

Diplomarbeit

**Prognostischer Wert von präoperativen Neutrophilen
Granulozyten, Lymphozyten, CRP und Albumin beim
Ösophaguskarzinom**

eingereicht von

Markus Merkl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Smolle-Jüttner

Dr. Fink-Neuböck

Graz, am 25.08.2014

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 25.08.2014

Markus Merkl

Gender Erklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit, wird in dieser Diplomarbeit die Form des generischen Maskulinums angewendet. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechterunabhängig verstanden werden soll.

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Einen besonderen Dank gebührt meinen beiden Betreuerinnen Frau Univ. Prof. Dr. med. univ. Smolle-Jüttner und Frau Dr. med. univ. Fink-Neuböck, die mir bei allen Fragen und Problemen stets mit Rat und Tat zur Seite standen und sich immer Zeit für mich nahmen.

Zusammenfassung

Einleitung: Das Ösophaguskarzinom ist trotz der Errungenschaften der modernen Medizin eine Erkrankung, die meist mit einer schlechten Prognose verknüpft ist. Ziel der Untersuchung war herauszufinden, ob die präoperativen Werte von CRP, Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten und Humanalbumin Aussagen über die Prognose eines Patienten ableiten lassen.

Material und Methoden: 176 Patienten wurden zwischen September 2003 und Dezember 2011 im LKH Universitätsklinikum Graz ösophagektomiert, davon waren 163 auswertbar. Die zur Auswertung herangezogenen Laborwerte stammten aus Untersuchungen wenige Tage vor der Operation. Die Überlebenszeit definierte sich vom Operationstag bis zum Todestag oder bis zur letzten Erfassung des Patienten in der MEDOCS Datenbank des LKH Graz. Die statistische Auswertung der Überlebenszeit erfolgte nach der Kaplan-Meier Methode bzw. dem Mantel-Haenszel Test.

Ergebnisse: Erhöhte CRP Werte gingen mit einer signifikant schlechteren Prognose ($p=0,015$) einher als CRP Werte, die im Normbereich lagen. Auch das Vorliegen einer Leukozytose ($p=0,001$) sowie einer Hypoalbuminämie ($p=0,019$) waren mit einer signifikant schlechteren Prognose vergesellschaftet.

Bei Leukopenie ($p=0,214$), Lymphopenie ($p=0,778$) und neutrophilen Granulozyten (Median: $p=0,976$; Perzentil25: $p=0,868$; Perzentil75: $p=0,984$) konnte kein signifikanter Unterschied in der Prognose abgeleitet werden.

Diskussion: Die Ergebnisse der Studie sind eindeutig, jedoch kann nach heutigem Kenntnisstand nicht genau gesagt werden, wie diese Parameter pathobiochemisch mit der schlechteren Prognose zusammenhängen. Vor allem die signifikant schlechtere Prognose beim Vorliegen einer Leukozytose sollte Anlass zu weiterer Forschung geben.

Abstract

Introduction: Despite modern evidence-based medicine, oesophageal carcinoma is still a diagnosis with poor prognosis and limited chances for curative treatment. The aim of this thesis was to examine the prognostic value of preoperative CRP, albumin, lymphocytes and neutrophile granulocytes in patients with esophageal carcinoma.

Methods: 163 patients who underwent oesophagectomy in the LKH-Universitätsklinikum Graz between September 2003 and December 2011 were included in the study. All blood tests were carried out a few days before surgery. The length of survival was calculated from the date of surgery to the date of death or the date of the last entry in the MEDOCS hospital database. The statistical analysis was carried out using the Kaplan-Meier method and the Mantel-Haenszel Test, respectively.

Results: Patients with high CRP-levels ($p=0,015$) leukocytosis ($p=0,001$) or low albumin ($p=0,019$) had a poorer long-term survival rate compared to patients with normal levels. Leucopenia ($p=0,214$) lymphopenia ($p=0,778$), and low neutrophil granulocyte count (median: $p=0,976$; percentile25 $p=0,868$; percentile75 $p=0,984$) could not be associated with poor survival.

Discussion: We have very clear results about the correlation between high CRP leukocytosis and hypoalbuminemia and a poor prognosis in patients with cancer-related oesophagectomy. The underlying pathophysiological mechanism is not yet fully understood and basic research is needed to close this gap.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Tabellenverzeichnis	vii
1 Einleitung	1
1.1 Laborwerte	3
1.1.1 Leukozyten	3
1.1.2 CRP	9
1.1.3 Albumin	12
1.2 Ösophaguskarzinom	15
1.2.1 Allgemeine Pathologie	15
1.2.2 Symptomatik	17
1.2.3 Diagnostik	18
1.2.4 Therapie	18
1.2.5 Prognostische Faktoren beim Ösophaguskarzinom	23
2 Material und Methoden	25
3 Ergebnisse – Resultate	28
3.1 Albumin	29
3.2 CRP	30
3.3 Der Glasgow Prognostic Score	31
3.4 Leukozyten	32
3.4.1 Leukozytose	32
3.4.2 Leukopenie	33
3.5 Lymphopenie	34
3.6 Neutrophile Granulozyten	35
4 Diskussion	38
5 Literaturverzeichnis	41
6 Anhang	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.....	23
Tabelle 2.....	26
Tabelle 3.....	27

1 Einleitung

Im Jahr 2011 wurde österreichweit bei 373 Menschen ein Ösophaguskarzinom diagnostiziert. Im selben Jahr verstarben 314 Menschen an diesem Karzinom. (Statistik Austria, 2013) Das Ösophaguskarzinom stellt die Medizin immer noch vor große Probleme. Oft ist den Patienten kurativ nicht mehr zu helfen, sodass nur eine palliative Therapieform angewandt werden kann.

Der derzeit am häufigsten eingesetzte, kurative Ansatz ist die Resektion des Ösophagus und der mediastinalen Lymphknoten mit oder ohne vorangegangene Induktionschemo/Radiotherapie. In speziellen Fällen lokalisierter Tumore kann bei funktionell nicht resektablen Patienten durch alleinige, definitive Chemo-Radiotherapie eine Heilung erzielt werden. Bei den sehr selten detektierten Mucosalen Karzinomen ist eine Heilung durch Mucosektomie bzw. photodynamische Therapie möglich.

Jedoch ist der Tumor bei vielen Patienten aufgrund seiner unspezifischen Symptomatik bei der Diagnosestellung schon so weit fortgeschritten, dass eine kurative Behandlung nicht mehr in Frage kommt.

Um die Prognose eines Patienten nach einer Resektion, einem belastenden Eingriff, besser einschätzen zu können, werden seit Jahren verschiedenste Faktoren untersucht. In letzter Zeit in Studien nachgewiesen werden, dass das präoperative CRP und Humanalbumin als Prognosefaktoren bei verschiedenen Krebsarten herangezogen werden können.

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob man anhand dieser präoperativen Parameter auch valide Aussagen über die Prognose der Patienten nach Ösophagektomie treffen kann. Des Weiteren werden auch die präoperativen Werte von Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten auf ihre prognostische Validität hin untersucht.

Alle untersuchten Laborwerte lassen Rückschlüsse über die Aktivität des Immunsystems zu. Im Falle einer Infektion oder einer Tumorerkrankung interagieren ein-

zelne Zelltypen miteinander und bilden somit ein hochkomplexes System aus Immunzellen und Botenstoffen.

Im Folgenden soll zuerst auf die Physiologie und Pathophysiologie der untersuchten Laborwerte genauer eingegangen und im Anschluss die durchgeführte Studie vorgestellt werden.

1.1 Laborwerte

1.1.1 Leukozyten

Unter dem Begriff Leukozyten werden drei verschiedene Gruppen von Zellen des Immunsystems zusammengefasst. Sie beinhaltet Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten.

Die Granulozyten lassen sich nochmals, abhängig von ihrer Anfärbbarkeit in neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten unterteilen.

Die Leukozyten werden, wie alle Blutzellen, im Knochenmark gebildet und anschließend in den Blutkreislauf abgegeben. Nach kurzer Zirkulationszeit, von meist weniger als einem Tag, wandern sie aktiv durch die Wand postkapillärer Venolen in das Interstitium, um an ihren Wirkungsort zu gelangen. Bis auf die Lymphozyten bleiben die meisten Leukozyten bis zu ihrem Untergang im Extravasalraum. (Lüllmann-Rauch, 2009)

Im Folgenden wird speziell auf die Lymphozyten und die neutrophilen Granulozyten eingegangen, da diese in der durchgeführten Studie zentrale Laborparameter darstellen.

1.1.1.1 Neutrophile Granulozyten

Die neutrophilen Granulozyten bilden die Hauptvertreter der natürlichen Abwehr, da sie im Falle einer bakteriellen Infektion schnell und in großer Zahl zur Verfügung stehen. Täglich werden im menschlichen Körper $5-10 \times 10^{10}$ neutrophile Granulozyten gebildet. Sie besitzen eine Plasmahalbwertszeit von 6-8 Stunden. (Summers, Rankin, Condliffe, Singh, Peters, & Chilvers, 2010)

1.1.1.1.1 Funktion

In einem entzündlichen Areal kommt es zur Adhäsion des Granulozyten an die Gefäßwand. Dieser Prozess wird durch drei verschiedene Arten von Selektinen vermittelt. Auf der Oberfläche der neutrophilen Granulozyten findet sich das L-

Selektin (Leukozyten-Selektin), welches im Falle einer Entzündungsreaktion an das E-Selektin des Endothels (Endothel-Selektin) bzw. dem P-Selektin (Plättchen-Selektin) bindet. (Böcker, Denk, Heiz, & Moch, 2008) Diese Primäradhäsion des neutrophilen Granulozyten wird durch weitere Bindungsmoleküle verstärkt, welche unter Einfluss von Entzündungsmediatoren exprimiert werden. Durch den Einfluss von Entzündungsmediatoren werden Integrine ausgebildet, die die aktive Migration aus der Blutbahn in das entzündliche Gewebe ermöglichen. (Alexander, 2013). Die Durchwanderung der Kapillarwand wird auch als Diapedese bezeichnet. (Böcker, Denk, Heiz, & Moch, 2008)

Sobald sich der neutrophile Granulozyt im Interstitium befindet, wird er durch Chemotaxine zum Ort der Entzündung gelockt. Dabei steigt die Chemotaxinkonzentration, je näher der Granulozyt der Entzündung kommt.

Neutrophile Granulozyten besitzen azurophile und spezifische Granula. Diese enthalten eine Reihe bakterizider Stoffe und Enzyme. (Mócsai, 2013) Wird ein Bakterium phagozytotisch aufgenommen, fusionieren die Granula mit dem Phagosom. Somit kommt es zum Abtöten des Bakteriums mit anschließendem enzymatischem Abbau. Hat der neutrophile Granulozyt mehrere Bakterien aufgenommen, geht er durch Apoptose zugrunde und wird von Makrophagen beseitigt. (Mócsai, 2013) Sterben mehr Granulozyten ab als beseitigt werden können, bleibt folglich abgestorbenes Zellmaterial im Gewebe zurück. Dieses tritt makroskopisch als Eiter in Erscheinung.

Neben den im Blut zirkulierenden neutrophilen Granulozyten, stehen weitere in sogenannten Reserveeinheiten zur raschen Verfügung.

Als marginalen Pool bezeichnet man neutrophile Granulozyten, die sich nicht im Hauptblutstrom finden, sondern dem Endothel der großen Venen locker anhaften. Außerdem finden sich im Knochenmark ausgereifte und fast ausgereifte neutrophile Granulozyten, die bei Bedarf ausgeschwemmt werden können und als Knochenmarksreserve bezeichnet werden. Man geht davon aus, dass diese Reserve das Zehnfache der zirkulierenden neutrophilen Granulozyten umfasst. Die Speicherung sowie die Ausschwemmung unterliegen der Regulation durch Zytokine der Knochenmark-Stromazellen. Durch diese Speicher ist es möglich, innerhalb kürzester Zeit die Anzahl der im Blut zirkulierenden Neutrophilen Granulozyten zu steigern, ohne dass Mitosen nötig wären. (Lüllmann-Rauch, 2009)

1.1.1.2 Lymphozyten

Die Lymphozyten entstehen primär im Knochenmark und erhalten anschließend in verschiedenen Organen ihre endgültige Differenzierung. Somit lassen sie sich in drei Gruppen unterteilen. Die T-Lymphozyten kommen nach ihrer Entstehung im Knochenmark in den Thymus, B-Lymphozyten und natürliche Killerzellen bleiben im Knochenmark (bone.marrow). (Lüllmann-Rauch, 2009)

1.1.1.2.1 Adaptive Abwehr

1.1.1.2.1.1 Spezifische zelluläre Abwehr

B- und T- Lymphozyten bilden die tragenden Säulen der adaptiven Abwehr. Antigenpräsentierende Zellen (APC), v.a. dendritische Zellen präsentieren ein aufbereitetes Antigen über ein MHC I bzw. ein MHC II Protein, den naiven T-Lymphozyten. (Broere, Apasov, Sitkovsky, & van Eden, 2011)

Dabei erkennen T-Lymphozyten vom CD8⁺-Typ Antigene, die vom MCH I Protein präsentiert werden. Während T-Lymphozyten vom CD4⁺-Typ Antigene erkennen, die von MCH II Protein dargeboten werden. Wenn das Antigen spezifisch in den T-Zell-Rezeptor eines T-Lymphozyten passt, wird die Bindung durch weitere Corezeptoren verstärkt und durch ein Doppelsignal die Klonselktion eingeleitet. Als Reaktion auf das APC-Doppelsignal kommt es im T-Lymphozyten zur gesteigerten Expression von Interleukin 2 sowie dem vermehrten Einbau von Interleukin 2 Rezeptoren in die Zellmembran der T-Zelle. Somit führt Interleukin 2 zu einem autokrinen Signal zur Expansion der monospezifischen T-Zelle, in deren Folge diese sich in T-Killerzellern (aus CD8⁺/MHC I), T_{H1}- und T_{H2}-Zellen (aus CD4⁺/MHC II) differenzieren. Hieraus lässt sich die hohe immunsuppressive Potenz der Interleukin 2 Hemmer, wie Rapamycin und Cyclosporin A ableiten. (Silbernagl & Lang, 2009)

1.1.1.2.1.1.1 T-Killerzellen

Die T-Killerzellen, auch als zytotoxische T-Zellen bezeichnet, sind nun in der Lage, mit ihren speziellen T-Zellrezeptoren, das entsprechende auf MHC I gebundene Antigen auf infizierten Körperzellen oder Tumorzellen zu erkennen und dieses zu zerstören. Dies geschieht durch Perforine, durch die Granzym B in die betroffene Zelle eingebracht wird, welches die Apoptose sowie Zytolyse auslöst. Auch die Bindung des Fas-Liganden der T-Killerzelle an das Fas-Protein löst die Apoptose aus. (Silbernagl & Lang, 2009)

1.1.1.2.1.1.2 T-Helferzellen

T-Helferzellen werden in T_{H1} -Zellen (inflammatorische T-Zellen) und T_{H2} -Zellen (T-Helferzellen vom Typ 2) unterteilt. Sie dienen dazu, weitere Zellen des Immunsystems zu aktivieren.

Die Differenzierung zu T_{H1} -Zellen wird durch die Cytokine Interleukin 12 und Interferon γ eingeleitet. Das Interleukin 12 wird aus den antigenpräsentierenden Zellen, nach der Doppelsignalbindung freigesetzt. Das Interferon γ stammt aus „Natürlichen Killerzellen“, die dieses als Reaktion auf das Interleukin 12 ausschütten.

Für die Entwicklung der T_{H2} -Zellen sind die Interleukine 4 und 2 maßgeblich. Hier scheint die Entwicklung jedoch wesentlich komplizierter zu sein, als bei den T_{H1} -Zellen. In vivo konnte bereits eine Interleukin unabhängige Differenzierung nachgewiesen werden. Weitere Forschungen ergaben, dass noch weitere Cytokine, wie das Interleukin 2, 6 und 21, an der Differenzierung beteiligt sind. Hierbei spielt das Interleukin 6 eine zweiteilige Rolle. Zum einen fördert es die Entstehung von T_{H2} -Zellen und hemmt zum anderen die Differenzierung der T_{H1} -Zellen. (Luckheeram, Zhou, Verma, & Xia, 2011)

Die inflammatorischen T_{H1} -Zellen aktivieren über Interferon α Makrophagen, während die T-Helferzellen vom Typ 2 in der Lage sind, eine B-Zell Aktivierung vorzunehmen und somit die spezifische humorale Abwehr einzuleiten. Jedoch hemmen sich T_{H1} - und T_{H2} -Zellen gegenseitig, sodass, sobald eine Population überwiegt, auch nur diese eine vorherrscht. (Silbernagl & Lang, 2009)

1.1.1.2.1.2 Spezifische humorale Abwehr

Die B-Zellen sind der Ausgangspunkt der spezifischen humoralen Abwehr. Auf ihrer Oberfläche finden sich IgD und Monomere des IgM, von denen sich einige an das Antigen binden. Diese Bindungen führen zu einer Aufnahme (Internalisierung) des Antikörper-Antigen-Komplexes in die B-Zelle, in der das Antigen zur Präsentation über ein MHC-II-Protein aufbereitet wird.

Wird das Antigen von einer T_{H2} -Zelle erkannt, kommt es bei dieser zur Expression von CD 40 Liganden, welche an die CD 40-Proteine der präsentierenden B-Zelle binden. Diese Bindung und die zusätzliche Ausschüttung von Interleukin 4 aktivieren die B-Zelle. Diese Aktivierung kann auch ohne die Interaktion mit einer T_{H2} -Zelle zu Stande kommen. Daher unterscheidet man eine thymusabhängige (durch T_{H2} -Zellen vermittelt), von einer thymusunabhängigen Aktivierung. Bei letzterer rührt das Signal für die Aktivierung vom Antigen selbst her. (z.B.: bakterielle Polysaccharide). Nach der Aktivierung kommt es zu einer klonalen Selektion der B-Zelle, zu einer Sekretion von spezifischem IgM und zur Differenzierung zu Plasmazellen. Die Plasmazellen produzieren wiederum ihrerseits, je nach Umcodierung für die Fc-Region, IgA, IgG oder IgE. Alle Immunglobuline, die von diesem B-Zell-Klon stammen, sind für das gleiche Antigen spezifisch. (Silbernagl & Lang, 2009)

Die Immunglobuline können sich nun spezifisch an Antigene binden und diese für die restlichen Abwehrzellen „sichtbar“ machen (Opsonierung). Dadurch können die Antigene besser von Makrophagen und Granulozyten erkannt und bekämpft werden.

Nach einer Infektion bleiben stets einige B- und T-Gedächtniszellen im peripheren sowie in lymphatischem Gewebe zurück, die das spezifische Antigen im Falle einer Reinfektion schnell erkennen und somit schneller eine effiziente Immunantwort ermöglichen (Sekundärantwort). (Silbernagl & Lang, 2009) Im Gegensatz zu den naiven T-Zellen, die lediglich eine Überlebenszeit von wenigen Monaten aufweisen, bleiben die Gedächtniszellen über Jahre hinweg bestehen und bieten somit einen dauerhaften Schutz vor einem Wiederaufflammen der Infektion. (Broere, Apasov, Sitkovsky, & van Eden, 2011)

Im Rahmen einer solchen Immunreaktion, verändert sich auch das chemische Milieu am Ort der Entzündung.

Durch die hohe metabolische Aktivität der Immunzellen kommt es im betroffenen Gewebe zu einer Abnahme des Sauerstoffgehalts und in weiterer Folge zu einer lokalen Hypoxie. Diese kann durch den Verschluss oder Thrombosen kleiner Gefäße verstärkt werden. Als Folge der Hypoxie kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von Cytokinen (TNF α , Interleukin-1, Interleukin-6), die wiederum eine vermehrte Rekrutierung von T-Zellen und Makrophagen bewirken. (Haas, Marelli-Berg, & Mauro, 2013)

1.1.2 CRP

Bei Gewebsschädigung kommt es zu Ausschüttung von Cytokinen und deren Co-Faktoren aus Monozyten, Fibroblasten, Makrophagen und Endothelzellen. Diese führen in den Hepatozyten zur Bildung und Freisetzung von bis zu 30 verschiedenen Arten von akute Phase Proteinen. Eines davon ist das C-reaktive Protein, kurz „CRP“. Es stellt aufgrund dieses Zusammenhangs zwischen Gewebsschädigung und CRP-Wert einen der wichtigsten klinischen Laborparameter dar. (Black, Kushner, & Samols, 2004)

1.1.2.1 Synthese: Interleukin 6

Den entscheidenden Stimulus zur CRP Synthese ist der Botenstoff Interleukin-6. Das Interleukin-6 kann von verschiedenen Zellarten sezerniert werden. Die Serumkonzentration steigt bei Infektionen, Traumen, Autoimmunprozessen oder Tumorerleiden.

Die physiologischen Eigenschaften dieses Interleukins sind komplex und nicht restlos aufgeklärt. (E.Volanakis, 2001)

Das Interleukin-6 führt in der akuten Phase einer Infektion zu einer Transkription mehrerer Leber-spezifischer Gene und dadurch zur Synthese von CRP, sowie der anderen akute Phase Proteine. Neben der Einleitung dieser Reaktion scheint Interleukin-6 auch einen Einfluss auf die Immunreaktion an sich zu haben. In vitro wirkt es je nach Versuchsaufbau und Ziel entweder aktivierend oder hemmend auf die Immunantwort der T-Zellen. Dies legt die Vermutung nahe, dass Interleukin-6 eine Rolle bei der jeweiligen Immunreaktion spielt.

Neben den bereits angeführten Pathologien wurde eine Erhöhung des Interleukin-6 Wertes im Serum auch bei Patienten mit Myokardinfarkt, Morbus Alzheimer und Osteoporose nachgewiesen.

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass Interleukin-6 die Zellproliferation positiv beeinflusst, da es mit den beiden Faktoren EGF und hepatocytic growth factor synergisiert. Auf diesem Wege kann Interleukin-6 das Wachstum von Tumoren

begünstigen. Aufgrund dieser Erkenntnisse wird in der Tumorbehandlung immer häufiger auf Interleukin-6 Antikörper zurückgegriffen. (Trikkha, Corringham, Klein, & Rossi, 2003)

1.1.2.2 Wirkung und Aufgaben des CRP im Organismus

Unabhängig vom Reiz der zu einem Interleukin-6 Anstieg und somit zu einer vermehrten Produktion von CRP geführt hat, bleibt die Plasmahalbwertszeit des CRPs immer konstant bei 19 Stunden. (Pepys & Hirschfield, 2003)

Das CRP besitzt die Fähigkeit, nekrotische Zellen bzw. Pathogene zu erkennen und durch die anschließende Aktivierung des Komplement Systems sowie der phagozytotischen Zellen, deren Abbaureaktion einzuleiten. Dabei bindet sich das CRP kalziumabhängig an Phosphocholin, das in Teichonsäuren, kapselgebundenen Kohlenhydraten, in Lipopolysaccheriden von Bakterien und anderen Mikroorganismen vorkommt. Es konnte nachgewiesen werden, dass verschiedene Komponenten des Zellkerns, wie Histone und Ribonucleoproteine, Phosphocholin enthalten. Folglich kann das CRP bei gesunden Zellen nicht binden. Erst wenn die Zelle beschädigt bzw. apoptotisch ist, liegen die Phosphocholin-haltigen Zellbestandteile frei. Somit kann das CRP mit diesen Teilen reagieren und durch diese Markierung wird deren Phagocytose eingeleitet. (Black, Kushner, & Samols, 2004)

Der Mechanismus, wie das CRP mit den phagozytischen Zellen interagiert, blieb lange ungeklärt. Schließlich konnte 1995 von Marnell et al. gezeigt werden, dass der Fc Rezeptor, welcher bis dahin nur mit IgG in Verbindung gebracht wurde, auch über das CRP aktiviert werden kann. Der Einfluss einer CRP Opsonierung konnte bei Makrophagen und neutrophilen Granulozyten nachgewiesen werden. Hierbei wurde beobachtet, dass es zu einer Up-Regulation der Makrophagen und Monozyten kommt. Die neutrophilen Granulozyten hingegen erfahren eine Minderung ihrer Aktivität. (E.Volanakis, 2001)

Zum einen wird die Produktion von Superoxiden und die Freisetzung von Granula inhibiert, zum anderen nimmt die chemotaktische Aktivität der neutrophilen Granulozyten ab, da diese nun weniger empfindlich gegenüber Reizen wie Interleukin-8 und andern sind. Zusätzlich kommt es zu einer Vermehrung von L-Selektin

auf der Zelloberfläche der neutrophilen Granulozyten. Daraus resultiert eine verminderte Fähigkeit zur Adhäsion und damit auch zur Migration in verschiedene Gewebe. Somit kann gesagt werden, dass das CRP die akute inflammatorische Reaktion schwächt. In weiteren Studien wurde überdies ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten CRP und kardiovaskulären Ereignissen nachgewiesen. (E.Volanakis, 2001) Bei einem auch nur leicht erhöhten CRP-Wert besteht ein höheres Risiko an einem metabolischen Syndrom sowie an einem Colonkarzinom zu erkranken. (Black, Kushner, & Samols, 2004) Derzeit laufen zahlreiche Studien, die den Einfluss hoher CRP-Werte auf Pathogenese, Prognose und Therapie verschiedenster Krankheiten untersuchen.

1.1.3 Albumin

Albumin ist ein Plasmaprotein, das mit einer Konzentration von 35-55 g/L Plasma den größten Anteil am Serumprotein stellt. Durch die niedrige Molekülmasse von 66kD und der hohen Konzentration trägt es vorrangig zum kolloidosmotischen Druck von ca. 22mmHg (3,3kPa) des Plasmas bei. Die Hauptaufgaben von Albumin, neben der Aufrechterhaltung der kolloidosmotischen Drucks im Organismus, ist der Transport von verschiedenen wasserunlöslichen Substanzen wie Schilddrüsenhormonen und Corticosteroidhormonen, Fettsäuren, Bilirubin, aber auch von Medikamenten. (Boldt, 2010)

Der Serumkalziumspiegel steht in enger Beziehung mit dem Albuminspiegel. Freies Calcium bindet im Serum an Albumin und ist somit inaktiv. Das Ausmaß dieser Reaktion ist jedoch pH abhängig, sodass bei einer Alkalose mehr Calcium gebunden wird und somit die Konzentration freier Calciumionen im Serum absinkt. Bei einer Azidose ist die Konzentration dementsprechend erhöht. Dabei ist zu beachten, dass in beiden Fällen gleich viel Calcium im Organismus vorliegt, sofern physiologische Puffersysteme noch nicht eingegriffen haben. (Klinke, Pape, Kurtz, & Silbernagel, 2010)

1.1.3.1 Synthese

Die Synthese des Albumin, findet ausschließlich in der Leber statt. Ein gesunder Erwachsener bildet ca. 12-25g Albumin pro Tag. Die Menge produzierten Albumins hängt darüber hinaus stark vom Ernährungszustand, aber auch vom Stadium einer Erkrankung ab. Das produzierte Albumin kann nicht in der Leber gespeichert werden, sondern wird direkt nach der Synthese in den portalen Kreislauf abgegeben. (Nicholson, Wolmarans, & Park, 2000)

Den wichtigsten Reiz für die Albuminsynthese stellt der kolloidosmotische Druck an den Hepatozyten dar. Für die Synthese wird vor allem mRNA benötigt. Diese kann bei Trauma- oder bei schwer erkrankten Patienten reduziert sein. Durch einen Anstieg von Cytokinen, besonders des Interleukin-6 und des Tumor Nekrose Faktors α (TNF α), kommt es zu einer verminderten genetischen Transkription und

somit zu einem verminderten mRNA Gehalt in der entsprechenden Zelle. Neben Traumata, wirken Sepsis, Diabetes mellitus, Lebererkrankungen und eine Reduktion des Somatotropin Spiegel, hemmend auf die Albuminsynthese. (Nicholson, Wolmarans, & Park, 2000)

Bei einem Abfall der Albuminreaktion fällt auch der kolloidosmotische Druck ab, was zum Austritt von Wasser aus den Intravasalraum und somit zur Entstehung eines Ödems führen kann. (Silbernagl & Lang, 2009)

1.1.3.2 Abbau

Täglich werden in einer gesunden Person mit einem Körpergewicht von 70 kg ca. 14g Albumin abgebaut. Dies geschieht im Gegensatz zur Synthese in verschiedenen Organen. In der Muskulatur und in der Haut werden 40-60%, in der Leber 15% des Albumins abgebaut. Über die Niere und den GI-Trakt gehen jeweils 10% verloren. (Nicholson, Wolmarans, & Park, 2000)

1.1.3.3 Albumin beim Patienten mit malignen Tumoren

Bei der Behandlung von Krebspatienten stellen die Malnutrition und die Kachexie zentrale Probleme dar. Beide wirken sich negativ auf die Lebensqualität und den Therapieerfolg aus. Zudem erhöhen sie das Risiko toxischer Komplikationen einer Chemotherapie. Die Albuminsynthese und somit auch der Albumingehalt des Serums sind stark vom Ernährungszustand eines Patienten abhängig. Darausfolgend kann durch die Albuminmessung auf die Ernährungssituation geschlossen werden. (Nicholson, Wolmarans, & Park, 2000)

Malnutrition stellt in den frühen Tumorstadien selten ein Problem dar, gewinnt aber mit Fortschreiten der Erkrankung zunehmend an Bedeutung. Durch die Ausschüttung von Cytokinen im Rahmen einer inflammatorischen Reaktion kommt es zu einer katabolen Stoffwechsellage. Wird nun durch Interleukin-6 aus den Tumorzellen bzw. der den Tumor umgebenden Zellen die Synthese der akuten Phase Proteine gesteigert, kommt es zu einem erhöhten Bedarf an bestimmten Aminosäuren

und in dessen Folge zum Mangel derselben. Dieser Engpass kann, wenn nicht genügend mit der Nahrung zugeführt wird, nur durch einen Abbau der Muskulatur behoben werden. (Suzuki, Asakawa, Amitani, Fujitsuka, Nakamura, & Inui, 2013)

Die Validität der Albuminwerte von Krebspatienten in Bezug auf die Prognose wurde schon bei Lungen-, Mamma-, Pankreas-, Magen- und Kolorektalen Karzinomen nachgewiesen. (Gupta & Lis, 2010)

1.2 Ösophaguskarzinom

Das Ösophaguskarzinom lässt sich in zwei große Gruppen unterteilen, die sich wesentlich in der Pathogenese unterscheiden. Die jeweiligen Vorläuferläsionen werden durch unterschiedliche Noxen hervorgerufen. Man unterscheidet das Plattenepithelkarzinom vom Adenokarzinom.

1.2.1 Allgemeine Pathologie

1.2.1.1 Plattenepithelkarzinom

Das Plattenepithelkarzinom ist ein invasiv wachsender maligner Tumor mit plattenepithelialer Differenzierung. Es stellt mit einem durchschnittlichen Anteil von 85 % den häufigsten histologischen Subtyp des Ösophaguskarzinoms dar. (Böcker & Denk, Pathologie, 2012) Die Inzidenz ist stark von der geographischen Lage abhängig. So zeigen die Gebiete des Nahen Ostens und Teile Asiens besonders hohe Inzidenzraten. (Siewert, Rothmund, & Volker, 2006)

1.2.1.1.1 Pathogenese

Bei nahezu allen Patienten, die an diesem Karzinom erkranken, finden sich chronischer Alkoholabusus und/oder Nikotinabusus in der Anamnese. (Siewert, Rothmund, & Volker, 2006) Beide führen unabhängig voneinander zu einem erhöhten Karzinomrisiko, können aber im Falle eines gemeinsamen Auftretens ihre kanzerogenen Wirkungen gegenseitig verstärken. Daneben können mit der Nahrung zugeführte Kanzerogene wie Nitrosamine, die beispielsweise in *Geselchtem* zu finden sind, die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms begünstigen. Bei Alkoholismus kann ein Mangel an Vitamin A, Folsäure oder Spurenelemente ebenso synergistisch wirken. (Böcker & Denk, Pathologie, 2012)

1.2.1.1.2 Morphologie

Plattenepithelkarzinome können entlang des gesamten Ösophagus auftreten. Meist wächst dieses Karzinom exulzierend und submukös infiltrierend. (Siewert, Rothmund, & Volker, 2006) Das Frühkarzinom tritt als rötliche Aufrauung oder weißliche Schleimhautverdickung in Erscheinung.

Histologisch finden sich neben deutlichen Kernpolymorphismen Verhornungszeichen in Form von Hornperlen, Interzellulärbrücken sowie intraepitheliale Neoplasien in der Umgebung des invasiven Tumors. (Böcker & Denk, Pathologie, 2012)

1.2.1.2 Das Adenokarzinom

Das Adenokarzinom ist ein invasiver glandulär differenzierter Tumor. Er tritt zu 95% infrabifurkal auf. Das Adenokarzinom des Ösophagus ist vorwiegend eine Erkrankung der westlichen Welt, deren Inzidenz derzeit exponentiell zunimmt. (Siewert, Rothmund, & Volker, 2006)

1.2.1.2.1 Die Pathogenese

Der entscheidende Faktor bei der Entstehung eines Adenokarzinoms im Ösophagus ist der gastroösophageale Reflux. Durch den ständigen Stress, den die Magensäure auf das Epithel ausübt, kommt es zur Metaplasie und zur Entstehung einer Barrettmukosa. Diese kann sich in weiterer Folge zu einem Adenokarzinom entwickeln. (Böcker & Denk, Pathologie, 2012) Häufig sind bei den Betroffenen zusätzlich koronare Herzerkrankungen und Übergewicht zu finden. Letzteres kann auch für das Auftreten einer Refluxkrankheit begünstigend wirken. (Siewert, Rothmund, & Volker, 2006)

1.2.1.2.2 Morphologie

Das Adenokarzinom kommt nahezu ausschließlich im distalen Ösophagus vor und ist in seinem Frühstadium kaum von der umliegenden Barrettmukosa zu unterscheiden. Im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom ist bei diesem Subtyp, mit Fortschreiten der Erkrankung, ein exophytisches Wachstum zu beobachten.

Histologisch kann eine tubuläre oder eine papilläre Architektur vorliegen. (Böcker & Denk, Pathologie, 2012)

1.2.1.3 Metastasierung

Sowohl Adeno- als auch Plattenepithelkarzinom metastasieren vorwiegend lymphogen. Beim Adenokarzinom entwickeln sich Lymphknotenmetastasen, verglichen mit dem Plattenepithelkarzinom erst später. Bei letzterem sind schon im pT1-Stadium in 50 % der Fälle Lymphknotenmetastasen oder Mikrometastasen vorhanden. Beim Adenokarzinom hingegen sind diese im pT1a (auf Mukosa begrenzt) so gut wie nie und im pT1b (auf Submukosa begrenzt) in weniger als 20 % der Fälle zu finden. (Siewert, Rothmund, & Volker, 2006)

1.2.2 Symptomatik

Meist treten erst in späten Stadien Symptome auf. Am häufigsten wird Dysphagie beschrieben. Diese tritt allerdings erst in Erscheinung, wenn circa zwei Drittel der Zirkumferenz betroffen ist. Daher sollte Dysphagie ab einem Alter von 40 Jahren in Hinblick auf ein Karzinom abgeklärt werden. Weitere Symptome die auftreten können sind: (Greten, 1969, 2010)

- retrosternales Brennen
- Regurgitation durch Verengung des unteren Ösophagusshinkters
- Singultus (Infiltration des Nervus vagus)
- Heiserkeit (Rekurrensparese)
- Reizhusten

- Pulmonale Beschwerden bei Auftreten von Fisteln zum Tracheobronchialtrakt
- Hämatemesis

1.2.3 Diagnostik

In der Diagnostik des Ösophaguskarzinoms ist die Endoskopie unerlässlich. Auf diesem Wege kann die Schleimhaut des Ösophagus makroskopisch und durch die Entnahme von Biopsien auch histologisch beurteilt werden. Ist die Tumorregion mit dem Endoskop noch passierbar, so kann eine Endosonographie Aufschluss über die intra- und extramurale Tumorausdehnung geben. Zur Lokalisation von Fernmetastasen ist eine Computertomographie von Thorax und Oberbauch erforderlich. Die PET-Untersuchung gibt Aufschluss auf im CT noch nicht eindeutig erfassbare Metastasen. Bei Verdacht auf einen Einbezug des Tracheobronchialsystems ist zusätzlich eine Bronchoskopie durchzuführen. (Henne-Bruns & Barth, 2012)

1.2.4 Therapie

Die Therapie des Ösophaguskarzinoms gestaltet sich in den meisten Fällen als schwierig. Viele Patienten befinden sich, nicht zuletzt auf Grund des Alkohol und Nikotinabusus in der Anamnese oft in einem schlechten Allgemein- und Ernährungszustand. Daneben sind häufig Co-Morbiditäten, wie eingeschränkte Leberfunktion, COPD und kardiale Probleme, zu berücksichtigen. Daraus ergibt sich eine geringe kardiopulmonale Leistungsbreite und somit ein geringer Spielraum für belastende Behandlungen. (Siewert, Rothmund, & Volker, 2006)

Hinzu kommt, dass, wie schon angedeutet, das Karzinom erst sehr spät durch Symptome subjektiv wahrgenommen wird. Dadurch erfolgt die Behandlung oft in einem Stadium, indem nur noch palliativ vorgegangen werden kann.

Kurative Therapieoptionen stellen die Resektion, die Radiotherapie und die Photodynamische Therapie dar. Die beiden letzten werden jedoch auch in der palliativen

Therapie eingesetzt, in der auch Stents, mechanische/thermische Desobliteration, palliative Resektion, Bypass, und die PEG-Sonde die Lebensqualität und die Lebenszeit der Betroffenen verbessern. (Smolle-Jüttner, 2014)

1.2.4.1 Ösophagektomie

1.2.4.1.1 Resektion

Die anatomisch bedingte Längsausbreitung des Tumors intramural und entlang der Lymphgefäße macht bei einer Resektion einen Mindestabstand von 6-10 cm notwendig. Aus diesem Grund erfolgt immer die Resektion der gesamten Speiseröhre. (Henne-Bruns & Barth, 2012)

Es lassen sich zwei Resektionsverfahren unterscheiden:

Die Transhiatale/Zervikale und die Transthorako/Abdomino/Zervikale Ösophagektomie.

Bei der transhiatalen Ösophagektomie wird der Ösophagus über einen zervikalen Zugang und eine Laprotomie stumpf herauspräpariert. Für den Patienten ist dieser Eingriffstyp der schonendste, jedoch bleiben die paraösophagealen Lymphknoten im Mediastium zurück. Diese Resektionsform ist jedoch nur bei nicht wandüberschreitenden Adenokarzinomen ohne Lymphknotenbefall indiziert.

Infiltriert das Karzinom bereits die paraösophagealen Lymphknoten bzw. umliegendes Gewebe, oder liegt ein Plattenepithelkarzinom vor, so müssen die Ösophagektomie und die Lymphadenektomie über Thorakotomie erfolgen.. Greift das Karzinom vom distalen Ösophagus auf die Kardia oder weitere Teile des Magens über, muss auch die Gastrektomie durchgeführt werden, um eine R0-Resektion gewährleisten zu können. (Smolle-Jüttner, 2014)

1.2.4.1.2 Rekonstruktion

Zur Wiederherstellung der Kontinuität bieten sich verschiedene Interponate an. Bei allen ist es jedoch erforderlich, dass die Anastomose zum proximalen Ösophagusstumpf am Hals außerhalb der Körperhöhlen angelegt wird, da diese, läge sie intrathorakal, im Falle einer Anastomosendehiszenz zu schwerwiegenden Komplikationen, führen würde. Dazu gehört vor allem die Mediastinitis posterior, die bei den durch Chemotherapie und Operation geschwächten Patienten letal enden kann. (Smolle-Jüttner, 2014)

Die Platzierung des Interponats erfolgt im besten Fall orthotop im Ösophagusbett im hinteren Mediastinum. Bei dieser Interponatlage ist die Rate an postoperativer Dysphagie am geringsten.

Der orthotope Ersatz hat jedoch den Nachteil, dass dadurch eine Bestrahlung des Ösophagusbettes nicht mehr durchgeführt werden darf, da es sonst zu Schäden an dem Interponat kommen kann. Daher empfiehlt sich die orthotope Lage vor allem bei kleinen Tumoren mit sicherer R0-Resektion.

Die retrosternale Platzierung bietet sich bei größeren Tumoren an, welche die Ösophaguswand überschreiten bzw. eine adjuvante Bestrahlung notwendig machen. Hier erfolgt die Rekonstruktion mit Interponat im vorderen Mediastinum, also retrosternal.

Im Falle einer notwendigen Revision der zervikalen Anastomose ist diese bei retrosternaler Lage leichter zugänglich. (Siewert, Rothmund, & Volker, 2006)

1.2.4.1.2.1 Mageninterponat

Als Interponat wird primär auf den Magen zurückgegriffen. Dessen versorgende Blutgefäße lassen sich aufgrund seiner guten intramuralen Gefäßanastomosen bis zu 50 % kappen. Dadurch kann der Magen gut mobilisiert werden. Der Magen wird tubuliert und entweder retrosternal oder orthotop hochgezogen und mit dem Ösophagusstumpf anastomosiert. Aufgrund der Denervation durch Durchtrennung des Nervus vagus kann es zu Pylorusspasmen und somit zu Entleerungsstörungen des hochgezogenen Magens kommen. Da die

Säuresekretion bestehen bleibt, die Cardiaverschlussfunktion jedoch wegfällt, muss eine Dauertherapie mit PPI eingeleitet werden.

1.2.4.1.2.2 Coloninterponat

Kann der Magen aus verschiedenen Gründen nicht verwendet werden, ist ein Coloninterponat das Mittel der Wahl. Die Auswahl des Colonabschnittes hängt von der individuellen Gefäßversorgung ab. Meist wird eine Stielung der A.V. colica dextra oder der A.V. colica sinistra vorgenommen und dann das entsprechende Colonsegment zur Kontinuitätswiederherstellung verwendet. Das Colonsegment befindet sich nach dem Hochzug in isoperistaltischer Position. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass durch die dünne Wand des Colons die ösophagocolische Anastomose sehr dehiszenzgefährdet ist. Zudem ist der Eingriff für den Patienten ungleich belastender. Auch ist die Funktionalität schlechter im Vergleich mit einem Magenhochzug.

1.2.4.1.2.3 Jejunuminterponat

Eine weitere Möglichkeit ist das gestielte Jejunuminterponat. Ähnlich wie beim Coloninterponat kann hier bei gut ausgebildeter vasaler Versorgung eine Schlinge bis an den Hals hochgezogen werden. Es ist darauf zu achten, dass die ausgewählte Schlinge mindestens 20 cm distal der Flexura gastroduodenalis liegt. Wie beim Coloninterponat wird ein großes ernährendes Gefäß, in diesem Fall ein Ast der A. et V. mesenterica superior gesucht, gestielt und das proximale Ende an den Ösophagusstumpf anastomosiert. Das distale Ende wird als Y-Roux-Anastomose an einer weiter distalen Stelle des Jejunums angenäht.

Der Eingriff hat – unter der Voraussetzung einer entsprechenden Gefäßanatomie, die leider nicht bei der Mehrzahl der Patienten gegeben ist, gute funktionelle Ergebnisse.

Die Einbringung eines freien Jejunuminterponats ist funktionell meist nicht überzeugend. Es bezeichnet ein komplettes Absetzen einer Jejunumschlinge mit anschließender Einbringung in den Hals. Eine Denervierung lässt sich dabei nicht

vermeiden. Dies hat den Verlust der Peristaltik und damit ein schlechtes funktionelles Ergebnis zur Folge. Da zusätzlich Gefäßanastomosen geschaffen werden können, haben diese ein höheres Risiko sich zu verschließen, was eine Nekrose des Interponats zur Folge hätte.

Jede Ösophagusresektion ist ein schwerwiegender Eingriff, der auch postoperativ zu schweren Komplikationen führen kann.

(Smolle-Jüttner, 2014)

Tabelle 1

Komplikation	Häufigkeit
Anastomosendihiszenz	4-17 %
Magenentleerungsstörung	13%
Coloninterponatnekrose	7%
Anastomosenstriktur	10-39%
Mortalität	4-33%

Die 5-Jahres Überlebensraten unselektierter Kollektive von Ösophaguskarzinomen nach alleiniger Resektion liegen zwischen 15-35 %.

Für eine neoadjuvante Bestrahlung, oft in Kombination mit einer Chemotherapie, konnte noch kein eindeutiger, langfristiger Nutzen nachgewiesen werden, obwohl die Resektabilität durch Downstaging erhöht wird. Im postoperativen Setting muss die adjuvante Chemotherapie deutlich von der kombinierten Radio-/Chemotherapie differenziert werden. Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten mit einer alleinigen Chemotherapie einen identischen Verlauf aufweisen wie Patienten adjuvante Behandlung. Bei einer kombinierten Radio-/Chemotherapie ist stärkere Immunsuppression die Folge. Dadurch können septische Komplikationen vermehrt auftreten. (Siewert, Rothmund, & Volker, 2006)

1.2.5 Prognostische Faktoren beim Ösophaguskarzinom

Die Prognose eines Ösophaguskarzinoms, unabhängig vom histologischen Typ, ist vor allem durch das Tumorstadium, also Infiltrationstiefe, Lymphknoten- und Fernmetastasen, ableitbar. Besteht bereits Lymphknotenbefall, beträgt die 5-Jahresüberlebensrate unter 10%.

Durch regelmäßige endoskopische Kontrollen von Patienten mit einem Barrett-Ösophagus werden Adenokarzinome immer häufiger in einem Frühstadium ent-

deckt. Wird dieses anschließend behandelt, beträgt die 5-Jahresüberlebensrate 65-80 %. (Böcker & Denk, Pathologie, 2012)

Jedoch bleibt diese Erkrankung eine Pathologie, an der die meisten Patienten versterben. (Siewert, Rothmund, & Volker, 2006)

1.2.5.1 Der Glasgow-Prognostic-Score

Der Glasgow-Prognostic Score (GPS) wurde in der letzten Dekade zunehmend zum Maß der prognostischen Beurteilung maligner Erkrankungen. In über 60 Studien wurde der GPS an insgesamt mehr als 30.000 Patienten untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich anhand dieses Scores bei einer Vielzahl maligner Tumorerkrankungen eine Prognose bezüglich des Überlebens abschätzen lässt.

Der Score berücksichtigt das Albumin und den CRP Wert. Die Werte können 0, 1 oder 2 annehmen. Liegt eine Hypoalbuminämie (<35 g/l) zusammen mit einem erhöhten CRP Wert (>10 mg/l) vor, so beträgt der Score einen Wert von 2. Liegt nur eine dieser Abweichungen vor so beträgt der Score den Wert 1. Ist keine der beiden genannten erfüllt, so beträgt der Wert 0. Ein Wert von 2 geht mit der schlechtesten Prognose einher. Ein Wert von 0 hingegen ist mit optimaler Prognose verbunden.

Wie aus oben bereits erläuterten Zusammenhängen gefolgert werden kann, werden hier somit das Vorliegen eines inflammatorischen Prozesses sowie der Ernährungszustand berücksichtigt. (McMillan, 2013)

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um herauszufinden, ob die präoperativen Laborwerte von CRP, Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten und Humanaalbumin, einen prognostischen Wert beim Ösophaguskarzinom besitzen.

2 Material und Methoden

Bevor die Datenerhebung begann, wurde die Studie von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz geprüft. Es wurde eine retrospektive Datenanalyse durchgeführt. Das Einschlusskriterium war Ösophagektomie aufgrund einer chirurgischen Behandlungsstrategie eines Ösophaguskarzinoms. Dabei wurde nicht zwischen palliativer und kurativer Therapieabsicht unterschieden. Alle Eingriffe fanden in einem Zeitraum von September 2003 bis Dezember 2011 statt und wurden von der Klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie und hyperbare Medizin der Chirurgischen Universitätsklinik des LKH Universitätsklinikum Graz durchgeführt.

Daraus ergab sich ein Patientenkollektiv von 176 Patienten. Davon konnten 14 Patienten, aufgrund einer mangelnden Datenlage nicht berücksichtigt werden. Daher wurden in der Studie die Werte von 163 Patienten ausgewertet. Die Überlebenszeit wurde vom Tag der Operation bis zum Todestag oder bis zum letzten Eintrag in die MEDOCS Datenbank berechnet.

Tabelle 2

Parameter	Werte
Patienten	163
-davon männlich	141
Durchschnittliche Größe	172,25 cm
Durchschnittliches Gewicht	76 kg
Alkoholanamnese	130
COPD	39
KHK	15
NINS	18
Allergien	22
ASA Modalwert	2
Zweitkarzinom	12
Plattenepithelkarzinom	65
Adenokarzinom	94
Akijama OP	146
Orthotoper Magenhochzug	76
Metastasen	32
Infiltration	31
Stenose	28
Port	43
Durchschnitt stationäre Tage	28,6
-davon Bettenstation	21,9
-davon Intensivstation	6,8
Durchschnittliche Überlebenszeit nach OP	30 Monate
Verstorbene Patienten	56
Rezidiv	30

Die Wertebereiche, in denen die ermittelten Laborwerte als physiologisch beurteilt wurden, wurden entsprechend der im LKH Graz gängigen Grenzwerte festgelegt. Diese lauten wie folgt:

Tabelle 3

Laborparameter	Referenzbereich
CRP	0-8 mg/l
Albumin	35-53 g/l
Leukozyten	4,4-11,3 Giga/l
Neutrophile Granulozyten	50-75%

Die Laborwerte stammen von Laboruntersuchungen, die kurz vor dem Eingriff, meist am Aufnahmetag durchgeführt wurden. Diese Daten wurden aus dem Krankenhaus Informationssystem MEDOCS entnommen und in eine EXEL-Tabelle eingetragen. Die anschließende statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS.

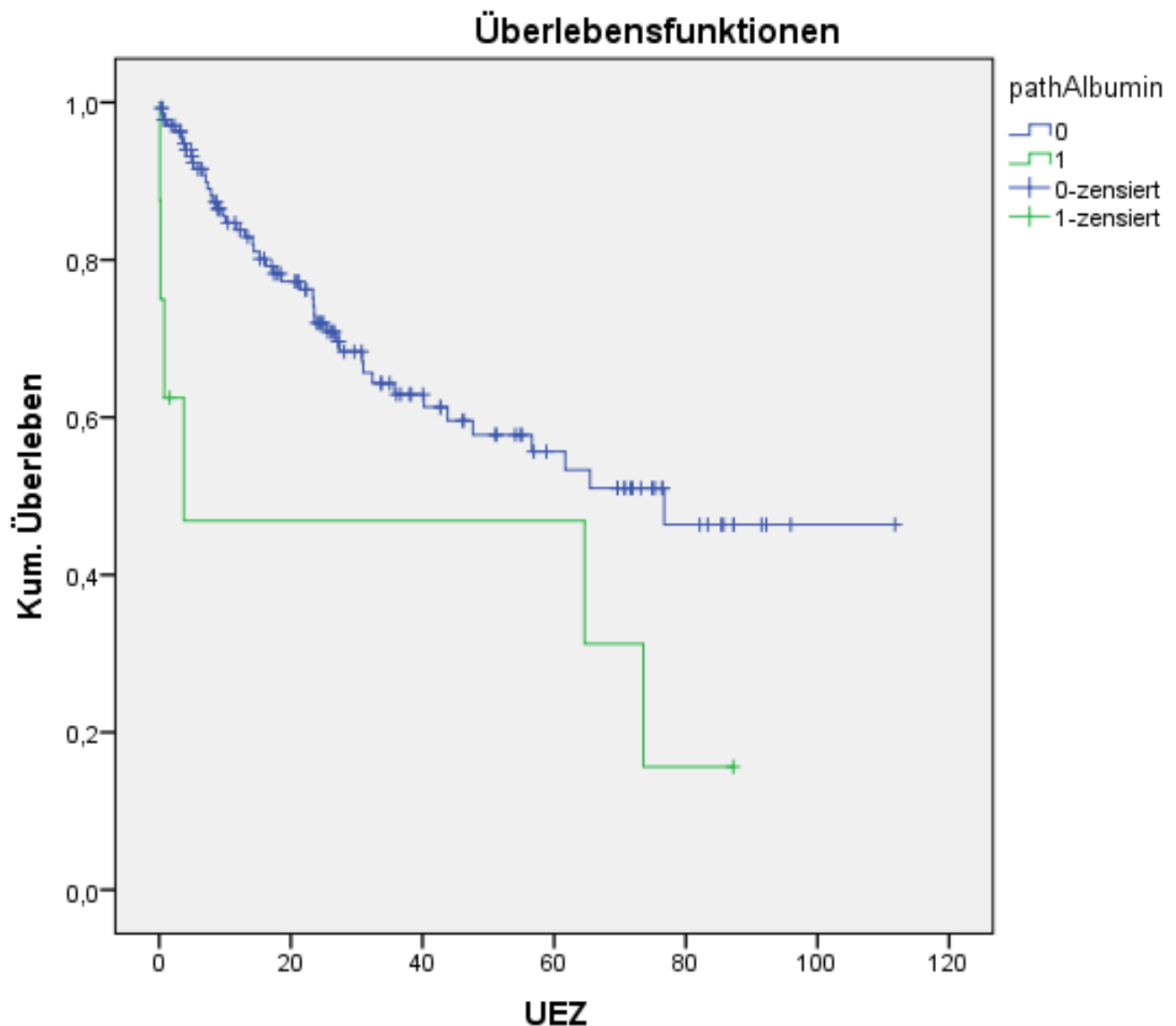
3 Ergebnisse – Resultate

Zur besseren Übersicht werden die Ergebnisse bezüglich der einzelnen Laborwerte nacheinander präsentiert. Bei der Auswertung wurde, da es sich hier um eine Prognosestudie handelt, die Kaplan-Meier Methode verwendet, um möglichst alle Daten verwenden zu können bzw. die Ergebnisse nicht durch ein außer Acht lassen aller zensierten Werte zu verzerren. Um eine Aussage treffen zu können, ob Patienten mit physiologischen Werten eine statistisch signifikant bessere Prognose haben, als welche mit pathologischen Werten wurden beide Gruppen per Logrank Test verglichen, um signifikante Unterschiede sichtbar zu machen. Die auf der x-Achse aufgetragene Überlebenszeit ist in Monaten angegeben.

3.1 Albumin

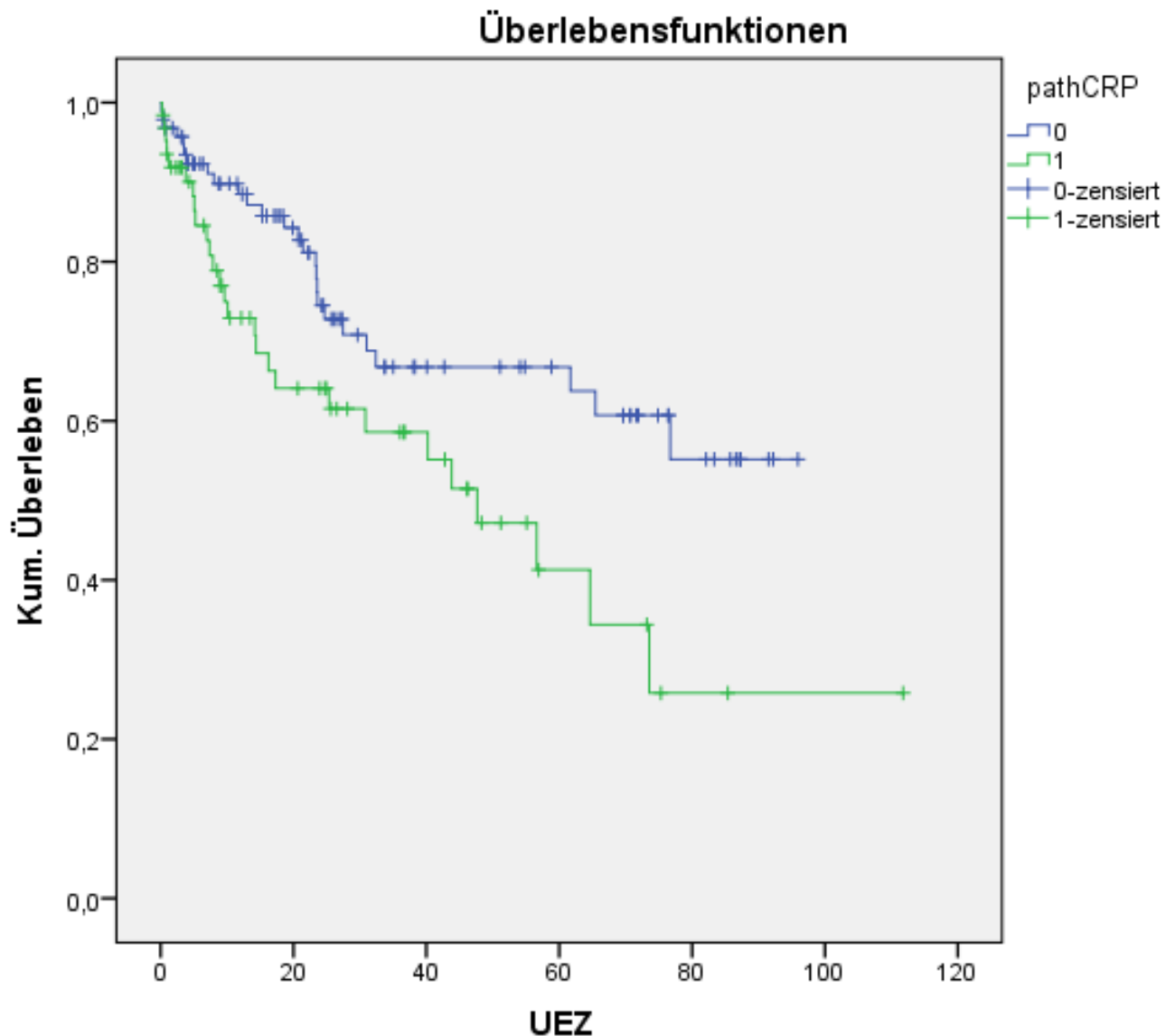
Präoperative Albumin Werte liegen von insgesamt 146 Patienten vor. Davon befanden sich acht im pathologischen und 138 im physiologischen Bereich. Im Beobachtungszeitraum verstarben 46 Patienten mit normalen Albuminwerten und sechs aus der Gruppe mit pathologischen Werten. Daraus ergibt sich ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen ($p=0,019$).

Die unterschiedlichen Überlebenskurven wurden in folgendem Diagramm als Überlebensfunktion dargestellt.



3.2 CRP

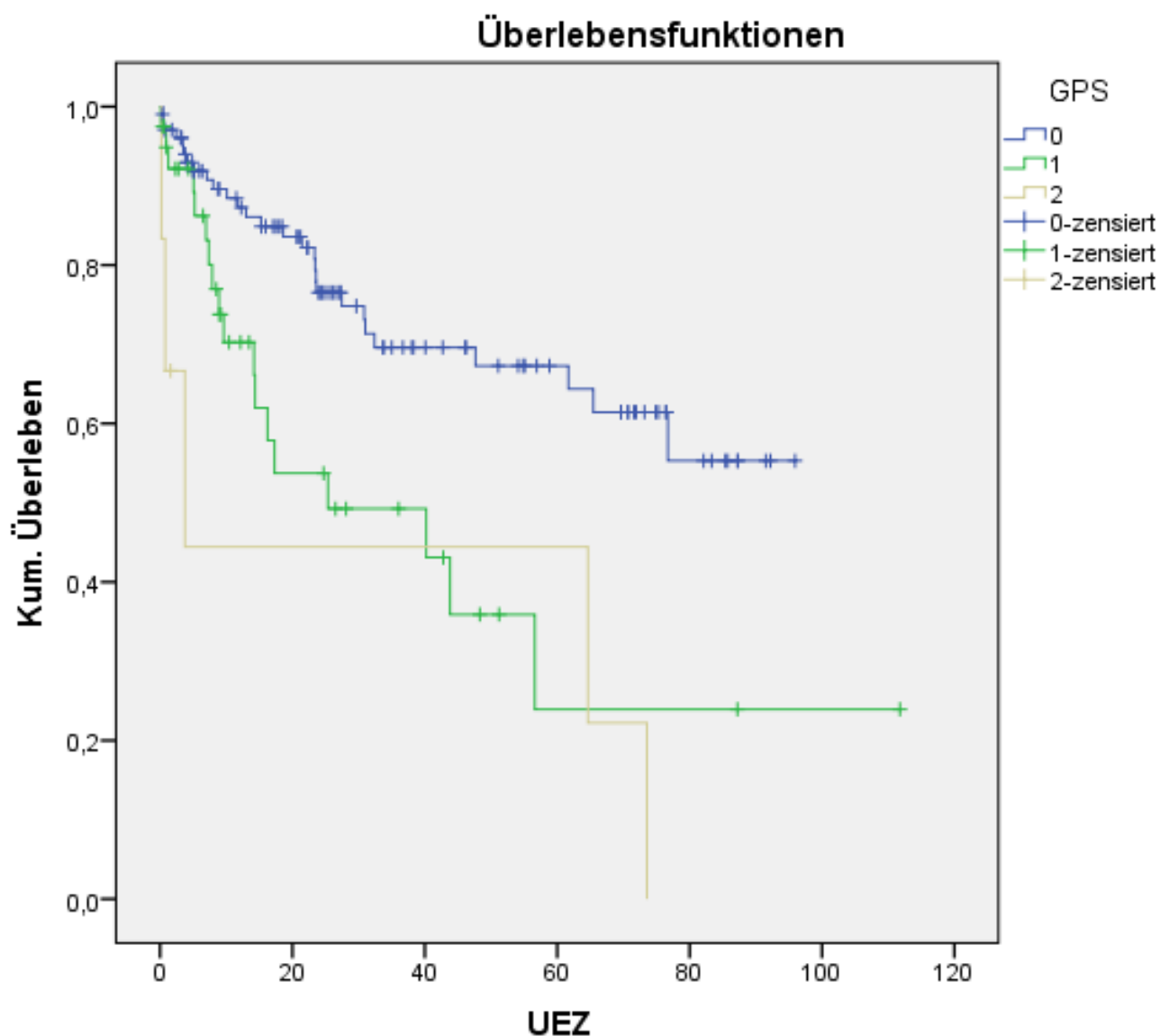
Präoperative CRP-Werte liegen von insgesamt 158 Patienten vor. Davon waren 64 als pathologisch und 94 als physiologisch zu bewerten. Bei 18 Patienten konnten keine Werte in der MEDOCS-Datenbank gefunden werden. 26 Patienten aus der Gruppe mit physiologischen CRP und 27 Patienten aus der Gruppe mit pathologischen Werten verstarben im Beobachtungszeitraum. Es errechnete sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,015$) zwischen den beiden Gruppen. Es lässt sich sagen, dass Patienten mit einem hohen präoperativen CRP eine schlechtere Prognose haben als jene mit normalen Werten.



3.3 Der Glasgow Prognostic Score

Aus den Daten von insgesamt 149 Patienten konnte für diese der GPS abgeleitet werden. Dabei erhielten 103 Patienten einen Score von 0, davon verstarben im Beobachtungszeitraum 28. Von den 40 Patienten mit einem Score von 1 verstarben 18 und von 6 Patienten mit einem Score von 2 verstarben 5.

Daraus ließ sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Scores errechnen.

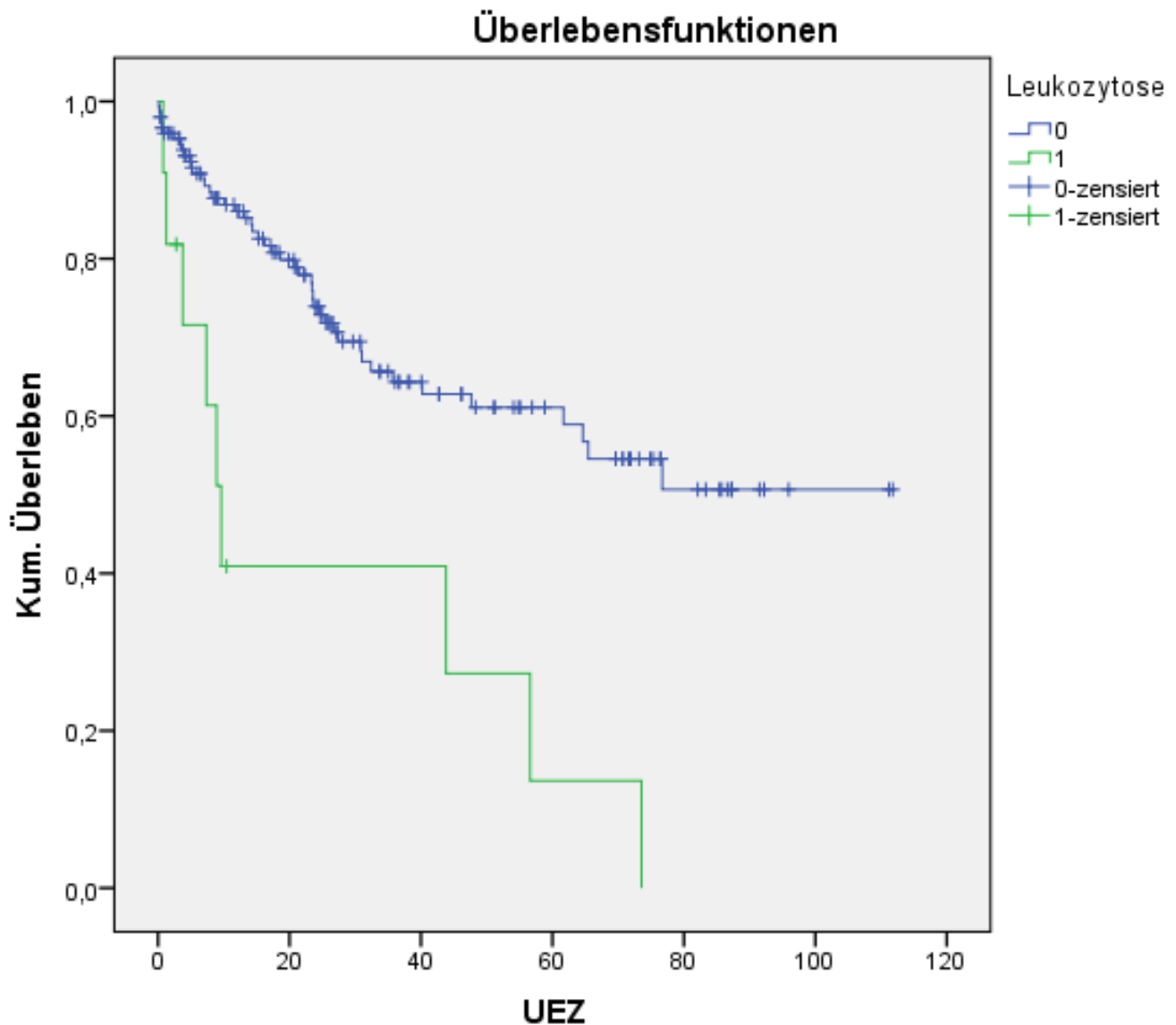


3.4 Leukozyten

Bei den Leukozyten wurden Leukozytose und Leukopenie getrennt voneinander ausgewertet.

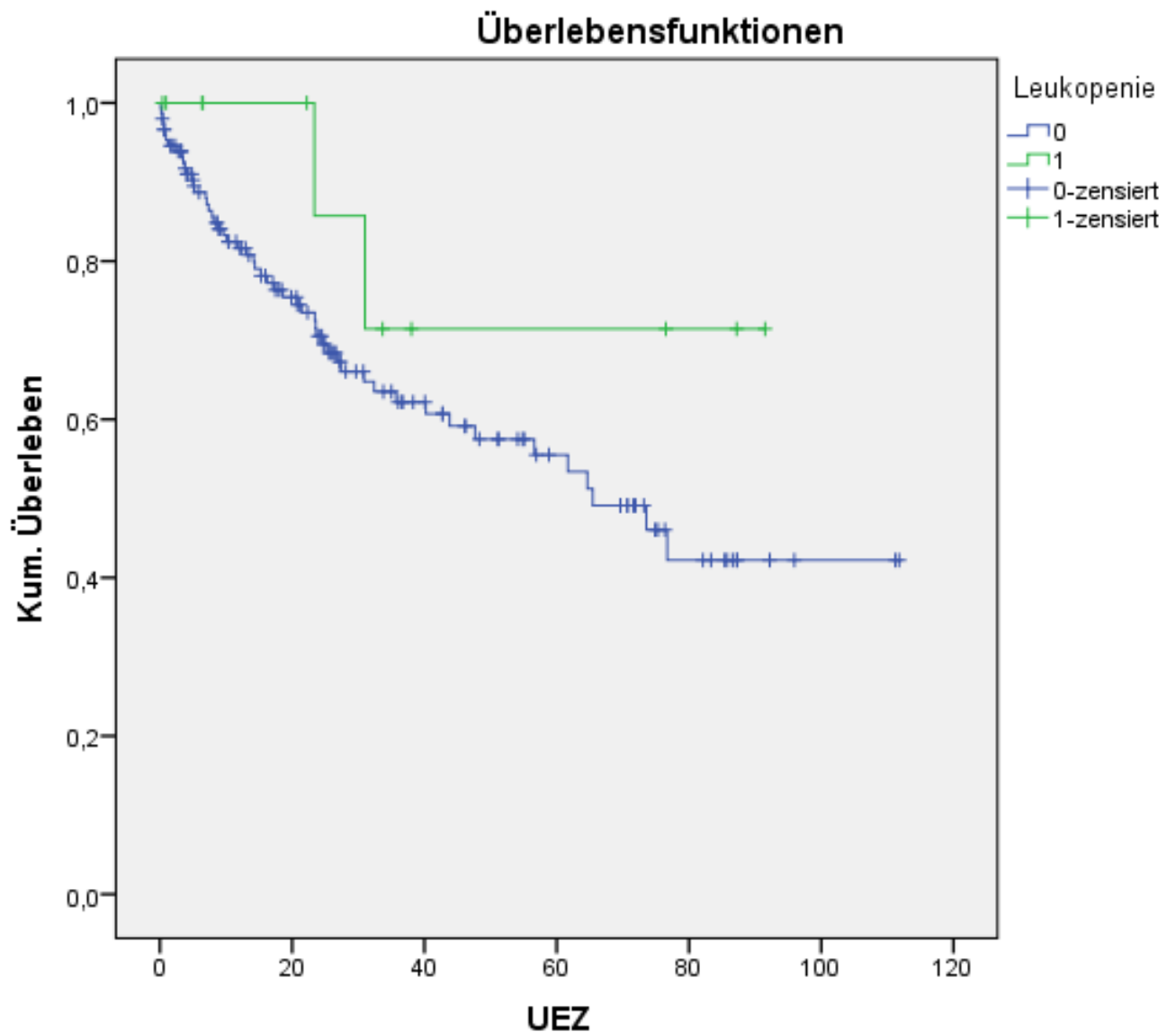
3.4.1 Leukozytose

Vom Patientenkollektiv konnten insgesamt 161 Werte gewonnen werden. Bei 11 Patienten war eine Leukozytose zu beobachten. Von ihnen starben 9 im Beobachtungszeitraum. Von den 150 Patienten mit normalen Leukozytenwerten verstarben 46. Somit ist die Prognose der Patienten mit Leukozytose signifikant schlechter ($p < 0,001$) als bei jenen, deren präoperativer Leukozytenwert sich im physiologischen Bereich befindet.



3.4.2 Leukopenie

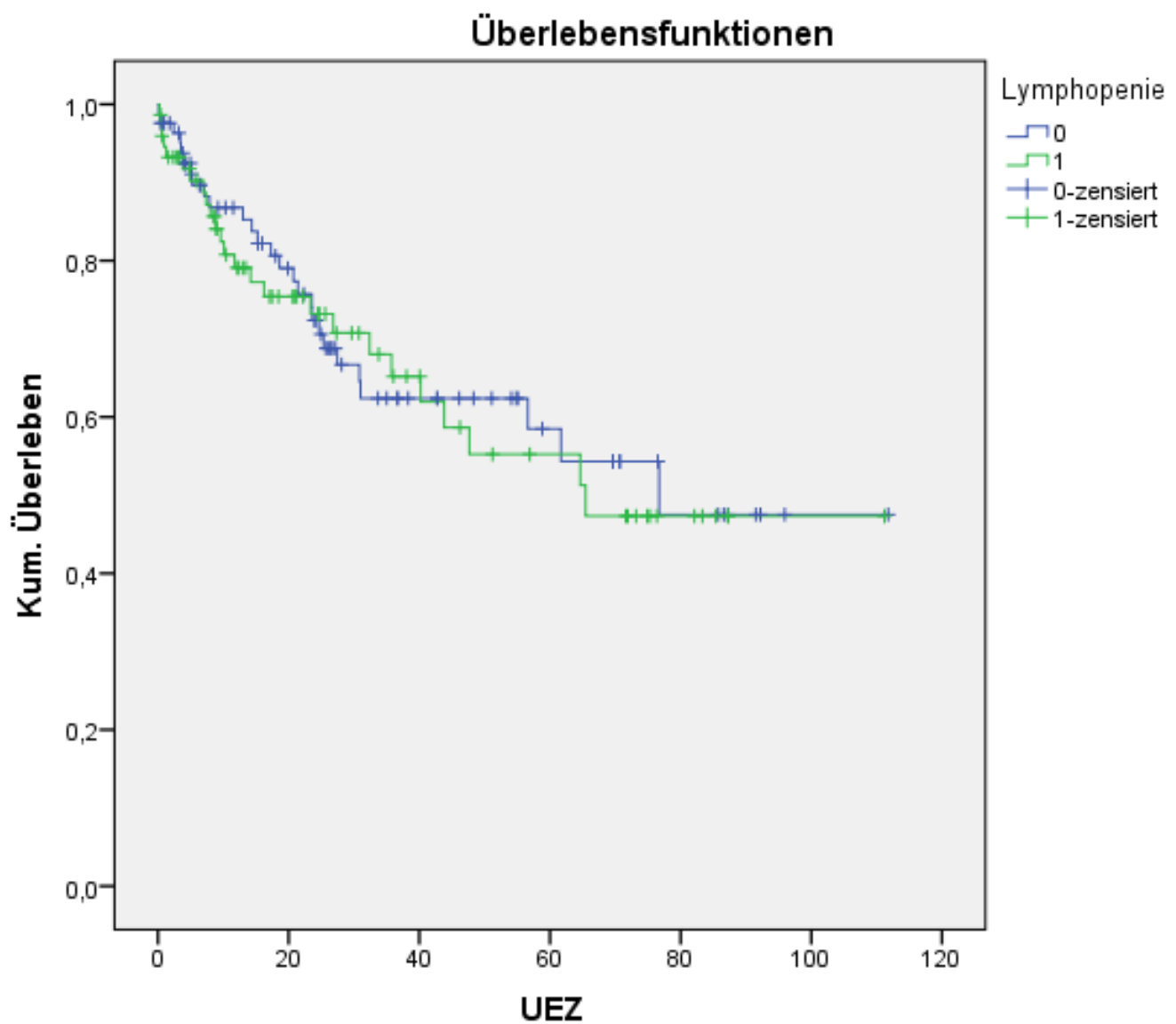
Bei den beobachteten Leukozyten werten fanden sich 12 Werte die unter den physiologischen Grenzen lagen. 149 Werte befanden sich im Normalbereich. Aus der Gruppe mit Leukopenie verstarben zwei Patienten während in der Gruppe mit physiologischen Werten 53 Patienten verstarben. Für die Leukopenie konnte also kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,214$).



3.5 Lymphopenie

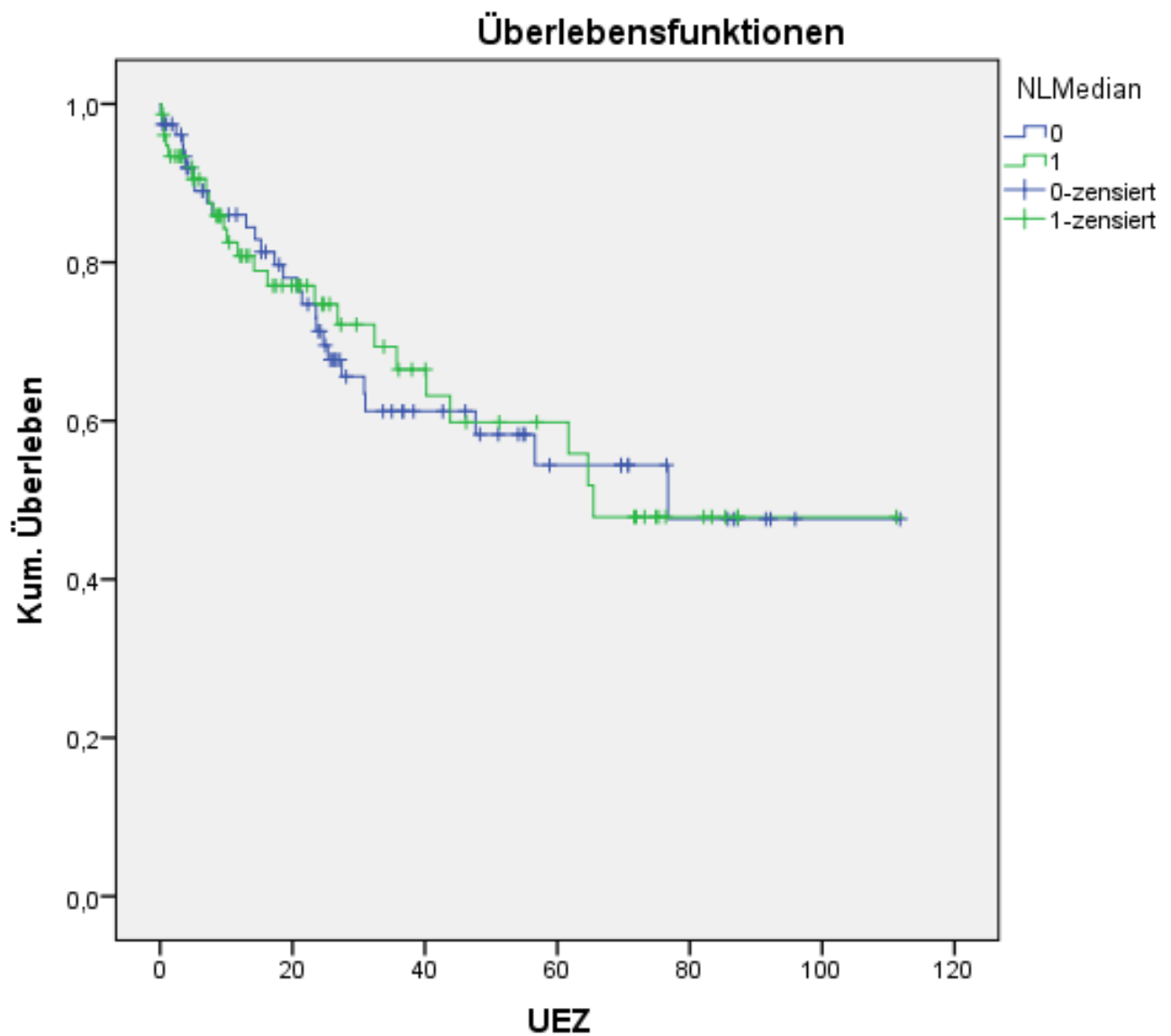
Von insgesamt 158 Patienten konnten deren präoperativen Lymphozytenwerte ermittelt werden. Bei 75 von ihnen wurde eine Lymphopenie nachgewiesen, davon verstarben 25 im Beobachtungszeitraum.

Von den 85 Patienten mit normalen Werten starben 27. Auch hier konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden ($p=0,778$).

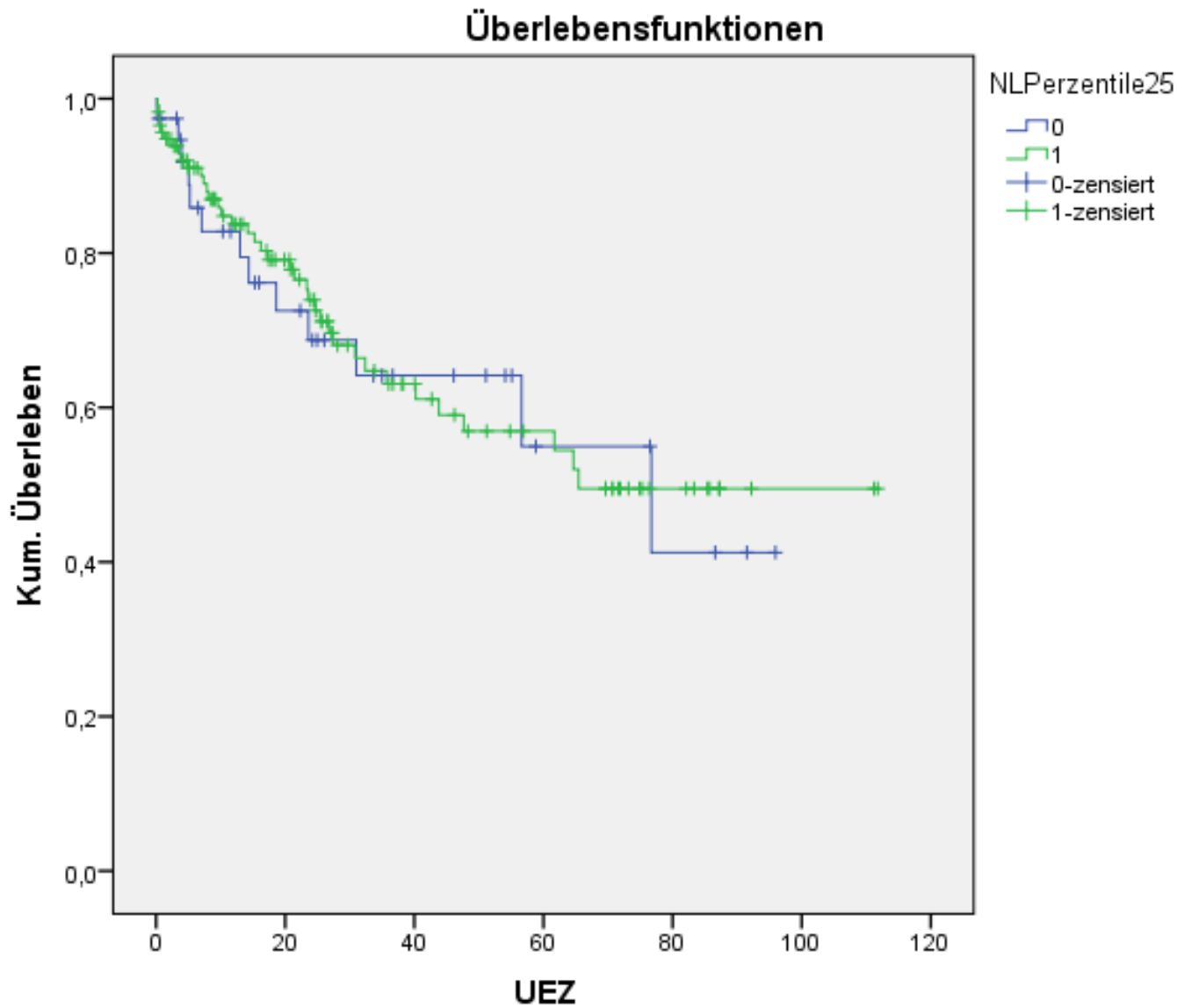


3.6 Neutrophile Granulozyten

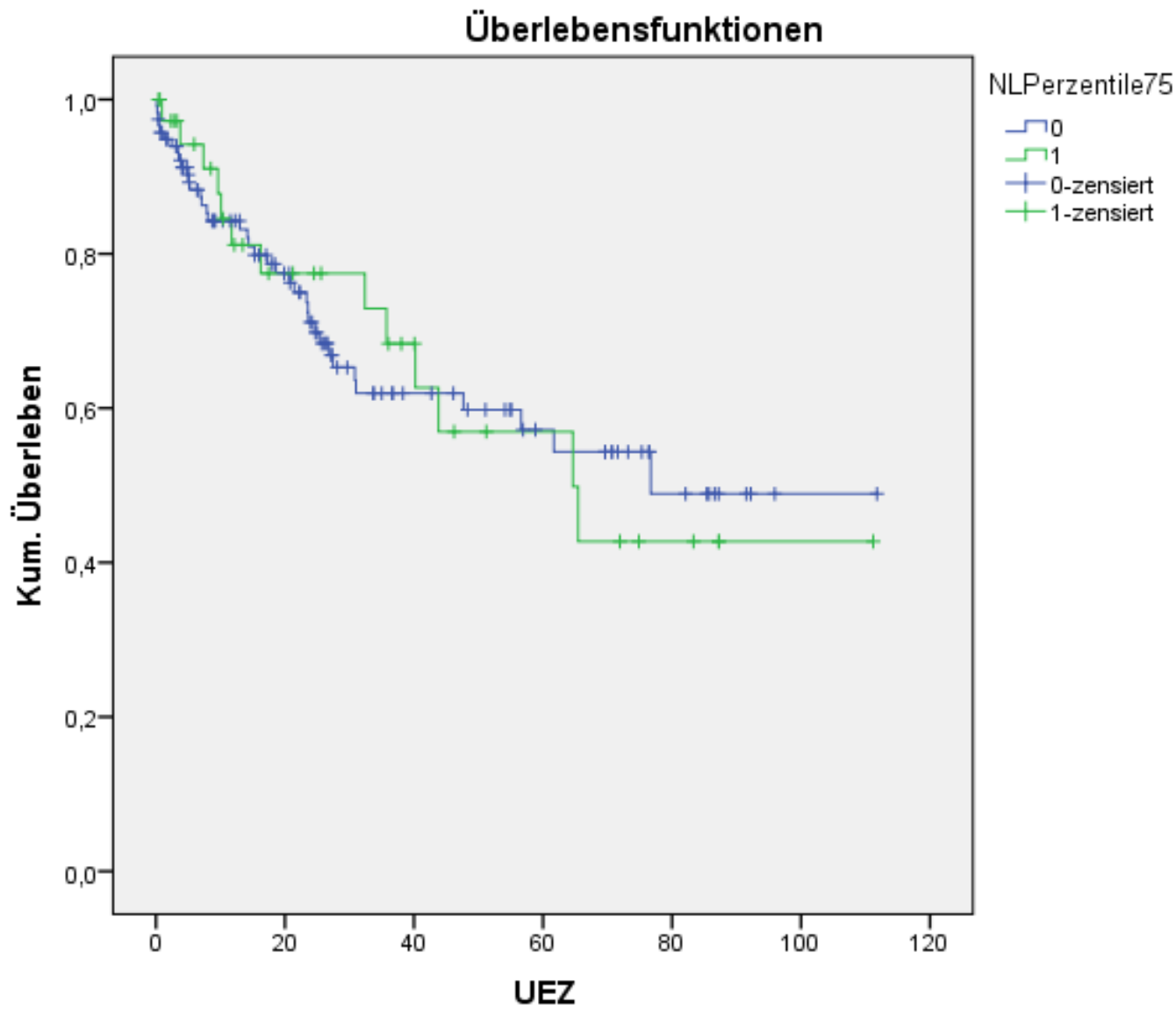
Die Neutrophilen Granulozyten Werte konnten von 155 Patienten bestimmt werden. Zuerst wurde der Median als Grenzwert herangezogen, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden konnte ($p=0,976$).



Anschließend wurde untersucht, ob es einen Unterschied bei niedrigen Werten gibt. Hierfür wurde der Perzentil 25 Wert als Grenzwert definiert. Jedoch konnte wiederum kein signifikanter Unterschied ($p=0,868$) nachgewiesen werden.



Auch bei hohen Werten, wobei der festgelegte Grenzwert dem Perzentil 75 entsprach konnten keine signifikanten Unterschiede ($p=0,984$) beobachtet werden.



4 Diskussion

Auf der Basis der in dieser Diplomarbeit ausgewerteten Daten kann postuliert werden, dass sich die präoperativen Laborwerte von CRP und Albumin und somit der GPS auch für das Ösophaguskarzinom als unabhängiger Prognosefaktor verwenden lassen.

Für die neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten konnte hingegen keine signifikante Aussagekraft nachgewiesen werden.

Das CRP wurde auch in anderen Studien schon mit einer schlechteren Prognose der Patienten in Verbindung gebracht. Eine nicht unwesentliche Rolle scheint hierbei der Botenstoff Interleukin-6 zu spielen. Er regt, wie oben bereits beschrieben, die Bildung des CRPs in der Leber an und kann durch die gesteigerte Bildung von EGF und HGF das Tumorwachstum positiv beeinflussen. Es ist jedoch nicht klar, ob das Interleukin-6 oder das CRP oder beide gemeinsam für die schlechtere Prognose verantwortlich sind. Diese Problematik sollte Anlass zu weiterer Forschung sein. Es gilt herauszufinden, wie das CRP molekularbiologisch wirkt, beziehungsweise an welchen Prozessen es genau beteiligt ist.

Der Zusammenhang zwischen Hypoalbuminämie und verminderter Überlebenszeit ist hingegen gut nachvollziehbar. Wie bei jedem anderen schwer Erkrankten bzw. Schwerverletzten sind Energiereserven ein kritischer Faktor. Die molekularen Bausteine, die der Körper braucht, um sich zu regenerieren, müssen in ausreichender Form zur Verfügung gestellt werden. Die Ergebnisse dieser Studie widersprechen der im Jahr 2001 postulierten Meinung, dass der Ernährungszustand kein unabhängiger Prognosefaktor sei. (Siewert, Rothmund, & Volker, 2006).

Der aus CRP und Albumin gebildete Glasgow-Prognostic Score (GPS-Score) (McMillan, 2013) hat somit auch für das resezierte Oesophaguskarzinom Gültigkeit.

Das Calcium, das in physiologischer Weise in enger Beziehung zum Albumin steht, bietet einen weiteren, prognostischen Anhaltspunkt. In einer Studie von Wahyu Wulaningsih et al. aus dem Jahr 2013 konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung des Calciumspiegels mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms einhergeht. Im Gegenzug ist das Risiko an einem Ko-

lonkarzinom zu erkranken bei hohen Calciumwerten geringer. (Wulaningsih et al., 2013) Somit scheint auch das Calcium ein Faktor zu sein, dem zumindest in der Ätiologie eine Rolle zukommt. Es ist nachgewiesen, dass Albumin Calcium bindet und es somit inaktiviert. Es ist somit denkbar, dass bei einer Hypoalbuminämie folglich weniger Calcium gebunden werden kann. Daraus folgend könnte mehr verfügbares Calcium vorliegen, das vermutlich die Karzinogenese vorantreibt. Der genaue Pathomechanismus ist leider noch nicht bekannt.

Die signifikant schlechtere Überlebenszeit bei einem erhöhten Leukozytenwert, überrascht hingegen. Vor allem, da bezüglich neutrophiler Granulozyten und Lymphozyten kein signifikanter Prognoseunterschied gezeigt werden konnte. Es liegt die Vermutung nahe, dass eventuell die Monozyten eine nicht unwesentliche Rolle spielen könnten. In einer Studie aus dem Jahr 2012 konnte gezeigt werden, dass eine vermehrte Infiltration des Tumorgewebes mit Monozyten beim Adenokarzinom signifikant mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet ist. (Dutta, et al., 2012)

Hier könnte wiederum ein Einfluss des C-reaktiven Proteins vorliegen, da dieses die Aktivität der Monozyten anregt. Interleukin 6 scheint in diesem Zusammenhang eine bedeutende Schlüsselstelle zu sein, um den pathophysiologischen Mechanismus, der durch den Tumor verursacht wird, zu verstehen.

Zusammenfassen kann aufgrund der in dieser Diplomarbeit erhobenen Daten festgestellt werden, dass bei einem erhöhten GPS-Score die Prognose eines rezezierten Ösophaguskarzinoms signifikant schlechter ist. Der zugrunde liegende Pathomechanismus noch weitgehend ungeklärt. Dieser sollte Gegenstand weiterer Forschung sein. Wenn man die einzelnen Faktoren in Beziehung zueinander setzt, ergibt sich ein komplexes, doch leider unvollständiges Bild. Viele Fragen bleiben offen:

- Welche Rolle spielt das Calcium?
- Welche Wirkung haben CRP und Interleukin 6 im Rahmen der Tumorbio-
logie?
- Welche Rolle kommt den Makrophagen in der Tumorbio-
logie zu?

- Wie beeinflussen einander die einzelnen Faktoren Albumin, Calcium, CRP, Makrophagen und Interleukin 6?

Es benötigt noch einiges an Grundlagenforschung, um die genauen Vorgänge aufzuklären. Es kann als wahrscheinlich angesehen werden, dass bei der Klärung der offenen Fragen neue Ansatzpunkte für therapeutische Interventionen gefunden werden.

5 Literaturverzeichnis

- Alexander, Z. (2013). *Max-Planck-Gesellschaft*. Abgerufen am 15. 3 2014 von http://www.mpg.de/6672031/VASB_JB_2013?c=7291695
- Black, S., Kushner, I., & Samols, D. (26. August 2004). C-reactive Protein. *The Journal of Biological Chemistry*, S. 48487-48490.
- Böcker, W., & Denk, H. (2012). Pathologie. München; Jena: Elsevier, Urban und Fischer.
- Böcker, W., Denk, H., Heiz, P. U., & Moch, H. (2008). Repetitorium Pathologie. München: Elsevier.
- Boldt, J. (24. Januar 2010). Use of albumin: an update. *British Journal of Anaesthesia*, S. 276-284.
- Broere, F., Apasov, S. G., Sitkovsky, M. V., & van Eden, W. (2011). T cell subsets and T cell mediated immunity. In F. P. Nijkamp, & M. J. Parnham, *Principles of Immunopharmacology* (S. 15-27). Basel: Springer Basel AG.
- Dutta, G., Ging, J. J., Crumley, A. B., Mohammed, Z., Orange, C., Edwards, J., et al. (2012). The relationship between tumour necrosis, tumour proliferation, local and systemic inflammation, microvessel density and survival in patients undergoing potentially curative resection of oesophageal adenocarcinoma. *British Journal of Cancer*, 702-710.
- E.Volanakis, J. (2001). Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molecular Immunology* 38, S. 189–197.
- Greten, G. R. (1969, 2010). Innere Medizin. Stuttgart, New York: Thieme Verlag KG.
- Gupta, D., & Lis, C. G. (2010). *Pretreatment serum albumin as a predictor of cancaer survival: A systhematic review of the epidemiological literature*. Abgerufen am 17. 04 2014 von Springer Link: <http://link.springer.com/article/10.1186%2F1475-2891-9-69>
- Haas, R., Marelli-Berg, F., & Mauro, C. (30. Juni 2013). In the eye of the storm: T-cell behavior in the inflammatory microenviroment. *American Journal of Clinical and Experimental Immunology*, S. 146-155.
- Henne-Bruns, D., & Barth, E. (2012). Chirurgie. Stuttgart: Thieme. *Journal Onkologie*. (29. August 2007). Abgerufen am 25. Junli 2014 von <http://www.journalonko.de/afview.php?id=1486>

- Klinke, R., Pape, H.-C., Kurtz, A., & Silbernagel, S. (2010). *Physiologie*. Stuttgart: Thieme Verlag KG.
- Luckheeram, R. V., Zhou, R., Verma, A. D., & Xia, B. (26. Dezember 2011). CD4+ T Cells: Differentiation and Funktion. *Clinical and Developmental Immunology*.
- Lüllmann-Rauch, R. (2009). *Histologie*. Stuttgart: Thieme.
- McMillan, D. C. (2013). The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews* 39, 534-540.
- Mócsai, A. (25. Juni 2013). Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond. *The Journal of Experimental Medicine*, S. 1283-1299.
- Nicholson, J. P., Wolmarans, M. R., & Park, G. R. (2000). The role of albumin in critical illness. *British Journal of Anaesthesia*, S. 599-610.
- Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (Juni 2003). C-reactive protein: a critical update. *The Journal of Clinical Investigation*, S. 1805-1812.
- Quinlan, G. J., Martin, G. S., & Evans, T. W. (24. Mai 2005). Albumin: Biochemical Properties and Therapeutic Potential. *Hepatology*, S. 1211-1219.
- Siewert, J. R., Rothmund, M., & Volker, S. (2006). *Praxis in der Viszeralchirurgie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Silbernagl, S., & Lang, F. (2009). *Taschenatlas Pathoohysiologie*. Stuttgart: Thieme.
- Smolle-Jüttner, F. M. (11. 03 2014). *Ösophaguschirurgie*. Abgerufen am 19. 04 2014 von Moodle VMC:
<https://vmc.medunigraz.at/moodle/mod/resource/view.php?id=3448>
- Summers, C., Rankin, S. M., Condliffe, A. M., Singh, N., Peters, A. M., & Chilvers, E. R. (August 2010). Neutrophil kinetics in health and disease. *Trends in Immunology*, S. 318-324.
- Suzuki, H., Asakawa, A., Amitani, H., Fujitsuka, N., Nakamura, N., & Inui, A. (4. Juni 2013). Cancer Cachexia Pathophysiology and Translational Aspect of Herbal Medicine. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, S. 695-705.
- Trikkha, M., Corringham, R., Klein, B., & Rossi, J.-F. (15. Oktober 2003). Targeted Anti-Interleukin-6 Monoclonal Antibody Therapy for Cancer: A Review of the Rationale and Clinical Evidence. *Clinical Cancer Review*, S. 4653-4665.

- Valkanova, V., Ebmeier, K. P., & Allan, C. L. (5. Juni 2013). CRP, IL-6 and depression: A systemic review and meta.analysis of longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders*, S. 736-744.
- Wulaningsih, W., Michaelsson, K., Garmo, H., Jungner, I., Walldius, G., Lambe, M., et al. (2013). *Serum calcium and risk of gastrointestinal cancer in the Swedish AMORIS study*. London: BMC Public Health.

6 Anhang

Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

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

VOTUM gültig bis 08.01.2015

EK-Nummer: 26-142 ex 13/14
Studientitel: Prognostic impact of preoperative Neutrophils, Lymphocytes, CRP and Albumin in esophageal carcinoma.
Prüfer: Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner
Medizinische Universität Graz
Sponsor: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 29
CRO: -
Antragsteller: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: cand. med. Markus Merkl

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 08.01.2014 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

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

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

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 18.12.2013, begutachtet im 'expedited Review' am 08.01.2014

✓ Antragsformular Unterschriftenseiten	18.12.2013
✓ Antragsformular ECS	18.12.2013
✓ Originalprotokoll Konzeptformular CRP, Leuco, oesophaguskarzinom V 01	17.12.2013

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

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

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

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

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die

EK-Nummer: 26-142 ex 13/14

Votum

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.

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, 08. Jänner 2014



Univ. Prof. DI Dr. Josef Haas
Vorsitzender



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

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