. Das Ziel dieser Analyse war, den möglichen Einfluss dieser präoperativ leicht zugänglichen Laborparameter auf das postoperative Überleben bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom nach kurativer Resektion zu ermitteln.

**Methoden:** In der retrospektiven Datenerhebung wurden alle Patientinnen und Patienten mit einem kurativ resezierten Ösophaguskarzinom erfasst. Nach Anwendung der Einschlusskriterien ergab sich ein Kollektiv von 80 Patientinnen und Patienten. Allgemeine Patientendaten, Laborparameter, tumorspezifische Parameter, therapeutische Parameter und die überlebensspezifischen Parameter wurden evaluiert, anonymisiert und mittels SPSS statistisch ausgewertet.

**Ergebnisse:** 13 (16,25%) Patientinnen waren weiblichen und 67 Patienten (83,75%) männlichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter betrug 63,3 Jahre. In 69 Fällen (86,3%) konnte eine positive Alkoholanamnese erhoben werden. Es handelte sich bei den 80 Ösophaguskarzinomen um 50 (62,5%) Adenokarzinome- und 30 (37,5%) Plattenepithelkarzinome. 23 Patientinnen und Patienten (28,7%) hatten das UICC Stadium I, 16 (20,0%) Stadium II, 33 (41,3%) Stadium III und 7 das Stadium IV. Einen präoperativ erhöhten CRP-Spiegel hatten 31 Patientinnen und Patienten (38,8%), eine präoperative Hypalbuminämie wurde in 6 Fällen (7,5%) gemessen. 56 Patientinnen und Patienten (70%) hatten den GPS 0, 20 (25%) den GPS 1 und 4 (5%) den GPS 2. Ein Vitamin-D Mangel war in 52 Fällen (65%) nachweisbar. Der mediane Follow-up- Zeitraum betrug 16,1 Monate (0,4- 61,4 Monate). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 23%, während hingegen die 3-Jahres- bzw. 1-Jahres-Überlebensrate 32% bzw. 74% aufwiesen.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens stellten der GPS ( $p=0,001$ ) und das UICC-Stadium ( $p=0,02$ ) die einzigen unabhängigen prognostischen Parameter dar.

**Conclusio:** Sowohl das präoperativ erhöhte CRP, als auch der erhöhte GPS sind mit einem signifikant niedrigeren postoperativen Überleben assoziiert. Ebenso wie das UICC-Stadium repräsentiert der GPS einen leicht erhebbaren und anwendbaren prognostischen Parameter bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom nach kurativer Resektion. Dahingehend sollte der präoperative GPS gemeinsam mit dem UICC-Stadium im Tumorboard berücksichtigt werden und als Hilfestellung bei der Entscheidung einer eventuellen adjuvanten Therapie dienen.

## Abstract

**Background:** Several studies have already shown, that enhanced CRP levels and decreased Albumin levels and therefore the calculated GPS represent prognostic parameters for patients suffering from cancer. Concerning the vitamin D there are no conclusive results available. The aim of this retrospective study was to evaluate the clinical impact of these preoperatively available laboratory parameters on the postoperative survival in patients with esophageal carcinoma undergoing curative resection.

**Methods:** In this retrospective data analysis all patients with esophageal carcinoma after curative esophagectomy were taken into account. However 80 patients met the inclusion criteria. Patients demographic data, laboratory parameters, tumor specific parameters, treatment specific parameters and survival specific parameters were determined, anonymized and by SPSS statistical evaluated.

**Results:** 13 (16,25%) patients were female and 67 (83,75%) male. The mean age was 63,3 years. 69 patients (86,3%) had a positive history of alcohol consumption. There were 50 (62,5%) adenocarcinoma and 30 (37,5%) squamous cell carcinoma. 23 patients (28,7%) had UICC stage I, 16 (20,0%) stage II, 33 (41,3%) stage III and 7 patients stage IV. A preoperative enhanced CRP level was found in 31 patients (38,8%), preoperative hypalbuminemia was detected in 6 patients (7,5%). 56 patients (70%) had GPS 0, 20 (25%) GPS 1 and 4 (5%) GPS 2. A vitamin D deficiency was verified in 52 patients (65%). The median follow-up was 16,1 months (ranged 0,4- 61,4 months). The 5-year-overall survival was 23%, 3-year and 1-year-survival were 32% and 74%, respectively.

Concerning the overall survival the GPS ( $p=0,001$ ) and the UICC-stage ( $p=0,02$ ) were the only independent prognostic parameters.

**Conclusion:** Both the preoperatively enhanced CRP and the increased GPS are associated with a significant lower postoperative survival. Just as the UICC-stage the GPS represents an easily available and applicable prognostic parameter for patients with esophageal carcinoma after curative esophagectomy.

Therefore the preoperative GPS and the UICC-stage should be taken into account when the decision concerning possible adjuvant therapy has to be made.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagung</b> .....	<b>- 3 -</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>- 4 -</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>- 6 -</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
<b>Abkürzungen und Glossar</b> .....	<b>- 8 -</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>- 10 -</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>- 12 -</b>
1.1 Anatomische Grundlagen.....	- 13 -
1.1.1 Aufbau des Ösophagus .....	- 13 -
1.1.2 Funktion und Physiologie .....	- 15 -
1.1.3 Karzinogenese.....	- 16 -
1.1.4 Tumorklassifikation.....	- 19 -
1.1.5 Klinische Symptomatik .....	- 22 -
1.1.6 Diagnostik.....	- 23 -
1.1.7 Therapie .....	- 27 -
1.1.8 Onkologische Nachsorge .....	- 33 -
1.1.9 Prognose .....	- 34 -
1.2 Albumin, CRP und Vitamin D .....	- 35 -
1.2.1 Albumin .....	- 35 -
1.2.2 CRP .....	- 36 -
1.2.3 GPS.....	- 39 -
1.2.4 Vitamin D.....	- 40 -
<b>2. Patienten und Methoden</b> .....	<b>- 44 -</b>
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>- 47 -</b>
3.1 Allgemeine Ergebnisse .....	- 47 -
3.2 Überlebenszeitanalyse .....	- 54 -
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>- 63 -</b>
<b>5. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>- 67 -</b>
<b>6. Anhang</b> .....	<b>- 74 -</b>
6.1 Votum der Ethikkommission.....	- 74 -
6.2 Curriculum Vitae.....	- 76 -

## Abkürzungen und Glossar

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
Bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives Protein
CSS	Cancer specific survival
CT	Computertomographie
Cyp24a1	Cytochrom P450, Familie 24, Subfamilie A, Polypeptid 1
dl	Deziliter
EMR	Endoskopische Mucosaresektion
FDG	Fluordesoxyglucose
GPS	Glasgow Prognostic Score
g	Gramm
Gy	Gray
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
mg	Milligramm
N.	Nervus
NINS	Niereninsuffizienz
N/L Ratio	Leukozyten/Lymphozyten Verhältnis
Nn.	Nervi
Npos	positive Lymphknotenmetastasenanzahl
OP	Operation
OS	Overall survival
p21	cyclin-dependent kinase inhibitor 1

p27	cyclin-dependent kinase inhibitor 1B
p53	Protein 53
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression free survival
Rr.	Rami
s	Sekunde
Tis	Carcinoma in situ
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
UICC	Union for international cancer control
UV	Ultraviolettstrahlung
V	Vena
Vv.	Venae
$\mu$ g	Mikrogramm

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ösophagus (histologisches Präparat).....	- 14 -
Abbildung 2: Endoskopisches Bild eines polypös-exulcerierend wachsenden Plattenepithelkarzinoms im mittleren Ösophagusdrittel mit deutlicher Einengung des Ösophaguslumens.....	- 17 -
Abbildung 3: Plattenepithelkarzinom (histologisches Präparat).....	- 17 -
Abbildung 4: Endoskopisches Bild eines exulcerierend wachsenden Adenokarzinoms („Barrett-Karzinom“) des distalen Ösophagus mit peritumoröser Barrett-Mucosa .....	- 18 -
Abbildung 5: Barretösophagus (histologisches Präparat).....	- 19 -
Abbildung 6: Tumordinfiltration des Ösophaguskarzinoms (T-Stadium).....	- 20 -
Abbildung 7: Kontrastmittel- Schluckaktröntgen eines Karzinoms des mittleren Ösophagusdrittels mit typischer irregulär konfigurierter, langstreckiger Stenosierung .....	- 23 -
Abbildung 8: Computertomographie des Thorax und des Abdomens mit Darstellung eines Ösophaguskarzinoms des distalen Ösophagus sowohl in der horizontalen Schichtung, als auch in der frontalen Ansicht.....	- 24 -
Abbildung 9: PET-CT mit Darstellung eines stark Signal gebenden Ösophaguskarzinoms des distalen Ösophagus sowohl in der horizontalen Schichtung, als auch in der frontalen Ansicht.....	- 26 -
Abbildung 10: Endosonographische Darstellung eines Ösophaguskarzinoms mit periösophagealer Lymphknotenmetastase .....	- 26 -
Abbildung 11: Schematische Darstellung der Vitamin D-Bildung .....	- 40 -
Abbildung 12: Studienablauf.....	- 45 -
Abbildung 13: Prozentuelle Geschlechtsverteilung.....	- 47 -
Abbildung 14: Prozentuelle Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten .....	- 48 -
Abbildung 15: Prozentuelle Verteilung der ASA-Klassifikation .....	- 48 -
Abbildung 16: Prozentuelle histologische Verteilung.....	- 49 -
Abbildung 17: Prozentuelle Verteilung hinsichtlich des histologischen Tumor-Gradings .....	- 49 -
Abbildung 18: Prozentuelle Häufigkeitsverteilung hinsichtlich der Tumordinfiltrationstiefe (T-Stadium) .....	- 50 -

Abbildung 19: Prozentuelle Verteilung der Lymphknotenmetastasen.....	- 50 -
Abbildung 20: Prozentuelle Häufigkeitsverteilung hinsichtlich des UICC- Stadiums .....	- 51 -
Abbildung 21: Präoperativer Albuminspiegel .....	- 52 -
Abbildung 22: Präoperativer CRP-Wert .....	- 52 -
Abbildung 23: Prozentuelle Häufigkeit des errechneten Glasgow Prognostic Score .....	- 53 -
Abbildung 24: Präoperativer Vitamin-D Spiegel.....	- 53 -
Abbildung 25: Progression Free Survival.....	- 55 -
Abbildung 26: Cancer Specific Survival .....	- 55 -
Abbildung 27: Overall Survival.....	- 56 -
Abbildung 28: OS bei T-Stadium 0,1,2 vs 3,4 .....	- 57 -
Abbildung 29: PFS bei N-Stadium 0 vs 1,2,3.....	- 58 -
Abbildung 30: OS bei UICC-Stadium 0,1,2 vs 3,4 .....	- 59 -
Abbildung 31: OS bei $CRP \leq 5$ vs $CRP > 5$ .....	- 60 -
Abbildung 32: OS bei GPS 0 vs 1,2.....	- 61 -

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms.....	- 20 -
Tabelle 2: Histopathologisches Grading des Ösophaguskarzinoms.....	- 21 -
Tabelle 3: Stadiengruppierung des Ösophaguskarzinoms nach UICC.....	- 21 -
Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der klinischen Symptome beim Ösophaguskarzinom .....	- 22 -
Tabelle 5: Gesamt-Überleben bezogen auf das jeweilige Tumorstadium beim Ösophaguskarzinom .....	- 34 -
Tabelle 6: Erhobene und ausgewertete Studienparameter.....	- 46 -
Tabelle 7: Übersicht über die Komorbiditäten.....	- 47 -
Tabelle 8: Statistische Zusammenhänge der Parameter mit dem PFS, CSS und OS. ....	- 54 -

# 1. Einleitung

## 1.1 Anatomische Grundlagen

Der Ösophagus ist das muskuläre Verbindungsstück von Rachen und Magen, in dem weder Verdauung noch Resorption stattfindet, er dient lediglich als Transportorgan. Er ist beim Erwachsenen 25-30cm lang, hat drei physiologische Engstellen und wird in drei Abschnitte eingeteilt, den Halsteil (pars cervicalis), den Brustteil (pars thoracica) und den Bauchteil (pars abdominalis).<sup>1</sup>

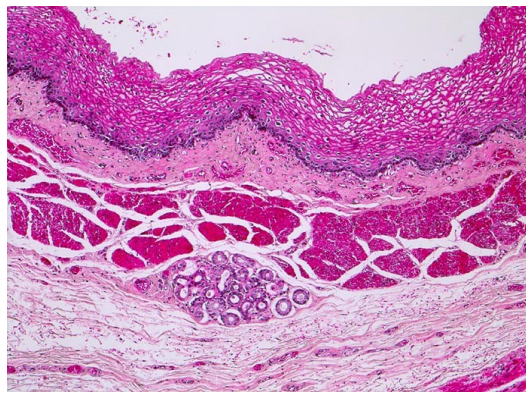
### 1.1.1 Aufbau des Ösophagus

Der Halsteil beginnt mit dem Ösophagusmund, welcher sich hinter dem Ringknorpel, auf Höhe des sechsten Halswirbels befindet und reicht bis zum ersten Brustwirbelkörper. Der Ösophagusmund, welcher auch gleich die erste Engstelle darstellt, ist bindegewebig und durch Muskelzüge, welche vom Ringknorpel entspringen und in die Längsmuskelschicht einstrahlen, an den Kehlkopf gefesselt. Der Ösophagusmund hat die Aufgabe eines Sphinkters und ist in Ruhe verschlossen, beim Schluckakt erschlafft er für 0,5 bis 1 Sekunde. Der Ösophagus gelangt zwischen Trachea und vor der Wirbelsäule zwischen dem mittleren und dem tiefen Blatt der Halsfaszie in das Mediastinum. In der Rinne zwischen Ösophagus und Trachea ziehen beidseits die Nn. laryngei recurrentes zum Kehlkopf, seitlich des Ösophagus gelangt die A.thyroidea inferior zur Schilddrüse.

Der Brustteil reicht vom ersten bis zum elften Brustwirbel, auf dessen Höhe sich der Hiatus oesophagus des Zwerchfells befindet. Er liegt hinter und etwas links der Trachea beidseits begleitet von den Nn. vagi. Nach Abgang der Nn. laryngei recurrentes legen sich die beiden Nn. vagi an die Wand der Speiseröhre und bilden den Plexus oesophagus, aus welchem, nahe des Hiatus oesophagus, die Trunci vagales hervorgehen. Die zweite Engstelle entsteht durch den Durchtritt des Ösophagus zwischen dem ventral gelegenen Aortenbogen und der dorsal gelegenen Bifurcatio tracheae.

Unterhalb der Bifurkation entfernt sich der Ösophagus von der Wirbelsäule, macht einen Bogen nach rechts und zieht dann wieder nach links und ventral, während sich die Aorta zwischen Ösophagus und Wirbelsäule legt. Auf Höhe des elften Brustwirbels durchquert er den Hiatus oesophagus des Zwerchfells, wo der Ösophagus durch die Membrana phrenico-oesophagealis befestigt ist.

Der kurze Bauchteil ist nur 2-3 cm lang und ventral von Peritoneum bedeckt. Am Anfang befindet sich die dritte Engstelle, die Zwerchfellenge. Der Ösophagus mündet und endet hier am Ostium cardiacum in den Magen.<sup>1</sup>



**Abbildung 1: Ösophagus  
(histologisches Präparat)**

(Quelle: <http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic/getpic-fra.cfm?id=4316>, last accessed 12.03.2015)

Der Wandaufbau des Ösophagus gleicht vom Prinzip dem des restlichen Darmrohres, allerdings mit kleinen Veränderungen. Die Tunica mucosa wird von mehrschichtig unverhorntem Plattenepithel überzogen, am Magenübergang hört dieses abrupt auf und wird durch das hochprismatische Epithel der Magenschleimhaut ersetzt. Unter der bindegewebigen Lamina propria befindet sich eine stark ausgebildete Lamina muscularis mucosae. In der lockeren Bindegewebsschicht, der Tela submucosa, befinden sich zahlreiche Gefäße, Nerven und einzelne gemischte Drüsen. Die Tunica muscularis besteht aus zwei Schichten, der inneren Ringmuskelschicht, welche durch wellenförmige Kontraktion den Speisebrei weiterbefördert, sowie der äußeren Längsmuskelschicht, welche für die Längsspannung des Ösophagus sorgt. Der Brustteil des Ösophagus ist von Tunica adventitia umgeben, der kurze Bauchteil von Tunica serosa (Abb. 1).<sup>2,3</sup>

Die arterielle Versorgung des Ösophagus übernehmen die Rr. oesophageales, sie entspringen im Halsbereich aus der A. thyroidea inferior, im Brustbereich aus der Pars thoracica aortae und im Bauchbereich aus der A. gastrica sinistra. Der venöse Abfluss erfolgt über die Vv. oesophageales, welche im Halsbereich in die Vv. thyroideae inferiores und im Brustbereich in die V. azygos sowie V. hemiazygos münden.

Die parasymphatische Versorgung des Ösophagus erfolgt über den N.vagus. Im Halsteil treten die Rr. oesophagei aus dem N.laryngeus recurrens, im restlichen Ösophagus bilden die beiden Nn. vagi den Plexus oesophageus.

Die sympathischen Nerven stammen aus dem Ganglion cervicothoracicum, dem Truncus sympathicus und dem Plexus aorticus thoracicus.<sup>1</sup>

### **1.1.2 Funktion und Physiologie**

Man unterscheidet physiologisch gesehen drei Regionen im Ösophagus: den oberen Ösophagussphinkter, den Ösophaguskörper und den unteren Ösophagussphinkter. Der obere Ösophagussphinkter ist zwischen den Schluckakten durch eine konstante cholinerg-nikotinerge Erregung geschlossen. Im Ösophagus erfolgt der Transport der Nahrung durch propulsive Peristaltik zum Magen. Der untere Ösophagussphinkter liegt caudal des Zwerchfells und wird während des Schluckens durch die Dehnung des Ösophagus und der reflektorischen Relaxation geöffnet. Hierbei tritt meist etwas Magensaft in den unteren Ösophaguskörper (physiologischer Reflux).

Der Schluckakt selbst wird in drei Phasen eingeteilt, orale, pharyngeale und ösophageale Phase. Lediglich die orale Phase unterliegt der Willkürmotorik, die durch den Schluckreflex ausgelöste pharyngeale und ösophageale Phase sind reflektorisch gesteuert.

Während der oralen Phase wird die Zunge gegen den harten Gaumen gedrückt und anschließend der zerkleinerte Speisebrei durch Kontraktion der Zungenmuskulatur in den Pharynx geschoben. Dort wird, durch die Erregung der Mechanorezeptoren, der unwillkürliche Schluckreflex ausgelöst und die pharyngeale Phase beginnt. Durch Anheben des weichen Gaumens an die Hinterwand des Pharynx wird der Nasenraum verschlossen.

Die Nahrung wird durch peristaltische Kontraktionen im Pharynx durch den oberen Ösophagussphinkter geschoben, der Larynx wird angehoben und die Epiglottis verschließt die Trachea, dadurch ist die Atmung während der pharyngealen Phase nicht möglich (Schluckapnoe). Am Ende der pharyngealen Phase schließt sich der obere Ösophagussphinkter und die peristaltischen Wellen gehen auf den Ösophagus über. In der nachfolgenden ösophagealen Phase gelangt die Nahrung durch die peristaltischen Wellen in den Magen, zusätzlich erzeugen Drüsen in der Ösophaguswand einen Schleim, der die Nahrung gleitfähiger macht. Jede Welle benötigt ca. 7-10 s bis zum Erreichen des Magens. Der untere Ösophagussphinkter relaxiert 2-3s nach Beginn der ösophagealen Phase.

Das Schluckzentrum, welches die pharyngeale und ösophageale Phase steuert, befindet sich in Medulla und Pons, dessen Efferenzen verlaufen in den Nn. glossopharyngei und Nn.vagi. Schädigungen in diesem Reflexbogen führen daher zu Schluckstörungen.<sup>4</sup>

### **1.1.3 Karzinogenese**

Das Ösophaguskarzinom ist ein hochmaligner Tumor mit einer europaweiten Inzidenz in Europa von 8/100.000/Jahr. Männer sind 5mal häufiger betroffen als Frauen. Histologisch unterscheidet man zwischen dem Plattenepithelkarzinom und dem Adenokarzinom. Der Altersgipfel liegt zwischen 55 und 65 Jahren.<sup>5</sup>

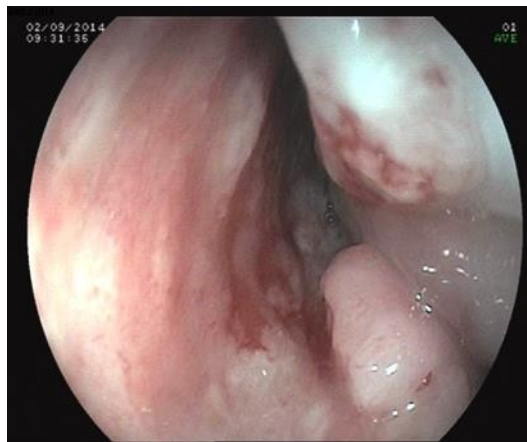
#### **1.1.3.1 Plattenepithelkarzinom**

Das Plattenepithelkarzinom ist mit 85% der häufigste histologische Typ des Ösophaguskarzinoms, es macht in den westlichen Ländern 2 bis 5% aller Malignome aus. Die Inzidenz zeigt weltweit eine starke Variabilität, besonders hoch ist sie in Frankreich, China, Südafrika und Südamerika.

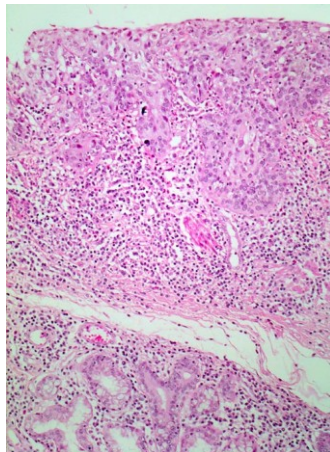
Die beiden wichtigsten ätiologischen Faktoren sind chronischer Alkohol- und Nikotinabusus. Beide steigern das Karzinomrisiko unabhängig voneinander und verstärken ihre Wirkung gegenseitig.

Weitere Risikofaktoren sind Nitrosamine, Mangel an Vitaminen, Spurenelementen, Folsäure, chronische Entzündungen der Ösophagusschleimhaut, mediastinale Bestrahlung sowie eine familiäre Prädisposition.

Anzufinden sind die Plattenepithelkarzinome meist im mittleren und unteren Ösophagusdrittel, lediglich in 10-15% der Fälle im oberen Drittel. Endoskopisch erkennt man Frühkarzinome als rötliche Auflagerung oder weißliche Verdickung der Schleimhaut. Fortgeschrittenere Karzinome zeigen meist Ulzerationen, selten auch polypöse Läsionen oder ein diffus infiltrierendes Wachstum in bzw. auch durch die Ösophaguswand (Abb. 2 und 3).<sup>6</sup>



**Abbildung 2: Endoskopisches Bild eines polypös-exulzierend wachsenden Plattenepithelkarzinoms im mittleren Ösophagusdrittel mit deutlicher Einengung des Ösophaguslumens**



**Abbildung 3: Plattenepithelkarzinom (histologisches Präparat)**

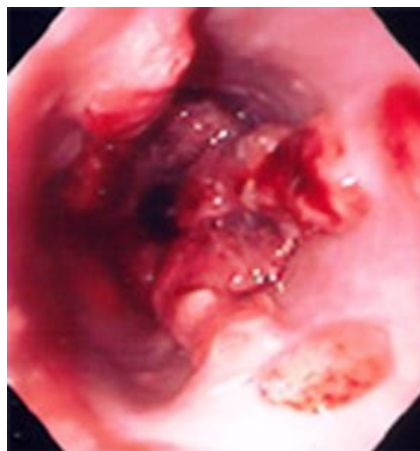
(Quelle: <http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic/getpic-fra.cfm?id=5025>, last accessed 12.03.2015)

### 1.1.3.2 Adenokarzinom

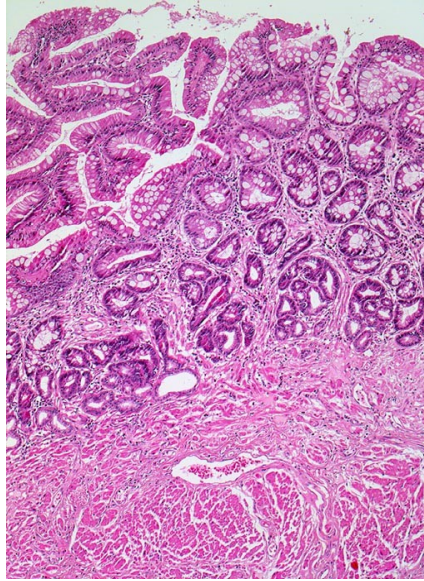
Die Inzidenz des Adenokarzinoms in den westlichen Ländern hat in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen und steigt auch weiterhin. In Asien und Afrika hingegen ist das Adenokarzinom selten.

Das Karzinom entsteht auf dem Boden einer Barret-Mukosa, wächst invasiv und ist typischerweise im unteren Drittel des Ösophagus lokalisiert. Im Rahmen einer sogenannten Barret-Mukosa wird das normale Plattenepithel im unteren Ösophagus durch Zylinderepithel mit Becherzellen ersetzt. Man kann hier kurzstreckige (short-Segment, Ausdehnung < 3cm), sowie langstreckige (long segment > 3cm) Barret-Mukosa unterscheiden. Die Ursache ist so gut wie immer eine Refluxösophagitis. Durch die Abheilung des Schleimhautdefektes wird das Plattenepithel durch das Zylinderepithel ersetzt. Auf dem Boden dieser Barret-Mukosa können nun, aufgrund einer Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz, intraepitheliale Neoplasien und in weiterer Folge ein invasives Adenokarzinom entstehen. Die morphologischen Stufen sind mit dem Auftreten von genetischen Veränderungen, welche Tumorsuppressorgene, Wachstumsfaktorrezeptoren und Zelladhäsionsmoleküle betreffen, assoziiert.

Makroskopisch kann man ein frühes Stadium eines Adenokarzinoms nur schwer von der umliegenden Barret-Mukosa, welche sich als rötliche Schleimhaut darstellt, unterscheiden. Erst in späteren Stadien entstehen Schleimhautunregelmäßigkeiten, polypöse plaqueartige Läsionen oder Ulzera (Abb. 4 und 5).<sup>6</sup>



**Abbildung 4: Endoskopisches Bild eines exulcerierend wachsenden Adenokarzinoms („Barrett-Karzinom“) des distalen Ösophagus mit peritumoröser Barrett-Mucosa**



**Abbildung 5: Barretösophagus  
(histologisches Präparat)**

(Quelle: <http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic/getpic-fra.cfm?id=4753>, last accessed 12.03.2015)

#### **1.1.4 Tumorklassifikation**

Die Klassifikation der Tumorstadien des Ösophaguskarzinoms erfolgt nach den Richtlinien der Union for International Cancer Control – UICC 2010.<sup>7</sup> Mithilfe der Stadieneinteilung wird die Therapieplanung leichter, man vermeidet eine ungeeignete Therapie, es erlaubt internationale Vergleiche und man kann eine Prognose für das Gesamtüberleben erstellen. Diese Klassifikation gilt sowohl für das Plattenepithel- als auch das Adenokarzinom.<sup>7</sup>

Die Prognose des Ösophaguskarzinoms ist abhängig von der Infiltrationstiefe des Tumors, dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen. Die 5-Jahres Überlebensrate von Patienten mit Fernmetastasen beträgt weniger als 3%.<sup>7,8</sup>

<b>TNM-Klassifikation (UICC, 2010)</b>	
<b>T-Primärtumor</b>	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
TIS	Carcinoma in situ
T1a	Infiltration der Lamina propria, Muscularis mucosae
T1b	Submukosa
T2	Muscularis propria
T3	Adventitia
T4a	Pleura, Perikard oder Zwerchfell oder Peritoneum
T4b	Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
<b>N-Regionäre Lymphknoten</b>	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Ohne regionäre Lymphknotenmetastasen (LK)
N1	1-2 positive LK
N2	3-6 positive LK
N3	≥ 7 positive LK
<b>M-Fernmetastasen</b>	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms<sup>8</sup>

## Esophageal Cancer Staging

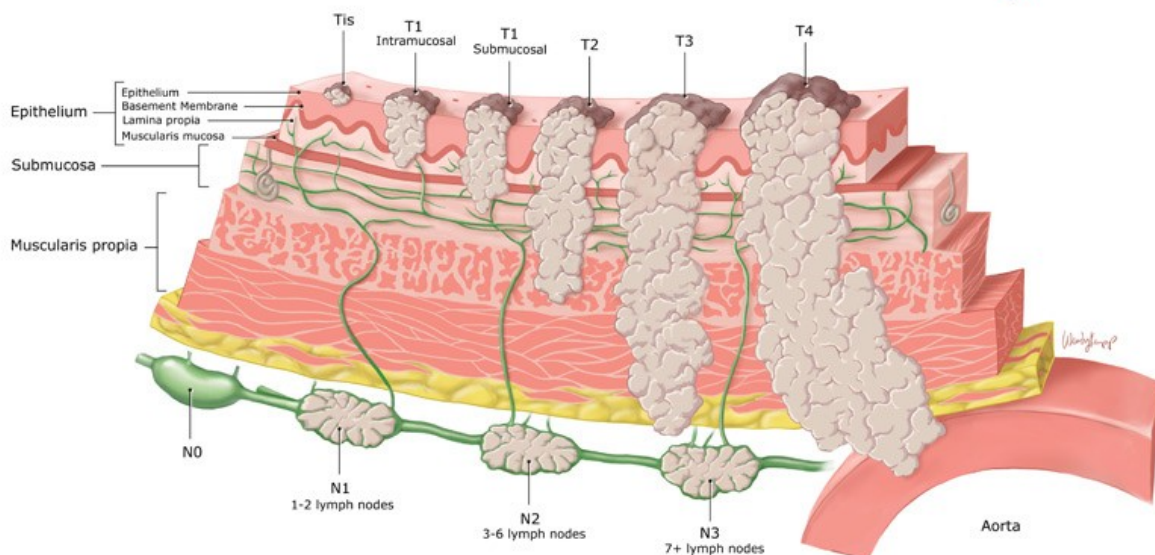


Abbildung 6: Tumorinfiltration des Ösophaguskarzinoms (T-Stadium)

(Quelle: <http://www.uhospitals.org/health-and-wellness/health-library/a-c/~media/uh/images/services/cnacerstagingwknapp-lg.jpg?iframe=true&width=800&height=438>, last accessed 12.03.2015)

<b>Histopathologisches Grading</b>	
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert
<b>R – Residualtumor</b>	
RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

**Tabelle 2: Histopathologisches Grading des Ösophaguskarzinoms<sup>8</sup>**

Durch den fehlenden Serosaüberzug des thorakalen Ösophagus neigt das Karzinom der Tumor früh zu infiltrativem Wachstum in die benachbarte Umgebung, submuköser Ausbreitung sowie lymphogener Metastasierung, da sich entlang der Speiseröhre zahlreiche Lymphgefäße vorfinden. Die Infiltrationstiefe korreliert mit der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen. Weiters können über den Ductus thoracicus und das obere Hohlvenensystem Fernmetastasen in Lunge und den nachfolgenden Organen entstehen. Sehr tief sitzende Karzinome können auch zu direkter Metastasierung in die Leber neigen.<sup>5,6</sup>

Zum Zeitpunkt der Diagnose sind, besonders im Falle des Plattenepithelkarzinoms, in mehr als 50% der Fälle bereits lokoregionäre Lymphknotenmetastasen zu beobachten. Hämatogene Fernmetastasen finden sich bei Diagnosestellung in ca. 10% der Fälle.<sup>8</sup>

<b>Stadiengruppierung nach UICC 2010</b>			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium Ia	T1	N0	M0
Stadium Ib	T2	N0	M0
Stadium IIa	T3	N0	M0
Stadium IIb	T1,T2	N1	M0
Stadium IIIa	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1,T2	N2	M0
Stadium IIIb	T3	N2	M0
Stadium IIIc	T4a	N1,N2	M0
	T4b	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

**Tabelle 3: Stadiengruppierung des Ösophaguskarzinoms nach UICC<sup>8</sup>**

### 1.1.5 Klinische Symptomatik

Ösophaguskarzinome bleiben meist lange Zeit asymptomatisch und werden dadurch erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium erkannt. Aus diesem Grund hat es sich als sinnvoll erwiesen, gewisse Risikogruppen für Ösophaguskarzinome einem intervallmässigen Screening mit Kontroll-Endoskopien, zu unterziehen. In der westlichen Welt zählen zu diesen Risikogruppen besonders Patientinnen und Patienten mit gesicherter Reflux-Ösophagitis und dem damit verbundenen Barrett-Ösophagus. Erstes klinisches Symptom, das auf ein Ösophaguskarzinom hinweisen kann, ist meist die Dysphagie, wobei diese in der Regel erst bei Einengung von mehr als der Hälfte des Ösophaguslumens auftritt. Das klinische Spektrum der Dysphagie reicht von Schwierigkeiten beim Schlucken größerer Nahrungstücke bis hin zur Unfähigkeit den eigenen Speichel schlucken zu können. Gewichtsverlust, Schmerzen und Heiserkeit treten in der Regel erst im späteren Verlauf der Tumorerkrankung auf und weisen demnach bereits auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium hin.<sup>9</sup>

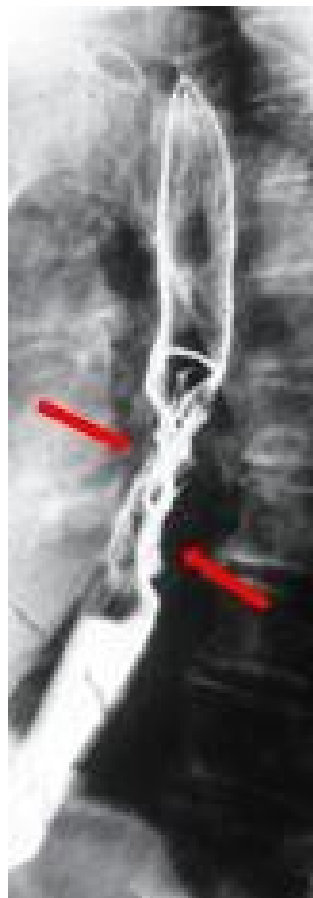
<b>Häufigkeit verschiedener Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung</b>	
Dysphagie	74%
Gewichtsverlust	57,3%
Sodbrennen	20,5%
Odynophagie	16,6%
Atemnot	12,1%
Chronischer Husten	10,8%
Heiserkeit	6,1%
Hämatemesis	6,6%
Zervikale Lymphknotenschwellung	5,5%

**Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der klinischen Symptome beim Ösophaguskarzinom<sup>9</sup>**

### 1.1.6 Diagnostik

Aufgrund der rasanten Entwicklung der diagnostischen Verfahren haben diese, insbesondere was die Früherkennung des Ösophaguskarzinoms betrifft, einen bedeutenden Stellenwert eingenommen. Eine gründliche Anamnese, verbunden mit einer sorgfältigen körperlichen und klinischen Untersuchung, sollte selbstverständlich trotzdem nicht außer Acht gelassen werden.<sup>9</sup>

Das Schluckaktröntgen, durchgeführt mit wasserlöslichem Kontrastmittel, stellt ein simples, kostengünstiges und schnell durchführbares Diagnostikum dar, welches erste wertvolle Informationen gibt. Mit Hilfe dieser radiologischen Methode kann die Höhe des Karzinoms, dessen ungefähre Länge, der Schweregrad der malignen Stenosierung und eine allfällige Fistulierung des Karzinoms in das Tracheobronchialsystem und/oder das Mediastinum nachgewiesen werden (Abb. 7).<sup>9</sup>



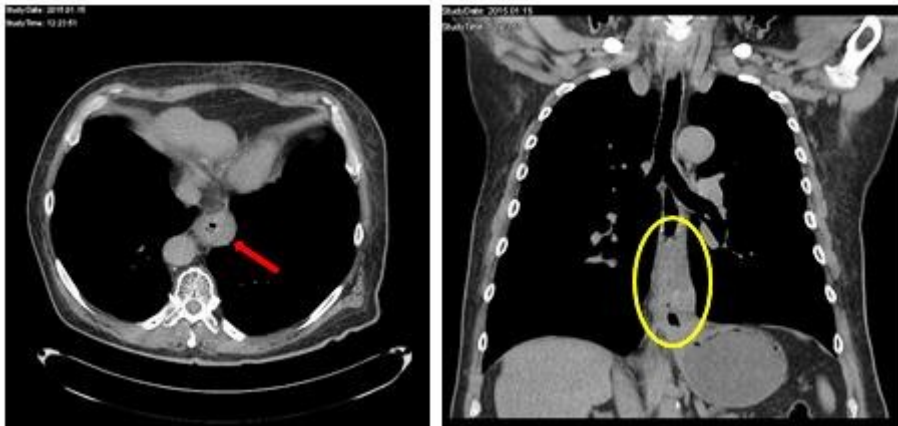
**Abbildung 7: Kontrastmittel- Schluckaktröntgen eines Karzinoms des mittleren Ösophagusdrittels mit typischer irregulär konfigurierter, langstreckiger Stenosierung („Maligne Stenose“ - rote Pfeile)**

Mittels Ösophago-Gastroskopie und darin gewonnenen Etagen-Biopsien kann man frühe Stadien eines Karzinoms entdecken, dies trägt wesentlich zur Prognoseverbesserung bei und gilt daher als Gold-Standard. Die Biopsie ist zur histologischen Diagnose-Sicherung sowie zur genauen Differenzierung und Beurteilung des Gradings unerlässlich.<sup>9</sup>

Besonders Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Refluxerkrankung, welche als wesentlicher Risikofaktor für ein Adenokarzinom gilt, sollten diesbezüglich engmaschig endoskopierte und biopsiert werden.<sup>10,11</sup>

Im Zuge der Ösophago-Gastroskopie sollte aufgrund der longitudinalen Ausbreitung des Ösophaguskarzinoms nach zusätzlichen Tumorinseln im Bereich der Schleimhaut oral bzw. aboral des Karzinoms gesucht werden. Auch Zweitkarzinome, vor allem im Bereich des Hypopharynx, aber auch im Magen müssen endoskopisch ausgeschlossen werden.<sup>9</sup>

Die Computertomographie des Thorax und des Abdomens kann, durch eine asymmetrische ösophageale Wandverdickung erste Hinweise auf einen Tumor geben (Abb. 8).

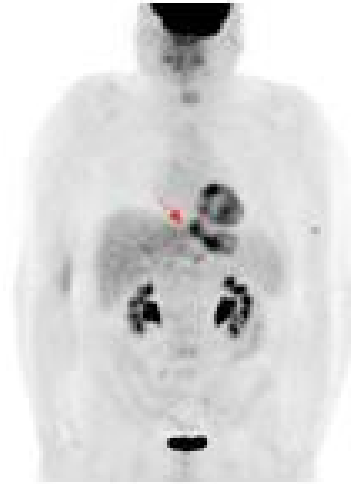


**Abbildung 8: Computertomographie des Thorax und des Abdomens mit Darstellung eines Ösophaguskarzinoms des distalen Ösophagus sowohl in der horizontalen Schichtung (roter Pfeil), als auch in der frontalen Ansicht (gelber Kreis)**

Die CT ist allerdings nicht in der Lage, die Infiltrationstiefe des Tumors zu bestimmen, lediglich die Grösse des Tumors und die topographische Beziehung des Karzinoms zu den umgebenden Strukturen bzw. Organen, sowie Lymphknoten –und Fernmetastasen können detektiert werden. Ein T4-Tumorstadium kann aufgrund des wandüberschreitenden Wachstums des Karzinoms hingegen sehr wohl beurteilt werden. Der Lymphknotenstatus ist kann mitunter schwierig zu beurteilen sein, da nicht alle über die Norm vergrößerten Lymphknoten zwangsweise Tumorgewebe enthalten müssen und andererseits nicht alle metastatisch befallenen Lymphknoten unbedingt vergrössert erscheinen. Grundsätzlich beschreibt man abdominelle und thorakale Lymphknoten, welche einen Durchmesser über 1cm aufweisen, als suspekt bzw. pathologisch vergrössert. Bezüglich viszeraler Fernmetastasen zeigt die Computertomographie jedoch eine hohe Sensitivität, vor allem bei Lebermetastasen (70-80% Sensitivität) <sup>9,11,12</sup>

Durch eine Fluordesoxyglucose Positronen-Emissions-Tomografie (FDG-PET) können sowohl Rückschlüsse auf die Stoffwechselaktivität des Tumors gemacht werden, als auch Lymphknoten- oder Fernmetastasen erfasst werden (Abb. 9). Der große Vorteil der Untersuchung im Vergleich zum CT, liegt in der Beurteilung von weit entfernt liegenden Lymphknotenstationen, mit einer Sensitivität von bis zu 80%. Weiters kann man anhand der Stoffwechselaktivität des Tumors abschätzen, welchen Effekt eine Chemo- und/oder Strahlentherapie hätte. Ebenso erhält man durch eine FDG-PET ein gewisser prognostischer Wert, Tumoren mit hoher FDG-Aufnahme haben eine wesentlich schlechtere Prognose als solche mit niedriger Aufnahme. <sup>11,12</sup>

Um die Infiltrationstiefe des Karzinoms in die Ösophaguswand bzw. in das angrenzende Gewebe exakt beurteilen zu können, ist die Endosonographie, durchgeführt über die Ösophago-Gastroskopie, am besten geeignet. Verschiedene Studien zeigten eine Übereinstimmung des präoperativen endosonographischen Stagings mit dem pathologischen Resektat bezüglich der Infiltrationstiefe von 85%. Ebenso eignet sich die Untersuchung zur Beurteilung der paraösophagealen Lymphknotenstatus mit einer Sensitivität von bis zu 89% und einer Spezifität bis 97% (Abb. 10). <sup>9,11,12</sup>



**Abbildung 9: PET-CT mit Darstellung eines stark Signal gebenden Ösophaguskarzinoms des distalen Ösophagus sowohl in der horizontalen Schichtung (gelber Kreis), als auch in der frontalen Ansicht (roter Pfeil)**



**Abbildung 10: Endosonographische Darstellung eines Ösophaguskarzinoms mit periösophagealer Lymphknotenmetastase**

Die Bronchoskopie stellt ein weiteres wichtiges Diagnostikum dar, um etwaige Tumorinfiltration in die Trachea und/oder in die beiden Hauptbronchien ausschliessen zu können.<sup>9,10</sup>

### **1.1.7 Therapie**

Ein exaktes onkochirurgisches Staging und eine ausführliche funktionelle Evaluierung des Patienten sind auch beim Ösophaguskarzinom von entscheidender Bedeutung, um die individuelle und onkologisch stadiengerechte Therapie bestimmen zu können. Grundsätzlich gilt, dass im Falle von onkochirurgischer und funktioneller Operabilität, wenn immer möglich, die Resektion des gesamten karzinomtragenden Organs im Sinne einer kurativen Ösophagektomie mit Dissektion der lokoregionären Lymphknoten angestrebt werden sollte. Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen und definitiv inoperablen Karzinomen, Fernmetastasen oder aufgrund eingeschränkter cardiopulmonaler Leistungsfähigkeit bzw. erhöhter Co-Morbidität unzureichender funktioneller Operationstauglichkeit werden einer multimodalen palliativen Therapie zugeführt.<sup>13</sup>

Generell muss festgehalten werden, dass sowohl in Fällen mit fortgeschrittenem Lokalbefund, welche einer kurativen Resektion zugeführt werden können, als auch bei jenen in einem inoperablen, palliativen Tumorstadium, die Art und Weise der jeweiligen stadiengerechten Therapieführung immer im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards festgelegt werden sollte.

#### **1.1.7.1 Endoskopische Mucosaresektion (EMR)**

Diese ösophagoskopisch gestützte Form der Mucosektomie gelangt bei Barrett-Frühkarzinomen (Adenokarzinomen) zum Einsatz. Voraussetzung hierfür ist ein exaktes Staging mittels Biopsie und Endosonographie, welche eine genaue Detektion des T-Stadiums, der Tumordinfiltration in die Ösophaguswand, erlaubt.

Zusätzlich sollte mit der Endosonographie auch der genaue paraösophageale Lymphknotenstatus evaluiert werden, da eine Lymphadenektomie im Zuge der EMR naturgemäss nicht möglich ist. Grundsätzlich ist die EMR bei einer hochgradigen Barrett- Dysplasie, beim Carcinoma in situ (Tis) und bis zu einer Infiltration in die Lamina propria (Stadium T1a) und in die obersten Schichten der Submucosa (T1b) indiziert.<sup>14,15,16,17</sup>

Da bei diesen frühen Tumorstadien paraösophageale bzw. lokoregionäre Lymphknotenmetastasen in nur etwa 3% der Fälle auftreten, konnte in spezialisierten Zentren die EMR bei Patienten mit Tis oder T1a zur Standardtherapie entwickelt werden, welche ein rezidivfreies Überleben von 97% sicherstellen konnte.<sup>8,11</sup> Da eine R0-Resektion fast nie zur Gänze erreicht werden kann, sind engmaschige postinterventionelle endoskopische Kontrollen mit repräsentativen Biopsien im Zuge des Follow-ups unerlässlich.

### **1.1.7.2 Chirurgische Resektion**

Die Ösophagusresektion unter kurativer Intention stellt die Therapie der Wahl bei Patienten mit einem nicht metastasierten Ösophaguskarzinom dar.<sup>12</sup>

Die Technik der radikalen Ösophagektomie wird massgeblich durch mehrere Faktoren beeinflusst: der histologische Tumortyp, die Höhe des Karzinoms im Ösophagus selbst, das Tumorstadium und eine etwaige präoperative Induktionstherapie bestimmen die Art und Weise der Durchführung dieses komplexen und anspruchsvollen onkochirurgischen Eingriffes.

Im Falle des Plattenepithelkarzinoms des thorakalen Ösophagus wird die transthorakale Ösophagektomie über einen kombinierten abdomino-thorakalen Zugang durchgeführt während beim Adenokarzinoms des distalen Ösophagus die transhiatale Ösophagektomie über die Laparotomie bewerkstelligt wird. Patienten mit vorangegangener Induktionstherapie (Chemo –und/oder Strahlentherapie) werden einer transthorakalen Ösophagektomie unterzogen.

Das ösophageale Ersatzorgan der ersten Wahl stellt in über 90% der Fälle der körpereigene Magen dar. Nach Resektion des Ösophagus kann der hierfür intraoperativ speziell geformte „Magenschlauch“ auf zwei verschiedene Arten durch den Thorax nach cranial geführt werden: Einerseits orthotop im ehemaligen Ösophagusbett im hinteren Mediastinum, andererseits retrosternal im vorderen Mediastinum, unmittelbar präcordial. Ist aus diversen onkochirurgischen Gründen eine postoperative Nachbestrahlung des ehemaligen Ösophagusbettes geplant, ist unbedingt die restrostermale Rekonstruktion (nach Akijama) anzustreben, da das Mageninterponat dann weit vom Strahlenzielgebiet entfernt liegt.<sup>9</sup>

In allen anderen Fällen kann das Interponat jedoch orthotop geführt werden, was sich in einer deutlich kürzeren Strecke Strecke als auch in einer signifikant verbesserten Durchblutung der cervikalen Anastomose, äussert.<sup>18</sup>

Das Mageninterponat wird anschliessend über die zuvor angelegte linksseitige Cervikotomie mit dem ca. 3 cm langen cervikalen Restösophagus im Sinne einer Ösophagogastrostomie, anastomosiert.

Kann jedoch aufgrund unzureichender gastraler Interponatslänge, nach diversen Voroperationen (z.B. Billroth-Operation) oder durch eine mangelnde gastrale Blutversorgung (z.B. nach PEG-Anlage) der Magen nicht als ösophageales Ersatzorgan verwendet werden, so können Teile des Darmes zur Rekonstruktion herangezogen werden. Als Alternative sind hierfür Teile des Kolons oder des Jejunums in der Hand des erfahrenen Chirurgen sehr gut geeignet. Allerdings ist bei diesen chirurgischen Verfahren, bedingt durch den erhöhten Aufwand und die Komplexität des Eingriffes, die perioperative Morbidität und Mortalität deutlich erhöht.<sup>8,19,20</sup>

Wie bei allen onkochirurgischen Resektionen stellt eine ausführliche Dissektion der lokoregionären Lymphknoten einen zentralen Bestandteil auch im Zuge der Ösophagektomie dar. Die abdominelle Lymphadenektomie umfasst die Lymphknoten des Oberbauches im Bereich der kleinen Krümmung des Magens, des Truncus coeliacus und entlang seiner Abgänge und entlang der Pankreasoberkante. Im Falle der transhiatalen Ösophagektomie können noch zusätzlich die tiefen mediastinalen bzw. infrabifurkale Lymphknoten über den Hiatus ösophageus entfernt werden. Die transthorakale Lymphadenektomie umfasst sämtliche paratrachealen, infrabifurkale und paraösophageale Lymphknoten.

Eine weiter ausgedehnte Drei-Feld-Lymphadenektomie unter Miteinbeziehung der Dissektion der cervikalen Lymphknoten verlängert die Operationsdauer, erhöht die Morbidität des Eingriffes deutlich und hat gleichzeitig aber keine signifikante positive Auswirkung auf die Prognose.<sup>9</sup>

Aufgrund der Komplexität dieses onkochirurgischen Eingriffes verbunden mit entsprechenden postoperativen Komplikationen sollte die Ösophagektomie nur an ausgewiesenen Zentren mit erfahrenen Chirurgen und entsprechend hoher jährlicher Fallzahl durchgeführt werden, um Mortalitätsraten von 5% und Morbiditätsraten von 30% nicht zu überschreiten.<sup>21,22</sup>

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass einige Zentren vermehrt minimal invasive Ösophagusresektionen durchführen. In routinierten Händen ist diese thorakoskopische und/oder laparoskopische Ösophagektomie prinzipiell machbar, ihre Wertigkeit kann aber zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht seriös eingeschätzt werden. Aus diesem Grunde kann diese erst seit wenigen Jahren praktizierte operative Technik nicht als chirurgischer Standard bezeichnet werden. Erst mit Hilfe von grösseren prospektiven vergleichenden Studien können die möglichen Vorteile in Hinblick auf die perioperative Morbidität, die vergleichbare onkologische Qualität und das Langzeit-Überleben, evaluiert werden.<sup>23,24</sup>

### **1.1.7.3 Chemotherapie**

Eine Chemotherapie wird überwiegend präoperativ (neoadjuvant), entweder allein oder in Kombination mit einer Radiotherapie, durchgeführt. Die neoadjuvante Chemotherapie, meist Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil, wird bei lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom bzw. bei Nachweis von lokoregionären Lymphknotenmetastasen angewendet. Ziel dieser Therapie ist es, allfällige Mikrometastasen möglichst frühzeitig zu bekämpfen. In der Mehrzahl der Fälle kann durch die neoadjuvante Chemotherapie erst eine lokale Operabilität erreicht werden, die R0-Resektionsrate verbessert und gleichzeitig auch das mediane postoperative Überleben verlängert werden.<sup>25</sup>

Als weitaus effektiver hat sich in dieser Situation die neoadjuvante kombinierte Radio-Chemotherapie erwiesen. Hier konnten komplette Remissionsraten von 20-35% erzielt werden.<sup>26</sup>

Die adjuvante (postoperative) Chemotherapie nach kompletter kurativer Ösophagektomie zeigt bisher keinen signifikanten Überlebensvorteil und hat daher keinen wesentlichen Stellenwert.<sup>8,27</sup>

#### **1.1.7.4 Strahlentherapie**

Eine Strahlentherapie kann sowohl präoperativ, im Sinne einer neoadjuvanten Radiotherapie, als auch postoperativ (adjuvante Radiatio) indiziert sein. Generell hat sich in Fällen mit einem lokal fortgeschrittenen bzw. grenzwertig resektablem Ösophaguskarzinom angesichts der aktuellen Datenlage die Durchführung einer neoadjuvanten kombinierten Radio-Chemotherapie bewährt.<sup>26</sup>

Mittels dieser Therapie erreicht man eine Verbesserung der R0-Resektabilität und der lokalen Tumorkontrolle, während der Überlebensvorteil grenzwertig signifikant scheint.

Die Indikation zur adjuvanten Radiatio ist nicht einheitlich geregelt, sie wird jedoch allgemein bei bestätigter paraösophagealer Lymphknotenmetastasierung und bei fraglicher R0-Resektabilität eingesetzt. Anhand der aktuellen Daten sollte die alleinige definitive Strahlentherapie nur in palliativer Intention oder bei Patientinnen und Patienten, welche untauglich für eine gleichzeitige Chemotherapie sind, Verwendung finden. Als standardisierte Therapie verwendet man eine Gesamtstrahlendosis von 45,0 – 50,5 Gy, verteilt auf mehreren Sitzungen mit 1,8 – 2,0 Gy pro Tag. Das Bestrahlungsziel sollte den Tumor und involvierte Lymphknoten beinhalten. Das Strahlungsfeld sollte einen proximalen und distalen Rand von 5cm umfassen mit einem radialen Rand von 1,5-2,0cm.<sup>28,29,30</sup>

#### **1.1.7.5 Palliative Therapie**

Patienten mit lokal nicht-resektablen Karzinomen, mit Fernmetastasen oder funktioneller Inoperabilität aufgrund erhöhter Co-Morbidität werden einer multimodalen palliativen Therapie zugeführt. Bei nicht resezierbaren Karzinomen können demnach eine Chemotherapie, eine kombinierte Chemo- und Strahlentherapie, verschiedene lokal-endoluminale Methoden oder best supportive care in Betracht gezogen werden. Bei Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen, ist die Chemotherapie indiziert, vorausgesetzt sie verfügen über einen (noch) guten Allgemeinzustand. Hier konnten durch Anwendung von Kombinationschemotherapien höhere Remissionsraten als durch Monochemotherapien verzeichnet werden.

Je nach Lokalbefund kann auch eine zusätzliche Bestrahlung vorteilhaft sein. Hier hat sich die kombinierte Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie als effektiver erwiesen.<sup>8</sup>

Die lange Aufrechterhaltung einer bestmöglichen Lebensqualität ist das übergeordnete Ziel jeder palliativen Therapieführung im Falle des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms. Die Sicherstellung der Schluckfähigkeit mit der Möglichkeit der oralen Nahrungsaufnahme, Minderung der Malnutrition, optimale Schmerztherapie, Bremsen des Tumorwachstums sowie Vermeidung, rechtzeitiges Erkennen und frühzeitige Behandlung tumorbedingter Komplikationen (z.B. Fisteln, Blutung) stellen die wesentlichen Eckpfeiler in diesem multimodalen interdisziplinären Therapiekonzept dar.

Abgesehen von der bereits erwähnten systemischen Chemotherapie und der Möglichkeit einer zusätzlichen percutanen Radiatio, können mehrere Methoden der ösophagealen lokalen Palliation erfolgreich angewendet werden. Durch endoluminale Bougierung der Tumorstenose, durch Anwendung der Photodynamen Therapie zur selektiven Tumornekrose, durch endoösophageale Brachytherapie und mit Hilfe der Ösophagusstent-Implantation kann eine schnelle und nachhaltige Desobliteration des Ösophaguslumens erreicht werden. Desweiteren können auch Ernährungssonden wie z.B. die perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG-Sonde), die Witzelfistel oder die Jejunale Nährsonde zur Sicherstellung der enteralen Kalorienzufuhr zum Einsatz kommen.

Welche dieser angeführten palliativ-therapeutischen Massnahmen in welcher Reihenfolge angewendet werden, muss für jede Patientin und jeden Patienten, abhängig von seinem Allgemein- und Ernährungszustand in Hinblick auf seine Tumorerkrankung und die noch zu erwartende Überlebenszeit, individuell entschieden werden. Aufgrund der beträchtlich erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate sollte jedoch die radikale chirurgische Intervention im Sinne einer palliativen Ösophagektomie nur in Ausnahmefällen bei therapeutisch nicht anders beherrschbaren tumorbedingten Komplikationen wie persistierenden Blutungen, Fistulierungen oder septischen Komplikationen, durchgeführt werden.<sup>13</sup>

### 1.1.8 Onkologische Nachsorge

Prinzipiell ist die onkologische bzw. onkochirurgische Nachsorge abhängig vom initialen Tumorstadium und dem jeweiligen gewählten Therapieansatz.

In den Tumorstadien T1 bis T3 und gleichzeitiger nodaler Negativität erfolgt die bildgebende Kontrolle mittels Thorax-Abdomen-CT in den ersten beiden postoperativen Jahren alle sechs Monate, anschliessend einmal jährlich für weitere drei Jahre. Die Kontroll-Endoskopie (Ösophagogastroskopie) wird ein Monat postoperativ durchgeführt, danach alle sechs Monate bzw. intermediär bei etwaigen Schluckbeschwerden. Patientinnen und Patienten in einem Stadium T4 und N0 bzw. N1-Situation werden engmaschiger kontrolliert. Sie erhalten postoperativ im ersten Jahr alle drei Monate, anschließend für zwei Jahre alle sechs Monate und danach für zwei Jahre einmal jährlich ein Thorax-Abdomen-CT. Die erste postoperative Endoskopie erfolgt ein Monat postoperativ, anschliessend initial vierteljährlich, sowie intermediär bei Bedarf. Im Zuge des palliativen Settings nach multimodaler Therapie erfolgt eine Kontrolle mittels Thorax-Abdomen-CT initial vierteljährlich, die Kontroll-Ösophagogastroskopie bzw. Bronchoskopie wird alle zwei Monate bzw. bedarfsorientiert in Abhängigkeit etwaiger klinischer Symptomatik, durchgeführt.<sup>31</sup>

Selbstverständlich wird zusätzlich zu diesen speziellen Untersuchungen auch immer das klinische Erscheinungsbild des Patienten mit einbezogen, ein physikalischer Status erhoben, sowie die entsprechend relevanten Laborparameter (z.B. Tumormarker) untersucht.

### 1.1.9 Prognose

Grundsätzlich ist die Prognose abhängig vom histologischen Tumortyp, dem Lymphknotenstatus bei kurativ resezierten Patienten, der Radikalität der Resektion, dem Allgemeinzustand der Patientin bzw. des Patienten bei Therapiebeginn und letztendlich von der Entität von Fernmetastasen.<sup>8</sup> In Europa werden im Falle des Plattenepithelkarzinoms 5-Jahres-Überlebensraten von 15-30%, im Falle des Adenokarzinoms deutlich bessere von 30-50% erreicht. Die nachfolgende Tabelle veranschaulicht die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit unterschiedlichen UICC-Stadien.<sup>13</sup>

<b>UICC</b>	<b>1 Jahr</b>	<b>2Jahre</b>	<b>3 Jahre</b>	<b>4 Jahre</b>	<b>5 Jahre</b>
Stadium I	73.2%	59.8%	51.1%	45.5%	40.5%
Stadium II	64.9%	42.9%	32.1%	26.4%	22.8%
Stadium III	50.2%	27.6%	18.8%	14.7%	12.5%
Stadium IV	23.9%	8.5%	4.9%	3.5%	2.8%

**Tabelle 5: Gesamt-Überleben bezogen auf das jeweilige Tumorstadium beim Ösophaguskarzinom<sup>13</sup>**

## **1.2 Albumin, CRP und Vitamin D**

### **1.2.1 Albumin**

#### **1.2.1.1 Bildung und Physiologie**

Albumin, welches von den Hepatocyten der Leber gebildet wird, stellt neben den Globulinen das wichtigste Plasmaprotein dar. Es macht 60% der Plasmaproteine aus, der Normwert im Serum beträgt 3,5 - 5,5 g/dl. Ein Wert unter 3,5 g/dl wird als Hypalbuminämie bezeichnet, ein Wert über 5,5 g/dl, was jedoch nur sehr selten vorkommt, als Hyperalbuminämie. Allerdings befindet sich nur etwa 40% des menschlichen Gesamtalbumins im Blutplasma, der Hauptteil verteilt sich in anderen extrazellulären Flüssigkeiten. Die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes im Blutplasma stellt die Hauptaufgabe des Albumins dar. Durch den kolloidosmotischen Druck wird die physiologische Flüssigkeitsverteilung im Körper geregelt, sinkt dieser Druck, strömt Flüssigkeit aus den Gefäßen in das Interstitium und es kommt zu Ödemen. Weiters dient Albumin als unspezifisches Transportprotein für sämtliche Stoffe welche sich nicht selbst frei im Plasma bewegen können, z.B. Fettsäuren, Bilirubin, Thyroxin und viele mehr. Eine verminderte Albuminkonzentration im Plasma findet man vor allem bei erhöhten Verlusten über die Niere (Nephrotisches Syndrom), verminderter Bildung in der Leber (Leberzirrhose), bei Mangelernährung und im Rahmen verschiedener, meist fortgeschrittener, Tumorerkrankungen.<sup>4,32</sup>

#### **1.2.1.2 Albumin bei Tumorerkrankungen**

Die Messung des Serum-Albuminspiegels ist eine weltweit anerkannte Methode zur Einschätzung der Mangelernährung und Entzündung bei Krebspatienten. In späten Tumorstadien sinkt die Albuminbildung und damit der Serumspiegel durch die systemische Entzündungsreaktion und die Mangelernährung.

Durch die systemische Entzündungsreaktion werden proinflammatorische Cytokine wie IL-6, sowie Wachstumsfaktoren ausgeschüttet, diese haben einen stark katabolen Effekt auf den Stoffwechsel. Durch die Cytokine, vor allem IL-6, wird die Bildung von Albumin in den Hepatozyten reguliert, in diesem Fall erniedrigt. Auf der anderen Seite bewirken Tumornekrosefaktoren eine erhöhte Gefäßpermeabilität, welche eine vermehrte transkapillare Passage von Albumin erlaubt, wodurch der Serumspiegel ebenfalls sinkt. In den frühen Tumorstadien gibt es meist keine Hypalbuminämie, je weiter die Erkrankung jedoch fortschreitet, desto eher sinkt der Albuminspiegel drastisch.<sup>33,34,35</sup>

Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinomen und erniedrigten Albuminspiegeln im Blutplasma, welche einer Ösophagusresektion unterzogen worden sind, weisen eine erhöhte postoperative Mortalität auf und neigen ausserdem vermehrt zu post-bzw. perioperativen Komplikationen wie Sepsis, respiratorische Insuffizienz, Arrhythmien und kardiale Insuffizienz.<sup>36</sup>

Zahlreiche Studien belegen bereits, dass ein erniedrigter Albuminspiegel, entsprechend einer Hypalbuminämie, mit erhöhter Mortalität assoziiert ist. Gleichzeitig ist ein erhöhter Albuminspiegel bzw. ein Albuminwert im Normbereich mit einem verlängerten Gesamtüberleben verbunden. Somit dient der prätherapeutische gemessene Serumalbuminspiegel als nützlicher unabhängiger prognostischer Faktor bei Tumorerkrankungen.<sup>37</sup>

## **1.2.2 CRP**

### **1.2.2.1 Bildung und Physiologie**

Kommt es im Körper zu einem Gewebeschaden oder zum Eindringen von Fremdstoffen so setzen lokale Zellen Zytokine frei, wie z.B. Interleukine (IL-1 und IL-6) und TNF- $\alpha$ . Diese Zytokine bewirken neben ihren lokalen Entzündungsreaktion eine Reihe von systemischen Effekten, sobald sie in die Blutbahn gelangen. Im Hypothalamus führen sie zu einer Temperatur-Sollwertverstellung, was einen Anstieg der Körpertemperatur bewirkt, man bekommt Fieber.

In der Leber bewirken diese Zytokine, vor allem IL-6, die Synthese von Akute-Phase-Proteinen. Es handelt sich bei diesen um Komplementkomponenten, Gerinnungsfaktoren, Protease-Inhibitoren und metallbindende Proteine. Eines dieser Proteine ist das CRP, das C-reaktive Protein. Es gilt als das klassische Akute-Phase-Protein und wird als generelle unspezifische Antwort auf entzündliche Prozesse und Tumoren gebildet. Seinen Namen hat es aufgrund der Fähigkeit an das C-Kapselprotein von Pneumokokken binden zu können. Neben diesem kann es aber auch an Phosphatidylcholin binden, welches man an allen Zellmembranen findet. In der Klinik misst man die Konzentration des CRP im Blut, um Rückschlüsse auf die Ursache und den Verlauf von Entzündungen ziehen zu können. Bakterielle Infektionen beispielsweise führen zu einem enormen Anstieg des CRP, während virale Infektionen kaum einen Anstieg des CRP bewirken. Das CRP hat eine relativ kurze Plasmahalbwertszeit von 24-48 Stunden, reagiert sehr schnell am Beginn einer Erkrankung und normalisiert sich nach Beendigung ebenfalls relativ schnell. Der Normalwert beträgt  $< 5\text{mg/l}$ .<sup>5,32</sup>

### **1.2.2.2 CRP bei Tumorerkrankungen**

Es gibt verschiedene mögliche Mechanismen, welche ein erhöhtes CRP bei Tumorerkrankungen erklären. Zu allererst kommt es durch Tumorwachstum zu einer Gewebeentzündung und dadurch zu vermehrter Bildung von CRP in den Hepatocyten, verbunden mit dementsprechend erhöhten CRP-Spiegeln im Blut. Weiters kann das CRP ein Indikator einer Immunantwort auf Tumoranitgene sein. Ebenso gibt es Hinweise, dass Tumorzellen die Produktion von Cytokinen (hauptsächlich IL-6) erhöhen und diese wiederum in der Leber die Bildung von CRP induzieren.<sup>38-43</sup>

Eine weitere Möglichkeit, welche noch in Betracht gezogen werden sollte, ist die, dass die Tumorzellen selbst CRP synthetisieren und anschliessend auch freisetzen können. Eine Studie zeigte immunhistochemisch eine Freisetzung von CRP durch Tumorzellen eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus. Dies zeigt also, dass der Serumspiegel des CRP nicht alleine auf die Bildung durch Hepatozyten zurückzuführen ist, sondern ebenso auch durch die Tumorzellen selbst.<sup>44</sup>

Diese Mechanismen verdeutlichen, dass ein erhöhter CRP-Spiegel im Blut die Antwort des Körpers auf ein Tumorgeschehen darstellt. Dadurch kann CRP als Marker dienen um Tumorpatientinnen und Tumorpatienten in einem frühen Stadium zu entdecken und infolgedessen früher eine Behandlung zu beginnen und dadurch ein besseres Gesamtüberleben erreichen.<sup>45</sup>

Zahlreiche Studien haben bereits die prognostische Bedeutung von CRP bei verschiedenen Tumorerkrankungen belegt. Bei Patientinnen und Patienten mit maligner Tumorerkrankung wird ein erhöhter CRP-Spiegel im Blut mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium und demnach verringertem Gesamtüberleben assoziiert. Der präoperative CRP-Spiegel im Blutplasma stellt einen Stadien-unabhängigen prognostischen Faktor für Patienten nach chirurgischer Resektion von Karzinomen der Speiseröhre, des Magens, des Rektums, der Blase und der Bauchspeicheldrüse, dar.<sup>46</sup>

Studien belegen ebenso einen direkten Zusammenhang zwischen dem TNM Stadium bei Ösophaguskarzinomen und dem prä-therapeutischen CRP-Spiegel im Blut. Patientinnen und Patienten mit Lymphknotenmetastasen zeigen meist erhöhte CRP-Spiegel. Ebenso einen deutlich erhöhten CRP-Wert findet man bei Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen. Bezüglich der Infiltrationstiefe des Tumors konnte noch kein statistisch signifikanter Zusammenhang beobachtet werden, auch wenn ein höheres T-Stadium eher mit erhöhten CRP-Werten einhergeht. Keinen statistisch signifikanten Zusammenhang scheint es ebenso zwischen dem CRP-Spiegel und dem histologischen Subtyp und der Lokalisation des Karzinoms in der Speiseröhre, zu geben.<sup>47</sup>

Patientinnen und Patienten mit erhöhten CRP-Werten im Blutplasma sind in vielen Fällen auch Non-Responder auf eine Radio- und Chemotherapie.<sup>48</sup>

Der prätherapeutisch gemessene CRP-Spiegel im Blut stellt somit einen einfachen und günstigen Marker für das Malignitätspotential eines Tumors und einen unabhängigen prognostischen Indikator hinsichtlich des weiteren Überlebens dar.<sup>49</sup>

### 1.2.3 GPS

Der Glasgow Prognostic Score (GPS) ist ein etablierter prognostischer Indikator für Patienten mit Karzinomerkrankungen. Er wird aus der Kombination der beiden Blutspiegel von CRP und Albumin gebildet. Der GPS ist leicht messbar, im Routinelabor immer verfügbar, kostengünstig und stellt einen unabhängigen prognostischen Indikator dar. Man errechnet ihn wie folgt: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem CRP (>10mg/l) und zugleich erniedrigtem Albumin (<3,5g/dl) erhalten einen Wert von 2; jene welche nur einen pathologischen Wert bekommen 1 Punkt und solche mit normalen physiologischen Werten erhalten 0 Punkte.<sup>50</sup>

Der GPS liefert sowohl Information über die systemische Entzündung in Form des erhöhten CRP als auch über den fortschreitenden Mangelernährungszustand der Patientin bzw. des Patienten in Form des erniedrigten Albumins.<sup>51</sup>

Zahlreiche Studien belegen bereits den prognostischen Wert des GPS bei verschiedenen malignen Tumorerkrankungen von Lunge, Brust, Magen, Speiseröhre, Niere, Bauchspeicheldrüse, Rektum- und Dickdarm. Die Studien zeigten, dass der prognostische Wert des GPS unabhängig vom Tumorstadium ist und den bisherigen prognostischen Auswertungen überlegen ist.<sup>52-58</sup>

Es zeigt sich auch, dass der GPS mit klinisch-pathologischen Charakteristika, wie Tumorgroße, Infiltrationstiefe, Vorhandensein von lokoregionären Lymphknotenmetastasen als auch Fernmetastasen, korreliert. Ebenso zeigt er einen statistisch signifikanten Zusammenhang in Hinblick auf das Gesamtüberleben auf. Patienten mit einem errechneten GPS von 0 haben ein höheres mittleres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit GPS von 1. Das schlechteste Gesamtüberleben zeigt sich bei Patientinnen und Patienten mit einem GPS von 2.<sup>50,59,60</sup>



Somit liegt auf der Hand, dass die Bezeichnung Vitamin nicht zutrifft, da lediglich 20% über die Nahrung, in Form von Vitamin D<sub>3</sub>, aufgenommen wird und der restliche Bedarf an Vitamin D vom Körper selbst produziert wird. Voraussetzung hierfür ist eine ausreichende Sonnenexposition, wobei unter optimalen Bedingungen zwanzig Minuten täglich genügen. Hinzu kommt, dass es nur sehr wenige Nahrungsmittel gibt, welche reich an Vitamin D sind. Hierzu zählen fettreicher Fisch, Eigelb und manche Pilze. Weiters gilt es zu erwähnen, dass die Produktion der Vorstufe in der Haut, Cholecalciferol, mit hohem Alter und dunkler Hautfarbe an Effektivität verliert. Sonnencremes, welche die UV-Strahlung filtern, haben ebenso eine schwächende Wirkung. Desweiteren kommt die geographische Entfernung zum Äquator als entscheidender Faktor hinzu, da in den Wintermonaten ab dem 42 Breitengrad, was in etwa der Höhe von Rom entspricht, die UV-B-Strahlung zu schwach ist um die endogene Biosynthese von Cholecalciferol nachhaltig zu induzieren.<sup>61,62</sup>

Vitamin D hat demzufolge viele verschiedene Effekte auf den menschlichen Organismus. Zu den klassischen Wirkungen von Vitamin D zählen die vermehrte Absorption von Kalzium und Phosphat im Dünndarm, die Regulation des Knochenmetabolismus und ein negativer Feedback- Mechanismus hinsichtlich der Sekretion von Parathormon.<sup>63</sup>

Weiters aktiviert und moduliert Vitamin D das Immunsystem, es hat einen protektiven Effekt auf das Herzkreislaufsystem, während ein Mangel an Vitamin zu einer Muskelschwäche führt.<sup>64,65,66</sup>

Abschliessend sei noch erwähnt, dass es innerhalb der letzten Jahre zunehmend Evidenz gibt, dass eine deutlich verlängerte Sonnenexposition und der damit verbundene erhöhte Vitamin D- Spiegel im Blut das Risiko von Tumorerkrankungen signifikant zu vermindern scheint.<sup>67</sup>

#### 1.2.4.2 Vitamin D bei Tumorerkrankungen

Es gibt verschiedene Mechanismen des Vitamin D, welche protektiv gegenüber Tumorerkrankungen zu wirken scheinen. Vitamin D kontrolliert das Zellwachstum und die Differenzierung, induziert die Apoptose, den programmierten Zelltod und verhindert die Tumor-Angiogenese, die Neubildung von Gefäßen, welche einen Tumor versorgen. Über welchen genauen Mechanismus das Vitamin D das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung steuert ist nicht zur Gänze bekannt, jedoch weiss man dass es die Zellzyklus Gene wie z.B. für die Proteine p21, p27 und p53, reguliert.<sup>68,69,70</sup>

Es ist infolgedessen wissenschaftlich anerkannt, dass ein ausreichend hoher Vitamin D Spiegel im Blut wichtig für die Prävention von verschiedenen Tumorerkrankungen ist. Desweiteren gibt es ebenso die Theorie, dass Vitamin D Spiegel im oberen Normbereich das Tumorstadium reduzieren können. In verschiedenen Studien konnte am Beispiel von Mäusen, welche mit Vitamin D substituiert wurden, eine 40% Reduktion der Größe des Tumors im Vergleich zur nicht substituierten Kontrollgruppe, nachgewiesen werden.<sup>71,72</sup>

Eine große Metaanalyse zahlreicher Studien bezüglich des Zusammenhanges zwischen Vitamin D Status und der Mortalität bei Tumorerkrankungen lieferte hier widersprüchliche Ergebnisse. Es zeigte sich aber eindeutig, dass jene Tumorfälle mit erhöhtem Vitamin D- Spiegel ein deutlich niedrigeres Mortalitätsrisiko vorweisen konnten. Dies war vor allem bei Studien über Colon- und Rektumkarzinome der Fall. Gleichzeitig konnte in keiner einzigen Studie ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Mortalitätsrisiko und erhöhtem Vitamin D Spiegel nachgewiesen werden.<sup>73,74</sup>

Leider neigen gerade Tumorpatientinnen und Tumorpatienten zu einem Mangel an Vitamin D. Patientinnen und Patienten welche eine Chemotherapie erhalten, sollen sich aufgrund derer nicht dem Sonnenlicht aussetzen und produzieren somit weniger Vitamin D. Weiters haben sie in vielen Fällen aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkung eine Malabsorption.

Allein aufgrund dieser Tatsachen ist es entscheidend den Vitamin D Spiegel eines Tumorpatientinnen und Tumorpatienten zu kontrollieren und gegebenenfalls mithilfe verschiedener Präparate zu korrigieren.<sup>62</sup>

Weiters sind anscheinend manche Tumorzellen in der Lage, das tumorizide Potential von Vitamin D zu bremsen. Sie können durch Freisetzung des Enzyms cyp24a1 die Oxidation und dadurch den Abbau von Vitamin D bewirken. Menschliche Prostatakrebs- Zellen, welche eine hohe Ausschüttung dieses Enzyms aufweisen, reagieren nicht auf die anti-proliferative Wirkung von Vitamin D.<sup>75,76</sup>

## 2. Patienten und Methoden

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv im Rahmen einer Single Center Studie an der klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie an der medizinischen Universitätsklinik für Chirurgie. Es wurden im Zeitraum vom 01.01.2009 bis 31.12.2013 alle Patientinnen und Patienten erfasst, welche aufgrund eines Ösophaguskarzinoms an der Klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie einer Ösophagusresektion unter kurativer Zielsetzung unterzogen wurden.

Folgende Einschlusskriterien wurden für diese klinische Analyse angewandt:

- Patientinnen und Patienten zwischen dem 18. und dem 85. Lebensjahr
- Ösophaguskarzinom (histologisch nachgewiesene Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome)
- Potenziell operables Tumorstadium
- Stattgehabte kurative Ösophagusresektion (Ösophagektomie)
- Präoperativ vorliegende Laborwerte von Albumin, CRP und Vitamin D

Als Ausschlusskriterien galten:

- Inoperables Tumorstadium
- Palliative Therapie des Ösophaguskarzinoms
- Präoperativ nicht vorhandene Laborparameter von Albumin, CRP und Vitamin D

Initial konnte innerhalb dieser 5-jährigen Zeitspanne ein Kollektiv von 290 Patientinnen und Patienten rekrutiert werden. Nach Anwendung der Einschlusskriterien und sorgfältiger Überprüfung der Patientendaten ergab sich letztendlich ein Kollektiv von 80 Patientinnen und Patienten für die nachfolgende statistische Auswertung.

Alle erhobenen Daten wurden in eine Microsoft Excel® Tabelle eingetragen und nach Abschluss der Erhebung anonymisiert und mittels der Statistik-Software SPSS® IBM SPSS Statistics (Release 22.0.0. 2013. Chicago (IL), USA: SPSS Inc., an IBM Company) ausgewertet.

Für die Durchführung dieser Retrospektivanalyse bestand ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz.

Der Studienablauf ist in Abbildung 12 graphisch dargestellt.

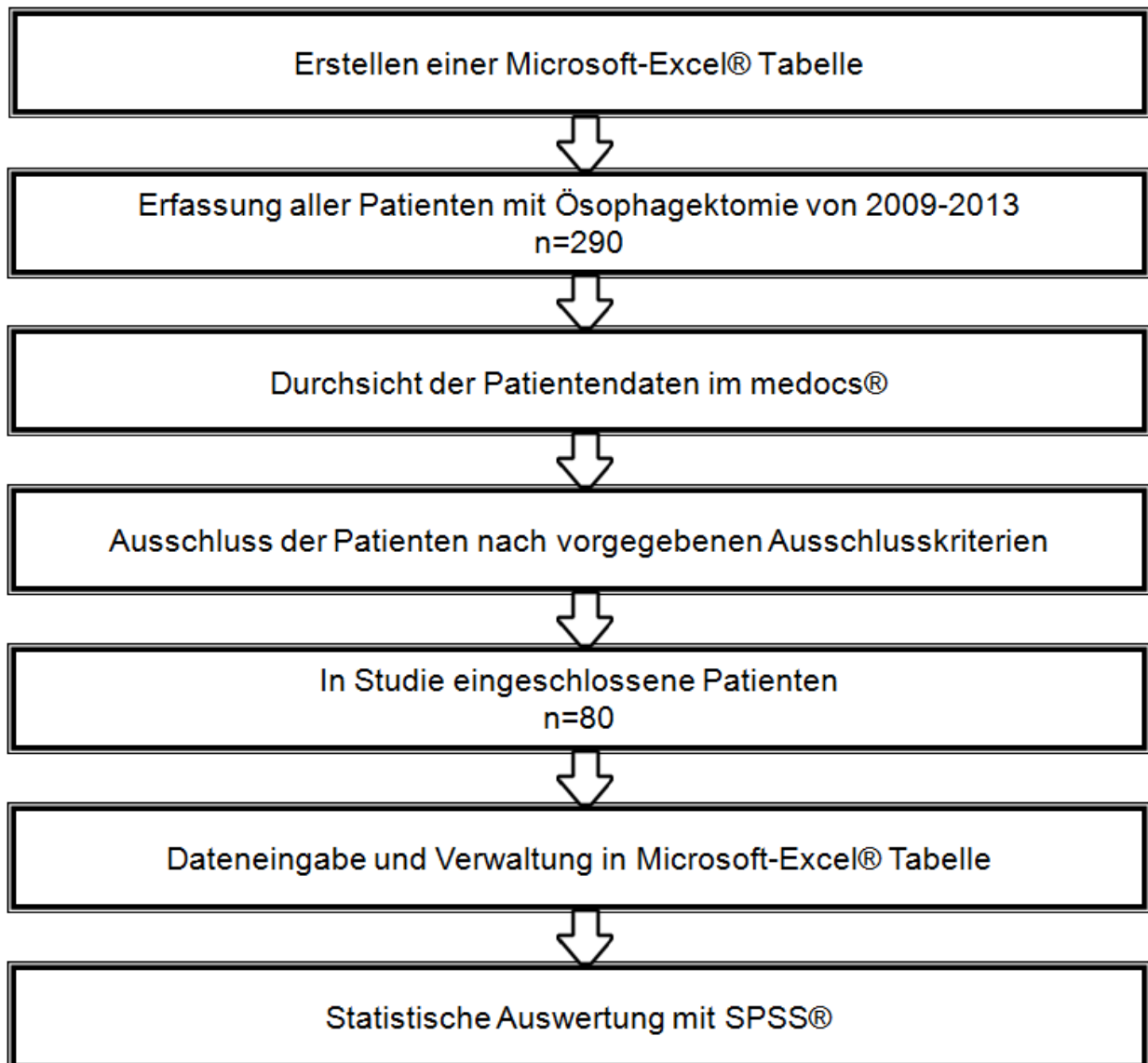


Abbildung 12: Studienablauf

<b>Parameter die im Rahmen der retrospektiven Studie „Vitamin D, CRP und Albumin als präoperative prognostische Parameter des kurativ resezierten Ösophaguskarzinoms“ erfasst wurden</b>	
<b>Patientenspezifische Parameter</b>	<b>Tumorspezifische Parameter</b>
Name, Vorname	Adenokarzinom
Geburtsdatum	Plattenepithelkarzinom
Geschlecht	Zweitkarzinom
Alter bei Aufnahme	Tumor Grading
Größe, Gewicht, BMI	TNM Stadien
KHK, COPD, NINS, PAVK, Allergie	Positive Lymphknotenzahl
Alkohol, Nikotin, packyears	Resektionsränder
ASA	Stenose
	Invasives Wachstum
<b>Laborspezifische Parameter</b>	Stenose
Albumin	UICC Stadium
CRP	
GPS	<b>Operationsspezifische Parameter</b>
Vitamin D	OP Datum
Leukozyten	OP-Technik
Neutrophile Leukozyten	Postoperative Komplikationen
Lymphozyten	Komplikationsbeschreibung
N/L Ratio	30Tage Mortalität
	Neoadjuvante Therapie
<b>Überlebensspezifische Parameter</b>	Adjuvante Therapie
Rezidiv	
Zeit bis Rezidiv (Monate)	<b>Aufenthaltsspezifische Parameter</b>
Rezidiv-Beschreibung	Stationäre Aufnahme
Todesdatum	Stationärer Aufenthalt (Tage)
Overall survival (Monate)	Bettenstation/Intensivstation (Tage)
Cancer specific survival (Monate)	Letzte Kontrolle
Cancer related death	
Todesursache	

**Tabelle 6: Erhobene und ausgewertete Studienparameter**

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine Ergebnisse

Insgesamt ergab sich in dieser retrospektiven Analyse ein Kollektiv von 80 Patientinnen und Patienten, davon waren 13 weiblichen (16,25%) und 67 männlichen Geschlechts (83,8%) (Abb. 13). Das durchschnittliche Alter betrug 63,3 Jahre, der jüngste Fall war 31 und der Älteste 83 Jahre alt. Die durchschnittliche Größe betrug 172,6cm, das durchschnittliche Gewicht 76,0kg. Daraus ergab sich ein Durchschnitts- BMI von 25,4. Diesbezüglich konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter, dem BMI, der Tumorklassifikation oder der Tumorprogression festgestellt werden. Eine positive Alkoholanamnese gaben 69 Patientinnen und Patienten (86,3%) an. Bekannte Allergien waren in 12 Fällen (15%) vorhanden. Eine positive Nikotinanamnese war mit durchschnittlich 11,9 packyears in 31 Fällen (38,8%) zu erheben. Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer betrug 29 Tage, im Schnitt verweilten die Patientinnen und Patienten 19 Tage auf der Bettenstation und 10 Tage auf der Intensivstation.

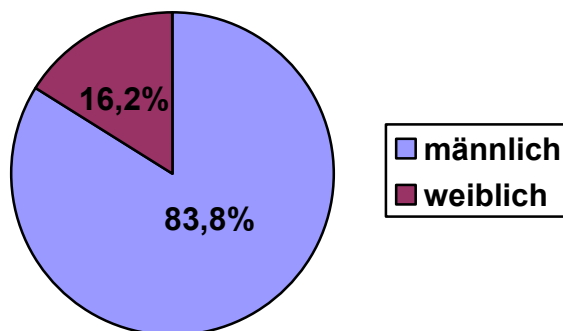


Abbildung 13: Prozentuelle Geschlechtsverteilung

Begleiterkrankung	Patientenanzahl	% der Gesamtpatienten
KHK	9	11,3%
PAVK	7	8,8%
COPD	14	17,5%
NINS	14	17,5%
Alkoholabusus	69	86,3%
Nikotinabusus	31	38,8%
Allergien	12	15,0%

Tabelle 7: Übersicht über die Komorbiditäten

Folgende Begleiterkrankungen konnten erhoben werden: Koronare Herzkrankheit (KHK) bei 9 (11,3%), Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) bei 14 (17,5%), periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) bei 7 (8,8%) und Niereinsuffizienz (NINS) in 14 Fällen (17,5%). Tabelle 7 und Abbildung 14 geben einen Überblick über die Verteilung der einzelnen Komorbiditäten.

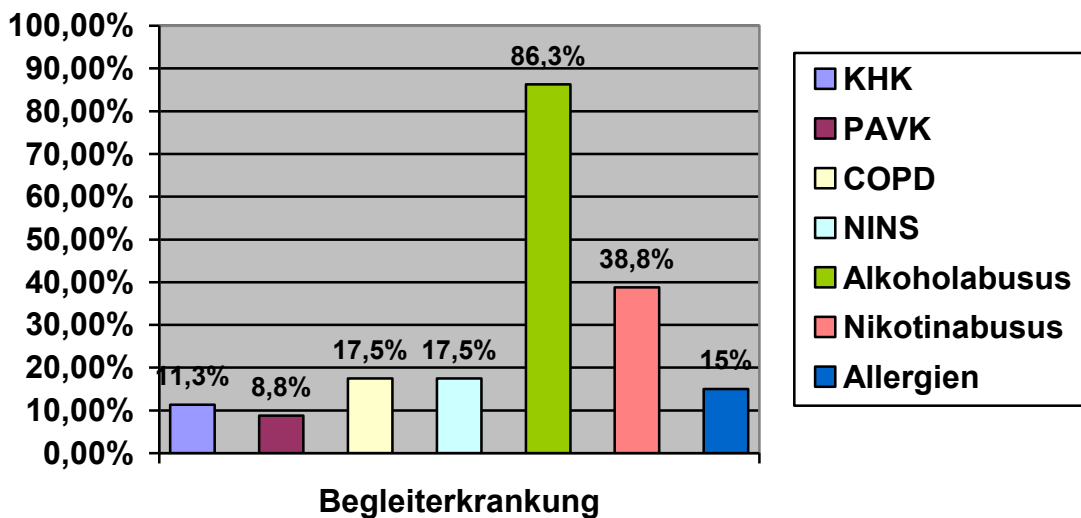


Abbildung 14: Prozentuelle Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten

Hinsichtlich der prä-operativen ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists) ergab sich folgende Verteilung: 2 Fälle (2,5%) konnten ASA I, 40 (50,0%) ASA II, 34 (42,5%) ASA III und 4 (5,0%) ASA IV zugeordnet werden (Abb. 15).

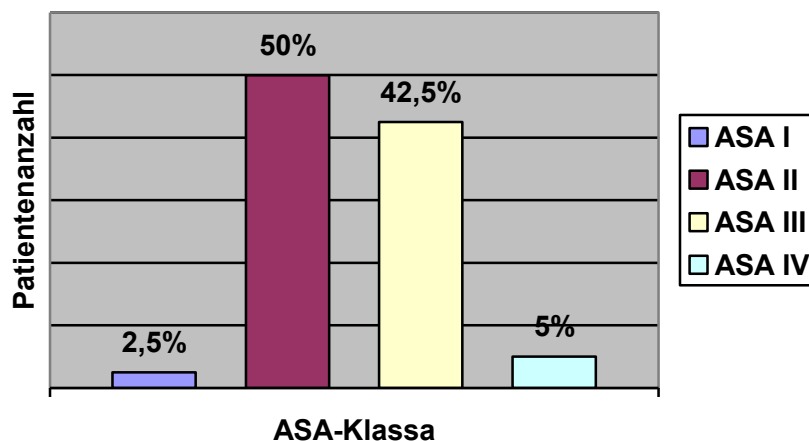


Abbildung 15: Prozentuelle Verteilung der ASA-Klassifikation

In 12 Fällen (15%) handelte es sich bereits um die zweite maligne Tumorerkrankung. Von den insgesamt 80 Ösophaguskarzinomen waren 50 Adenokarzinome (62,5%) und 30 Plattenepithelkarzinome (37,5%) (Abb. 16). Kein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte zwischen dem histologischen Subtyp und dem Tumor-Grading ( $p= 0,908$ ), der Tumordinfiltrationstiefe ( $p= 0,958$ ) oder dem Lymphknotenstatus ( $p= 0,854$ ) festgestellt werden. Folgedessen konnte auch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorhistologie und dem UICC-Stadium nachgewiesen werden ( $p= 0,884$ ).

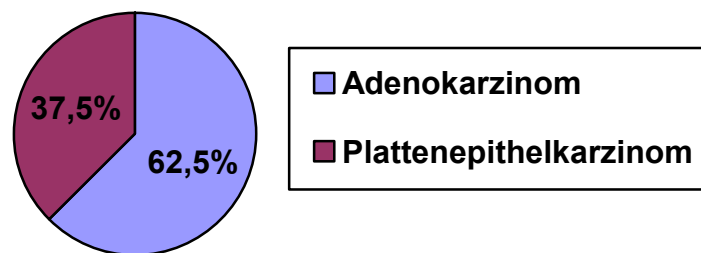


Abbildung 16: Prozentuelle histologische Verteilung

Bezüglich des histologischen Tumor-Gradings ergab sich folgende Verteilung: 5 Patienten (6,3%) wiesen Grad 1, 22 (27,5%) Grad 2, 51 (63,7%) Grad 3 und 2 (2,5%) wiesen Grad 4 auf (Abb. 17).

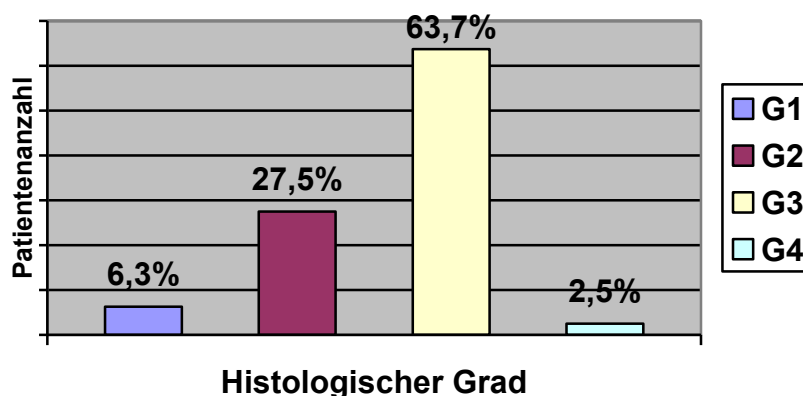


Abbildung 17: Prozentuelle Verteilung hinsichtlich des histologischen Tumor-Gradings

In einem Fall war das T-Stadium nicht erhebbar. 13 Patientinnen und Patienten (16,3%) hatten das Stadium 1, 22 (27,5%) Stadium 2, 39 (48,8%) Stadium 3 und 5 (6,3%) das Stadium 4 (Abb. 18).

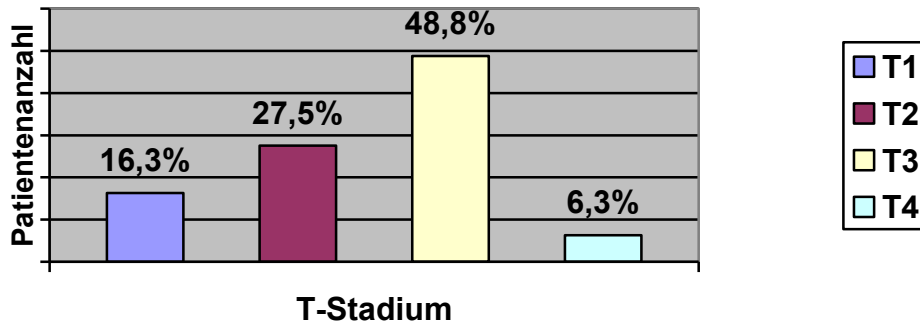


Abbildung 18: Prozentuelle Häufigkeitsverteilung hinsichtlich der Tumorinfiltrationstiefe (T-Stadium)

In 36 Fällen (45%) konnten histologisch keine lokoregionären Lymphknotenmetastasen verifiziert werden. Bei 24 Patientinnen und Patienten (30%) zeigte sich eine N1- Situation, bei 13 (16,3%) N2, und bei 7 (8,8%) N3. das Stadium 3 (Abb. 19). Durchschnittlich waren 2 Lymphknotenmetastasen zu verzeichnen, die höchste Anzahl betrug 23.

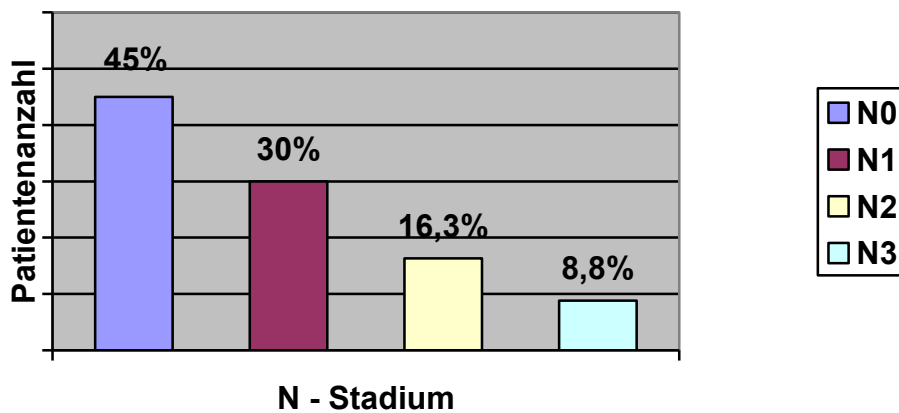


Abbildung 19: Prozentuelle Verteilung der Lymphknotenmetastasen

Sowohl das T-Stadium, das N-Stadium als auch die Anzahl der nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit dem UICC-Stadium ( $p = 0,000$ ).

In 7 Fällen (8,8%) wurden, trotz negativen präoperativen Stagings, intraoperativ Fernmetastasen entdeckt. Die restlichen Patientinnen und Patienten (73; 91,3%) waren frei von Organmetastasen. 73 Fälle (91,3%) konnten einer onkochirurgischen R0-Resektion zugeführt werden, während eine R1-Situation in 6 (7,5%) und eine R2-Situation in 1 Fall (1,3%) vorlag.

In 59 Fällen (73,8%) zeigte das Karzinom histologisch ein invasives Wachstum. Endoskopisch zeigte sich eine Tumorstenose in 24 Fällen (30%), bei den anderen 56 (70%) war endoluminal kein wesentlich stenosierendes Wachstum verifizierbar.

Bei der UICC-Klassifikation ergab sich folgendes Verteilungsmuster: 23 Patientinnen und Patienten (28,7%) hatten Stadium I, 16 (20,0%) Stadium II, 33 (41,3%) Stadium III und aufgrund der erst intraoperativ entdeckten Metastasierung hatten 7 Patientinnen und Patienten das Stadium IV (Abb. 20).

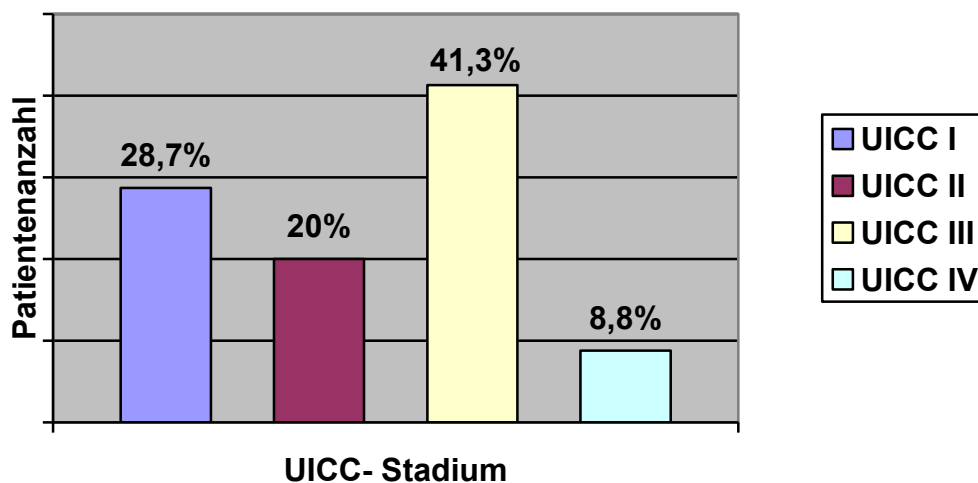


Abbildung 20: Prozentuelle Häufigkeitsverteilung hinsichtlich des UICC-Stadiums

Hinsichtlich der Ösophagektomie wurde die Organrekonstruktion in 42 Fällen (52,5%) mittels retrosternalem Mageninterponat nach Akijama durchgeführt, während in 37 Fällen (46,3%) die orthotope Methode zum Einsatz kam. In 1 Fall (1,3%) war die Art der Rekonstruktion nicht eindeutig nachvollziehbar. Postoperative Komplikationen ereigneten sich in 33 Fällen (41,3%). Eine präoperative Radiatio erhielten 11 Patientinnen und Patienten (13,8%), postoperativ waren es 10 (12,5%). Präoperativ erhielten 15 Patientinnen und Patienten (18,8%) eine Chemotherapie und postoperativ 17 (21,3%).

Eine erhöhte präoperative Leukozytenzahl ( $>11,3\text{g/l}$ ) konnte lediglich in 4 Fällen (5%) nachgewiesen werden, die durchschnittlich gemessene Leukozytenanzahl betrug  $7,3\text{g/l}$ , der höchste Wert war  $20,5\text{g/l}$ . Davon waren im Schnitt 66,9% Neutrophile und 22,4% Lymphozyten. Die aus diesen beiden Werten berechnete N-L-Ratio betrug im Schnitt 3,8.

Der durchschnittliche präoperative Albuminspiegel betrug  $4,2\text{g/dl}$ , der höchste gemessene Wert betrug  $5,5\text{g/dl}$ , der niedrigste  $2,9\text{g/dl}$ . Trotz dieser konsumierenden Tumorerkrankung wiesen lediglich 6 Patientinnen und Patienten (7,5%) eine Hypalbuminämie ( $<3,5\text{g/dl}$ ) auf (Abb. 21).

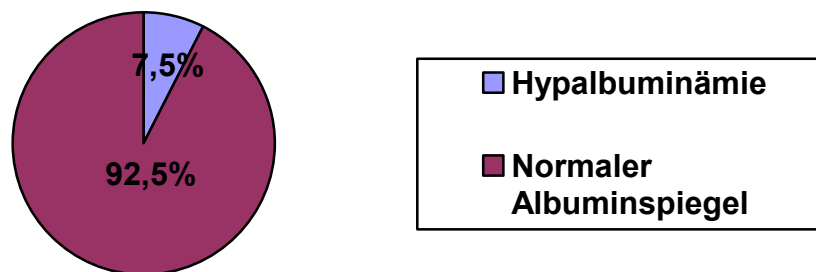


Abbildung 21: Präoperativer Albuminspiegel

Ein präoperativ erhöhter CRP-Spiegel ( $>5\text{mg/l}$ ) konnte in 31 Fällen (38,8%) gemessen werden (Abb. 22). Der durchschnittliche Wert betrug  $10,6\text{mg/l}$ , mit einem Höchstwert von  $125\text{mg/l}$ . In der univariaten Analyse war der CRP-Spiegel stark assoziiert mit dem GPS ( $p=0,000$ ). Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen CRP-Spiegel und dem T-Stadium ( $p=0,261$ ), dem N-Stadium ( $p=0,162$ ) oder dem UICC-Stadium ( $p=0,131$ ) festgestellt werden.

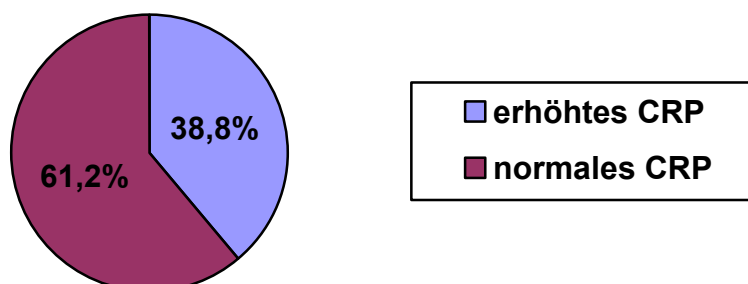


Abbildung 22: Präoperativer CRP-Wert

Hinsichtlich Glasgow Prognostic Score (GPS) ergab sich folgende Verteilung (Abb. 23): 56 Patientinnen und Patienten (70%) hatten den GPS 0, bei 20 (25%) war einer der beiden Werte pathologisch, folgedessen GPS 1 und in 4 Fällen (5%) waren beide Werte nicht im Normbereich, GPS 2. Beim GPS konnte zwar ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem CRP-Spiegel ( $p= 0,000$ ) festgestellt werden, jedoch keiner mit dem T-Stadium ( $p= 0,156$ ), dem N-Stadium ( $p= 0,018$ ) oder dem UICC-Stadium ( $p= 0,031$ ).

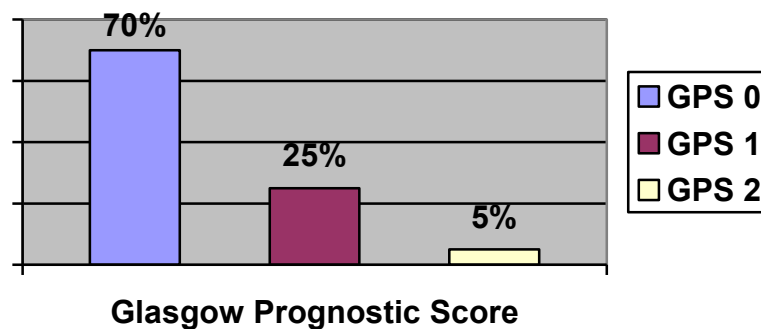


Abbildung 23: Prozentuelle Häufigkeit des errechneten Glasgow Prognostic Score

Der durchschnittliche präoperative Vitamin-D Spiegel betrug 27,3ng/ml , mit einem Höchstwert von 79,5ng/ml. Der niedrigste gemessene Wert betrug 6,9ng/ml. Ein Mangel (<30ng/ml) war somit in 52 Fällen (65%) nachweisbar (Abb. 24).

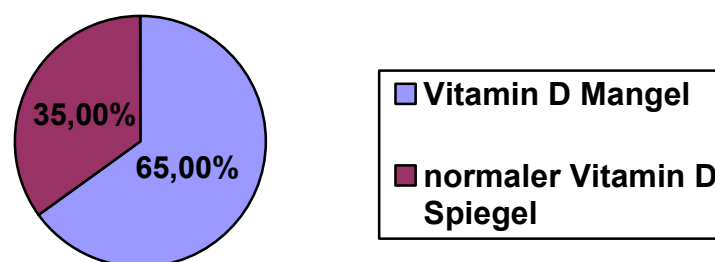


Abbildung 24: Präoperativer Vitamin-D Spiegel

Von den insgesamt 80 untersuchten Patientinnen und Patienten sind 46 (57,5%) verstorben, 45 (56,3%) davon im Rahmen ihrer malignen Grunderkrankung. 2 Fälle (2,5%) sind innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage verstorben. Ein postoperatives Tumorrezidiv konnte in 37 Fällen (46,3%) beobachtet werden.

## 3.2 Überlebenszeitanalyse

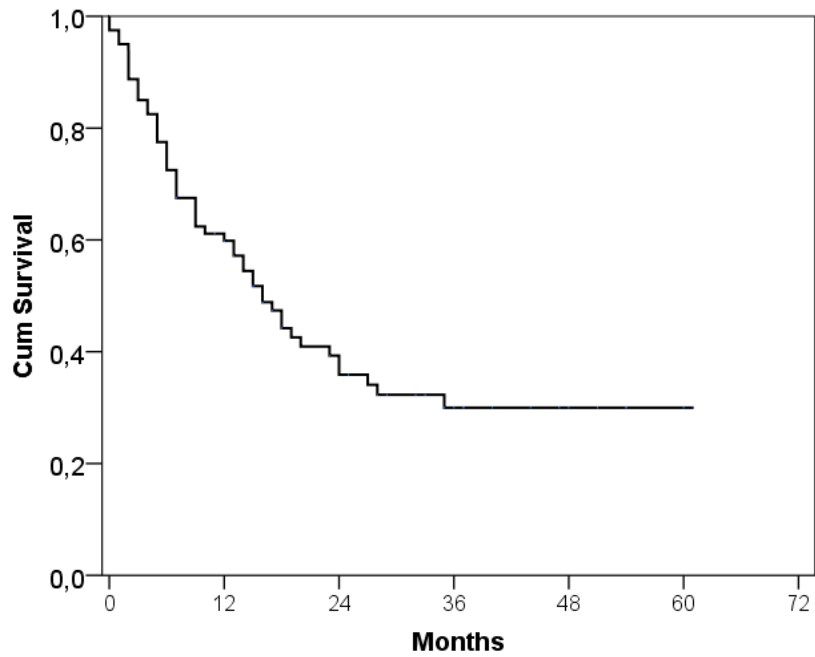
In dieser Studie wurden neben allgemeinen Aspekten im speziellen auch das PFS (Progression Free Survival), das CSS (Cancer Specific Survival) und das OS (Overall Survival) analysiert. Der mediane Follow-up- Zeitraum betrug 16,1 Monate (0,4- 61,4 Monate). In Tabelle 8 sind die verschiedenen analysierten Zusammenhänge in einer Übersicht dargestellt.

Parameter	Progression free survival	Cancer specific survival	Overall survival
Geschlecht	n.s.	0,196	0,176
Adenokarzinom	0,126	0,129	0,089
Grade	<b>0,044</b>	0,151	n.s.
T-Stadium (T1/2 vs 3/4)	<b>0,002</b>	<b>0,029</b>	<b>0,022</b>
N-Stadium (0 vs 1/2/3)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,026</b>	<b>0,042</b>
Erhöhtes CRP (>5mg/l)	0,184	<b>0,024</b>	<b>0,014</b>
Vitamin-D Mangel (<30ng/ml)	n.s.	n.s.	n.s.
UICC 1/2 vs 3/4	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>
GPS 0 vs 1/2	<b>0,004</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Npos Zahl	<b>0,012</b>	<b>0,027</b>	<b>0,038</b>
NL-Ratio	n.s.	<b>0,042</b>	<b>0,050</b>
Albumin	n.s.	0,058	0,022
CRP	0,119	0,147	0,140
Vitamin D	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 8: Statistische Zusammenhänge der Parameter mit dem PFS, CSS und OS.

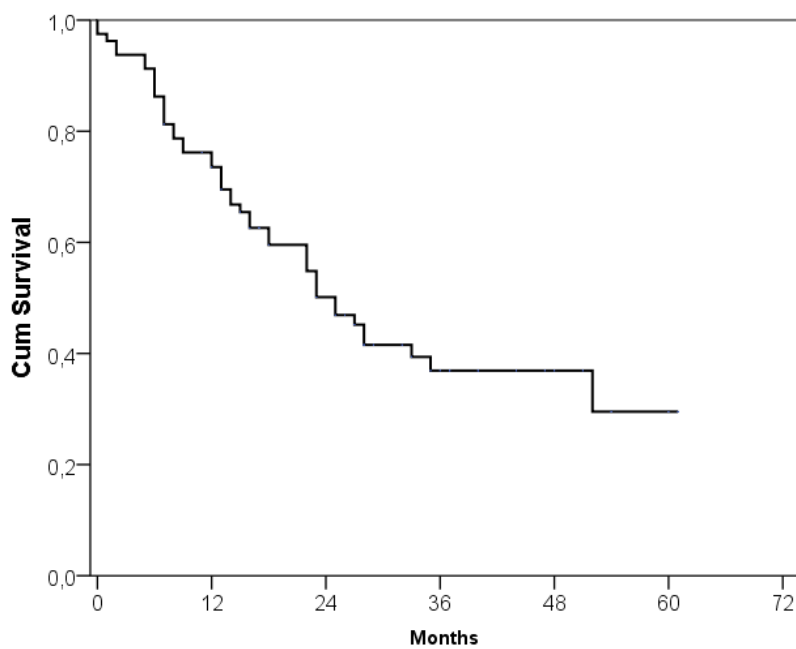
n.s.: nicht signifikant, CRP: C-reaktives Protein, UICC: Union for International Cancer Controll,  
GPS: Glasgow Prognostic score, npos-Zahl: positive Lymphknotenmetastasen,  
NL-Ratio: Verhältnis von Leukozyten/Lymphozyten

Das Progression Free Survival (PFS) ist definiert als jene Zeitspanne zwischen Operation und erstmalig nachgewiesenem Auftreten eines Tumorrezidivs. Das PFS innerhalb des Patientenkollektivs betrug im Durchschnitt 32,5 Monate, der mediane Wert betrug 23,0 Monate (Abb. 25).



**Abbildung 25: Progression Free Survival**

Das Cancer Specific Survival (CSS) ist definiert als Zeitraum zwischen Operation und dem Tod der Patientin bzw. des Patienten, welcher eindeutig auf eine Tumorprogression zurückzuführen ist. Das durchschnittliche CSS der Patientinnen und Patienten betrug 31,5 Monate, das mediane 25,0 Monate (Abb. 26).



**Abbildung 26: Cancer Specific Survival**

Das Overall Survival (OS) ist auch definiert als 5-Jahres-Überlebensrate. Das ist jener prozentuelle Anteil von Patientinnen und Patienten mit einer Krebserkrankung, welche 5 Jahre nach Therapiebeginn noch am Leben sind. Man kann das OS auch als gesamte Überlebenszeit seit dem Therapiebeginn sehen. Das durchschnittliche OS betrug 31,2 Monate, das mediane 23,0 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 23%, während hingegen die 3-Jahres- bzw. 1-Jahres-Überlebensrate 32% bzw. 74% aufwiesen (Abb. 27).

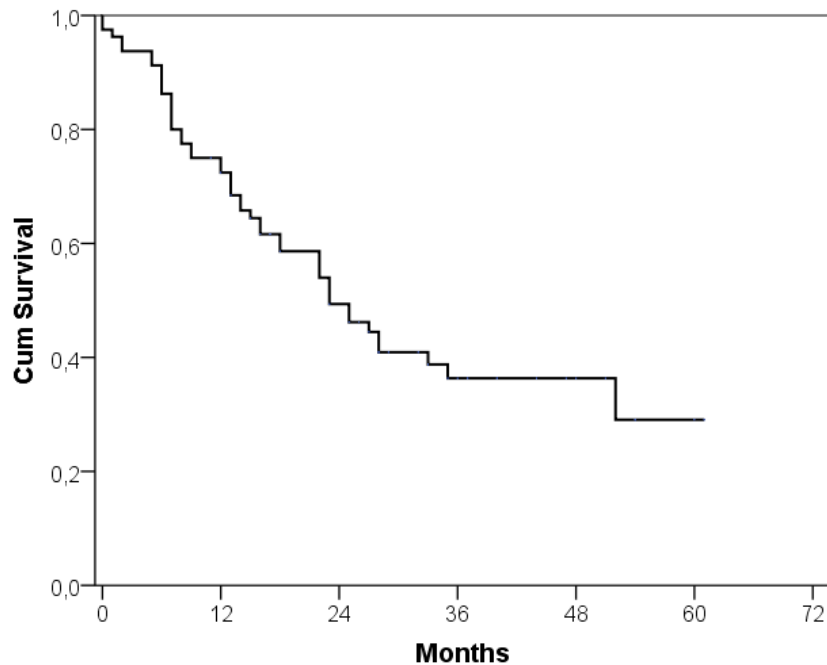


Abbildung 27: Overall Survival

Patientinnen und Patienten mit dem Stadium T3 und T4 zeigten ein deutlich kürzeres PFS. Der Mittelwert betrug 22,2 Monate verglichen mit 42,8 Monaten bei Patientinnen und Patienten mit Stadium T1 und T2 ( $p= 0,002$ ). Dasselbe Bild ergab sich beim CSS. Der Mittelwert bei T3 und T4 betrug 24,9 Monate verglichen mit 38,2 Monaten bei T1 und T2 ( $p= 0,029$ ). Ebenso war das OS (Abb. 28) bei den Fällen mit geringerer Tumordinfiltrationstiefe mit 38,2 Monaten deutlich besser als mit 24,3 Monaten bei fortgeschrittener Infiltration ( $p= 0,022$ ).

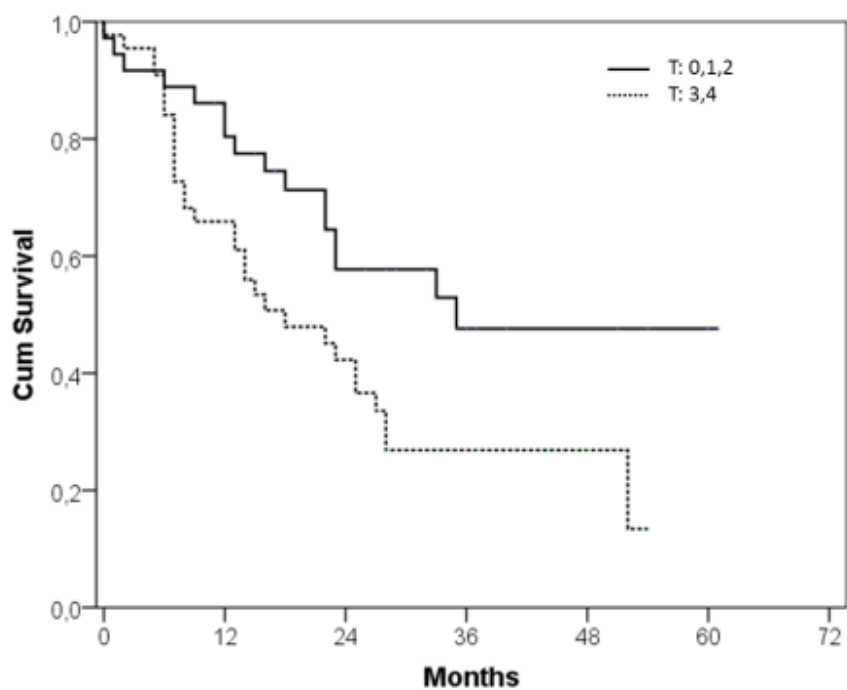


Abbildung 28: OS bei T-Stadium 0,1,2 vs 3,4

Die Ergebnisse des Lymphknotenstatus waren bezüglich des PFS hoch signifikant (Abb. 29). Verglichen wurde die Patientengruppe ohne Lymphknotenmetastasen (N0) mit jener mit Lymphknotenmetastasen (N1, N2 und N3). Der Mittelwert bei der N0 Gruppe betrug 46,9 Monate im Vergleich zu 19,5 Monaten bei Patientinnen und Patienten mit Lymphknotenmetastasen ( $p < 0,001$ ). Auch das CSS in der N0- Gruppe war mit 38,5 Monaten deutlich besser als 26,1 Monate mit nodaler Metastasierung ( $p = 0,026$ ). Das OS bei jenen ohne Lymphknotenbefall betrug 37,4 Monate im Vergleich zu 26,1 Monaten bei nodal positiven Patientinnen und Patienten ( $p = 0,42$ ).

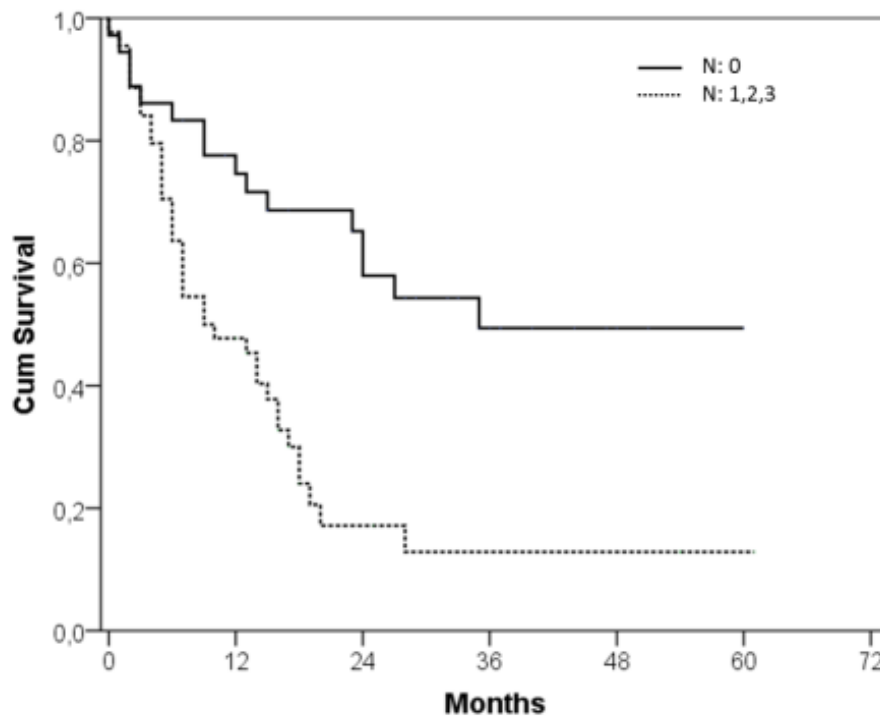
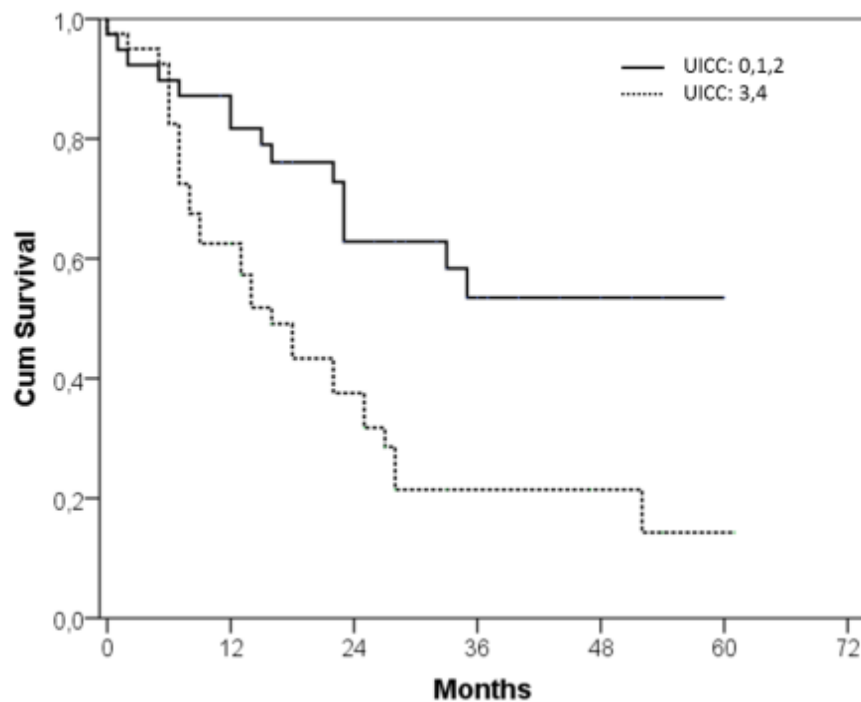


Abbildung 29: PFS bei N-Stadium 0 vs 1,2,3

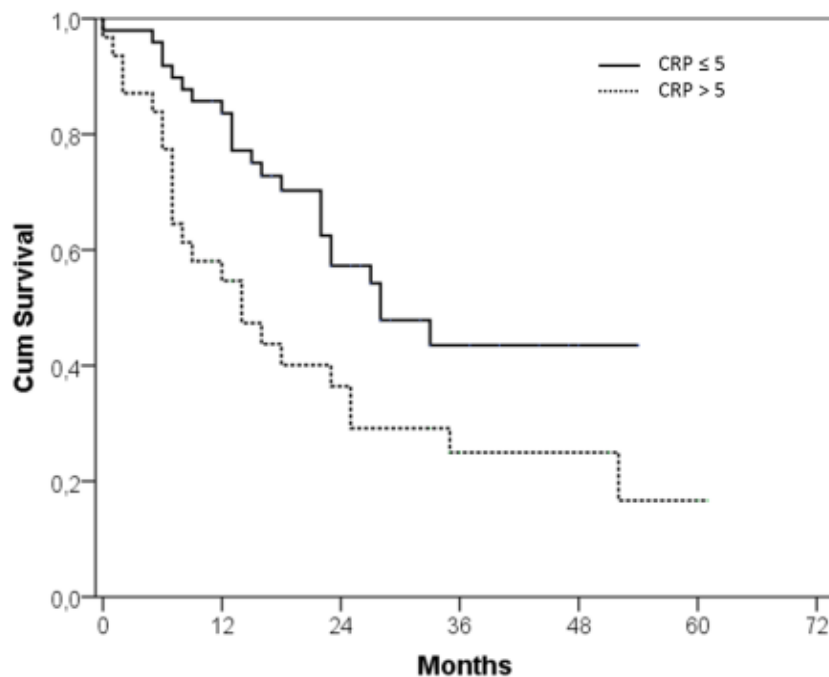
Patientinnen und Patienten mit den UICC Stadien 1 und 2 zeigten mit durchschnittlich 43,4 Monaten ein deutlich besseres PFS verglichen mit den fortgeschrittenen Stadien welche im Mittelwert 20,5 Monate aufwiesen ( $p < 0,001$ ). Beim CSS betrug der Mittelwert 41,2 bzw. 23,3 Monate ( $p = 0,001$ ). Das OS (Abb. 30) war im Mittel 40,2 bzw. 23,3 Monate ( $p = 0,002$ ).



**Abbildung 30: OS bei UICC-Stadium 0,1,2 vs 3,4**

Bezüglich des Vitamin D Spiegels zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten mit einem Mangel und jenen mit Normwert, weder hinsichtlich des PFS ( $p = 0,428$ ), CSS ( $p = 0,614$ ) oder OS ( $p = 0,547$ ).

Bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem CRP-Spiegel (>5mg/l) zeigten sich beim PFS keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p= 0,184$ ) im Vergleich zu jener Gruppe mit normalen CRP-Spiegel. Beim CSS jedoch zeigte die Gruppe mit erhöhtem CRP einen geringeren Mittelwert mit 23,3 Monaten verglichen mit 33,5 Monate bei normalem CRP ( $p= 0,024$ ). Ebenso hatten die Patientinnen und Patienten mit erhöhtem CRP ein schlechteres OS mit 23,4 Monaten im Vergleich zu 33,5 Monate bei normwertigem CRP ( $p= 0,014$ ) Die folgende Abbildung 31 veranschaulicht das OS bezüglich der CRP-Werte.



**Abbildung 31: OS bei CRP ≤ 5 vs CRP > 5**

Hinsichtlich der Hypalbuminämie konnte beim PFS und beim CSS keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Patientinnen und Patienten mit normwertigem Albumin erkannt werden. Sehr wohl hingegen beim OS mit durchschnittlich 10,3 Monaten bei Hypalbuminämie im Vergleich zu 32,5 Monaten bei Albumin im Normwert ( $p= 0,013$ ).

Der GPS zeigte folgendes Ergebnis. Verglichen wurde die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit GPS 0 gegen die Gruppe mit GPS 1 und 2. Patientinnen und Patienten mit GPS 0 zeigten ein deutlich besseres PFS mit 36,5 Monaten verglichen mit 21,2 Monaten bei GPS 1 und 2 ( $p= 0,004$ ). Ebenso war das CSS bei der Gruppe mit GPS 0 mit 36,5 Monaten besser als bei jener mit GPS 1 und 2 mit 19,4 Monaten ( $p< 0,001$ ). Patientinnen und Patienten mit GPS 0 zeigten im Mittelwert 36,5 Monate OS als jene mit GPS 1 und 2 (18,5 Monate;  $p< 0,001$ ). Die Abbildung 32 zeigt den direkten Vergleich des OS der beiden Gruppen.

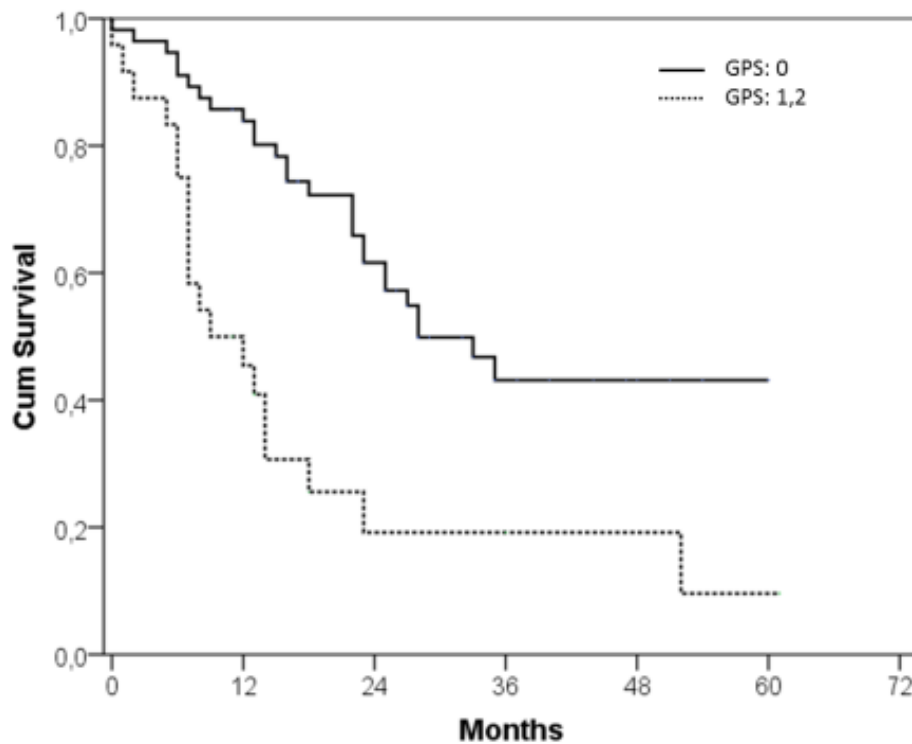


Abbildung 32: OS bei GPS 0 vs 1,2

In dieser Studie hatten in der univariaten Analyse folgende Parameter eine signifikante Auswirkung auf das PFS: Histologisches Grading ( $p= 0,044$ ), T-Stadium ( $p= 0,002$ ), N-Stadium ( $p<0,001$ ), positive Lymphknotenanzahl per se ( $p= 0,012$ ), endoluminal stenosierendes Tumorwachstum ( $p= 0,001$ ), UICC-Stadium ( $p< 0,001$ ) und der GPS ( $p= 0,004$ ).

Bezüglich des CSS waren es die folgenden Parameter, welche signifikante Auswirkungen in der univariaten Analyse zeigten: Zweitkarzinom ( $p= 0,007$ ), T-Stadium ( $p= 0,029$ ), N-Stadium ( $p= 0,026$ ), positive Lymphknotenanzahl ( $p= 0,027$ ), M-Stadium ( $p= 0,001$ ), Resektionsränder ( $p< 0,001$ ), CRP ( $p= 0,024$ ), UICC-Stadium ( $p= 0,001$ ), GPS ( $p< 0,001$ ) und N/L Ratio ( $p= 0,042$ ).

Beim OS zeigten in der univariaten Analyse die folgenden Parameter eine signifikante Auswirkung: Zweitkarzinom ( $p= 0,009$ ), T-Stadium ( $p= 0,022$ ), N-Stadium ( $p= 0,042$ ), positive Lymphknotenanzahl ( $p= 0,038$ ), M-Stadium ( $p= 0,001$ ), Resektionsränder ( $p= 0,001$ ), Albumin ( $p= 0,013$ ), CRP ( $p= 0,014$ ), UICC-Stadium ( $p= 0,002$ ), GPS ( $p< 0,001$ ) und N/L Ratio ( $p= 0,050$ ).

In der multivariaten Analyse schließlich waren bezüglich des PFS sowohl das UICC-Stadium ( $p= 0,003$ ) als auch der GPS ( $p= 0,027$ ) signifikant. Hinsichtlich CSS waren es das UICC Stadium ( $p= 0,02$ ) und der GPS ( $p= 0,001$ ), ebenso auch beim OS das UICC-Stadium ( $p= 0,02$ ) und der GPS ( $p= 0,001$ ) welche eine deutliche Signifikanz zeigten.

## 4. Diskussion

Diese klinische Retrospektivanalyse zeigt, dass sowohl das präoperativ gemessene CRP als auch der errechnete GPS einen signifikanten Zusammenhang mit dem postoperativen Überleben aufweisen. Grundsätzlich stellen somit der präoperativ gemessene GPS und das UICC-Stadium unabhängige prognostische Parameter bei Patientinnen und Patienten mit kurativ reseziertem Ösophaguskarzinom dar.

Aufgrund des schlechten outcomes des Ösophaguskarzinoms, selbst nach kurativer Resektion, ist eine exakte Prognostik von essentieller Bedeutung für das postoperative Follow-up. Die TNM Klassifikation stellt nach wie vor den Goldstandard hinsichtlich der postoperativen Prognostizierung und der Notwendigkeit einer adjuvanten Therapieführung dar.<sup>77</sup>

Das Ziel dieser Studie war es, bei Patientinnen und Patienten nach kurativer Ösophagektomie aufgrund eines Ösophaguskarzinoms, zusätzliche leicht anwendbare präoperative prognostische Laborparameter für das postoperative Überleben zu evaluieren.

Es ist bekannt, dass erhöhte CRP-Spiegel im Blut eine inflammatorische Antwort auf Gewebeschäden, verursacht durch Infektion, Trauma oder Tumornekrose darstellen. Ferner kann ein erhöhter CRP-Spiegel das Tumorwachstum bei verschiedenen Typen wie auch dem Ösophaguskarzinom begünstigen. Die komplexen Zusammenhänge zwischen erhöhtem CRP, dem inflammatorischen System und der Tumorprogression wurden bereits detailliert beschrieben.<sup>46,60,78,79</sup>

Einige Studien zeigten bereits, dass ein erhöhter CRP-Spiegel im Blut einen nicht unwesentlichen prognostischen Faktor bei Krebserkrankungen darstellt. Zum Beispiel zeigten Patientinnen und Patienten mit weit fortgeschrittenem Tumorstadium signifikant erhöhte CRP-Werte im Vergleich zu jenen mit einer Tumorerkrankung im Frühstadium. Der CRP-Spiegel ist somit sowohl mit dem Tumorwachstum, dem T-Stadium, als auch der weiteren gesamten Tumorprogression assoziiert.<sup>78</sup>

In einer Studie mit weit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom unter palliativer Behandlung zeigten von insgesamt 218 Patientinnen und Patienten 74% einen signifikant erhöhten CRP-Spiegel.<sup>60</sup> In dieser nun aktuell vorliegenden Analyse mit kurativen Behandlungsansatz, zeigten von den erwähnten 80 Patientinnen und Patienten lediglich 38,8% einen erhöhten CRP-Spiegel. Dies unterstützt eindrücklich die zuvor erwähnten klinischen Zusammenhänge zwischen dem CRP-Spiegel und der Tumorprogression, was auch von anderen Autoren bestätigt werden konnte.<sup>44,48,49,80,81</sup>

Im Rahmen dieser Retrospektivanalyse konnte nachgewiesen werden, dass jene 38,8% der Fälle mit erhöhtem CRP ein deutlich geringeres postoperatives Überleben hatten, verglichen zur Gruppe mit normalem CRP-Spiegel. Dies ist übereinstimmend mit anderen vergleichbaren Studien.<sup>44,48,49,59,77,79,80,82-84</sup>

Aufgrund dieser Zusammenhänge sollte die Messung des prä-therapeutischen CRP-Spiegels im Blut als Routine bei allen Krebserkrankungen, ungeachtet ihres Tumorstadiums, durchgeführt werden.

Ebenso wie das CRP ist auch das Albumin ein leicht erhebbarer und billiger Laborparameter. Kombiniert man nun beide Werte erhält man den GPS, einen schnell ausrechenbaren und unkompliziert anwendbaren Parameter, welcher als sensitiver prognostischer Faktor bei Krebserkrankungen dienen kann.<sup>50,60,85</sup>

Bisher darüber vorliegende Studien konnten bereits ähnliche Ergebnisse bezüglich des Einflusses des CRP-Spiegels und des GPS auf das postoperative Überleben darlegen.<sup>59,77,84,86</sup>

Aufgrund der vorliegenden Datenlage war es auch in dieser Studie eine der Zielsetzungen den Einfluss beider Parameter, sowohl des präoperativ gemessenen CRP-Spiegels als auch des GPS, auf das postoperative Überleben bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom nach kurativer Resektion zu untersuchen. Jene Gruppe mit erhöhtem CRP und erhöhtem GPS, also GPS 1 oder 2, hatte ein deutlich kürzeres postoperatives Überleben im Vergleich zu jener Gruppe mit normalem CRP und einem GPS von 0. Somit konnte auch in dieser Studie der signifikante Zusammenhang zwischen CRP und GPS und dem postoperativen Überleben eindeutig bestätigt werden.

Allerdings konnte in den bisherigen Analysen kein Zusammenhang zwischen dem GPS und dem histologischen Tumor- Grading gefunden werden <sup>59</sup>, was auch in dieser Studie bestätigt werden konnte. In anderen Studien zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem GPS und dem T-Stadium <sup>59,84</sup>, dies konnte in dieser Studie jedoch nicht bestätigt werden, was auch von anderen Autoren verifiziert werden konnte. <sup>86</sup>

Andere Studien konnten bis jetzt lediglich den GPS als einzigen unabhängigen prognostischen Parameter für das postoperative outcome bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom belegen. <sup>86</sup> Die nun aktuell vorliegende Studie zeigt in der multivarianten Analyse jedoch, dass neben dem GPS ebenso das UICC-Stadium als unabhängiger prognostischer Parameter aufscheint.

Die bisherigen Studien bezüglich des Vitamin D und der Mortalität bei Tumorerkrankungen konnten noch keine eindeutigen Ergebnisse liefern und zeigten teilweise widersprüchliche Ergebnisse. <sup>73,74</sup>. Ebenso verhielt es sich in dieser Studie, es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin D und dem Tumorstadium oder der Tumorprogression entdeckt werden. Auch auf das das postoperative Überleben hatte ein Vitamin D Mangel keinerlei statistisch signifikante Auswirkungen.

Die dargelegten aktuellen Ergebnisse zeigen, dass die Bestimmung des präoperativen CRP-Spiegels als auch des GPS hilfreich sein könnten eine Untergruppe von Patientinnen und Patienten zu identifizieren, welche von einer intensiveren postoperativen Nachsorge profitieren könnten. Dahingehend sollten der präoperative GPS und das UICC-Stadium, welche beide als unabhängige prognostische Parameter dienen, im postoperativen Tumorboard zusammen interpretiert werden und auch einen Einfluss auf die Entscheidung bezüglich einer adjuvanten Therapieführung haben. Anhand dieser Studie sollten Patientinnen und Patienten mit erhöhtem CRP-Spiegel, erhöhtem GPS und demnach fortgeschrittenem UICC-Stadium einem exakteren und ausgedehnterem Follow-up zugeführt werden. Zusätzlich sollte dieses Patientenkollektiv eine individualisierte adjuvante Therapie erhalten.

Abschliessend sei darauf hingewiesen, dass diese Studie gewisse Limitierungen aufweist. Aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine retrospektive Analyse an einer einzigen Institution handelt, kombiniert mit einem heterogenen Patientenkollektiv, können Stichprobenverzerrungen nicht vollkommen ausgeschlossen werden und die nun vorliegenden Ergebnisse sollten sorgfältig interpretiert werden. Aufgrund dessen sollten größere prospektive Studien durchgeführt werden um diese vorläufigen Ergebnisse bestätigen zu können.

Zusammengefasst zeigt diese Studie, dass sowohl das präoperativ erhöhte CRP, als auch der erhöhte GPS mit einem signifikant erniedrigten postoperativen Überleben einhergehen. Zusammen mit dem UICC-Stadium, repräsentiert der GPS einen leicht erhebbaren und anwendbaren unabhängigen prognostischen Parameter bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom nach kurativer Resektion. Folgedessen würde es Sinn machen den präoperativen GPS zusammen mit dem postoperativen UICC-Stadium bei der Entscheidung bezüglich einer adjuvanten Therapieführung und des adäquaten Follow-up zu berücksichtigen.

## 5. Literaturverzeichnis

- 1 Rauber, A., Kopsch, F., Leonhardt, H., 1987. Anatomie des Menschen, in 4 Bdn., Bd.2, Innere Organe. Thieme, Stuttgart, Stuttgart etc.
- 2 Lüllmann-Rauch, R., 2006. Taschenlehrbuch Histologie, Auflage: 2., kompl. überarb. Aufl. ed. Thieme/KNO VA, Stuttgart u.a.
- 3 Fritsch, H., 1000. Taschenatlas Anatomie. in 3 Bänden: Taschenatlas der Anatomie 2. Innere Organe: Ideal für die neue AO. Noch mehr Klinikbezüge: BD 2 von Fritsch, Helga (2005) Broschiert, Auflage: 9., überarb. u. erw. A. ed. Thieme, Stuttgart.
- 4 Pape, H.-C., Kurtz, A., Silbernagl, S., 2014. Physiologie, Auflage: 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. ed. Thieme, Stuttgart.
- 5 Herold, G., 2010. Innere Medizin 2011. Herold, Gerd.
- 6 Böcker, W., Denk, H., Heitz, P.U., Moch, H., 2008. Pathologie, Auflage: 4. ed. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München etc.
- 7 Talsma, K., van Hagen, P., Grotenhuis, B.A., Steyerberg, E.W., Tilanus, H.W., van Lanschot, J.J.B., Wijnhoven, B.P.L., 2012. Comparison of the 6th and 7th Editions of the UICC-AJCC TNM Classification for Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol* 19, 2142–2148. doi:10.1245/s10434-012-2218-5
8. Schoppmann SF, Wenzl E, Zacherl J. Ösophaguskarzinom. In: Austrian Society of Surgical Oncology (Hrsg). *Manual der Chirurgischen Krebstherapie*. 4. Aufl. Verlag für Medizin und Wirtschaft Krause und Pachernegg GmbH, 2011;183-195.
9. Siewert, J.R., Rothmund, M., Schumpelick, V. (Eds.), 2010. *Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
10. Bollschweiler, P.D.E., Ell, C., 2004. Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom des Ösophagus. *Onkologe* 10, 1168–1178. doi:10.1007/s00761-004-0788-y
11. D. Baumhoer, G. Ramadori, Ösophaguskarzinome – aktueller Stand der Diagnostik und Therapie, *Z Gastroenterol* 2005; 43: 399–409
12. Tae Jung Kim, MD; Hyae Young Kim, MD; Kyung Won Lee, MD; Moon Soo Kim, MD; Multimodality Assessment of Esophageal Cancer: Preoperative Staging and Monitoring of Response to Therapy, *RadioGraphics* 2009; 29:403–421
13. Mawhinney, M.R., Glasgow, R.E., 2012. Current treatment options for the management of esophageal cancer. *Cancer Manag Res* 4, 367–377. doi:10.2147/CMAR.S27593
14. Ell C, May A, Pech O, et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer) *Gastrointest Endosc*. 2007;65(1):3–10.

15. Pech O, May A, Gossner L, et al. Curative endoscopic therapy in patients with early esophageal squamous-cell carcinoma or high-grade intraepithelial neoplasia. *Endoscopy*. 2007;39(1):30–35.
16. Peters FP, Kara MA, Rosmolen WD, et al. Endoscopic treatment of high-grade dysplasia and early stage cancer in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(4):506–514.
17. Pouw RE, Peters FP, Sempoux C, et al. Stepwise radical endoscopic resection for Barrett's esophagus with early neoplasia: report on a Brussels' cohort. *Endoscopy*. 2008;40(11):892–898.
18. Anegg U, Lindenmann J, Maier A, Smolle J, Smolle-Jüttner FM. Influence of route of gastric transposition on oxygen supply at cervical oesophagogastric anastomoses. *Br J Surg*. 2008 Mar;95(3):344-9.]
19. Wong J. Esophageal resection for cancer: the rationale of current practice. *Am J Surg*. 1987;153(1):18–24.
20. Barbour AP, Rizk NP, Gonen M, et al. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: influence of esophageal resection margin and operative approach on outcome. *Ann Surg*. 2007;246(1):1–8.
21. Dimick JB, Wainess RM, Upchurch GR, Jr, et al. National trends in outcomes for esophageal resection. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(1):212–216. discussion 217–218.
22. Wright CD, Kucharczuk JC, O'Brien SM, et al. Predictors of major morbidity and mortality after esophagectomy for esophageal cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database risk adjustment model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(3):587–595. discussion 596.
23. Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, Christie NA, McCaughan JS, Little VR, Schauer PR, Close JM, Fernando HC. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. *Ann Surg*. 2003 Oct;238(4):486-94.
24. Schoppmann SF, Prager G, Langer F, Riegler M, Fleischman E, Zacherl J. Fifty-five minimally invasive Esophagectomies: a single centre experience. *Anticancer Res*. 2009 Jul;29(7):2719-25.
25. Ancona E, Ruol A, Castoro C, Chiarion-Sileni V, Merigliano S, Santi S, Bonavina L, Peracchia A. First-line chemotherapy improves the resection rate and long-term survival of locally advanced (T4, any N, M0) squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: final report on 163 consecutive patients with 5-year follow-up. *Ann Surg*. 1997 Dec;226(6):714-23.]
26. Gebiski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcborg J, Simes J; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007 Mar;8(3):226-34.

27. National Comprehensive Cancer Network Clinical practice guidelines in oncology. Esophageal and esophagogastric junction cancers. Version 2. 2012.
28. Glasgow RE, Ilson DH, Hayman JA, Gerdes H, Mulcahy MF, Ajani JA. Modern approaches to localized cancer of the esophagus. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(8):902–911.
29. Czito BG, Denittis AS, Willett CG. Esophagus. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, Wazer DE, Freeman C, Prosnitz LR, editors. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. pp. 1131–1153.
30. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU Report 62. Bethesda, MD: ICRU; 1999.
31. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ . Version 1.2009, 09/10/08 2008 National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Inc.
32. Horn, F., Armbruster, M., Berghold, S., Blaeschke, F., Grillhösl, C., Helferich, S., Moc, I., Pritsch, M., Schneider, N., Ziegler, P., 2009. *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium, 4., aktualisierte und erweiterte Auflage*. ed. Thieme, Stuttgart; New York, NY.
33. Ballmer PE, Ochsenbein AF, Schutz-Hofmann S. Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease. *Metabolism*.1994;43:697–705. doi: 10.1016/0026-0495(94)90117-1.
34. Barber MD, Ross JA, Fearon KC. Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer*. 1999;35:106–110. doi: 10.1207/S15327914NC352\_2.
35. McMillan DC, Watson WS, O'Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer*. 2001;39:210–213. doi: 10.1207/S15327914nc392\_8.
- 36 Wu, N., Chen, G., Hu, H., Pang, L., Chen, Z., 2015. Low Pretherapeutic Serum Albumin as a Risk Factor for Poor Outcome in Esophageal Squamous Cell Carcinomas. *Nutr Cancer* 1–5. doi:10.1080/01635581.2015.1004726
37. Gupta, D., Lis, C.G., 2010. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 9, 69. doi:10.1186/1475-2891-9-69
- 38 Basso D, Fabris C, Meani A, et al. C reactive protein in pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Clin Res* 1988;20:414–16.
- 39 O'Hanlon DM, Lynch J, Cormican M, Given HF. The acute phase response in breast carcinoma. *Anticancer Res* 2002;22:1289–93.

- 40 Alexandrakis MG, Passam FH, Moschandrea IA, et al. Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis. *Am J Clin Oncol* 2003;26:135–40.
- 41 Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539–45.
- 42 Blann AD, Byrne GJ, Baildam AD. Increased soluble intercellular adhesion molecule-1, breast cancer and the acute phase response. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:165–8.
- 43 Jabs WJ, Busse M, Kruger S, et al. Expression of C-reactive protein by renal cell carcinomas and unaffected surrounding renal tissue. *Kidney Int* 2005;68:2103–10.
44. Nozoe, T., Korenaga, D., Futatsugi, M., Saeki, H., Maehara, Y., Sugimachi, K., 2003. Immunohistochemical expression of C-reactive protein in squamous cell carcinoma of the esophagus-significance as a tumor marker. *Cancer letters* 192, 89–95.
45. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860–7.
46. Wang, C.-S., Sun, C.-F., 2009. C-reactive protein and malignancy: clinico-pathological association and therapeutic implication. *Chang Gung Med J* 32, 471–82.
47. Lukaszewicz-Zajac, M., Mroczko, B., Kozłowski, M., Nikliński, J., Laudański, J., Siewko, M., Szmitkowski, M., 2012. Comparative Evaluation of Serum C-Reactive Protein (CRP) Levels in the Different Histological Subtypes of Esophageal Cancer (Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of Esophagus). *Journal of clinical laboratory analysis* 26, 73–81.
48. Guillem, P., Triboulet, J.P., 2005. Elevated serum levels of C-reactive protein are indicative of a poor prognosis in patients with esophageal cancer. *Diseases of the Esophagus* 18, 146–150.
49. Nozoe, T., Saeki, H., Sugimachi, K., 2001. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator of prognosis in esophageal carcinoma. *The American journal of surgery* 182, 197–201.
50. McMillan, D.C., 2008. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proceedings of the Nutrition Society* 67, 257–262.
50. Crumley AB, McMillan DC, McKernan M, et al.: Evaluation of an inflammation- based prognostic score in patients with inoperable gastro- oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2006;94:637–641.
52. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ & Dunlop DJ (2004) Comparison of an inflammation-based prognostic score (GPS) with performance status (ECOG) in patients receiving platinum-based chemotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 90, 1704–1706.

53. Al Murri AM, Bartlett JM, Canney PA, Doughty JC, Wilson C & McMillan DC (2006) Evaluation of an inflammationbased prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 94, 227–230.
54. Crumley AB, McMillan DC, McKernan M, McDonald AC & Stuart RC (2006) Evaluation of an inflammationbased prognostic score in patients with inoperable gastroesophageal cancer. *Br J Cancer* 94, 637–641.
55. Crumley AB, Stuart RC, McKernan M, McDonald AC & McMillan DC (2007) Comparison of an inflammation-based prognostic score (GPS) with performance status (ECOG-ps) in patients receiving palliative chemotherapy for gastroesophageal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* (Epublication ahead of print version).
56. Glen P, Jamieson NB, McMillan DC, Carter R, Imrie CW & McKay CJ (2006) Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with inoperable pancreatic cancer. *Pancreatology* 6, 450–453.
57. Ramsey S, Lamb GW, Aitchison M, Graham J & McMillan DC (2007) Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with metastatic renal cancer. *Cancer* 109, 205–212.
58. Leitch EF, Chakrabarti M, Crozier JE, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG & McMillan DC (2007) Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 97, 1266–1270.
59. Feng, J.-F., Zhao, Q., Chen, Q.-X., 2014. Prognostic significance of Glasgow prognostic score in patients undergoing esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association* 20, 48.
60. Lindenmann, J., Fink-Neuboeck, N., Koesslbacher, M., Pichler, M., Stojakovic, T., Roller, R.E., Maier, A., Anegg, U., Smolle, J., Smolle-Juettner, F.M., 2014. The influence of elevated levels of C-reactive protein and hypoalbuminemia on survival in patients with advanced inoperable esophageal cancer undergoing palliative treatment. *J Surg Oncol* 110, 645–650. doi:10.1002/jso.23711
61. Holick, M.F.; Chen, T.C.; Lu, Z.; Sauter, E. J. Vitamin and skin physiology: a delightful story. *Bone Miner. Res.*, 2007, 2(suppl 2): V28-V33.
62. Schlingmann, K.P.; Kaufmann, M.; Weber, S.; Irwin, A.; Goos, C.; John, U.; Misselwitz, J.; Klaus, G.; Kuwertz-Bröking, E.; Fehrenbach, H.; Wingen, A.; Güran, T.; Hoenderop, J.; Bindels, R.; Prosser, D.; Jones, G.; Konrad, M. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365, 410-421.
63. Holick, M. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J. Clin. Invest.*, 2006, 116, 2062-2072.

64. Bischoff-Ferrari, H.; Dawson-Hughes, B.; Staehelin, H.B.; Orav, J.; Stuck, A.; Theiler, R.; Wong, J.; Egli, A.; Kiel, D.; Henschkowski, J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2009, 339, b3692.
65. Hewison, M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2011, 7, 337-345.
66. Pilz, S.; Tomaschitz, A.; Ritz, E. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2009, 6, 621-630.
67. Holick, M.F., 2013. Vitamin D, sunlight and cancer connection. *Anticancer Agents Med Chem* 13, 70–82.
68. Holick, M.F. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008, 3(5), 1548-54.
69. Guzey, M.; Kitada, S.; Reed, J.C. Apoptosis Induction by  $1\alpha,25$ - Dihydroxyvitamin D3 in Prostate Cancer. *Mol. Can. Therapeut.*, 2002. 1, 667-677.
70. Mantell, D.J.; Owens, P.E.; Bundred, N.J.; Mawer, E.B.; Canfield, A.E.  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D3 inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ. Res.*, 2000. 87, 412-220.
71. Woo, T.C.S.; Choo, R.; Jamieson, M.; Chander, S.; Vieth R. Pilot Study: potential role of vitamin D (cholecalciferol) in patients with PSA relapse after definitive therapy. *Nutrition and Cancer*, 2005,51(1), 32-36.
72. Tangpricha, V.; Spina, C.; Yao, M.; Chen, T.C.; Wolfe, M.M.; Holick, M.F. Vitamin D deficiency enhances the growth of MC-26 colon cancer xenografts in Balb/c mice. *J. Nutr.*, 2005, 135(10), 2350-2354.
73. Ray, R.; Banks, M.; Abuzahra, H.; Eddy, V.J.; Persons, K.S.; Lucia, M.S.; Lambert, J.R.; Holick, M.F. Effect of Dietary Vitamin D and Calcium on the Growth of Androgen-insensitive Human Prostate Tumor in a Murine Model. *Anticancer Res.*, 2012, 32, 727-732.
74. Pilz, S., Kienreich, K., Tomaschitz, A., Ritz, E., Lerchbaum, E., Obermayer-Pietsch, B., Matzi, V., Lindenmann, J., Marz, W., Gandini, S., others, 2013. Vitamin D and cancer mortality: systematic review of prospective epidemiological studies. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)* 13, 107–117.
75. Feldman, D.; Zhao, X.Y.; Krishnan, A.V. Editorial/Mini-review: Vitamin D and prostate cancer. *Endocrinology*, 2000, 141, 5-9.
76. Chen, T.C.; Holick, M.F. Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends in Endocrinol Metabol.*, 2003, 14, 423-430.
77. Kobayashi T, Teruya M, Kishiki T, Kaneko S, Endo D, Takenaka Y, Miki K, Kobayashi K, Morita K. Inflammation-Based Prognostic Score and Number of Lymph

Node Metastases Are Independent Prognostic Factors in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Dig Surg* 2010;27:232–7.

78. Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep*. 2002 May;4(3):250-5.

79. Groblewska M, Barbara Mroczko B, Sosnowska D, Szmitkowski M. Interleukin 6 and C-reactive protein in esophageal cancer. *Clin Chim Acta*. 2012 Oct 9;413(19-20):1583-90.

80. Gockel I, Dirksen K, Messow CM, Junginger T. Significance of preoperative C-reactive protein as a parameter of the perioperative course and long-term prognosis in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the oesophagus. *World J Gastroenterol* 2006 June 21; 12(23): 3746-3750.

81. Ikeda M, Natsugoe S, Ueno S, Baba M, Aikou T. Significant Host- and Tumor-Related Factors for Predicting Prognosis in Patients With Esophageal Carcinoma. *Ann Surg* 2003;238: 197–202.

82. Song ZB, Lin BC, Li B, He CX, Zhang BB, Shao L, Zhang YP. Preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator of poor prognosis for early-stage esophageal squamous cell carcinoma. *Kaohsiung J Med Sci*. 2013 Dec;29(12):662-6.

83. Shimada H, Nabeya Y, Okazumi S, Matsubara H, Shiratori T, Aoki T, Sugaya M, Miyazawa Y, Hayashi H, Miyazaki S, Ochiai T. Elevation of preoperative serum C-reactive protein level is related to poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*. 2003 Aug;83(4):248-52.

84. Vashist YK, Loos J, Dedow J, Tachezy M, Uzunoglu G, Kutup A, Yekebas EF, Izbicki JR. Glasgow Prognostic Score is a predictor of perioperative and long-term outcome in patients with only surgically treated esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011 Apr;18(4):1130-8.

85. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013 Aug;39(5):534-40.

86. Kobayashi T, Teruya M, Kishiki T, Endo D, Takenaka Y, Tanaka H, Miki K, Kobayashi K, Morita K. Inflammation-based prognostic score, prior to neoadjuvant chemoradiotherapy, predicts postoperative outcome in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Surgery*. 2008 Nov;144(5):729-35.

# 6. Anhang

## 6.1 Votum der Ethikkommission

Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz  
ethikkommission@medunigraz.at  
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

### VOTUM gültig bis 22.08.2015

**EK-Nummer:** 26-554 ex 13/14  
**Studientitel:** Preoperative prognostic impact of Vitamin D, C-reactive protein and albumin in patients with esophageal carcinoma undergoing curative esophageal resection.  
**Prüfer:** Ass.Prof.Priv.Doz.Dr.med.univ. Jörg Lindenmann  
Medizinische Universität Graz (MUG)  
**Sponsor:** Medizinische Universität Graz (MUG)  
**Ansprechpartner:** Ass.Prof.Priv.Doz.Dr.med.univ. Jörg Lindenmann, 8036 Graz, Auenbruggerplatz  
**CRO:** -  
**Antragsteller:** Klinische Abteilung für Thorax-u. Hyperbare Chirurgie, Medizinische Universität Graz  
**Ansprechpartner:** Cand.med. Marcel Schutting

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 22.08.2014 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

**Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.**

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befugten anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

#### Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 04.08.2014, begutachtet im 'expedited Review' am 22.08.2014

✓ Antragsformular ECS inkl. Unterschriften	04.08.2014
✓ Antragsformular ECS	04.08.2014
✓ Originalprotokoll Vitamin D CRP Albumin kuratives Oesophaguskarzinom Konzeptformular Version 1.0	04.08.2014
✓ Sonstiges: DA Vitamin D CRP Albumin beim kurativen Oesophaguskarzinom - EK Antrag Begleitschreiben Version 1.0	04.08.2014

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004)

EK-Nummer: 26-554 ex 13/14

Votum

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. [www.medunigraz.at](http://www.medunigraz.at)

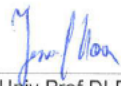
Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und [www.medunigraz.at](http://www.medunigraz.at). DVR-Nr. 210 9494. UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49510.

oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)

- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 22. August 2014



Univ. Prof. DI Dr. Josef Haas  
Vorsitzender



Univ. Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer  
Stv. Vorsitzender

**Achtung:** Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!

## 6.2 Curriculum Vitae

### Persönliche Daten

Name Marcel Schutting  
Geburtsdatum 28.06.1989



### Schulische Ausbildung

1999 - 2007 Bundesgymnasium und Bundesrealgymnasium Köflach  
22.Juni 2007 Reifeprüfung

### Universitäre Ausbildung

2008 - dato Diplomstudium Humanmedizin, med. Univ. Graz  
1.Studienabschnitt: Abschluss September 2009  
2.Studienabschnitt: Abschluss April 2014  
3. Studienabschnitt seit 2014, voraussichtlicher Abschluss mit Ende Sommersemester 2015

### Spezielle Studienmodule

- Case-based learning in Klinik und Praxis
- Der Krebspatient im interdisziplinären Betreuungskonzept
- Klinisch-topografische Anatomie der Extremitäten
- Klinisch-topografische Anatomie der Eingeweide
- Klinisch topografische Anatomie der Kopf-Hals-Region
- Modernste Methoden zur Messung der Body Composition

## **Famulaturen**

Februar 2011	Landeskrankenhaus Bruck an der Mur Abteilung Chirurgie - 3 Wochen
September 2011	Landeskrankenhaus Bruck an der Mur Abteilung Innere Medizin - 4 Wochen
Februar 2012	Landeskrankenhaus Bruck an der Mur Abteilung Unfallchirurgie - 3 Wochen
September 2013	Klinikum Klagenfurt am Wörthersee Abteilung Herz-Thorax-Gefäßchirurgie - 4 Wochen
Februar 2014	Seychelles Hospital Abteilung Kinder und Jugendheilkunde - 4 Wochen

## **Klinisch Praktisches Jahr**

Juni-Juli 2014	Allgemeinchirurgie Klinikum Ingolstadt 6 Wochen
Oktober 2014	Allgemeinmedizinisches Praktikum, Dr. Gombotz Claudia 5 Wochen
November 2014	HNO Abteilung, LKH Leoben 5 Wochen
November 2014- Jänner 2015	Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, LKH Graz 10 Wochen

## **Besondere Kenntnisse**

- Rettungssanitäter
- Englisch, fließend in Sprache und Schrift
- Spanisch, Grundkenntnisse