Haifa Maalmi
Dr. sc. hum.

Role of vitamin D and retinol in the long-term prognosis of patients with colorectal cancer

Einrichtung: DKFZ
Doktorvater: Prof. Dr. med. Hermann Brenner

Darmkrebs ist eine der häufigsten krebsbedingten Todesursachen weltweit. Epidemiologische Studien assoziierten eine schlechte Prognose von Darmkrebspatienten mit Faktoren wie physikalischer Inaktivität, Alkoholkonsum und Rauchen. Der Wissensstand bezüglich eines potentiellen Einflusses von Nährstoffen ist bislang jedoch sehr gering. Die Rolle von Mikronährstoffen, insbesondere der Mangel von Vitaminen mit bekannten antikanzerösen Wirkungen wie Vitamin D und Retinol, ist bisher ungeklärt.

- **Vitamin D:** Obwohl die Rolle von Vitamin D im Krebsgeschehen verschiedener Krebsarten in den vergangenen 38 Jahren von großem Interesse war, gab es nur wenige epidemiologische Studien mit kleinen Patientenzahlen, die eine Assoziation zwischen 25(OH)D Blutkonzentrationen als bedeutendstem Vitamin D Marker und dem Überleben untersucht haben. Weiterhin gab es mehrere Studien zu Prävalenzen eines Vitamin-D-Mangels bei Darmkrebspatienten mit Bezug auf Stadium oder andere klinische oder histopathologische Charakteristika. Jedoch gab es keine Studie zuvor, die systematisch die Prävalenz von Vitamin-D-Mangel zu verschiedenen Zeitpunkten vor, während und nach einer Operation - die generell als Erstlinientherapie bei Darmkrebspatienten zum Einsatz kommt - untersucht hat. Um diese Wissenslücken zu schließen war ein Ziel dieser Dissertation systematisch die Vitamin D Spiegel vieler Darmkrebspatienten der DACHS Studie vor, während und nach einer Operation festzustellen, um mögliche Assoziationen der Serum 25(OH)D_3 Spiegel mit dem Gesamtüberleben, dem Darmkrebs-spezifischen Überleben, dem rückfallfreien Überleben und dem krankheitsfreien Überleben zu evaluieren. Schließlich wurde eine aktualisierte Metaanalyse durchgeführt, um das derzeitige Wissen um diese Assoziationen im Kontext aller relevanten Studien zusammenzufassen.

- **Vitamin A (Retinol):** Das Wissen um die Rolle von Retinol beim Überleben von Darmkrebspatienten ist sehr gering. Einige epidemiologische Studien haben bisher hohe

Retinol Spiegel mit einer verbesserten Überlebensprognose assoziiert. Empirische Evidenz aus großen Studien, insbesondere mit Bezug auf die verschiedenen Überlebenserfolge und Dosis-Wirkungsbeziehungen, ist noch immer kaum vorhanden. Ein weiteres Ziel dieser Dissertation war es daher, mehr über eine Assoziation zwischen Retinol Spiegeln und dem Gesamtüberleben, dem Darmkrebs-spezifischen Überleben, dem rückfallfreien Überleben und dem krankheitsfreien Überleben zu erfahren und mögliche Dosis-Wirkung-Beziehungen auszuwerten.

Diese Dissertation schloss 2912 von insgesamt 3146 Darmkrebspatienten der DACHS Studie ein, die zwischen 2003 und 2010 rekrutiert wurden. Die DACHS Studie ist eine derzeit noch laufende multizentrische populationsbasierte Fall-Kontroll Studie in der Rhein-Neckar Region im Süden von Deutschland, mit zusätzlichem Follow-up von Darmkrebsfällen. Diese Studie ist eine der größten Darmkrebsstudien weltweit. Für jeden Patienten wurde eine Messung der Serum 25(OH)D_3 Konzentration anhand von hochauflösender Flüssigchromatographie-Elektrospray-Ionisation-Massenspektrometrie durchgeführt und in nmol/L dokumentiert. Während der chromatographischen Aufreinigung des 25(OH)D_3 auf polymeren Reverse-Phase C_{18} Säulen, wurde Retinol zusammen mit 25(OH)D_3 eluiert. Diese für 25(OH)D_3 angewandte Methode wurde zusätzlich auch zur Messung von Retinol genutzt. Die Retinol-Konzentrationen wurden in µmol/L angegeben.

1. Zu Beginn wurden mittels multipler linearer und logistischer Regression die Zusammenhänge zwischen dem Zeitpunkt der Blutentnahme relativ zur Operation [keine Operation, vor der Operation und nach der Operation (<1 Woche, 1- <2 Wochen, 2 Wochen- <1 Monat, 1- <3 Monate, 3- < 6 Monate, 6- <12 Monate, ⩾ 12 Monate)] mit den Serum-25(OH)D_3-Konzentrationen sowie mit der Prävalenz von Vitamin-D-Mangel (25(OH)D_3 <30 nmol/L) ausgewertet. Die Ergebnisse zeigten, dass Vitamin-D-Mangel bei Patienten mit Darmkrebs sehr häufig ist, wobei die höchste Prävalenz (69%) ein bis zwei Wochen nach der Operation beobachtet wurde.

2. Anschließend zeigten Analysen, dass die Patienten im niedrigsten 25(OH)D_3-Quintil (<11,83 nmol/L) im Vergleich zu Patienten im höchsten 25(OH)D_3-Quintil (>45,20 nmol/L) eine stark verminderte Überlebensrate hatten. Die adjustierten Hazard Ratios (HR) (95%-Konfidenzintervall) betrugen 1,78 (1,39-2,27) für das Gesamtüberleben, 1,65 (1,24-2,21) für

Darmkrebs-spezifisches Überleben, 1,32 (1,03-1,71) für rückfallfreies Überleben und 1,48 (1,18-1,85) für krankheitsfreies Überleben. Zudem zeigten Dosis-Wirkungs-Analysen eine starke inverse Assoziation zwischen Serum-25(OH)D_3-Konzentrationen und den Überlebensendpunkten bei Konzentrationen <30 nmol/L und keine Assoziation mit dem Überleben bei höheren 25(OH)D_3-Konzentrationen.

3. Im Weiteren wurden in der aktualisierten Metaanalyse zum Zusammenhang von 25(OH)D-Konzentrationen und Darmkrebs-Überleben 11 Originalstudien mit insgesamt 7.718 Darmkrebs-Patienten zusammengefasst. Beim Vergleich der höchsten mit der niedrigsten Serum-25(OH)D-Kategorie ergaben sich Gesamtschätzer von 0,68 (0,55-0,85) für das Gesamtüberleben und 0,67 (0,57-0,78) für das Darmkrebs-spezifische Überleben.

4. Abschließend zeigten Dosis-Wirkungs-Kurven eine inverse Assoziation zwischen Serum-Retinol-Konzentrationen und Überlebensendpunkten im Bereich von <2,4 µmol/L, jedoch keine Assoziationen bei höheren Konzentrationen. Nach umfassender Adjustierung für potentielle Confounder und für Serum-25(OH)D_3-Konzentrationen waren niedrige (<1,2 µmol/L) im Vergleich zu hohen (⩾2,4 µmol/L) Serum-Retinol-Konzentrationen sowohl mit einem schlechteren Gesamtüberleben (HR=1,46 (1,19-1,78)) als auch mit einem schlechteren Darmkrebs-spezifischen Überleben (HR=1,69 (1,33-2,15)) assoziiert. Das gleichzeitige Vorliegen von niedrigen Serum-Retinol-Konzentrationen (<1,2 µmol/L) und niedrigen Serum-25(OH)D_3-Konzentrationen (<30 nmol/L) war mit einer besonders starken Abnahme des Gesamt- und Darmkrebs-spezifischen Überlebens verbunden.