

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Prof. h.c. Dr. h.c. Jakob R. Izbicki

Untersuchung von Single-Nukleotid-Polymorphismen als individuelle Prognosefaktoren für das Ösophaguskarzinom

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Hatefa Jadran aus Hamburg

Hamburg 2020

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 13.07.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Martin Horstmann

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Tarik Ghadban

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Das Ösophaguskarzinom.....	6
1.1.1	Ätiologie und Histopathologie	7
1.1.2	Klassifikation.....	7
1.1.3	Klinik.....	11
1.1.4	Metastasierungswege.....	11
1.1.5	Diagnostik und Staging.....	11
1.1.6	Therapie	13
1.1.6.1	Lokal begrenzte Tumore	13
1.1.6.2	Lokal fortgeschrittene Tumore.....	13
1.1.6.3	Metastasierte Tumore	14
1.2	Molekularbiologische Grundlagen.....	15
2	Zielsetzung der Arbeit.....	17
3	Material und Methoden	18
3.1	Studiendesign und Patienten	18
3.2	Klinisch-pathologische Daten.....	18
3.3	Untersuchte Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs).....	19
3.3.1	rs1205	19
3.3.2	rs17561	20
3.3.3	rs373759	20
3.3.4	rs1800872	21
3.3.5	rs1800629	21
3.3.6	rs3824872	22
3.3.7	rs2275913	23
3.3.8	rs2736098	23
3.3.9	rs2839658	24
3.3.10	rs16986825	24
3.3.11	rs13266270	25
3.3.12	rs9304616	25
3.3.13	rs1493593 und rs3774220	26
3.3.14	rs836548	26
3.3.15	rs4926	27
3.4	Experimentelle Techniken.....	28
3.4.1	DNA-Extraktion.....	28

3.4.2	DNA-Amplifikation und Genotypisierung.....	28
3.5	Statistische Auswertung.....	29
4	Ergebnisse.....	30
4.1	Charakteristika der Studienkohorte.....	30
4.2	Auswertung rs1205.....	30
4.2.1	Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen.....	30
4.2.2	Überlebensanalyse rs1205.....	31
4.3	Auswertung rs17561.....	32
4.3.1	Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen.....	32
4.3.2	Überlebensanalyse rs17561.....	33
4.4	Auswertung rs373759.....	34
4.4.1	Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen.....	34
4.4.2	Überlebensanalyse rs373759.....	35
4.5	Auswertung rs1800872.....	40
4.5.1	Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen.....	40
4.5.2	Überlebensanalyse rs1800872.....	41
4.6	Auswertung rs1800629.....	41
4.6.1	Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen.....	41
4.6.2	Überlebensanalyse rs1800629.....	43
4.7	Auswertung rs3824872.....	43
4.7.1	Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen.....	43
4.7.2	Überlebensanalyse rs3824872.....	44
4.8	Auswertung rs2275913.....	50
4.8.1	Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen.....	50
4.8.2	Überlebensanalyse rs2275913.....	51
4.9	Auswertung rs2736098.....	51
4.9.1	Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen.....	51
4.9.2	Überlebensanalyse rs2736098.....	52
4.10	Auswertung rs2839658.....	53
4.10.1	Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen.....	53
4.10.2	Überlebensanalyse rs2839658.....	54
4.11	Auswertung rs16986825.....	60
4.11.1	Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen.....	60
4.11.2	Überlebensanalyse rs16986825.....	61
4.12	Auswertung rs13266270.....	61
4.12.1	Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen.....	61

4.12.2	Überlebensanalyse rs13266270	63
4.13	Auswertung rs9304616.....	63
4.13.1	Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen	63
4.13.2	Überlebensanalyse rs9304616	64
4.14	Auswertung rs1493593.....	70
4.14.1	Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen	70
4.14.2	Überlebensanalyse rs1493593	71
4.15	Auswertung rs3774220.....	71
4.15.1	Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen	71
4.15.2	Überlebensanalyse rs3774220	72
4.16	Auswertung rs836548.....	73
4.16.1	Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen	73
4.16.2	Überlebensanalyse rs836548	74
4.17	Auswertung rs4926.....	80
4.17.1	Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen	80
4.17.2	Überlebensanalyse rs4926	81
5	Diskussion	83
6	Zusammenfassung	94
7	Abstract	95
8	Abkürzungsverzeichnis	96
9	Literaturverzeichnis.....	98
10	Danksagung	107
11	Lebenslauf	108
12	Eidesstattliche Versicherung.....	109

1 Einleitung

1.1 Das Ösophaguskarzinom

Als Ösophaguskarzinome werden maligne Neoplasien des Ösophagusepithels bezeichnet. Grundsätzlich wird beim Ösophaguskarzinom zwischen zwei Hauptformen, dem Adenokarzinom und dem Plattenepithelkarzinom unterschieden (Napier et al. 2014). Selten treten Mischformen oder Tumoren eines anderen Ursprungsgewebes auf und spielen daher eine untergeordnete Rolle. Die Lokalisation der Ösophaguskarzinome korreliert stark mit ihrer Histologie. Adenokarzinome sind meist in der Kardie und dem unteren Drittel des Ösophagus lokalisiert. Plattenepithelkarzinome kommen hingegen vor allem infrabifurkal im mittleren und thorakalen Ösophagus vor (Fuchs 2010). Aufgrund der meist späten Diagnosestellung weisen Ösophaguskarzinome eine insgesamt schlechte Prognose auf. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt zwischen 15%-25% (Pennathur et al. 2013).

Das Ösophaguskarzinom ist weltweit die achthäufigste Krebserkrankung und die sechsthäufigste Krebstodesursache. Während angenommen wird, dass die Inzidenz anderer Tumorentitäten in den nächsten zehn Jahren abnehmen wird, wird laut Schätzungen die Prävalenz des Ösophaguskarzinoms um 140% steigen (Napier et al. 2014, Lambert und Hainaut 2007). Weltweit ist die am häufigsten verbreitete histologische Unterform das Plattenepithelkarzinom (Napier et al. 2014). Es zeigt sich jedoch eine steigende Inzidenz von Adenokarzinomen, wodurch diese zu einer der am stärksten zunehmenden Neoplasien der westlichen Welt gelten (Edgren et al. 2013). Zu erkennen ist, dass die Inzidenz beider Unterformen in ihrer geographischen Lokalisation variieren. 79% aller globalen Plattenepithelkarzinome treten in Süd-Ost- und Zentralasien auf. Im Vergleich dazu treten 46% aller globalen Adenokarzinome in Nord- und Westeuropa, Nordamerika und Ozeanien auf (Arnold et al. 2015). Folgende epidemiologische Daten beziehen sich auf Deutschland. Etwa 3% aller Krebstodesfälle bei Männern und 1% bei Frauen werden durch Ösophaguskarzinome verursacht (Krebs in Deutschland 2017 Register). Laut dem Robert-Koch-Institut (RKI) betrug die Anzahl der Neuerkrankungen 2013 bei Frauen 1470, bei Männern war die Anzahl mit 5110 weitaus höher (RKI 2016). Männer erkranken demnach etwa vier- bis fünfmal häufiger am Ösophaguskarzinom als Frauen. Im Schnitt erkranken Männer in einem Alter von 67 Jahren am Ösophaguskarzinom, vier Jahre früher als Frauen (Krebs in Deutschland 2017 Register).

1.1.1 Ätiologie und Histopathologie

Die Entwicklung eines Adenokarzinoms erfolgt stufenweise über eine Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz (Arash-Asish 2015, Sharma et al. 2000, Di Pietro und Fitzgerald 2009). Über 90% der Adenokarzinome entstehen im unteren Drittel des Ösophagus auf dem Boden eines Barrett-Ösophagus (Präkanzerose) als Folge einer Refluxösophagitis. Durch den gastroösophagealen Reflux kommt es zu einer Schädigung des ösophagealen Plattenepithels im unteren Drittel des Ösophagus, welches daraufhin durch Zylinderepithel vom intestinalen Typ mit Becherzellen ersetzt wird. Dieser Prozess führt zur Entstehung einer Barrett-Metaplasie (Martinucci et al. 2016). Die Metaplasie ist prinzipiell reversibel, kann aber unter anderem durch Akkumulation genetischer Aberrationen im Sinne einer stufenweisen Progression über eine niedriggradige intraepithelialen Neoplasie zur hochgradigen intraepithelialen Neoplasie bis hin zum Adenokarzinom führen (Arash-Asish 2015, Sharma et al. 2000, Di Pietro und Fitzgerald 2009, Becker et al. 2016). Die Metaplasie stellt den wesentlichen Risikofaktor für die Entstehung eines Adenokarzinoms im distalen Ösophagus dar. Bei Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus besteht im Vergleich zur Normalbevölkerung ein ca. 30 bis 40-mal höheres Risiko für die Entwicklung eines Adenokarzinoms (Huang und Yu 2016). Plattenepithelkarzinome können in jeder Lokalisation des Ösophagus entstehen, bevorzugt aber im mittleren Drittel des Ösophagus (Rice et al. 2015). Risikofaktoren für die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms sind vor allem Alkoholabusus, Rauchen, Nitrosamine und eine Achalasie (Napier et al. 2014, Offner 2000).

1.1.2 Klassifikation

Die histologische Klassifikation und Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms erfolgt nach der TNM-Klassifikation der UICC (Tab.1). Sie ist ein System zur Beschreibung der anatomischen Ausbreitung von Tumoren in Bezug auf die Ausbreitung des Primärtumors (T), Fehlen oder Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen (N) und Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen oder Lymphknotenmetastasen in fernen Stationen (M) (Fuchs 2010). Klinische oder pathologische Klassifikationen werden durch Voranstellungen von Buchstaben unterschieden. Ein „c“ (cTNM) definiert eine TNM-Klassifikation, die durch klinische Untersuchungen (z.B. bildgebende Verfahren, Endoskopie, Biopsie oder chirurgische Exploration) festgestellt wurde (Wittekind 2016). Eine Sonderform stellt das „u“ dar, bei welcher der Tumor mittels Endosonographie beurteilt wurde. Ein „p“ deutet auf ein postoperatives histopathologisches TNM-Stadium hin, welches anhand des Operationsresektates

erhoben wurde. „Y“ beschreibt ein Tumorstadium nach neoadjuvanter Chemotherapie oder Radiochemotherapie (Fuchs 2010). Weitere histologische Zusatzangaben sind „L“ (Lymphgefäßinvasion) und „V“ (Veneninvasion). „Pn“ beschreibt das Vorliegen einer perineuralen Invasion (TNM Atlas Wittekind et al. 2015). Die R-Klassifikation eines Tumors beschreibt das Fehlen oder Vorhandensein von Resttumorgewebe nach einer chirurgischen Resektion an den Grenzflächen (Pollheimer und Langner 2017). Ist histopathologisch kein Residualtumor mehr nachweisbar, wird der Tumor mit R0 klassifiziert. Ist er nur mikroskopisch sichtbar, liegt ein R1-Stadium vor. Ist ein Residualtumor makroskopisch nachweisbar, wird der Tumor mit R2 klassifiziert (Tab.2) (Fuchs 2010). Es lassen sich ein oraler, aboraler und ein lateraler/zirkumferenzieller Resektionsrand (CRM) unterscheiden. Der CRM wird definiert als äußerer Resektionsrand der adventitiellen Weichteilmanschette, welcher den Tumorausläufern am nächsten ist. Nach Klassifikation des Royal College of Pathologists (RCP) wird der CRM als positiv gesehen, wenn der Tumor direkt am Resektionsrand nachweisbar ist oder einen Abstand von <1mm zum Resektionsrand hat. Ist der minimale Abstand zwischen Tumor und zirkumferenziellen Resektionsrand jedoch >1mm, ist der CRM negativ (Karstens et al. 2018, Chan et al. 2013). Der CRM ist ein nützlicher Parameter zur Prognoseabschätzung des Ösophaguskarzinoms. Eine neoadjuvante Therapie und eine En-bloc transthorakale Ösophagektomie begünstigen das Erreichen eines negativen CRMs (Riede et al. 2004). Das Grading „G“ beschreibt die Differenzierung des Tumors, die Ähnlichkeit zum Ursprungsgewebe (Wittekind 2016). Je schlechter der Tumor differenziert ist, je weniger er dem normalen Gewebe entspricht, desto größer ist seine Wachstumsgeschwindigkeit und Bösartigkeit (Tab.5) (Langer und Thies 2013). Das konventionell-histomorphologische Grading ist bei neoadjuvant vorbehandelten Tumoren nicht aussagekräftig und wird als „G*“ beschrieben. Es wird daher durch das Regressionsgrading ersetzt (Schein 2015).

T= Primärtumor

- Tx** Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0** kein Anhalt für Primärtumor
- Tis** Carcinoma in situ
- T1** Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
- T1a** Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae
- T1b** Tumor infiltriert Submukosa
- T2** Tumor infiltriert Muscularis propria
- T3** Tumor infiltriert Adventitia
- T4** Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
- T4a** Tumor infiltriert Pleura, Perikard, Zwerchfell oder Peritoneum
- T4b** Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea

N= regionäre Lymphknoten

- Nx** regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0** keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1** Metastasen in 1-2 Lymphknoten
- N2** Metastasen in 3-6 Lymphknoten
- N3** Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

M= Fernmetastasen

- M0** keine Fernmetastasen
- M1** Fernmetastasen

Tab.1: Klinische Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen sind Karzinome des ösophagogastralen Übergangs nach der 8.TNM-Edition

R	Resektionsrand
R0	Residualtumor histopathologisch nicht nachweisbar
R1	Residualtumor mikroskopisch nachweisbar
R2	Residualtumor makroskopisch nachweisbar

Tab.2: R-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms (Fuchs 2010)

Stadium	cT	cN	cM
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0-N1	M0
II	T2 T3	N0-N1 N0	M0
III	T3 T1-T3	N1 N2	M0
IVA	T4 T1-T4	N0-N2 N3	M0
IVB	T1-T4	N0-N3	M1

Tab.3: Klinische Stadieneinteilung des Plattenepithelkarzinoms nach UICC der 8. TNM-Edition

Stadium	cT	cN	cM
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T2 T3-4a	N1 N0-N1	M0
IVA	T1-T4a T4b T1-T4	N2 N0-N2 N3	M0
IVB	T1-T4	N0-N3	M1

Tab.4: Klinische Stadieneinteilung des Adenokarzinoms nach UICC der 8. TNM-Edition

Grad	Differenzierung
Gx	Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert

Tab.5: Grading des Ösophaguskarzinoms (Fuchs 2010)

1.1.3 Klinik

Das Ösophaguskarzinom bleibt sehr lange Zeit asymptomatisch und wird daher in der Regel erst spät diagnostiziert. In einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium präsentieren sich die Patienten mit dem Leitsymptom einer zunehmenden Dysphagie, welche als Schluckstörung bei Passagebehinderung für feste und flüssige Nahrung definiert ist (Short et al. 2017). Jedoch tritt die Dysphagie erst bei einem Restlumen von unter 11mm auf und gilt daher als Spätsymptom des Ösophaguskarzinoms (Schein 2015). Weitere klinische Symptome sind ungewollter Gewichtsverlust (10% oder mehr des Körpergewichts in einem Zeitraum von drei bis sechs Monaten), Odynophagie, neu aufgetretene Dyspepsie, medikamentenresistentes Sodbrennen, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Regurgitation, Pseudohypersalivation, Heiserkeit (Rekurrensparese), gastrointestinale Blutungen (Hämatemesis oder Melaena) und pulmonale Symptomatik bei Tracheobronchialfistelbildung, welche die Gefahr einer Aspirationspneumonie erhöht (Short et al. 2017, Shahmiri 2011).

1.1.4 Metastasierungswege

Patienten mit einem Ösophaguskarzinom versterben meist an den Folgen der Tumormetastasierung. Daher ist es umso wichtiger, die prognostische Bedeutung der Zell-Dissemination zu kennen, um leitliniengerecht zu therapieren (Shaheen et al. 2017). Ösophaguskarzinome metastasieren früh lymphogen zunächst in die Lymphknoten. Die hämatogene Metastasierung erfolgt spät in die Leber, Lunge, Pleura, Skelett, Nebennieren, Nieren und Gehirn. Meist versterben die Patienten bevor die hämatogene Metastasierung aufgetreten ist. Neben der frühen lymphogenen Metastasierung, infiltrieren Ösophaguskarzinome ebenso in Nachbarstrukturen wie z.B. in die Trachea, die Wirbelkörper oder in Blutgefäße (Napier et al. 2014, Shaheen et al. 2017).

1.1.5 Diagnostik und Staging

The Society of Thoracic Surgeons und The National Comprehensive Cancer Network stellt bei allen Patienten mit der unter 1.1.3 dargestellten klinischen Symptomatik die Indikation zu einer frühzeitigen Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) (Short et al. 2017). Die ÖGD stellt den Goldstandard zur Diagnosesicherung des Ösophaguskarzinoms dar, weil sie mit höchster Sensitivität und Spezifität Veränderungen der ösophagealen Schleimhaut identifiziert. Bei einem suspekten Schleimhautbefund muss der Untersucher zwischen einer nichtneoplastischen oder

neoplastischen Genese der Schleimhautläsion differenzieren. Zeichen einer Dysplasie sind unter anderem Pigmentveränderungen, fein-granuläre oder noduläre Oberflächenstrukturen, Plaquebildung, Erosionen und Ulzera (Meves et al. 2015, Luo et al. 2016). Bei der ÖGD werden Biopsien aus allen suspekten Läsionen zur histologischen Aufarbeitung entnommen. Können aufgrund von Strikturen keine Biopsien des Ösophaguslumens entnommen werden, kann eine Bürstenzytologie erfolgen. Die Chromoendoskopie zählt zur erweiterten Diagnostik. Dabei werden auf suspekta Schleimhautläsionen eine Lugol'sche (Jodalkali) Lösung appliziert. Die Chromoendoskopie trägt dazu bei, die Sensitivität der Detektion von suspekten Schleimhautläsionen zu verbessern (Short et al. 2017, Meves et al. 2015).

Nach Diagnosestellung erfolgt das klinische Staging nach der TNM-Klassifikation. Ein genaues prätherapeutisches Staging ist von hoher Relevanz für die weitere Entscheidung der individuellen Therapie (Meves et al. 2015). Die endoskopische Ultraschalluntersuchung (EUS) ist ein geeignetes Verfahren für die Beurteilung der lokalen Infiltrationstiefe des Tumors. Zusätzlich dient sie der Beurteilung des Befalls regionärer Lymphknoten. Die Tumortiefe kann durch die EUS mit einer Spezifität und Sensitivität von 80-90% bestimmt werden. Die Lymphknotenbeteiligung kann mit einer Spezifität von 84,6% und einer Sensitivität von 84,7% bestimmt werden (Luu et al. 2017). Kombiniert mit einer Feinnadelbiopsie erhöht sich Spezifität und Sensitivität der Detektion. Eine Computertomographie (CT) des Thorax und Abdomen mit oraler und intravenöser Kontrastmittelgabe dient der Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung und der Lymphknotenbeteiligung. Besser jedoch ist sie zur Identifizierung von Metastasen in Organen wie der Leber oder der Lunge geeignet. Bei etwa 15-20% der Patienten kann eine zusätzliche Positronen-Emissions-Tomographie (PET) das Staging durch Identifizierung von bisher nicht entdeckten Metastasen verbessern. Selbst bei komplettiertem Staging mit CT und PET können sowohl kleine Leber- oder Lungenmetastasen als auch Pleura- und Peritonealmetastasen unentdeckt bleiben (Berry 2014). Bei pulmonaler Symptomatik und Verdacht einer Tumorf infiltration ins Tracheobronchialsystem ist eine Bronchoskopie indiziert (Cheng 2005). Bei Patienten mit einem Adenokarzinom des distalen Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs und bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko haben, therapiebezogene Komplikationen zu entwickeln, können minimal-invasive chirurgische Techniken wie die Thorakoskopie oder die Laparoskopie zum Staging erwogen werden (Berry 2014).

1.1.6 Therapie

Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit in der Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms ist obligat, um die Überlebenschancen eines Patienten zu erhöhen und stellt nicht selten eine große Herausforderung für alle beteiligten Fachdisziplinen dar. Eine schnelle Diagnosesicherung und eine kurze Zeitspanne zwischen Diagnose und Beginn der individuellen Therapie spielen eine essentielle Rolle in der Prognose des Patienten. Beim therapeutischen Vorgehen ist die histologische Differenzierung zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinom und das prätherapeutische Staging von großer Bedeutung. Ferner müssen auch das Alter und der Gesundheitszustand des Patienten beachtet werden (Berry 2014). Kurativ chirurgische, chemotherapeutische und radiochemotherapeutische Therapieansätze haben eine Steigerung der Überlebensrate und der Lebensqualität bei Ösophaguskarzinompatienten gezeigt (Short et al. 2017). Die radikale Ösophagektomie stellt immer noch die einzige kurative Therapieoption beim Adenokarzinom des Ösophagus dar (Viklund et al. 2006). Trotz etablierter Therapie ist das Ösophaguskarzinom mit einer hohen Letalität vergesellschaftet und es bedarf weitere Forschung zu multimodalen Therapiekonzepten (Berry 2014).

1.1.6.1 Lokal begrenzte Tumore

Ein kurativer Therapieansatz erfolgt bei Tumoren, die die Basalmembran nicht durchbrochen haben oder nur die Lamina propria infiltrieren und keine Lymphknotenbeteiligung und Metastasen haben (T1a, N0, M0). Die endoskopische Mukosaresektion (EMR) stellt die Therapie der ersten Wahl dar. 91-98% der T1a Tumoren können endoskopisch erfolgreich reseziert werden. Infiltriert ein Adenokarzinom die Submukosa (T1b/sm1) mit einer Tiefeninvasion von $<500\ \mu\text{m}$, erfolgt eine endoskopische Submukosadisektion (ESD). Bei allen weiteren Stadien mit Lymph- oder Gefäßinfiltration (L1 oder V1), schlechtem Differenzierungsgrad (\geq Grading G3) oder einer Submukosainfiltration $\geq 500\ \mu\text{m}$ wird eine Ösophagusresektion empfohlen (Gockel und Hoffmeister 2018).

1.1.6.2 Lokal fortgeschrittene Tumore

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben etwa 32% der Ösophaguskarzinompatienten bereits eine fortgeschrittene Tumorerkrankung, die mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 10-30% einhergeht (Berry 2014, Enzinger und Meyer 2003, Rice et al. 2010).

Potenziell kurativ resektable Tumoren werden primär durch Ösophagektomie mit Lymphadenektomie behandelt (Short et al. 2017). Die chirurgische Rekonstruktion der Wahl ist ein Magenhochzug. Alternativ kann bei Patienten mit einer Voroperation am Magen bzw. gleichzeitiger Magenteilresektion ein Koloninterponat oder ein Jejunuminterponat erfolgen (Patel et al. 2003). Bei allen Zugangswegen und Techniken besteht ein 30-50%iges Risiko, schwere postoperative Komplikationen zu erleiden. Patienten, die eine Anastomoseninsuffizienz, Sepsis oder einen septischen Schock erleiden, haben eine signifikant schlechtere Überlebensprognose (Short et al. 2017, Rasmussen et al. 2018). Die Krankenhaussterblichkeit nach einer Ösophagektomie liegt bei etwa 5%. Aufgrund der hohen Sterblichkeitsrate werden Ösophagektomien in hochspezialisierten Kliniken mit hohen Fallzahlen durchgeführt (Zimmerman 2014, Lagergren und Lagergren 2013, Short et al. 2017). Bei Tumoren im Stadium II nach UICC ist zusätzlich eine perioperative Chemotherapie oder Radiochemotherapie indiziert. Patienten, die eine Kombination aus neoadjuvanter Chemotherapie oder Radiochemotherapie und Ösophagektomie erhalten, weisen eine bessere Überlebensprognose auf (Sjoquist et al. 2011, Short et al. 2017). Es herrscht eine unzureichende Datenlage bezüglich der adjuvanten Therapie beim Ösophaguskarzinom. Studien konnten keinen signifikanten Überlebensvorteil bei Patienten nachweisen, die nach einer neoadjuvanten Therapie und Ösophagektomie zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben (Saeed et al. 2017). Die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie kann dennoch bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer Metastasenbildung aufgrund einer hohen Lymphknotenbeteiligung gerechtfertigt sein. Eine adjuvante Radiatio hingegen kann laut Studien das Risiko eines lokalen Rezidivs nach chirurgischer Resektion verringern (Enzinger 2003, Fok et al. 1993, Ténrière et al. 1991, Berry 2014).

1.1.6.3 Metastasierte Tumore

Eine M1-Konstellation mit jedem T- und N-Stadium beschreibt ein Stadium IVB nach UICC. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind etwa 75% der Adenokarzinome nicht mehr kurativ behandelbar. Die 5-Jahresüberlebensrate bei nachgewiesener Metastasierung beträgt nur noch 5% (Short et al. 2017, Howlader et al. 2016). Bei Nachweis einer Fernmetastase und nicht-kurativem Tumorstadium ist eine chirurgische Resektion nicht mehr sinnvoll. In solch einem Fall sollte eine Palliativtherapie begonnen werden. Das Therapieziel ist hierbei die Verlängerung der Überlebenszeit und der Erhalt der Lebensqualität der Patienten. Palliative Therapiemöglichkeiten sind unter anderem eine Chemotherapie, eine ösophageale Stentimplantation, Brachytherapie und bei

ausgeprägter Dysphagie und Tumorkachexie die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG-Sonde) oder perkutaner endoskopischer Jejunostomie (PEJ-Sonde) zwecks künstlicher Ernährung. Kürzlich veröffentlichte Studien haben gezeigt, dass Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom durch eine palliative Chemotherapie wenige Monate länger leben, als Patienten mit einem Adenokarzinom (Short et al. 2017). Eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie kann bei Expressierung eines humanen epidermalen Wachstumsfaktors (HER2-positiv) um wenige Monate lebensverlängernd sein (Van Cutsem et al. 2015, Short et al. 2017).

1.2 Molekularbiologische Grundlagen

Bereits veröffentlichte Studien haben gezeigt, dass verschiedene genetische und epigenetische Faktoren eine große Rolle in der Tumorgenese und Tumorprogression des Ösophaguskarzinoms und anderen Tumorerkrankungen spielen (Hiyama et al. 2007, Watanabe 2015). Die Tumorgenese ist ein multifaktorieller und multigenetischer Prozess (Lu 2000, Shahmiri 2011). Genetische Veränderungen sind ausschlaggebend im Transformationsprozess von physiologischen ösophagealen Epithelzellen zu malignen Tumorzellen (Guo et al. 2012). Eine bedeutende Rolle spielt dabei die Aktivierung von Onkogenen und die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen, die die Tumorentstehung begünstigen kann (Lu 2000, Shahmiri 2011). Normalerweise stimulieren Onkogene das Zellwachstum, die Zellteilung und das Zellüberleben. Tumorsuppressorgene dagegen unterdrücken ein unkontrolliertes Zellwachstum, kontrollieren den Zellzyklus und sind an der DNA-Reparatur beteiligt (Lee und Muller 2010). Untersuchungen haben gezeigt, dass genetische Aberrationen durch Chromosomeninstabilitäten und durch den Verlust der Heterozygotie (LOH) eine Amplifikation und Mutation von Genen bewirken. Epigenetische Veränderungen entstehen unter anderem durch eine DNA-Methylierung, Histonmodifikation oder eine genomische Prägung (Watanabe 2015). Die Identifizierung von prognoseabschätzenden Genen und Biomarkern ist notwendig, um Patienten in unterschiedliche Risikoprofile und damit einer verbesserten Therapie zuordnen zu können (Huang und Yu 2016).

Als SNPs werden Single-Nukleotid-Polymorphismen bezeichnet, welche die häufigste genetische Variation im menschlichen Genom darstellen (Deng et al. 2017). Dabei entsteht die genetische Variation durch Austausch eines Basenpaares im DNA-Strang (Shastri 2002). Während definitionsgemäß ein SNP mit einer Häufigkeit einer Allelfrequenz von >1% in einer Population auftritt, tritt eine Punktmutation mit einer Allelfrequenz von <1% auf (Vignal et al. 2002). Ein SNP tritt mit einer Häufigkeit von etwa

1 zu 1000 Basenpaaren auf (Shastry 2002). Polymorphismen können im gesamten Genom auftreten, unter anderem in Promotor-Regionen, Exons, Introns und in 5' und 3' untranslatierten Bereichen (UTR) der m-RNA und beeinflussen Genexpression durch verschiedene Mechanismen. Viele Polymorphismen besitzen dabei keine biologische Aktivität. Dennoch haben Studien gezeigt, dass Polymorphismen existieren, die einen prognostischen Einfluss auf die Tumorgenese und den Krankheitsverlauf haben. Genetische Assoziationen im Zusammenhang mit einer erhöhten Tumorsuszeptibilität bestehen, wenn Polymorphismen in Genen lokalisiert sind, die für Proteine der DNA-Reparatur, der Zellzykluskontrolle, des Stoffwechsels und des Immunsystems codieren (Deng et al. 2017). Studien haben bereits einen Zusammenhang von Single-Nukleotid-Polymorphismen als unabhängige prognostische Marker für die Tumorgenese und für das Patientenüberleben verschiedener Tumorentitäten beweisen können (Tab.6).

In dieser Studie wurden insgesamt 16 Single-Nukleotid-Polymorphismen in Genen von Proteinen untersucht, die in unterschiedlichsten inflammatorischen Signalwegen eine Rolle spielen und einen Einfluss auf die Zellaktivität ausüben. Die Auswahl der Polymorphismen erfolgte zum Teil nach bisher publizierten Studien mit einem nachweislichen Einfluss auf die Tumorentwicklung und die Tumorprogression und nach einer Minor-Allelfrequenz von mindestens 5% laut der Datenbank des National Center for Biotechnology Information (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>). Die einzelnen Polymorphismen werden im Kapitel 3.3 „Untersuchte Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs)“ näher beschrieben.

Tumor	Gen	SNP	Quelle
Prostatakarzinom	TCF7L2	rs12255372	Agalliu et al. 2008
Mammakarzinom	TP53	rs1042522	Johnson et al. 2007
Pankreaskarzinom	VGFR-2	rs1870377	Uzunoglu et al. 2013
Bronchialkarzinom	KLF6	rs3750861	Spinola et al. 2007
Magenkarzinom	MPO	rs2333227	Hsu et al. 2008
Endometriumkarzinom	COMT	rs4633	Hirata et al. 2008
Urothelkarzinom	TP63	rs710521	Kiemeney et al. 2008
Ösophaguskarzinom	TNFAIP3	rs583522	Ghadban et al. 2015

Tab.6: SNP assoziierte Tumorerkrankungen

2 Zielsetzung der Arbeit

Tumorgenese und Tumorprogression des Ösophaguskarzinoms beruhen auf einer komplexen Interaktion zwischen Tumorzellen und einer lokalen sowie systemischen inflammatorischen Immunreaktion. Diese inflammatorischen Prozesse können sich durch infiltrierende inflammatorische Zellen, biochemische oder hämatologische Parameter sowie genetische Aberrationen kennzeichnen. Trotz scheinbar frühem Tumorstadium erleiden über 50% der von einem Ösophaguskarzinom betroffenen Patienten innerhalb der ersten drei postoperativen Jahre ein Lokalrezidiv bzw. Fernmetastasen (Parry et al. 2015). Klassifikationssysteme wie das UICC-Stadium sind aktuell nicht in der Lage, Patienten in unterschiedliche Risikoprofile und damit einer verbesserten Therapie zuzuordnen. Studien haben bereits gezeigt, dass genetische Aberrationen im Sinne von Single-Nukleotid-Polymorphismen als prognostische Marker dienen können. Sie sind leicht zu untersuchen, reproduzierbar und unabhängig von dem Auftreten von genetischen Mutationen innerhalb des Tumorgewebes. In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass inflammatorische Proteine im Serum von Patienten mit Ösophaguskarzinom mit einer Progression des Karzinoms korrelieren und Single-Nukleotid-Polymorphismen in Genen von inflammatorischen Proteinen und Proteinen, die einen Einfluss auf die Zellaktivität haben, zur Risikostratifizierung von Ösophaguskarzinompatienten beitragen können. Ziel dieser Arbeit ist die Analyse isolierter DNA von Patienten mit Ösophaguskarzinom hinsichtlich genetischer Polymorphismen in inflammatorischen und Zellaktivität-beeinflussenden Proteinen, die zur Erstellung eines individuellen Risikoprofils und der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze dienen können. Diese Arbeit soll zum besseren Verständnis über die Bedeutung von Single-Nukleotid-Polymorphismen in der Tumorgenese und Tumorprogression und zur Evaluation als unabhängige prognostische Marker bei Ösophaguskarzinompatienten und der Entwicklung neuer Therapietargets beitragen.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Patienten

Diese Studie wurde von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg geprüft und bewilligt. Bei sämtlichen Patienten lag nach entsprechender Aufklärung eine schriftliche Einwilligung zur Entnahme und Verwendung der Blutproben zu wissenschaftlichen Zwecken vor. Für diese Studie wurden insgesamt 244 Patienten retrospektiv untersucht, bei denen primär ein Ösophaguskarzinom diagnostiziert wurde und in einem Zeitraum von 2008 bis 2015 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf operiert worden sind. 71 Patienten wurden bei der Bewertung der Ergebnisse von dieser Studie ausgeschlossen, da sie im Rahmen des Aufenthaltes verstorben sind oder keine Follow-up-Daten generiert werden konnten. Anschließend wurden 173 Patienten (n=173) in die Studie einbezogen. Bei allen Patienten wurde durch die histopathologische Untersuchung ein Ösophaguskarzinom festgestellt. Die Resektionsränder waren histologisch tumorfrei (R0). Die Tumorklassifikation und das Staging wurden nach der TNM-Klassifikation durchgeführt.

3.2 Klinisch-pathologische Daten

Die Erhebung der klinisch-pathologischen Daten erfolgte im Zeitraum zwischen November 2017 und Januar 2018. Alle Daten einschließlich des Geschlechts, der histologischen Klassifikation, der Tumorinvasionstiefe, der Lymphknotenmetastasierung, des Gradings und des Erkrankungsstadiums wurden aus prospektiv angelegten Dokumenten entnommen. Die für die Studie benötigten Nachsorge-Daten (Follow-up) sind durch Untersuchung der elektronischen Krankenhausakte oder durch Befragung der zuständigen Hausärzte, der Patienten selbst oder der Angehörigen akquiriert worden. Als das rezidivfreie Überleben wurde bei den entsprechenden Patienten der Tag der Diagnosestellung des Rezidivs, der Todestag oder der Tag des letzten Follow-up definiert. Für die Definition des Sterbedatums für die Überlebensanalyse wurde der reelle Todestag oder das letzte erfolgte Follow-up herangezogen. Die Gesamtüberlebenszeit der Patienten ist vom Tag der Operation bis zum Tod des Patienten oder bis zur letzten erfolgten Follow-up-Kontrolle definiert.

3.3 Untersuchte Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs)

SNP	Chromosom	Allel 1	Allel 2	Gen
rs1205	1:159712443	C	T	CRP
rs17561	2:112779646	C	A	IL-1A
rs373759	11:108349930	C	T	ATM
rs1800872	1:206773062	T	G	IL-10
rs1800629	6:31575254	G	A	TNF- α
rs3824872	11:45884054	A	C	MAPK8IP1
rs2275913	6:52186235	G	A	IL-17A
rs2736098	5:1293971	C	T	TERT
rs2839658	10:31367120	C	T	ZEB1
rs16986825	22:28904318	C	T	ZNRF3
rs13266270	8:108214081	T	A	EIF3E
rs9304616	19:42874755	C	G	PSG1
rs1493593	3:8562393	T	A	LMCD1
rs3774220	3:8515873	T	C	LMCD1
rs836548	7:6399817	A	T	RAC1
rs4926	11:57614516	G	A	SERPING1

Tab.7: Untersuchte Polymorphismen mit Allel-, Chromosom-, und Genangabe

3.3.1 rs1205

Der Polymorphismus rs1205 ist auf dem langen Arm des Chromosoms 1 an der Position 1q23.2 lokalisiert. Es handelt sich hierbei um eine Variante des 3' UTR des C-reaktiven Proteins (CRP). Bei diesem Polymorphismus entspricht das C-Allel dem Wildtyp, das T-Allel dem mutierten Genotyp. CRP gehört zu den Akute-Phase-Proteinen, welches in den Hepatozyten der Leber synthetisiert wird und bei Inflammationsprozessen vermehrt ins Blut abgegeben wird. In Gegenwart von Calcium bindet CRP an Polysaccharide wie Phosphocholin und lagert sich somit an Mikroorganismen an. Das gebundene CRP setzt durch Aktivierung von C1q das Komplementsystem in Gang. Wichtigster Induktor der CRP-Genexpression ist das inflammatorische Zytokin Interleukin-6 (IL-6). CRP kann neben einer entzündlichen (infektiöser und nichtinfektiöser) Genese auch als Folge kardiovaskulärer Erkrankungen, Traumata und Tumorerkrankungen erhöht sein (Sproston und Ashworth 2018). Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass der Polymorphismus rs1205 mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie z.B. einem

Lupus erythematodes, einer Riesenzellerarteriitis und einem Diabetes mellitus assoziiert ist (Russel et al. 2004, Palomino-Morales et al. 2009, Zee et al. 2008). Daneben haben Studien den Polymorphismus rs1205 im CRP-Gen unter anderem auch als Suszeptibilitäts-gen für Tumorerkrankungen wie dem Kolorektalkarzinom, dem Prostatakarzinom, dem Bronchialkarzinom und dem Ösophaguskarzinom identifiziert (Yang et al. 2011, Pierce et al. 2009, Xu et al. 2013, Motoyama et al. 2013).

3.3.2 rs17561

Der Polymorphismus rs17561 ist auf dem langen Arm des Chromosoms 2 an der Position 2q13 lokalisiert. Es handelt sich hierbei um eine missense Mutation im Interleukin-1A (IL-1A) Gen, die zur Kodierung von Arginin statt Serin führt. Bei diesem Polymorphismus entspricht das C-Allel dem Wildtyp, das A-Allel dem mutierten Genotyp. IL-1A ist ein proinflammatorischer Entzündungsmediator und gehört zu der Familie der Interleukin-1 Zytokinen. IL-1 ist in inflammatorischen Prozessen beteiligt und trägt zur Entstehung von Fieber und Sepsis bei. IL-1A wird vor allem von aktivierten Makrophagen, neutrophilen Granulozyten, Epithelzellen und Endothelzellen als ein Vorläuferprotein pro-IL-1A produziert, welches dann proteolytisch durch die Caspase 1 (CASP1) in seine aktive Form umgewandelt wird. IL-1A wird durch den IL-1-Rezeptor gebunden und führt zur Bildung weiterer proinflammatorischer Zytokine wie dem IL-6 und dem Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) (Dinarello 2018). Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass der Polymorphismus rs17561 im IL-1A-Gen mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie z.B. einer Spondylitis ankylosans, einer juvenilen Dermatomyositis und mit einer Multiplen Sklerose assoziiert wird (Sims et al. 2008, Mamyrova et al. 2008, Mirowska-Guzel et al. 2011). Des Weiteren haben Studien eine Assoziation mit diversen Tumorerkrankungen wie z.B. dem Ovarialkarzinom und dem Mammakarzinom beweisen können (White et al. 2012 und Sigurdson et al. 2007).

3.3.3 rs373759

Der Polymorphismus rs373759 ist auf dem langen Arm des Chromosoms 11 an der Position 11q22.3 lokalisiert. Es handelt sich hierbei um einen Polymorphismus in der Intron-Region des Ataxia teleangiectasia mutated (ATM) Gens. Bei diesem Polymorphismus entspricht das C-Allel dem Wildtyp, das T-Allel dem mutierten Genotyp. ATM ist eine Serin-Proteinkinase, welche durch Phosphorylierung eine wichtige Kontrollfunktion im Zellzyklus einnimmt. ATM reguliert DNA-Reparaturproteine, detektiert DNA-Schäden, kann den Zellzyklus stoppen und die Apoptose einleiten

(Bernstein 2017). Bereits veröffentlichte Studien haben gezeigt, dass der Polymorphismus rs373759 im ATM-Gen mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom und einer strahleninduzierten Pneumonie assoziiert wird (Gu et al. 2014 und Xiao et al. 2015).

3.3.4 rs1800872

Der Polymorphismus rs1800872 ist auf dem langen Arm des Chromosoms 1 an der Position 1q32.1 lokalisiert. Es handelt sich hierbei um einen Polymorphismus in der Promotor-Region des Interleukin-10 (IL-10) Gens. Bei diesem Polymorphismus entspricht das T-Allel dem Wildtyp, das G-Allel dem mutierten Genotyp. IL-10 gehört zur Familie der Interleukin-Zytokine und wirkt antiinflammatorisch. IL-10 wird vor allem von Monozyten und geringer von T2-Helferzellen (Th2-Lymphozyten) produziert. IL-10 spielt eine wichtige Rolle in der Herunterregulierung einer überschießenden Immunantwort im Körper, indem es die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie Interferon- γ (IFN- γ), TNF- α , IL-1B, IL-6 und die Bildung von Zytokinen der T1-Helferzellen unterdrückt. Zusätzlich unterdrückt IL-10 die Expression von major histocompatibility complex (MHC) und co-stimulierenden Faktoren auf Makrophagen. Des Weiteren bewirkt IL-10 ein verlängertes Überleben der B-Zellen und regt diese zur Proliferation und Antikörperbildung an (Walter 2014). Vorangegangene Studien haben bewiesen, dass der Polymorphismus rs1800872 im IL-10-Gen mit dem Mittelmeerfieber, einer rheumatoiden Arthritis und einem Morbus Crohn assoziiert wird (Forte et al. 2009, Hee et al. 2007, Wang et al. 2011). Weitere Studien haben eine Assoziation mit diversen Tumorerkrankungen wie z.B. dem Kolorektalkarzinom, dem Prostatakarzinom und dem Ösophaguskarzinom gezeigt (Zhang et al. 2012, Dluzniewski et al. 2012, Sun et al. 2013, Li et al. 2016, Yang et al. 2015).

3.3.5 rs1800629

Der Polymorphismus rs1800629 ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 an der Position 6p21.33 lokalisiert. Es handelt sich hierbei um eine intergenetische Region in der Nähe des TNF- α -Gens. Bei diesem Polymorphismus entspricht das G-Allel dem Wildtyp, das A-Allel dem mutierten Genotyp. TNF- α ist ein multifunktionales proinflammatorisches Zytokin und gehört zur TNF-Superfamilie, welche eine wichtige Rolle bei lokalen und systemischen Entzündungen spielt. TNF- α wird hauptsächlich von Makrophagen sezerniert, in geringem Anteil jedoch auch von Mastzellen, Lymphozyten, Nervenzellen und Endothelzellen. TNF- α bindet mit hoher Affinität an zwei

Transmembranrezeptoren TNF-Rezeptor 1 (TNFR1) und TNF-Rezeptor 2 (TNFR2) und aktiviert den nukleären Transkriptionsfaktor nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells (NF- κ B). TNF- α ist an verschiedenen biologischen Prozessen wie der Zellproliferation, der Zelldifferenzierung, der Apoptose, der Nekrose, dem Fettstoffwechsel und der Koagulation beteiligt (Parameswaran und Patial 2010). TNF- α ist als proinflammatorisches Zytokin an der Entstehung von verschiedenen Tumorerkrankungen und Autoimmunerkrankungen beteiligt (Blandizzi et al. 2014). Studien haben gezeigt, dass der Polymorphismus rs1800629 im TNF- α -Gen mit Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, der Spondylitis ankylosans, der Psoriasis, dem Morbus Crohn und dem Asthma bronchiale assoziiert wird (O'Rielly et al. 2009, Sode et al. 2018, Nedoszytko et al. 2007, Ferreira et al. 2005, Aoki et al. 2006). Einige Studien haben den Polymorphismus für das Ösophaguskarzinom untersucht, jedoch konnte keine signifikante Assoziation zu einer erhöhten Tumorsuszeptibilität identifiziert werden (Yang et al. 2019, Lou et al. 2016, Omatsu et al. 2013).

3.3.6 rs3824872

Der Polymorphismus rs3824872 ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 11 an der Position 11p11.2 lokalisiert. Es handelt sich hierbei um eine intergenetische Region des Mitogen-aktivierenden Protein-Kinase 8 Interacting Protein 1 (MAPK8IP1) Gens. Bei diesem Polymorphismus entspricht das A-Allel dem Wildtyp, das C-Allel dem mutierten Genotyp. MAPK8IP codiert für das Protein Islet-Brain-1 (IB1), welches ein Regulator der Beta-Zellfunktion des Pankreas ist. Es hindert MAPK8 an der Aktivierung von Transkriptionsfaktoren und an der Induzierung einer IL-1 und MAP Kinase 1 (MEKK1) vermittelten Apoptose in pankreatischen Betazellen (Waeber et al. 2000). Genetische Veränderungen im MAPK8IP1 sind mit der Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 und einer Alzheimer-Krankheit assoziiert (Beeler et al. 2009). Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass der Polymorphismus rs3824872 im MAPK8IP1-Gen einen protektiven Effekt in der Entstehung einer Dysthymie hat (Kovanen et al. 2013) und bei Patienten nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms mit einer erhöhten Überlebensrate einhergeht (Reid-Lombardo et al. 2013). Bislang wurden jedoch noch keine Studien veröffentlicht, die eine erhöhte Suszeptibilität des Polymorphismus rs3824872 im MAPK8IP1-Gen für eine Tumorerkrankung identifizieren konnten.

3.3.7 rs2275913

Der Polymorphismus rs2275913 ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 an der Position 6p12.2 lokalisiert. Es handelt sich hierbei um eine intergenetische Region des Interleukin-17A (IL-17A) Gens. Bei diesem Polymorphismus entspricht das G-Allel dem Wildtyp, das A-Allel dem mutierten Genotyp. Das proinflammatorisch wirkende IL-17A gehört zu der Familie der Interleukin-Zytokine und wird von aktivierten T-Zellen produziert. IL-17A reguliert die Aktivität von NF- κ B und mitogen-aktivierten Proteinkinasen. Zusätzlich stimuliert es die Expression von IL-6 und die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO). IL-17A ist mit verschiedenen chronischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis und einer Multiplen Sklerose assoziiert (Iwakura et al. 2008, Brembilla et al. 2018). Neue Studien haben gezeigt, dass der Polymorphismus rs2275913 im IL-17A-Gen mit einem erhöhten Risiko einer Graft-Versus-Host-Reaktion nach einer Knochenmarktransplantation, einer Colitis Ulcerosa und einer Riesenzellerarteriitis assoziiert ist (Espinoza et al. 2011, Arisawa et. 2008, Márquez et al. 2014). Daneben haben Studien gezeigt, dass der Polymorphismus mit der Entstehung eines Magenkarzinoms, eines Mammakarzinoms und eines Prostatakarzinoms vergesellschaftet ist (Shibata et al. 2009, Wang et al. 2012, Aguíñ et al. 2018).

3.3.8 rs2736098

Der Polymorphismus rs2736098 ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 5 an der Position 5p15.33 lokalisiert. Es handelt sich hierbei um eine synonyme Sequenzvariante des Telomerase-Reverse-Transkriptase (TERT) Gens. Bei diesem Polymorphismus entspricht das C-Allel dem Wildtyp, das T-Allel dem mutierten Genotyp. TERT und eine RNA-Komponente (TR) bilden zusammen die beiden Untereinheiten des Zellkernenzym Telomerase. Dabei ist TERT mit seiner Reversen-Transkriptase-Aktivität die katalytische Untereinheit der Telomerase. Dieses Enzym verhindert im Rahmen der Zellteilung die Verkürzung der Chromosomenenden (Telomere), indem es die Basensequenz TTAGGG über ihre TR-Komponente einzelstrangig an die Telomere hinzufügt. Es wird vermutet, dass die Dysregulation der Telomerasenexpression in somatischen Zellen zur Tumorgenese beiträgt. Tumorzellen weisen eine erhöhte Aktivität von TERT auf, was zu einer unendlich häufigen Replikation der Tumorzellen und zu einem fortschreitenden Tumorwachstum führt (Lee et al. 2008). Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass der Polymorphismus rs2736098 im TERT-Gen mit Tumorerkrankungen wie z.B. dem Bronchialkarzinom, dem hepatozellulären Karzinom und dem Urothelkarzinom assoziiert werden konnten. Eine genetische Assoziation zum

Ösophaguskarzinom konnte bislang nicht entdeckt werden (Choi et al. 2008, Zhang et al. 2013, Singh et al. 2014, Yin et al. 2014).

3.3.9 rs2839658

Der Polymorphismus rs2839658 ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 10 an der Position 10p11.22 lokalisiert. Es handelt sich hierbei um eine Intron-Region des Zinkfinger E-Box bindenden Homeobox 1 (ZEB1) Gens. Bei diesem Polymorphismus entspricht das C-Allel dem Wildtyp, das T-Allel dem mutierten Genotyp. ZEB1 gehört neben ZEB2 zur Familie der Zinkfinger-Homeodomain-Transkriptionsfaktoren und kann die Expression von Zielgenen hoch- oder herunterregulieren. ZEB1 spielt vor allem eine Rolle bei der Unterdrückung der T-Lymphozyten vermittelten IL-2 Expression (Zhang et al. 2015). ZEB1 und ZEB2 induzieren die Epithelial-mesenchymale Transition und fördern die Tumorprogression (Katsura et al. 2017). Bislang wurden noch keine Studien veröffentlicht, die eine Assoziation zwischen dem Polymorphismus rs2839658 im ZEB1-Gen und verschiedenen Erkrankungen identifizieren konnten. Auch eine erhöhte Suszeptibilität bezüglich verschiedener Tumorerkrankungen wurde bislang nicht untersucht.

3.3.10 rs16986825

Der Polymorphismus rs16986825 ist auf dem langen Arm des Chromosoms 22 an der Position 22q12.1 lokalisiert. Es handelt sich hierbei um eine Intron-Region des Zink und Ring Finger 3 (ZNRF3) Gens. Bei diesem Polymorphismus entspricht das C-Allel dem Wildtyp, das T-Allel dem mutierten Genotyp. Das ZNRF3-Gen codiert für die E3 Ubiquitin-Protein-Ligase (E3A). Ubiquitin-Protein-Ligasen katalysieren in einem dreistufigen Prozess die Kopplung von Ubiquitin an ein anderes Protein. Diese sogenannte Ubiquitinierung ist ein wichtiger Bestandteil der Zellbiologie eukaryotischer Zellen und reguliert insbesondere die DNA-Reparatur, den Membrantransport und die Signaltransduktion (Zheng und Shabek 2017). Bislang eine veröffentlichte Studie hat gezeigt, dass der Polymorphismus rs16986825 im ZNRF3-Gen mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms einhergeht (Obazee et al. 2018).

3.3.11 rs13266270

Der Polymorphismus rs13266270 ist auf dem langen Arm des Chromosoms 8 an der Position 8q23.1 lokalisiert. Es handelt sich hierbei um eine Intron-Region des Eukaryotischen Translation-Initiationsfaktor 3 Subunit-E (EIF3E) Gens. Bei diesem Polymorphismus entspricht das T-Allel dem Wildtyp, das A-Allel dem mutierten Genotyp. EIF3E ist neben anderen Translations-Initiationsfaktoren für die Initiation der Proteinbiosynthese erforderlich. Dabei ist EIF3E an der Translation der m-RNA, die für Proteine der Zellproliferation, des Zellzyklus, der Zelldifferenzierung und der Apoptose codieren, beteiligt (Jackson et al. 2010). Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass eine Überexpression von EIF3 und seinen Subunits mit der Entstehung und einer schlechten Prognose des Kolonkarzinoms einhergeht (Li et al. 2014). Des Weiteren konnte eine Assoziation zu Tumorerkrankungen wie z.B. dem Ovarialkarzinom und dem Bronchialkarzinom identifiziert werden (Wang und Ouyang 2019, Tian et al. 2018). Bislang wurden noch keine Studien veröffentlicht, die den Polymorphismus rs13266270 im EIF3E-Gen untersucht haben.

3.3.12 rs9304616

Der Polymorphismus rs9304616 ist auf dem langen Arm des Chromosoms 19 an der Position 19q13.2 lokalisiert. Es handelt sich hierbei um eine Intron-Region des Pregnancy specific glycoprotein 1 (PSG1) Gens. Bei diesem Polymorphismus entspricht das C-Allel dem Wildtyp, das G-Allel dem mutierten Genotyp. PSG1 gehört neben neun weiteren PSG-Genen im Menschen zur Immunglobulin-Superfamilie. Während einer Schwangerschaft sind die fetalen PSG in hoher Anzahl im mütterlichen Blut nachzuweisen und werden vor allem vom plazentaren Synzytiotrophoblasten sezerniert. PSG implizieren eine Immunregulation, eine Thromboregulation und eine Angiogenese (Houston et al. 2016). Studien haben bewiesen, dass PSG die Bildung des Wachstumsfaktors Transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) induziert, welches eine T-Zellfunktion-Inhibierung bewirkt und an diversen Prozessen wie dem Zellwachstum und der Zelldifferenzierung beteiligt ist (Cam et al. 2010). Zudem reguliert TGF- β Funktionen der angeborenen und adaptierten Immunreaktion wie die Immuntoleranz, die Tumorabstoßung und die Unterdrückung von Autoimmunprozessen. Studien haben gezeigt, dass PSG vermehrt in Adenokarzinomen nachzuweisen sind und womöglich als onko-fetale Biomarker für Mamma-, Bronchial-, und Urothelkarzinome herangezogen werden können (Shahinian et al. 2016). Auch eine Assoziation zu Plattenepithelkarzinomen und Kolorektalkarzinomen konnte in Studien nachgewiesen

werden (Houston et al. 2016). Bislang wurden jedoch noch keine Studien veröffentlicht, die den Polymorphismus rs9304616 im PSG1-Gen untersucht haben.

3.3.13 rs1493593 und rs3774220

Der Polymorphismus rs1493593 und rs3774220 sind auf dem kurzen Arm des Chromosoms 3 an der Position 3p26.1 lokalisiert. Es handelt sich bei beiden Polymorphismen um eine Intron-Region des LIM and Cysteine rich domains (LMCD1) Gens. Bei dem Polymorphismus rs1493593 entspricht das T-Allel dem Wildtyp, das A-Allel dem mutierten Genotyp. Bei dem Polymorphismus rs3774220 entspricht das T-Allel dem Wildtyp, das C-Allel dem mutierten Genotyp. LMCD1 gehört zur LIM Protein-Familie und ist ein Zinkfinger-Protein. Es wird vermutet, dass LMCD1 durch seine LIM-Domäne die Zelladhäsion oder die Zellmigration reguliert. Des Weiteren fungiert LMCD1 als Co-Faktor der Transkription durch Restriktion des Transkriptionsfaktor GATA6, welcher eine DNA-Bindung unterdrückt und so zur Herunterregulierung bestimmter Zielgene führt. Studien haben gezeigt, dass LMCD1 mit Tumorerkrankungen wie dem hepatozellulären Karzinom und dem cholangiozellulären Karzinom assoziiert ist (Chang et al. 2012). Bislang wurden noch keine Studien veröffentlicht, die den Polymorphismus rs1493593 und rs3774220 im LMCD1-Gen untersucht haben.

3.3.14 rs836548

Der Polymorphismus rs836548 ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 7 an der Position 7p22.1 lokalisiert. Es handelt sich hierbei um eine Intron-Region des Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (RAC1) Gens. Bei diesem Polymorphismus entspricht das A-Allel dem Wildtyp, das T-Allel dem mutierten Genotyp. RAC1 ist ein Guaninnukleotid-bindendes Protein (GTPase) und gehört zur RAS-Superfamilie der GTP-bindenden Proteine, welche Einfluss auf die Genexpression, die Aktivierung von Proteinkinasen und auf diverse Zellmechanismen wie dem Zellwachstum und der zytoskelettalen Reorganisation haben. Zudem ist RAC1 an der Regulierung der Zellproliferation, Apoptose, der Produktion von Sauerstoffradikalen und einer inflammatorischen Antwort beteiligt. Studien haben gezeigt, dass eine Fehlregulation von RAC1 zu pathologischen Prozessen führt, die zu einer Tumorgenese, kardiovaskulären und neurodegenerativen Erkrankungen, inflammatorischen Immunantworten und infektiösen Erkrankungen beitragen können (Marei und Malliri 2017). Laut Studien liegt eine Assoziation mit Tumorerkrankungen wie dem Mammakarzinom, dem papillären Schilddrüsenkarzinom und dem Bronchialkarzinom

vor (Schnelzer et al. 2000, Lin et al. 2014, Zhou et al. 2016). Bislang wurden jedoch noch keine Studien veröffentlicht, die den Polymorphismus rs836548 im RAC1-Gen untersucht haben.

3.3.15 rs4926

Der Polymorphismus rs4926 ist auf dem langen Arm des Chromosoms 11 an der Position 11q12.1 lokalisiert. Es handelt sich hierbei um eine missense Mutation im Serpin family G member 1 (SERPING1) Gen, die zur Kodierung von Methionin statt Valin führt. Bei diesem Polymorphismus entspricht das G-Allel dem Wildtyp, das A-Allel dem mutierten Genotyp. SERPING1 zählt als Serpin zu den Serin-Proteasen-Inhibitoren und kontrolliert die Aktivierung des Komplementfaktors C1. Als C1-Esterase-Inhibitor hat SERPING1 einen Einfluss auf Signalwege der Koagulation im Blut, der Inflammation, des Komplementsystems und der Fibrinolyse. Sie inhibieren die Aktivität von Kallikrein und Faktor XIIa, die beide in der Produktion von Bradykinin involviert sind. Bradykinin begünstigt eine Inflammation durch eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität, die einen erhöhten Flüssigkeitsausstrom ins Gewebe bewirkt. Mutationen im SERPING1-Gen bzw. ein Mangel an C1-Esterase-Inhibitoren führen zum Krankheitsbild eines hereditären Angioödems und einer altersbedingten Makuladegeneration (Haslund et al. 2019, Allikmets et al. 2009). Bisher veröffentlichte Studien konnten nicht beweisen, dass der Polymorphismus rs4926 im SERPING1-Gen mit einer erhöhten Tumorsuszeptibilität einhergeht.

3.4 Experimentelle Techniken

3.4.1 DNA-Extraktion

Nach Einverständnis wurde am Tag der Operation den Patienten jeweils 5ml Blut abgenommen. Nach standardisiertem Verfahren mit der Hilfe des QIAamp kits („QIAamp Blood Tissue Kit“, Qiagen®; Hilden, Deutschland) wurde die Patienten-DNA aus den in den EDTA-Blutproben enthaltenden Leukozyten extrahiert.

3.4.2 DNA-Amplifikation und Genotypisierung

Zur Amplifikation der extrahierten DNA wurde die Real-Time-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) genutzt. Mittels Fluoreszenzmessungen dient sie der in-vitro Vervielfältigung und Quantifizierung eines definierten DNA-Abschnitts in Echtzeit. Zur Durchführung der RT-PCR wurde ein TaqMan Mastermix™ (Applied Biosystems™, Foster City, CA, USA) verwendet. Dieser Mastermix enthält die vier Desoxyribonukleosidtriphosphate (dNTPs) zur Erstellung des neuen DNA-Strangs, die genotypspezifischen synthetischen Primer, die als Startpunkt der Replikation dienen, thermostabile Taq-DNA-Polymerasen, TaqMan-Sonden, Magnesiumchlorid und eine Pufferlösung. Die genotypspezifischen Primer besitzen am 5'-Ende einen Reporter-Fluorophor. Dabei wird die Fluoreszenz des Reporters mittels eines Quenchers unterbunden. Während eines PCR-Durchlaufs hybridisiert sie die zur DNA des Patienten passende TaqMan-Sonde mit der DNA. Der Abbau der Sonde erfolgt mit Hilfe der 5'3' Exonukleaseaktivität der Taq-DNA-Polymerasen. Der Quencher kann die Fluoreszenz des Reporters nicht mehr unterbinden, sodass sie gemessen werden kann (Duhovic 2015). Zur Untersuchung eines Single-Nukleotid-Polymorphismus wurden für 244 Patienten drei RT-PCR-Durchläufe benötigt. Bei jeweils einem RT-PCR Durchlauf konnten 95 Patienten untersucht werden. Folgende Angaben beziehen sich auf einen RT-PCR-Durchlauf. Die DNA-Proben der Patienten und der zu untersuchende SNP sind zunächst zentrifugiert worden. Danach wurde 66µl des zu untersuchenden SNPs, 770µl TaqMan Mastermix™ und 264µl destilliertes Aqua in einen Eppendorf PCR-Tube pipettiert. Von diesem 1110µl Gesamt-Mix wurden jeweils 10µl in jeden Ansatz einer Eppendorf twin.tec.® 96 PCR-Platte pipettiert, welche zuvor auf Eis gelegt wurde. Zu jedem 10µl Gesamt-Mix wurde jeweils 2µl Patienten-DNA hinzu pipettiert. Bei jedem Durchlauf wurde ein Ansatz mit H₂O als Negativkontrolle pipettiert. Nachdem die Eppendorf twin.tec.® 96 PCR-Platte mit der Eppendorf PCR-Folie versiegelt und zentrifugiert wurde, konnte der PCR-Durchlauf mit dem Eppendorf Mastercycler® ep realplex durchgeführt werden. Die RT-PCR wurde nach folgendem Schema durchgeführt: 50°C für 2 Minuten, dann 95°C für

10 Minuten, anschließend 40 Zyklen 95°C für 15 Sekunden zur Denaturierung, gefolgt von 40 Zyklen 60°C für 1 Minute zum Annealing und zur Extension (Gangisetty und Reddy 2009).

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der erhobenen Daten dieser Studie erfolgte mithilfe der Software SPSS® für Microsoft Windows (SPSS Inc. Version 24, Chicago, Illinois, USA). Zur Untersuchung einer statistischen Korrelation zwischen den Polymorphismen und den klinisch-pathologischen Parametern wurde eine univariate Analyse mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Die Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet und nach dem Log-rank-Test ausgewertet. Zur statistischen Einschätzung des Gesamtüberlebens und der rezidivfreien Überlebenszeit der Patienten wurden die Ergebnisse als mediane Überlebenszeit mit zusätzlicher Berechnung des 95% Konfidenzintervall (KI) präsentiert. Wenn die mediane Überlebenszeit nicht erreicht werden konnte, wurden Durchschnittswerte zur Analyse des Gesamtüberlebens herangezogen. Das Signifikanzniveau der Ergebnisse dieser Studie wurde mit einem p-Wert von $<0,05$ im bidirektionalen Test festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Studienkohorte

Die Studienkohorte bestand aus 244 Patienten mit malignen Tumoren des Ösophagus, die zwischen 2008 bis 2015 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf operiert worden sind. 71 Patienten wurden bei der Bewertung der Ergebnisse von dieser Studie ausgeschlossen, da sie im Rahmen des Aufenthaltes verstorben sind oder keine Follow-up-Daten generiert werden konnten. Anschließend wurden 173 (n=173) Patienten in die Studie einbezogen. Das durchschnittliche Lebensalter der Studienteilnehmer betrug 64,5 Jahre und lag zwischen 30,6 und 91,8 Jahren. Die Mehrheit der Patienten war mit einer Anzahl von 143 (82,7%) männlichen Geschlechts, entsprechend waren 30 (17,3%) Personen weiblich. Histomorphologisch lag bei 41 (23,7%) Personen ein Plattenepithelkarzinom, bei 129 (74,6%) Personen ein Adenokarzinom des Ösophagus vor. Bei 3 (1,7%) Personen lag eine andere histologische Entität des Ösophaguskarzinoms vor. Die Follow-up-Daten ergaben bei 108 (62,4%) Personen keinen Anhalt für ein Rezidiv, bei 65 (37,6%) Personen wurde ein Rezidiv festgestellt.

4.2 Auswertung rs1205

4.2.1 Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen

In dieser Studie konnte bei 164 Patienten der Polymorphismus rs1205 nachgewiesen werden (Tab.8). Es ergaben sich zwei Genotypen: TT und TC. Bei insgesamt 13 Patienten konnte der Genotyp TT und bei 151 Patienten der Genotyp TC nachgewiesen werden. 58 Patienten waren jünger und 106 Patienten älter als 60 Jahre. Der Chi-Quadrat-Test konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und dem Polymorphismus rs1205 nachweisen ($p=0,718$).

Der Polymorphismus rs1205 konnte bei 134 Männern und bei 30 Frauen beobachtet werden. Auch bei dieser Variablen konnte der Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen Geschlecht und dem Polymorphismus identifizieren ($p=0,777$).

Nach der UICC-Klassifikation hatten 10 Patienten ein Stadium 0, 33 Patienten ein Stadium I und 22 Patienten ein Stadium II. 62 Patienten hatten ein Stadium III, ein Stadium IV wurde bei 37 Patienten nachgewiesen. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem UICC-Stadium der Patienten und dem Polymorphismus beobachtet werden ($p=0,933$).

Nach Auswertung der Tumorgröße wurde bei insgesamt 12 Patienten ein pT0 Stadium festgestellt, bei 38 Patienten ein pT1 Stadium, bei 20 Patienten ein pT2 Stadium, bei 82 Patienten ein pT3 Stadium und bei 12 Patienten ein pT4 Stadium. Hinsichtlich der Tumorgröße der Patienten und dem Polymorphismus konnten wir keine signifikante Korrelation feststellen ($p=0,654$).

Insgesamt ergab die Analyse der Daten bei 72 Patienten ein pN0 Stadium, bei 43 Patienten ein pN1 Stadium, bei 22 Patienten ein pN2 Stadium und bei 27 Patienten ein pN3 Stadium. Auch zwischen der Lymphknotenmetastasierung und dem Polymorphismus rs1205 wurde keine signifikante Korrelation im Chi-Quadrat-Test beobachtet ($p=0,604$).

Histologisch kam bei 40 Patienten ein Plattenepithelkarzinom vor, bei 122 Patienten ein Adenokarzinom und bei 2 Patienten eine andere histologische Entität des Ösophaguskarzinoms. Auch hier konnten wir im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen histologischem Subtyp und dem Polymorphismus nachweisen ($p=0,086$).

Als letzte Variable untersuchten wir das Vorhandensein eines Rezidivs. Bei 103 Patienten trat kein Rezidiv auf. Bei 61 Patienten ergab die Analyse jedoch ein Rezidiv. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines Rezidivs und dem Polymorphismus beobachtet werden ($p=0,617$).

4.2.2 Überlebensanalyse rs1205

Von den 13 Patienten mit dem Genotyp TT verstarben 10 Patienten, 3 Patienten überlebten (23,1%). Von den 151 Patienten mit dem Genotyp TC verstarben 93 Patienten, 58 Patienten überlebten (38,4%). Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug bei den Patienten mit dem Genotyp TT 17,3 Monate (95% KI 15,55-19,05). Bei den Patienten mit dem Genotyp TC lag die mediane Überlebenszeit bei 30,5 Monaten (95% KI 14,19-46,82). Eine Tendenz zu einem kürzeren Gesamtüberleben des TT Genotyps war zu beobachten, dennoch konnte der Log-rank-Test keine signifikante Korrelation zwischen den zwei Genotypen des Polymorphismus und der Gesamtüberlebenszeit nachweisen ($p=0,145$). Der Median für die rezidivfreie Überlebenszeit konnte beim Genotyp TT nicht erreicht werden. Zur Auswertung wurde hier der Mittelwert mit 47,4 Monaten herangezogen. Der 95%-Konfidenzintervall-Median konnte nicht berechnet werden. Hier wurde der 95%-Konfidenzintervall-Mittelwert (95% KI 29,34-65,43) zur Auswertung verwendet. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit der Patienten mit dem Genotyp TC betrug 58,1 Monate. Auch hier konnte der 95%-Konfidenzintervall-Median

nicht berechnet werden. Hier wurde der 95%- Konfidenzintervall-Mittelwert (95% KI 57,34-75,1) zur Auswertung herangezogen. Der Log-rank-Test konnte auch hier keine signifikante Korrelation zwischen den zwei Genotypen des Polymorphismus und dem rezidivfreien Überleben nachweisen ($p=0,899$). Die Überlebenskurven mit den Genotypen TT und TC des SNP rs1205 im CRP-Gen sind mittels der Kaplan-Meier-Analyse in Abb.1 dargestellt.

4.3 Auswertung rs17561

4.3.1 Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen

In dieser Studie konnten wir bei 147 Patienten den Polymorphismus rs17561 nachweisen (Tab.9). Es kamen zwei Genotypen vor: CC und CA. Bei 63 Patienten konnte der Genotyp CC und bei 84 Patienten der Genotyp CA nachgewiesen werden. 52 Patienten waren jünger und 95 Patienten älter als 60 Jahre. Der Chi-Quadrat-Test konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und dem Polymorphismus rs17561 nachweisen ($p=0,654$).

Der Polymorphismus rs17561 konnte bei 121 Männern und bei 26 Frauen festgestellt werden. Auch bei dieser Variablen zeigte der Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen Geschlecht und dem Polymorphismus ($p=0,417$).

Nach der UICC-Klassifikation hatten 9 Patienten ein Stadium 0, 29 Patienten ein Stadium I und 19 Patienten ein Stadium II. 55 Patienten hatten ein Stadium III, ein Stadium IV wurde bei 35 Patienten nachgewiesen. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem UICC-Stadium der Patienten und dem Polymorphismus beobachtet werden ($p=0,224$).

Nach Analyse der Tumorgröße stellten wir bei insgesamt 9 Patienten ein pT0 Stadium, bei 34 Patienten ein pT1 Stadium, bei 18 Patienten ein pT2 Stadium, bei 75 Patienten ein pT3 Stadium und bei 11 Patienten ein pT4 Stadium fest. Hinsichtlich der Tumorgröße der Patienten und dem Polymorphismus konnten wir keine signifikante Korrelation nachweisen ($p=0,276$).

Insgesamt ergab die Auswertung der Daten bei 63 Patienten ein pN0 Stadium, bei 40 Patienten ein pN1 Stadium, bei 18 Patienten ein pN2 Stadium und bei 26 Patienten ein pN3 Stadium. Auch zwischen der Lymphknotenmetastasierung und dem Polymorphismus wurde keine signifikante Korrelation im Chi-Quadrat-Test beobachtet ($p=0,157$).

Histologisch fanden wir bei 36 Patienten ein Plattenepithelkarzinom, bei 109 Patienten ein Adenokarzinom und bei 2 Patienten eine andere histologische Entität des Ösophaguskarzinoms. Auch hier konnte im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen histologischem Subtyp und dem Polymorphismus nachgewiesen werden ($p=0,258$).

Als letzte Variable wurde das Vorhandensein eines Rezidivs überprüft. Bei 92 Patienten trat kein Rezidiv auf. Bei 55 Patienten ergab die Analyse jedoch ein Rezidiv. Wir konnten keine signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines Rezidivs und dem Polymorphismus beobachten ($p=0,062$).

4.3.2 Überlebensanalyse rs17561

Von den 63 Patienten mit dem Genotyp CC verstarben 45 Patienten, 18 Patienten überlebten (28,6%). Von den 84 Patienten mit dem Genotyp CA verstarben 49 Patienten, 35 Patienten überlebten (41,7%). Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei den Patienten mit dem Genotyp CC bei 25,4 Monaten (95% KI 12,13-38,74). Beim Genotyp CA betrug die mediane Überlebenszeit 42,5 Monate (95% KI 15,54-69,46). Die Tendenz zu einem kürzeren Gesamtüberleben des CC-Genotyps war zu beobachten, jedoch konnte der Log-rank-Test keine signifikante Korrelation zwischen den zwei Genotypen des Polymorphismus und der Gesamtüberlebenszeit nachweisen ($p=0,091$). Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit der Patienten mit dem Genotyp CC betrug 44,5 Monate (95% KI 20,23-68,77). Beim Genotyp CA konnte die mediane rezidivfreie Überlebenszeit nicht erreicht werden. Hier zeigte sich mit einem Mittelwert von 74,5 Monaten eine deutliche längere rezidivfreie Überlebenszeit gegenüber dem CC-Genotyp. Der 95%-Konfidenzintervall-Median konnte nicht berechnet werden. Zur Analyse wurde der 95%-Konfidenzintervall-Mittelwert (95% KI 62,88-86,03) herangezogen. Der Log-rank-Test konnte hier eine signifikante Korrelation zwischen den zwei Genotypen des Polymorphismus und dem rezidivfreien Überleben nachweisen ($p=0,034$). Die Überlebenskurven mit den Genotypen CC und CA des SNP rs17561 im IL-1A-Gen sind mittels der Kaplan-Meier-Analyse in Abb.2 dargestellt.

4.4 Auswertung rs373759

4.4.1 Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen

Nach Auswertung der Daten ergab sich in dieser Studie bei 167 Patienten der Polymorphismus rs373759 (Tab.10). Es kamen drei Genotypen vor: CC, TT und TC. Bei 59 Patienten konnten wir den Genotyp CC, bei 22 Patienten den Genotyp TT und bei 86 Patienten den Genotyp TC nachweisen. 59 Patienten waren jünger und 108 Patienten waren älter als 60 Jahre. Der Chi-Quadrat-Test konnte keine signifikante Korrelation zwischen Alter und dem Polymorphismus rs373759 nachweisen ($p=0,189$).

Der Polymorphismus rs373759 konnte bei 137 Männern und bei 30 Frauen festgestellt werden. Auch bei dieser Variablen konnten wir im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen Geschlecht und dem Polymorphismus aufzeigen ($p=0,595$).

Nach der UICC-Klassifikation hatten 10 Patienten ein Stadium 0, 34 Patienten ein Stadium I und 20 Patienten ein Stadium II. 65 Patienten hatten ein Stadium III, ein Stadium IV wurde bei 38 Patienten nachgewiesen. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem UICC-Stadium der Patienten und dem Polymorphismus beobachtet werden ($p=0,99$).

Nach Analyse der Tumorgröße identifizierten wir bei insgesamt 12 Patienten ein pT0 Stadium, bei 39 Patienten ein pT1 Stadium, bei 20 Patienten ein pT2 Stadium, bei 84 Patienten ein pT3 Stadium und bei 12 Patienten ein pT4 Stadium. Hinsichtlich der Tumorgröße der Patienten und dem Polymorphismus konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden ($p=0,93$).

Insgesamt ergab die Analyse unserer Daten bei 72 Patienten ein pN0 Stadium, bei 47 Patienten ein pN1 Stadium, bei 21 Patienten ein pN2 Stadium und bei 27 Patienten ein pN3 Stadium. Zwischen der Lymphknotenmetastasierung und dem Polymorphismus konnten wir keine signifikante Korrelation im Chi-Quadrat-Test beobachten ($p=0,702$).

Histologisch kam bei 39 Patienten ein Plattenepithelkarzinom vor, bei 125 Patienten ein Adenokarzinom und bei 3 Patienten eine andere histologische Entität des Ösophaguskarzinoms. Im Chi-Quadrat-Test stellten wir keine signifikante Korrelation zwischen histologischem Subtyp und dem Polymorphismus fest ($p=0,799$).

Wir überprüften bei den Patienten das Vorhandensein eines Rezidivs. Bei 104 Patienten trat kein Rezidiv auf. Bei 63 Patienten ergab unsere Analyse jedoch ein Rezidiv. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines Rezidivs und dem Polymorphismus beobachtet werden ($p=0,553$).

4.4.2 Überlebensanalyse rs373759

Von den 59 Patienten mit dem Genotyp CC verstarben 38 Patienten, 21 Patienten überlebten (35,6%). Von den 22 Patienten mit dem Genotyp TT verstarben 14 Patienten, 8 Patienten überlebten (36,4%). Von den 86 Patienten mit dem Genotyp TC verstarben 54 Patienten, 32 Patienten überlebten (37,2%). Die mediane Überlebenszeit lag bei den Patienten mit dem Genotyp CC bei 25,3 Monaten (95% KI 13,60-36,99). Beim Genotyp TT betrug die mediane Überlebenszeit 32,2 Monate (95% KI 1,00-64,74). Die mediane Überlebenszeit bei den Patienten mit dem Genotyp TC lag bei 30,5 Monaten (95% KI 6,07-54,93). Der Log-rank-Test konnte keine signifikante Korrelation zwischen den drei Genotypen des Polymorphismus und der Gesamtüberlebenszeit nachweisen ($p=0,677$). Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit der Patienten mit dem Genotyp CC konnte nicht erreicht werden. Zur Analyse wird der Mittelwert mit 70,3 Monaten herangezogen. Der 95%-Konfidenzintervall-Median konnte nicht berechnet werden. Es wurde der 95%-Konfidenzintervall-Mittelwert (95% KI 55,47-85,21) verwendet. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit beim Genotyp TT betrug 45,3 Monate (95% KI 4,86-85,81). Beim Genotyp TC lag die mediane rezidivfreie Überlebenszeit bei 55,3 Monaten. Auch hier wurde der 95%-Konfidenzintervall-Mittelwert (95% KI 48,54-69,02) zur Auswertung herangezogen. Hier zeigte sich eine Tendenz einer längeren rezidivfreien Überlebenszeit beim Vorhandensein eines C-Allels. Dennoch zeigte der Log-rank-Test keine signifikante Korrelation zwischen dem Polymorphismus und der rezidivfreien Überlebenszeit ($p=0,81$). Die Überlebenskurven mit den Genotypen CC, TT und TC des SNP rs373759 im ATM-Gen sind mittels der Kaplan-Meier-Analyse in Abb.3 dargestellt.

Variable	rs1205			p-Wert
	TT	TC	CC	
gesamt	164 (100,0)	13 (7,9)	151 (92,1)	0 (0,0)
Alter (Jahre)				
≤60	4 (30,8)	54 (35,8)		0,718
>60	9 (69,2)	97 (64,2)		
Geschlecht				
männlich	11 (84,6)	123 (81,5)		0,777
weiblich	2 (15,4)	28 (18,5)		
UICC-Stadium				
Stadium 0	1 (7,7)	9 (6,0)		0,933
Stadium I	2 (15,4)	31 (20,5)		
Stadium II	2 (15,4)	20 (13,2)		
Stadium III	6 (46,2)	56 (37,1)		
Stadium IV	2 (15,4)	35 (23,2)		
Tumorgröße				
pT0	1 (7,7)	11 (7,3)		0,654
pT1	3 (23,1)	35 (23,2)		
pT2	3 (23,1)	17 (11,3)		
pT3	6 (46,2)	76 (50,3)		
pT4	0 (0,0)	12 (7,9)		
LK- Status				
pN0	5 (38,5)	67 (44,4)		0,604
pN1	4 (30,8)	39 (25,8)		
pN2	3 (23,1)	19 (12,6)		
pN3	1 (7,7)	26 (17,2)		
Histologischer Subtyp				
Plattenepithelkarzinom	3 (23,1)	37 (24,5)		0,086
Adenokarzinom	9 (69,2)	113 (74,8)		
Andere	1 (7,7)	1 (0,7)		
Rezidiv				
negativ	9 (69,2)	94 (62,3)		0,617
positiv	4 (30,8)	57 (37,7)		

In den runden Klammern sind die Prozentzahlen dargestellt.

Der p-Wert wurde mit dem Chi-Quadrat-Test als Signifikanzniveau berechnet.

Tab.8: Patientendaten und Korrelation zwischen rs1205 und klinisch-pathologischen Daten

Variable	rs17561			p-Wert
	CC	CA	AA	
gesamt	147 (100)	63 (42,9)	84 (57,1)	0 (0,0)
Alter (Jahre)				
≤60	21 (33,3)	31 (36,9)		0,654
>60	42 (66,7)	53 (63,1)		
Geschlecht				
männlich	50 (79,4)	71 (84,5)		0,417
weiblich	13 (20,6)	13 (15,5)		
UICC-Stadium				
Stadium 0	4 (6,3)	5 (6,0)		0,224
Stadium I	8 (12,7)	21 (25,0)		
Stadium II	6 (9,5)	13 (15,5)		
Stadium III	27 (42,9)	28 (33,3)		
Stadium IV	18 (28,6)	17 (20,2)		
Tumorgröße				
pT0	4 (6,3)	5 (6,0)		0,276
pT1	11 (17,5)	23 (27,4)		
pT2	5 (7,9)	13 (15,5)		
pT3	37 (58,7)	38 (45,2)		
pT4	6 (9,5)	5 (6,0)		
LK- Status				
pN0	23 (36,5)	40 (47,6)		0,157
pN1	23 (36,5)	17 (20,2)		
pN2	6 (9,5)	12 (14,3)		
pN3	11 (17,5)	15 (17,9)		
Histologischer Subtyp				
Plattenepithelkarzinom	15 (23,8)	21 (25,0)		0,258
Adenokarzinom	46 (73,0)	63 (75,0)		
Andere	2 (3,2)	0 (0,0)		
Rezidiv				
negativ	34 (54,0)	58 (69,0)		0,062
positiv	29 (46,0)	26 (31,0)		

In den runden Klammern sind die Prozentzahlen dargestellt.

Der p-Wert wurde mit dem Chi-Quadrat-Test als Signifikanzniveau berechnet.

Tab.9: Patientendaten und Korrelation zwischen rs17561 und klinisch-pathologischen Daten

Variable	rs373759			p-Wert	
	CC	TT	TC		
gesamt	167 (100,0)	59 (35,3)	22 (13,2)	86 (51,5)	
Alter (Jahre)					
≤60	17 (28,8)	6 (27,3)	36 (41,9)		0,189
>60	42 (71,2)	16 (72,7)	50 (58,1)		
Geschlecht					
männlich	47 (79,7)	17 (77,3)	73 (84,9)		0,595
weiblich	12 (20,3)	5 (22,7)	13 (15,1)		
UICC-Stadium					
Stadium 0	3 (5,1)	1 (4,5)	6 (7,0)		0,99
Stadium I	12 (20,3)	6 (27,3)	16 (18,6)		
Stadium II	6 (10,2)	3 (13,6)	11 (12,8)		
Stadium III	23 (39,0)	8 (36,4)	34 (39,5)		
Stadium IV	15 (25,4)	4 (18,2)	19 (22,1)		
Tumorgröße					
pT0	5 (8,5)	1 (4,5)	6 (7,0)		0,93
pT1	14 (23,7)	6 (27,3)	19 (22,1)		
pT2	5 (8,5)	4 (18,2)	11 (12,8)		
pT3	32 (54,2)	9 (40,9)	43 (50,0)		
pT4	3 (5,1)	2 (9,1)	7 (8,1)		
LK- Status					
pN0	22 (37,3)	13 (59,1)	37 (43,0)		0,702
pN1	19 (32,2)	5 (22,7)	23 (26,7)		
pN2	8 (13,6)	1 (4,5)	12 (14,0)		
pN3	10 (16,9)	3 (13,6)	14 (16,3)		
Histologischer Subtyp					
Plattenepithelkarzinom	12 (20,3)	5 (22,7)	22 (25,6)		0,799
Adenokarzinom	46 (78,0)	16 (72,7)	63 (73,3)		
Andere	1 (1,7)	1 (4,5)	1 (1,2)		
Rezidiv					
negativ	40 (67,8)	13 (59,1)	51 (59,3)		0,553
positiv	19 (32,2)	9 (40,9)	35 (40,7)		

In den runden Klammern sind die Prozentzahlen dargestellt.

Der p-Wert wurde mit dem Chi-Quadrat-Test als Signifikanzniveau berechnet.

Tab.10: Patientendaten und Korrelation zwischen rs373759 und klinisch-pathologischen Daten

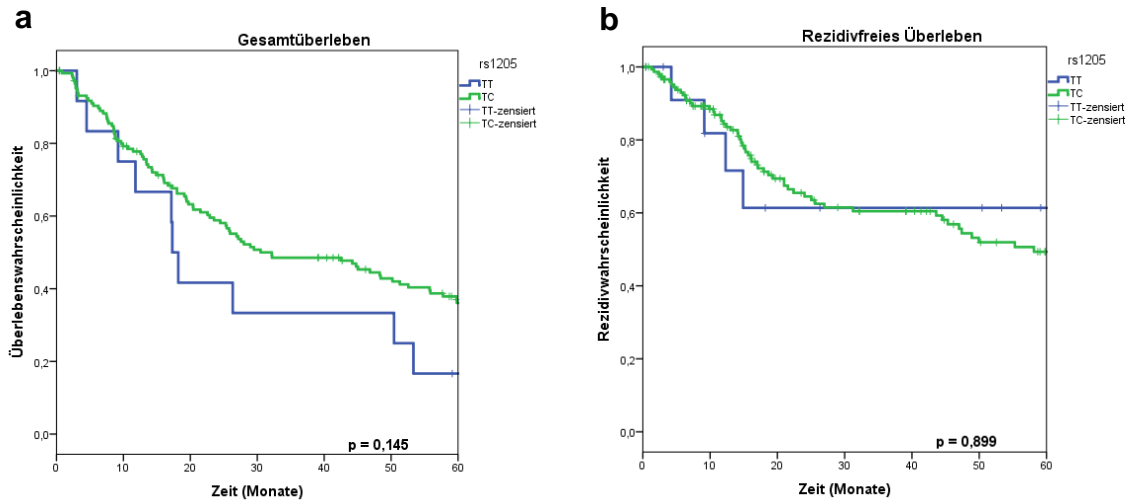


Abb.1: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (a) und des rezidivfreien Überlebens (b) in Relation zu rs1205

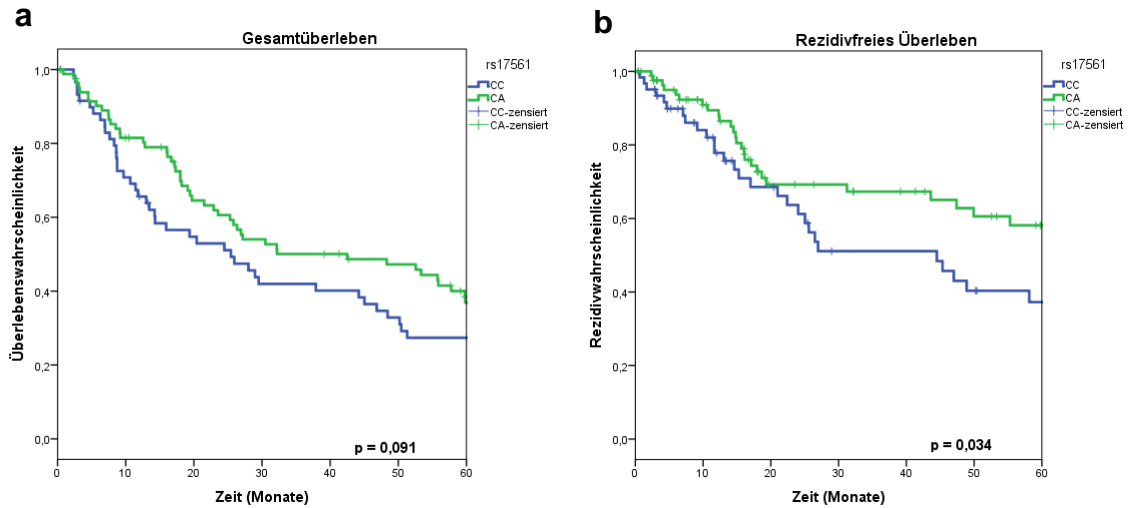


Abb.2: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (a) und des rezidivfreien Überlebens (b) in Relation zu rs17561

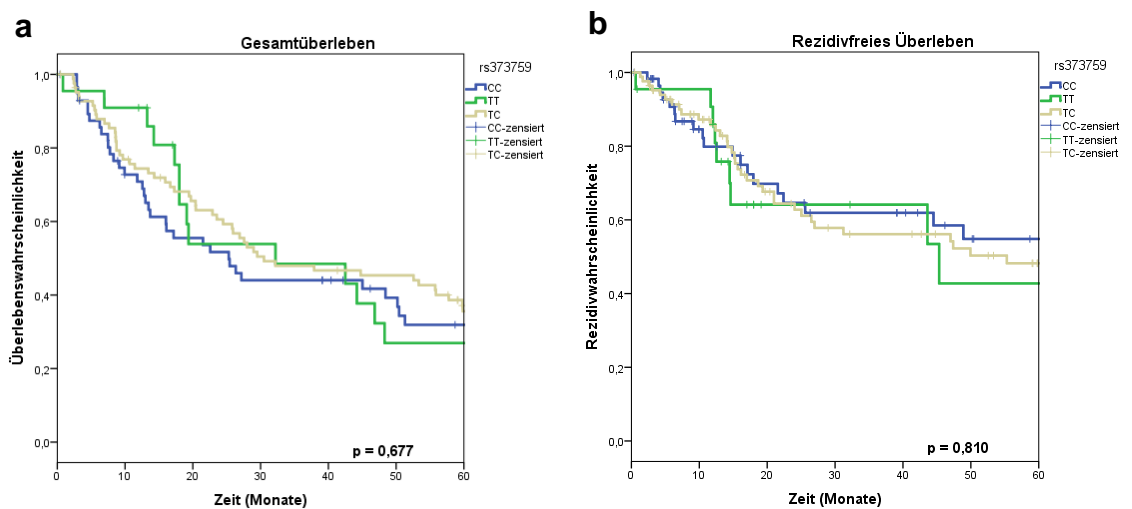


Abb.3: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (a) und des rezidivfreien Überlebens (b) in Relation zu rs373759

4.5 Auswertung rs1800872

4.5.1 Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen

In dieser Studie konnte durch die Analyse der Daten bei 155 Patienten der Polymorphismus rs1800872 identifiziert werden (Tab.11). Es kamen drei Genotypen vor: GG, TT und GT. Bei 15 Patienten konnte der Genotyp GG, bei 5 Patienten der Genotyp TT und bei 135 Patienten der Genotyp GT nachgewiesen werden. 55 Patienten waren jünger und 100 Patienten waren älter als 60 Jahre. Im Chi-Quadrat-Test konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und dem Polymorphismus rs1800872 beobachtet werden ($p=0,402$).

Der Polymorphismus konnte bei 127 Männern und bei 28 Frauen festgestellt werden. Auch zwischen Geschlecht und dem Polymorphismus konnten wir im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation nachweisen ($p=0,482$).

Nach der UICC-Klassifikation hatten 10 Patienten ein Stadium 0, 31 Patienten ein Stadium I und 20 Patienten ein Stadium II. 58 Patienten hatten ein Stadium III, ein Stadium IV wurde bei 36 Patienten nachgewiesen. Wir konnten keine signifikante Korrelation zwischen dem UICC-Stadium der Patienten und dem Polymorphismus nachweisen ($p=0,91$).

Nach Auswertung der Tumorgöße beobachteten wir bei insgesamt 12 Patienten ein pT0 Stadium, bei 35 Patienten ein pT1 Stadium, bei 20 Patienten ein pT2 Stadium, bei 76 Patienten ein pT3 Stadium und bei 12 Patienten ein pT4 Stadium. Hinsichtlich der Tumorgöße der Patienten und dem Polymorphismus konnten wir keine signifikante Korrelation feststellen ($p=0,925$).

Insgesamt ergab die Analyse unserer Daten bei 67 Patienten ein pN0 Stadium, bei 44 Patienten ein pN1 Stadium, bei 19 Patienten ein pN2 Stadium und bei 25 Patienten ein pN3 Stadium. Auch zwischen der Lymphknotenmetastasierung und dem Polymorphismus wurde keine signifikante Korrelation im Chi-Quadrat-Test beobachtet ($p=0,771$).

Histologisch kam bei 39 Patienten ein Plattenepithelkarzinom vor, bei 114 Patienten ein Adenokarzinom und bei 2 Patienten eine andere histologische Entität des Ösophaguskarzinoms. Auch hier konnte im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen histologischem Subtyp und dem Polymorphismus rs1800872 nachgewiesen werden ($p=0,924$).

Als letzte Variable wurde das Vorhandensein eines Rezidivs überprüft. Bei 98 Patienten trat kein Rezidiv auf. Bei 57 Patienten ergab die Analyse ein Rezidiv. Wir konnten keine

signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines Rezidivs und dem Polymorphismus identifizieren ($p=0,402$).

4.5.2 Überlebensanalyse rs1800872

Von den 15 Patienten mit dem Genotyp GG verstarben 12 Patienten und 3 Patienten überlebten (20,0%). Von den 5 Patienten mit dem Genotyp TT verstarben 4 Patienten und ein Patient überlebte (20,0%). Von den 135 Patienten mit dem Genotyp GT verstarben 81 Patienten und 54 Patienten überlebten (40,0%). Die mediane Überlebenszeit lag bei den Patienten mit dem Genotyp GG bei 18,0 Monaten (95% KI 8,91-27,09). Beim Genotyp TT betrug die mediane Überlebenszeit 25,9 Monate (95% KI 7,40-44,47). Die mediane Überlebenszeit bei den Patienten mit dem Genotyp GT lag bei 32,2 Monaten (95% KI 15,19-49,15). Der Log-rank-Test konnte keine signifikante Korrelation zwischen den drei Genotypen des Polymorphismus und der Gesamtüberlebenszeit nachweisen ($p=0,155$). Beim Genotyp GG konnte die mediane rezidivfreie Überlebenszeit nicht erreicht werden. Der Mittelwert lag hier bei 56,8 Monaten. Der 95%-Konfidenzintervall-Mittelwert (95% KI 28,11-85,52) wurde zur Auswertung herangezogen. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit beim Genotyp TT lag bei 24,0 Monaten (95% KI 5,48-42,59). Beim Genotyp GT lag die mediane rezidivfreie Überlebenszeit bei 60,8 Monaten. Der 95%-Konfidenzintervall-Mittelwert (95% KI 58,65-77,20) wurde zur Analyse verwendet. Der Log-rank-Test konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Polymorphismus und der rezidivfreien Überlebenszeit nachweisen ($p=0,714$). Die Überlebenskurven mit den Genotypen GG, TT und GT des SNP rs1800872 im IL-10-Gen sind mittels der Kaplan-Meier-Analyse in Abb.4 dargestellt.

4.6 Auswertung rs1800629

4.6.1 Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen

In dieser Studie konnten wir bei 170 Patienten den Polymorphismus rs1800629 identifizieren (Tab.12). Zwei Genotypen wurden beobachtet: GG und GA. Bei 117 Patienten konnte der Genotyp GG und bei 53 Patienten der Genotyp GA nachgewiesen werden. 59 Patienten waren jünger und 111 Patienten waren älter als 60 Jahre. Im Chi-Quadrat-Test konnten wir keine signifikante Korrelation zwischen Alter und dem Polymorphismus rs1800629 nachweisen ($p=0,576$).

Bei 141 Männern und bei 29 Frauen konnte der Polymorphismus rs1800629 beobachtet werden. Auch bei dieser Variablen konnten wir im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen Geschlecht und dem Polymorphismus aufzeigen ($p=0,647$).

Nach der UICC-Klassifikation hatten 10 Patienten ein Stadium 0, 35 Patienten ein Stadium I und 22 Patienten ein Stadium II. 66 Patienten hatten ein Stadium III, ein Stadium IV wurde bei 37 Patienten nachgewiesen. Wir konnten keine signifikante Korrelation zwischen dem UICC-Stadium der Patienten und dem Polymorphismus beobachten ($p=0,48$).

Nach Auswertung der Tumorgroße wurde bei insgesamt 12 Patienten ein pT0 Stadium festgestellt, bei 40 Patienten ein pT1 Stadium, bei 21 Patienten ein pT2 Stadium, bei 86 Patienten ein pT3 Stadium und bei 11 Patienten ein pT4 Stadium. Hinsichtlich der Tumorgroße der Patienten und dem Polymorphismus konnten wir in unserer Arbeit keine signifikante Korrelation feststellen ($p=0,361$).

Insgesamt ergab die Analyse unserer Daten bei 75 Patienten ein pN0 Stadium, bei 47 Patienten ein pN1 Stadium, bei 22 Patienten ein pN2 Stadium und bei 26 Patienten ein pN3 Stadium. Auch zwischen der Lymphknotenmetastasierung und dem Polymorphismus wurde keine signifikante Korrelation im Chi-Quadrat-Test beobachtet ($p=0,519$).

Histologisch kam bei 40 Patienten ein Plattenepithelkarzinom vor, bei 127 Patienten ein Adenokarzinom und bei 3 Patienten eine andere histologische Entität des Ösophaguskarzinoms. Auch hier konnte im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen histologischem Subtyp und dem Polymorphismus nachgewiesen werden ($p=0,439$).

Als letzte Variable analysierten wir bei den Patienten das Vorhandensein eines Rezidivs. Bei 108 Patienten trat kein Rezidiv auf. Bei 62 Patienten ergab die Analyse jedoch ein Rezidiv. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines Rezidivs und dem Polymorphismus beobachtet werden ($p=0,91$).

4.6.2 Überlebensanalyse rs1800629

Von den 117 Patienten mit dem Genotyp GG verstarben 70 Patienten und 47 Patienten überlebten (40,2%). Von den 53 Patienten mit dem Genotyp GA verstarben 37 Patienten und 16 Patienten überlebten (30,2%). Die mediane Überlebenszeit betrug bei den Patienten mit dem Genotyp GG 32,2 Monate (95% KI 17,62-46,78). Beim Genotyp GA betrug die mediane Überlebenszeit 23,5 Monate (95% KI 14,96-32,11). Der Log-rank-Test konnte keine signifikante Korrelation zwischen den zwei Genotypen des Polymorphismus und der Gesamtüberlebenszeit nachweisen ($p=0,221$). Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit für den Genotyp GG konnte nicht erreicht werden. Zur Auswertung wurde der Mittelwert mit 67,1 Monaten verwendet. Als 95%-Konfidenzintervall wurde der Mittelwert (95% KI 56,86-77,28) herangezogen. Beim Genotypen GA lag die mediane rezidivfreie Überlebenszeit bei 47,4 Monaten. Als 95%-Konfidenzintervall wurde der Mittelwert (95% KI 48,85-76,99) herangezogen. Es war eine Tendenz zu einer kürzeren rezidivfreien Überlebenszeit des GA-Genotyps zu beobachten. Der Log-rank-Test konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen den zwei Genotypen des Polymorphismus und der rezidivfreien Überlebenszeit nachweisen ($p=0,995$). Die Überlebenskurven mit den Genotypen GG und GA des SNP rs1800629 im TNF- α -Gen sind mittels der Kaplan-Meier-Analyse in Abb.5 dargestellt.

4.7 Auswertung rs3824872

4.7.1 Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen

In dieser Studie konnte bei 169 Patienten der Polymorphismus rs3824872 nachgewiesen werden (Tab.13). Es kamen insgesamt zwei Genotypen vor: CC und AC. Bei 110 Patienten konnten wir den Genotyp CC und bei 59 Patienten den Genotyp AC nachweisen. 58 Patienten waren jünger und 111 Patienten waren älter als 60 Jahre. Wir konnten im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und dem Polymorphismus rs3824872 feststellen ($p=0,35$).

Wir konnten bei 140 Männern und bei 29 Frauen den Polymorphismus rs3824872 feststellen. Auch bei dieser Variablen zeigte der Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht der Patienten und dem Polymorphismus ($p=0,422$).

Nach der UICC-Klassifikation hatten 10 Patienten ein Stadium 0, 34 Patienten ein Stadium I und 21 Patienten ein Stadium II. 65 Patienten hatten ein Stadium III, ein Stadium IV wurde bei 39 Patienten nachgewiesen. Wir konnten keine signifikante

Korrelation zwischen dem UICC-Stadium der Patienten und dem Polymorphismus beobachten ($p=0,753$).

Nach Analyse der TumorgroÙe stellten wir bei insgesamt 12 Patienten ein pT0 Stadium fest, bei 39 Patienten ein pT1 Stadium, bei 20 Patienten ein pT2 Stadium, bei 86 Patienten ein pT3 Stadium und bei 12 Patienten ein pT4 Stadium. Hinsichtlich der TumorgroÙe der Patienten und dem Polymorphismus konnte im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation festgestellt werden ($p=0,715$).

Die Auswertung unserer Daten ergab bei 73 Patienten ein pN0 Stadium, bei 46 Patienten ein pN1 Stadium, bei 22 Patienten ein pN2 Stadium und bei 28 Patienten ein pN3 Stadium. Auch hinsichtlich der Lymphknotenmetastasierung der Patienten und dem Polymorphismus wurde keine signifikante Korrelation im Chi-Quadrat-Test beobachtet ($p=0,226$).

Histologisch ergab sich bei 41 Patienten ein Plattenepithelkarzinom, bei 125 Patienten ein Adenokarzinom und bei 3 Patienten eine andere histologische Entität des Ösophaguskarzinoms. Auch hier konnten wir im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen histologischem Subtyp der Patienten und dem Polymorphismus nachweisen ($p=0,39$).

Als letzte Variable wurde das Vorhandensein eines Rezidivs überprüft. Bei 105 Patienten trat kein Rezidiv auf. Bei 64 Patienten ergab die Analyse jedoch ein Rezidiv. Wir konnten bei den Patienten keine signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines Rezidivs und dem Polymorphismus beobachten ($p=0,06$).

4.7.2 Überlebensanalyse rs3824872

Von den 110 Patienten mit dem Genotyp CC verstarben 65 Patienten und 45 Patienten überlebten (40,9%). Von den 59 Patienten mit dem Genotyp AC verstarben 43 Patienten und 16 Patienten überlebten (27,1%). Die mediane Überlebenszeit betrug bei den Patienten mit dem Genotyp CC 44,2 Monate (95% KI 22,01-66,39). Beim Genotyp AC betrug die mediane Überlebenszeit 22,6 Monate (95% KI 14,31-30,83). Eine Tendenz zu einem kürzeren Gesamtüberleben des AC-Genotyps war zu beobachten. Der Log-rank-Test konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen den zwei Genotypen des Polymorphismus und der Gesamtüberlebenszeit nachweisen ($p=0,212$). Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit beim Genotypen CC konnte nicht erreicht werden. Zur Auswertung wurde der Mittelwert mit 70,3 Monaten herangezogen. Der 95%-Konfidenzintervall-Median konnte nicht berechnet werden. Auch hier wurde der

Mittelwert (95% KI 59,70-80,99) verwendet. Beim Genotypen AC lag die mediane rezidivfreie Überlebenszeit bei 44,5 Monaten (95% KI 20,54-68,47). Auch hier war eine Tendenz zu einer kürzeren rezidivfreien Überlebenszeit des AC-Genotyps zu beobachten. Der Log-rank-Test konnte jedoch auch hier keine signifikante Korrelation zwischen dem Polymorphismus und der rezidivfreien Überlebenszeit nachweisen ($p=0,107$). Die Überlebenskurven mit den Genotypen CC und AC des SNP rs3824872 im MAPK8IP1-Gen sind mittels der Kaplan-Meier-Analyse in Abb.6 dargestellt.

Variable	rs1800872			p-Wert	
	GG	TT	GT		
gesamt	155 (100,0)	15 (9,7)	5 (3,2)	135 (87,1)	
Alter (Jahre)					
≤60	4 (26,7)	3 (60,0)	48 (35,6)		0,402
>60	11 (73,3)	2 (40,0)	87 (64,4)		
Geschlecht					
männlich	14 (93,3)	4 (80,0)	109 (80,7)		0,482
weiblich	1 (6,7)	1 (20,0)	26 (19,3)		
UICC-Stadium					
Stadium 0	1 (6,7)	1 (20,0)	8 (5,9)		0,91
Stadium I	2 (13,3)	1 (20,0)	28 (20,7)		
Stadium II	2 (13,3)	1 (20,0)	17 (12,6)		
Stadium III	6 (40,0)	2 (40,0)	50 (37,0)		
Stadium IV	4 (26,7)	0 (0,0)	32 (23,7)		
Tumorgröße					
pT0	1 (6,7)	1 (20,0)	10 (7,4)		0,925
pT1	2 (13,3)	1 (20,0)	32 (23,7)		
pT2	3 (20,0)	1 (20,0)	16 (11,9)		
pT3	8 (53,3)	2 (40,0)	66 (48,9)		
pT4	1 (6,7)	0 (0,0)	11 (8,1)		
LK- Status					
pN0	6 (40,0)	3 (60,0)	58 (43,0)		0,771
pN1	3 (20,0)	2 (40,0)	39 (28,9)		
pN2	3 (20,0)	0 (0,0)	16 (11,9)		
pN3	3 (20,0)	0 (0,0)	22 (16,3)		
Histologischer Subtyp					
Plattenepithelkarzinom	5 (33,3)	1 (20,0)	33 (24,4)		0,924
Adenokarzinom	10 (66,7)	4 (80,0)	100 (74,1)		
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,5)		
Rezidiv					
negativ	11 (73,3)	2 (40,0)	85 (63,0)		0,402
positiv	4 (26,7)	3 (60,0)	50 (37,0)		

In den runden Klammern sind die Prozentzahlen dargestellt.

Der p-Wert wurde mit dem Chi-Quadrat-Test als Signifikanzniveau berechnet.

Tab.11: Patientendaten und Korrelation zwischen rs1800872 und klinisch-pathologischen Daten

Variable	rs1800629			p-Wert
	GG	GA	AA	
gesamt	170 (100,0)	117 (68,8)	53 (31,2)	0 (0,0)
Alter (Jahre)				
≤60	39 (33,3)	20 (37,7)		0,576
>60	78 (66,7)	33 (62,3)		
Geschlecht				
männlich	96 (82,1)	45 (84,9)		0,647
weiblich	21 (17,9)	8 (15,1)		
UICC-Stadium				
Stadium 0	6 (5,1)	4 (7,5)		0,48
Stadium I	26 (22,2)	9 (17,0)		
Stadium II	13 (11,1)	9 (17,0)		
Stadium III	49 (41,9)	17 (32,1)		
Stadium IV	23 (19,7)	14 (26,4)		
Tumorgröße				
pT0	7 (6,0)	5 (9,4)		0,361
pT1	30 (25,6)	10 (18,9)		
pT2	14 (12,0)	7 (13,2)		
pT3	61 (52,1)	25 (47,2)		
pT4	5 (4,3)	6 (11,3)		
LK- Status				
pN0	51 (43,6)	24 (45,3)		0,519
pN1	36 (30,8)	11 (20,8)		
pN2	14 (12,0)	8 (15,1)		
pN3	16 (13,7)	10 (18,9)		
Histologischer Subtyp				
Plattenepithelkarzinom	26 (22,2)	14 (26,4)		0,439
Adenokarzinom	88 (75,2)	39 (73,6)		
Andere	3 (2,6)	0 (0,0)		
Rezidiv				
negativ	74 (63,2)	34 (64,2)		0,91
positiv	43 (36,8)	19 (35,8)		

In den runden Klammern sind die Prozentzahlen dargestellt.

Der p-Wert wurde mit dem Chi-Quadrat-Test als Signifikanzniveau berechnet.

Tab.12: Patientendaten und Korrelation zwischen rs1800629 und klinisch-pathologischen Daten

Variable	rs3824872			p-Wert
	CC	AC	AA	
gesamt	169 (100,0)	110 (65,1)	59 (34,9)	0 (0,0)
Alter (Jahre)				
≤60	35 (31,8)	23 (39,0)		0,35
>60	75 (68,2)	36 (61,0)		
Geschlecht				
männlich	93 (84,5)	47 (79,7)		0,422
weiblich	17 (15,5)	12 (20,3)		
UICC-Stadium				
Stadium 0	7 (6,4)	3 (5,1)		0,753
Stadium I	24 (21,8)	10 (16,9)		
Stadium II	14 (12,7)	7 (11,9)		
Stadium III	43 (39,1)	22 (37,3)		
Stadium IV	22 (20,0)	17 (28,8)		
Tumorgröße				
pT0	9 (8,2)	3 (5,1)		0,715
pT1	28 (25,5)	11 (18,6)		
pT2	13 (11,8)	7 (11,9)		
pT3	52 (47,3)	34 (57,6)		
pT4	8 (7,3)	4 (6,8)		
LK- Status				
pN0	45 (40,9)	28 (47,5)		0,226
pN1	33 (30,0)	13 (22,0)		
pN2	17 (15,5)	5 (8,5)		
pN3	15 (13,6)	13 (22,0)		
Histologischer Subtyp				
Plattenepithelkarzinom	25 (22,7)	16 (27,1)		0,39
Adenokarzinom	84 (76,4)	41 (69,5)		
Andere	1 (0,9)	2 (3,4)		
Rezidiv				
negativ	74 (67,3)	31 (52,5)		0,06
positiv	36 (32,7)	28 (47,5)		

In den runden Klammern sind die Prozentzahlen dargestellt.

Der p-Wert wurde mit dem Chi-Quadrat-Test als Signifikanzniveau berechnet.

Tab.13: Patientendaten und Korrelation zwischen rs3824872 und klinisch-pathologischen Daten

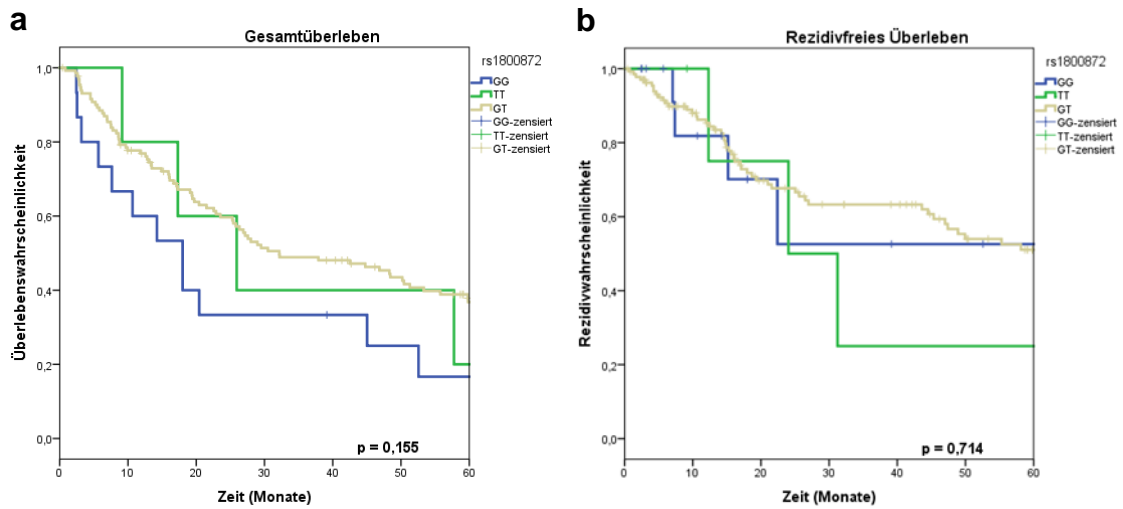


Abb.4: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (a) und des rezidivfreien Überlebens (b) in Relation zu rs1800872

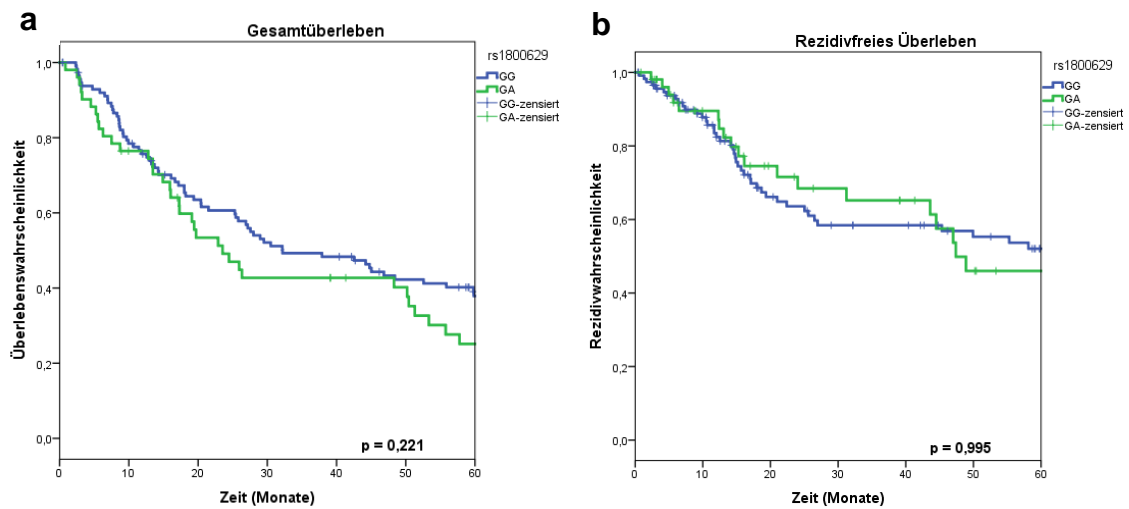


Abb.5: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (a) und des rezidivfreien Überlebens (b) in Relation zu rs1800629

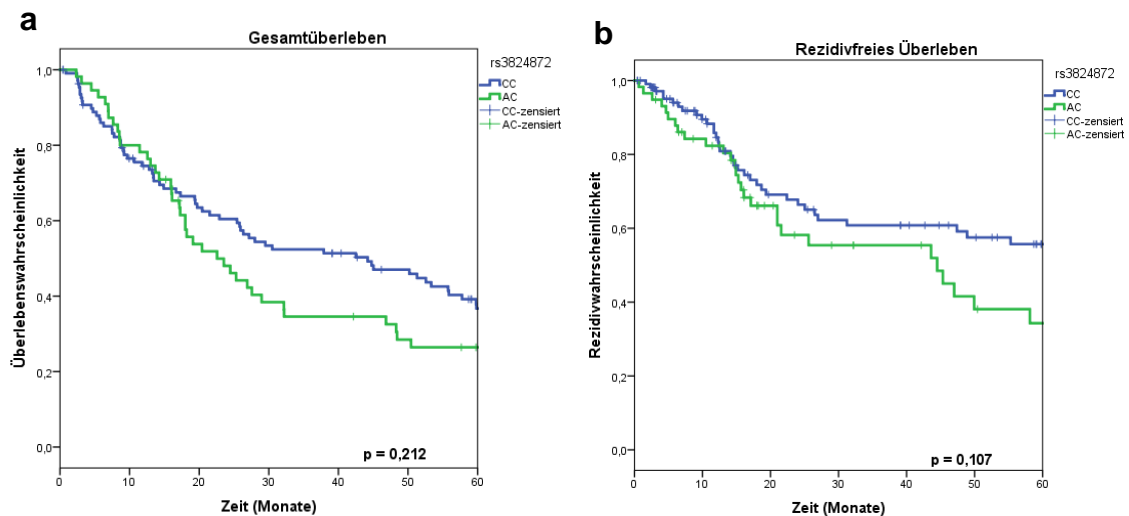


Abb.6: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (a) und des rezidivfreien Überlebens (b) in Relation zu rs3824872

4.8 Auswertung rs2275913

4.8.1 Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen

171 Patienten konnten mit dem Polymorphismus rs2275913 identifiziert werden (Tab.14). Es kamen drei Genotypen vor: AA, GG und GA. Ein Patient hatte den Genotyp AA, 41 Patienten den Genotyp GG und 129 Patienten den Genotyp GA. 60 Patienten waren jünger und 111 Patienten waren älter als 60 Jahre. Der Chi-Quadrat-Test zeigte keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und dem Polymorphismus ($p=0,75$).

Der Polymorphismus rs2275913 konnte bei 142 Männern und bei 29 Frauen nachgewiesen werden. Auch bei dieser Variablen zeigte der Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht und dem Polymorphismus ($p=0,804$).

Nach der UICC-Klassifikation hatten 10 Patienten ein Stadium 0, 35 Patienten ein Stadium I und 21 Patienten ein Stadium II. 66 Patienten hatten ein Stadium III, ein Stadium IV wurde bei 39 Patienten nachgewiesen. Wir konnten keine signifikante Korrelation zwischen dem UICC-Stadium der Patienten und dem Polymorphismus beobachten ($p=0,179$).

Die Auswertung der Tumorgröße zeigte bei 12 Patienten ein pT0 Stadium, bei 40 Patienten ein pT1 Stadium, bei 21 Patienten ein pT2 Stadium, bei 86 Patienten ein pT3 Stadium und bei 12 Patienten ein pT4 Stadium. Hinsichtlich der Tumorgröße der Patienten und dem Polymorphismus konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden ($p=0,391$).

Bei 74 Patienten zeigte sich ein pN0 Stadium, bei 47 Patienten ein pN1 Stadium, bei 22 Patienten ein pN2 Stadium und bei 28 Patienten ein pN3 Stadium. Zwischen der Lymphknotenmetastasierung und dem Polymorphismus zeigte sich eine signifikante Korrelation im Chi-Quadrat-Test ($p=0,049$). Die Mehrheit der G-Allel Träger wies hier eine geringere Lymphknotenmetastasierung auf.

Histologisch kam bei 40 Patienten ein Plattenepithelkarzinom vor, bei 128 Patienten ein Adenokarzinom und bei 3 Patienten eine andere histologische Entität des Ösophaguskarzinoms. Hier konnte im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen histologischem Subtyp und dem Polymorphismus rs2275913 nachgewiesen werden ($p=0,82$).

Als letzte Variable überprüften wir das Vorhandensein eines Rezidivs. Bei 107 Patienten trat kein Rezidiv auf. Bei 64 Patienten ergab die Analyse jedoch ein Rezidiv. Es konnte

keine signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines Rezidivs und dem Polymorphismus beobachtet werden ($p=0,329$).

4.8.2 Überlebensanalyse rs2275913

Der Patient mit dem Genotyp AA überlebte nicht (0,0%). Von den 41 Patienten mit dem Genotyp GG verstarben 29 Patienten und 12 Patienten überlebten (29,3%). Von den 129 Patienten mit dem Genotyp GA verstarben 79 Patienten und 50 Patienten überlebten (38,8%). Die mediane Überlebenszeit betrug bei dem Patienten mit dem Genotyp AA 10,7 Monate. Der 95%-Konfidenzintervall-Median konnte nicht berechnet werden. Es wurde der 95%-Konfidenzintervall-Mittelwert zur Analyse herangezogen (95% KI 10,67-10,67). Beim Genotyp GG betrug die mediane Überlebenszeit 26,3 Monate (95% KI 15,44-37,22). Beim Genotyp GA betrug die mediane Überlebenszeit 29,5 Monate (95% KI 12,44-46,57). Der Log-rank-Test konnte keine signifikante Korrelation zwischen den drei Genotypen des Polymorphismus und der Gesamtüberlebenszeit nachweisen ($p=0,240$). Für die rezidivfreie Überlebenszeit konnte keine Statistik berechnet werden, da alle Fälle zensiert waren. Im Log-rank-Test wurde keine signifikante Korrelation zwischen dem Polymorphismus und der rezidivfreien Überlebenszeit erkannt ($p=0,551$). Die Überlebenskurven mit den Genotypen AA, GG und GA des SNP rs2275913 im IL-17A-Gen sind mittels der Kaplan-Meier-Analyse in Abb.7 dargestellt.

4.9 Auswertung rs2736098

4.9.1 Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen

In dieser Studie konnten wir durch die Analyse unserer Daten bei 170 Patienten den Polymorphismus rs2736098 identifizieren (Tab.15). Es kamen drei Genotypen vor: CC, TT und TC. Bei 12 Patienten konnte der Genotyp CC, bei 39 Patienten der Genotyp TT und bei 119 Patienten der Genotyp TC nachgewiesen werden. 59 Patienten waren jünger und 111 Patienten waren älter als 60 Jahre. Im Chi-Quadrat-Test konnten wir keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und dem Polymorphismus rs2736098 beobachten ($p=0,727$).

Der Polymorphismus rs2736098 konnte bei 140 Männern und bei 30 Frauen nachgewiesen werden. Auch bei dieser Variablen zeigte der Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen Geschlecht und dem Polymorphismus ($p=0,322$).

Nach der UICC-Klassifikation hatten 10 Patienten ein Stadium 0, 35 Patienten ein Stadium I und 22 Patienten ein Stadium II. 65 Patienten hatten ein Stadium III, ein Stadium IV wurde bei 38 Patienten nachgewiesen. Wir konnten im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen dem UICC-Stadium der Patienten und dem Polymorphismus beobachten ($p=0,621$).

Nach Auswertung der Tumorgröße wurde bei insgesamt 12 Patienten ein pT0 Stadium beobachtet, bei 40 Patienten ein pT1 Stadium, bei 21 Patienten ein pT2 Stadium, bei 85 Patienten ein pT3 Stadium und bei 12 Patienten ein pT4 Stadium. Hinsichtlich der Tumorgröße der Patienten und dem Polymorphismus konnten wir keine signifikante Korrelation feststellen ($p=0,433$).

Insgesamt ergab die Analyse unserer Daten bei 75 Patienten ein pN0 Stadium, bei 47 Patienten ein pN1 Stadium, bei 21 Patienten ein pN2 Stadium und bei 27 Patienten ein pN3 Stadium. Auch zwischen der Lymphknotenmetastasierung der Patienten und dem Polymorphismus wurde keine signifikante Korrelation im Chi-Quadrat-Test beobachtet ($p=0,603$).

Histologisch kam bei 41 Patienten ein Plattenepithelkarzinom vor, bei 126 Patienten ein Adenokarzinom und bei 3 Patienten eine andere histologische Entität des Ösophaguskarzinoms. Auch hier konnten wir im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen histologischem Subtyp der Patienten und dem Polymorphismus rs2736098 nachweisen ($p=0,178$).

Als letzte Variable wurde das Vorhandensein eines Rezidivs überprüft. Bei 107 Patienten trat kein Rezidiv auf. Bei 63 Patienten ergab die Analyse jedoch ein Rezidiv. Wir konnten bei den Patienten keine signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines Rezidivs und dem Polymorphismus beobachten ($p=0,805$).

4.9.2 Überlebensanalyse rs2736098

Von den 12 Patienten mit dem Genotyp CC verstarben 6 Patienten und 6 Patienten überlebten (50,0%). Von den 39 Patienten mit dem Genotyp TT verstarben 23 Patienten und 16 Patienten überlebten (41,0%). Von den 119 Patienten mit dem Genotyp TC verstarben 78 Patienten und 41 Patienten überlebten (34,5%). Die mediane Überlebenszeit betrug bei den Patienten mit dem Genotyp CC 25,9 Monate. Der 95%-Konfidenzintervall-Median konnte nicht berechnet werden. Zur Auswertung wurde der 95%-Konfidenzintervall-Mittelwert herangezogen (95% KI 24,33-52,55). Beim Genotyp TT betrug die mediane Überlebenszeit 37,9 Monate (95% KI 1,00-84,26). Beim

Genotypen TC betrug die mediane Überlebenszeit 28,0 Monate (95% KI 21,89-34,11). Eine Tendenz zu einer längeren Gesamtüberlebenszeit war beim Vorhandensein eines T-Allels zu beobachten. Der Log-rank-Test konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen den drei Genotypen des Polymorphismus und der Gesamtüberlebenszeit nachweisen ($p=0,738$). Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit für den Genotypen CC konnte nicht erreicht werden. Zur Auswertung wurde der Mittelwert mit 43,6 Monaten herangezogen. Der 95%-Konfidenzintervall-Median konnte nicht berechnet werden, es wurde der Mittelwert (95% KI 28,99-58,19) zur Auswertung verwendet. Auch beim Genotypen TT konnte die mediane rezidivfreie Überlebenszeit nicht erreicht werden. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit lag bei 72,1 Monaten. Es wurde der 95%-Konfidenzintervall-Mittelwert (95% KI 54,94-89,29) verwendet. Beim Genotyp TC lag die mediane rezidivfreie Überlebenszeit bei 48,9 Monaten. Der 95%-Konfidenzintervall-Mittelwert (95% KI 53,59-73,90) wurde zur Auswertung herangezogen. Auch hier war eine Tendenz zu einer längeren rezidivfreien Überlebenszeit beim Vorhandensein eines T-Allels zu beobachten. Der Log-rank-Test konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen dem Polymorphismus und der rezidivfreien Überlebenszeit nachweisen ($p=0,747$). Die Überlebenskurven mit den Genotypen CC, TT und TC des SNP rs2736098 im TERT-Gen sind mittels der Kaplan-Meier-Analyse in Abb.8 dargestellt.

4.10 Auswertung rs2839658

4.10.1 Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen

Bei 169 Patienten wurde der Polymorphismus rs2839658 identifiziert (Tab.16). Es kamen drei Genotypen vor: CC, TT und TC. Bei einem Patienten wurde der Genotyp CC, bei 16 Patienten der Genotyp TT und bei 152 Patienten der Genotyp TC beobachtet. 59 Patienten waren jünger und 110 Patienten waren älter als 60 Jahre. Der Chi-Quadrat-Test konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und dem Polymorphismus beobachten ($p=0,275$).

139 Männer und 30 Frauen hatten den Polymorphismus rs2839658. Auch hier zeigte der Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht der Patienten und dem Polymorphismus ($p=0,397$).

Nach der UICC-Klassifikation hatten 10 Patienten ein Stadium 0, 35 Patienten ein Stadium I und 22 Patienten ein Stadium II. 64 Patienten hatten ein Stadium III, ein Stadium IV wurde bei 38 Patienten nachgewiesen. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem UICC-Stadium und dem Polymorphismus beobachtet werden ($p=0,091$).

Nach Auswertung der Tumorgroße wurde bei insgesamt 12 Patienten ein pT0 Stadium beobachtet, bei 40 Patienten ein pT1 Stadium, bei 21 Patienten ein pT2 Stadium, bei 84 Patienten ein pT3 Stadium und bei 12 Patienten ein pT4 Stadium. Hinsichtlich der Tumorgroße der Patienten und dem Polymorphismus konnten wir in unserer Arbeit keine signifikante Korrelation feststellen ($p=0,827$).

Insgesamt ergab die Analyse unserer Daten bei 75 Patienten ein pN0 Stadium, bei 45 Patienten ein pN1 Stadium, bei 21 Patienten ein pN2 Stadium und bei 28 Patienten ein pN3 Stadium. Hier konnten wir zwischen der Lymphknotenmetastasierung und dem Polymorphismus rs2839658 eine signifikante Korrelation im Chi-Quadrat-Test beobachten ($p=0,002$). Festgestellt wurde, dass bei der Mehrheit der T-Allel Träger im Gegensatz zur homozygoten C-Allel Trägerschaft eine geringere Lymphknotenmetastasierung bestand.

Histologisch entdeckten wir bei 41 Patienten ein Plattenepithelkarzinom, bei 125 Patienten ein Adenokarzinom und bei 3 Patienten eine andere histologische Entität des Ösophaguskarzinoms. Im Chi-Quadrat-Test konnten wir keine signifikante Korrelation zwischen dem histologischen Subtyp der Patienten und dem Polymorphismus rs2839658 nachweisen ($p=0,708$).

Als letzte Variable überprüften wir bei den Patienten das Vorhandensein eines Rezidivs. Bei 107 Patienten trat kein Rezidiv auf. Bei 62 Patienten ergab die Analyse hingegen ein Rezidiv. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines Rezidivs und dem Polymorphismus beobachtet werden ($p=0,389$).

4.10.2 Überlebensanalyse rs2839658

Der Patient mit dem Genotyp CC überlebte nicht in unserer Studie (0,0%). Von den 16 Patienten mit dem Genotyp TT verstarben 12 Patienten und 4 Patienten überlebten (25,0%). Von den 152 Patienten mit dem Genotyp TC verstarben 93 Patienten und 59 Patienten überlebten (38,8%). Die mediane Überlebenszeit betrug bei den Patienten mit dem Genotyp CC 14,9 Monate. Der 95%-Konfidenzintervall-Median konnte nicht berechnet werden. Es wurde der 95%-Konfidenzintervall-Mittelwert zur Auswertung herangezogen (95% KI 14,9-14,9). Beim Genotyp TT betrug die mediane Überlebenszeit 27,2 Monate (95% KI 1,00-56,74). Beim Genotyp TC betrug die mediane Überlebenszeit 29,5 Monate (95% KI 12,61-46,39). Der Log-rank-Test konnte keine signifikante Korrelation zwischen den drei Genotypen des Polymorphismus und der Gesamtüberlebenszeit nachweisen ($p=0,550$). Für die rezidivfreie Überlebenszeit

konnte keine Statistik berechnet werden, da alle Fälle zensiert waren. Der Log-rank-Test ergab keine signifikante Korrelation zwischen dem Polymorphismus und der rezidivfreien Überlebenszeit der Patienten ($p=0,819$). Die Überlebenskurven mit den Genotypen CC, TT und TC des SNP rs2839658 im ZEB1-Gen sind mittels der Kaplan-Meier-Analyse in Abb.9 dargestellt.

Variable	rs2275913			p-Wert	
	AA	GG	GA		
gesamt	171 (100,0)	1 (0,6)	41 (24,0)	129 (75,4)	
Alter (Jahre)					
≤60	0 (0,0)	14 (34,1)	46 (35,7)		0,75
>60	1 (100,0)	27 (65,9)	83 (64,3)		
Geschlecht					
männlich	1 (100,0)	33 (80,5)	108 (83,7)		0,804
weiblich	0 (0,0)	8 (19,5)	21 (16,3)		
UICC-Stadium					
Stadium 0	0 (0,0)	3 (7,3)	7 (5,4)		0,179
Stadium I	0 (0,0)	6 (14,6)	29 (22,5)		
Stadium II	0 (0,0)	7 (17,1)	14 (10,9)		
Stadium III	0 (0,0)	21 (51,2)	45 (34,9)		
Stadium IV	1 (100,0)	4 (9,8)	34 (26,4)		
Tumorgröße					
pT0	0 (0,0)	3 (7,3)	9 (7,0)		0,391
pT1	0 (0,0)	7 (17,1)	33 (25,6)		
pT2	0 (0,0)	8 (19,5)	13 (10,1)		
pT3	1 (100,0)	23 (56,1)	62 (48,1)		
pT4	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (9,3)		
LK- Status					
pN0	0 (0,0)	19 (46,3)	55 (42,6)		0,049
pN1	0 (0,0)	11 (26,8)	36 (27,9)		
pN2	0 (0,0)	9 (22,0)	13 (10,1)		
pN3	1 (100,0)	2 (4,9)	25 (19,4)		
Histologischer Subtyp					
Plattenepithelkarzinom	0 (0,0)	12 (29,3)	28 (21,7)		0,82
Adenokarzinom	1 (100,0)	28 (68,3)	99 (76,7)		
Andere	0 (0,0)	1 (2,4)	2 (1,6)		
Rezidiv					
negativ	1 (100,0)	29 (70,7)	77 (59,7)		0,329
positiv	0 (0,0)	12 (29,3)	52 (40,3)		

In den runden Klammern sind die Prozentzahlen dargestellt.

Der p-Wert wurde mit dem Chi-Quadrat-Test als Signifikanzniveau berechnet.

Tab.14: Patientendaten und Korrelation zwischen rs2275913 und klinisch-pathologischen Daten

Variable	rs2736098			p-Wert	
	CC	TT	TC		
gesamt	170 (100,0)	12 (7,1)	39 (22,9)	119 (70,0)	
Alter (Jahre)					
≤60	3 (25,0)	13 (33,3)	43 (36,1)		0,727
>60	9 (75,0)	26 (66,7)	76 (63,9)		
Geschlecht					
männlich	8 (66,7)	32 (82,1)	100 (84,0)		0,322
weiblich	4 (33,3)	7 (17,9)	19 (16,0)		
UICC-Stadium					
Stadium 0	0 (0,0)	2 (5,1)	8 (6,7)		0,621
Stadium I	4 (33,3)	10 (25,6)	21 (17,6)		
Stadium II	3 (25,0)	5 (12,8)	14 (11,8)		
Stadium III	3 (25,0)	12 (30,8)	50 (42,0)		
Stadium IV	2 (16,7)	10 (25,6)	26 (21,8)		
Tumorgröße					
pT0	0 (0,0)	2 (5,1)	10 (8,4)		0,433
pT1	5 (41,7)	10 (25,6)	25 (21,0)		
pT2	0 (0,0)	5 (12,8)	16 (13,4)		
pT3	6 (50,0)	17 (43,6)	62 (52,1)		
pT4	1 (8,3)	5 (12,8)	6 (5,0)		
LK- Status					
pN0	7 (58,3)	19 (48,7)	49 (41,2)		0,603
pN1	4 (33,3)	11 (28,2)	32 (26,9)		
pN2	0 (0,0)	3 (7,7)	18 (15,1)		
pN3	1 (8,3)	6 (15,4)	20 (16,8)		
Histologischer Subtyp					
Plattenepithelkarzinom	5 (41,7)	9 (23,1)	27 (22,7)		0,178
Adenokarzinom	6 (50,0)	30 (76,9)	90 (75,6)		
Andere	1 (8,3)	0 (0,0)	2 (1,7)		
Rezidiv					
negativ	8 (66,7)	26 (66,7)	73 (61,3)		0,805
positiv	4 (33,3)	13 (33,3)	46 (38,7)		

In den runden Klammern sind die Prozentzahlen dargestellt.

Der p-Wert wurde mit dem Chi-Quadrat-Test als Signifikanzniveau berechnet.

Tab.15: Patientendaten und Korrelation zwischen rs2736098 und klinisch-pathologischen Daten

Variable	rs2839658			p-Wert	
	CC	TT	TC		
gesamt	169 (100,0)	1 (0,6)	16 (9,5)	152 (89,9)	
Alter (Jahre)					
≤60	1 (100,0)	4 (25,0)	54 (35,5)		0,275
>60	0 (0,0)	12 (75,0)	98 (64,5)		
Geschlecht					
männlich	1 (100,0)	15 (93,8)	123 (80,9)		0,397
weiblich	0 (0,0)	1 (6,3)	29 (19,1)		
UICC-Stadium					
Stadium 0	0 (0,0)	1 (6,3)	9 (5,9)		0,091
Stadium I	0 (0,0)	5 (31,3)	30 (19,7)		
Stadium II	0 (0,0)	1 (6,3)	21 (13,8)		
Stadium III	1 (100,0)	1 (6,3)	62 (40,8)		
Stadium IV	0 (0,0)	8 (50,0)	30 (19,7)		
Tumorgröße					
pT0	0 (0,0)	1 (6,3)	11 (7,2)		0,827
pT1	0 (0,0)	6 (37,5)	34 (22,4)		
pT2	0 (0,0)	2 (12,5)	19 (12,5)		
pT3	1 (100,0)	5 (31,3)	78 (51,3)		
pT4	0 (0,0)	2 (12,5)	10 (6,6)		
LK- Status					
pN0	0 (0,0)	8 (50,0)	67 (44,1)		0,002
pN1	0 (0,0)	0 (0,0)	45 (29,6)		
pN2	1 (100,0)	1 (6,3)	19 (12,5)		
pN3	0 (0,0)	7 (43,8)	21 (13,8)		
Histologischer Subtyp					
Plattenepithelkarzinom	0 (0,0)	2 (12,5)	39 (25,7)		0,708
Adenokarzinom	1 (100,0)	14 (87,5)	110 (72,4)		
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,0)		
Rezidiv					
negativ	1 (100,0)	8 (50,0)	98 (64,5)		0,389
positiv	0 (0,0)	8 (50,0)	54 (35,5)		

In den runden Klammern sind die Prozentzahlen dargestellt.

Der p-Wert wurde mit dem Chi-Quadrat-Test als Signifikanzniveau berechnet.

Tab.16: Patientendaten und Korrelation zwischen rs2839658 und klinisch-pathologischen Daten

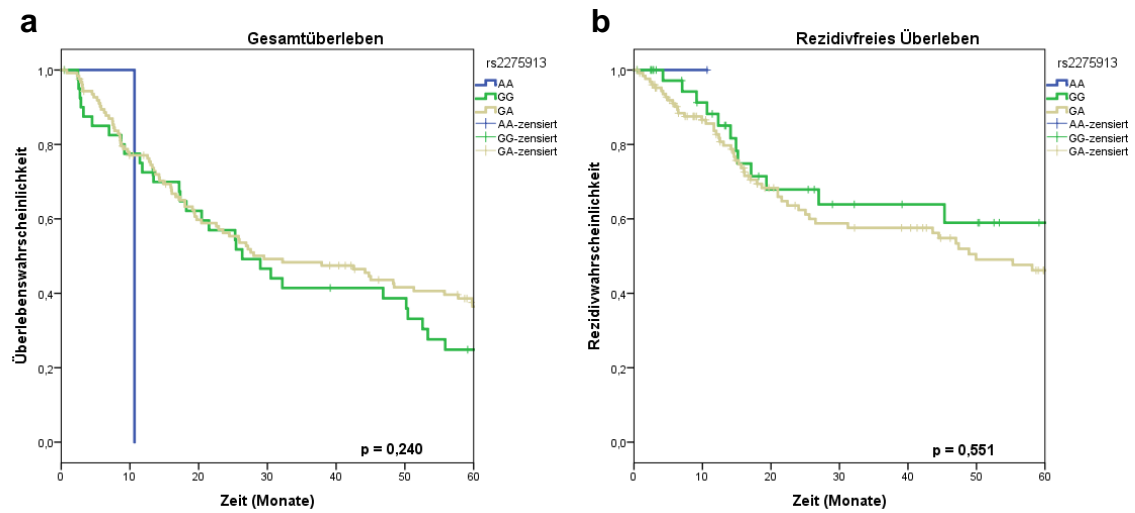


Abb.7: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (a) und des rezidivfreien Überlebens (b) in Relation zu rs2275913

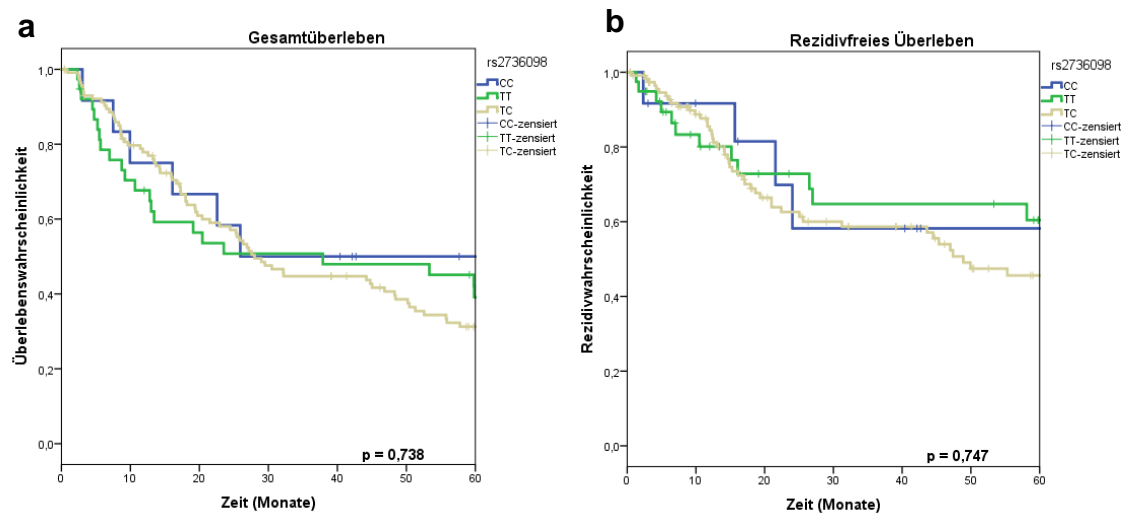


Abb.8: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (a) und des rezidivfreien Überlebens (b) in Relation zu rs2736098

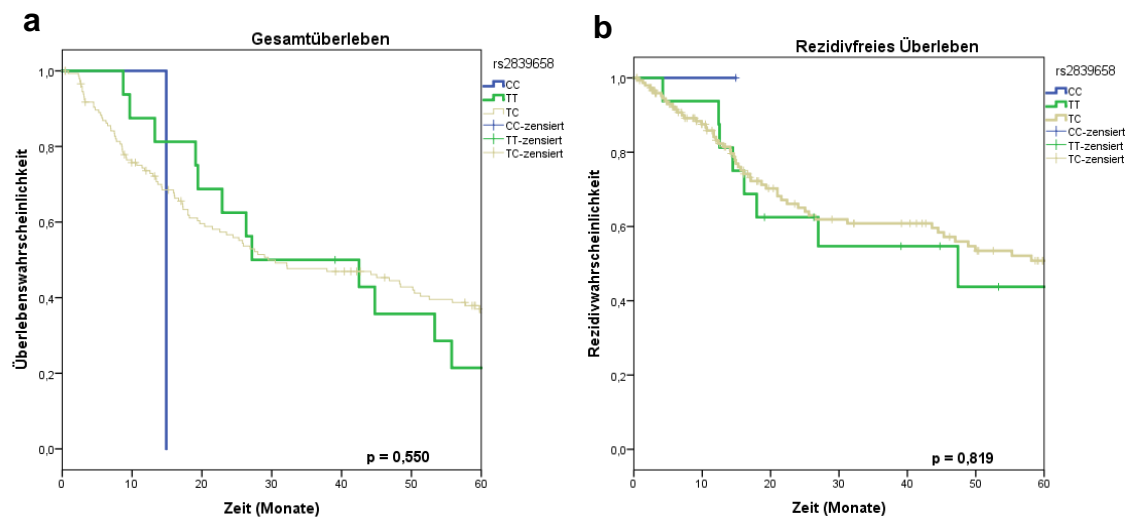


Abb.9: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (a) und des rezidivfreien Überlebens (b) in Relation zu rs2839658

4.11 Auswertung rs16986825

4.11.1 Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen

169 Patienten hatten den Polymorphismus rs16986825 (Tab.17). Es kamen drei Genotypen vor: CC, TT und TC. Bei 117 Patienten konnte der Genotyp CC, bei 8 Patienten der Genotyp TT und bei 44 Patienten der Genotyp TC nachgewiesen werden. 60 Patienten waren jünger und 109 Patienten waren älter als 60 Jahre. Der Chi-Quadrat-Test konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und dem Polymorphismus beobachten ($p=0,816$).

Der Polymorphismus rs16986825 konnte bei 139 Männern und bei 30 Frauen nachgewiesen werden. Auch bei dieser Variablen konnten wir im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht der Patienten und dem Polymorphismus feststellen ($p=0,405$).

Nach der UICC-Klassifikation hatten 10 Patienten ein Stadium 0, 33 Patienten ein Stadium I und 21 Patienten ein Stadium II. 66 Patienten hatten ein Stadium III, ein Stadium IV wurde bei 39 Patienten nachgewiesen. Wir konnten keine signifikante Korrelation zwischen dem UICC-Stadium der Patienten und dem Polymorphismus beobachten ($p=0,529$).

Nach Auswertung der Tumorgröße wurde bei insgesamt 12 Patienten ein pT0 Stadium festgestellt, bei 38 Patienten ein pT1 Stadium, bei 20 Patienten ein pT2 Stadium, bei 87 Patienten ein pT3 Stadium und bei 12 Patienten ein pT4 Stadium. Hinsichtlich der Tumorgröße der Patienten und dem Polymorphismus konnten wir keine signifikante Korrelation nachweisen ($p=0,127$).

Insgesamt ergab die Analyse unserer Daten bei 72 Patienten ein pN0 Stadium, bei 47 Patienten ein pN1 Stadium, bei 22 Patienten ein pN2 Stadium und bei 28 Patienten ein pN3 Stadium. Auch zwischen der Lymphknotenmetastasierung der Patienten und dem Polymorphismus wurde keine signifikante Korrelation im Chi-Quadrat-Test beobachtet ($p=0,813$).

Histologisch stellten wir bei 40 Patienten ein Plattenepithelkarzinom fest, bei 126 Patienten ein Adenokarzinom und bei 3 Patienten eine andere histologische Entität des Ösophaguskarzinoms. Auch hier konnte im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen histologischem Subtyp der Patienten und dem Polymorphismus rs16986825 nachgewiesen werden ($p=0,883$).

Als letzte Variable wurde das Vorhandensein eines Rezidivs überprüft. Bei 106 Patienten trat kein Rezidiv auf. Bei 63 Patienten ergab die Analyse jedoch ein Rezidiv. Es konnte

keine signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines Rezidivs und dem Polymorphismus beobachtet werden ($p=0,242$).

4.11.2 Überlebensanalyse rs16986825

Von den 117 Patienten mit dem Genotyp CC verstarben 72 Patienten und 45 Patienten überlebten (38,5%). Von den 8 Patienten mit dem Genotyp TT verstarben 5 Patienten und 3 Patienten überlebten (37,5%). Von den 44 Patienten mit dem Genotyp TC verstarben 30 Patienten und 14 Patienten überlebten (31,8%). Die mediane Überlebenszeit betrug bei den Patienten mit dem Genotypen CC 26,3 Monate (95% KI 17,66-35,01). Beim Genotyp TT betrug die mediane Überlebenszeit 59,8 Monate (95% KI 1,00-160,69). Beim Genotyp TC betrug die mediane Überlebenszeit 42,5 Monate (95% KI 20,06-64,94). Eine Tendenz zu einer längeren Gesamtüberlebenszeit war beim Vorhandensein eines T-Allels zu beobachten. Der Log-rank-Test konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen den drei Genotypen des Polymorphismus und der Gesamtüberlebenszeit nachweisen ($p=0,889$). Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit für die Patienten mit dem Genotyp CC konnte nicht erreicht werden. Zur Auswertung der Überlebenszeit wurde der Mittelwert mit 70,2 Monaten herangezogen. Gleiches galt für den 95%-Konfidenzintervall-Median. Hier wurde zur Analyse der Mittelwert (95% KI 59,75-80,64) genutzt. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit beim Genotyp TT lag bei 47,0 Monaten (95% KI 1,00-113,41). Beim Genotyp TC betrug die mediane rezidivfreie Überlebenszeit 45,3 Monate (95% KI 23,32-67,35). Hier zeigte sich eine gegensätzliche Tendenz. Es zeigte sich eine längere rezidivfreie Überlebenszeit beim CC-Genotyp. Der Log-rank-Test konnte keine signifikante Korrelation zwischen den Genotypen des Polymorphismus und der rezidivfreien Überlebenszeit nachweisen ($p=0,693$). Die Überlebenskurven mit den Genotypen CC, TT und TC des SNP rs16986825 im ZNRF3-Gen sind mittels der Kaplan-Meier-Analyse in Abb.10 dargestellt.

4.12 Auswertung rs13266270

4.12.1 Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen

Bei 155 Patienten konnte der Polymorphismus rs13266270 nachgewiesen werden (Tab.18). Es kamen zwei Genotypen vor: TT und TA. 144 Patienten hatten den Genotyp TT, 11 Patienten den Genotyp TA. 55 Patienten waren jünger, 100 Patienten waren älter als 60 Jahre. Der Chi-Quadrat-Test konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und dem Polymorphismus nachweisen ($p=0,555$).

Der Polymorphismus rs13266270 wurde in unserer Arbeit bei 128 Männern und bei 27 Frauen nachgewiesen. Die Auswertung dieser Variablen zeigte im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht der Patienten und dem Polymorphismus ($p=0,45$).

Nach der UICC-Klassifikation hatten 9 Patienten ein Stadium 0, 30 Patienten ein Stadium I und 19 Patienten ein Stadium II. 60 Patienten hatten ein Stadium III, ein Stadium IV wurde bei 37 Patienten nachgewiesen. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem UICC-Stadium der Patienten und dem Polymorphismus beobachtet werden ($p=0,76$).

Nach Analyse der Tumorgröße wurde bei insgesamt 11 Patienten ein pT0 Stadium festgestellt, bei 35 Patienten ein pT1 Stadium, bei 20 Patienten ein pT2 Stadium, bei 78 Patienten ein pT3 Stadium und bei 11 Patienten ein pT4 Stadium. Hinsichtlich der Tumorgröße der Patienten und dem Polymorphismus ergab sich keine signifikante Korrelation ($p=0,787$).

Insgesamt ergab die Auswertung der Daten bei 65 Patienten ein pN0 Stadium, bei 44 Patienten ein pN1 Stadium, bei 20 Patienten ein pN2 Stadium und bei 26 Patienten ein pN3 Stadium. Auch zwischen der Lymphknotenmetastasierung der Patienten und dem Polymorphismus wurde keine signifikante Korrelation im Chi-Quadrat-Test beobachtet ($p=0,87$).

Histologisch kam bei 35 Patienten ein Plattenepithelkarzinom vor, bei 117 Patienten ein Adenokarzinom und bei 3 Patienten eine andere histologische Entität des Ösophaguskarzinoms. Auch hier konnte im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen histologischem Subtyp der Patienten und dem Polymorphismus nachgewiesen werden ($p=0,837$).

Als letzte Variable überprüften wir bei den Patienten das Vorhandensein eines Rezidivs. Bei 97 Patienten trat kein Rezidiv auf. Bei 58 Patienten ergab die Analyse jedoch ein Rezidiv. Wir konnten keine signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines Rezidivs und dem Polymorphismus beobachten ($p=0,471$).

4.12.2 Überlebensanalyse rs13266270

Von den 144 Patienten mit dem Genotyp TT verstarben 89 Patienten und 55 Patienten überlebten (38,2%). Von den 11 Patienten mit dem Genotyp TA verstarben 6 Patienten und 5 Patienten überlebten (45,5%). Die mediane Überlebenszeit betrug bei den Patienten mit dem Genotyp TT 29,5 Monate (95% KI 12,43-46,57). Beim Genotyp TA betrug die mediane Überlebenszeit 53,3 Monate. Der 95%-Konfidenzintervall-Median konnte hier nicht berechnet werden. Es wurde stattdessen der 95%-Konfidenzintervall-Mittelwert zur Analyse herangezogen (95% KI 32,48-80,85). Eine Tendenz zu einer längeren Gesamtüberlebenszeit war beim TA-Genotyp zu beobachten. Der Log-rank-Test konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen den zwei Genotypen des Polymorphismus und der Gesamtüberlebenszeit nachweisen ($p=0,470$). Beim Genotyp TT betrug die mediane rezidivfreie Überlebenszeit 55,3 Monate. Der 95%-Konfidenzintervall-Median konnte nicht berechnet werden. Zur Auswertung wurde der Mittelwert (95% KI 55,94-74,28) verwendet. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit beim Genotypen TA konnte nicht erreicht werden. Zur Überlebensanalyse wurde deshalb der Mittelwert mit 71,2 Monaten herangezogen. Auch hier konnte der 95%-Konfidenzintervall-Median nicht berechnet werden. Zur Auswertung wurde der Mittelwert (95% KI 49,20-93,25) verwendet. Es konnte ebenfalls eine Tendenz einer längeren rezidivfreien Überlebenszeit beim TA-Genotyp beobachtet werden. Der Log-rank-Test konnte dennoch keine signifikante Korrelation zwischen dem Polymorphismus und der rezidivfreien Überlebenszeit nachweisen ($p=0,357$). Die Überlebenskurven mit den Genotypen TT und TA des SNP rs13266270 im EIF3E-Gen sind mittels der Kaplan-Meier-Analyse in Abb.11 dargestellt.

4.13 Auswertung rs9304616

4.13.1 Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen

Bei 100 Patienten haben wir den Polymorphismus rs9304616 nachweisen können (Tab.19). Es kamen zwei Genotypen vor: CC und GC. Bei 56 Patienten konnte der Genotyp CC und bei 44 Patienten der Genotyp GC nachgewiesen werden. 35 Patienten waren jünger und 65 Patienten waren älter als 60 Jahre. Im Chi-Quadrat-Test konnten wir keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und dem Polymorphismus nachweisen ($p=0,866$).

Wir identifizierten den Polymorphismus rs9304616 bei 82 Männern und bei 18 Frauen. Hier zeigte der Chi-Quadrat-Test ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht der Patienten und dem Polymorphismus ($p=0,571$).

Nach der UICC-Klassifikation hatten 7 Patienten ein Stadium 0, 15 Patienten ein Stadium I und 16 Patienten ein Stadium II. 41 Patienten hatten ein Stadium III, ein Stadium IV wurde bei 21 Patienten nachgewiesen. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem UICC-Stadium der Patienten und dem Polymorphismus beobachtet werden ($p=0,725$).

Nach Analyse der Tumorgroße wurde bei insgesamt 8 Patienten ein pT0 Stadium festgestellt, bei 20 Patienten ein pT1 Stadium, bei 13 Patienten ein pT2 Stadium, bei 53 Patienten ein pT3 Stadium und bei 6 Patienten ein pT4 Stadium. Hinsichtlich der Tumorgroße der Patienten und dem Polymorphismus konnten wir keine signifikante Korrelation feststellen ($p=0,506$).

Insgesamt ergab die Auswertung unserer Daten bei 41 Patienten ein pN0 Stadium, bei 33 Patienten ein pN1 Stadium, bei 12 Patienten ein pN2 Stadium und bei 14 Patienten ein pN3 Stadium. Auch zwischen der Lymphknotenmetastasierung der Patienten und dem Polymorphismus wurde keine signifikante Korrelation im Chi-Quadrat-Test beobachtet ($p=0,731$).

Histologisch identifizierten wir 22 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom, 75 Patienten mit einem Adenokarzinom und 3 Patienten mit einer anderen histologischen Entität des Ösophaguskarzinoms. Auch hier konnte im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen dem histologischen Subtyp der Patienten und dem Polymorphismus nachgewiesen werden ($p=0,549$).

Als letzte Variable untersuchten wir bei den Patienten das Vorhandensein eines Rezidivs. Bei 62 Patienten trat kein Rezidiv auf. Bei 38 Patienten ergab die Analyse jedoch ein Rezidiv. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines Rezidivs und dem Polymorphismus beobachtet werden ($p=0,907$).

4.13.2 Überlebensanalyse rs9304616

Von den 56 Patienten mit dem Genotyp CC verstarben 33 Patienten und 23 Patienten überlebten (41,1%). Von den 44 Patienten mit dem Genotyp GC verstarben 34 Patienten und 10 Patienten überlebten (22,7%). Die mediane Überlebenszeit betrug bei den Patienten mit dem Genotyp CC 37,9 Monate (95% KI 20,44-55,36). Beim Genotyp GC

war die mediane Überlebenszeit mit 19,4 Monaten (95% KI 8,01-30,63) weitaus kürzer, dennoch konnte der Log-rank-Test keine signifikante Korrelation zwischen den zwei Genotypen des Polymorphismus und der Gesamtüberlebenszeit nachweisen ($p=0,077$). Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit beim Genotyp CC konnte nicht erreicht werden. Zu Auswertung der Überlebenszeit wurde der Mittelwert mit 67,0 Monaten herangezogen. Der 95%-Konfidenzintervall-Median konnte nicht berechnet werden. Hier wurde der 95%-Konfidenzintervall-Mittelwert (95% KI 52,38-81,56) zur Berechnung verwendet. Bei den Patienten mit dem Genotyp GC war die mediane rezidivfreie Überlebenszeit ebenfalls mit 43,6 Monaten (95% KI 11,64-75,56) kürzer als beim CC-Genotyp. Der Log-rank-Test konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen dem Polymorphismus und der rezidivfreien Überlebenszeit nachweisen ($p=0,623$). Die Überlebenskurven mit den Genotypen CC und GC des SNP rs9304616 im PSG1-Gen sind mittels der Kaplan-Meier-Analyse in Abb.12 dargestellt.

Variable	rs16986825			p-Wert	
	CC	TT	TC		
gesamt	169 (100,0)	117 (69,2)	8 (4,7)	44 (26,0)	
Alter (Jahre)					
≤60	42 (35,9)	2 (25,0)	16 (36,4)	0,816	
>60	75 (64,1)	6 (75,0)	28 (63,6)		
Geschlecht					
männlich	94 (80,3)	6 (75,0)	39 (88,6)	0,405	
weiblich	23 (19,7)	2 (25,0)	5 (11,4)		
UICC-Stadium					
Stadium 0	9 (7,7)	1 (12,5)	0 (0,0)	0,529	
Stadium I	24 (20,5)	1 (12,5)	8 (18,2)		
Stadium II	15 (12,8)	1 (12,5)	5 (11,4)		
Stadium III	42 (35,9)	2 (25,0)	22 (50,0)		
Stadium IV	27 (23,1)	3 (37,5)	9 (20,5)		
Tumorgröße					
pT0	11 (9,4)	1 (12,5)	0 (0,0)	0,127	
pT1	27 (23,1)	1 (12,5)	10 (22,7)		
pT2	15 (12,8)	0 (0,0)	5 (11,4)		
pT3	55 (47,0)	4 (50,0)	28 (63,6)		
pT4	9 (7,7)	2 (25,0)	1 (2,3)		
LK- Status					
pN0	50 (42,7)	3 (37,5)	19 (43,2)	0,813	
pN1	31 (26,5)	3 (37,5)	13 (29,5)		
pN2	15 (12,8)	0 (0,0)	7 (15,9)		
pN3	21 (17,9)	2 (25,0)	5 (11,4)		
Histologischer Subtyp					
Plattenepithelkarzinom	30 (25,6)	2 (25,0)	8 (18,2)	0,883	
Adenokarzinom	85 (72,6)	6 (75,0)	35 (79,5)		
Andere	2 (1,7)	0 (0,0)	1 (2,3)		
Rezidiv					
negativ	78 (66,7)	5 (62,5)	23 (52,3)	0,242	
positiv	39 (33,3)	3 (37,5)	21 (47,7)		

In den runden Klammern sind die Prozentzahlen dargestellt.

Der p-Wert wurde mit dem Chi-Quadrat-Test als Signifikanzniveau berechnet.

Tab.17: Patientendaten und Korrelation zwischen rs16986825 und klinisch-pathologischen Daten

Variable	rs13266270			p-Wert
	TT	TA	AA	
gesamt	155 (100,0)	144 (92,9)	11 (7,1)	0 (0,0)
Alter (Jahre)				
≤60	52 (36,1)	3 (27,3)		0,555
>60	92 (63,9)	8 (72,7)		
Geschlecht				
männlich	118 (81,9)	10 (90,9)		0,45
weiblich	26 (18,1)	1 (9,1)		
UICC-Stadium				
Stadium 0	9 (6,3)	0 (0,0)		0,76
Stadium I	27 (18,8)	3 (27,3)		
Stadium II	17 (11,8)	2 (18,2)		
Stadium III	57 (39,6)	3 (27,3)		
Stadium IV	34 (23,6)	3 (27,3)		
Tumorgröße				
pT0	10 (6,9)	1 (9,1)		0,787
pT1	31 (21,5)	4 (36,4)		
pT2	19 (13,2)	1 (9,19)		
pT3	74 (51,4)	4 (36,4)		
pT4	10 (6,9)	1 (9,1)		
LK- Status				
pN0	60 (41,7)	5 (45,5)		0,87
pN1	41 (28,5)	3 (27,3)		
pN2	18 (12,5)	2 (18,2)		
pN3	25 (17,4)	1 (9,1)		
Histologischer Subtyp				
Plattenepithelkarzinom	32 (22,2)	3 (27,3)		0,837
Adenokarzinom	109 (75,7)	8 (72,7)		
Andere	3 (2,1)	0 (0,0)		
Rezidiv				
negativ	89 (61,8)	8 (72,7)		0,471
positiv	55 (38,2)	3 (27,3)		

In den runden Klammern sind die Prozentzahlen dargestellt.

Der p-Wert wurde mit dem Chi-Quadrat-Test als Signifikanzniveau berechnet.

Tab.18: Patientendaten und Korrelation zwischen rs13266270 und klinisch-pathologischen Daten

Variable	rs9304616			p-Wert
	CC	GC	GG	
gesamt	100 (100,0)	56 (56,0)	44 (44,0)	0 (0,0)
Alter (Lebensjahr)				
≤60	20 (35,7)	15 (34,1)		0,866
>60	36 (64,3)	29 (65,9)		
Geschlecht				
männlich	47 (83,9)	35 (79,5)		0,571
weiblich	9 (16,1)	9 (20,5)		
UICC-Stadium				
Stadium 0	5 (8,9)	2 (4,5)		0,725
Stadium I	10 (17,9)	5 (11,4)		
Stadium II	9 (16,1)	7 (15,9)		
Stadium III	22 (39,3)	19 (43,2)		
Stadium IV	10 (17,9)	11 (25,0)		
Tumorgröße				
pT0	6 (10,7)	2 (4,5)		0,506
pT1	13 (23,2)	7 (15,9)		
pT2	7 (12,5)	6 (13,6)		
pT3	28 (50,0)	25 (56,8)		
pT4	2 (3,6)	4 (9,1)		
LK- Status				
pN0	23 (41,1)	18 (40,9)		0,731
pN1	20 (35,7)	13 (29,5)		
pN2	7 (12,5)	5 (11,4)		
pN3	6 (10,7)	8 (18,2)		
Histologischer Subtyp				
Plattenepithelkarzinom	14 (25,0)	8 (18,2)		0,549
Adenokarzinom	41 (73,2)	34 (77,3)		
Andere	1 (1,8)	2 (4,5)		
Rezidiv				
negativ	35 (62,5)	27 (61,4)		0,907
positiv	21 (37,5)	17 (38,6)		

In den runden Klammern sind die Prozentzahlen dargestellt.

Der p-Wert wurde mit dem Chi-Quadrat-Test als Signifikanzniveau berechnet.

Tab.19: Patientendaten und Korrelation zwischen rs9304616 und klinisch-pathologischen Daten

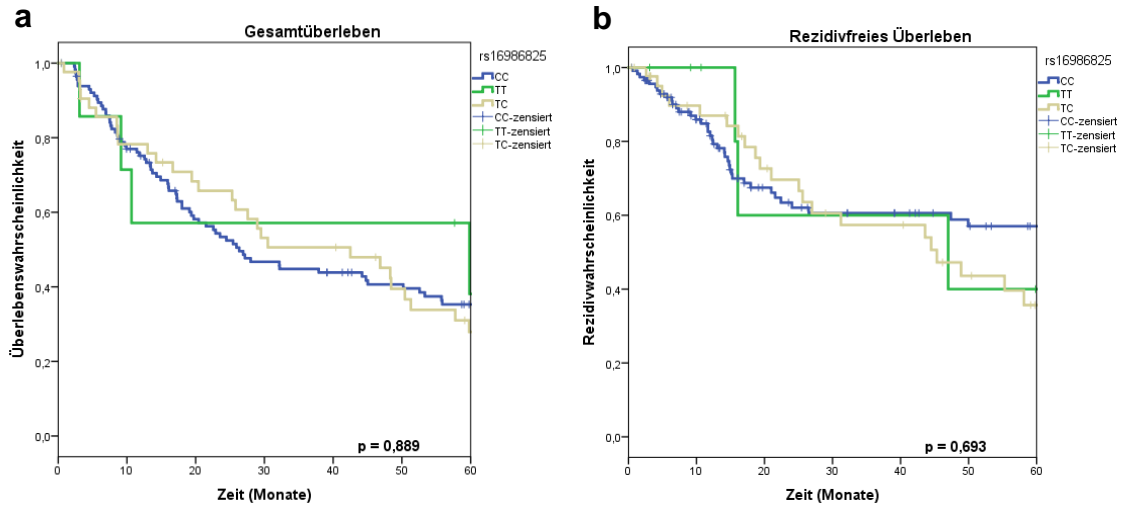


Abb.10: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (a) und des rezidivfreien Überlebens (b) in Relation zu rs16986825

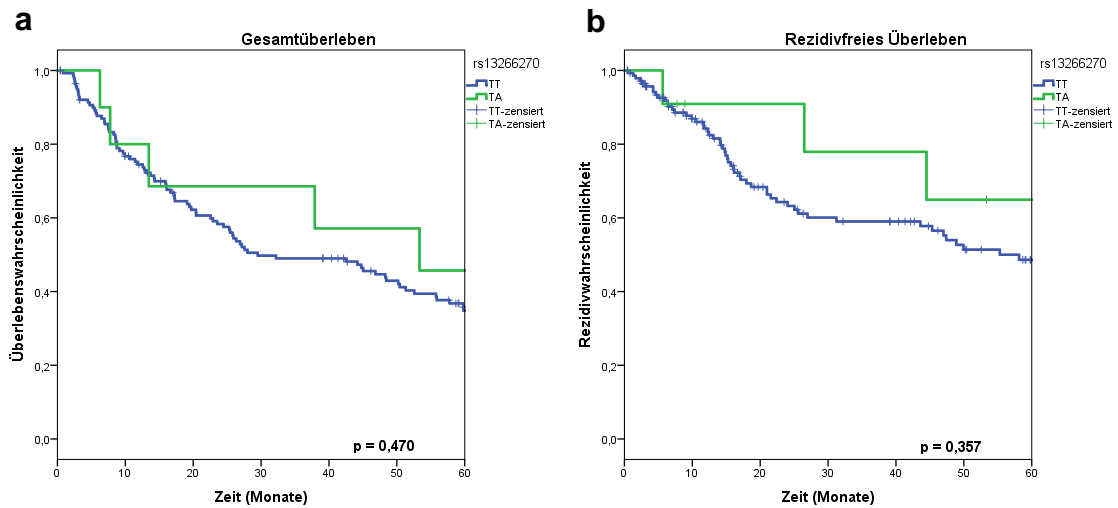


Abb.11: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (a) und des rezidivfreien Überlebens (b) in Relation zu rs13266270

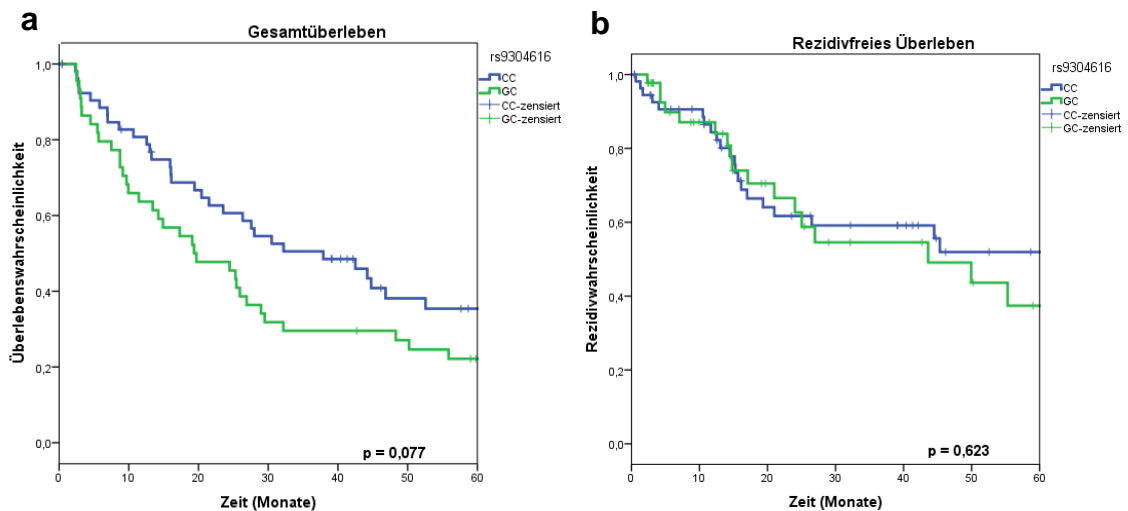


Abb.12: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (a) und des rezidivfreien Überlebens (b) in Relation zu rs9304616

4.14 Auswertung rs1493593

4.14.1 Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen

Wir konnten bei insgesamt 167 Patienten den Polymorphismus rs1493593 nachweisen (Tab.20). Es kamen zwei Genotypen vor: TT und TA. 113 Patienten hatten den Genotyp TT und 54 Patienten den Genotyp TA. 59 Patienten waren jünger und 108 Patienten waren älter als 60 Jahre. Der Chi-Quadrat-Test konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und dem Polymorphismus nachweisen ($p=0,287$).

Wir konnten den Polymorphismus rs1493593 bei 137 Männern und bei 30 Frauen feststellen. Hier zeigte unsere Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht der Patienten und dem Polymorphismus ($p=0,245$).

Nach der UICC-Klassifikation hatten 10 Patienten ein Stadium 0, 32 Patienten ein Stadium I und 22 Patienten ein Stadium II. 65 Patienten hatten ein Stadium III, ein Stadium IV wurde bei 38 Patienten nachgewiesen. Unsere Ergebnisse zeigten keine signifikante Korrelation zwischen dem UICC-Stadium der Patienten und dem Polymorphismus ($p=0,542$).

Nach Analyse der Tumorgröße wurde bei insgesamt 12 Patienten ein pT0 Stadium festgestellt, bei 37 Patienten ein pT1 Stadium, bei 21 Patienten ein pT2 Stadium, bei 85 Patienten ein pT3 Stadium und bei 12 Patienten ein pT4 Stadium. Hinsichtlich der Tumorgröße der Patienten und dem Polymorphismus konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden ($p=0,686$).

Insgesamt ergab die Auswertung unserer Daten bei 72 Patienten ein pN0 Stadium, bei 47 Patienten ein pN1 Stadium, bei 21 Patienten ein pN2 Stadium und bei 27 Patienten ein pN3 Stadium. Auch zwischen der Lymphknotenmetastasierung der Patienten und dem Polymorphismus wurde keine signifikante Korrelation im Chi-Quadrat-Test beobachtet ($p=0,785$).

Histologisch kam bei 40 Patienten ein Plattenepithelkarzinom vor, bei 124 Patienten ein Adenokarzinom und bei 3 Patienten eine andere histologische Entität des Ösophaguskarzinoms. Auch hier konnten wir im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen dem histologischen Subtyp der Patienten und dem Polymorphismus nachweisen ($p=0,937$).

Als letzte Variable wurde das Vorhandensein eines Rezidivs überprüft. Bei 104 Patienten trat kein Rezidiv auf. Bei 63 Patienten ergab die Analyse ein Rezidiv. Es konnte keine

signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines Rezidivs und dem Polymorphismus rs1493593 beobachtet werden ($p=0,64$).

4.14.2 Überlebensanalyse rs1493593

Von den 113 Patienten mit dem Genotyp TT verstarben 73 Patienten und 40 Patienten überlebten (35,4%). Von den 54 Patienten mit dem Genotyp TA verstarben 33 Patienten und 21 Patienten überlebten (38,9%). Die mediane Überlebenszeit betrug bei den Patienten mit dem Genotyp TT 29,5 Monate (95% KI 17,45-41,56). Beim Genotyp TA betrug die mediane Überlebenszeit 26,9 Monate (95% KI 1,00-57,76). Der Log-rank-Test konnte keine signifikante Korrelation zwischen den zwei Genotypen des Polymorphismus und der Gesamtüberlebenszeit nachweisen ($p=0,827$). Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit bei den Patienten mit dem Genotyp TT lag bei 49,9 Monaten (95% KI 20,96-78,90). Beim Genotyp TA konnte der Median der rezidivfreien Überlebenszeit nicht erreicht werden. Zur Auswertung der Überlebensdaten wurde hierfür der Mittelwert mit 69,3 Monaten verwendet. Der 95%-Konfidenzintervall-Median konnte nicht berechnet werden. Es wurde der Mittelwert (95% KI 54,47-84,20) zur Auswertung genutzt. Eine Tendenz zu einer längeren rezidivfreien Überlebenszeit war beim Genotyp TA zu beobachten. Der Log-rank-Test konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen dem Polymorphismus und der rezidivfreien Überlebenszeit nachweisen ($p=0,667$). Die Überlebenskurven mit den Genotypen TT und TA des SNP rs1493593 im LMCD1-Gen sind mittels der Kaplan-Meier-Analyse in Abb.13 dargestellt.

4.15 Auswertung rs3774220

4.15.1 Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen

Wir konnten bei insgesamt 162 Patienten den Polymorphismus rs3774220 nachweisen (Tab.21). Es kamen zwei Genotypen vor: TT und TC. Bei 19 Patienten konnte der Genotyp TT und bei 143 Patienten der Genotyp TC beobachtet werden. 55 Patienten waren jünger und 107 Patienten waren älter als 60 Jahre. Der Chi-Quadrat-Test konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und dem Polymorphismus rs3774220 nachweisen ($p=0,454$).

Der Polymorphismus rs3774220 wurde in unserer Studie bei 133 Männern und bei 29 Frauen festgestellt. Wir konnten im Chi-Quadrat-Test eine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht der Patienten und dem Polymorphismus feststellen

($p=0,022$). Wir beobachteten mit einer statistischen Signifikanz, dass die Mehrheit der T-Allel Träger männlich war.

Nach der UICC-Klassifikation hatten 10 Patienten ein Stadium 0, 33 Patienten ein Stadium I und 20 Patienten ein Stadium II. 60 Patienten hatten ein Stadium III, ein Stadium IV wurde bei 39 Patienten nachgewiesen. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem UICC-Stadium der Patienten und dem Polymorphismus festgestellt werden ($p=0,745$).

Nach Analyse der Tumorgröße wurde bei insgesamt 12 Patienten ein pT0 Stadium festgestellt, bei 38 Patienten ein pT1 Stadium, bei 18 Patienten ein pT2 Stadium, bei 82 Patienten ein pT3 Stadium und bei 12 Patienten ein pT4 Stadium. Hinsichtlich der Tumorgröße der Patienten und dem Polymorphismus haben wir keine signifikante Korrelation feststellen können ($p=0,354$).

Die Auswertung unserer Daten ergab bei 72 Patienten ein pN0 Stadium, bei 41 Patienten ein pN1 Stadium, bei 21 Patienten ein pN2 Stadium und bei 28 Patienten ein pN3 Stadium. Auch zwischen der Lymphknotenmetastasierung der Patienten und dem Polymorphismus wurde keine signifikante Korrelation im Chi-Quadrat-Test beobachtet ($p=0,565$).

Histologisch kam bei 39 Patienten ein Plattenepithelkarzinom vor, bei 121 Patienten ein Adenokarzinom und bei 2 Patienten eine andere histologische Entität des Ösophaguskarzinoms. Auch hier konnten wir im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen dem histologischen Subtyp der Patienten und dem Polymorphismus nachweisen ($p=0,233$).

Als letzte Variable überprüften wir bei den Patienten das Vorhandensein eines Rezidivs. Bei 103 Patienten trat kein Rezidiv auf. Bei 59 Patienten ergab die Analyse jedoch ein Rezidiv. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines Rezidivs und dem Polymorphismus beobachtet werden ($p=0,291$).

4.15.2 Überlebensanalyse rs3774220

Von den 19 Patienten mit dem Genotyp TT verstarben 16 Patienten und 3 Patienten überlebten (15,8%). Von den 143 Patienten mit dem Genotyp TC verstarben 85 Patienten und 58 Patienten überlebten (40,6%). Die mediane Überlebenszeit betrug bei den Patienten mit dem Genotyp TT 19,7 Monate (95% KI 9,64-29,76). Beim Genotyp TC betrug die mediane Überlebenszeit 30,5 Monate (95% KI 11,91-49,09). Eine Tendenz zu einer längeren Gesamtüberlebenszeit war beim TC-Genotyp zu beobachten. Der

Log-rank-Test konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen den zwei Genotypen des Polymorphismus und der Gesamtüberlebenszeit nachweisen ($p=0,173$). Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit der Patienten mit dem Genotyp TT betrug bei 16,1 Monate (95% KI 1,00-56,01). Beim Genotyp TC konnte die mediane rezidivfreie Überlebenszeit nicht erreicht werden. Zur Auswertung der Überlebensdaten wurde der Mittelwert mit 69,1 Monaten verwendet. Der 95%-Konfidenzintervall-Median konnte nicht berechnet werden. An dessen Stelle wurde der 95%-Konfidenzintervall-Mittelwert (95% KI 59,83-78,31) zur Auswertung genutzt. Hier war ebenfalls eine Tendenz zu einer längeren rezidivfreien Überlebenszeit beim TC-Genotyp zu beobachten. Der Log-rank-Test konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen dem Polymorphismus und der rezidivfreien Überlebenszeit nachweisen ($p=0,267$). Die Überlebenskurven mit den Genotypen TT und TC des SNP rs3774220 im LMCD1-Gen sind mittels der Kaplan-Meier-Analyse in Abb.14 dargestellt.

4.16 Auswertung rs836548

4.16.1 Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen

Wir konnten bei 162 Patienten den Polymorphismus rs836548 nachweisen (Tab.22). Es kamen zwei Genotypen vor: TT und TA. Bei 8 Patienten konnte der Genotyp TT und bei 154 Patienten der Genotyp TA nachgewiesen werden. 59 Patienten waren jünger und 103 Patienten waren älter als 60 Jahre. Der Chi-Quadrat-Test konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und dem Polymorphismus rs836548 nachweisen ($p=0,413$).

Bei 133 Männern und bei 29 Frauen konnte der Polymorphismus rs836548 festgestellt werden. Auch bei dieser Variablen zeigte der Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen Geschlecht und dem Polymorphismus ($p=0,683$).

Nach der UICC-Klassifikation hatten 9 Patienten ein Stadium 0, 30 Patienten ein Stadium I und 21 Patienten ein Stadium II. 65 Patienten hatten ein Stadium III, ein Stadium IV wurde bei 37 Patienten nachgewiesen. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem UICC-Stadium der Patienten und dem Polymorphismus beobachtet werden ($p=0,176$).

Nach Analyse der Tumorgröße wurde bei insgesamt 11 Patienten ein pT0 Stadium festgestellt, bei 35 Patienten ein pT1 Stadium, bei 20 Patienten ein pT2 Stadium, bei 84 Patienten ein pT3 Stadium und bei 12 Patienten ein pT4 Stadium. Hinsichtlich der

Tumorgröße der Patienten und dem Polymorphismus konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden ($p=0,351$).

Insgesamt ergab die Auswertung der Daten bei 67 Patienten ein pN0 Stadium, bei 47 Patienten ein pN1 Stadium, bei 22 Patienten ein pN2 Stadium und bei 26 Patienten ein pN3 Stadium. Auch zwischen der Lymphknotenmetastasierung und dem Polymorphismus wurde keine signifikante Korrelation im Chi-Quadrat-Test beobachtet ($p=0,611$).

Histologisch kam bei 37 Patienten ein Plattenepithelkarzinom vor, bei 122 Patienten ein Adenokarzinom und bei 3 Patienten eine andere histologische Entität des Ösophaguskarzinoms. Auch hier konnte im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen histologischem Subtyp und dem Polymorphismus nachgewiesen werden ($p=0,252$).

Als letzte Variable wurde das Vorhandensein eines Rezidivs überprüft. Bei 99 Patienten trat kein Rezidiv auf. Bei 63 Patienten ergab die Analyse jedoch ein Rezidiv. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines Rezidivs und dem Polymorphismus beobachtet werden ($p=0,16$).

4.16.2 Überlebensanalyse rs836548

Von den 8 Patienten mit dem Genotyp TT verstarben 7 Patienten und ein Patient überlebte (12,5%). Von den 154 Patienten mit dem Genotyp TA verstarben 96 Patienten und 58 Patienten überlebten (37,7%). Die mediane Überlebenszeit betrug bei den Patienten mit dem Genotyp TT 17,3 Monate (95% KI 3,12-31,48). Beim Genotyp TA betrug die mediane Überlebenszeit 29,5 Monate (95% KI 15,47-43,53). Die Tendenz einer kürzeren Gesamtüberlebenszeit war beim TT-Genotyp zu beobachten. Der Log-rank-Test konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen den zwei Genotypen des Polymorphismus und der Gesamtüberlebenszeit nachweisen ($p=0,137$). Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit bei den Patienten mit dem Genotyp TT war mit 22,4 Monaten (95% KI 11,24-33,56) weitaus kürzer als beim Genotyp TA. Beim Genotyp TA konnte der Median nicht erreicht werden. Hier wurde zur Auswertung der rezidivfreien Überlebenszeit der Mittelwert mit 65,7 Monaten herangezogen. Der 95%-Konfidenzintervall-Median konnte auch hier nicht berechnet werden. Zur Analyse wurde hier der 95%-Konfidenzintervall-Mittelwert (95% KI 56,86-74,61) verwendet. Hier war ebenfalls die Tendenz einer kürzeren rezidivfreien Überlebenszeit beim TT-Genotyp zu beobachten. Der Log-rank-Test konnte dennoch keine signifikante Korrelation zwischen

dem Polymorphismus und der rezidivfreien Überlebenszeit nachweisen ($p=0,074$). Die Überlebenskurven mit den Genotypen TT und TA des SNP rs836548 im RAC1-Gen sind mittels der Kaplan-Meier-Analyse in Abb.15 dargestellt.

Variable	rs1493593			p-Wert
	TT	TA	AA	
gesamt	167 (100,0)	113 (67,7)	54 (32,3)	0 (0,0)
Alter (Jahre)				
≤60	43 (38,1)	16 (29,6)		0,287
>60	70 (61,9)	38 (70,4)		
Geschlecht				
männlich	90 (79,6)	47 (87,0)		0,245
weiblich	23 (20,4)	7 (13,0)		
UICC-Stadium				
Stadium 0	9 (8,0)	1 (1,9)		0,542
Stadium I	22 (19,5)	10 (18,5)		
Stadium II	13 (11,5)	9 (16,7)		
Stadium III	44 (38,9)	21 (38,9)		
Stadium IV	25 (22,1)	13 (24,1)		
Tumorgröße				
pT0	10 (8,8)	2 (3,7)		0,686
pT1	26 (23,0)	11 (20,4)		
pT2	13 (11,5)	8 (14,8)		
pT3	57 (50,4)	28 (51,9)		
pT4	7 (6,2)	5 (9,3)		
LK- Status				
pN0	49 (43,4)	23 (42,6)		0,785
pN1	34 (30,1)	13 (24,1)		
pN2	13 (11,5)	8 (14,8)		
pN3	17 (15,0)	10 (18,5)		
Histologischer Subtyp				
Plattenepithelkarzinom	28 (24,8)	12 (22,2)		0,937
Adenokarzinom	83 (73,5)	41 (75,9)		
Andere	2 (1,8)	1 (1,9)		
Rezidiv				
negativ	69 (61,1)	35 (64,8)		0,64
positiv	44 (38,9)	19 (35,2)		

In den runden Klammern sind die Prozentzahlen dargestellt.

Der p-Wert wurde mit dem Chi-Quadrat-Test als Signifikanzniveau berechnet.

Tab.20: Patientendaten und Korrelation zwischen rs1493593 und klinisch-pathologischen Daten

Variable	rs3774220			p-Wert
	TT	TC	CC	
gesamt	162 (100,0)	19 (11,7)	143 (88,3)	0 (0,0)
Alter (Jahre)				
≤60	5 (26,3)	50 (35,0)		0,454
>60	14 (73,7)	93 (65,0)		
Geschlecht				
männlich	12 (63,2)	121 (84,6)		0,022
weiblich	7 (36,8)	22 (15,4)		
UICC-Stadium				
Stadium 0	0 (0,0)	10 (7,0)		0,745
Stadium I	3 (15,8)	30 (21,0)		
Stadium II	3 (15,8)	17 (11,9)		
Stadium III	8 (42,1)	52 (36,4)		
Stadium IV	5 (26,3)	34 (23,8)		
Tumorgröße				
pT0	0 (0,0)	12 (8,4)		0,354
pT1	3 (15,8)	35 (24,5)		
pT2	2 (10,5)	16 (11,2)		
pT3	11 (57,9)	71 (49,7)		
pT4	3 (15,8)	9 (6,3)		
LK- Status				
pN0	8 (42,1)	64 (44,8)		0,565
pN1	5 (26,3)	36 (25,2)		
pN2	1 (5,3)	20 (14,0)		
pN3	5 (26,3)	23 (16,1)		
Histologischer Subtyp				
Plattenepithelkarzinom	4 (21,1)	35 (24,5)		0,233
Adenokarzinom	14 (73,7)	107 (74,8)		
Andere	1 (5,3)	1 (0,7)		
Rezidiv				
negativ	10 (52,6)	93 (65,0)		0,291
positiv	9 (47,4)	50 (35,0)		

In den runden Klammern sind die Prozentzahlen dargestellt.

Der p-Wert wurde mit dem Chi-Quadrat-Test als Signifikanzniveau berechnet.

Tab.21: Patientendaten und Korrelation zwischen rs3774220 und klinisch-pathologischen Daten

Variable	rs836548			p-Wert
	TT	TA	AA	
gesamt	162 (100,0)	8 (4,9)	154 (95,1)	0 (0,0)
Alter (Jahre)				
≤60	4 (50,0)	55 (35,7)		0,413
>60	4 (50,0)	99 (64,3)		
Geschlecht				
männlich	7 (87,5)	126 (81,8)		0,683
weiblich	1 (12,5)	28 (18,2)		
UICC-Stadium				
Stadium 0	1 (12,5)	8 (5,2)		0,176
Stadium I	0 (0,0)	30 (19,5)		
Stadium II	0 (0,0)	21 (13,6)		
Stadium III	6 (75,0)	59 (38,3)		
Stadium IV	1 (12,5)	36 (23,4)		
Tumorgröße				
pT0	1 (12,5)	10 (6,5)		0,351
pT1	0 (0,0)	35 (22,7)		
pT2	0 (0,0)	20 (13,0)		
pT3	6 (75,0)	78 (50,6)		
pT4	1 (12,5)	11 (7,1)		
LK- Status				
pN0	4 (50,0)	63 (40,9)		0,611
pN1	1 (12,5)	46 (29,9)		
pN2	2 (25,0)	20 (13,0)		
pN3	1 (12,5)	25 (16,2)		
Histologischer Subtyp				
Plattenepithelkarzinom	0 (0,0)	37 (24,0)		0,252
Adenokarzinom	8 (100,0)	114 (74,0)		
Andere	0 (0,0)	3 (1,9)		
Rezidiv				
negativ	3 (37,5)	96 (62,3)		0,16
positiv	5 (62,5)	58 (37,7)		

In den runden Klammern sind die Prozentzahlen dargestellt.

Der p-Wert wurde mit dem Chi-Quadrat-Test als Signifikanzniveau berechnet.

Tab.22: Patientendaten und Korrelation zwischen rs836548 und klinisch-pathologischen Daten

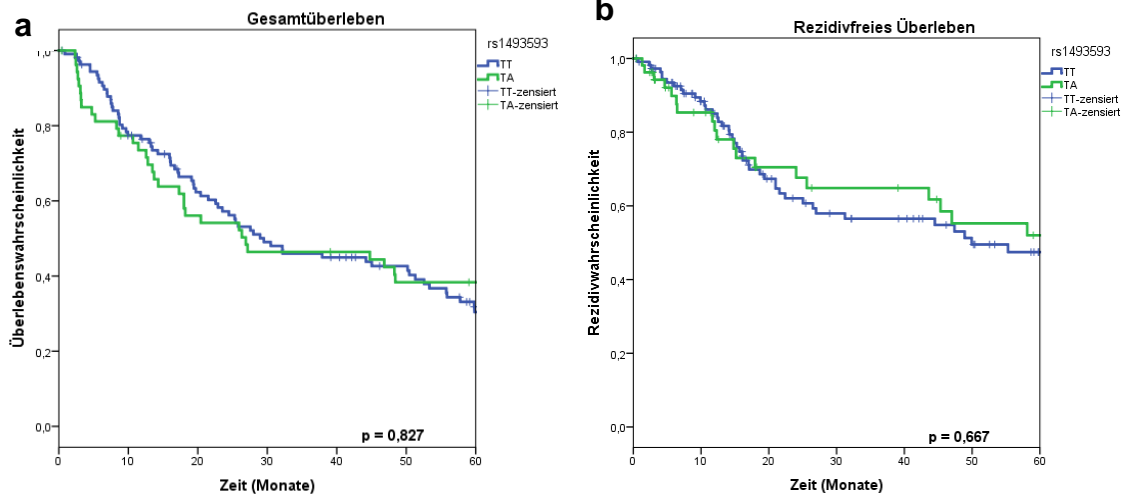


Abb.13: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (a) und des rezidivfreien Überlebens (b) in Relation zu rs1493593

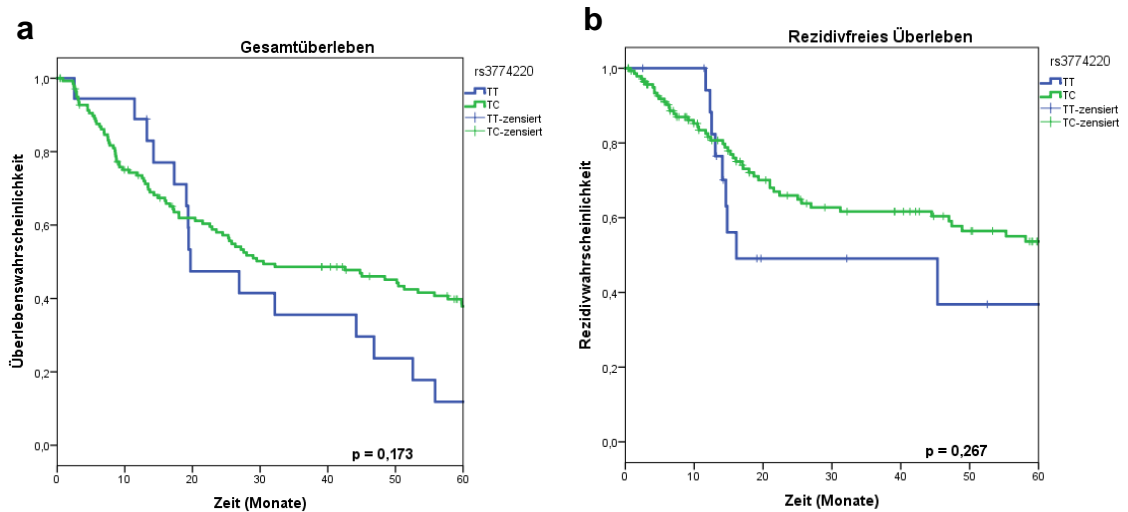


Abb.14: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (a) und des rezidivfreien Überlebens (b) in Relation zu rs3774220

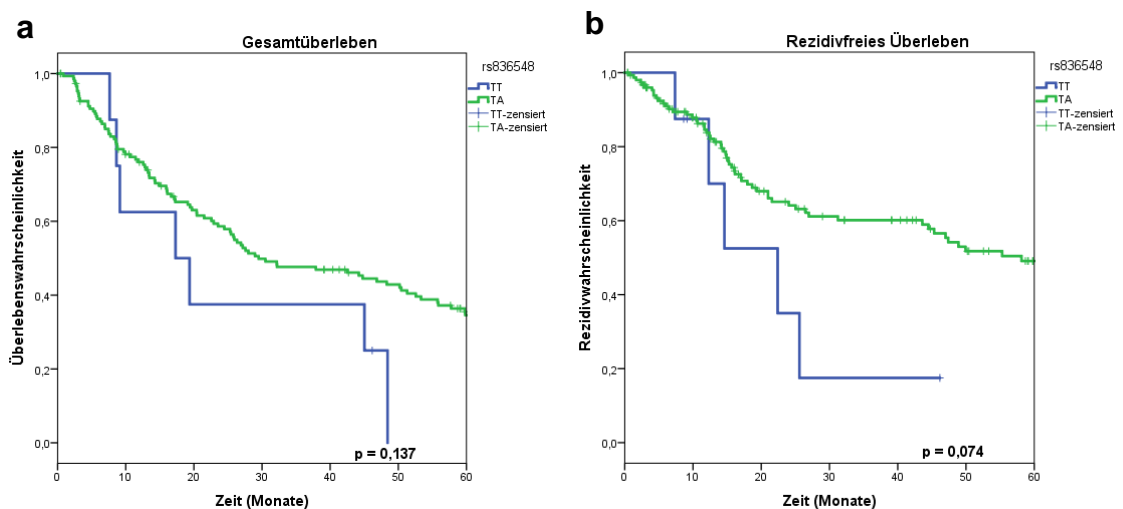


Abb.15: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (a) und des rezidivfreien Überlebens (b) in Relation zu rs836548

4.17 Auswertung rs4926

4.17.1 Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen

172 Patienten wiesen den Polymorphismus rs4926 auf (Tab.23). Es kamen zwei Genotypen vor: GG und GA. 87 Patienten hatten den Genotyp GG und 85 Patienten den Genotyp GA. 60 Patienten waren jünger und 112 Patienten waren älter als 60 Jahre. Der Chi-Quadrat-Test konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und dem Polymorphismus rs4926 nachweisen ($p=0,173$).

Bei insgesamt 142 Männern und bei 30 Frauen konnte der Polymorphismus rs4926 festgestellt werden. Auch bei dieser Variablen zeigte der Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen Geschlecht und dem Polymorphismus ($p=0,093$).

Nach der UICC-Klassifikation hatten 10 Patienten ein Stadium 0, 35 Patienten ein Stadium I und 22 Patienten ein Stadium II. 66 Patienten hatten ein Stadium III, ein Stadium IV wurde bei 39 Patienten nachgewiesen. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem UICC-Stadium der Patienten und dem Polymorphismus beobachtet werden ($p=0,851$).

Nach Analyse der Tumorgöße wurde bei insgesamt 12 Patienten ein pT0 Stadium festgestellt, bei 40 Patienten ein pT1 Stadium, bei 21 Patienten ein pT2 Stadium, bei 87 Patienten ein pT3 Stadium und bei 12 Patienten ein pT4 Stadium. Hinsichtlich der Tumorgöße der Patienten und dem Polymorphismus konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden ($p=0,639$).

Insgesamt ergab die Auswertung der Daten bei 75 Patienten ein pN0 Stadium, bei 47 Patienten ein pN1 Stadium, bei 22 Patienten ein pN2 Stadium und bei 28 Patienten ein pN3 Stadium. Auch zwischen der Lymphknotenmetastasierung und dem Polymorphismus wurde keine signifikante Korrelation im Chi-Quadrat-Test beobachtet ($p=0,611$).

Histologisch kam bei 41 Patienten ein Plattenepithelkarzinom vor, bei 128 Patienten ein Adenokarzinom und bei 3 Patienten eine andere histologische Entität des Ösophaguskarzinoms. Auch hier konnte im Chi-Quadrat-Test keine signifikante Korrelation zwischen histologischem Subtyp und dem Polymorphismus nachgewiesen werden ($p=0,846$).

Als letzte Variable wurde das Vorhandensein eines Rezidivs überprüft. Bei 108 Patienten trat kein Rezidiv auf. Bei 64 Patienten ergab die Analyse ein Rezidiv. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines Rezidivs und dem Polymorphismus beobachtet werden ($p=0,608$).

4.17.2 Überlebensanalyse rs4926

Von den 87 Patienten mit dem Genotyp GG verstarben 59 Patienten und 28 Patienten überlebten (32,2%). Von den 85 Patienten mit dem Genotyp GA verstarben 50 Patienten und 35 Patienten überlebten (41,2%). Die mediane Überlebenszeit betrug bei den Patienten mit dem Genotyp GG 29,0 Monate (95% KI 13,28-44,66). Beim Genotyp GA betrug die mediane Überlebenszeit 25,8 Monate (95% KI 2,22-49,38). Der Log-rank-Test konnte keine signifikante Korrelation zwischen den zwei Genotypen des Polymorphismus und der Gesamtüberlebenszeit nachweisen ($p=0,594$). Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit bei den Patienten mit dem Genotyp GG lag bei 49,9 Monaten (95% KI 33,55-66,31). Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit bei den Patienten mit dem Genotypen GA konnte nicht erreicht werden. Hier wurde zur Analyse der rezidivfreien Überlebenszeit der Mittelwert mit 68,5 Monaten verwendet. Auch der 95%-Konfidenzintervall-Median konnte nicht berechnet werden. Hierfür wurde der Mittelwert (95% KI 56,35-80,66) zur Auswertung genutzt. Der Log-rank-Test konnte keine signifikante Korrelation zwischen den Genotypen des Polymorphismus und der rezidivfreien Überlebenszeit nachweisen ($p=0,839$). Die Überlebenskurven mit den Genotypen GG und GA des SNP rs4926 im SERPING1-Gen sind mittels der Kaplan-Meier-Analyse in Abb.16 dargestellt.

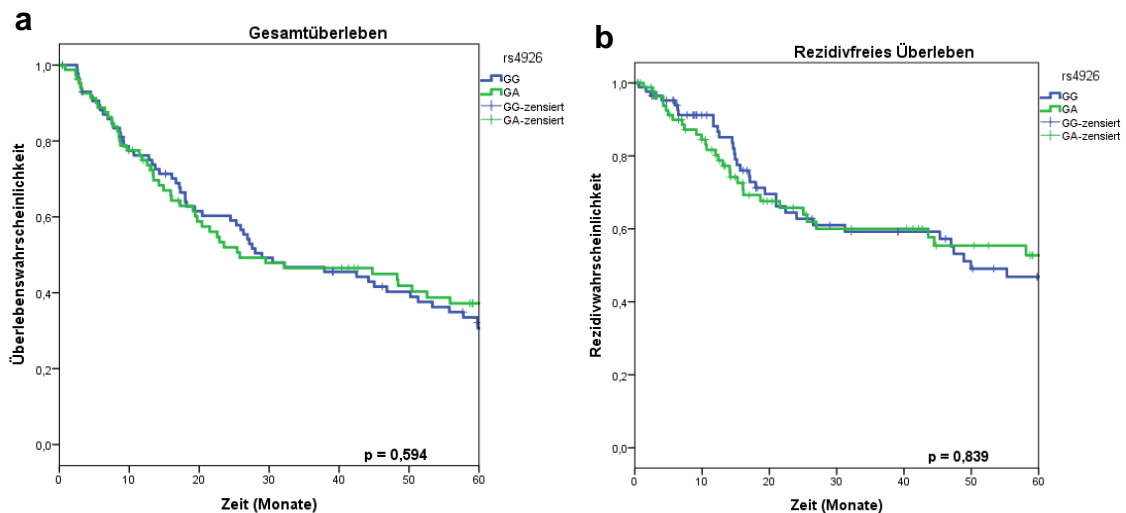


Abb.16: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (a) und des rezidivfreien Überlebens (b) in Relation zu rs4926

Variable	rs4926			p-Wert
	GG	GA	AA	
gesamt	172 (100,0)	87 (50,6)	85 (49,4)	0 (0,0)
Alter (Jahre)				
≤60	35 (40,2)	25 (29,4)		0,173
>60	52 (59,8)	60 (70,6)		
Geschlecht				
männlich	76 (87,4)	66 (77,6)		0,093
weiblich	11 (12,6)	19 (22,4)		
UICC-Stadium				
Stadium 0	6 (6,9)	4 (4,7)		0,851
Stadium I	17 (19,5)	18 (21,2)		
Stadium II	13 (14,9)	9 (10,6)		
Stadium III	33 (37,9)	33 (38,8)		
Stadium IV	18 (20,7)	21 (24,7)		
Tumorgröße				
pT0	6 (6,9)	6 (7,1)		0,639
pT1	18 (20,7)	22 (25,9)		
pT2	9 (10,3)	12 (14,1)		
pT3	49 (56,3)	38 (44,7)		
pT4	5 (5,7)	7 (8,2)		
LK- Status				
pN0	42 (48,3)	33 (38,8)		0,611
pN1	22 (25,3)	25 (29,4)		
pN2	11 (12,6)	11 (12,9)		
pN3	12 (13,8)	16 (18,8)		
Histologischer Subtyp				
Plattenepithelkarzinom	21 (24,1)	20 (23,5)		0,846
Adenokarzinom	64 (73,6)	64 (75,3)		
Andere	2 (2,3)	1 (1,2)		
Rezidiv				
negativ	53 (60,9)	55 (64,7)		0,608
positiv	34 (39,1)	30 (35,3)		

In den runden Klammern sind die Prozentzahlen dargestellt.

Der p-Wert wurde mit dem Chi-Quadrat-Test als Signifikanzniveau berechnet.

Tab.23: Patientendaten und Korrelation zwischen rs4926 und klinisch-pathologischen Daten

5 Diskussion

Genomweite Assoziationsstudien haben bereits genetische Faktoren für unterschiedliche Tumorentitäten untersucht und hierbei Single-Nukleotid-Polymorphismen als prognostische Marker individualisierter Tumorsuszeptibilität identifizieren können (Adjadj et al. 2009, Easton et al. 2007, Hunter et al. 2004, Petersen et al. 2010, Amundadottir et al. 2009, Couch et al. 2009). Besonders in Korrelation zum Gesamtüberleben und der rezidivfreien Überlebenszeit konnten Studien beispielsweise beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom Polymorphismen des Vascular Endothelial Growth Factor Rezeptor 2 als Prognosefaktoren nachweisen (Uzunoglu et al. 2012). Auch beim Ösophaguskarzinom konnte im Vorfeld durch Studien die prognostische Relevanz von Polymorphismen und ihr Einfluss auf die Tumorgenese und Tumorprogression nachgewiesen werden. Dieser beruht auf einer komplexen Interaktion zwischen Tumorgewebe und einer lokalen sowie systemischen inflammatorischen Immunreaktion. Vorgegangene Studien konnten Single-Nukleotid-Polymorphismen in unterschiedlichen inflammatorischen Genen als unabhängige prognostische Marker identifizieren. Dennoch ist der prognostische Wert von Polymorphismen in Bezug auf Tumorerkrankungen immer noch wenig verstanden. Die Autoren einer neu veröffentlichten Meta-Analyse betonen die Aktualität der Thematik und die Wichtigkeit der klinischen Identifizierung von molekularen Biomarkern hinsichtlich der Risikostratifizierung und des Monitorings für das klinische Outcome der Patienten. Hierbei wurde das Vorhandensein eines G-Allels des Polymorphismus rs2279744 im Murine double minute 2 homolog (MDM2) Gen mit einer erhöhten Tumorsuszeptibilität für das Ösophaguskarzinom identifiziert (Yin et al. 2020). MDM2 bewirkt eine Begünstigung der Proliferation und der Anti-Apoptose beim Ösophaguskarzinom (Xiao et al. 2019). Eine neu veröffentlichte Fall-Kontroll-Studie im Nordwesten Chinas hat sieben Polymorphismen im Phospholipase C Epsilon 1 (PLCE1) Gen untersucht und entdeckt, dass die Minor-Allelfrequenz mit einem erhöhten Risiko für das Ösophaguskarzinom und Magenkarzinom einhergeht. Die PLCE1 ist an der Regulation von Zellwachstum, Zelldifferenzierung und der Karzinogenese beteiligt (Liang et al. 2019). Eine gute Datenlage liegt bei Polymorphismen von Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren vor. Nennenswert ist hier besonders der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR). Der CA-Repeat-Polymorphismus des EGFR-Gens (CA-SSR-1) wurde als starker prädiktiver Faktor für die Tumorrezidivwahrscheinlichkeit und für die Gesamtüberlebensrate bei Patienten nach radikaler Ösophagektomie entdeckt (Vashist et al. 2014). Auch der T393C Polymorphismus in der α -Untereinheit der stimulatorischen G-gekoppelten Proteine (GNAS1), welcher für stimulatorische G-gekoppelte Proteine codiert, wurde als starker unabhängiger prognostischer Faktor für

die Tumorprogression und Tumorrezidivwahrscheinlichkeit identifiziert (Vashist et al. 2011). In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass der 290 Arg/Arg Genotyp im Esophageal carcinoma related gene 1 (ECRG1) als prognostischer Faktor für das Überleben der Patienten mit Ösophaguskarzinom herangezogen werden kann (Bachmann et al. 2009).

Die Arbeitshypothese unserer Studie war, dass Single-Nukleotid-Polymorphismen in Genen inflammatorischer und Zellaktivität-beeinflussender Proteine als unabhängige prognostische Marker zur Risikostratifizierung für Ösophaguskarzinompatienten dienen können. Nach Identifizierung von Risikopatienten und Einteilung der Patienten in unterschiedliche Risikogruppen könnten diese von neuen und optimalen therapeutischen Ansätzen profitieren. Dafür wurden insgesamt 16 Single-Nukleotid-Polymorphismen in 244 Patientenproben untersucht. Nach der aktuellen Datenlage sind die Polymorphismen rs1205 (CRP), rs1800872 (IL-10), rs1800629 (TNF- α) und rs2736098 (TERT) für das Ösophaguskarzinom bereits untersucht worden. Unsere Arbeit ist die erste Studie, die den Einfluss der Polymorphismen rs17561 (IL-1A), rs373759 (ATM), rs3824872 (MAPK8IP1), rs2275913 (IL-17A), rs2839658 (ZEB1), rs16986825 (ZNRFB3), rs13266270 (EIF3E), rs9304616 (PSG1), rs1493593 (LMCD1), rs3774220 (LMCD1), rs836548 (RAC1) und rs4926 (SERPING1) auf das Ösophaguskarzinom untersucht hat. Die einzelnen Polymorphismen wurden in einer univariaten Analyse hinsichtlich einer prognostischen Signifikanz zu den erhobenen klinisch-pathologischen Variablen untersucht. Um einen möglichen prognostischen Einfluss für das Ösophaguskarzinom zu untersuchen, wurde unter anderem das Alter, das Geschlecht, das UICC-Stadium, die Tumorgroße, die Lymphknotenmetastasierung, der histologische Subtyp und das Auftreten eines Rezidivs untersucht. Jeder Polymorphismus wurde im Hinblick auf einen möglichen prognostischen Einfluss auf das Gesamtüberleben und auf die rezidivfreie Überlebenszeit evaluiert. Da bei keinem Polymorphismus mehrere Variablen der klinisch-pathologischen Daten signifikant mit einem Wert $p < 0,05$ waren, war es uns nicht möglich, eine multivariate Regressionsanalyse in unserer Studie anzuwenden. Unsere Erkenntnisse der Arbeit beziehen sich nur auf die Ergebnisse der univariaten Analyse und sind daher eingeschränkt.

In unserer Studie konnten wir in der univariaten Analyse bei drei Polymorphismen eine signifikante Korrelation hinsichtlich der klinisch-pathologischen Variablen nachweisen. Keiner dieser drei Polymorphismen wurde in der Vergangenheit für das Ösophaguskarzinom untersucht. Folglich sind die Interpretation und der Vergleich der Ergebnisse unserer Studie im Kontext der aktuellen Forschung erschwert. Der

Polymorphismus rs2275913 im IL-17A-Gen zeigte in der univariaten Analyse mittels Chi-Quadrat-Test eine nachweislich signifikante Korrelation zur Lymphknotenmetastasierung ($p=0,049$). Das N-Stadium konnte hier als negativer prognostischer Parameter identifiziert werden. Patienten mit vermehrter Lymphknotenmetastasierung hatten eine schlechtere Prognose. Unsere Ergebnisse der Untersuchung zeigten einen prognostischen Vorteil für das G-Allel. Die Mehrheit der G-Allel Trägerschaft wies hierbei eine geringere Lymphknotenmetastasierung auf, im Gegensatz zur homozygoten A-Allel-Trägerschaft, die eine höhere Lymphknotenmetastasierung aufwies. Wir konnten hinsichtlich der weiteren klinisch-pathologischen Variablen keine prognostische Assoziation mit dem Polymorphismus nachweisen. Eine neu veröffentlichte Studie untersuchte den Polymorphismus für das Kolorektalkarzinom und fand vergleichbare Ergebnisse. Die Untersuchung der Studie zeigte, dass Patienten mit dem Genotyp AA häufiger ein erhöhtes TNM-Stadium und eine vermehrte Lymphknotenmetastasierung aufwiesen (Feng et al. 2019). Hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit ($p=0,240$) und der rezidivfreien Überlebenszeit ($p=0,551$) konnten wir keine statistische Signifikanz nachweisen. Der Polymorphismus rs2275913 ist bereits gut untersucht, jedoch fokussieren sich die meisten Studien vor allem auf das Kolorektalkarzinom und das Magenkarzinom. Sie konnten den Polymorphismus durch ihre Ergebnisse als unabhängigen prognostischen Marker identifizieren (Elshazli et al. 2018 und Samiei et al. 2018). IL-17A als inflammatorisches Zytokin ist für seine prokarzinogene Aktivität bekannt, und genetische Aberrationen könnten zukünftig ähnliche Ergebnisse für das Ösophaguskarzinom zeigen. Es bedarf weitere Studien mit größeren Studienpopulationen, um signifikante Ergebnisse erreichen zu können.

In unserer Arbeit konnten wir in der univariaten Analyse nachweisen, dass der Polymorphismus rs2839658 im ZEB1-Gen signifikant mit der Lymphknotenmetastasierung korreliert ($p=0,002$) und, dass das N-Stadium als prognostischer Parameter dienen kann. Hierbei wurde festgestellt, dass bei der Mehrheit der T-Allel Träger eine geringere Lymphknotenmetastasierung bestand. Vergleichsweise hatte die homozygote C-Allel-Trägerschaft eine höhere Lymphknotenmetastasierung. Wir konnten hinsichtlich der weiteren klinisch-pathologischen Variablen keine prognostische Assoziation mit dem Polymorphismus nachweisen. Bezüglich der Gesamtüberlebenszeit ($p=0,550$) und der rezidivfreien Überlebenszeit ($p=0,819$) konnten wir keine statistische Signifikanz nachweisen. Der Polymorphismus ist bislang wenig verstanden. Der Datenlage nach wurde bislang nur eine Studie veröffentlicht, die den Polymorphismus bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom und anschließender adjuvanter Chemotherapie untersucht hat. Jedoch konnte der Polymorphismus keine prognostische Signifikanz für das Outcome

der Patienten erreichen (Matsusaka et al. 2016). Aufgrund der unzureichenden Datenlage ist es schwer zu beurteilen, ob der Polymorphismus bei anderen Tumorerkrankungen eine ähnliche prognostische Signifikanz bezüglich der Lymphknotenmetastasierung zeigen würde. Wir vermuten jedoch, dass der Polymorphismus rs2839658 im ZEB1-Gen durch seine tumorfördernde Eigenschaft wahrscheinlich als unabhängiger prognostischer Marker für das Ösophaguskarzinom und andere Tumorerkrankungen entdeckt werden könnte. Dafür bedarf es jedoch ebenfalls weitere Studien mit einer größeren Studienpopulation, um signifikante Ergebnisse zu erreichen.

Unsere Ergebnisse zeigten eine signifikante Korrelation zwischen Geschlecht und dem Polymorphismus rs3774220 im LMCD1-Gen ($p=0,022$). Die Mehrheit der T-Allel-Trägerschaft war männlich. Hinsichtlich der weiteren klinisch-pathologischen Variablen konnten wir keine prognostische Assoziation mit dem Polymorphismus nachweisen. Auch nach Analyse der Gesamtüberlebenszeit ($p=0,173$) und der rezidivfreien Überlebenszeit ($p=0,267$) konnten wir keine statistische Signifikanz nachweisen. Der Polymorphismus rs3774220 ist bislang wenig verstanden. Es wurde noch keine Studie veröffentlicht, die den Polymorphismus untersucht hat. Die Datenlage reicht nicht aus, um unser Ergebnis im wissenschaftlichen Kontext der Fragestellung bewerten zu können. Momentan kann nicht beurteilt werden, ob der Polymorphismus bei weiteren Tumorerkrankungen eine ähnliche prognostische Signifikanz bezüglich des Geschlechts aufweisen würde. Der Polymorphismus rs3774220 im LMCD1-Gen kann als Transkriptionsfaktor die Karzinogenese beeinflussen (Dmitriev et al. 2015). Zukünftig könnte diese Eigenschaft dazu dienen, dass der Polymorphismus als potentieller unabhängiger prognostischer Marker für das Ösophaguskarzinom entdeckt werden könnte. In dieser Studie untersuchten wir einen zweiten Polymorphismus im LMCD1-Gen. Der Polymorphismus rs1493593 im LMCD1-Gen zeigte in unserer Studie jedoch keine prognostische Signifikanz hinsichtlich der klinisch-pathologischen Daten, der Gesamtüberlebenszeit ($p=0,827$) und der rezidivfreien Überlebenszeit ($p=0,667$). Nach unseren Erkenntnissen konnten wir den Polymorphismus nicht als unabhängigen prognostischen Marker identifizieren oder ihm durch sein Vorhandensein einen Überlebensvorteil für die Patienten zusprechen. Auch dieser Polymorphismus ist bislang nicht untersucht worden. Um unsere Erkenntnisse der Studie besser bewerten zu können und den Polymorphismus durch einen möglichen genetischen Einfluss für das Ösophaguskarzinom als prädiktiven Marker zu identifizieren, müssten mehr Studien mit größeren Studienpopulationen etabliert werden.

Nach Auswertung der Gesamtüberlebenszeit und der rezidivfreien Überlebenszeit der 16 Polymorphismen konnten wir in unserer Studie nur bei einem Polymorphismus eine prognostische Signifikanz in der Überlebensanalyse beobachten. In unseren Ergebnissen konnten wir zeigen, dass der Polymorphismus rs17561 im IL-1A-Gen als prognostischer Marker für die rezidivfreie Überlebenszeit des Ösophaguskarzinoms dienen kann ($p=0,034$). Hier zeigte sich ein prognostischer Vorteil für die Patienten mit dem Genotyp CA, die im Gegensatz zum CC-Genotyp eine deutlich längere rezidivfreie Überlebenszeit aufwiesen. Als prädiktiver Marker für die Gesamtüberlebenszeit der Patienten konnte der Polymorphismus jedoch nicht identifiziert werden ($p=0,091$). In unserer Arbeit konnte keine Variable der klinisch-pathologischen Daten einen prognostischen Einfluss des Polymorphismus rs17561 auf das Ösophaguskarzinom nachweisen. Da der Polymorphismus rs17561 für das Ösophaguskarzinom bisher noch nicht untersucht worden ist, sind die Interpretation und der Vergleich unseres Ergebnisses mit anderen Studien schwierig. Besonders gut untersucht ist der Polymorphismus für gynäkologische Karzinome, wie dem Ovarialkarzinom. Eine veröffentlichte Studie zeigte bei Patienten mit dem Polymorphismus rs17561 ein erhöhtes Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (Charbonneau et al. 2014). Das Gesamtüberleben und die rezidivfreie Überlebenszeit wurden in der Studie nicht untersucht, sodass wir unser Ergebnis nicht vergleichen konnten. Bei keiner der veröffentlichten Studien wurde eine Überlebensanalyse durchgeführt, um eine prognostische Signifikanz für den Polymorphismus und der Tumorerkrankung zu identifizieren. Auch bei diesem Polymorphismus reicht die Datenlage bezüglich des Überlebens der Patienten nicht aus, um unser Ergebnis mit anderen Studien für das Ösophaguskarzinom und anderen Tumorerkrankungen zu vergleichen.

Bei den restlichen 12 Polymorphismen konnte weder nach Analyse der klinisch-pathologischen Daten noch nach Analyse der Überlebenszeit eine prognostische Signifikanz für das Ösophaguskarzinom nachgewiesen werden. Wir konnten in unserer Studie den Polymorphismus rs1205 im CRP-Gen nicht als unabhängigen prognostischen Marker nachweisen. Hierbei zeigten sich in der univariaten Analyse der klinisch-pathologischen Daten keine Signifikanzen, und auch beim Gesamtüberleben ($p=0,145$) und bei der rezidivfreien Überlebenszeit ($p=0,899$) kamen keine signifikanten Ergebnisse heraus. Andere Autoren konnten für das Ösophaguskarzinom zeigen, dass Patienten mit dem Genotyp TT im Vergleich zu den CT und CC-Genotypen ein signifikant höheres Risiko der Lymphknotenmetastasierung aufwiesen (Motoyama et al. 2013). Während einige Studien bei dem Polymorphismus ein deutlich erhöhtes Risiko für das Ösophaguskarzinom und eine verkürzte Überlebenszeit nachweisen konnten (Slattery et al. 2010), hat eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse keine Assoziation mit einem

erhöhten Risiko für das Ösophaguskarzinom feststellen können. Hier ist die Datenlage sehr widersprüchlich. Verantwortlich dafür könnten zum einen die klinische Heterogenität, die verschiedenen ethnischen Populationen und eine kleine Studienpopulation sein (Fang und Ye 2017). Um die Widersprüchlichkeit der Erkenntnisse besser bewerten zu können, müssten weitere Studien etabliert werden.

Unsere Ergebnisse zeigten weder bei den klinisch-pathologischen Daten noch bei der Analyse der Gesamtüberlebenszeit ($p=0,677$) und der rezidivfreien Überlebenszeit ($p=0,81$) eine prognostische Signifikanz des Polymorphismus rs373759 im ATM-Gen. Da der Polymorphismus bisher noch nicht für das Ösophaguskarzinom untersucht worden ist, ist auch hier die Datenlage unzureichend, um unsere Ergebnisse zu interpretieren. Die meisten Studien haben den Polymorphismus für das papilläre Schilddrüsenkarzinom untersucht. Der Genotyp AG des Polymorphismus rs373759 wurde hierbei als Risikofaktor für die Entstehung der Tumorerkrankung nachgewiesen (Gu et al. 2014). Eine neu veröffentlichte Studie konnte nachweisen, dass der Polymorphismus mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Mammakarzinoms bei Han-Chinesen einhergeht (Yue et al. 2018).

Auch der Polymorphismus rs1800872 im IL-10-Gen zeigte in der univariaten Analyse unserer Studie keine prognostische Signifikanz hinsichtlich der klinisch-pathologischen Daten, der Gesamtüberlebenszeit ($p=0,155$) und der rezidivfreien Überlebenszeit ($p=0,714$). Zusammenfassend konnte der Polymorphismus nicht als unabhängiger prognostischer Marker identifiziert werden. Eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse konnte jedoch eine signifikante Korrelation des Polymorphismus und der Entstehung des Ösophaguskarzinoms nachweisen. In einer Subgruppenanalyse nach der Ethnizität wurde bei Asiaten im Gegensatz zu Kaukasiern ein erhöhtes Risiko für das Ösophaguskarzinom identifiziert (Li et al. 2016). Die Variable der Ethnizität wurde in unserer Studie zwar nicht analysiert, dennoch zeigte sich auch in unserer Studie in der kaukasischen Studienpopulation ebenso keine erhöhte Tumorsuszeptibilität. Es gibt dennoch Studien, wie in einer 2015 veröffentlichten Fall-Kontroll-Studie einer chinesischen Population, die nach Analyse des Polymorphismus nachweislich keine Signifikanz entdeckten und den Polymorphismus nicht als prognostischer Marker für das Ösophaguskarzinom identifizieren konnten (Yang und Fa 2015).

Der Polymorphismus rs1800629 im TNF- α -Gen zeigte in unserer Studie in Relation zu den klinisch-pathologischen Daten, zur Gesamtüberlebenszeit ($p=0,221$) und zur rezidivfreien Überlebenszeit ($p=0,995$) keine prognostische Signifikanz. Daher konnten wir ihn nicht als unabhängigen prognostischen Marker für das Überleben der Patienten mit Ösophaguskarzinom identifizieren. Zwei kürzlich veröffentlichte Meta-Analysen

zeigten ähnliche Ergebnisse. Wie bei unserer Arbeit konnten beide Analysen beim Polymorphismus rs1800629 keine erhöhte Tumorsuszeptibilität für das Ösophaguskarzinom nachweisen (Luo et al. 2016, Yang et al. 2019). Eine andere klinische Arbeit untersuchte den Polymorphismus bei japanischen Patienten, die an einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus erkrankt waren und im Gegensatz zu unserer Studienpopulation eine adjuvante 5-Fluorouracil/Cisplatin basierte Radiochemotherapie erhielten. Auch diese Studie konnte den Polymorphismus nicht als prädiktiven Marker für das klinische Outcome der Patienten nachweisen (Omatsu et al. 2013). Bezüglich anderer Tumorerkrankungen ist der Polymorphismus sehr gut untersucht. Ähnlich zu unseren Ergebnissen konnten zahlreiche Arbeiten den Polymorphismus ebenso wenig wie wir als Risikofaktor für die Tumorgenese, Tumorprogression und für die Überlebenszeit identifizieren. Besonders bei dem gut untersuchten hepatozellulärem Karzinom und dem Kolorektalkarzinom haben Meta-Analysen keine Assoziation zwischen dem Polymorphismus und einem erhöhten Tumorrisiko feststellen können (Miao et al. 2018, Heidari Horestani et al. 2019). Dass der Polymorphismus im TNF- α -Gen womöglich doch als unabhängiger prädiktiver Marker für Tumorerkrankungen dienen könnte, zeigten Dantas et al. in einer Studie. Der Polymorphismus rs1800629 wurde als molekularer Biomarker für das Magenkarzinom bei einer brasilianischen Studienpopulation entdeckt (Dantas et al. 2020). Um zukünftig den Polymorphismus rs1800629 doch als prädiktiven Marker für das Ösophaguskarzinom auszumachen, sind weitere Studien mit einer größeren Studienpopulation notwendig.

Wir konnten durch unsere Arbeit keine prognostische Assoziation zwischen dem Polymorphismus rs3824872 im MAPK8IP1-Gen und den klinisch-pathologischen Daten, der Gesamtüberlebenszeit ($p=0,212$) und der rezidivfreien Überlebenszeit ($p=0,107$) feststellen. Der Polymorphismus ist bislang wenig untersucht. In lediglich einer Studie wurde der Polymorphismus bezüglich des Überlebens bei Patienten mit reseziertem und nicht reseziertem Pankreaskarzinom untersucht. Im Gegensatz zu unserer Überlebensanalyse konnte in der Studie bei den Patienten mit kurativer Resektion des Pankreaskarzinoms eine erhöhte Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen werden. Der Polymorphismus konnte als positiver prognostischer Marker für das Pankreaskarzinom festgestellt werden (Reid-Lombardo et al. 2013). Allerdings fehlen größere aussagekräftige Studien, um mögliche genetische Assoziationen des Polymorphismus für das Ösophaguskarzinom und weiteren Tumorerkrankungen nachzuweisen.

Auch für den Polymorphismus rs2736098 im TERT-Gen zeigte unsere Arbeit für das Ösophaguskarzinom keine signifikante Korrelation mit den klinisch-pathologischen

Daten, dem Gesamtüberleben ($p=0,738$) oder der rezidivfreien Überlebenszeit ($p=0,747$). Wir konnten keinen Überlebensvorteil für R0-resezierte Patienten nachweisen und den Polymorphismus nicht als unabhängigen prognostischen Faktor identifizieren. Ähnliche Erkenntnisse konnten im Rahmen einer Studie an einer chinesischen Studienpopulation mit Plattenepithelkarzinom des Ösophaguskarzinoms nachgewiesen werden. Hierbei ließ sich analog zu unserer Arbeit keine prognostische Signifikanz für die Patienten feststellen (Yin et al. 2014). Der Einfluss des Polymorphismus ist für das Ösophaguskarzinom bisher wenig verstanden. Um eine genetische Assoziation des Polymorphismus für das Ösophaguskarzinom festzustellen und unsere Erkenntnisse besser bewerten zu können, wäre eine Untersuchung an einer größeren Studienpopulation wünschenswert. Die Erkenntnisse kürzlich veröffentlichter Meta-Analysen lassen allerdings vermuten, dass der Polymorphismus rs2736098 im TERT-Gen mit seiner karzinogenen Eigenschaft zukünftig womöglich als unabhängiger prädiktiver Marker für das Ösophaguskarzinom dienen könnte. Die Autoren demonstrierten mit ihrer Analyse eine signifikante Korrelation zwischen dem Polymorphismus rs2736098 und einer erhöhten Suszeptibilität verschiedener Tumorentitäten wie dem Bronchialkarzinom, Urothelkarzinom, Mammakarzinom und dem Kolorektalkarzinom (Pang et al. 2017). Besonders A-Allel Träger des Polymorphismus wiesen hierbei ein erhöhtes Risiko für ein Bronchialkarzinom und ein Urothelkarzinom auf (Zhou et al. 2018).

Nach den Erkenntnissen dieser Arbeit konnten wir den Polymorphismus rs16986825 im ZNRF3-Gen nicht als unabhängigen prädiktiven Marker für das Ösophaguskarzinom nachweisen. Hierbei zeigten die klinisch-pathologischen Daten keine Signifikanzen, und auch beim Gesamtüberleben ($p=0,889$) und bei der rezidivfreien Überlebenszeit ($p=0,693$) konnten keine signifikanten Ergebnisse nachgewiesen werden. Nach bisherigen Erkenntnissen ist dieser Polymorphismus für das Ösophaguskarzinom noch nicht untersucht worden. Auch für andere Tumorentitäten ist die aktuelle Datenlage der Forschung sehr gering. Um unsere Erkenntnisse der Studie besser bewerten zu können und den Polymorphismus als prädiktiven Marker zur Risikostratifizierung identifizieren und für optimalere Therapieansätze nutzen zu können, müssten mehr Studien mit größeren Studienpopulationen etabliert werden. Nach bisherigen Erkenntnissen wurde bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Pankreas eine Assoziation zwischen dem Polymorphismus und einem jüngeren Erkrankungsalter beobachtet (Obazee et al. 2018). Eine ähnliche Signifikanz bezüglich des Erkrankungsalters konnten wir in unserer Studie nicht nachweisen ($p=0,816$).

Unsere Ergebnisse zeigten weder bei den klinisch-pathologischen Daten noch bei der Analyse der Gesamtüberlebenszeit ($p=0,470$) und der rezidivfreien Überlebenszeit ($p=0,357$) eine prognostische Signifikanz des Polymorphismus rs13266270 im EIF3E-Gen. Wir konnten keinen Überlebensvorteil für die ausschließlich chirurgisch therapierten Ösophaguskarzinompatienten nachweisen. Bislang wurden noch keine Studien veröffentlicht, die den Polymorphismus rs13266270 im EIF3E-Gen untersucht haben. Die Interpretation unserer Ergebnisse erweist sich als schwierig, da die Datenlage für den Polymorphismus unzureichend ist und Gegenstand weiterer Forschung sein sollte. Der Polymorphismus rs13266270 hat dennoch das Potential, als prognostischer Marker für das Ösophaguskarzinom und weiteren Tumorerkrankungen entdeckt zu werden. Die Vermutung passt zu vorangegangenen Erkenntnissen anderer Arbeiten, in denen andere Polymorphismen des EIF3E-Gens untersucht worden sind und ein genetischer Einfluss auf verschiedene Tumorerkrankung nachgewiesen werden konnte. Beim Polymorphismus rs77382849 im EIF3E-Gen konnte eine verringerte Tumorsuszeptibilität für das Magenkarzinom nachgewiesen werden (Liu et al. 2016). In einer anderen vorangegangenen Studie wurden Polymorphismen des EIF3E-Gens mit einem erhöhten Risiko für das Kolorektalkarzinom assoziiert (Zeng et al. 2016).

Wir konnten in unserer Arbeit den Polymorphismus rs9304616 im PSG1-Gen nicht als unabhängigen prädiktiven Marker für das Ösophaguskarzinom identifizieren. Es ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Polymorphismus und den klinisch-pathologischen Daten, der Gesamtüberlebenszeit ($p=0,077$) oder der rezidivfreien Überlebenszeit ($p=0,623$). Auch für diesen Polymorphismus sind in der Vergangenheit keine Studien veröffentlicht worden. Daher ist auch hier die Interpretation unserer Ergebnisse erschwert, da die Datenlage unzureichend ist, um Rückschlüsse auf eine mögliche genetische Assoziation zu ziehen. Die Gesamtüberlebenszeit der Patienten näherte sich einer prognostischen Signifikanz an, erreicht diese jedoch nicht. Zukünftig besteht hier aber die Chance, eine prognostische Signifikanz für den Polymorphismus und der Überlebensanalyse zu entdecken. Weitere Untersuchungen mit größeren Studienpopulationen wären hier erstrebenswert.

Ähnliche Erkenntnisse erhielten wir beim Polymorphismus rs836548 im RAC1-Gen. Auch hier konnten wir den Polymorphismus nicht als unabhängigen prognostischen Marker für das Ösophaguskarzinom identifizieren. Wir entdeckten keine signifikante Korrelation zwischen dem Polymorphismus und den klinisch-pathologischen Daten, der Gesamtüberlebenszeit ($p=0,137$) oder der rezidivfreien Überlebenszeit ($p=0,074$). Für diesen Polymorphismus sind bislang noch keine Studien veröffentlicht worden. Daher ist auch hier die Interpretation unserer Ergebnisse erschwert, da die Datenlage

unzureichend ist, um Rückschlüsse auf eine mögliche genetische Assoziation zu ziehen. Es ergab sich eine Annäherung der rezidivfreien Überlebenszeit der Patienten an das statistische Signifikanzniveau, welches allerdings nicht erreicht werden konnte. Man könnte vermuten, dass hierfür die geringe Anzahl der TT-Genotyp-Patienten verantwortlich war. Womöglich könnte man zukünftig eine prognostische Signifikanz für den Polymorphismus und der Überlebensanalyse entdecken, wenn weitere Studien mit größeren Studienpopulationen durchgeführt werden.

Im Rahmen unserer Arbeit konnten wir nicht nachweisen, dass der Polymorphismus rs4926 im SERPING1-Gen als unabhängiger prognostischer Marker für das Ösophaguskarzinom dienen kann. Unsere Ergebnisse zeigten in der univariaten Analyse keine statistische Signifikanz hinsichtlich der klinisch-pathologischen Daten, der Gesamtüberlebenszeit ($p=0,594$) oder der rezidivfreien Überlebenszeit ($p=0,839$). Der Polymorphismus ist noch immer unzureichend verstanden. Er wurde bislang weder für das Ösophaguskarzinom noch für eine andere Tumorerkrankung untersucht. Eine vorangegangene Studie untersuchte den Polymorphismus bei Patienten, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Die Studie untersuchte, ob genetische und klinische Faktoren der Patienten einen therapeutischen Einfluss auf die pharmakokinetische Aktivität von Tacrolimus haben könnten. Die Autoren der Arbeit konnten keine genetische Assoziation des Polymorphismus rs4926 zur Tacrolimustherapie nachweisen (Passey et al. 2011). Eine andere Studie untersuchte den Polymorphismus rs4926 und weitere Polymorphismen des SERPING1-Gens bei einer chinesischen Studienpopulation mit altersbedingter Makuladegeneration und konnte hierbei keine signifikante Assoziation zwischen Polymorphismus und der Erkrankung beobachten (Lu et al. 2010).

Es war uns in dieser Studie nur möglich, eine univariate Analyse durchzuführen. Die Auswertung und Interpretation unserer Ergebnisse waren deshalb eingeschränkt. Es bedarf einer multivariaten Regressionsanalyse der untersuchten Polymorphismen, um einen möglichen unabhängigen prognostischen Einfluss der Polymorphismen für das Ösophaguskarzinom sicher ausschließen oder bestätigen zu können. Wir konnten zwar einzelne Variablen der klinisch-pathologischen Daten der Polymorphismen als signifikant beschreiben, jedoch ist die prognostische Aussagekraft dieser Ergebnisse aufgrund der kleinen Studienpopulation und der univariaten Analyse eingeschränkt. Zusammenfassend konnten wir aufgrund der Ergebnisse unserer Arbeit nicht auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen den untersuchten Polymorphismen und dem Ösophaguskarzinom schließen. Wir konnten nicht beweisen, dass die untersuchten Polymorphismen mit einer Progression für das Ösophaguskarzinom einhergehen und

sie als unabhängige prädiktive Marker zur Risikostratifizierung der Patienten beitragen können. Die untersuchten Polymorphismen konnten nicht zur Erstellung eines individuellen Risikoprofils und zur Entwicklung neuer Therapietargets dienen.

Eine weitere Limitation stellt der retrospektive Charakter unserer Arbeit dar, wenngleich eine präoperative Sammlung der Blutproben und die Sammlung der Follow-up-Daten in einer prospektiven Datenbank erfolgte. Zudem haben wir einen möglichen genetischen Einfluss der Polymorphismen bei Patienten untersucht, die ausschließlich chirurgisch therapiert worden sind. Wir wissen nicht, welchen prognostischen Einfluss die 16 untersuchten Polymorphismen bei unseren Ösophaguskarzinompatienten gezeigt hätten, wenn sie eine (neo-)adjuvante Therapie erhalten hätten (Yang 2016).

Trotz multimodaler Therapieansätze ist und bleibt die Prognose für Ösophaguskarzinompatienten schlecht. Im resezierbaren Stadium ist die chirurgische Therapie bislang der Goldstandard (Vashist et al. 2014, Malthaner et al. 2004). Dennoch erleiden die meisten Patienten postoperativ ein Rezidiv und versterben an der Folge der Erkrankung. Es ist deshalb umso wichtiger, prädiktive Marker zu identifizieren, die durch eine Risikostratifizierung eine individuelle Prognoseeinschätzung für die Patienten liefern könnten. In der Therapie des Ösophaguskarzinoms besteht immer noch das Problem, Risikopatienten zu erkennen und die Patienten in Risikogruppen einzuteilen. Nach aktuellem Forschungsstand liegt es nahe, dass Polymorphismen inflammatorischer Proteine als präoperative Marker genutzt werden können, um Patienten in genau diese Risikogruppen einzuteilen und neuen Therapieansätzen näher zu bringen. Zukünftig sind weitere Studien mit größeren Studienpopulationen erforderlich, um die klinische und prognostische Relevanz der untersuchten Polymorphismen für das Outcome der Patienten mit Ösophaguskarzinom besser evaluieren zu können.

6 Zusammenfassung

Die Tumorgenese und Tumorprogression ist ein multifaktorieller Prozess und beruht auf einer komplexen Interaktion zwischen Tumorgewebe und einer lokalen, sowie systemischen inflammatorischen Immunreaktion. Genetische Aberrationen im Sinne von Single-Nukleotid-Polymorphismen könnten zukünftig als wichtige individuelle Prognosefaktoren für das Überleben bei Tumorpatienten dienen. In dieser Studie wurden insgesamt 16 Polymorphismen verschiedener Gene untersucht, die für inflammatorische und Zellaktivität-beeinflussende Proteine codieren (rs1205 CRP, rs17561 IL-1A, rs373759 ATM, rs1800872 IL-10, rs1800629 TNF- α , rs3824872 MAPK8IP1, rs2275913 IL-17A, rs2736098 TERT, rs2839658 ZEB1, rs16986825 ZNRF3, rs13266270 EIF3E, rs9304616 PSG1, rs1493593 LMCD1, rs3774220 LMCD1, rs836548 RAC1, rs4926 SERPING1). Ziel dieser Studie war es, die Polymorphismen in Korrelation zu den klinisch-pathologischen Daten, der Gesamtüberlebenszeit und der rezidivfreien Überlebenszeit als unabhängige prognostische Marker für das Ösophaguskarzinom zu identifizieren. Insgesamt wurden 244 Patienten retrospektiv untersucht, die aufgrund eines Ösophaguskarzinoms operiert worden sind. 71 Patienten wurden bei der Bewertung der Ergebnisse von dieser Studie ausgeschlossen, da sie im Rahmen des Aufenthaltes verstorben sind oder keine Follow-up-Daten generiert werden konnten. Anschließend wurden 173 Patienten in die Studie einbezogen. Keiner der Patienten erhielt eine (neo-)adjuvante Therapie. Die Patienten-DNA wurde aus vor der Operation entnommenen EDTA-Blutproben extrahiert. Mittels RT-PCR und TaqMan-Sonden wurden die Genotypen der 16 Polymorphismen für die einzelnen Patienten ermittelt. Der Chi-Quadrat-Test wurde zur statistischen Korrelation der klinisch-pathologischen Daten durchgeführt. Die Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet und nach dem Log-rank-Test ausgewertet. Die univariate Analyse wies eine signifikante Korrelation zwischen der Lymphknotenmetastasierung und den Polymorphismen rs2275913 ($p=0,049$) und rs2839658 ($p=0,002$) auf. Es ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen Geschlecht und dem Polymorphismus rs3774220 ($p=0,022$). Der Polymorphismus rs17561 zeigte im Log-rank-Test eine signifikante Korrelation zur rezidivfreien Überlebenszeit ($p=0,034$). Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen den weiteren Polymorphismen und den klinisch-pathologischen Daten, der Gesamtüberlebenszeit oder der rezidivfreien Überlebenszeit beobachtet werden. In dieser Arbeit konnte keiner der untersuchten Polymorphismen als unabhängiger prognostischer Marker für das Ösophaguskarzinom identifiziert werden.

7 Abstract

Carcinogenesis and cancer progression is a multifactorial process and is based on a complex interaction between tumor tissue and a local as well as a systemic inflammatory immune response. Genetic variations such as single-nucleotide polymorphisms in cancer patients may serve as important prognostic indicators of clinical outcome. In this study we assessed 16 single-nucleotide polymorphisms in different genes coding for inflammatory proteins and proteins that influence cell activity (rs1205 CRP, rs17561 IL-1A, rs373759 ATM, rs1800872 IL-10, rs1800629 TNF- α , rs3824872 MAPK8IP1, rs2275913 IL-17A, rs2736098 TERT, rs2839658 ZEB1, rs16986825 ZNRF3, rs13266270 EIF3E, rs9304616 PSG1, rs1493593 LMCD1, rs3774220 LMCD1, rs836548 RAC1, rs4926 SERPING1). The aim of this study was to evaluate the potential prognostic value of the polymorphisms relating to clinicopathological parameters, the overall survival and the disease-free survival in esophageal cancer. 244 patients underwent complete esophageal resection. 71 patients were excluded from the study due to death or insufficient follow-up data. A total of 173 patients were eligible. None of the patients received neoadjuvant or adjuvant treatment. Blood samples were obtained on the day of operation and DNA was extracted from peripheral blood leucocytes. The genotypes of the 16 polymorphisms were detected by using RT-PCR and TaqMan Assays. The chi-square test was used to evaluate potential association between the genotypes of the polymorphisms and the clinicopathological parameters. Survival curves of the patients were plotted by the Kaplan-Meier method and analyzed using the log-rank test. The univariate analysis revealed a significant correlation between lymph node metastases and the polymorphisms rs2275913 ($p=0,049$) and rs2839658 ($p=0,002$). The polymorphism rs3774220 ($p=0,022$) was significantly correlated with gender. The log-rank test revealed a significant correlation between polymorphism rs17561 and the disease-free survival ($p=0,034$). However no significant correlation was identified between the other assessed polymorphisms and the clinicopathological parameters, the overall survival or the disease-free survival. In conclusion we could not identify any of the assessed single-nucleotide polymorphisms as an independent prognostic marker for esophageal cancer.

8 Abkürzungsverzeichnis

ATM	Ataxia teleangiectasia mutated
c	klinische Beurteilung des TNM-Stadiums
CA-SSR-1	CA-Repeat-Polymorphismus des EGFR-Gens
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CRM	zirkumferenzieller Resektionrand
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxynukleosidtriphosphat
E3A	E3 Ubiquitin-Protein-Ligase
ECRG1	Esophageal carcinoma related gene 1
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
EIF3E	Eukaryotischer Translation-Initiationsfaktor 3 Subunit-E
EMR	endoskopische Mukosaresektion
ESD	endoskopische Submukosadisektion
EUS	endoskopische Ultraschalluntersuchung
G	Grading
GNAS1	α -Untereinheit der stimulatorischen G-gekoppelten Proteine
GTP	Guaninnukleotid-bindendes Protein
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktor
IFN- γ	Interferon- γ
IL	Interleukin
KI	Konfidenzintervall
KLF6	Krüppel-like-family of transcription factors
L	Lymphgefäßinvasion
LMCD1	LIM and Cysteine rich domains
LOH	Verlust der Heterozygotie
M	Fernmetastasierung
MAPK8IP1	Mitogen-aktivierende Protein-Kinase 8 Interacting Protein 1
MDM2	Murine double minute 2 homolog
MEKK1	MAP Kinase 1
MHC	major histocompatibility complex
mm	Millimeter
MPO	Myeloperoxidase
m-RNA	Messenger-Ribonukleinsäure
N	Lymphknotenstatus
NF- κ B	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells

NO	Stickstoffmonoxid
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
p	histopathologische Beurteilung des TNM-Stadiums
PCR	Polymerasekettenreaktion
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PEJ	perkutane endoskopische Jejunostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PLCE1	Phospholipase C Epsilon 1
Pn	perineurale Invasion
PSG1	Pregnancy specific glycoprotein 1
R	Residualtumor
RAC1	Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1
RAS	Rat sarcoma
RCP	Royal College of Pathologists
RKI	Robert Koch-Institut
RT-PCR	Real-Time-Polymerasekettenreaktion
SERPING1	Serpin family G member 1
SNP	Single-Nukleotid-Polymorphismus
T	Tumorgröße
TCF7L2	Transcription factor 7 like 2
TERT	Telomerase-Reverse-Transkriptase
TGF-β1	Transforming growth factor beta 1
Th2	T2-Helferzellen
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TNFAIP3	TNF-alpha induced protein 3
TNM	Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Fernmetastasen
TP	Tumorprotein
TR	Telomerase-RNA
u	endosonographische Beurteilung des TNM-Stadiums
UICC	Union internationale contre le cancer
UTR	untranslatierter Bereich
V	Veneninvasion
VGFR-2	vascular endothelial growth factor 2
y	Beurteilung des TNM-Stadiums nach neoadjuvanter Therapie
z.B.	zum Beispiel
ZEB1	Zinkfinger E-Box bindende Homeobox 1
ZNRF3	Zink und Ring Finger 3
μl	Mikroliter

9 Literaturverzeichnis

- Adjadj E**, Schlumberger M, de Vathaire F (2009) Germ-line DNA polymorphisms and susceptibility to differentiated thyroid cancer. *Lancet Oncol.* 10:181-190.
- Agalliu I**, Suuriniemi M, Prokunina-Olsson L, Johanneson B, Collins FS, Stanford JL et al. (2008) Evaluation of a variant in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and prostate cancer risk in a population-based study. *Prostate.* 68(7):740-7.
- Aguín N**, Rodríguez-Alonso A, López-Trigo N, Castuera IP, Luis JR, Caeiro B (2018) Association Between the Interleukin-17 Gene Polymorphism -197G>A and the Risk of Prostate Cancer in a Galician Population. *Pathol Oncol Res.* 1-7.
- Allikmets R**, Dean M, Hageman GS, Baird PN, Klaver CC, Bergen AA et al. (2009) The SERPING1 gene and age-related macular degeneration. *Lancet.* 374(9693):875-6.
- Amundadottir L**, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, Fuchs CS, Petersen GM, Arslan AA et al. (2009) Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nat Genet.* 41(9):986-90.
- Aoki T**, Hirota T, Tamari M, Ichikawa K, Takeda K, Arinami T et al. (2006) An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *Hum Genet.* 51(8):677-85.
- Arisawa T**, Tahara T, Shibata T, Nagasaka M, Nakamura M, Kamiya Y et al. (2008) The influence of polymorphisms of interleukin-17A and interleukin-17F genes on the susceptibility to ulcerative colitis. *J Clin Immunol.* 28(1):44-9.
- Arnold M**, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D (2015) Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut.* 64:381-387.
- Bachmann, K**, Shahmiri, S, Kaifi J, Schurr P, Mann O, Rawnaq T et al. (2009) *J Gastrointest Surg* 13: 181-187.
- Becker J**, May A, Gerges C, Anders M, Schmidt C, Veits L et al. (2016) The Barrett-associated variants at GDF7 and TBX5 also increase esophageal adenocarcinoma risk. *Cancer Med.* 5(5):888-91.
- Beeler N**, Riederer BM, Waeber G, Abderrahmani A (2009) Role of the JNK-interacting protein 1/islet brain 1 in cell degeneration in Alzheimer disease and diabetes. *Brain Res Bull.* 80(4-5):274-81.
- Bernstein JL**; WECARE Study Collaborative Group, Concannon P (2017) ATM, radiation, and the risk of second primary breast cancer. *Int J Radiat Biol.* 93(10):1121-1127.
- Berry MF** (2014). Esophageal cancer: staging system and guidelines for staging and treatment. *Journal of thoracic disease*, 6 Suppl 3(Suppl 3), S289–S297.
- Blandizzi C**, Gionchetti P, Armuzzi A, Caporali R, Chimenti S, Cimaz R et al. (2014) The role of tumour necrosis factor in the pathogenesis of immune-mediated diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol.* (1 Suppl):1-10.
- Brembilla NC**, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. *Front Immunol.* 9:1682.
- Chan DSY**, Reid TD, Howell I, Lewis WG (2013) Systematic review and meta-analysis of the influence of circumferential resection margin involvement on survival in patients with operable oesophageal cancer. *British Journal of Surgery Society Ltd.* Volume100, Issue4.
- Chang CY**, Lin SC, Su WH, Ho CM, Jou YS (2012) Somatic LMCD1 mutations promoted cell migration and tumor metastasis in hepatocellular carcinoma. *Oncogene.* 31(21):2640-52.
- Charbonneau B**, Block MS, Bamlet WR, Vierkant RA, Kalli KR, Fogarty Z et al. (2014) Risk of ovarian cancer and the NF-κB pathway: genetic association with IL1A and TNFSF10. *Cancer Res.* 74(3):852-61.
- Cheng SL**, Wang HC, Lee YC, Yang PC, Kuo SH, Luh KT (2005) The role of bronchoscopic assessment in esophageal cancer - clinical and survival analysis in 153 patients. *J Formos Med Assoc.* 104(3):168-73.
- Choi JE**, Kang HG, Jang JS, Choi YY, Kim MJ, Kim JS et al. (2009) Polymorphisms in telomere maintenance genes and risk of lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 18(10):2773-81.

- Couch FJ**, Wang X, McWilliams RR, Bamlet WR, de Andrade M, Petersen GM (2009) Association of Breast Cancer Susceptibility Variants with Risk of Pancreatic Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 18:3044-3048.
- Dantas RN**, Souza AM, Herrero SST, Kassab P, Malheiros CA, Lima EM (2020) Association between PSCA, TNF- α , PARP1 and TP53 Gene Polymorphisms and Gastric Cancer Susceptibility in the Brazilian Population. *Asian Pac J Cancer Prev.*21(1):43-48.
- Deng N**, Zhou H, Fan H, Yuan Y (2017) Single nucleotide polymorphisms and cancer susceptibility. *Oncotarget.* 8(66):110635-110649.
- Di Pietro M**, Fitzgerald RC (2009) Barrett's oesophagus: an ideal model to study cancer genetics. *Hum Genet.*126 (2):233-46.
- Dinarello CA** (2018) Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 281(1):8-27.
- Dluzniewski PJ**, Wang MH, Zheng SL, De Marzo AM, Drake CG, Fedor HL et al. (2012) Variation in IL10 and other genes involved in the immune response and in oxidation and prostate cancer recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 21(10):1774-82.
- Dmitriev AA**, Rosenberg EE, Krasnov GS, Gerashchenko GV, Gordiyuk VV, Pavlova TV et al. (2015) Identification of Novel Epigenetic Markers of Prostate Cancer by NotI-Microarray Analysis. *Dis Markers.* 2015:241301.
- Duhovic A** (2015) Der Single Nucleotide Polymorphism +1135 (A>C) des Platelet-derived Growth Factor B Gens als prognostischer Marker bei Lungenadenokarzinom-Patienten. Medizinische Dissertation. Medizinische Fakultät Hamburg.
- Easton DF**, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG et al. (2007) Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature.* 447(7148):1087-93.
- Edgren G**, Adami HO, Weiderpass E, Nyren O (2013) A global assessment of the oesophageal adenocarcinoma epidemic. *Gut.* 62: 1406-1414.
- Elshazli RM**, Salman DO, Kamel MM, Toraih EA, Fawzy M (2018) Genetic polymorphisms of IL-17A rs2275913, rs3748067 and IL-17F rs763780 in gastric cancer risk: evidence from 8124 cases and 9873 controls. *Mol Biol Rep.*45(5):1421-1444.
- Enzinger PC**, Mayer RJ (2003) Esophageal cancer. *N Engl J Med* 349:2241-52.
- Espinoza JL**, Takami A, Nakata K, Onizuka M, Kawase T, Akiyama H (2011) A Genetic Variant in the IL-17 Promoter Is Functionally Associated with Acute Graft-Versus-Host Disease after Unrelated Bone Marrow Transplantation. *PLoS ONE* 6(10): e26229.
- Fang D**, Ye Y (2017) C-reactive protein gene rs1205 polymorphism is not associated with the risk of colorectal cancer. *Biosci Rep.*37(4).
- Feng H**, Ying R, Chai T, Chen H, Ju H (2019) The association between IL-17 gene variants and risk of colorectal cancer in a Chinese population: A case-control study. *Biosci Rep.*39(11).
- Ferreira AC**, Almeida S, Tavares M, Canedo P, Pereira F, Regalo G et al. (2005) NOD2/CARD15 and TNFA, but not IL1B and IL1RN, are associated with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.*11(4):331-9.
- Fok M**, Sham JS, Choy D, Cheng SW, Wong J (1993) Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery.* 113(2):138-47.
- Forte GI**, Scola L, Misiano G, Milano S, Mansueto P, Vitale G et al. (2009) Relevance of gamma interferon, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 gene polymorphisms to susceptibility to Mediterranean spotted fever. *Clin Vaccine Immunol.* 6(6):811-5.
- Fuchs CR** (2010) Retrospektive Analyse resezierter Ösophaguskarzinome an der Universitätsklinik Tübingen. Medizinische Dissertation. Medizinische Fakultät der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen.
- Gangisetty O**, Reddy DS (2009) The optimization of TaqMan real-time RT-PCR assay for transcriptional profiling of GABA-A receptor subunit plasticity. *J Neurosci Methods.* 181(1):58-66.
- Ghadban T**, Schmidt-Yang M, Uzunoglu FG, Perez DR, El Gammal AT, Miro JT et al. (2015) Evaluation of the germline single nucleotide polymorphism rs583522 in the TNFAIP3 gene as a prognostic marker in esophageal cancer. *Cancer Genetics.* 208(12):595-601.

- Gockel I**, Hoffmeister A (2018) Endoskopische oder chirurgische Resektion bei Ösophagus- und Magenkarzinomen. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 513-9
- Gu Y**, Yu Y, Ai L, Shi J, Liu X, Sun H et al. (2014) Association of the ATM gene polymorphisms with papillary thyroid cancer. *Endocrine*. 45(3):454-61.
- Guo M**, Jia Y, Yan W (2012) Molecular Biology Character of Esophageal Cancer. *Esophageal Cancer - Cell and Molecular Biology, Biomarkers, Nutrition and Treatment*, Ferdous Rastgar Jazii, IntechOpen, DOI: 10.5772/28043.
- Ha CT**, Wu JA, Irmak S, Lisboa FA, Dizon AM, Warren JW et al. (2010) Human pregnancy specific beta-1-glycoprotein 1 (PSG1) has a potential role in placental vascular morphogenesis. *Biol Reprod*. 83(1):27-35.
- Haslund D**, Ryø LB, Seidelin Majidi S, Rose I, Skipper KA, Fryland T et al. (2019) Dominant-negative SERPING1 variants cause intracellular retention of C1 inhibitor in hereditary angioedema. *J Clin Invest*. 129(1):388-405.
- Hee CS**, Gun SC, Naidu R, Gupta E, Somnath SD, Radhakrishnan AK (2007) Comparison of single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-10 gene promoter between rheumatoid arthritis patients and normal subjects in Malaysia. *Mod Rheumatol*. 17(5):429-35.
- Heidari Horestani M**, Atri Roozbahani G, Sheidai M (2019) The Potential Role of TNF- α (rs361525 and rs1800629) in Hepatocellular Carcinoma: Multivariate Analysis (Meta-Analysis). *J Gastrointest Cancer*. 50(4):744-749.
- Hirata H**, Hinoda Y, Okayama N, Suehiro Y, Kawamoto K, Kikuno N et al. (2008) COMT polymorphisms affecting protein expression are risk factors for endometrial cancer. *Mol Carcinog*. 47(10):768-74.
- Hiyama T**, Yoshihara, M, Tanaka S, Chayama K (2007) Genetic polymorphisms and esophageal cancer risk. *Int. J. Cancer*, 121: 1643-1658.
- Houston A**, Williams JM, Rovis TL, Shanley DK, O'Riordan RT, Kiely PA et al. (2016) Pregnancy-specific glycoprotein expression in normal gastrointestinal tract and in tumors detected with novel monoclonal antibodies. *MAbs*. 8(3):491-500.
- Howlader N**, Noone AM, Krapcho M et al., eds.; National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. Based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2016. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/. Accessed September 21, 2016.
- Hsu PI**, Jwo JJ, Yang CL, Hsu PN, Yang HB, Lai KH et al. (2008) Association of the myeloperoxidase polymorphism with the risk of gastric cancer. *Anticancer Res*. 28(2B):1317-23.
- Huang FL**, Yu SJ (2016) Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg*. 41(3):210-215.
- Hunter KW** (2004) Host genetics and tumour metastasis. *British journal of cancer*. 90(4), 752–755.
- Iwakura Y**, Nakae S, Saijo S, Ishigame H (2008) The roles of IL-17A in inflammatory immune responses and host defense against pathogens. *Immunol Rev*. 226:57-79.
- Jackson RJ**, Hellen CU, Pestova TV (2010) The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 11(2):113-27.
- Johnson N**, Fletcher O, Palles C, Rudd M, Webb E, Sellick G et al. (2007) Counting potentially functional variants in BRCA1, BRCA2 and ATM predicts breast cancer susceptibility. *Hum Mol Genet*. 16(9):1051-7.
- Karstens KF**, Izbicki JR, Reeh M (2018) Does the Margin Matter in Esophageal Cancer. *Dig Surg*. 35(3):196-203.
- Katsura A**, Tamura Y, Hokari S, Harada M, Morikawa M, Sakurai T et al. (2017) ZEB1-regulated inflammatory phenotype in breast cancer cells. *Mol Oncol*. 11(9):1241-1262.
- Kiemenev LA**, Thorlacius S, Sulem P, Geller F, Aben KK, Stacey SN et al. (2008) Sequence variant on 8q24 confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat Genet*. 40(11):1307-12.
- Kovanen L**, Kaunisto M, Donner K, Saarikoski ST, Partonen T (2013) CRY2 genetic variants associate with dysthymia. *PLoS One*. 8(8):e71450.

Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2017, S.28.

Lagergren J, Lagergren P (2013) Recent developments in esophageal adeno-carcinoma. *CA Cancer J Clin.* 63(4):232-248.

Lambert R, Hainaut P (2007) The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. *Epidemiology of oesophagogastric cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 21: 921-945.

Langer R, Thies S (2013) Tumor Regression Grading of Gastrointestinal Carcinomas after Neoadjuvant Treatment. *Front Oncol.* 3: 262.

Lee EY, Muller WJ (2010) Oncogenes and tumor suppressor genes. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2(10):a003236.

Lee J, Sung YH, Cheong C, Choi YS, Jeon HK, Sun W et al. (2008) TERT promotes cellular and organismal survival independently of telomerase activity. *Oncogene.* 27:3754–3760.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adeno-karzinome des Ösophagus, Kurzversion 2.0, 2018,AWMF Registernummer: 021/023OL, [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/\(abgerufenam:04.02.20\)](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/(abgerufenam:04.02.20)).

Li YF, Yang PZ, Li HF (2016) Functional polymorphisms in the IL-10 gene with susceptibility to esophageal, nasopharyngeal, and oral cancers. *Cancer Biomark.* 16(4):641-51.

Li Z, Lin S, Jiang T, Wang J, Lu H, Tang H et al. (2014) Overexpression of eIF3e is correlated with colon tumor development and poor prognosis. *Int J Clin Exp Pathol.* 7(10):6462-74.

Liang P, Zhang W, Wang W, Dai P, Wang Q, Yan W et al. (2019) PLCE1 Polymorphisms and Risk of Esophageal and Gastric Cancer in a Northwestern Chinese Population. *Biomed Res Int.* 9765191.

Lin X, Guan H, Li H, Liu L, Liu J, Wei G et al. (2014) miR-101 inhibits cell proliferation by targeting Rac1 in papillary thyroid carcinoma. *Biomedical Reports* 2, 1: 122-126.

Liu K, Lei Z, Yao H, Lei S, Zhao H (2016) Impact of a Eukaryotic Translation Initiation Factor 3a Polymorphism on Susceptibility to Gastric Cancer. *Med Princ Pract.* 25(5):461-5.

Lu F, Zhao P, Fan Y, Tang S, Hu J, Liu X et al. (2010) An association study of SERPING1 gene and age-related macular degeneration in a Han Chinese population. *Mol Vis.*16:1-6.

Lu SH (2000) Alterations of oncogenes and tumor suppressor genes in esophageal cancer in China. *Mutation Research* 462: 343-53.

Luo LN, He LJ, Gao XY, Huang XX, Shan HB, Luo GY et al. (2016) Evaluation of preoperative staging for esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol.* 22(29):6683-9.

Luo M, Yang Y, Luo D, Liu L, Zhang Y, Xiao F et al. (2016) Tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism 308 G/A is not significantly associated with esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Oncotarget.* 7(48):79901-79913.

Luu C, Amaral M, Klapman J, Harris C, Almhanna K, Hoffe S et al. (2017) Endoscopic ultrasound staging for early esophageal cancer: Are we denying patients neoadjuvant chemo-radiation? *World J Gastroenterol.* 23(46):8193-8199.

Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, Zuraw L (2004) Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2:35.

Mamyrova G, O'Hanlon TP, Sillers L, Malley K, James-Newton L, Parks CG et al. (2008) Cytokine gene polymorphisms as risk and severity factors for juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 58(12):3941-50.

Marei H, Malliri A (2017) Rac1 in human diseases: The therapeutic potential of targeting Rac1 signaling regulatory mechanisms. *Small GTPases.* 8(3):139-163.

Márquez A, Hernández-Rodríguez J, Cid MC, Solans R, Castañeda S, Fernández-Contreras ME, et al. (2014) Influence of the IL17A locus in giant cell arteritis susceptibility. *Ann Rheum Dis.* 73(9):1742-5.

- Martinucci I**, de Bortoli N, Russo S, Bertani L, Furnari M, Mokrowiecka A et al. (2016) Barrett's esophagus in 2016: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 7(2):190-206.
- Matsusaka S**, Zhang W, Cao S, Hanna DL, Sunakawa Y, Sebio A et al. (2016) TWIST1 Polymorphisms Predict Survival in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Receiving First-Line Bevacizumab plus Oxaliplatin-Based Chemotherapy. *Mol Cancer Ther.* 15(6):1405-11.
- Meves V**, Behrens A, Pohl J (2015) Diagnostics and Early Diagnosis of Esophageal Cancer. *Viszeralmedizin.* 31(5):315–318.
- Miao Z**, Wang K, Wang X, Zhang C, Xu Y (2018) TNF- α -308G/A polymorphism and the risk of colorectal cancer: A systematic review and an updated meta-analysis. *J BUON.* 23(6):1616-1624.
- Mirowska-Guzel D**, Gromadzka G, Mach A, Czlonkowski A, Czlonkowska A (2011) Association of IL1A, IL1B, ILRN, IL6, IL10 and TNF- α polymorphisms with risk and clinical course of multiple sclerosis in a Polish population. *J Neuroimmunol.* 236(1-2):87-92.
- Motoyama S**, Mori K, Kamei T, Miura M, Hinai Y, Sato Y et al. (2013) Evaluation of the Risk of Lymph Node Metastasis Using CRP1846C>T Genetic Polymorphism in Submucosal Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 20(6):1978-84.
- Napier KJ**, Scheerer M, Misra S (2014) Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol.* 6(5): 112–120.
- Nedoszytko B**, Szczerkowska-Dobosz A, Zabłotna M, Gleń J, Rebała K, Roszkiewicz J (2007) Associations of promoter region polymorphisms in the tumour necrosis factor-alpha gene and early-onset psoriasis vulgaris in a northern Polish population. *Br J Dermatol.* 157(1):165-7.
- Obazee O**, Capurso G, Tavano F, Archibugi L, De Bonis A, Greenhalf W et al. (2018) Common genetic variants associated with pancreatic adenocarcinoma may also modify risk of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Carcinogenesis.* 39(3):360-367.
- Offner FA** (2000) *Der Pathologe: Ätiologie, Molekularbiologie und Pathologie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- Omatsu H**, Kuwahara A, Yamamori M, Fujita M, Okuno T, Miki I et al. (2013) TNF- α -857C>T genotype is predictive of clinical response after treatment with definitive 5-fluorouracil/cisplatin-based chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Med Sci.* 10 (12):1755-60.
- O'Rielly DD**, Roslin NM, Beyene J, Pope A, Rahman P (2009) TNF-alpha-308 G/A polymorphism and responsiveness to TNF-alpha blockade therapy in moderate to severe rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 9(3):161-7.
- Palomino-Morales R**, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloo JA, Martin J, Gonzalez-Gay MA (2009) C-reactive protein gene polymorphisms in biopsy-proven giant cell arteritis from Northwestern Spain. *J Rheumatol.* 36(2):341-6.
- Parameswaran N**, Patial S (2010) Tumor necrosis factor- α signaling in macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 20(2):87-103.
- Parry K**, Visser E, van Rossum PS, Mohammad NH, Ruurda JP, van Hillegersberg R (2015) Prognosis and Treatment After Diagnosis of Recurrent Esophageal Carcinoma Following Esophagectomy with Curative Intent. *Ann Surg Oncol.* 22 Suppl 3:S1292-300.
- Passey C**, Birnbaum AK, Brundage RC, Oetting WS, Israni AK, Jacobson PA (2011) Dosing equation for tacrolimus using genetic variants and clinical factors. *Br J Clin Pharmacol.* 72(6):948-57.
- Patel AN**, Preskitt JT, Kuhn JA, Hebler RF, Wood RE, Urschel HC Jr. (2003) Surgical management of esophageal carcinoma. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 16(3):280-4.
- Pennathur A**, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD (2013) Oesophageal carcinoma. *Lancet.* 381(9864):400-12.
- Petersen GM**, Amundadottir L, Fuchs CS, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs KB et al. (2010) A genome-wide association study identifies pancreatic cancer susceptibility loci on chromosomes 13q22.1, 1q32.1 and 5p15.33. *Nat Genet.* 42(3):224-8.

- Pierce BL**, Biggs ML, DeCambre M, Reiner AP, Li C, Fitzpatrick A et al. (2009) C-reactive protein, interleukin-6, and prostate cancer risk in men aged 65 years and older. *Cancer Causes Control*. 20(7):1193-203.
- Rasmussen SR**, Nielsen RV, Fenger AS, Siemsen M, Ravn HB (2018) Postoperative complications and survival after surgical resection of esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis*.10(7):4052-4060.
- Reid-Lombardo KM**, Fridley BL, Bamlet WR, Cunningham JM, Sarr MG, Petersen GM (2013) Survival is associated with genetic variation in inflammatory pathway genes among patients with resected and unresected pancreatic cancer. *Ann Surg*. 257(6):1096-102.
- Rice TW**, Rusch VW, Ishwaran H, Blackstone EH (2010) Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: data-driven staging for the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Cancer Staging Manuals. *Cancer*. 116(16):3763-73.
- Rice TW**, Ishwaran H, Blackstone EH (2015) Oesophageal cancer: location, location, location, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 48, Issue 2, Pages 194–195.
- Riede UN**, Werner M, Schäfer HE (2004) Allgemeine und spezielle Pathologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- RKI** Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland, Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, 2016.
- Russell AI**, Cunningham Graham DS, Shepherd C, Robertson CA, Whittaker J, Meeks J et al. (2004) Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet*.13(1):137-47.
- Saeed NA**, Mellon EA, Meredith KL, Hoffe SE, Shridhar R, Frakes J et al. (2017) Adjuvant chemotherapy and outcomes in esophageal carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 8(5):816-824.
- Samiei G**, Yip WK, Leong PP, Jabar MF, Dusa NM, Mohtarrudin N et al. (2018) Association between polymorphisms of interleukin-17A G197A and interleukin-17F A7488G and risk of colorectal cancer. *J Can Res Ther* 14, Suppl S2:299-305.
- Schein J** (2015) Retrospektive Analyse der operativ versorgten Patienten mit Ösophaguskarzinomen und Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs der Jahre 2007 bis 2011 an der Universitätsklinik Leipzig. Medizinische Dissertation. Medizinische Fakultät der Universität Leipzig.
- Schnelzer A**, Prechtel D, Knaus U, Dehne K, Gerhard M, Graeff H et al. (2000) Rac1 in human breast cancer: overexpression, mutation analysis, and characterization of a new isoform, Rac1b. *Oncogene* 19: 3013- 3020.
- Shaheen O**, Ghibour A, Alsaid B (2017) Esophageal Cancer Metastases to Unexpected Sites: A Systematic Review. *Gastroenterol Res Pract*. 2017: 1657310.
- Shahinian JH**, Fuellgraf H, Tholen S, Mastroianni J, Knopf JD, Kuehs M et al. (2016) Pregnancy Specific β -1 Glycoprotein 1 is Expressed in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and its Subcellular Localization Correlates with Overall Survival. *J Cancer*. 7(14):2018-2027.
- Shahmiri S** (2011) Der 290Arg/Arg Polymorphismus im ERCC1 ist ein prognostischer Faktor für das Überleben der Patienten mit dem Ösophaguskarzinom. Medizinische Dissertation. Medizinische Fakultät der Universität Hamburg.
- Sharma P**, Weston AP, Morales T, Topalovski M, Mayo MS, Sampliner RE (2000) Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia. *Gut* 46:9-13.
- Shastry BS** (2000) SNP alleles in human disease and evolution. *Journal of Human Genetics*. 47:561–566.
- Shibata T**, Tahara T, Hirata I, Arisawa T (2009) Genetic polymorphism of interleukin-17A and -17F genes in gastric carcinogenesis. *Hum Immunol*. 70(7):547-51.
- Short MW**, Burgers KG, Fry VT (2017) Esophageal Cancer. *Am Fam Physician*. 95(1):22-28.
- Sigurdson AJ**, Bhatti P, Doody MM, Hauptmann M, Bowen L, Simon SL et al. (2007) Polymorphisms in apoptosis- and proliferation-related genes, ionizing radiation exposure, and risk

of breast cancer among U.S. Radiologic Technologists. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 16(10):2000-7.

Sims AM, Timms AE, Bruges-Armas J, Burgos-Vargas R, Chou CT, Doan T et al. (2008) Prospective meta-analysis of interleukin 1 gene complex polymorphisms confirms associations with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 67(9):1305-9.

Singh V, Jaiswal PK, Mittal RD (2014) Replicative study of GWAS TP63C/T, TERTC/T, and SLC14A1C/T with susceptibility to bladder cancer in North Indians. *Urol Oncol.* 32(8):1209-14.

Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A et al. (2011) Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 12 (7):681-69.

Slattery ML, Curtin K, Poole EM, Duggan DJ, Samowitz WS, Peters U et al. (2010) Genetic variation in C-reactive protein in relation to colon and rectal cancer risk and survival. *Int J Cancer.* 128(11):2726-34.

Sode J, Bank S, Vogel U, Andersen PS, Sørensen SB, Bojesen AB et al. (2018) Genetically determined high activities of the TNF-alpha, IL23/IL17, and NFkB pathways were associated with increased risk of ankylosing spondylitis. *BMC Med Genet.* 19(1):165.

Spinola M, Leoni VP, Galvana A, Korsching E, Conti B, Pastorino U et al. (2007) Genome-wide single nucleotide polymorphism analysis of lung cancer risk detects the KLF6 gene. *Cancer Letters*, Volume 251, (2):311-316.

Sproston NR and Ashworth JJ (2018) Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front. Immunol.* 9:754.

Sun JM, Li Q, Gu HY, Chen YJ, Wei JS, Zhu Q et al. L (2013) Interleukin 10 rs1800872 T>G polymorphism was associated with an increased risk of esophageal cancer in a Chinese population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 14(6):3443-7.

Ténière P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL (1991) Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. *Surg Gynecol Obstet.* 173(2):123-30.

Tian Y, Zhao K, Yuan L, Li J, Feng S, Feng Y et al. (2018) EIF3B correlates with advanced disease stages and poor prognosis, and it promotes proliferation and inhibits apoptosis in non-small cell lung cancer. *Cancer Biomark.* 23(2):291-300.

Uzunoglu FG, Kaufmann C, Wikman H, Güngör C, Bohn BA, Nentwich MF et al. (2012) Vascular endothelial growth factor receptor 2 gene polymorphisms as predictors for tumor recurrence and overall survival in non-small-cell lung cancer. *Ann Surg Oncol.* 19(7):2159-68.

Uzunoglu FG, Kolbe J, Wikman H, Güngör C, Bohn BA, Nentwich MF et al. (2013) VEGFR-2, CXCR-2 and PAR-1 germline polymorphisms as predictors of survival in pancreatic carcinoma. *Ann Oncol.* 24(5):1282-90.

Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, Xu JM, Lee KW, Jiao SC et al. (2015) HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer.* 18(3):476-84.

Vashist YK, Kutup A, Musici S, Yekebas EF, Mina S, Uzunoglu G et al. (2011) The GNAS1 T393C single nucleotide polymorphism predicts the natural postoperative course of complete resected esophageal cancer. *Cell Oncol (Dordr).* 34(4):281-8.

Vashist YK, Trump F, Gebauer F, Kutup A, Güngör C, Kalinin V et al. (2014) EGFR intron-1 CA repeat polymorphism is a predictor of relapse and survival in complete resected only surgically treated esophageal cancer. *Target Oncol.* 9(1):43-52.

Vignal A, Milan D, San Cristobal M, Eggen A (2002) A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics. *Genet.Sel.Evol.*34: 275–305.

Waeber G, Delplanque J, Bonny C, Mooser V, Steinmann M, Widmann C et al. (2000) The gene MAPK8IP1, encoding islet-brain-1, is a candidate for type 2 diabetes. *Nat Genet.* 24(3):291-5.

Walter MR (2014) The molecular basis of IL-10 function: from receptor structure to the onset of signaling. *Curr Top Microbiol Immunol.* 380:191-212.

- Wang AH**, Lam WJ, Han DY, Ding Y, Hu R, Fraser AG et al. (2011) The effect of IL-10 genetic variation and interleukin 10 serum levels on Crohn's disease susceptibility in a New Zealand population. *Hum Immunol.* 72(5):431-5.
- Wang L**, Jiang Y, Zhang Y, Wang Y, Huang S, Wang Z et al. (2012) Association analysis of IL-17A and IL-17F polymorphisms in Chinese Han women with breast cancer. *PLoS One.*7(3):e34400.
- Wang L** und Ouyang L (2019) Effects of EIF3B gene downregulation on apoptosis and proliferation of human ovarian cancer SKOV3 and HO-8910 cells. *Biomed Pharmacother.* 109:831-837.
- Watanabe M** (2015) Risk factors and molecular mechanisms of esophageal cancer: differences between the histologic subtypes. *J Cancer Metastasis Treat* 1:1-7.
- White KL**, Schildkraut JM, Palmieri RT, Iversen ES Jr, Berchuck A, Vierkant RA et al. (2012) Ovarian cancer risk associated with inherited inflammation-related variants. *Cancer Res.* 72(5):1064-9.
- Wittekind C**, Asamura H, Sobin LH (2015) TNM Atlas. WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA, Weinheim
- Wittekind C** (2016) TNM: Klassifikation maligner Tumoren. WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA, Weinheim
- Xiao FK**, Guo S, Yang F, Zhao LS, Wang LD (2019) MDM2 and its functional polymorphism SNP309 contribute to the development of esophageal carcinoma. *J Gene Med.* 21:e3086.
- Xiao Y**, Yuan X, Qiu H, Li Q (2015) Single-nucleotide polymorphisms of TGFβ1 and ATM associated with radiation-induced pneumonitis: a prospective cohort study of thoracic cancer patients in China. *Int J Clin Exp Med.* 8(9):16403-13.
- Xu M**, Zhu M, Du Y, Yan B, Wang Q, Wang C et al. (2013) Serum C-reactive protein and risk of lung cancer: a case-control study. *Med Oncol.* 30(1):319.
- Yang F**, Wei K, Qin Z, Shao C, Shu Y, Shen H (2019) Association between TNF-α-308G/A polymorphism and esophageal cancer risk: An updated meta-analysis and trial sequential analysis. *J Cancer.*10(5):1086-1096.
- Yang M** (2016) Rolle der Single-Nukleotid-Polymorphismen des TNFAIP3 Genes als Prognosefaktoren beim Ösophaguskarzinom. Medizinische Dissertation. Medizinische Fakultät Hamburg.
- Yang SH**, Huang CJ, Chang SC, Lin JK (2011) Association of C-reactive protein gene polymorphisms and colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.*18(7):1907-15.
- Yang Y**, Fa X (2015) Role of IL-10 gene polymorphisms on the susceptibility for esophageal cancer and its association with environmental factors. *Int J Clin Exp Pathol.* 8(8):9580-5.
- Yin J**, Wang L, Zheng L, Wang X, Shi Y, Shao A et al. (2014) TERT-CLPTM1L Rs401681 C>T polymorphism was associated with a decreased risk of esophageal cancer in a Chinese population. *PLoS One.* 9(7):e100667.
- Yin L**, Shen G, Zhu B (2020) Correlation between MDM2 T309G single nucleotide polymorphism and esophageal cancer susceptibility: An updated meta-analysis. *Thorac Cancer.* 10.1111/1759-7714.13316.
- Yue LL**, Wang FC, Zhang ML, Liu D, Chen P, Mei QB et al. (2018) Association of ATM and BMI-1 genetic variation with breast cancer risk in Han Chinese. *J Cell Mol Med.*22(7):3671-3678.
- Zee RY**, Germer S, Thomas A, Raji A, Rhees B, Ridker PM et al. (2008) C-reactive protein gene variation and type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Atherosclerosis.* 197(2):931-6.
- Zeng C**, Matsuda K, Jia WH, Chang J, Kweon SS, Xiang YB et al. (2016) Identification of Susceptibility Loci and Genes for Colorectal Cancer Risk. *Gastroenterology.* 150(7):1633-1645.
- Zhang C**, Tian YP, Wang Y, Guo FH, Qin JF, Ni H (2013) hTERT rs2736098 genetic variants and susceptibility of hepatocellular carcinoma in the Chinese population: a case-control study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.*12(1):74-9.
- Zhang P**, Sun Y, Ma L (2015) ZEB1: at the crossroads of epithelial-mesenchymal transition, metastasis and therapy resistance. *Cell Cycle.* 14(4):481-7.

Zhang YM, Zhou XC, Xu Z, Tang CJ (2012) Meta-analysis of epidemiological studies of association of two polymorphisms in the interleukin-10 gene promoter and colorectal cancer risk. *Genet Mol Res.*11(3):3389-97.

Zheng N, Shabek N (2017) Ubiquitin Ligases: Structure, Function, and Regulation. *Annu Rev Biochem.* 86:129-157.

Zhou M, Jiang B, Xiong M, Zhu X (2018) Association Between TERT rs2736098 Polymorphisms and Cancer Risk-A Meta-Analysis. *Front Physiol.*9:377.

Zhou Y, Liao Q, Han Y, Chen J, Liu Z, Ling H et al. (2016) Rac1 overexpression is correlated with epithelial mesenchymal transition and predicts poor prognosis in non-small cell lung cancer. *J Cancer.* 7(14):2100-2109.

Zimmerman TG (2014) Common questions about Barrett esophagus. *Am Fam Physician.* 89 (2):92-9.

10 Danksagung

Mein Dank gilt dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Herrn Prof. Dr. med. Prof. h.c. Dr. h.c. Jakob R. Izbicki für das Ermöglichen meiner Dissertation.

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr.med. Tarik Ghadban für die beratende Unterstützung und die geduldige Ausdauer, ohne seine Hilfe wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich bedanke mich bei dem ganzen Team des Forschungslabors für die Einarbeitung und die Unterstützung während meiner experimentellen Arbeiten.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt meiner Mentorin Frau Dr. med. Wiebke Hollburg, die mir seit Jahren mit ihrer Unterstützung, Beratung und Bemühungen zur Seite steht.

Abschließend danke ich meinen Eltern, Seitona und Mohammed Jahn Jadran, für ihre Liebe und ihren Halt während des gesamten Studiums und während der Arbeit an dieser Dissertation.

11 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: