

Diplomarbeit

Besteht eine prognostisch relevante Korrelation von CRP, Albumin und Vitamin D beim palliativ behandelten Ösophaguskarzinom?

eingereicht von

Florian Ache

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

Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Freyja-Maria Smolle-Jüttner

und

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

Graz, 14.03.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz am 14.03.2016

Florian Ache e.h.

Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei meinen Betreuern Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Freyja-Maria Smolle-Jüttner und Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. Jörg Lindenmann für ihr Vertrauen und die ausgezeichnete Betreuung. Ebenso bedanke ich mich auch bei Univ. Prof. Dr. Josef Smolle für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Ein besonderer Dank richtet sich an meine Eltern, die mir das Studium erst ermöglicht und mich stets in jeder Beziehung gefördert haben. Zusätzlich zu meinen Eltern möchte ich mich auch bei meinen Großeltern für die großzügige finanzielle Unterstützung bedanken, die mir eine wunderschöne Studienzeit ermöglichte.

Danken möchte ich auch meiner Freundin Yvonne, die mich in stressigen Zeiten liebevoll unterstützte, motivierte und in allen Belangen eine sehr große Hilfe war.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei allen Freunden und Studienkollegen bedanken, die mir eine amüsante und unvergessliche Studienzeit bescherten.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG.....	III
INHALTSVERZEICHNIS	IV
ABKÜRZUNGEN UND GLOSSAR.....	VI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VIII
TABELLENVERZEICHNIS	IX
ZUSAMMENFASSUNG	X
ABSTRACT	XII
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Anatomie des Ösophagus	1
1.1.1 Allgemeine Anatomie	1
1.1.2 Arterielle Versorgung.....	3
1.1.3 Venöser Abfluss	3
1.1.4 Lymphabfluss.....	4
1.1.5 Innervation	4
1.2 Histologie des Ösophagus.....	5
1.3 Physiologie und Schluckakt.....	6
1.4 Das Ösophaguskarzinom	7
1.4.1 Epidemiologie.....	7
1.4.2 Plattenepithelkarzinom	8
1.4.3 Barrett-Karzinom	9
1.4.4 Klassifikation, Stadieneinteilung und Grading	10
1.4.5 Metastasierung.....	12
1.4.6 Prognose.....	13
1.4.7 Klinik	14
1.4.8 Diagnostik und Staging	15
1.4.8.1 Endoskopie und Biopsie	15
1.4.8.2 Ösophagus-Breischluck	15
1.4.8.3 Computertomographie von Thorax und Abdomen.....	16
1.4.8.4 Positronenemissionstomographie	16
1.4.8.5 Endosonographie	17
1.4.8.6 Bronchoskopie	17
1.5 Kurative Therapiemöglichkeiten des Ösophaguskarzinoms.....	18
1.5.1 Kurative multimodale Therapie des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms.....	18
1.5.2 Kurative multimodale Therapie des fortgeschrittenen Adenokarzinoms.....	19
1.5.3 Definitive Radiochemotherapie im kurativen Ansatz	19

1.6	Palliative Therapiemöglichkeiten beim Ösophaguskarzinom	20
1.6.1	Endoskopische Palliation	20
1.6.1.1	Bougierung, Dilatation	20
1.6.1.2	Stent.....	21
1.6.1.3	Photodynamische Therapie	23
1.6.1.4	Lasertherapie	25
1.6.1.5	Argon-Plasma-Koagulation.....	26
1.6.1.6	Brachytherapie	26
1.6.2	Nicht-endoskopische Palliation	28
1.6.2.1	Chemotherapie	28
1.6.2.2	Radiotherapie/Radiochemotherapie	29
1.7	CRP, Albumin und Vitamin D.....	30
1.7.1	C-reaktives Protein	30
1.7.2	Albumin	31
1.7.3	Glasgow Prognostic Score	32
1.7.4	Vitamin D.....	33
2	PATIENTEN UND METHODEN.....	36
3	ERGEBNISSE	39
3.1	Allgemeine Ergebnisse.....	39
3.2	Überlebenskurve	45
4	DISKUSSION	53
5	LITERATURVERZEICHNIS	58
6	ANHANG	65
6.1	Votum der Ethikkommission.....	65

Abkürzungen und Glossar

5-ALA	5-Aminolaevulinsäure
5-FU	5-Fluorouracil
95% KI	95%-Konfidenzintervall
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APC	Argon Plasma Coagulation
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRC	Colorectal cancer
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DBP	Dibutylphthalat
dl	Deziliter
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
et al.	et altera
F-18-FDG	F-18-Fluordesoxyglucose
g	Gramm
G	Giga
gc-Globulin	group-spezific Globulin
GPS	Glasgow Prognostic Score
Gy	Gray
HDR	High Dose Rate
HER-2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
IL-6	Interleukin-6
kg	Kilogramm

KHK	Koronare Herzkrankheit
l	Liter
LDR	Low Dose Rate
Lnn.	Lymphonodi
M.	Musculus
MDR	Medium Dose Rate
mg	Milligramm
Mo.	Monate
MR	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
Nd-YAG	Neodymium Yttrium Aluminum Garnet
ng	Nanogramm
NINS	Niereninsuffizienz
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDT	Photodyname Therapie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Rr.	Rami
RCT	Radiochemotherapie
SEMS	Self-expanding Metal Stents
Tab.	Tabelle
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
TTS	„through the scope“
V.	Vena
Vv.	Venae
VDR	Vitamin D-Rezeptor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des Ösophagus	3
Abbildung 2: Histologie des Ösophagus	6
Abbildung 3: Röntgen-Kontrastdarstellung des Ösophagus	16
Abbildung 4: Endosonographie eines großen infiltrativ wachsenden Ösophaguskarzinoms mit Ausbreitung in das Mediastinum.....	17
Abbildung 5: Adenokarzinom des distalen Ösophagus vor und nach Stenteinlage	22
Abbildung 6: Behandlung mit photodynamischer Therapie.....	25
Abbildung 7: Behandlung mit Brachytherapie.....	27
Abbildung 8: Vitamin D synthesis and metabolism	34
Abbildung 9: Studienablauf.....	37
Abbildung 10: Geschlechterverteilung.....	39
Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten.....	40
Abbildung 12: Histologische Verteilung	40
Abbildung 13: Lokalisation der Fernmetastasen	42
Abbildung 14: Albuminspiegel bei Erstdiagnose	43
Abbildung 15: CRP-Wert bei Erstdiagnose.....	44
Abbildung 16: Prozentuelle Verteilung des Glasgow Prognostic Scores	44
Abbildung 17: Vitamin D-Spiegel bei Erstdiagnose	45
Abbildung 18: Überlebenszeit bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Dysphagie ...	47
Abbildung 19: Überlebenszeit bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Lymphknotenmetastasen	48
Abbildung 20: Überlebenszeit von Patientinnen und Patienten mit und ohne Fernmetastasen	49
Abbildung 21: Überlebenszeit in Relation zum GPS-Score.....	51
Abbildung 22: Überlebenszeit bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Vitamin D-Mangel	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach AJCC 2010.....	11
Tabelle 2: Stadiengruppierung nach AJCC.....	11
Tabelle 3: Histologisches Grading.....	12
Tabelle 4: Schweregrade der Dysphagie	14
Tabelle 5: Endoskopische Palliation der Dysphagie.....	28
Tabelle 6: CRP-Referenzwerte	30
Tabelle 7: Glasgow Prognostic Score.....	33
Tabelle 8: Vitamin D-Referenzwerte	35
Tabelle 9: Studienparameter	38
Tabelle 10: Tumorlokalisation mit durchschnittlicher Überlebenszeit.....	50

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Mehrzahl der Ösophaguskarzinome werden in einem Stadium diagnostiziert, in dem nur mehr eine palliative Therapie möglich ist. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, den Einfluss von einfach erhebbaren Laborparametern bei Patientinnen und Patienten mit palliativ behandeltem Ösophaguskarzinom zu untersuchen. Die prognostische Relevanz von CRP und Albumin wurde bereits in mehreren Studien beschrieben. Jedoch liegen bisher wenige Daten über eine mögliche prognostische Korrelation des Vitamin-D-Spiegels vor.

Methoden: Für die retrospektive Datenanalyse wurden alle Patientinnen und Patienten herangezogen, die sich im Zeitraum zwischen 01.2007 und 12.2014 einer palliativen Therapie an der klinischen Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie der Universitätsklinik Graz unterzogen. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich ein Gesamtkollektiv von 159 Patientinnen und Patienten. Die für die Studien relevanten Parameter wurden im Krankenhausinformationssystem Medocs® erfasst, in eine Excel-Tabelle® eingetragen, anonymisiert und mittels SPSS® statistisch ausgewertet.

Ergebnisse: 31 Personen (19,5%) waren weiblichen, 128 (80,5%) männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter aller behandelten Patientinnen und Patienten betrug 69 Jahre. Die durchschnittliche Überlebenszeit des Gesamtkollektivs betrug 17,4 Monate. Zwischen Männern und Frauen gab es hinsichtlich der Überlebenszeit keine statistische Signifikanz ($p=0,778$). Folgende Parameter gingen mit einer signifikant schlechteren Prognose einher: Vorhandensein von Dysphagie ($p=0,005$), Tumorlokalisierung im mittleren Drittel ($p=0,045$), hoher Differenzierungsgrad ($p=0,012$), Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ($p=0,001$), Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ($p=0,000$), Leukozytose ($p=0,000$), erhöhtes CRP ($p=0,000$) und Hypalbuminämie ($p=0,000$). Bezüglich dem GPS galt, je höher der Wert desto schlechter die Prognose ($p=0,000$). Ein Vitamin D-Mangel zeigte keine signifikante Korrelation hinsichtlich der Überlebenszeit ($p=0,714$).

Conclusio: Die Ergebnisse der Studie zeigen einen hoch signifikanten Zusammenhang der CRP- und Albumin-Werte und des daraus errechneten

Glasgow Prognostic Scores hinsichtlich der Überlebenszeit bei Patientinnen und Patienten mit palliativ behandeltem Ösophaguskarzinom. Aufgrund seiner sehr hohen Aussagekraft und der einfachen Erhebbarkeit stellt der GPS-Score für das palliativ behandelte Ösophaguskarzinom ein gutes Prognoseinstrument dar.

Abstract

Background: The majority of all carcinoma of the esophagus are diagnosed at a stage where only palliative treatment can be offered. The aim of this retrospective study was to evaluate the clinical impact of easy available laboratory parameters on the survival in patients with esophageal cancer undergoing palliative treatment. Several studies have already shown the prognostic relevance of CRP and Albumin. However, so far less data are available on a possible prognostic correlation of vitamin D levels.

Methods: For this retrospective data analysis all patients who had undergone palliative treatment due to esophageal cancer from 01.2007 to 12.2014 at the Division of Thoracic and Hyperbaric Surgery were assessed. 159 patients met the inclusion criteria. All for the study relevant parameters were collected from Medocs®, anonymized and statistical evaluated by SPSS®.

Results: 31 patients (19,5%) were female and 128 (80,5%) male. The mean age was 69 years. The mean survival time was 17,4 months. There was no statistical significance between men and women concerning survival ($p=0,778$). Following parameters showed a significant poor prognosis: dysphagia ($p=0,005$), tumor localisation in the middle third ($p=0,045$), a high grade of differencation ($p=0,012$), lymph node metastases ($p=0,001$), distant metastases ($p=0,000$), leukocytosis ($p=0,000$), elevated CRP level ($p=0,000$), hypalbuminemia ($p=0,000$) and a high GPS ($p=0,000$). A vitamin D deficiency showed no correlation concerning survival ($p=0,714$).

Conclusion: The results of this study showed a highly significant correlation of CRP, Albumin and GPS concerning survival. Because of its high significance and its easy availability, the GPS is a very good parameter for predicting survival in patients with advanced esophageal cancer.

1 Einleitung

1.1 Anatomie des Ösophagus

1.1.1 Allgemeine Anatomie

Der Ösophagus ist ein 23-26cm langes, elastisch-verformbares muskuläres Hohlorgan, das den Pharynx mit dem Magen verbindet. Er beginnt am unteren Rand des Ringknorpels auf Höhe des 6. Halswirbels mit dem Ösophagusmund und endet auf Höhe des 12. Brustwirbels mit seiner Einmündung in den Magen. Innerhalb seines relativ langen, leicht gekrümmten Verlaufs wird er in 3 Abschnitte eingeteilt.

Pars cervicalis:

Dieser 8cm lange Abschnitt liegt direkt vor der Wirbelsäule und grenzt mit seiner Vorderwand an den membranösen Teil der Trachea. In der Frontalebene liegt die Pars cervicalis leicht links von der Medianebene und erscheint zum Teil links von der Trachea.

Pars thoracica:

Sie bildet mit einer Länge von 16cm den längsten Teil des Ösophagus und reicht vom 2. Brustwirbel bis zum Zwerchfell. Der Ösophagus wird hier ventral bis zur Bifurcatio tracheae auf Höhe des 4. Brustwirbels von der Trachea begleitet und auf gleicher Höhe von dem von links kommenden Aortenbogen eingeengt. Kaudal dieser Enge grenzt er an die Rückwand des Herzbeutels und verläuft, aufgrund der links von ihm verlaufende Aorta, rechts von der Medianebene bis zum Hiatus ösophageus. Im distalen Verlauf gelangt die Aorta zunehmend hinter den Ösophagus.

Pars abdominalis:

Die Pars abdominalis ist mit 0-3 cm der kürzeste Abschnitt des Ösophagus und reicht vom Hiatus ösophageus des Zwerchfells bis zum Magen. Die Länge dieses Abschnittes ändert sich aufgrund gewisser Faktoren, wie z.B. der Stellung des Zwerchfells oder Füllmenge des Magens. In der Frontalebene verläuft die Pars abdominalis schräg nach links. [1,3]

In seinem Verlauf weist der Ösophagus 3 physiologische Engstellen auf:

1. Enge:

Die 1. Enge befindet sich ca. 15cm von der Zahnreihe entfernt und wird Ösophagusmund genannt. Mit 14-15mm Durchmesser ist dies die engste Stelle des Ösophagus und wird durch einen zirkulären Sphinktermuskel, den oberen Ösophagussphinkter, gebildet, der sich primär aus den Muskelfasern der Pars cricopharyngea des M. constrictor pharyngis inferior zusammensetzt.

2. Enge:

Die 2. Enge liegt ca. 25cm von der Zahnreihe entfernt und wird Aortenenge genannt. Sie liegt an der Stelle wo sich der Aortenbogen und der linke Bronchus ventral an den Ösophagus legen.

3. Enge:

Sie wird Zwerchfellenge genannt und liegt ca. 40cm von der Zahnreihe entfernt.
[1,3]

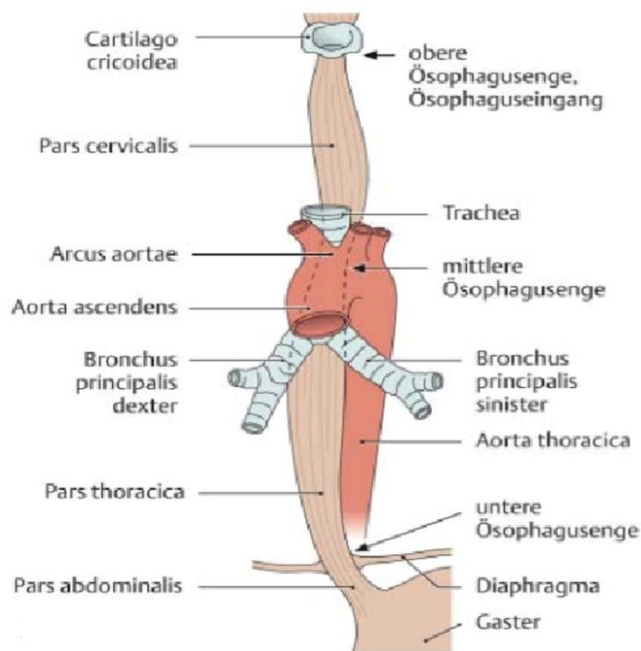


Abbildung 1: Anatomie des Ösophagus [3]

1.1.2 Arterielle Versorgung

Die Pars cervicalis wird durch die A. subclavia versorgt (durch einen direkten Ast oder durch Äste des Truncus thyrocervicalis).

Die Pars thoracica, wird von 4-5 Rami ösophagei versorgt. Linksseitig entspringen sie aus der Aorta, rechtsseitig aus den Aa. intercostales.

Die arterielle Versorgung der Pars abdominalis wird durch Äste der A. gastrica sinistra und A. phrenica inferior gewährleistet. [1]

1.1.3 Venöser Abfluss

Der venöse Abfluss der pars cervicalis erfolgt über die Vv. thyroideae inferiores. Von dort aus gelangt das Blut über die V. brachiocephalica in die V. cava superior.

In der Pars thoracica münden die Venen direkt in die V. azygos oder V. hemiazygos.

Das venöse Blut der Pars abdominalis gelangt in die V. gastrica sinistra, welche in die V. portae mündet. [2]

1.1.4 Lymphabfluss

Die Lymphe des kranial der Bifurcatio tracheae gelegenen Teils des Ösophagus fließt kranialwärts und wird durch die Lnn. cervicales profundi inferiores und die Lnn. paratracheales gefiltert.

Distal davon fließt die Lymphe zu den Lnn. tracheobronchiales und den Lnn. prevertebrales.

Die Lymphe der Pars abdominalis des Ösophagus gelangt zu den Lnn. gastrici sinistri. [2]

1.1.5 Innervation

Der Ösophagus wird sympathisch und parasympathisch versorgt.

Der N. vagus übernimmt die parasympathische Versorgung. Oberhalb der Bifurcatio tracheae wird der Ösophagus von Rr. ösophagei des N. laryngeus recurrens innerviert. Kaudal der Bifurcation bilden der rechte und linke N. vagus in der Tunica adventitia des Ösophagus ein Nervengeflecht, den Plexus ösophageus. Aus diesem Plexus gehen distal die Trunci vagales hervor und ziehen mit dem Ösophagus durch das Zwerchfell. [1,3]

Die sympathische Innervation erfolgt über Fasern des Ganglion stellatum, dem thorakalen Sympathikus und dem Plexus aorticus abdominalis. [2]

1.2 Histologie des Ösophagus

Der Ösophagus weist wie grundsätzlich alle Abschnitte des Magen-Darm-Trakts den für die Verdauungsorgane typischen Wandaufbau auf.

Tunica mucosa:

Die Tunica mucosa ist die innerste Schicht und besteht aus einem mehrschichtigem, unverhorntem Plattenepithel, einer Lamina propria und einer Lamina muscularis mucosae. Die Lamina propria besteht aus lockerem Bindegewebe in dem sich Lymphfollikeln und Venenpolster befinden. Die Lamina muscularis mucosae besteht aus glatten Muskelzellen und grenzt an die Tela submucosa.

Tela submucosa:

Diese Schicht besteht aus lockerem Bindegewebe und enthält größere Blut- und Lymphgefäße und auch ein Nervengeflecht (Plexus submucosus, Meissner). Außerdem enthält die Tela submucosa Schleimdrüsen, die mit ihrem Sekret das Gleiten der Nahrung erleichtern.

Tunica muscularis:

Die Tunica muscularis besteht zum einen Teil aus quergestreifter und zum anderen aus glatter Muskulatur und weist eine innere Ring- und eine äußere Längsschicht auf. Zwischen den Schichten liegt ein Nervengeflecht, der Plexus myentericus Auerbach, der für die Motorik der Muskulatur verantwortlich ist.

Tunica adventitia:

Sie ist die äußerste Wandschicht, besteht aus lockerem Bindegewebe und beinhaltet Nerven, Gefäße und glatte Muskelfasern. [1,4]

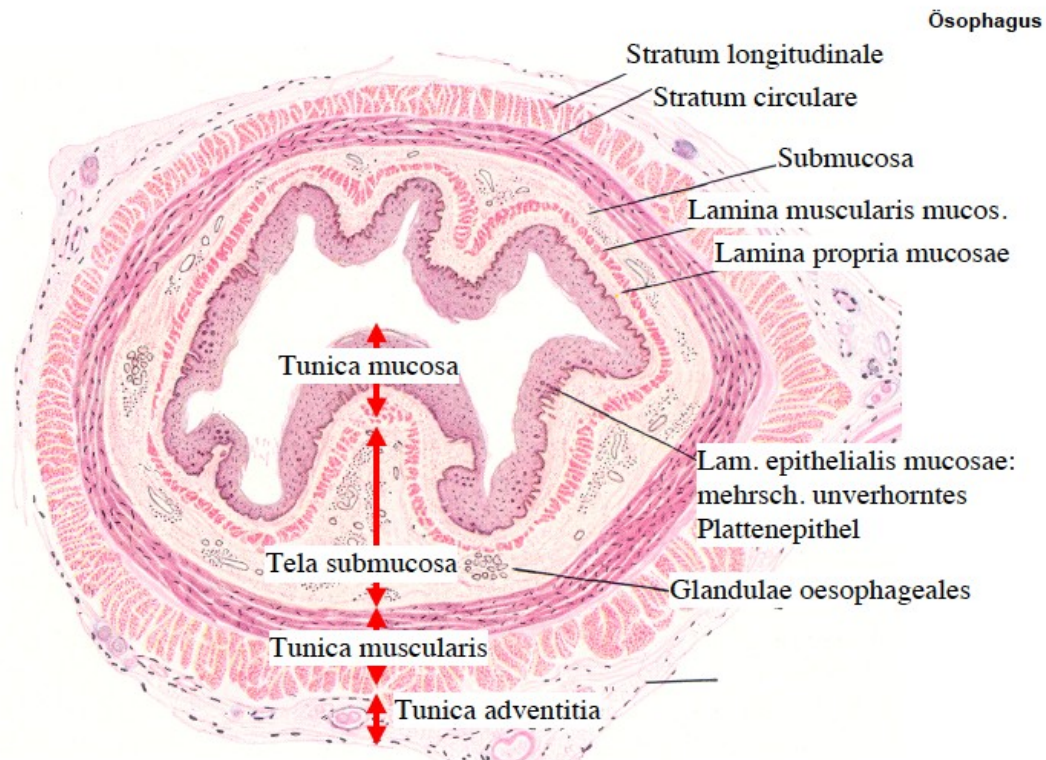


Abbildung 2: Histologie des Ösophagus
 (Quelle: <https://histohelp.files.wordpress.com/2011/09/screen-capture7.png>)

1.3 Physiologie und Schluckakt

Der Schluckakt wird vom medullär-pontinen Schluckzentrum gesteuert und wird dann angeregt, wenn Nahrung oder Speichel in den Oro- und Laryngopharynx geschoben wird. Es werden 3 Phasen beim Schluckakt unterschieden:

Die erste, orale Phase geschieht willkürlich. Hier wird die Zunge gegen den harten Gaumen gedrückt und anschließend die Nahrung durch Kontraktion der Zungenmuskulatur in den Pharynx geschoben.

Befindet sich die Nahrung im Pharynx beginnt die zweite Phase des Schluckaktes, die pharyngeale Phase. Hier werden Mechanorezeptoren erregt, die über den N. glossopharyngeus das medulläre Schluckzentrum aktivieren und den unwillkürlichen Teil des Schluckaktes auslösen. Der Nasenraum wird durch Anheben des weichen Gaumens verschlossen und die Nahrung durch

peristaltische Kontraktionen durch den oberen Ösophagussphinkter geschoben. Gleichzeitig tritt eine Schluckapnoe auf, indem der Larynx angehoben und die Trachea durch die Epiglottis verschlossen wird. Durch diesen Mechanismus wird eine Aspiration von Nahrungspartikeln in die Trachea verhindert. Am Ende der zweiten Phase schließt sich der obere Ösophagussphinkter wieder und somit wird die dritte Phase eingeleitet.

In der ösophagealen Phase greifen nun die im Pharynx gebildeten peristaltischen Kontraktionen wellenartig auf den Ösophagus über. Die feste Nahrung gelangt nun mit Hilfe von schleimproduzierenden Zellen in der Ösophaguswand und durch Relaxation und Öffnen des unteren Ösophagussphinkters innerhalb von 7 bis 10 Sekunden in den Magen. Flüssigkeiten erreichen den Magen innerhalb von nur einer Sekunde. [5]

1.4 Das Ösophaguskarzinom

1.4.1 Epidemiologie

Weltweit gesehen ist das Ösophaguskarzinom die achthäufigste Krebserkrankung wobei sich die höchsten Inzidenzraten in Mittel- und Ostasien, Japan und Südafrika finden. Aufgrund des aggressiven Wachstums und der späten Diagnosestellung liegt die weltweite 5-Jahres-Überlebensrate nur bei 15-25%.

Mit knapp 1% der jährlichen Krebsneuerkrankungen zählt das Ösophaguskarzinom in Österreich zu den eher selteneren Krebserkrankungen. In den Jahren von 2006 bis 2011 war die Inzidenz in Österreich zwischen 2,6 und 3 pro 100000, wobei Männer (Inzidenz von 4,5 bis 5,5 pro 100000) eindeutig häufiger betroffen waren als Frauen (Inzidenz von 0,8 bis 1,2 pro 100000). Mit 66,1 Jahren lag 2011 auch das durchschnittliche Erkrankungsalter der Männer vier Jahre unter dem der Frauen. [6,7]

1.4.2 Plattenepithelkarzinom

Mit 85% aller Ösophaguskarzinome ist das Plattenepithelkarzinom der häufigste Subtyp. Es macht in den westlichen Ländern nur 2-5% aller Malignome aus, jedoch zeigen sich bei der Inzidenz starke geographische Unterschiede. In einem Gebiet, das sich von der Türkei bis nach Japan erstreckt, zeigt sich eine Inzidenzrate von über 100 pro 100000. Dieses Gebiet wird auch „Asian Esophageal Cancer Belt“ bezeichnet. Auch in Ost- und Südafrika zeigt sich eine ähnlich hohe Inzidenz.

Bei der Pathogenese spielen Alkohol- und Nikotinabusus die wichtigste Rolle. Raucherinnen und Raucher haben ein 5-fach höheres Erkrankungsrisiko als NichtraucherInnen. Abhängig vom Konsum des Alkohols erhöht sich das Erkrankungsrisiko um das bis zu 7-fache. Dazu kommt noch, dass sich beide Noxen in ihrer Wirkung potenzieren. Kanzerogene wie Nitrosamine, Mangelzustände von Vitamin A, Folsäure und Spurenelemente sowie chronische Entzündungen sind weitere Risikofaktoren für die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms. [7, 8]

Da die Hauptrisikofaktoren Alkohol- und Nikotinabusus nur in der westlichen Welt eine Rolle spielen, wurden in vielen Studien Ursachen der Karzinomentstehung in weniger entwickelten Ländern gesucht. Hier zählen Kanzerogene wie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Opium, Mangelernährung und thermale Schädigung der Ösophaguswand zu den Hauptrisikofaktoren. [9]

Eine Studie aus China konnte belegen, dass der Konsum von heißen Getränken ein höheres Risiko zur Entstehung eines Karzinoms mit sich bringt als der Konsum von lau-warmen Getränken. Auch der Verzehr von gegrilltem Essen bringt ein höheres Risiko mit sich. Zudem wurden in dieser Studie auch Essgewohnheiten untersucht, und es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen schnellem Verzehr der Nahrung und einem erhöhten Karzinomrisiko. [10]

Invasive Plattenepithelkarzinome entstehen auf dem Boden einer intraepithelialen Neoplasie (Dysplasie), die im Plattenepithel histologisch durch eine Architekturstörung, Zellatypien und zahlreichen atypischen Mitosen erkennbar ist.

Das Auftreten von intraepithelialen Neoplasien und invasiven Karzinomen ist assoziiert mit genetischen Veränderungen, die vor allem Zellzyklusregulatoren, Transkriptionsfaktoren und Wachstumsfaktorrezeptoren betreffen.

Invasive Plattenepithelkarzinome entwickeln sich meistens im unteren und mittleren Ösophagusdrittel und zeigen sich endoskopisch in Form von Ulzerationen oder diffusen Infiltrationen der Ösophaguswand. Frühkarzinome sind erkennbar durch rötliche Aufrauungen oder weißliche Verdickungen der Schleimhaut. In der Umgebung eines Karzinoms ist häufig eine intraepitheliale Neoplasie anzutreffen. [8]

1.4.3 Barrett-Karzinom

Das invasive, glandulär differenzierte Barrett-Karzinom (Adenokarzinom) ist der zweithäufigste Subtyp, macht aber die Mehrheit der Ösophaguskarzinome in der westlichen Welt aus (Europa, Nordamerika). [8]

Der Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Barrett-Karzinoms ist die Entwicklung einer Barrett-Mucosa, bedingt durch gastroösophagealen Reflux. In der westlichen Welt sind etwa 10-20% der Menschen von der Refluxkrankheit betroffen. Bei etwa 6-14% entsteht daraus eine Barrett-Mucosa, aus der sich wiederum bei 0,5-1% ein Adenokarzinom entwickelt.

Weitere Risikofaktoren sind Fettleibigkeit, Rauchen, Mangelernährung oder Infektionen mit *Helicobacter pylori*. Die Einnahme von Medikamenten wie nichtsteroidalen Antirheumatika oder Protonenpumpenhemmer, reduzieren das Risiko wiederum deutlich. Alkohol spielt eine eher untergeordnete Rolle. Fettleibige Menschen haben ein 2-3-fach erhöhtes Risiko an einem Karzinom zu erkranken. Geschätzte 75% der Bevölkerung in den USA ist übergewichtig (BMI > 25), wobei 41% fettleibig sind (BMI >30). Dies erklärt auch die Zunahme des Adenokarzinoms in der westlichen Welt. [7]

Die Barrett-Mucosa ist eine Präkanzerose, die durch einen Ersatz des Plattenepithels im distalen Ösophagus durch Zylinderepithel mit Becherzellen gekennzeichnet ist (intestinale Metaplasie). In ihr kann eine intraepitheliale Neoplasie und folglich ein malignes Barrett-Karzinom entstehen. Endoskopisch zeigt sich die Barrett-Mucosa als rötliche Schleimhaut, die je nach ihrer Länge als „long segment“ (>3cm) oder „short segment“ (<3cm) unterteilt wird.

Das Barrett-Karzinom entsteht über eine Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz, die mit einem Auftreten von genetischen Veränderungen assoziiert ist. Diese genetischen Veränderungen betreffen vor allem Tumorsuppressorgene, Wachstumsfaktorrezeptoren und Zelladhäsionsmoleküle.

Das invasive Karzinom, welches auf dem Boden einer Barrett-Mucosa entsteht, kommt fast ausschließlich nur im unteren Teil des Ösophagus vor und ist makroskopisch durch Schleimhautunregelmäßigkeiten, Ulzera oder polypöse Plaques erkennbar. [8]

1.4.4 Klassifikation, Stadieneinteilung und Grading

Die am häufigsten verwendete Methode zur Einteilung von Tumoren ist das TNM-System. Es beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors (T), den Lymphknotenstatus (N) und die Metastasierung (M). Für jede Tumorlokalisation werden 2 Klassifikationen beschrieben, eine klinische und eine pathologische.

Die klinische Klassifikation (cTNM) basiert auf den durch Endoskopie, bildgebenden Verfahren oder anderen klinischen Untersuchungen prätherapeutisch erhobenen Befunden. Diese Klassifikation ist wichtig für die Auswahl und Bewertung der Therapie.

Die postoperative, histopathologische Klassifikation (pTNM) erfordert die Resektion des Tumors und der regionären Lymphknoten. Diese Klassifikation gilt sowohl für das Adenokarzinom als auch für das Plattenepithelkarzinom und ist wichtig für die Indikation der adjuvanten Therapie und um die Prognose der Krankheit abschätzen zu können. [11]

Folgende Tabellen veranschaulichen die TNM-Klassifikation und die Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms:

TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms nach AJCC 2010	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Infiltration von Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submucosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltriert Pleura, Perikard oder Zwerchfell
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1–2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3–6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach AJCC 2010 [17] (leicht modifiziert)

Table 2 AJCC 7 th edition stage groupings									
Stage	Adenocarcinoma				Squamous cell carcinoma				
	T	N	M	Grade	T	N	M	G	Location
0	is	0	0	1	is	0	0	1	Any
IA	1	0	0	1-2	1	0	0	1	Any
IB	1	0	0	3	1	0	0	2-3	Any
	2	0	0	1-2	2-3	0	0	1	Lower
IIA	2	0	0	3	2-3	0	0	1	Upper, middle
					2-3	0	0	2-3	Lower
IIB	3	0	0	Any	2-3	0	0	2-3	Upper, middle
	1-2	1	0	Any	1-2	1	0	Any	Any
IIIA	1-2	2	0	Any	1-2	2	0	Any	Any
	3	1	0	Any	3	1	0	Any	Any
	4a	0	0	Any	4a	0	0	Any	Any
IIIB	3	2	0	Any	3	2	0	Any	Any
IIIC	4a	1-2	0	Any	4a	1-2	0	Any	Any
	4b	Any	0	Any	4b	Any	0	Any	Any
	Any	3	0	Any	Any	3	0	Any	Any
IV	Any	Any	1	Any	Any	Any	1	Any	Any

Cancer location definitions: upper thoracic, 20-25 cm from incisors; middle thoracic, 25-30 cm from incisors; lower thoracic, 30-40 cm from incisors.

Tabelle 2: Stadiengruppierung nach AJCC. [31]

Das Grading ist die Beurteilung des Differenzierungsgrades einer Tumorerkrankung und liefert wichtige Informationen bezüglich Therapie und Prognose. Der Differenzierungsgrad beim Plattenepithelkarzinom stützt sich auf das Ausmaß der Verhornung, die Ausbildung von Interzellularbrücken und die Schichtung der Epithelverbände. Beim Adenokarzinom stützt es sich auf die Ausbildung von drüsigen Strukturen. [12]

Histologisches Grading des Ösophaguskarzinoms	
GX	Nicht bestimmbar
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Tabelle 3: Histologisches Grading. [17] (Leicht modifiziert)

1.4.5 Metastasierung

Die Metastasierung geschieht lymphogen, hämatogen und per continuitatem.

Je nach Tumorlokalisation werden unterschiedliche Lymphknoten befallen. Sitzt der Tumor im zervikalen Ösophagus, werden periösophageale, supraclaviculäre und zervikale Lymphknoten befallen. Bei Sitz im oberen thorakalen Ösophagus werden periösophageale und mediastinale Lymphknoten befallen. Bei Sitz im unteren thorakalen Ösophagus streut es in periösophageale, mediastinale und perigastrische Lymphknoten.

Die Eindringtiefe und die Größe des Karzinoms korreliert direkt mit dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen. Die lymphogene Metastasierung gilt sowohl für das Plattenepithel- als auch für das Adenokarzinom. Unterschiede sind nur in ganz frühen Tumorstadien zu finden.

Adenokarzinome metastasieren im T1a-Stadium nur in 1,2% der Fälle und im T1b-Stadium in 20% lymphogen, während Plattenepithelkarzinome im T1a-Stadium zu 6,5% und im T1b-Stadium zu 50% lymphogen metastasieren.

Hämatogen metastasiert das Ösophaguskarzinom in der Regel erst spät, es kann sich aber durch unterschiedliche Wege in viele Organe ausbreiten. Zum einen kann es über die V. azygos und die V. cava superior in den Thorax ausbreiten und Lungenmetastasen erzeugen, zum anderen können tief sitzende Ösophaguskarzinome über die V. gastrica sinistra und V. portae direkt in die Leber metastasieren. Bevorzugte Lokalisationen der Fernmetastasen des Ösophaguskarzinoms sind Lunge, Leber, Knochen, Nebennieren und Pleura.

Per continuitatem breitet sich das Ösophaguskarzinom vorwiegend in die Trachea, die Bronchien und das Mediastinum aus. Häufig kommt es auch zu Fistelbildungen zwischen Ösophagus und Trachea (tracheoösophageale Fistel), die aufgrund der chronischen Aspiration eine lebensbedrohliche Komplikation ist. [12]

1.4.6 Prognose

Die schlechte Prognose des Ösophaguskarzinoms beruht auf der Tatsache, dass die meisten Karzinome erst in einem späten Stadium diagnostiziert werden. Fortgeschrittene Karzinome, die bereits metastasiert haben, haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur 10-15%.

Aufgrund von endoskopischen Vorsorgeuntersuchungen von Patientinnen und Patienten mit Barrett-Mucosa, können vor allem Barrett-Karzinome zunehmend in früheren Stadien erkannt werden, was eine viel bessere Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 65-80% mit sich bringt. Generell ist die Prognose von Faktoren wie Tumorstadium, Infiltrationstiefe, Metastasierung, Geschlecht, Alter, Tumorgröße und Tumurlänge abhängig. [8]

Der wichtigste Prognosefaktor ist aber die lymphogene Metastasierung. Lymphknotenmetastasen sind mit einer viel kürzeren Überlebenszeit assoziiert. Je mehr Lymphknoten befallen sind desto schlechter ist die Prognose. Eine Studie aus Korea zeigte, dass Patientinnen und Patienten mit 0, 1, oder mehr als 2 befallenen Lymphknoten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 59,8%, 33,4% bzw. 9,4% haben. [16]

Eine Studie aus China zeigte, dass sich die Tumurlänge bei einem Plattenepithelkarzinom entscheidend auf die Prognose auswirkt. Patientinnen und Patienten mit einer longitudinalen Tumurlänge von mehr als 4cm haben mit einer 5-Jahres Überlebensrate von 17,8% eine viel schlechtere Prognose als Patientinnen und Patienten mit einer Tumurlänge unter 4cm (5-Jahres-Überlebensrate 36,7%). [13]

1.4.7 Klinik

Als Leitsymptom des Ösophaguskarzinoms tritt die Dysphagie auf. Wenn sie von der Patientin oder dem Patienten bemerkt wird, besteht der Tumor schon seit mehreren Monaten und hat das Ösophaguslumen schon zu mehr als 50% eingeengt. Ab diesem Zeitpunkt ist die Heilungschance nur mehr sehr gering. [15]

Die Dysphagie wird in 5 Grade eingeteilt:

Schweregrade der Dysphagie	
Grad 0	Normales Schlucken
Grad 1	Schwierigkeiten beim Schlucken von festen Speisen, keine Probleme bei halbfester Nahrung
Grad 2	Unfähigkeit feste Nahrung zu schlucken, keine Probleme bei Flüssigkeiten
Grad 3	Schwierigkeiten beim Schlucken von Flüssigkeiten
Grad 4	Unfähigkeit Speichel zu schlucken

Tabelle 4: Schweregrade der Dysphagie [14]

Als ein Anzeichen einer Dysphagie kann ein retrosternales Beklemmungsgefühl auftreten, das aber nach unbewusster Ernährungsumstellung auf flüssige oder gut gekaute Kost wieder verschwindet.

Bei höhergradiger Dysphagie kommt es zu Gewichtsverlust, Hypersalivation, Regurgitation von Speisen und Schmerzen beim Schluckakt (Odynophagie). Durch Regurgitation und Hypersalivation kann es zu Aspirationen und schwerwiegenden bronchopulmonalen Infekten kommen. [15]

1.4.8 Diagnostik und Staging

Zur Diagnose und Feststellung des Tumorstadiums (Staging) eines Ösophaguskarzinoms bietet die Medizin viele unterschiedliche Methoden an. Die wichtigsten Untersuchungen sind die Endoskopie, die Computertomographie (CT), die Positronenemissionstomographie (PET), die Endosonographie, die Bronchoskopie und der Ösophagus-Breischluck. Zudem können noch eine Abdominalsonographie zum Ausschluss von Metastasen und eine diagnostische Laparoskopie durchgeführt werden. [31]

1.4.8.1 Endoskopie und Biopsie

Die Endoskopie ist die erste Untersuchung und dient vor allem der Sicherstellung der Diagnose. Dabei sollte der Tumor biopsiert, der Charakter und die Lokalisation des Tumors notiert und die Gewebeprobe von der/dem PathologIn hinsichtlich Histopathologie und Grading beschrieben werden. In einem weiteren Schritt werden nach Schleimhautmetastasen proximal oder distal des Tumors gesucht. [17]

1.4.8.2 Ösophagus-Breischluck

Mittels dem Ösophagus-Breischluck-Verfahren können Stenosen, Ulzerationen und die kraniokaudale Ausdehnung des Tumors dargestellt werden. Es wird vorwiegend das Kontrastmittel Bariumsulfat geschluckt und zur optimalen Darstellung des Schleimhautreliefs kann auch noch ein Gasbildner verwendet werden. Die Untersuchung wird im Stehen durchgeführt. [21]



Abbildung 3: Röntgen-Kontrastdarstellung des Ösophagus
(Quelle: http://chirurgie-virchow.charite.de/klinik/speiserohren_und_magenchirurgie/chirurgie_der_speisenroehre/diagnostik/)

1.4.8.3 Computertomographie von Thorax und Abdomen

Nach der histologischen Verifizierung eines malignen Prozesses im Ösophagus, wird eine Computertomographie durchgeführt. Die CT gibt Aufschluss über Lagebeziehungen und Infiltration in benachbarte Organe sowie über Metastasierung in Lymphknoten oder andere Organe. Sie kann durch asymmetrische Wandverdickungen Hinweise auf ein Tumorgeschehen geben, ist aber nicht fähig, die Eindringtiefe in die Ösophaguswand (T-Stadien) zu bestimmen. Eine CT gibt auch Aufschluss über eine mögliche Resektabilität des Karzinoms. [12,17]

1.4.8.4 Positronenemissionstomographie

Bei der PET wird radioaktiv markierte Glukose (F-18-FDG) in die Vene indiziert und beruht auf der Tatsache, dass das Tumorgewebe mehr Glukose verstoffwechselt, welches dann mittels integriertem Computertomographen oder Magnetresonanztomographen bildlich anatomisch genau dargestellt werden kann. Es gilt als genauestes Verfahren, um Fernmetastasen zu erkennen, kann aber wie die CT keine genaue Angabe zur Eindringtiefe liefern. Ein Vorteil der PET ist es, aufgrund des Stoffwechsels Metastasen zu erkennen, die von der Größe her noch unauffällig sind. [18]

1.4.8.5 Endosonographie

Bei der Endosonographie kann über eine intraluminal vorgeführte Sonde eine gezielte Sonographie erfolgen. Sie ist der Goldstandard zur Untersuchung der Invasionstiefe und ist auch eine sehr gute Methode, um Lymphknotenmetastasen in der Umgebung zu entdecken. Eine Kombination mit der Feinnadelaspiration von lokoregionären Lymphknoten erklärt die hohe Sensitivität und Spezifität beim T- und N-Staging. Vor allem bei niedrigen T-Stadien hebt es sich gegenüber anderen diagnostischen Methoden entscheidend ab. [20,21]

In einer Studie aus Korea, die Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinomen untersuchte, wurden Endosonographie, CT, PET-MR und PET-CT verglichen. Es stellte sich heraus, dass die Endosonographie die beste Methode zum T-Staging ist, gefolgt von PET-MR und CT.

Beim N-Staging erwies sich die PET-MR als beste Methode, dicht gefolgt von der Endosonographie, PET-CT und CT. [19]

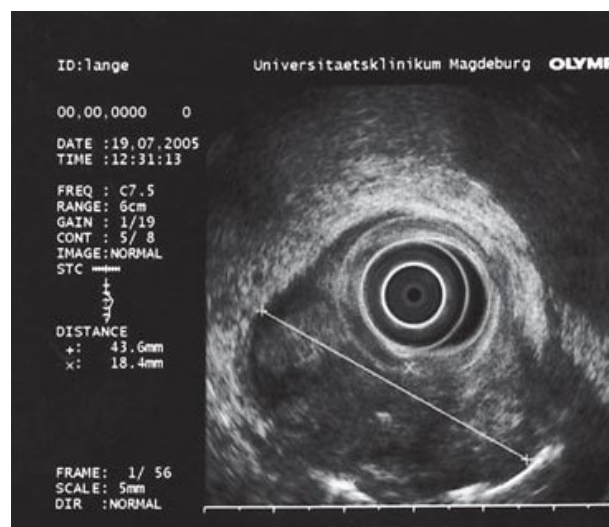


Abbildung 4: Endosonographie eines großen infiltrativ wachsenden Ösophaguskarzinoms mit Ausbreitung in das Mediastinum[44]

1.4.8.6 Bronchoskopie

Die Bronchoskopie dient dazu, den Tumoreinbruch in das Tracheobronchialsystem auszuschließen, wenn sich der Tumor oral der Trachealbifurkation befindet. [12]

1.5 Kurative Therapiemöglichkeiten des Ösophaguskarzinoms

Die Behandlung des Ösophaguskarzinoms hat sich zur multimodalen Therapie entwickelt, wobei das Tumorstadium, die Staging-Ergebnisse und die individuellen Risikofaktoren von Bedeutung sind, um für jede Patientin und jeden Patienten seine perfekte individuelle Therapie herstellen zu können. Patientinnen und Patienten mit vielen Komorbiditäten, die funktionell nicht operabel sind, brauchen andere Therapieschemata als PatientInnen ohne zusätzliche Risikofaktoren. Das Ziel des kurativen Ansatzes ist immer die komplette Tumorentfernung (R0-Resektion) mit Lymphadenektomie.

Tumoren im Frühstadium, die sich nur auf die Mucosa beschränken und nicht weiter infiltriert haben (Tis – T1a), können mittels endoskopischer Mucosaresektion (EMR), in modernen Zentren kombiniert mit photodynamischen oder thermischen Verfahren, behandelt werden. Karzinome im Stadium T1b – T2 (N0, M0) werden chirurgisch reseziert.

Für die höheren Stadien (T3/T4, N0/N+, M0) kommen je nach histologischem Subtyp verschiedene multimodale Konzepte zum Einsatz. [22,23]

1.5.1 Kurative multimodale Therapie des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms

Bei Plattenepithelkarzinomen im fortgeschrittenen Stadium wird eine präoperative neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt. Diese hat den Vorteil, dass bei primär nicht resektablen Tumoren ein Downstaging erreicht werden kann, wodurch der/die PatientIn doch kurativ operiert werden kann.

Die radikale transthorakale En-bloc-Ösophagusresektion nach Ivor/Lewis mit 2-Feld-Lymphadenektomie im Mediastinum und Oberbauch ist das Standardverfahren beim Plattenepithelkarzinom. Neben der langstreckigen Entfernung des Ösophagus wird hier auch die Kardia und das gesamte den Ösophagus umgebende Gewebe, einschließlich der Lymphknoten, weiträumig entfernt. Zur Rekonstruktion wird der Magenschlauch hochgezogen. [23,24]

1.5.2 Kurative multimodale Therapie des fortgeschrittenen Adenokarzinoms

Auch beim Adenokarzinom wird eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt, die mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 47% im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie um 20% höher liegt.

Beim Adenokarzinom muss nicht nur der Tumor, sondern auch die ganze Barrett-Schleimhaut entfernt werden.

Die Therapie der Wahl ist die transhiatale Ösophagektomie mit 2-Feld-Lymphadenektomie. Sie unterscheidet sich gegenüber der OP nach Ivor/Lewis nur dadurch, dass keine Thorakotomie erfolgt. In Richtung perioperative Chemotherapie konnte ein Trend gezeigt werden, da sie nicht nur einen Überlebensvorteil, sondern auch eine höhere Chance der R0-Resektion mit sich bringt. [22,23]

1.5.3 Definitive Radiochemotherapie im kurativen Ansatz

Eine Kombination aus perkutaner Bestrahlung und Chemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) ist bei funktioneller Inoperabilität oder Irresektabilität eines lokal begrenzten Karzinoms eine Therapie mit potentiell kurativer Absicht. Hinsichtlich der Lokalrezidivfreiheit und dem Überleben ist die Radiochemotherapie (RCT) dem alleinigen Bestrahlen weit überlegen. Die RCT bringt darüber hinaus eine gleich hohe Überlebensrate mit sich wie die chirurgische Resektion. [22,42]

1.6 Palliative Therapiemöglichkeiten beim Ösophaguskarzinom

Die palliative Therapie spielt beim Ösophaguskarzinom eine sehr entscheidende Rolle. Da das Karzinom meistens erst sehr spät erkannt wird, sind zum Zeitpunkt der Diagnose ca. 60% der Tumoren nicht mehr operabel oder haben Metastasen gebildet und die Patientinnen und Patienten sind nur mehr palliativ zu behandeln. Bei der Palliation geht es vor allem darum, die Schluckunfähigkeit zu behandeln. Die Dysphagie führt zu Malnutrition, Kachexie, reduziertem Allgemeinzustand, Schmerz und Verschlechterung der Lebensqualität. Durch eine adäquate palliative Therapie kann die Schluckfähigkeit wieder hergestellt und die Lebensqualität wieder angehoben werden.

Man unterscheidet grob endoskopische und nicht-endoskopische Palliation. Nachfolgend werden die verschiedenen Möglichkeiten zur palliativen Therapie des Ösophaguskarzinoms beschrieben. [25]

1.6.1 Endoskopische Palliation

1.6.1.1 Bougierung, Dilatation

Eine ösophageale Dilatation erfolgt entweder mit einem Bougie oder einem Ballon. Man unterscheidet zwei Arten von Bougies: Mit Quecksilber oder Wolfram gefüllte Bougies (Maloney) und sog. „trough-the-scope“ (TTS) polyvinyl Bougies (Savary-Gilliard).

Der Maloney-Bougie wird entweder blind oder unter fluoroskopischer Kontrolle geführt. Er wird vor allem bei „simplen“ Tumorstenosen benutzt, hat aber aufgrund der blinden Dilatationstechnik ein erhöhtes Perforationsrisiko.

Die Bougierung mit Savary-Gilliard-Dilatatoren ist die Standardmethode bei „komplexen“ Tumorstenosen und erfolgt mittels Führungsdraht, der unter Sicht im präpylorischen Antrum platziert wird. Danach erfolgt schrittweise die Bougierung

unter radiologischer Kontrolle. Pro Sitzung wird normalerweise nur über 2 Durchmesserstufen bougiert (9 → 11 → 12,8 mm). Zwischen 2 Therapiesitzungen sollten 2-3 Tage vergehen.

Bei der Ballondilatation wird das Endoskop am unteren Rand der Tumorstenose platziert. Anschließend wird durch den Arbeitskanal des Endoskops ein TTS-Ballon im deflatiertem Zustand eingeführt und im Bereich der Stenose platziert. Anschließend wird der Ballon insuffliert und die Stenose aufgedehnt.

Der Effekt hält allerdings nur wenige Tage an, deswegen dienen diese Methoden fast ausschließlich zur Vorbereitung der endoskopischen Implantation von Plastiktuben oder selbstexpandierenden Metallstents. Die Ballondilatation wird auch noch zum Nachdehnen von Stents verwendet, die sich nur ungenügend expandieren. [26,38,44]

1.6.1.2 Stent

Schon seit vielen Jahren ist das Einsetzen von Endoprothesen in der palliativen Therapie des Ösophaguskarzinoms nicht mehr weg zu denken. Die Wiederherstellung der Nahrungspassage bei malignen Tumorstenosen und der Verschluss von ösophagotrachealen bzw. ösophagomediastinalen Fisteln stellen die Hauptindikation für diese Methode dar.

1977 wurde von Atkinson die erste erfolgreiche Einlage eines Plastiktubus durchgeführt. Diese Methode führte zu einer sofortigen Reduktion der Dysphagie. Eine komplette Normalisierung der Schluckfähigkeit konnte aber aufgrund der geringen Durchmesser der Plastiktuben von 12mm nicht erreicht werden. Aufgrund des fixierten Durchmessers musste im Vorhinein fast immer eine endoskopische Bougierung der Tumorstenose erfolgen. Die Komplikationsrate (Perforation, Blutung, Aspiration) und Mortalitätsrate lag bei 25% bzw. 3-13%. [27]

Die Entwicklung von selbstexpandierenden Metallstents (SEMS) hat zu einem deutlichen therapeutischen Fortschritt, zu einer Verminderung der

Komplikationsrate und zur Vereinfachung der Methode geführt. SEMS bestehen aus Eisen- oder Memory-Metall-Legierungen und sind hochelastisch. Gegenüber den früheren Plastiktuben haben sie den Vorteil, dass sie komprimiert in das Lumen eingeführt werden können und dadurch keine oder nur eine minimale vorausgehende Bougierung stattfinden muss.

Die Implantation von SEMS erfordert heutzutage keine stationäre Aufnahme mehr und kann endoskopisch oder unter Röntgenkontrolle erfolgen. Vor dem Eingriff wird der/die PatientIn sediert (meistens mit Midazolam) und die Länge der Stenose radiologisch dargestellt. Danach wird das Stentsystem eingeführt und auf Höhe der Stenose freigesetzt.

Nach Entfernung einer Hülle dehnt sich der Stent im Lumen aus. Unmittelbar nach der Implantation wird die korrekte Lage und Durchlässigkeit des Stents geprüft. In voller Ausdehnung erreichen Stents je nach Anforderlichkeit Durchmesser von 18-29mm und Längen von 30-180mm. [28,29]

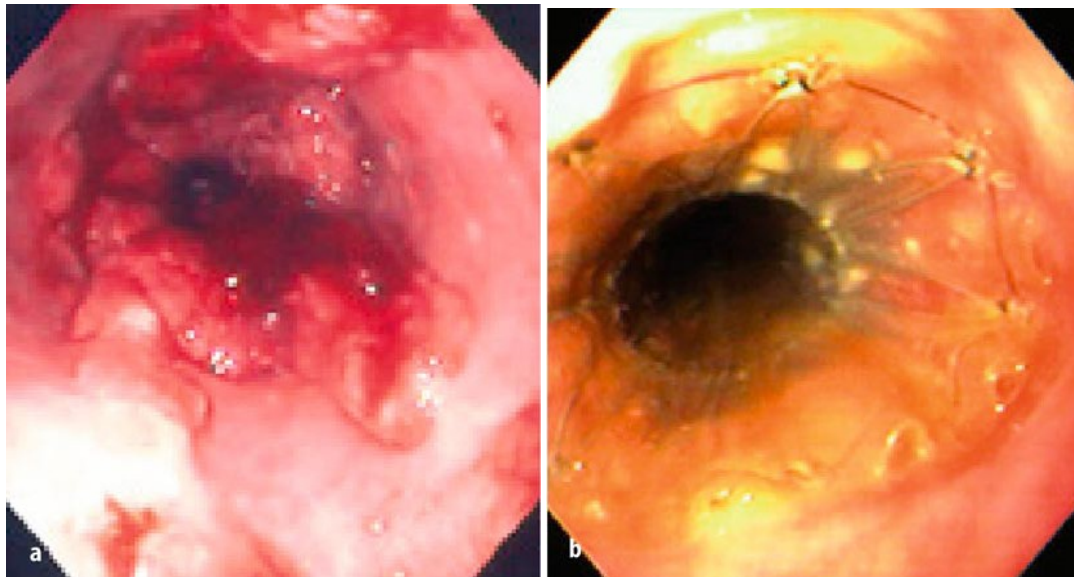


Abbildung 5: Adenokarzinom des distalen Ösophagus vor und nach Stenteinlage [27]

Man unterscheidet ummantelte von nicht-ummantelten Stents. Die nicht-ummantelten Stents wachsen in die Ösophaguswand ein. Sie haben den Nachteil, dass die Tumoren das Maschendrahtgeflecht durchwachsen können und somit Interventionen wie die Bougierung notwendig werden. Deswegen werden bei Tumoren bevorzugt ummantelte Stents angewendet. Sie besitzen eine Beschichtung aus Polyethylen, Polyurethan oder Silicon und können dadurch vom Tumor nicht durchwachsen werden. Aufgrund der glatten Oberfläche können ummantelte Stents aber leichter dislozieren. Die gefürchtete Migration der komplett beschichteten Stents kann heutzutage aber deutlich reduziert werden, indem man partiell beschichtete Stents verwendet. Deren proximales und distales Ende ist nicht beschichtet, wodurch diesen Stellen ein Einwachsen in die Ösophaguswand möglich ist, während der mittlere, beschichtete Anteil das Durchwachsen des Stents mit Tumorgewebe verhindert. Eine weitere Möglichkeit zur Verminderung des Migrationsrisikos ist die Verwendung von komplett beschichteten Stents, die im mittleren Anteil einen außen liegenden unbeschichteten Anteil haben. [28,29,30]

1.6.1.3 Photodynamische Therapie

Die photodynamische Therapie (PDT) ist eine Methode, die zur örtlichen Abtragung von Tumorgewebe dient. Das Prinzip dieser Therapie beruht auf der oralen oder intravenösen Verabreichung von photosensitiven Substanzen, die im Tumorgewebe akkumulieren. Diese Substanzen werden nach einem bestimmten Zeitintervall durch Laserlichtbestrahlung (mit einer Wellenlänge von 630nm) photochemisch aktiviert. Die durch den Photosensibilisator absorbierte Lichtenergie wird auf den im Gewebe befindlichen Sauerstoff übertragen, der damit in ein erhöhtes Energieniveau (Singulett-Sauerstoff) gelangt. Dieser aktivierte Photosensibilisator führt über Oxidationsprozesse mit bestimmten Zellstrukturen zur Tumordestruktion. Bevorzugt bindet der Photosensibilisator an Tumorzellmitochondrien und Endothelzellen der Tumorgefäße. Eine organspezifische Clearance nach unterschiedlichen Retentionszeiten führt in Abhängigkeit von dem verabreichten Photosensibilisator zu einem Konzentrationsgefälle zwischen dysplastischem oder malignem Gewebe und dem

Normalgewebe. Dadurch erreicht man eine selektive, athermische Destruktion des Zielgewebes unter weitestgehender Schonung der gesunden Umgebung.

Als häufigste photosensitive Substanzen werden die oral verabreichte 5-Aminolaevulinsäure (5-ALA) oder das intravenös applizierte Natrium-Polyporphimer (Photofrin®) verwendet. Letzteres muss 48 Stunden vor der Behandlung appliziert werden und wird, um unerwünschte hyperthermische Effekte zu vermeiden, von monochromatischem Licht bestrahlt. [31,32,33]

Die Vorteile dieser Methode sind eine schnelle Verbesserung der Schluckfähigkeit nach der Therapie und eine niedrigere Komplikationsrate als bei thermischen Ablationsverfahren. Nach der Behandlung wurde bei 85% der Patientinnen bzw. Patienten eine statistisch signifikant bessere Schluckfähigkeit erreicht, die über einen mehrwöchigen Zeitraum anhielt. [35]

Eine Studie aus Österreich ergab, dass Patientinnen und Patienten mit einem malignen Ösophaguskarzinom bei initialer Behandlung mit PDT durchschnittlich eine um 30 Monate längere Überlebenszeit haben, als jene mit anderen initialen Therapien. [36]

Als großer Nachteil der Methode ist die 2-6 Wochen anhaltende Photosensibilität der Haut. In dieser Zeit können schon nach kurzer Sonnenexposition Hautschwellungen, Sonnenbrände oder auch Brandbläschen auftreten. Als weitere Nebenwirkungen können Perforation, Soor-Ösophagitis, Pleuraergüsse und Narbenbildung infolge der Therapie auftreten. Letztere können eine endoskopische Dilatation erfordern. [26]

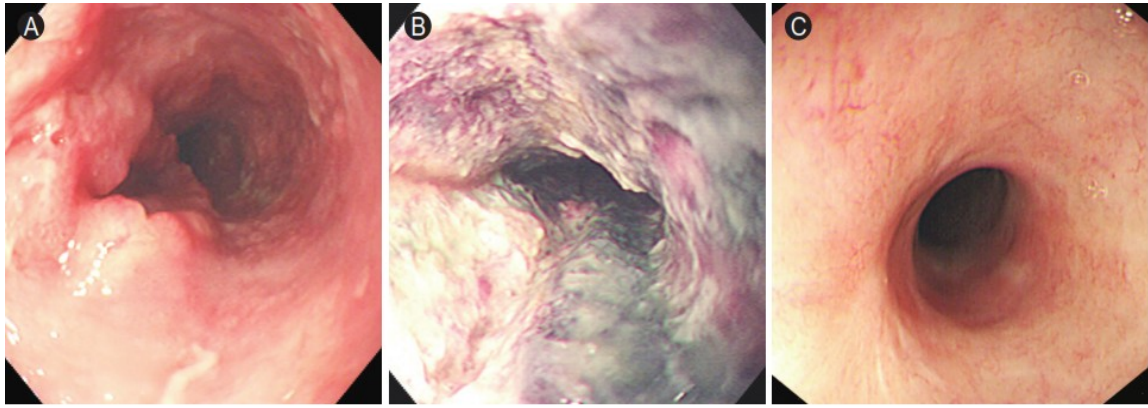


Abbildung 6: Behandlung mit photodynamischer Therapie.

- (A) Ulzerierter Tumor im mittleren Abschnitt des Ösophagus.
 (B) Nekrosen 7 Tage nach der PDT.
 (C) Vernarbungen 5 Monate nach der Behandlung [37]

1.6.1.4 Lasertherapie

Die palliative endoskopische Therapie mittels Laser ist ein Verfahren zur thermischen Tumordestruktion und zur Rekanalisation einer Tumorstenose. Verwendet wird ein Nd:YAG-Laser (Neodymium-Yttrium-Aluminium-Garnet-Laser) mit einer Wellenlänge von 1064nm, dessen Prinzip auf der Umsetzung von Laserenergie in Wärmeenergie am Tumor beruht. Über den Arbeitskanal des Endoskops wird das Nd-YAG Laserlicht über koaxiale Glas- oder Quarzfasern an den Tumor herangeführt. Exophytisch wachsende Tumorteile können mit einer Laserleistung von 70-90 Watt destruiert werden. Die Zielerfassung des Tumorgewebes erfolgt mittels Rubin-Pilotlaserstrahl, welches für das Auge unsichtbar ist.

Die Spitze der Laserfaser wird ca. 0,5 bis 1cm vom Tumorgewebe entfernt platziert und der Tumor wird tangential in „Non-touch“-Technik gelasert. Dieses Verfahren dient dazu um die Eindringtiefe des Lasers gering und die Gefahr einer Perforation niedrig zu halten.

Der Erfolg dieser Therapie ist abhängig von der Länge des Tumors (<5cm), von der Wachstumsform (exophytisch), von der Ausdehnung des Tumors (zirkumferent) und vom Ausmaß der Obstruktion. Bei guten Gegebenheiten konnten bei 70-85% der Patientinnen bzw. Patienten eine Verminderung der Dysphagie nachgewiesen werden.

Nachteil dieser Methode ist, dass das dysphagiefreie Intervall meistens nur 3-6 Wochen anhält, wodurch in der Regel wiederholte Behandlungen notwendig werden. Nicht zu vergessen sind die Komplikationen wie Perforation, Blutungsinduktion aus dem Tumorgewebe oder dessen rasches Nachwachsen. Die Komplikationsrate wird jedoch mit 4,1% angegeben und ist im Vergleich mit anderen Methoden relativ niedrig. [32,38]

1.6.1.5 Argon-Plasma-Koagulation

Die Argon-Plasma-Koagulation (APC) zählt wie die Lasertherapie zu den thermischen Ablationsverfahren und beruht auf dem Prinzip, dass Hochfrequenzstrom über einen flexiblen, teflonbeschichteten Katheter durch ionisiertes und damit elektrisch leitfähiges Argongas in „Non-touch“-Technik auf das Tumorgewebe übertragen wird. Dort bewirkt es eine thermische Koagulation und Desikkation.

Durch die Begrenzung der Hochleistungsfrequenz, der Applikationsdauer und in geringem Maße durch den Gasfluss, kann die Eindringtiefe, die maximal 3-4mm beträgt, bestimmt werden.

Da die APC für den gewünschten Therapieeffekt wesentlich mehr Sitzungen erfordert, ist sie der Lasertherapie unterlegen. Sie wird aber vermehrt für die Rekanalisation okkludierter Metallstents eingesetzt, da die Metallfilamente des Stents im Gegensatz zum Laser nicht so schnell destruiert werden. Außerdem ist sie eine gute Methode zur Therapie von (Sicker-)Blutungen aus dem Tumor, beispielsweise nach einer Bougierung. [32,38]

1.6.1.6 Brachytherapie

Die endoluminale Brachytherapie ist ein Verfahren zum gezielten Bestrahlen des Tumors mit nur sehr niedrigen Strahlenabgaben an das angrenzende Gewebe. Der Schutz des angrenzenden Gewebes beruht auf der rapiden Reduktion der Strahlungs-dosis zum Quadrat des Abstandes.

Als Strahlungsquelle dient Iridium-192, welches im Afterloading- oder Nachladeverfahren verwendet wird. Die Bestrahlung erfolgt heute fast ausschließlich im sog. High Dose Rate (HDR)-Verfahren mit mehr als 12 Gy pro Stunde. Therapien mit niedrigerer Dosisleistung wie Medium Dose Rate (MDR) mit 2-12 Gy pro Stunde bzw. Low Dose Rate (LDR) mit 0,4-2 Gy pro Stunde, haben eine höhere physische und psychische Belastung zur Folge. Der Vorteil des HDR-Verfahrens liegt in der Gabe von hohen Dosen in einer kürzeren Zeit und der damit verbundenen niedrigeren Komplikationsrate und besseren Toleranz der Therapie. [24]

In der Literatur wird beschrieben, dass bei 70-90% der Patientinnen bzw. Patienten die Nahrungspassage nach der Brachytherapie wieder hergestellt werden konnte. Dieses dysphagiefreie Intervall konnte 2-9 Monate aufrecht erhalten werden. [39]

Zu den Komplikationen der Brachytherapie zählen die Bildung von Fisteln, Ulzerationen und Entzündungen der Ösophaguswand sowie therapiebedingte Schmerzen. [29]

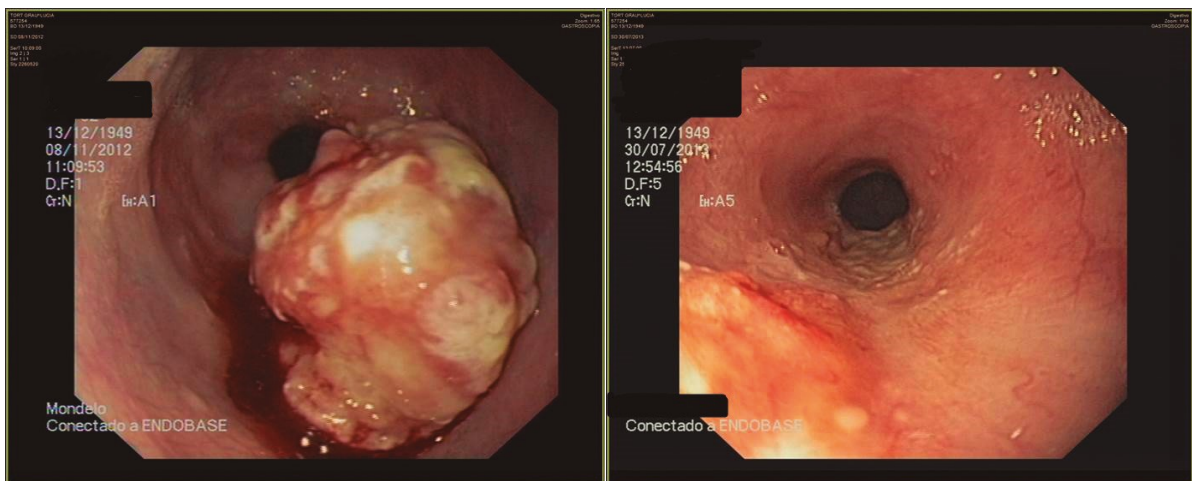


Abbildung 7: Behandlung mit Brachytherapie

Behandlung mit Brachytherapie. Links: Polypoider Tumor vor der Therapie. Rechts: Narbengewebe einige Monate nach Tumorentfernung sichtbar. [39]

Folgende Tabelle zeigt eine Zusammenfassung der endoskopischen Palliation der Dysphagie:

Therapieform	Linderung der Dysphagie	Dauer Linderung	Komplikationen
Dilatation	92%	1 Woche	Perforation
Stent	95-100%	Bis zu 20 Wochen	Stentmigration, hohe Kosten, retrosternale Schmerzen, Reflux
Photodynamische Therapie	85-90%	7-9 Wochen	Photosensitivität, Narbenbildung, Ösophagitis
Nd-YAG Laser	70-85%	3-6 Wochen	Perforation, Fistelbildung, Blutung
Argon-Plasma-Koagulation	80-85%	3-4 Wochen	Perforation
Brachytherapie	70-90%	2-9 Monate	Perforation, Fistelbildung, Ösophagitis, Schmerzen

Tabelle 5: Endoskopische Palliation der Dysphagie

1.6.2 Nicht-endoskopische Palliation

1.6.2.1 Chemotherapie

Hinsichtlich ihrer Tumorbilogie, der Chemosensitivität und der Prognose unterscheiden sich ösophageale Plattenepithelkarzinome von Adenokarzinomen. Jedoch gilt seit langer Zeit die Kombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil (5-FU) als Standardtherapie beider Karzinome. Durch die Therapie können Remissionsraten von bis zu 35% erreicht werden. [40]

Im Gegensatz zu Adenokarzinomen weisen Plattenepithelkarzinome zu 50-70% eine Überexpression des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) auf, sodass eine Therapie mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab den antitumoralen Effekt der Chemotherapie verstärkt. Lorenzen et al. konnten zeigen, dass die mediane Überlebensrate von Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinomen, die mit Cisplatin plus 5-FU und Cetuximab therapiert wurden, höher liegt als bei denjenigen, die nur mit Cisplatin und 5-FU therapiert wurden (9,5 bzw. 5,5 Monate). Auch die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei ersteren Therapieschemata höher (28% bzw. 18%). [41]

Die wirkungsvollste Therapie beim Adenokarzinom ist eine Kombination aus Cisplatin und 5-FU mit einem dritten Chemotherapeutikum wie Anthrazyklin oder einem Taxan.

Nach der Erstlinientherapie erhalten ungefähr 40% der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom nach Progression eine Zweitlinientherapie. Eine Zweitlinien-Monotherapie mit Taxanen oder Irinotecan kann die Überlebenszeit um 1,5 Monate verlängern. [40]

Bei 30% der Patientinnen bzw. Patienten mit Adenokarzinom zeigt sich eine Überexpression des „human epidermal growth factor 2“ (HER-2). Moehler et al. konnten nachweisen, dass die Kombination aus Cisplatin und 5-FU mit einem Anti-HER-2 gerichteten Antikörper (Trastuzumab) die Tumoransprechrage um 13% erhöht und das Überleben im Median um über 2 Monate verlängert wird. [42]

1.6.2.2 Radiotherapie/Radiochemotherapie

Die alleinige Radiotherapie konnte im Bezug auf Therapieerfolg und längerem Überleben nicht so überzeugen wie andere Therapiemöglichkeiten. Bei leichter bis mittelgradiger Dysphagie kann bei alleiniger, perkutaner Radiotherapie, mit einer Dosis von 40-45 Gy pro Stunde, bei 50-75% der Patientinnen bzw. Patienten eine Verbesserung der Symptomatik erreicht werden, wenngleich keine Lebensverlängerung intendiert ist. Jedoch vergeht ein langer Zeitraum bis der Therapieeffekt eintritt, weshalb andere Therapiemöglichkeiten im Vorteil sind. [27]

Radiotherapie kombiniert mit Chemotherapie konnte den gewünschten Erfolg schneller bringen. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass die mediane Überlebenszeit bei kombinierter Therapie um fast 4 Monate länger und die 2-Jahres-Überlebensrate mit 38% um 28% höher war als bei alleiniger Radiotherapie. [43]

In 90% der Fälle konnte auch eine Verbesserung der Dysphagie erreicht werden (bei 70% für 7,5 Monate, bei 20% für 3 Jahre). [40]

1.7 CRP, Albumin und Vitamin D

1.7.1 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein klassisches Akute-Phase-Protein und trägt seinen Namen wegen der Fähigkeit, an das C-Kapselprotein von Pneumokokken binden zu können. [45]

Folgende Tabelle zeigt die Referenzwerte des CRPs im Serum:

CRP-Referenzwerte	
Junge Erwachsene (20-24 J.)	< 5,1 mg/l
Im mittleren Alter (45-63 J.)	< 3,3 mg/l
Ältere Personen (65-72 J.)	< 9,3 mg/l
Empfohlener oberer Grenzwert	< 5 mg/l
Nabelschnurblut	< 0,5 mg/l
Neugeborene (3-7 Tage)	< 12 mg/l

Tabelle 6: CRP-Referenzwerte [47]

Tritt ein Gewebeschaden ein, werden durch die Zellen vor Ort bestimmte proinflammatorische Zytokine freigesetzt. Bei diesen Zytokinen, die zur Entstehung der Entzündung führen, handelt es sich vor allem um Interleukin-1, Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α). Diese Zytokine setzen die Synthese von CRP in der Leber in Gang. Das CRP gelangt über das Plasma an den Ort der Entzündung und nimmt als integraler Bestandteil des angeborenen Immunsystems an der Immunabwehr teil.

Vor allem Interleukin-6, aber zum Teil auch Interleukin-1 und Tumornekrosefaktor- α , kontrollieren die Synthese und Sekretion von CRP in den Hepatozyten. Im Maximum der Akute-Phase-Antwort wird 20% der Proteinsynthesekapazität der Leber dazu verwendet, um CRP zu synthetisieren. Die normale Syntheserate beträgt 1-10mg pro Tag, sie kann aber bei akuten Entzündungen bis zu 1g pro Tag ansteigen.

Die Funktionen des CRPs liegen in der Erkennung und Entsorgung von toten Gewebezellen und deren Produkten. Als ein nicht-adaptiver Abwehrmechanismus dient das CRP auch der Opsonierung von Mikroorganismen für die Phagozytose. Durch die Fähigkeit des CRPs an endogene und exogene Liganden zu binden, werden im Körper bestimmte biologische Systeme wie das Komplementsystem, Makrophagen oder natürliche Killerzellen aktiviert, die zur Entfernung der gebundenen Liganden führen.

Bei malignen Tumoren kommt es durch einwandernde Makrophagen oder durch Gewebsnekrosen oft zur Freisetzung von Zytokinen aus dem Tumor. Diese induzieren Fieber und eine Akute-Phase-Antwort. Hohe CRP-Werte weisen dadurch bei malignen Tumoren auf eine schlechte Prognose oder eine Metastasierung hin. [45,47]

1.7.2 Albumin

Das Albumin ist ein in der Leber gebildeter, wasserlöslicher Eiweißkörper und macht etwa 60% der Plasmaproteine aus. Der Referenzbereich von Albumin im Serum liegt bei Erwachsenen zwischen 3,5 und 5,1 g/dl. Es ist das wichtigste Bindungs- und Transportprotein im Organismus. Die Hauptaufgabe besteht in der Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks des Plasmas, wo es ca. 80% dazu beiträgt. Der kolloidosmotische Druck ist entscheidend für die Flüssigkeitsverteilung zwischen intravasalem und interstitiellem Raum. Bei Hypalbuminämie sinkt der kolloidosmotische Druck ab und es kommt zu einer vermehrten Flüssigkeitsansammlung im interstitiellen Raum, einem Ödem. Weitere Funktionen des Albumins sind die Bindung und der Transport von körpereigenen, wasserunlöslichen Stoffen wie Bilirubin oder freie Fettsäuren sowie von Fremdstoffen, Hormonen, Vitaminen, Aminosäuren und Medikamenten. Eine Hypalbuminämie kann mit einer Erhöhung des freien Wirkstoffanteils verbunden sein wodurch es bei den betroffenen Patientinnen und Patienten zu einer erhöhten pharmakologischen Wirkung bei gleichbleibender Dosierung führt.

Eine Hypalbuminämie entsteht durch Proteinmangel-Ernährung, schweren Krankheiten wie das nephrotische Syndrom oder Krankheiten mit gestörter Leberfunktion. [5,47,48]

Die tägliche Syntheserate des Albumins, wofür bis zu 20% der Proteinsynthesekapazität der Leber benötigt wird, beträgt 150-250 mg/kg Körpergewicht. Durch Thyroxin, Glucocorticoide und anabole Steroide wird die Albuminsynthese angeregt. Hemmende Faktoren sind die verminderte Verfügbarkeit von Aminosäuren und proinflammatorische Zytokine, die die Akute-Phase-Proteinsynthese auslösen (z.B. Interleukin-6). [47]

Bei Patientinnen und Patienten mit malignen Tumoren im fortgeschrittenen Stadium kommt es aufgrund von Malnutrition und der tumorbedingten Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen zu einer Verminderung der Albuminsynthese. Zudem wird durch die Ausschüttung von Tumornekrosefaktor- α die Gefäßpermeabilität erhöht, woraufhin das Albumin vermehrt in den interstitiellen Raum abwandern kann und der Serumalbuminspiegel dadurch sinkt. In frühen Tumorstadien kommt es selten und wenn nur zu einer geringen Hypoalbuminämie. [46]

1.7.3 Glasgow Prognostic Score

Der Glasgow Prognostic Score (GPS) ist ein anerkannter, unabhängiger prognostischer Parameter für Menschen mit Karzinomerkrankungen. Die prognostische Aussagekraft bezieht sich auf viele Tumoren wie Lungen-, Brust-, Nieren- oder gastrointestinale Tumoren. Er beinhaltet die zwei Komponenten CRP und Albumin und ist jederzeit und leicht bestimmbar. Grundsätzlich zeigt der GPS, dass je höher der Wert, desto kürzer das Überleben bei Patientinnen und Patienten mit malignen Tumoren ist. [49,50]

Er errechnet sich wie folgt:

GPS 0	Normales CRP (<10 mg/l) und normales Albumin (>3,5 g/dl)
GPS 1	Erhöhtes CRP (>10 mg/l) kombiniert mit normalem Albumin <u>oder</u> normales CRP kombiniert mit erniedrigtem Albumin (< 3,5 g/dl)
GPS 2	Erhöhtes CRP und erniedrigtes Albumin

Tabelle 7: Glasgow Prognostic Score [49]

1.7.4 Vitamin D

Das Vitamin D oder Calcitriol ist ein Steroidhormon und im eigentlichen Sinne kein Vitamin, da die Produktion über die endogene Biosynthese ausreichend ist und es nicht essentiell über die Nahrung zugeführt werden muss. Die Biosynthese erfolgt aus Cholesterin in mehreren Schritten.

In der Leber wird aus dem Ausgangsstoff Cholesterin durch die Cholesterin-Dehydrogenase das 7-Dehydro-Cholesterin (Provitamin D3) hergestellt und in die Haut transportiert. Das gebildete Provitamin D3 und das mit der Nahrung, vor allem über Pilze und Pflanzen aufgenommene Provitamin D2 (Ergosterol), werden in der Haut mit Sonnenlicht bestrahlt. Durch die UV-B-Bestrahlung mit einer Wellenlänge zwischen 290 und 320nm bildet sich aus dem Provitamin D2 das Vitamin D2 (Ergocalciferol) und aus dem Provitamin D3 das Vitamin D3 (Cholecalciferol). Vitamin D3 wird nicht nur biosynthetisch hergestellt, sondern kann auch über die Nahrung aufgenommen werden. Zu den Vitamin D3-reichen Nahrungsmitteln zählen z.B. Fische und Eier.

Im nächsten Schritt werden das über die Nahrung aufgenommene und in der Haut synthetisierte Vitamin D2 und Vitamin D3 im Plasma an Vitamin D-bindende Proteine (DBP, Transcalciferin, Gc-Globulin) gebunden. Diese Proteine transportieren sie zur Leber, wo sie durch die Vitamin D-25-Hydroxylase zum biologisch inaktiven 25-Hydroxyvitamin D (25-Hydroxy-Cholecalciferol, Calcidiol) hydroxyliert werden.

Im letzten Schritt wird 25-Hydroxyvitamin D durch Vitamin D-bindende Proteine zur Niere transportiert. Hier wird es durch die 1 α -Hydroxylase zum aktiven 1,25-Dihydroxyvitamin D (Calcitriol) hydroxyliert. Dieser letzte Schritt wird durch Parathormon, Hypokalziämie und Hypophosphatämie aktiviert und durch einen Anstieg von Calcitriol und hohen Calcium- und Phosphatspiegel gehemmt. Der Abbau des Calcitriols erfolgt über die 24-Hydroxylase. Durch sie wird es in Calcitroinsäure abgebaut und über die Galle ausgeschieden. [45,47,51]

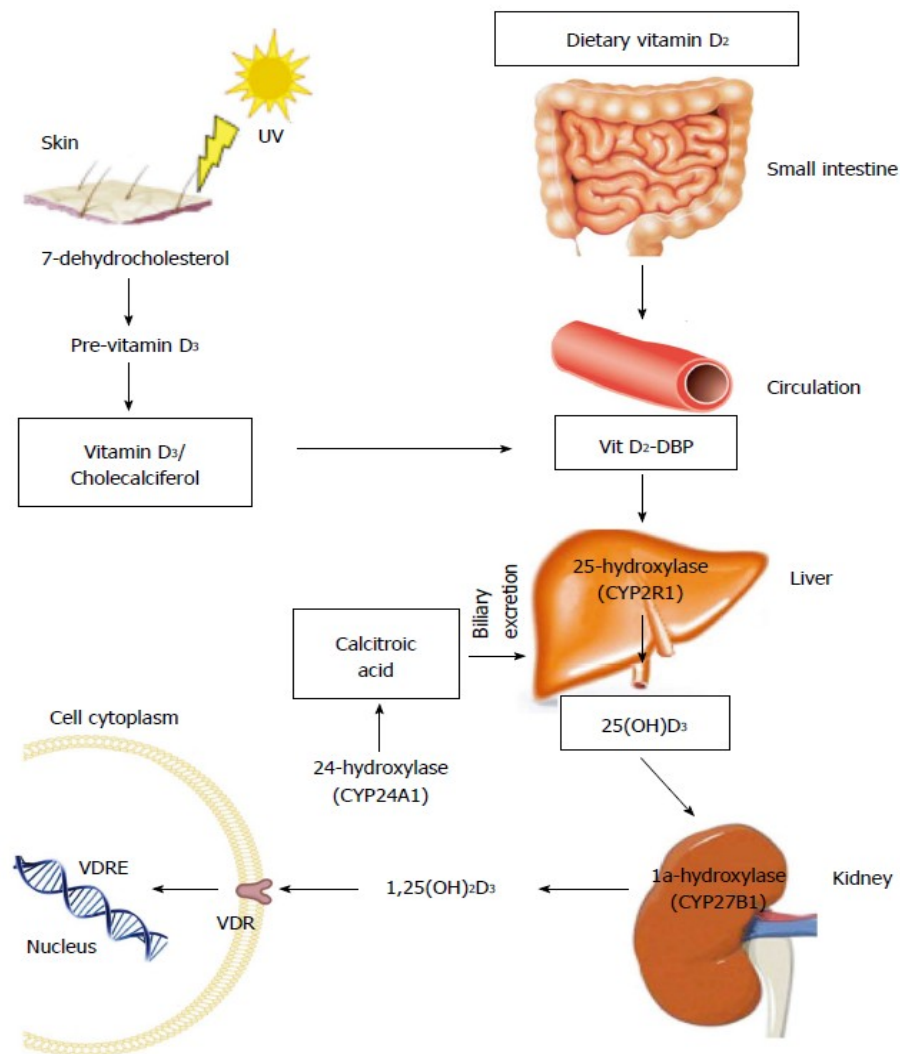


Abbildung 8: Vitamin D synthesis and metabolism [51]

Folgende Tabelle zeigt die Referenzwerte des Vitamin D:

Vitamin D-Referenzwerte	
Erwachsene	30-80 ng/l
Erwachsene >50 J.	25-60 ng/l
Schwangere	40-130 ng/l
Kinder	40-100 ng/l

Tabelle 8: Vitamin D-Referenzwerte [47]

Das aktive Calcitriol wirkt nun wie ein Hormon an spezifischen Calcitriolrezeptoren im Darm, in den Knochen und in den Nieren. Die Hauptaufgabe besteht darin, in Zusammenarbeit mit dem Parathormon, die Calciumhomöostase aufrecht zu erhalten. Im Folgenden werden einzelne Wirkungen des Calcitriols aufgezählt:

- Darm: Förderung der Calcium- und Phosphatresorption.
- Knochen: Durch Bildung von Hydroxylapatitkristallen und Stimulation der Osteoblasten, wird eine verstärkte Knochenmineralisierung erreicht.
- Niere: Hemmung der renalen Ausscheidung von Calcium und Phosphat.

Weitere Aufgaben sind die Hemmung von Zellteilungen, die Induktion von Apoptose, die Förderung von Zelldifferenzierungen und die Beeinflussung des Endokriniums. Außerdem beeinflusst das Calcitriol das Immunsystem durch die Reifung und Differenzierung von bestimmten Immunzellen und deren Zytokinproduktion. [45,47]

Ein niedriger Vitamin D-Spiegel wird mit einigen Tumorerkrankungen in Verbindung gebracht, z.B. dem colorektalen Karzinom (CRC). Aufgrund des Vorkommens von Vitamin D-Rezeptoren in der Darmwand, kommt es bei Vitamin D-Mangel zu einem Fehlen des inhibitorischen Effektes auf die Zellen. Somit tritt ein höheres Risiko an einem CRC zu erkranken auf und die Überlebenszeit bei fortgeschrittenen Karzinomen wird verringert.

Bei anderen gastrointestinalen Malignitäten wie z.B. dem Ösophaguskarzinom oder Magenkarzinom, konnten bis jetzt nur widersprüchliche Ergebnisse zwischen dem Vitamin D-Spiegel und dem Auftreten des malignen Tumors erzielt werden. [52]

2 Patienten und Methoden

An der klinischen Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie der medizinischen Universitätsklinik Graz wurde eine retrospektive Single Center Studie von Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom durchgeführt, die unter palliativer Zielsetzung behandelt wurden. Die Studie umfasste den Zeitraum von 01.2007 bis 12.2014.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien bestimmten das Patientengut:

Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 18 und 90 Jahren
- Primäre palliative Behandlung
- Inoperables Tumorstadium oder funktionelle Inoperabilität

Ausschlusskriterien:

- Jede Art von Behandlungen in kurativer Absicht
- Patientinnen und Patienten mit schweren Nierenerkrankungen (Dialysepflichtigkeit)
- Vitamin D-Substitution nach der ersten Aufnahme eingeleitet

Im oben genannten Zeitraum ergab sich anfangs eine Anzahl von insgesamt 264 Patientinnen und Patienten. Nach genauester Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich ein Gesamtkollektiv von 159 Personen. Anschließend wurden die notwendigen Patientendaten im Krankenhausinformationssystem Medocs® erhoben. Für die Erfassung der Sterbedaten wurden die jeweiligen Hausärztinnen und Hausärzte oder Standesämter angerufen.

Die erhobenen Daten wurden in eine Microsoft Excel®-Tabelle eingetragen. Nach Abschluss der Datenerhebung erfolgte die Pseudonymisierung und danach die statistische Auswertung mittels der Statistik-Software SPSS®.

Der Studienablauf wird in Abb. 9 nochmals dargestellt.

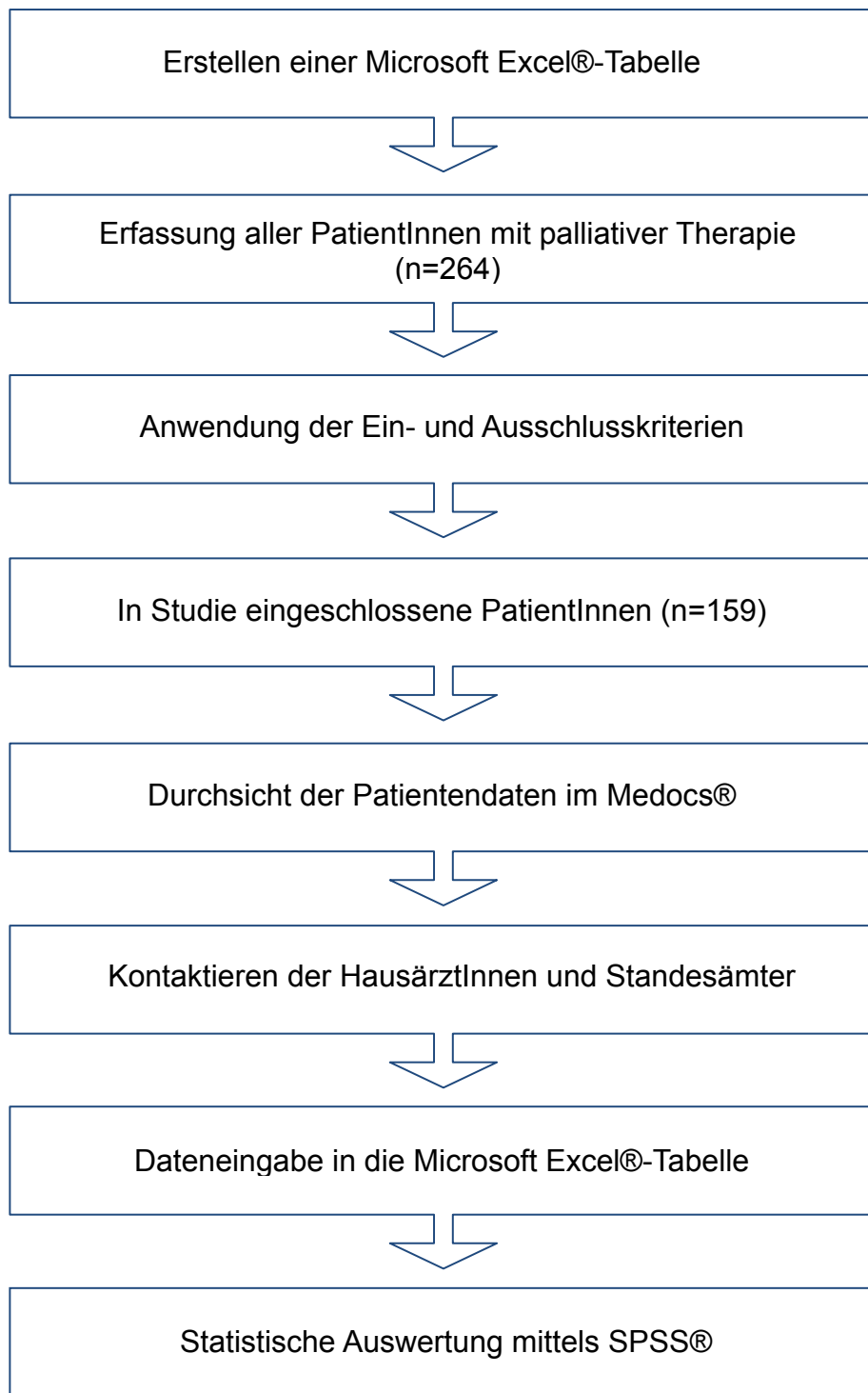


Abbildung 9: Studienablauf

Parameter, die im Rahmen der retrospektiven Studie „Besteht eine prognostisch relevante Korrelation von CRP, Albumin und Vitamin D beim palliativ behandelten Ösophaguskarzinom?“ erfasst wurden

Patientenspezifische Parameter	Laborspezifische Parameter
Name, Vorname	Leukozyten
Geschlecht	Neutrophile
Geburtsdatum	Lymphozyten
Alter	N-L-Ratio
Größe, Gewicht, BMI	Monozyten
KHK	Thrombozyten
COPD	CRP
NINS	Albumin
PAVK	GPS
Alkohol	Vitamin D
Nikotin	
Packyears	Überlebensspezifische Parameter
Allergien	30 d-Mortalität
ASA	Progredienz
	Progredienz-Beschreibung
Tumorspezifische Parameter	Todesdatum
Dysphagie	Cancer-related-death
Adenokarzinom	Todesursache
Plattenepithelkarzinom	
Tumorlokalisation	Aufenthaltsspezifische Parameter
Tumorgrading	Erste stationäre Aufnahme
TNM-Stadium	Letzte Kontrolle
Lokalisation der Fernmetastasen	

Tabelle 9: Studienparameter

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Ergebnisse

Im Zeitraum vom Jänner 2007 bis Dezember 2014 wurden insgesamt 159 Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom unter palliativer Intention behandelt. Davon waren 128 Personen (80,5%) männlich und 31 (19,5%) weiblich (siehe Abb. 10). Das Durchschnittsalter lag bei 69 Jahren (36 – 90 Jahre). Die durchschnittliche Körpergröße betrug 171,27cm, das durchschnittliche Gewicht 70,69kg. Daraus errechnet sich ein durchschnittlicher Body Mass Index (BMI) von 24,08.

Bezüglich dem Gewicht wurde festgestellt, dass niedriges Gewicht mit einem Cancer-related-death signifikant ($p=0,025$) assoziiert war.

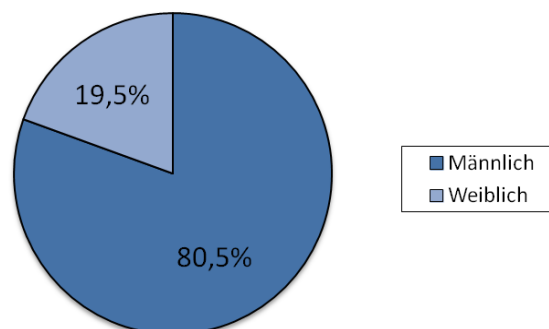


Abbildung 10: Geschlechterverteilung

Die Komorbiditäten und Risikofaktoren konnten bei 158 Patientinnen bzw. Patienten erhoben werden (1 Patient fehlend). In 126 Fällen (79,7%) konnte eine positive Alkoholanamnese erhoben werden. 68 Patientinnen bzw. Patienten (43%) gaben einen Nikotinkonsum an.

Die häufigste Komorbidität war die COPD mit 41 Fällen (25,9%), gefolgt von der KHK mit 35 Fällen (22,2%) und der Niereninsuffizienz mit 31 Fällen (19,6%). 22 Patientinnen bzw. Patienten (13,9%) gaben an, an PAVK zu leiden und in nur 5 Fällen (3,2%) wurde eine Allergie angegeben.

Abbildung 11 veranschaulicht nochmals die Häufigkeitsverteilung der Risikofaktoren und Komorbiditäten.

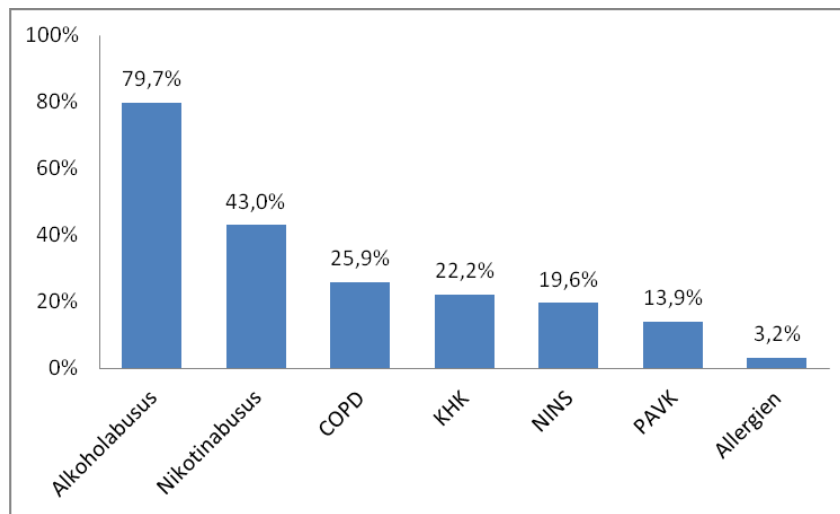


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten

Keine der Komorbiditäten, ausgenommen die NINS ($p=0,017$), hatte eine statistisch signifikante Assoziation mit einem Cancer-related-death.

Bei der ASA-Klassifikation zur Bestimmung des perioperativen Risikos wurden folgende Ergebnisse erzielt: In 90 Fällen (56,6%) wurde der Wert 3 erhoben, in 40 Fällen (25,5%) der Wert 2, in 24 Fällen (15,3%) der Wert 4 und in 3 Fällen (1,9%) der Wert 1. In weiteren 2 Fällen (1,3%) konnte der Wert nicht erhoben werden.

Ein Plattenepithelkarzinom lag in 91 Fällen (57,2%), ein Adenokarzinom in 68 Fällen (42,8%) vor (siehe Abb. 12). Das Risiko, an einem Cancer-related-death zu versterben war bei beiden Subtypen gleich hoch.

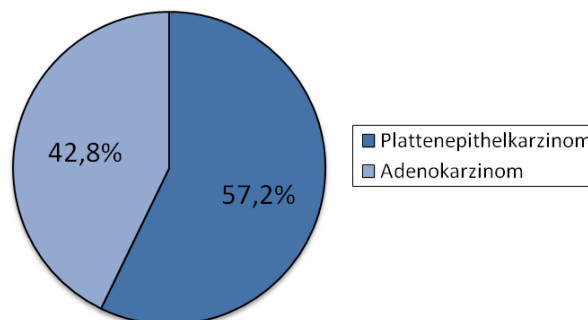


Abbildung 12: Histologische Verteilung

Am weitaus häufigsten, mit 95 Fällen (60,1%), lag der Tumor im distalen Drittel des Ösophagus. In 32 Fällen (20,3%) fand sich der Tumor im mittleren und in 19 Fällen (12%) im proximalen Drittel. In 8 Fällen (5,1%) lagen sogenannte Multi-Etagen Tumore mit Ausbreitung sowohl im mittleren als auch im distalen Drittel bzw. in 4 Fällen (2,5%) Tumore mit Befall des proximalen und mittleren Drittels vor. In einem Fall fehlte die Lokalisationsangabe.

Bei Patientinnen bzw. Patienten mit einem Tumor im proximalen Drittel ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einem Cancer-related-death ($p=0,026$)

Die Mehrzahl der Tumore wies einen mäßigen bis niedrigen Differenzierungsgrad auf: Am häufigsten waren Grad 3 Tumore mit 83 Fällen (52,2%), gefolgt von Grad 2 mit 70 Fällen (44%). Nur 6 Fälle (3,8%) hatten einen hohen Differenzierungsgrad (Grad 1).

Eine signifikante Assoziation hinsichtlich Grading und Cancer-related-death ergab sich nicht ($p=0,127$).

Das T-Stadium bei Erstdiagnose war bei 125 der 159 Patientinnen und Patienten nicht erhoben worden. In den restlichen 34 Fällen ergaben sich folgende Resultate: 18 Fälle (52,9%) T3, 6 Fälle (17,6%) T4 und jeweils 5 Fälle (jeweils 14,7%) T1- bzw. T2-Stadium.

Bei 86 der 159 Patientinnen und Patienten (54,1%) wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Lymphknotenmetastasierung festgestellt. Diesbezüglich bestand eine statistisch signifikante Assoziation mit Cancer-related-death ($p=0,027$).

Bei 66 der 159 Patientinnen und Patienten (41,5%) wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen erhoben, wobei eines oder mehrere Organe befallen waren. Abbildung 13 zeigt die am häufigsten von Fernmetastasen betroffenen Organe. Dies waren mit 37 Fällen die Leber, mit 29 Fällen die Lunge und mit 24 Fällen die Knochen. In 5 Fällen bestanden Nebennierenmetastasen und in einem Fall Pleurametastasen.

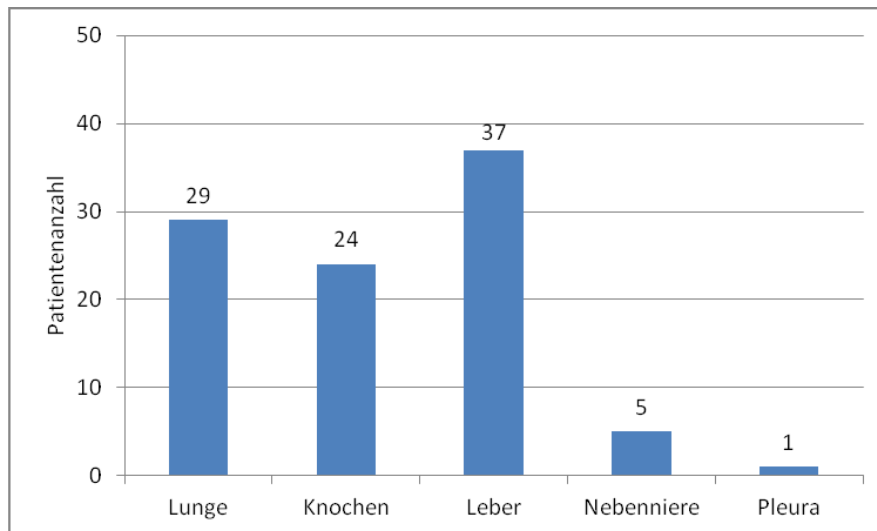


Abbildung 13: Lokalisation der Fernmetastasen

Bei Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen ergab sich eine signifikant höhere Rate an Cancer-related-death ($p=0,026$) als bei jenen ohne Fernmetastasen.

Tumorassoziierte Dysphagie bestand in 142 Fällen (89,3%), es ließ sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang mit einem Cancer-related-death nachweisen ($p=0,081$).

In 42 Fällen (26,6%) traten erstmalige Lymphknoten- oder Fernmetastasen erst Wochen oder Monate nach der Erstdiagnose des Ösophaguskarzinoms auf. Bei diesen Konstellationen ergab sich auch ein Zusammenhang mit einem Cancer-related-death ($p=0,028$).

Erhöhte Leukozytenzahlen ($>11,3$ G/l) fanden sich im Aufnahmelabor bei der Erstdiagnose von 18 Patientinnen und Patienten (11,3%). Im Schnitt ergab sich ein Leukozytenwert von 8,46 G/l (17,92 bis 1,25 G/l). Es bestand eine durchschnittliche Neutrophilie (70,3%) und Lymphopenie (19,2%). Die N-L-Ratio betrug im Schnitt 4,7. Bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen Anteil von Neutrophilen ($p=0,000$), einem niedrigen Anteil an Lymphozyten ($p=0,001$) und einer hohen N-L-Ratio ($p=0,000$) bestand ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang mit einem Cancer-related-death, während bei der Gesamtleukozytenzahl keine Signifikanz festgestellt werden konnte ($p=0,707$).

Die durchschnittliche Monozytenzahl im Aufnahmelaor bei der Primärdiagnoſe betrug 0,72 G/l, die der Thrombozyten 269 G/l.

Der durchschnittliche Albuminſpiegel zum Zeitpunkt der Aufnahme bei Erſtdiagnoſe betrug 4,1 g/dl. In 23 Fällen (14,6%) lag eine Hypalbuminämie (<3,5 g/dl) vor (ſiehe Abb. 14). Der niedrigſte Wert betrug 2,2 g/dl. Bei 2 Perſonen konnte der Albuminſpiegel nicht erhoben werden. Ein ſignifikanter Zuſammenhang zwiſchen Hypalbuminämie und Cancer-related-death ergab ſich nicht ($p=0,115$).

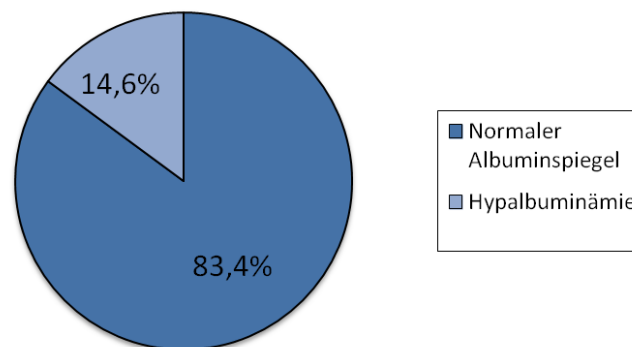


Abbildung 14: Albuminſpiegel bei Erſtdiagnoſe

Ein erhöhter CRP-Spiegel (>5 mg/l) wurde im Aufnahmelaor bei der Erſtdiagnoſe von 105 Fällen (66%) erhoben (Abb. 15), wobei der höchſte Wert 113,8 mg/l ergab. Der Durchschnittswert lag bei 20,47 mg/l. Erhöhte CRP-Werte ergaben einen ſtatistisch hoch ſignifikanten Zuſammenhang mit Cancer-related-death ($p=0,000$).

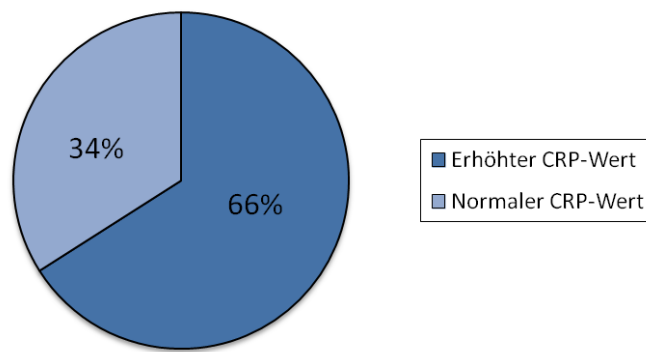


Abbildung 15: CRP-Wert bei Erstdiagnose

Bezüglich Glasgow Prognostic Score (GPS) ergaben sich folgende Werte: 78 Patientinnen bzw. Patienten (49,9%) hatten einen GPS-Score von 0. In 58 Fällen (36,9%) errechnete sich ein Wert von 1 und 21 Fälle (13,2%) hatten einen GPS-Score 2. Bei 2 Personen konnte er nicht erhoben werden. Je höher der GPS-Score, desto wahrscheinlicher war ein Cancer-related-death ($p=0,034$). Abbildung 16 veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung des jeweiligen GPS-Scores.

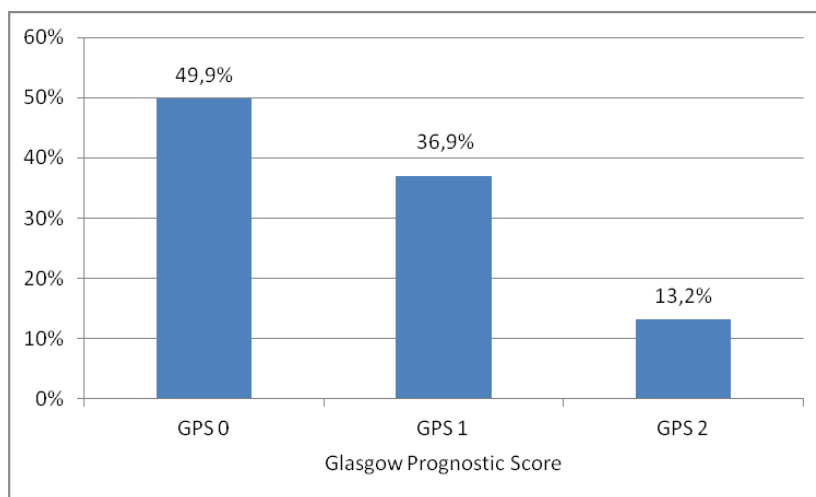


Abbildung 16: Prozentuelle Verteilung des Glasgow Prognostic Scores

Der Vitamin D-Wert konnte bei 29 Personen (18,2%) nicht erhoben werden. Bei den verbliebenen 130 Patientinnen und Patienten (81,8%) bestand in 94 Fällen (72,3%) ein Vitamin D-Mangel (<30 ng/ml) (siehe Abb. 17). Der niedrigste Wert lag bei 4,5 ng/ml, der durchschnittliche Wert bei 23,5 ng/ml. Zwischen einem Vitamin D-Mangel und einem Cancer-related-death konnte keine Signifikanz festgestellt werden ($p=0,576$).

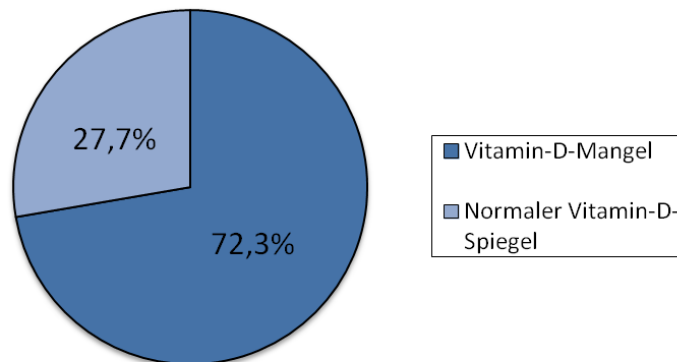


Abbildung 17: Vitamin D-Spiegel bei Erstdiagnose

Zum Stichtag der statistischen Auswertung waren 139 der 159 Patientinnen und Patienten (87,4%) verstorben, 14 davon (10,1%) innerhalb von 30 Tagen. 135 (97,1%) der Verstorbenen hatten einen Cancer-related-death.

3.2 Überlebenskurve

Die durchschnittliche Überlebenszeit des Gesamtkollektivs betrug 17,4 Monate. Im 95%-Konfidenzintervall betrug die Obergrenze 21,5 und die Untergrenze 13,3 Monate. Die mediane Überlebenszeit lag bei 8,6 Monaten. Die obere Grenze im 95%-Konfidenzintervall betrug 10,5 Monate, die untere 6,8.

Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug bei männlichen Patienten 17,4 Monate (21,9 – 12,9 Mo.; 95% KI). Die mediane Überlebenszeit lag bei 8,8 Monaten (10,8 – 6,8 Mo.; 95% KI).

Die durchschnittliche Überlebenszeit weiblicher Patienten lag bei 15,5 Monaten (22,8 – 8,2 Mo.; 95% KI). Die mediane Überlebenszeit betrug 8,3 Monate (12,7 – 3,9 Mo.; 95% KI).

Männer lebten zwar im Schnitt 2 Monate länger als Frauen, es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Überlebenszeit nachgewiesen werden ($p=0,778$).

Bezüglich der Komorbiditäten konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Überlebenszeit festgestellt werden. Die durchschnittliche Überlebenszeit bei Patientinnen bzw. Patienten mit KHK war im Vergleich zu jenen ohne KHK um 5 Monate niedriger, jedoch ohne statistisch signifikanten Einfluss ($p=0,260$). Patientinnen bzw. Patienten mit COPD überlebten kürzer als jene ohne COPD, der Unterschied war ebenfalls nicht signifikant ($p=0,495$).

Kurioserweise ergab es sich, dass Fälle mit NINS im Schnitt 2 Monate länger lebten als solche ohne NINS ($p=0,108$), während Patientinnen und Patienten ohne PAVK im Schnitt 1,5 Monate länger lebten als jene mit PAVK ($p=1,000$). Auch diese Unterschiede erreichten kein Signifikanzniveau.

Patientinnen und Patienten, die regelmäßigen Alkoholkonsum angaben, lebten im Schnitt 3,5 Monate länger als jene ohne regelmäßigen Alkoholkonsum. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,196$). Die mittlere Überlebenszeit bei Patientinnen und Patienten mit Nikotinkonsum lag bei 13,6, bei jenen ohne Nikotinkonsum bei 19,4 Monaten. Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,776$). Patientinnen und Patienten ohne Allergien lebten im Schnitt 10 Monate länger als jene, die Allergien angegeben hatten. Auch hier bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,209$).

Patientinnen bzw. Patienten ohne Dysphagie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose überlebten im Schnitt 34,7 Monate (50,9 – 18,6 Mo.; 95% KI). Median: 28,7 Monate (55,1 – 2,2 Mo.; 95% KI).

Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Dysphagie aufgewiesen hatten, wiesen eine durchschnittliche Überlebenszeit von 15,1 Monaten auf (18,9 – 11,2 Mo.; 95% KI). Median: 8,5 Monate (9,9 - 7,2 Mo.; 95% KI).

Der Einfluss der Dysphagie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf die Überlebenszeit ist im Log-Rank Test sehr signifikant ($p=0,005$) (Abb.18).

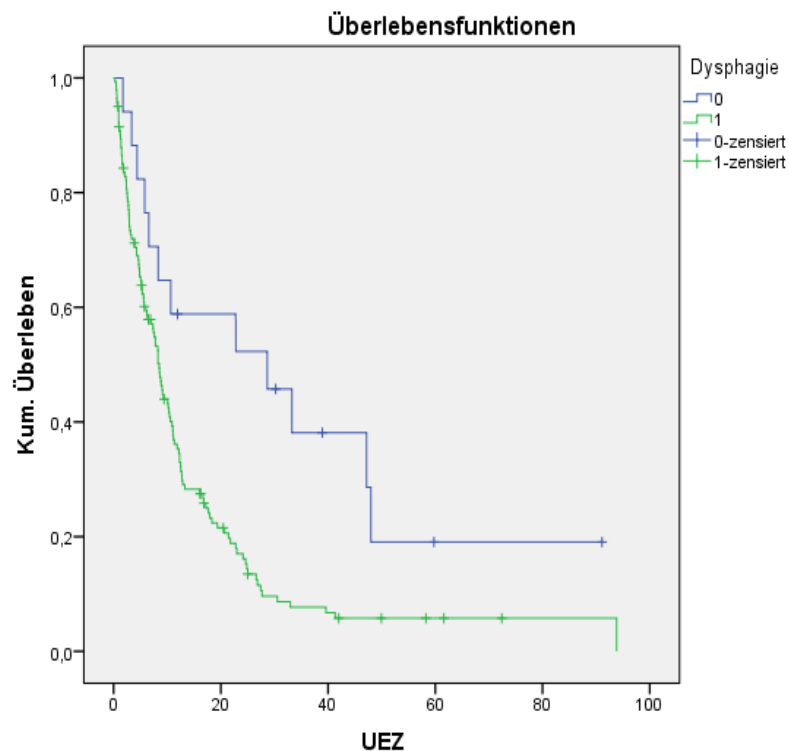


Abbildung 18: Überlebenszeit bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Dysphagie

Die mittlere Überlebenszeit von Patientinnen bzw. Patienten mit einem Adenokarzinom ergab 18,7 Monate und war im Schnitt um 4 Monate länger als bei Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms. Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,340$).

Tumoren mit Sitz im proximalen Drittel waren mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 22 Monaten und einem medianen Überleben von 13,3 Monaten verbunden. Patientinnen und Patienten mit Tumoren im mittleren Drittel zeigten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 10,3 Monaten und ein medianes Überleben von 7,8 Monaten. Bei Tumorlokalisierung im distalen Drittel lagen das durchschnittliche Überleben bei 16,1 und das mediane Überleben bei 8,3 Monaten.

Es zeigt sich somit, dass die Tumorlokalisierung im mittleren Drittel mit einer statistisch signifikant schlechteren Prognose verbunden ist, als Tumorlokalisationen in den anderen Dritteln ($p=0,045$).

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumorgrading und der Überlebenszeit konnte ebenfalls nachgewiesen werden. Je höher das Grading und je geringer somit der Differenzierungsgrad, desto kürzer ist die Überlebenszeit ($p=0,012$).

Lagen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen vor, so ergab sich eine durchschnittliche Überlebenszeit von 10,7 Monaten (13,4 – 8,1 Mo.; 95% KI) Die mediane Überlebenszeit lag bei 7,8 Monaten (9,7 – 5,9 Mo.; 95% KI).

Bei Patientinnen und Patienten ohne Lymphknotenmetastasen ergab sich ein durchschnittliches Überleben von 24,2 Monaten (31,7 – 16,7 Mo.; 95% KI). Die mediane Überlebenszeit lag bei 11,9 Monaten (14,5 – 11,9 Mo.; 95% KI). Der Zusammenhang zwischen Lymphknotenmetastasierung und reduzierter Überlebenswahrscheinlichkeit (Abb. 19) ist im Log-Rank Test statistisch hoch signifikant ($p=0.001$).

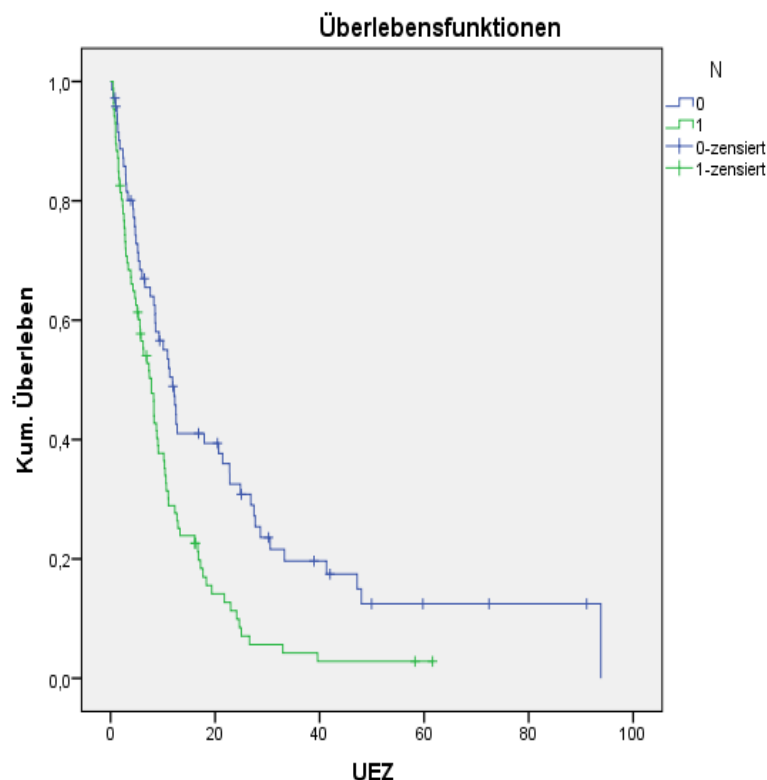


Abbildung 19: Überlebenszeit bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Lymphknotenmetastasen

Lagen zum Zeitpunkt der Diagnose Fernmetastasen vor, ergab sich eine durchschnittliche Überlebenszeit von 9,5 Monaten (11,9 – 7,1 Mo.; 95% KI). Die mediane Überlebenszeit betrug 6,9 Monate (9,3 – 4,6 Mo.; 95% KI).

Bei Patientinnen bzw. Patienten ohne Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose lag die durchschnittliche Überlebenszeit bei 22,8 Monaten (29,2 – 16,4 Mo.; 95% KI). Die mediane Überlebenszeit betrug 11,1 Monate (14 – 8,3 Mo.; 95% KI)

Der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Fernmetastasen und der reduzierten Überlebenszeit (Abb. 20) ist im Log-Rank Test statistisch hoch signifikant ($p=0,000$).

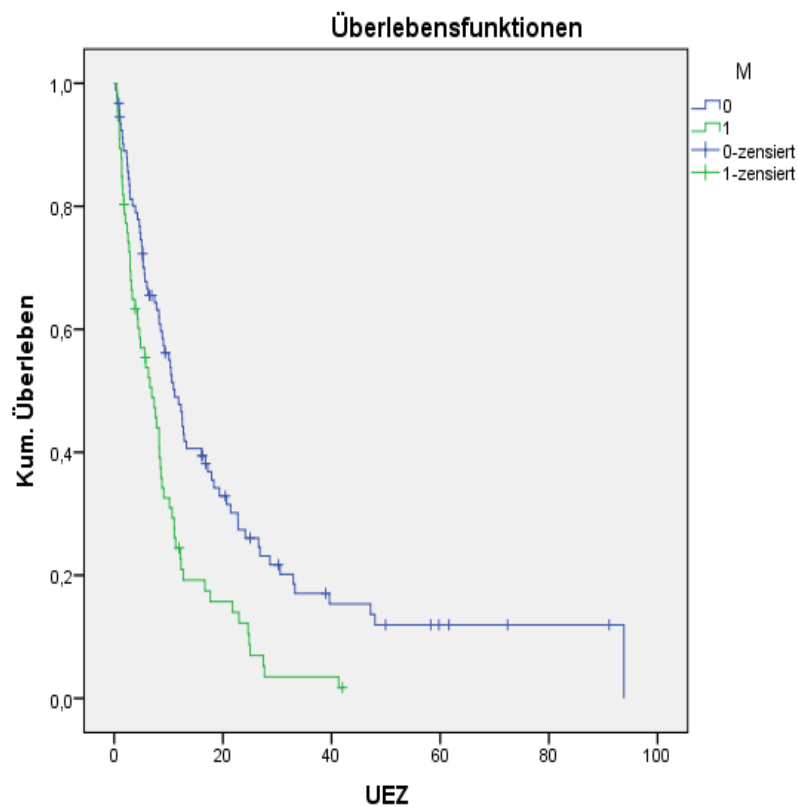


Abbildung 20: Überlebenszeit von Patientinnen und Patienten mit und ohne Fernmetastasen

In folgender Tabelle werden Resultate, die sich hinsichtlich des Einflusses der Lokalisation von Fernmetastasen auf die Überlebenszeit ergaben, dargestellt.

Lokalisation	Anzahl	Durchschnittliche Überlebenszeit	Signifikanz
Leber	34	7,5 Mo.	p=0,000
Pleura	1	7,8 Mo.	p=0,593
Knochen	22	8,4 Mo.	p=0,022
Lunge	28	9,7 Mo.	p=0,023
Nebenniere	5	14,3 Mo.	p=0,955

Tabelle 10: Tumorlokalisation mit durchschnittlicher Überlebenszeit

Ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang bestand zwischen Leukozytose im Aufnahmelabor ($>11,3$ G/l) und einer reduzierten Überlebenszeit ($p=0,000$). Patientinnen bzw. Patienten mit erhöhten Leukozytenwerten überlebten im Durchschnitt 4,9 Monate (6,9 – 2,9 Mo.; 95% KI). Der Mittelwert der Überlebenszeit bei Leukozytenwerten im Normbereich lag bei 18,6 Monaten (23 – 14,2 Mo.; 95% KI).

Bei Patientinnen und Patienten mit Hypalbuminämie ($<3,5$ g/dl) lag die durchschnittliche Überlebenszeit bei 3,7 Monaten (5,2 – 1,9 Mo.; 95% KI). Die mediane Überlebenszeit betrug 1,7 Monate (3,2 – 0,3 Mo.; 95% KI).

War der Albuminspiegel im Normbereich, betrug die durchschnittliche Überlebenszeit 19,7 Monate (24,5 – 15 Mo.; 95% KI). Die mediane Überlebenszeit lag bei 10,3 Monaten (12,5 – 8,2 Mo.; 95% KI).

Der Log-Rank Test ergab eine statistisch hoch signifikante Assoziation zwischen dem Albuminspiegel und der Überlebenszeit ($p=0,000$).

Ein ähnliches hoch signifikantes Ergebnis zeigt der Zusammenhang zwischen dem CRP-Wert und der Überlebenszeit ($p=0,000$). Bei erhöhtem CRP im Aufnahmelabor (>5 mg/l) betrug die durchschnittliche Überlebenszeit 9,2 Monate (11,1 – 7,3 Mo.; 95% KI). Die mediane Überlebenszeit lag bei 6 Monaten (7,9 – 4,2 Mo.; 95% KI).

War das CRP im Normbereich, betrug die durchschnittliche Überlebenszeit 32,9 Monate. (42,9 – 23,1 Mo.; 95% KI). Die mediane Überlebenszeit lag bei 22,8 Monaten (30,5 – 15,1 Mo.; 95% KI).

Im aus dem CRP- und Albuminwert berechneten Glasgow Prognostic Score zeigt sich eine statistisch hoch signifikante Assoziation zur Überlebenszeit ($p=0,000$). Patientinnen und Patienten mit einem GPS-Score von 0 hatten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 25,4 Monaten. Bei einem GPS-Score von 1, mit entweder erhöhtem CRP-Wert oder Hypalbuminämie, lag die durchschnittliche Überlebenszeit bei 9,5 Monaten. Lagen beide Werte im pathologischen Bereich (GPS 2), war die durchschnittliche Überlebenszeit auf 3,6 Monate verkürzt. Abbildung 21 zeigt den direkten Vergleich der Überlebenszeit in Relation zum GPS-Score.

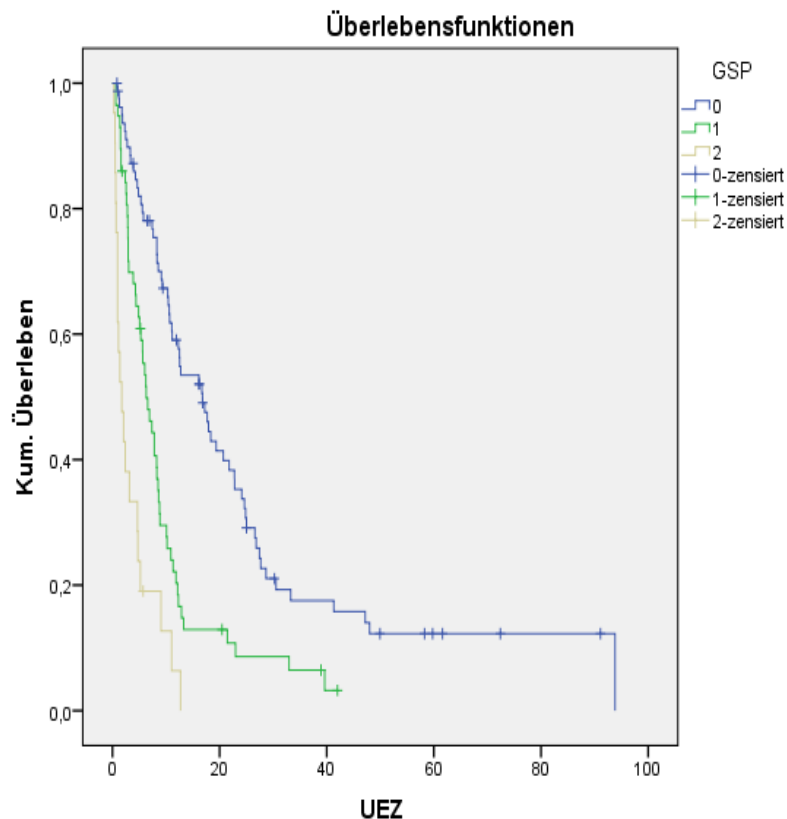


Abbildung 21: Überlebenszeit in Relation zum GPS-Score

Es konnte im Log-Rank Test keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Vitamin D-Spiegel und der Überlebenszeit nachgewiesen werden ($p=0,714$). Patientinnen und Patienten mit Vitamin D-Mangel (<30 ng/ml) zeigten ein durchschnittliches Überleben von 13,7 Monaten. Bei Patientinnen und Patienten ohne Vitamin-D-Mangel lag die durchschnittliche Überlebenszeit bei 12,5 Monaten. Abbildung 22 zeigt den Vergleich von Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne Vitamin D-Mangel hinsichtlich ihrer Überlebenszeit.

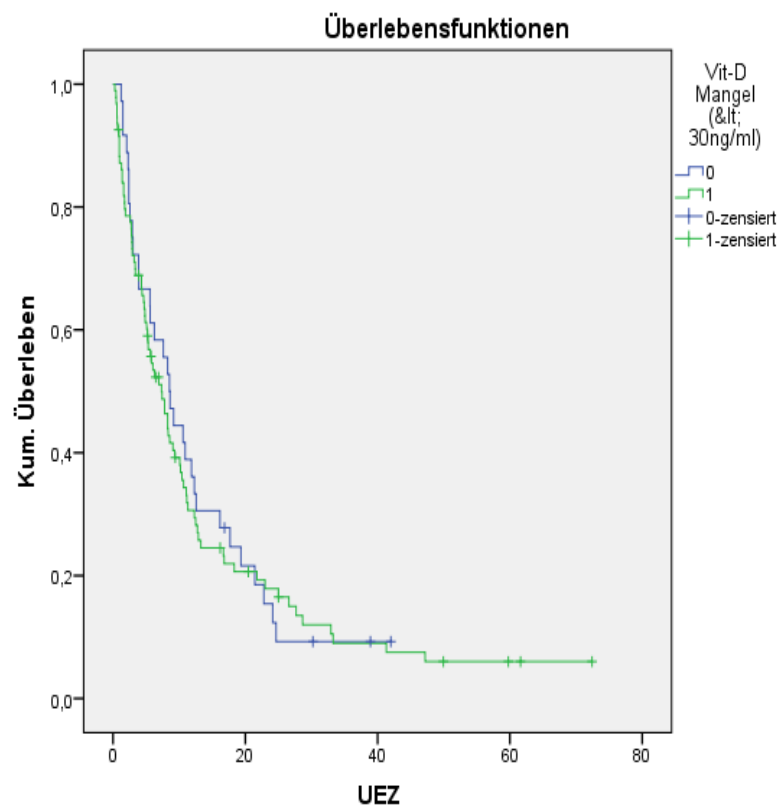


Abbildung 22: Überlebenszeit bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Vitamin D-Mangel

4 Diskussion

Für eine individuelle Optimierung der Palliation des Ösophaguskarzinoms sind gute Prognosefaktoren wichtig, damit einerseits Overtreatment vermieden und andererseits gute Lebensqualität möglichst lange erhalten werden kann. Die TNM-Klassifikation beschreibt zwar das Tumorstadium, liefert jedoch für die Erstellung der Prognose eine nur relativ grobe Schätzung. Patientinnen und Patienten mit identischem TNM-Stadium zeigten in verschiedenen Studien große Unterschiede im Hinblick auf tumorbedingte Mortalität [53].

Aus epidemiologischer Sicht ist das Ösophaguskarzinom eine Erkrankung des höheren Alters und tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Die Mehrheit der Betroffenen erkranken im Alter zwischen 60 und 70 Jahren [12]. Auch im aktuell untersuchten Kollektiv bestätigten sich diese Daten: Die männlichen Patienten (N=128; 80,5%) überwogen bei weitem (Frauen: N=31; 19,5%). Das mediane Alter betrug bei Diagnosestellung 69 Jahre.

Das Ösophaguskarzinom wird aufgrund initialer, relativer Symptomarmut erst spät diagnostiziert und ist daher mit einer überwiegend schlechten Prognose vergesellschaftet. Aufgrund des zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist schon fortgeschrittenen Tumorstadiums wird laut internationaler Datenlage von einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 9 Monaten ausgegangen [12]. Auch dieses Faktum konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden (medianes Überleben: 8,6 Monate).

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es, einfach anwendbare, für das Überleben prognostisch relevante Laborparameter bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem und somit palliativ behandeltem Ösophaguskarzinom zu definieren bzw. zu evaluieren. Neben einer genauen Analyse der bereits in einigen Studien beschriebenen Faktoren CRP und Albumin wurde die Rolle von Vitamin D untersucht, das sowohl bei immunologischen als auch bei antitumoralen Prozessen einzugreifen scheint.

CRP wird von den Hepatozyten als inflammatorische Antwort auf einen traumatischen oder inflammatorischen Gewebeschaden bzw. Tumore synthetisiert. Die Mikroumgebung des Tumors besteht aus Tumorzellen, Leukozyten, Lymphozyten und Makrophagen. Diese Makrophagen setzen als Antwort auf die Tumorzellen Zytokine und Chemokine frei, insbesondere Interleukin-6 (IL-6). IL-6 stimuliert die Hepatozyten zur Bildung von CRP und anderen Akute-Phase-Proteinen. Andererseits begünstigt ein hoher CRP-Spiegel Tumorentwicklung, Tumorwachstum und Metastasierung: CRP gelangt über die Blutbahn zur Tumormikroumgebung und opsoniert hier die Tumorzellen, was zu deren Zerstörung führt. Als Antwort auf diese Tumornekrose werden von Tumorzellen Prostaglandine freigesetzt, die das Tumorwachstum fördern. [54-57]

In mehreren Studien wurde CRP bei unterschiedlichen Krebserkrankungen wie Magenkarzinom, Kolonkarzinom, Pankreaskarzinom, Ovarialkarzinom oder Lymphomen als prognostischer Parameter hinsichtlich der Überlebenszeit erkannt. [58-63]

Der Zusammenhang von erhöhtem CRP-Wert mit kurzer Überlebenszeit beim Ösophaguskarzinom ist bereits aus einer Reihe von Studien bekannt [64-68]. In einer Studie von Lindenmann et al., die 218 Patientinnen und Patienten untersuchten, die unter fortgeschrittenem und inoperablem Ösophaguskarzinom litten, wiesen 74% einen erhöhten CRP-Wert auf, welcher sich statistisch hoch signifikant auf die Überlebenszeit auswirkte [67].

Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die vorliegende Arbeit. Von insgesamt 159 Patientinnen und Patienten wiesen 66% einen erhöhten CRP-Wert auf, der statistisch hoch signifikant mit reduzierter Überlebenszeit verbunden war.

Das Serum-Albumin ist ein wichtiger biochemischer Marker, der in erster Linie auf den Ernährungszustand von Patientinnen und Patienten rückschließen lässt.

Bei fortgeschrittenen Tumorstadien ist die generalisierte, begleitende Entzündungsreaktion die Ursache für die Hypalbuminämie. Durch die Produktion von proinflammatorischen Cytokinen wie IL-6, durch die Zellen der Mikroumgebung des Tumors, wird die Albuminsynthese in der Leber unterdrückt, da IL-6 die Synthese moduliert. Der im Rahmen der Entzündungsreaktion auch

freigesetzte Tumornekrosefaktor- α erhöht die Gefäßpermeabilität wodurch Albumin vermehrt in den interstitiellen Raum verloren geht und der Serumalbuminspiegel sinkt. Darüber hinaus können bei fortgeschrittenen Tumorstadien Mikrometastasen in der Leber auftreten, die die Kupffer-Zellen zur Produktion von Cytokinen stimulieren und dadurch ebenfalls die Albuminsynthese unterdrücken. [46,69,70]

Viele Autoren konnten zeigen, dass Albumin als signifikanter unabhängiger prognostischer Faktor bei einer Reihe maligner Erkrankungen wie Magenkarzinom, Kolonkarzinom, Mamakarzinom, Pankreaskarzinom und Lungenkarzinom einsetzbar ist. [73-77]

Beim Ösophaguskarzinom deuten einige Studien darauf hin, dass Albumin als prognostischer Faktor im Bezug auf das Überleben herangezogen werden kann. [67,71,72]

In der Studie von Lindenmann et al. hatten von 218 Patientinnen und Patienten 18,2% eine Hypalbuminämie. Die mediane Überlebenszeit jener Patientinnen und Patienten war gegenüber dem Kollektiv mit Albumin im Normbereich auf 3,5 Monate reduziert ($p=0,001$). [67]

In der aktuellen Studie hatten von insgesamt 159 Patientinnen und Patienten 14,6% eine Hypalbuminämie. Die mediane Überlebenszeit betrug nur 1,7 Monate, während im Vergleich die mediane Überlebenszeit bei Patientinnen und Patienten mit normalem Albumin-Spiegel bei 10,3 Monaten lag ($p=0,000$).

Durch Kombination von CRP und Albumin lässt sich der sogenannte „Glasgow Prognostic Score“ für Tumorerkrankungen errechnen. Xiao-li et al. konnten zeigen, dass Patientinnen und Patienten mit einem hohen GPS-Score eine signifikante Assoziation mit einem niedrigen Differenzierungsgrad, tiefer Tumordinvasion, großem Tumordurchmesser und dem Auftreten von Lymphknoten- und Fernmetastasen aufweisen. [78]

Studien, die den GPS bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem Ösophaguskarzinom untersuchten, zeigten eine Korrelation von hohem GPS-Score und kurzer Überlebenszeit. [50,67,79-81]

In der aktuellen Analyse wiesen von den insgesamt 159 Patientinnen und Patienten 21 einen GPS-Score von 2 auf, 58 einen GPS-Score von 1. Die Überlebenszeit war auf durchschnittlich 3,6 bzw. 9,5 Monate (median: 1,7 bzw. 6,3 Monate) beschränkt, während Patientinnen und Patienten mit einem GPS-Score von 0 durchschnittlich 24,4 Monate (median: 16,8 Monate) überlebten. Der Zusammenhang des GPS hinsichtlich der Überlebenszeit war statistisch hoch signifikant ($p=0,000$).

Ein zentrales Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen eines erniedrigten Vitamin D-Spiegels auf das Ösophaguskarzinom zu analysieren. Bisherige Studien hatten diesbezüglich widersprüchliche Ergebnisse gezeigt [82,83]. Beim Kolonkarzinom liegen dagegen mehrere Untersuchungen vor, die auf eine Korrelation zwischen Vitamin D-Spiegel und Tumor hindeuten [52,84]. Verschiedene Studien untersuchten mögliche Auswirkungen des Vitamin D-Spiegels auf die Karzinogenese. Durch die Interaktion von Vitamin D an dessen Rezeptoren werden Signale in Gang gesetzt, die das Zellwachstum kontrollieren, Apoptose induzieren und die Angiogenese verhindern. Bei Tumoren mit hoher Expression des Vitamin D Rezeptors führt ein hoher Vitamin D-Spiegel zu einem antiproliferativen Effekt. Dies ist jedoch fast ausschließlich bei hoch differenzierten Tumoren (G1) der Fall. Mit fortschreitendem Tumorwachstum und niedrigem Differenzierungsgrad wird der Vitamin D-Metabolismus und die VDR-Expression außer Kraft gesetzt und somit der antitumorale Effekt aufgehoben. [85,86]

In der aktuellen Analyse wiesen von den 130 bezüglich des Vitamin D Spiegels auswertbaren Patientinnen und Patienten 94 einen diesbezüglichen Mangel auf. Dieser wirkte sich jedoch nicht auf die Überlebenszeit aus ($p=0,714$). Da in der aktuellen Studie hauptsächlich Tumoren mit niedrigem Differenzierungsgrad vorliegen (96,2%) und der antitumorale Effekt des Vitamin D nur bei hoch differenzierten Tumoren wirksam ist, ist die fehlende Korrelation des Vitamin D-Spiegels und der Überlebenszeit erklärbar.

Conclusio. Die Ergebnisse der Studie zeigen einen hoch signifikanten Zusammenhang der CRP- und Albumin-Werte und des daraus errechneten Glasgow Prognostic Scores hinsichtlich der Überlebenszeit bei Patientinnen und Patienten mit palliativ behandeltem Ösophaguskarzinom. Entgegen den Resultaten anderer onkologischer Studien konnte ein Zusammenhang des Vitamin D-Spiegels mit dem Überleben dagegen nicht bestätigt werden. Aufgrund seiner sehr hohen Aussagekraft und der einfachen Erhebbarkeit stellt der GPS-Score für das palliative Ösophaguskarzinom ein gutes Prognoseinstrument dar.

5 Literaturverzeichnis

- 1 Anderhuber F, Pera F, Streicher J, (2012): Waldeyer Anatomie des Menschen. 19. Auflage. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH & Co. Kg. S. 502-506
- 2 Kühnel W, Fritsch H, (2013): Taschenatlas Anatomie – Band 2: Innere Organe. 11. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme. S. 176-180.
- 3 Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, et al. (2014): Anatomie. 3. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme. S. 604–613
- 4 Lüllmann-Rauch R, Paulsen F, (2012): Taschenlehrbuch Histologie. 4. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme. S. 386–391
- 5 Klinke R, Pape H, Kurtz A, Silbernagl S, (2009): Physiologie. 6. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme. S. 431-432
- 6 Statistik Austria, Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich (Stand 01/2014). URL: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/speiseroehre/index.html – Zugriff August 2015
- 7 Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanas Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. World J Gastroenterol. 2015 Jul 14;21(26):7933-43.
- 8 Böcker W, Denk H, Heitz Ph, Höfler G, Kreipe H, Moch H, (2012): Pathologie. 5. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer. S. 551–553
- 9 Taylor P, Abnet C, Dawsey S. Squamous dysplasia – the precursor lesion for esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013 April ; 22(4): 540–552.
- 10 Lin J, Zeng R, Cao W, Luo R, Chen J, Lin Y. Hot Beverage and Food Intake and Esophageal Cancer in Southern China. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12(9):2189-92.
- 11 Wittekind C, Compton C, Brierley J, Sobin L (2013): TNM-Supplement. 4. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. S. 1-2
- 12 Universität Heidelberg: Ösophaguskarzinom. Letzte Aktualisierung: 27.09.2012. URL: https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/texte_s/616/oesophaguskarzinom. Zugriff August 2015.
- 13 Ma MQ, Yu ZT, Tang P, Jiang HJ, Zhao XJ, Zhang JG, et al. Is tumor length a prognostic indicator for esophageal squamous cell carcinoma? A single larger study among Chinese patients. Int J Clin Exp Pathol. 2015 May 1;8(5):5008-16.

- 14 Akl FM, Elsayed-Abd-Alkhalek S, Salah T. Palliative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced and metastatic esophageal cancer patients with dysphagia. *Ann Palliat Med.* 2013 Jul;2(3):118-23.
- 15 Daniel W, Diener H, Freund M, Köhler H, Matern S, Maurer H, et al. (1999): *Thiemes Innere Medizin.* 1. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme. S. 525 – 530
- 16 Cho JW, Choi SC, Jang JY, Shin SK, Choi KD, Lee JH, et al. Lymph Node Metastases in Esophageal Carcinoma: An Endoscopist's View. *Clin Endosc.* 2014 Nov; 47(6): 523–529.
- 17 Mawhinney M, Glasgow R. Current treatment options for the management of esophageal cancer. *Cancer Manag Res.* 2012; 4: 367–377.
- 18 KLINIK FÜR VISCERAL- UND GEFÄSSCHIRURGIE DER UNIVERSITÄT ZU KÖLN: Positronen-Emissions-Tomographie PET(2009). URL: <http://www.speiseroehrenerkrankungen.de/index.php/diagnostik-bei-speiseroehrenerkrankungen/pet>. Zugriff August 2015.
- 19 Lee G, I H, Kim SJ, Jeong YJ, Kim IJ, Pak K, Park do Y. Clinical implication of PET/MR imaging in preoperative esophageal cancer staging: comparison with PET/CT, endoscopic ultrasonography, and CT. *J Nucl Med.* 2014 Aug;55(8):1242-7.
- 20 Cho JW. The Role of Endosonography in the Staging of Gastrointestinal Cancers. *Clin Endosc.* 2015 Jul;48(4):297-301.
- 21 Reiser M, Kuhn FP, Debus J. (2011): *Radiologie.* 3.Auflage. Stuttgart, New York: Thieme. S. 434-436
- 22 Ruzica-Rosalía L, Klaus E. Neoadjuvante Therapie beim operablen Ösophaguskarzinom. *Wiener klinisches Magazin.* September 2014, Volume 17, Issue 4, pp 22-29.
- 23 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
- 24 Zoller W, Köppen U. (2002): *Ösophaguskarzinom. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie.* 1. Auflage. Stuttgart: Schattauer GmbH.
- 25 Besharat S, Jabbari A, Semnani S, Keshtkar A, Marjani J. Inoperable esophageal cancer and outcome of palliative care. *World J Gastroenterol* 2008 June 21; 14(23): 3725-3728
- 26 Hagenmüller F. Palliative options for esophageal carcinoma [Article in German]. *Chirurg.* 2005 Nov; 76(11):1044-52.

- 27 Eickhoff A, Jakobs R, Riemann JF. Palliative treatment options for esophageal and gastric cancer [Article in German]. Internist (Berl). 2004 Jul;45(7):756-68.
- 28 Hiddemann W, Huber H, Bartram C(2004). Die Onkologie. Teil 1: Epidemiologie - Pathogenese - Grundprinzipien der Therapie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag. S.492
- 29 Lersch C, Classen M. Endoluminale Therapie des Plattenepithelkarzinoms der Speiseröhre. Der Onkologe. December 1997, Volume 3, Issue 6, pp 649-652
- 30 Gottlieb J, Wedemeyer J. Endoscopic palliation of esophageal and bronchial carcinomas [Article in German]. Internist (Berl). 2010 Mar; 51 Suppl 1:237-45.
- 31 Mark F. Berry. Esophageal cancer: staging system and guidelines for staging and treatment. J Thorac Dis. 2014 May; 6(Suppl 3): S289–S297.
- 32 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Laser- und Elektrokoagulationsverfahren im Gastrointestinaltrakt. URL: <http://www.dgvs.de/leitlinien/richtlinien-und-empfehlungen/>. Zugriff September 2015.
- 33 Mocanu A, Bârla R, Hoara P, Constantinoiu S. Endoscopic palliation of advanced esophageal cancer. J Med Life. 2015 Apr-Jun;8(2):193-201.
- 34 Haas T, Berr F, Strasser M, Wenter C. Photodynamische Therapie von Neoplasien und Karzinomen des Ösophagus und der Gallenwege. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen 2004; 2 (Sonderheft 1), 34-38
- 35 Little VR, Luketich JD, Christie NA, Buenaventura PO, Alvelo-Rivera M, McCaughan JS, et al. Photodynamic therapy as palliation for esophageal cancer: experience in 215 patients. The Annals of Thoracic Surgery, November 2003 Volume 76, Issue 5, Pages 1687–1693
- 36 Lindenmann J, Matzi V, Neuboeck N, Anegg U, Baumgartner E, Maier A. Individualized, multimodal palliative treatment of inoperable esophageal cancer: clinical impact of photodynamic therapy resulting in prolonged survival. Lasers Surg Med. 2012 Mar; 44(3):189-98.
- 37 Yoon HY, Cheon YK, Choi HJ, Shim CS. Role of photodynamic therapy in the palliation of obstructing esophageal cancer. Korean J Intern Med. 2012 Sep;27(3):278-84. Epub 2012 Sep 1.
- 38 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Therapie benigner und maligner Stenosen des Ösophagus. URL: <http://www.dgvs.de/leitlinien/richtlinien-und-empfehlungen/>. Zugriff September 2015.

- 39 Castilla L, Rovirosa Á, Ginés À, Pages M, Camacho C, Quilis C, et al. Endoluminal brachytherapy in the treatment of oesophageal cancer. Technique description, case report and review of the literature. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015 Jul;107(7):449-53.
- 40 Lorenzen S, Siveke JT, Van Oorschot B. Palliative und supportive Therapie des Ösophaguskarzinoms. *Der Onkologe.* December 2014, Volume 20, Issue 12, pp 1217-1221.
- 41 Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, Al-Batran SE, Hofheinz R, Thuss-Patience P, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol.* 2009 Oct;20(10):1667-73.
- 42 Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, et al. German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer" [Article in German]. *Z Gastroenterol.* 2011 Apr;49(4):461-531.
- 43 Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 1992 Jun 11; 326(24):1593-8.
- 44 Mönkemüller K, Kalauz M, Fry LC. Endoscopic Dilatation of Benign and Malignant Esophageal Strictures. *Front Gastrointest Res.* Basel, Karger, 2010, vol 27, pp 91–105
- 45 Horn F, Moc I, Schneider N, Berghold S, Ziegler P, Grillhösl C, et al. (2012): *Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium.* 5.Auflage. Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Thieme. S. 620-621.
- 46 Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J.* 2010 Dec 22;9:69.
- 47 Thomas L. (2008): *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik.* 7. Auflage. Frankfurt/Main: Th-Books-Verlags-Gesellschaft.
- 48 Guder WG, Nolte J. (2009): *Das Laborbuch für Klinik und Praxis.* 2. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer.
- 49 McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc.* 2008 Aug;67(3):257-62.
- 50 Henry MA, Lerco MM, Oliveira WK, Guerra AR, Rodrigues MA. The Glasgow Prognostic Score. An useful tool to predict survival in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Acta Cir Bras.* 2015

Aug;30(8):580-5.

- 51 Eliades M, Spyrou E. Vitamin D: A new player in non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol*. 2015 Feb 14; 21(6): 1718–1727.
- 52 Masri OA, Chalhoub JM, Sharara AI. Role of vitamins in gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2015 May 7;21(17):5191-209.
- 53 Zheng TL, Cao K, Liang C, Zhang K, Guo HZ, Li DP, et al. Prognostic value of C-reactive protein in esophageal cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(19):8075-81.
- 54 Kushner I, Rzewnicki D, Damols D. What does minorelevation of C-reactive protein signify? *Am J Med* 2006;119:166.e17-28.
- 55 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. 2010 March 19; 140(6): 883–899.
- 56 Wang CS, Sun CF. C-reactive Protein and Malignancy: Clinico-pathological Association and Therapeutic Implication. *Chang Gung Med J*. 2009 Sep-Oct;32(5):471-82.
- 57 Groblewska M, 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.
- 58 Herishanu Y, Perry C, Braunstein R, et al. Early-mid treatment C-reactive protein level is a prognostic factor in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol*. 2007;79(2):150–154.
- 59 Nozoe T, Iguchi T, Adachi E, Matsukuma A, Ezaki T. Preoperative elevation of serum C-reactive protein as an independent prognostic indicator for gastric cancer. *Surg Today*. 2011;41(4):510–513.
- 60 Hefler LA, Concin N, Hofstetter G, et al. Serum C-reactive protein as independent prognostic variable in patients with ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14(3):710–714.
- 61 Hashimoto K, Ikeda Y, Korenaga D, et al. The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2005;103(9):1856–1864.
- 62 Pine JK, Fusai KG, Young R, et al. Serum C-reactive protein concentration and the prognosis of ductal adenocarcinoma of the head of pancreas. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(6):605–610.
- 63 Koike Y, Miki C, Okugawa Y, et al. Preoperative C-reactive protein as a prognostic and therapeutic marker for colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2008;98(7):540–544

- 64 Song ZB, Lin BC, Li B, et al (2013). Preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator of poor prognosis for early-stage esophageal squamous cell carcinoma. *Kaohsiung J Med Sci*, 29, 662-6.
- 65 Wang CY, Hsieh MJ, Chiu YC, et al (2009). Higher serum C-reactive protein concentration and hypoalbuminemia are poor prognostic indicators in patients with esophageal cancer undergoing radiotherapy. *Radiother Oncol*, 92, 270-5.
- 66 Nozoe T, Saeki H, Sugimachi K (2001). Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator of prognosis in esophageal carcinoma. *Am J Surg*, 182, 197-201.
- 67 Lindenmann J, Fink-Neuboeck N, Koesslbacher M, Pichler M, Stojakovic T, Roller RE, et al. 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*. 2014 Nov;110(6):645-50.
- 68 Feng JF, Zhao HG, Liu JS, et al (2013). Significance of preoperative C-reactive protein as a parameter in patients with small cell carcinoma of the esophagus. *Onco Targets Ther*, 6, 1147-51.
- 69 Barber MD, Ross JA, Fearon KC: Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 1999, 35:106-110.
- 70 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.
- 71 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 Aug;238(2):197-202.
- 72 Lecleire S, Di Fiore F, Antonietti M, Ben Soussan E, Hellot MF, Grigioni S, et al. Undernutrition is predictive of early mortality after palliative self-expanding metal stent insertion in patients with inoperable or recurrent esophageal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2006 Oct;64(4):479-84. Epub 2006 Jul 26.
- 73 Siddiqui A, Heinzerling J, Livingston EH, Huerta S: Predictors of early mortality in veteran patients with pancreatic cancer. *Am J Surg* 2007, 194:362-366.
- 74 Lam PT, Leung MW, Tse CY: Identifying prognostic factors for survival in advanced cancer patients: a prospective study. *Hong Kong Med J* 2007, 13:453-459

- 75 Onate-Ocana LF, Aiello-Crocifoglio V, Gallardo-Rincon D, Herrera-Goepfert R, Brom-Valladares R, Carrillo JF, et al. Serum albumin as a significant prognostic factor for patients with gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007, 14:381-389.
- 76 Heys SD, Walker LG, Deehan DJ, Eremin OE: Serum albumin: a prognostic indicator in patients with colorectal cancer. *J R Coll Surg Edinb* 1998, 43:163-168.
- 77 Lis CG, Grutsch JF, Vashi PG, Lammersfeld CA: Is serum albumin an independent predictor of survival in patients with breast cancer? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003, 27:10-15.
- 78 Wei XL, Wang FH, Zhang DS, Qiu MZ, Ren C, Jin Y et al. A novel inflammation-based prognostic score in esophageal squamous cell carcinoma: the C-reactive protein/albumin ratio. *BMC Cancer*. 2015 May 2;15:350.
- 79 Kimura J, Kunisaki C, Makino H, Oshima T, Ota M, Oba M et al. Evaluation of the Glasgow Prognostic Score in patients receiving chemoradiotherapy for stage III and IV esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2015 Oct 15.
- 80 Zhang P, Xi M, Li QQ, He LR, Liu SL, Zhao L et al. The modified glasgow prognostic score is an independent prognostic factor in patients with inoperable thoracic esophageal squamous cell carcinoma undergoing chemoradiotherapy. *J Cancer*. 2014 Sep 6;5(8):689-95.
- 81 Crumley AB, McMillan DC, McKernan M, McDonald AC, Stuart RC. Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with inoperable gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2006 Mar 13;94(5):637-41.
- 82 Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Apr 5;98(7):451-9.
- 83 Thota PN, Kistangari G, Singh P, Cummings L, Hajifathalian, Lopez R et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Risk of Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma in Patients with Barrett's Esophagus. *Dig Dis Sci*. 2016 Jan;61(1):247-54.
- 84 Fedirko V, Bostick RM, Goodman M, Flanders WD, Gross MD. Blood 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and incident sporadic colorectal adenoma risk: a pooled case-control study. *Am J Epidemiol*. 2010;172:489–500.
- 85 Welsh JE. Cellular and Molecular effects of Vitamin D on Carcinogenesis. *Arch Biochem Biophys*. 2012 July 1; 523(1): 107–114.
- 86 Holick MF. Vitamin D, sunlight and cancer connection. *Anticancer Agents Med Chem*. 2013 Jan;13(1):70-82.

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 01.04.2016

EK-Nummer: 27-267 ex 14/15
Studientitel: Is there a prognostically relevant correlation between CRP, Albumin and Vitamin D in patients with esophageal carcinoma treated with palliative intention?
Prüfer: Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner
Klinische Abteilung Thorax- und Hyperbare Chirurgie
Sponsor: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Juettner, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 2
CRO: -
Antragsteller: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: cand. med. Florian Ache

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 11.03.2015 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 befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 04.03.2015, begutachtet im 'expedited Review' am 11.03.2015

✓ Antragsformular ECS Unterschriftseiten	04.03.2015
✓ Antragsformular ECS	04.03.2015
✓ Originalprotokoll Konzeptformular Ache 01	12.02.2015
✓ CV Lebenslauf Ache Florian 01	17.02.2015
✓ CV CV Smolle-Jüttner 2015 01	17.02.2015
✓ CV CV Lindenmann 2015 01	03.03.2015

Dokumente eingegangen am 30.03.2015, begutachtet im 'expedited Review' am 01.04.2015

✓ Sonstiges: E-Mail Stellungnahme zum Antragsformular	28.03.2015
---	------------

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

EK-Nummer: 27-267 ex 14/15

Votum (01.04.2015)

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz, www.medunigraz.at

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und 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.

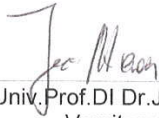
wesentlich beeinflussen

- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004)
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, 01. April 2015



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!