

## ORIGINALARBEIT

Ch. Bruns · H. Schäfer · B. Wolfgarten · H. Pichlmaier

## Einfluß des Operationstraumas auf die NK-Zell-Aktivität beim Ösophaguskarzinom nach transmediastinaler Dissektion vs. transthorakaler En-bloc-Resektion

Eingegangen: 20. Februar 1996

### Influence of surgical trauma on natural killer cell activity in esophageal carcinoma following transmediastinal dissection compared with transthoracic en bloc resection

**Abstract** In order to assess the impact of surgical trauma involved in the therapy of esophageal carcinoma on the cellular immune system, a perspective study was performed involving perioperative hematological parameters. The activity of natural killer cells and the serum concentrations of interleukin-2, interleukin-6 and TNF- $\alpha$  were measured in 12 cases of transmediastinal dissection and 10 cases of transthoracic en bloc esophageal resection and compared to values of a control group of thoracic and abdominal surgical patients with non-malignant maladies. Natural killer cells assume a central role in the non-specific immunological response in tumor patients. Their main function is the destruction of tumor cells via cytotoxic activities amplified by the release of interleukin-2 and TNF- $\alpha$ . Natural killer cell activity was measured prior to surgery and on postoperative days 4 and 10 using a standardized europium chloride release assay, utilizing K 562 target cells. Lymphokines interleukin-2, interleukin-6, and TNF- $\alpha$  were also measured on postoperative days 1 and 7 using standardized ELISA assays. The activity of natural killer cells in our patient group sank significantly ( $P < 0.05$ ) on postoperative day 4 and likewise in the control group and both study groups, activity sank to the original values. In the control group, natural killer cell activity averaged 45% of preoperative values, in comparison with an average of 63% following transmediastinal esophageal carcinoma resection (one cavity procedure), and transthoracic en bloc resection (two cavity procedure). On postoperative day 10, all groups displayed a significant reacceleration of natural killer cell activity ( $P < 0.05$ ). Whereas transthoracic en bloc resection patients only reached 61% of preoperative values, transmediastinal dissection patients assumed

75%, and 77% was achieved by control group members. Transthoracic en bloc resection of the esophagus led to a more extreme reduction in cytotoxic cellular activity owing to the greater surgical trauma. Suppression of the immunological tumor resistance, especially in the vulnerable perisurgical phase, can have an indirect negative effect on the manifestation risk of hematogenic metastases owing to intraoperative tumor cell dissemination resulting from tumor manipulation and may thus be prognostically relevant.

**Key words** Esophageal carcinoma · Surgical stress · Natural killer cell activity · Cytokines

**Zusammenfassung** Um den Einfluß des chirurgischen Traumas beim Ösophaguskarzinom auf das zelluläre Immunsystem zu erfassen, wurden perioperativ in einer prospektiven Studie die Aktivität der natürlichen Killerzellen sowie die Serumkonzentrationen von Interleukin-2, Interleukin-6 und TNF- $\alpha$  bei transmediastinaler Dissektion ( $n = 12$ ) vs. transthorakaler En-bloc-Resektion ( $n = 10$ ) der Speiseröhre im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit thorakoabdominalen chirurgischen Eingriffen bei nicht maligner Grunderkrankung erfaßt. Die Bestimmung der NK-Zell-Aktivität erfolgte präoperativ sowie am 4. und 10. Tag postoperativ durch einen standardisierten Europiumchlorid-release-Assay unter Verwendung von K-562-Targetzellen, die Lymphokine Interleukin-2, Interleukin-6 und TNF- $\alpha$  wurden zusätzlich am 1. und 7. Tag postoperativ mit standardisierten ELISA-Assays bestimmt.

In unserem Patientengut sank die NK-Zellaktivität am 4. postoperativen Tag sowohl in der Kontrollgruppe als auch bei beiden Operationsverfahren zur Speiseröhrenresektion signifikant ( $p < 0,05$ ) zum Ausgangswert: in der Kontrollgruppe durchschnittlich um 45%, nach transmediastinaler Speiseröhrendissektion (1-Höhlen-Eingriff) durchschnittlich um 34%, nach transthorakaler En-bloc-Resektion (2-Höhlen-Eingriff) im Mittel um 63% zum präoperativen Wert. Die transthorakale En-bloc-Resektion der Speiseröhre führte durch das größere chirurgische Trauma zu einer stärkeren Abnahme der zytotoxischen Aktivität der

natürlichen Killerzellen. Eine Suppression der immunologischen Tumorabwehr insbesondere in der vulnerablen perioperativen Phase kann damit indirekt das Risiko der Manifestation von hämatogenen Metastasen auf dem Boden einer intraoperativen Tumorzell dissemination u. a. bedingt durch Tumormanipulation begünstigen und damit prognostisch relevant werden.

Der Anteil der Ösophaguskarzinome an der Gesamtheit aller malignen Neubildungen ist in Deutschland mit 2% beim Mann und 0,8% bei der Frau relativ gering. Allerdings weisen epidemiologische Untersuchungen auf eine ständige Zunahme der Inzidenz des Speiseröhrenkarzinoms in Deutschland seit Beginn der 50er Jahre und eine Verlagerung auf jüngere Altersgruppen hin [17]. In einer umfassenden Analyse der europäischen Literatur von insgesamt 116 Publikationen im dem Zeitraum von 1980–1992 zur Resektion der thorakalen Speiseröhre und des ösophago-gastrischen Übergangs wurden die Daten von 34 557 Patienten ausgewertet, bei denen 21 723 Resektionen durchgeführt wurden. Dabei lag in einem Behandlungszeitraum von 1950–1991 die mediane Resektionsrate bei 51%, die Klinikletalität bei 17% und die 5-Jahres-Überlebensrate ohne Klinikletalität bei 19% [17]. Das operative Konzept bei einem resektablen Speiseröhrenkarzinom ist nach wie vor umstritten. Während bei 1983 ausschließlich die klassische transthorakale Resektion durchgeführt wurde, wurde in den letzten Jahren – soweit technisch durchführbar – die transmediastinale Dissektion ohne Thorakotomie bevorzugt [16]. Nach objektiver Bewertung der Literatur ist bis heute nicht gesichert, ob das im wesentlichen auf die Entfernung des Primärtumors beschränkte und zumindest theoretisch den Patienten weniger belastende Resektionsverfahren (transmediastinale Resektion) mit einer niedrigeren postoperativen Morbidität und Mortalität einhergeht als ein ausgedehntes Verfahren (En-bloc-Resektion) unter Einschluß einer weitgehenden Lymphknotenentfernung [1, 18, 24]. Ferner ist nicht hinreichend bewiesen, ob die Ausdehnung der Resektion auf die Lymphabflußgebiete (En-bloc-Resektion) beim Speiseröhrenkarzinom generell oder bezogen auf einzelne Tumorstadien zu einer Verbesserung der Spätprognose führt [1, 18, 24]. Zur Bewertung der beiden Operationsverfahren beim Ösophaguskarzinom hinsichtlich Klinikletalität und Spätprognose darf die Immunitätslage der Patienten nicht unberücksichtigt bleiben. Nachgewiesenermaßen führen neoplastische Erkrankungen an sich zur Immunsuppression auf dem Boden von Tumorantigenen, Immunkomplexen und gesteigerter Aktivität von T-Suppressor-Zellen [11, 12]. Weiterhin ist bekannt, daß Traumen, Verbrennungen und ausgedehnte chirurgische Eingriffe über eine Hemmung des Immunsystems zu einer erhöhten Anfälligkeit für septische Komplikationen in der perioperativen Phase führen [2–4]. Die immunsuppressive Wirkung des operativen Eingriffs kann in der Tumorchirurgie ggf. prognostisch relevant werden. Eine zentrale Rolle des unspezifischen, zellulären Immunsystems von Tumorpatienten übernimmt die natür-

liche Killerzelle (NK-Zelle). Um den Einfluß des chirurgischen Traumas beim Ösophaguskarzinom – transmediastinale Dissektion vs. transthorakale En-bloc-Resektion – auf das zelluläre Immunsystem zu erfassen, wurde in einer prospektiven Studie die Aktivität der natürlichen Killerzellen bei 12 Patienten mit transmediastinaler Dissektion und 10 Patienten mit transthorakaler En-bloc-Resektion im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit thorakoabdominalen Eingriffen bei nicht maligner Grunderkrankung bestimmt. Zusätzlich wurden entsprechende Zytokine (Interleukin-2, Interleukin-6, TNF- $\alpha$ ) im peripheren Blut analysiert.

## Material und Methode

Vom 1.10.1993 bis 30.6.1995 wurden bei 22 Patienten mit Ösophaguskarzinom der thorakalen oder abdominalen Speiseröhre sowie in einer Kontrollgruppe von 10 Patienten mit thorakoabdominalen Eingriffen bei nicht maligner Grunderkrankung prospektiv essentielle Funktionen der zellvermittelten Immunität in der perioperativen Phase durch ein geeignetes Monitoring erfaßt. Bei 19 von 22 Patienten mit Ösophaguskarzinom lag histologisch ein Plattenepithelkarzinom, bei 3 ein Adenokarzinom der Speiseröhre vor. In allen Fällen waren weder eine Fernmetastasierung noch ein histologischer Nachweis einer Infiltration von Trachea, Bronchien oder Lunge vorhanden. Bei keinem der Patienten lagen eine vorbestehende Immunschwäche, Autoimmunerkrankung oder ein hyperreaktives Immunsystem vor. Auch eine chronische Medikamenteneinnahme, die zur Stimulation oder Suppression des Immunsystems führt, war nicht bekannt.

Alle Patienten waren entsprechend der Einteilung nach Brocca präoperativ normalgewichtig. Das Durchschnittsalter lag bei 58 Jahren, der jüngste Patient war 46, der älteste 69 Jahre alt. In 12 Fällen (5 Frauen, 7 Männer) erfolgte eine transmediastinale Ösophagusdissektion, in 10 Fällen (2 Frauen, 8 Männer) eine transthorakale En-bloc-Resektion der Speiseröhre. In der Patientengruppe mit transmediastinaler Speiseröhrendissektion lagen jeweils zur Hälfte ein pT1 bzw. pT2-Tumor und ein pT3-Tumor vor. Bei 4 Patienten konnten bei der histologischen Aufarbeitung des Präparats anhängende Lymphknotenmetastasen erfaßt werden, bei allen anderen Patienten lag kein Lymphknotenbefall vor oder es wurden bei der stumpfen Dissektion der Speiseröhre die Lymphknoten nicht mit entfernt. In der Patientengruppe mit transthorakaler En-bloc-Resektion der Speiseröhre lagen bei 6 Patienten ein pT1 bzw. pT2-Tumor und bei 4 Patienten ein pT3-Tumor vor. Bei 6 Patienten ergab die histologische Aufarbeitung des Präparats regionale Lymphknotenmetastasen, in 4 Fällen lag kein Lymphknotenbefall im En-bloc-Präparat vor (Tabelle 1).

**Tabelle 1** Patienten mit Ösophaguskarzinom  $n=22$ , 1.10.1993–30.5.1995

Männer	15
Frauen	7
Plattenepithelkarzinom	19
Adenokarzinom	3
Transmediastinale Dissektion	12
pT1/pT2	6
pT3	6
N0	8
N1	4
Transthorakale En-bloc-Resektion	10
pT1/pT2	6
pT3	4
N0	4
N1	6

**Tabelle 2** Kontrollgruppen  $n = 10$ , 1.10.1993–30.6.1995

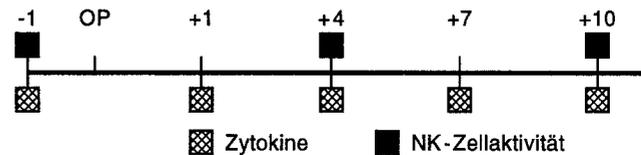
Diagnose	Operation	Anzahl $n$
Sigmadivertikulitis	Sigmaresektion	2
Rektumadenom	Koloanale Anastomose	1
Rektumadenom	Tiefe anteriore Rektumresektion	1
Narbige Rektumstenose	Koloanale Anastomose	1
Leberechinokokkuszyste	Perizystektomie, Omentumpatch	2
Rezidivierende Ulcera duodeni	Selektive proximale Vagotomie	1
Bronchiektasen	Lungensegmentresektion	1
Lungenharmatom	Atypische Lungenresektion	1

In der Kontrollgruppe wurde bei 2 Patienten eine Echinokokkuszyste der Leber reseziert, bei 2 Patienten erfolgte eine koloanale Anastomose bei tief sitzendem Rektumadenom bzw. narbiger Rektumstenose nach Voroperationen, in 1 Fall wurde bei Rektumadenom eine tiefe anteriore Rektumresektion vorgenommen, in 2 Fällen wurde eine Sigmaresektion bei Sigmadivertikulitis durchgeführt, 2 Patienten wurden bei Bronchiektasen und 1 Lungenharmatom thorakotomiert und in 1 Fall erfolgte bei therapieresistenten Ulcera duodeni eine selektive proximale Vagotomie. Das Durchschnittsalter der 10 Kontrollpatienten (4 Frauen, 6 Männer) lag bei 54 Jahren, der jüngste war 39, der älteste 72 Jahre alt. Auch in dieser Patientengruppe lagen weder eine vorbestehende Immunschwäche, eine Autoimmunerkrankung noch ein hyperreaktives Immunsystem vor (Tabelle 2).

Für die Bestimmung der NK-Zell-Aktivität wurde ein standardisierter Europiumchlorid-release-Assay unter Verwendung der K-562-Targetzelle benutzt. Die NK-Zell-Aktivität beschreibt die prozentuale Lyse von K-562-Targetzellen unter Freisetzung von Europiumchlorid bei einer standardisierten Effektor-Target-Zellen-Ratio von 40:1. Ähnlich der Versuchsanordnung tierexperimenteller Studien von Pollock et al. [19] erfolgte die Bestimmung der NK-Zell-Aktivität 1 Tag präoperativ sowie am 4. und am 10. postoperativen Tag (Abb. 1). Die Serumkonzentration von Interleukin-2, Interleukin-6 und TNF- $\alpha$  wurde mit Hilfe standardisierter ELISA-Assays gemessen. Die Bestimmung der Zytokine erfolgte zusätzlich am 1. und 7. postoperativen Tag (Abb. 1).

## Ergebnisse

In der Patientengruppe mit transmediastinaler Speiseröhrendissektion gestaltete sich der postoperative Verlauf bei 7 Patienten komplikationslos, bei 5 Patienten traten postoperativ Komplikationen auf, davon in 1 Fall eine zervikale Anastomosensuffizienz am 6. postoperativen Tag, in 1 anderen Fall eine symptomatische Stenose an der zervikalen Anastomose am 21. postoperativen Tag, in 2 weiteren Fällen Drainage-bedürftige Pleuraergüsse beidseits mit angrenzender Atelektase und bei 1 Patienten eine Pneumonie beidseits (Tabelle 3). In der Patientengruppe mit transthorakaler En-bloc-Resektion gestaltete sich der postoperative Verlauf in 3 Fällen komplikationslos. Bei 7 Patienten traten in der postoperativen Phase pulmonale oder kardiale Komplikationen auf: Bei 4 Patienten traten Drainage-bedürftige Pleuraergüsse beidseits sowie radiologisch gesicherte pneumonische Infiltrate bei einem Temperaturanstieg über 38,5 °C und eine Leukozytose auf, 2 Patienten hatten zusätzlich eine über 7 Tage bestehende Leckage an der zervikalen Anastomose, bei 1 weiteren Pa-

**Abb. 1** Zeitpunkt der Blutabnahmen

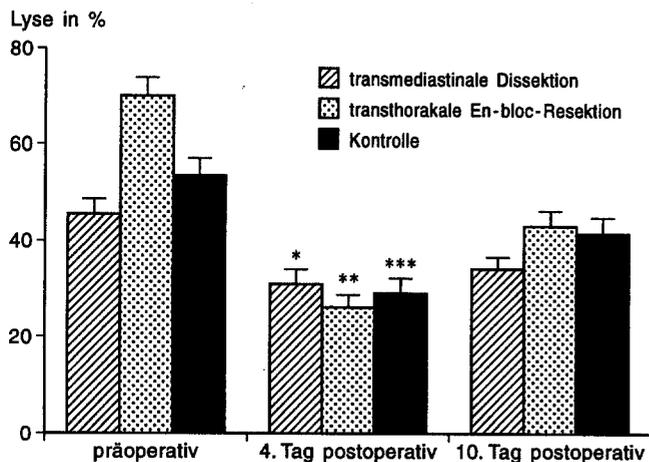
tientin bestand neben pneumonischen Infiltraten beidseits und Fieber bis 39 °C ein über 30 Tage persistierender Chylothorax rechts mit Produktion von über 1,5 l Lymphflüssigkeit/Tag, 2 Patienten entwickelten eine Glykosid- und Katecholamin-pflichtige kardiale Insuffizienz mit pulmonaler Überwässerung (Tabelle 3).

Weder nach der transthorakalen En-bloc-Resektion noch nach der transmediastinalen Speiseröhrendissektion verstarb ein Patient innerhalb von 30 Tagen postoperativ. In der Kontrollgruppe gestaltete sich der postoperative Verlauf bei allen Patienten komplikationslos, lediglich 2 Patienten mit koloanaler Anastomose entwickelten in der postoperativen Phase einen Harnwegsinfekt, der antibiotische erfolgreich behandelt werden konnte.

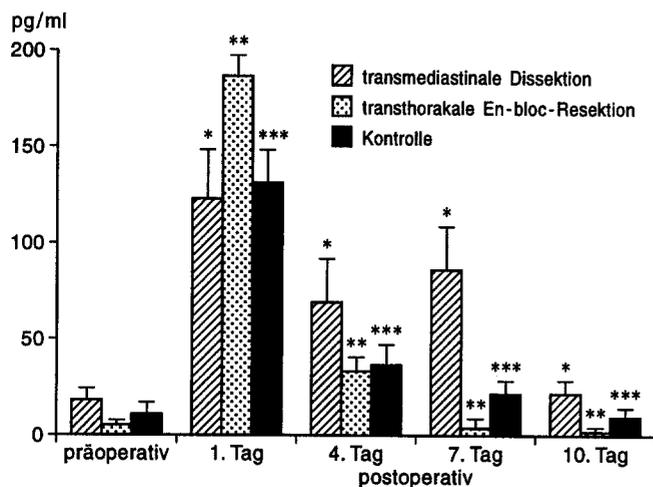
Die Auswertung der Daten zur Erfassung der zellvermittelten Immunität ergab: Die durchschnittliche präoperative NK-Zell-Aktivität der 12 Patienten mit transmediastinaler Speiseröhrendissektion lag bei 45,3±6,0 SEM prozentualer Lyse, der 10 Patienten mit transthorakaler En-bloc-Resektion im Durchschnitt bei 69,6±12,7 SEM prozentualer Lyse und in der Kontrollgruppe durchschnittlich bei 53,2±6,9 SEM prozentualer Lyse. Am 4. postoperativen Tag sank die durchschnittliche NK-Zell-Aktivität sowohl in der Kontrollgruppe als auch in beiden Gruppen nach Speiseröhrenentfernung ab: In der Kontrollgruppe fiel die NK-Zell-Aktivität durchschnittlich um 45% auf Werte von 28,9±8,9 SEM prozentualer Lyse, nach transmediastinaler Speiseröhrendissektion durchschnittlich um 34% auf Werte von 30,9±4,6 SEM prozentualer Lyse und nach transthorakaler En-bloc-Resektion durchschnittlich um 63% auf Werte um 26,1±10,2 SEM prozentualer Lyse (Abb. 2). Für alle Gruppen ergab der Student-t-Test für verbundene Stichproben bei vorgegebenen Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  einen signifikanten Unterschied in der

**Tabelle 3** Postoperative Komplikationen transmediastinale Dissektion vs. transthorakale En-bloc-Resektion

	Transmediastinale Dissektion	Transthorakale En-bloc-Resektion
Komplikationslos	7	3
Anastomosensuffizienz	1	2
Anastomosenstenose	1	0
Pleuraerguß	2	4
Pneumonie	1	4
Chylothorax	0	1
Kardiopulmonale Insuffizienz	0	2



**Abb. 2** Perioperative NK-Zell-Aktivität (Lyse in %) beim Ösophaguskarzinom und in der Kontrollgruppe – transmediastinale Dissektion ( $n=12$ ) vs. transthorakale En-bloc-Resektion ( $n=10$ ) vs. Kontrollgruppe ( $n=10$ ), signifikante Unterschiede ( $p<0,05$ ) zum präoperativen Wert \* bei transmediastinaler Dissektion, \*\* bei transthorakaler En-bloc-Resektion, \*\*\* in der Kontrollgruppe



**Abb. 3** Perioperative Interleukin-6-Konzentration (pg/ml) beim Ösophaguskarzinom – transmediastinale Dissektion ( $n=12$ ) vs. transthorakale En-bloc-Resektion ( $n=10$ ) vs. Kontrollgruppe ( $n=10$ ), signifikante Unterschiede ( $p<0,05$ ) zum jeweils vorangehenden Wert \* bei transmediastinaler Dissektion, \*\* bei transthorakaler En-bloc-Resektion, \*\*\* in der Kontrollgruppe

NK-Zell-Aktivität jeweils zwischen den präoperativen Werten und den Werten am 4. postoperativen Tag.

Am 10. Tag postoperativ zeigte sich sowohl in der Kontrollgruppe als auch in beiden Gruppen nach Speiseröhrentfernung ein Wiederanstieg der NK-Zell-Aktivität: In der Kontrollgruppe stieg die NK-Zell-Aktivität durchschnittlich auf bis zu 77% des Ausgangswerts auf  $41,3\pm 11,1$  SEM prozentualer Lyse an, nach transmediastinaler Speiseröhrendissektion zeigte sich ein durchschnittlicher Wiederanstieg auf bis zu 75% des Ausgangswerts auf Werte um  $34,3\pm 3,6$  SEM prozentualer Lyse und nach

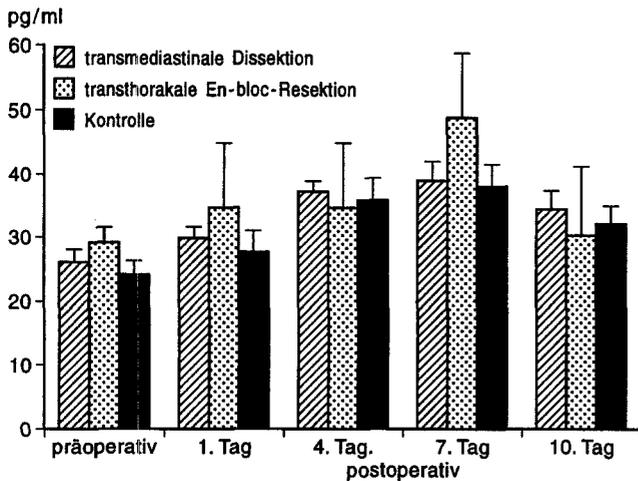
transthorakaler En-bloc-Dissektion auf bis zu 61% des Ausgangswerts auf  $42,9\pm 7,9$  SEM prozentualer Lyse (Abb. 2).

Bei vorgegebenem Signifikanzniveau von  $p<0,05$  ergab der Student-t-Test für verbundene Stichproben in allen Gruppen keinen signifikanten Unterschied in der NK-Zell-Aktivität zwischen den jeweiligen präoperativen Werten bzw. den Werten vom 4. und den Werten vom 10. postoperativen Tag.

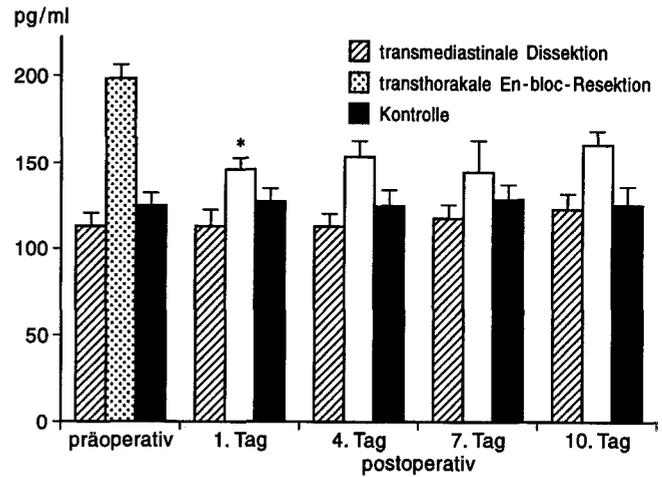
Die durchschnittliche Serumkonzentration von Interleukin-6 lag in der Gruppe der Patienten mit transmediastinaler Speiseröhrendissektion präoperativ bei  $17,8\pm 5,5$  SEM pg/ml, stieg am 1. postoperativen Tag um das 6,8fache auf  $122,4\pm 39,7$  SEM pg/ml an, sank am 4. postoperativen Tag bis zu  $68,3\pm 29,9$  SEM pg/ml, lag am 7. postoperativen Tag bei  $85,1\pm 38,7$  SEM pg/ml und am 10. postoperativen Tag bei  $21,7\pm 5,5$  SEM pg/ml, also nahe dem Ausgangswert (Abb. 3). Ausgehend von einem durchschnittlichen präoperativen Wert von  $4,5\pm 3,4$  SEM pg/ml stieg die Serumkonzentration von Interleukin-6 am 1. postoperativen Tag in der Gruppe der Patienten mit transthorakaler En-bloc-Resektion um das 46fache der Ausgangswerte auf  $185,9\pm 16,7$  SEM pg/ml an, sank am 4. postoperativen Tag auf bis zu  $33,1\pm 2,7$  SEM pg/ml, lag am 7. postoperativen Tag bei  $4,3\pm 0,4$  SEM und am 10. postoperativen Tag bei  $1,9\pm 0,15$  SEM pg/ml (Abb. 3). In der Kontrollgruppe stieg die durchschnittliche Serumkonzentration von Interleukin-6 am 1. postoperativen Tag um das 12,8fache von einem präoperativen Wert von  $10,2\pm 5,1$  SEM pg/ml auf einen Wert am 1. postoperativen Tag von  $130,6\pm 24,5$  SEM pg/ml, sank am 4. postoperativen Tag auf  $35,8\pm 11,1$  SEM pg/ml, am 7. postoperativen Tag auf  $21,5\pm 9,1$  SEM pg/ml und am 10. postoperativen Tag auf  $9,8\pm 4,9$  SEM pg/ml (Abb. 3).

Bei vorgegebenem Signifikanzniveau von  $p<0,05$  ergab der Student-t-Test für verbundene Stichproben für alle Gruppen signifikante Unterschiede zwischen den Serumkonzentrationen von Interleukin-6 an den jeweiligen Abnahmetagen.

Die durchschnittliche Serumkonzentration von TNF- $\alpha$  lag in der Gruppe nach transmediastinaler Speiseröhrendissektion ausgehend von einem präoperativen Wert von  $26,2\pm 4,0$  SEM pg/ml am 1. postoperativen Tag bei  $29,9\pm 3,2$  SEM pg/ml, am 4. postoperativen Tag bei  $37,1\pm 4,1$  SEM pg/ml, am 7. postoperativen Tag bei  $38,8\pm 6,1$  SEM pg/ml und am 10. postoperativen Tag bei  $34,3\pm 4,1$  SEM pg/ml (Abb. 4). Ausgehend von einer mittleren präoperativen TNF- $\alpha$ -Serumkonzentration von  $29,1\pm 4,0$  SEM pg/ml lag sie am 1. postoperativen Tag nach transthorakaler En-bloc-Resektion bei  $34,7\pm 14,9$  SEM pg/ml, am 4. postoperativen Tag bei  $34,6\pm 14,7$  SEM pg/ml, am 7. postoperativen Tag bei  $48,8\pm 11,0$  SEM pg/ml und am 10. postoperativen Tag bei  $30,2\pm 13,2$  SEM pg/ml (Abb. 4). In der Kontrollgruppe lag die durchschnittliche Serumkonzentration von TNF- $\alpha$  präoperativ bei  $21,5\pm 4,8$  SEM pg/ml, am 1. postoperativen Tag bei  $27,6\pm 6,1$  SEM pg/ml, am 4. postoperativen Tag bei  $35,8\pm 5,8$  SEM pg/ml, am 7. postoperativen Tag bei  $37,9\pm 5,8$  SEM pg/ml und fiel am 10. postoperativen Tag wieder auf  $31,8\pm 4,9$  SEM pg/ml (Abb. 4).



**Abb. 4** Perioperative TNF- $\alpha$ -Konzentration (pg/ml) beim Ösophaguskarzinom – transmediastinale Dissektion ( $n=12$ ) vs. transthorakale En-bloc-Resektion ( $n=10$ ) vs. Kontrollgruppe ( $n=10$ )



**Abb. 5** Perioperative Interleukin-2-Konzentration (pg/ml) bei Ösophaguskarzinom-transmediastinale Dissektion ( $n=12$ ) vs. transthorakale En-bloc-Resektion ( $n=10$ ) vs. Kontrollgruppe ( $n=10$ ), signifikanter Unterschied ( $p<0,05$ ) zum präoperativen Wert bei transthorakaler En-bloc-Resektion

In allen Gruppen ergab der Student-t-Test für verbundene Stichproben bei vorgegebenem Signifikanzniveau von  $p<0,05$  keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Serumkonzentrationen von TNF- $\alpha$  an den einzelnen Abnahmetagen.

Die durchschnittliche Interleukin-2-Serumkonzentration lag in der Patientengruppe nach transmediastinaler Speiseröhrendissektion ausgehend von einem mittleren präoperativen Wert von  $111,8 \pm 10,1$  SEM pg/ml am 1. postoperativen Tag bei  $111,7 \pm 11,8$  SEM pg/ml, am 4. postoperativen Tag bei  $112,5 \pm 8,1$  SEM g/ml, am 7. postoperativen Tag bei  $117,0 \pm 10,8$  SEM pg/ml und am 10. postoperativen Tag bei  $121,9 \pm 16,0$  SEM pg/ml (Abb. 5). Dagegen fiel die durchschnittliche Interleukin-2-Serumkonzentration von  $197,2 \pm 9,6$  SEM pg/ml präoperativ am 1. postoperativen Tag nach transthorakaler En-bloc-Resektion auf  $144,5 \pm 10,1$  SEM pg/ml, lag am 4. postoperativen Tag bei  $153,6 \pm 11,4$  SEM pg/ml, am 7. postoperativen Tag bei  $144,5 \pm 21,2$  SEM pg/ml und stieg am 10. postoperativen Tag wieder auf  $160,2 \pm 9,6$  SEM pg/ml an (Abb. 5).

In der Kontrollgruppe fiel die durchschnittliche Interleukin-2-Serumkonzentration von präoperativ  $123,4 \pm 9,8$  SEM pg/ml auf  $125,7 \pm 11,3$  SEM pg/ml, lag am 4. postoperativen Tag bei  $124,2 \pm 10,1$  SEM pg/ml, am 7. postoperativen Tag bei  $128,2 \pm 8,9$  SEM pg/ml und fiel am 10. postoperativen Tag auf  $125,2 \pm 9,6$  SEM pg/ml.

Auch hierbei ergab der Student-t-Test für verbundene Stichproben bei vorgegebenen Signifikanzniveau von  $p<0,05$  keinen signifikanten Unterschied zwischen den jeweiligen Serumkonzentrationen von Interleukin-2 an den einzelnen Abnahmetagen bei transmediastinaler Dissektion und in der Kontrollgruppe. Allerdings lag ein signifikanter Unterschied ( $p<0,05$ ) in der Serumkonzentration von Interleukin-2 zwischen dem präoperativen Wert und dem Wert vom 1. postoperativen Tag nach transthorakaler En-bloc-Resektion vor.

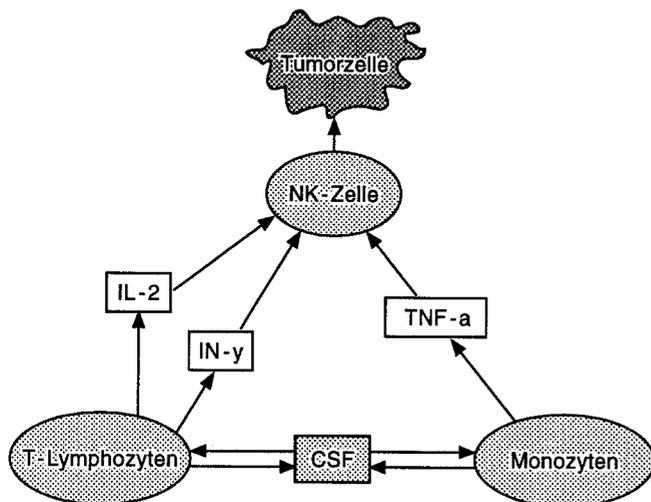
## Diskussion

Eine zentrale Rolle in der Immunantwort von Tumorpatienten nimmt die Funktion der natürlichen Killerzellen ein. Es handelt sich dabei um große lymphozytäre Zellen, die an der Oberfläche die Antigenstruktur CD3, TCR, CD56+ und CD16+ aufweisen. Im Gegensatz zu T-Lymphozyten weisen sie keine T-Zell-Rezeptoren (TCR, CD3) auf, dafür aber in über 95% der Fälle das Antigen CD56 sowie CD16, einen Rezeptor für das Fc-Fragment des Immunglobulins IgG [14].

Die Hauptfunktion der natürlichen Killerzelle besteht in der Abtötung von Tumorzellen und Virus-infizierten Zellen, wobei nach Anlagerung an die Zielzelle porenformierende Proteine, Serinesterasen und andere zytolytische Faktoren freigesetzt werden, wodurch die Lyse der betroffenen Zelle hervorgerufen wird.

Die zytotoxische Aktivität der natürlichen Killerzellen wird durch die bei Entzündungsreaktionen auftretenden Lymphokine Interleukin-2 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  verstärkt [14] (Abb. 6).

Das NK-Zell-Phänomen wurde erstmalig von Herberman et al. [10] und Kiessling et al. [13] beschrieben, die Zellen mit zytotoxischer Aktivität gegenüber Tumorzellen ohne spezifische Stimulation nachweisen konnten. In verschiedenen Tierversuchen wurde gezeigt, daß tierische NK-Zellen in vivo Tumorwachstum und Metastasierung verhindern [8, 9]. Entgegengesetzt wurde ein zunehmendes Tumorwachstum bei einem NK-Zell-Defizit im Tierversuch festgestellt [7]. Neben der direkten Zerstörung von Tumorzellen und Virus-infizierten Zellen spielen natürliche Killerzellen eine wichtige Rolle bei der Regulation von Immunantworten. Durch die Produktion der Zytokine Interleukin-2, Tumornekrosefaktor- $\alpha$  und Interferon- $\gamma$  fördern natürliche Killerzellen die Aktivierung von Immunzellen, die an Entzündungsprozessen beteiligt sind [14].



**Abb. 6** Immunologische Tumorabwehrfunktion des unspezifischen, zellulären Immunsystems, *NK-Zelle* natürliche Killer-Zelle, *TNF- $\alpha$*  Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , *IN- $\gamma$*  Interferon  $\gamma$ , *IL-2* Interleukin-2, *CSF* Colony-stimulating-Faktor (Wachstumsfaktor)

In verschiedenen Studien wurde bereits der Einfluß des chirurgischen Traumas auf das zelluläre Immunsystem untersucht. Insbesondere in der Tumorchirurgie ist die immunsuppressive Wirkung des operativen Eingriffs Gegenstand intensiver Forschung zur Erfassung prognostisch relevanter Parameter in der perioperativen Phase. Mehrfach wurde in Tierversuchen gezeigt, daß die Aktivität der natürlichen Killerzellen in Abhängigkeit vom chirurgischen Eingriff sinkt [19, 21, 22]. Als Ursache wird ein direkt toxischer Effekt durch das chirurgische Trauma diskutiert, der zu einer Aktivitätsminderung der NK-Zellen führt, wobei die Anzahl derselben unbeeinflusst bleibt [21]. Auch beim Menschen zeigt sich postoperativ nach der Entfernung solider Tumoren unterschiedlicher Art und Ausdehnung ein signifikant meßbarer Abfall der NK-Zell-Zytotoxizität [25]. Zusätzlich führt operativer Streß u. a. zu folgenden Veränderungen des spezifischen und unspezifischen Immunsystems [2, 3, 5]: Lymphopenie, Monozytose, T4/T8-Verhältnis  $<1$ , Verminderung der Lymphokinfreisetzung (Interleukin-2, Interleukin-3, Interferon- $\gamma$ ), Erniedrigung der Interleukin-2-Rezeptor-Expression sowie Erhöhung des Tumornekrosefaktor- $\alpha$ - und Interleukin-6-Plasmaspiegels. Der tumorimmunologische Effekt der Zytokine ist folgender: Die wichtigste Wirkung von Interleukin-2 als hauptsächliches Produkt der T-Lymphozyten ist neben der autostimulatorischen Wachstumsförderung die Verstärkung der zytotoxischen Aktivität natürlicher Killerzellen. Beim Tumornekrosefaktor- $\alpha$  ist neben der Aktivierung zytotoxischer lymphatischer Zellen eine direkte, gefäßzerstörende Wirkung im Tumorgewebe nachweisbar.

In unserem Patientengut sank die NK-Zell-Aktivität am 4. postoperativen Tag in der Kontrollgruppe um 45%, nach transmediastinaler Speiseröhrendissektion durchschnittlich um 34% und nach transthorakaler En-bloc-Resektion

im Mittel um 63% vom Ausgangswert. Danach führte die transthorakale En-bloc-Resektion der Speiseröhre im Durchschnitt prozentual zu einem nahezu doppelt so starken Abfall der NK-Zell-Aktivität am 4. postoperativen Tag gegenüber der transmediastinalen Speiseröhrendissektion, am ehesten verursacht durch das deutlich größere chirurgische Trauma des 2-Höhlen-Eingriffs mit ausgedehnter lokaler Lymphadenektomie. Am 10. postoperativen Tag war sowohl in der Kontrollgruppe als auch in beiden Gruppen nach Speiseröhrenentfernung ein deutlicher Wiederanstieg der NK-Zell-Aktivität sichtbar, allerdings stieg die NK-Zell-Aktivität nach transthorakaler En-bloc-Resektion nur auf 61%, nach transmediastinaler Speiseröhrendissektion dagegen auf 75% und in der Kontrollgruppe auf 77% des Ausgangswerts. Sowohl in der Kontrollgruppe als auch bei beiden Verfahren der Speiseröhrenentfernung zeigte sich eine deutlich Operationsstreß-bedingte Suppression der Funktion des unspezifischen, zellulären Immunsystems. Die transthorakale En-bloc-Resektion der Speiseröhre führte durch das größere chirurgische Trauma zu einer stärkeren Abnahme der zytotoxischen Aktivität der natürlichen Killerzellen. Eine Suppression der immunologischen Tumorabwehr, insbesondere in der vulnerablen perioperativen Phase, kann damit indirekt das Risiko der Manifestation von hämatogenen Metastasen auf dem Boden einer intraoperativen Tumorzell dissemination, u. a. bedingt durch Tumormanipulation, begünstigen [6, 15, 20].

Entsprechend den bereits von Christou [2] und Faist et al. [5] beschriebenen, durch operativen Streß hervorgerufenen Veränderungen des spezifischen und unspezifischen Immunsystems zeigte sich in unserem Patientengut ein signifikanter ( $p < 0,05$ ) Anstieg von Interleukin-6 im peripheren Blut am 1. postoperativen Tag sowohl in der Kontrollgruppe als auch bei beiden Verfahren zur Speiseröhrenentfernung. Dabei war der unterschiedliche Interleukin-6-Anstieg ein klares Zeichen für die Ausmaße des Operationstraumas: Während bei der transmediastinalen Dissektion (1-Höhlen-Eingriff) ein 6,8facher Interleukin-6-Anstieg am 1. postoperativen Tag meßbar war, lag der periphere Interleukin-6-Spiegel nach transthorakaler En-bloc-Resektion (2-Höhlen-Eingriff mit ausgedehnter Lymphadenektomie) 46fach höher als der Ausgangswert. In der Kontrollgruppe stieg die durchschnittliche Interleukin-6-Serumkonzentration am 1. postoperativen Tag auf das 12,8fache des Ausgangswerts an. Auch bei TNF- $\alpha$  zeigten sich sowohl in der Kontrollgruppe als auch in beiden Gruppen nach Speiseröhrenentfernung dem chirurgischen Trauma entsprechende Spiegelveränderungen im peripheren Blut: Diese waren nach transthorakaler En-bloc-Resektion ausgeprägter als nach transmediastinaler Dissektion, und in der Kontrollgruppe stieg der TNF- $\alpha$ -Spiegel bis zum 7. postoperativen Tag an, um sich dann langsam wieder zu normalisieren. Während der periphere Interleukin-2-Spiegel bei transmediastinaler Speiseröhrendissektion und in der Kontrollgruppe am 1. und 4. postoperativen Tag nahezu dem Ausgangswert entsprach, sank der Interleukin-2-Spiegel im peripheren Blut bei transthorakaler En-bloc-Resektion am 1. postoperativen Tag signifikant ( $p < 0,05$ ) ab und normalisierte sich erst wieder am 10.

Tag postoperativ. Da Interleukin-2 als hauptsächliches Produkt der T-Lymphozyten neben der autostimulatorischen Wachstumsförderung für die Verstärkung der zytotoxischen Aktivität der NK-Zellen sorgt, bedeutet ein Operationsstreß-bedingter Interleukin-2-Abfall eine zusätzliche Aktivitätsminderung der NK-Zellen. Im Vergleich zum perioperativen Verlauf der NK-Zell-Aktivität und der entsprechenden Zytokinpiegel im peripheren Blut traten klinisch nach transthorakaler En-bloc-Resektion bei 7 von 10 Patienten postoperative Komplikationen auf, dagegen nach transmediastinaler Speiseröhrendissektion nur bei 5 von 12 Patienten. Dabei wurden postoperative Komplikationen in Anlehnung an die Einteilung von Saito et al. wie folgt unterschieden [23]: septische Komplikationen, Anastomosenleckage, nicht-septische Komplikationen. Zu den septischen Komplikationen zählen operationsbedürftige Wundinfektionen oder Abszeßformationen mit positivem Wundabstrich, radiologisch nachweisbare Pneumonien mit positiver Sputumkultur, Temperaturen  $>38^{\circ}\text{C}$  und Leukozytose sowie Septikämien mit Temperaturen  $>38^{\circ}\text{C}$ , Leukozytose und positiver Blutkultur. Unter einer Anastomosenleckage werden vorübergehende oder längerfristige Nahtinsuffizienzen und radiologisch nachweisbare Fistelbildung verstanden. Nicht-septische Komplikationen sind im wesentlichen kardiopulmonale Komplikationen wie hämodynamisch wirksame Rhythmusstörungen, Myokardinfarkt, Lungenatelektasen, Lungenödem, Pneumothorax, Hämatothorax oder ein Acute-respiratory-distress-Syndrom (ARDS). In unserem Patientengut lagen nach transthorakaler En-bloc-Resektion ( $n=10$ ) bei 5 von 7 Patienten mit postoperativen Komplikationen nach Saito et al. septische Komplikationen vor [23], 2 davon hatten zusätzlich eine Leckage an der zervikalen Anastomose, während nach transmediastinaler Speiseröhrendissektion ( $n=12$ ) nur 1 von 5 Patienten mit postoperativ komplikationsträchtigen Verlauf eine septische Komplikation und 1 weiterer Patient eine Anastomosenleckage aufwies. In der Kontrollgruppe nach thorakoabdominalen Eingriffen bei nichtmaligner Grunderkrankung traten im wesentlichen keine Komplikationen auf. Entsprechend dem deutlich höheren perioperativen Aktivitätsverlust der natürlichen Killerzellen und der geringeren Aktivitätszunahme am 10. postoperativen Tag nach transthorakaler En-bloc-Resektion zeichnete sich auch ein klinisch ungünstiger Verlauf nach transthorakaler En-bloc-Resektion ab. Vorstellbar ist, daß auch die postoperative Komplikationsrate nach transthorakaler En-bloc-Resektion abgesehen von den möglichen operationstechnischen Ursachen durch die immunsuppressive Wirkung des größeren chirurgischen Traumas angestiegen ist.

## Literatur

- Akaiyama H, Tsurumaru M, Kawamura T, Ono Y (1981) Principles of surgical treatment for carcinoma of the esophagus. Analysis of lymph node involvement. *Ann Surg* 194: 438
- Christou NV (1989) Relationship between immune function and posttrauma morbidity and mortality. In: Faist E, Ninnemann J, Green D (eds) *Immune consequences of trauma, shock and sepsis*. Springer, Berlin Heidelberg New York, p 357
- Ertel W, Faist E (1993) Immunologisches Monitoring nach schwerem Trauma. *Unfallchirurg* 96: 200–212
- Ertel W, Morrison MH, Ayala A, Chaudry IH (1991) Chloroquin attenuates hemorrhagic shock induced suppression of Kupfer cell antigen presentation and MHC class II antigen expression through blockade of tumor necrosis factor and prostaglandin release. *Blood* 78: 1781
- Faist E, Markewitz A, Storck M, Ertel W, Schildberg FW (1992) Der Einfluß der ausgedehnten operativen Intervention auf die zell-vermittelte Immunantwort. *Internist (Berl)* 33: 370
- Foss OP, Brennhovd IO, Messelt OT, Efskind J, Liverud K (1966) Invasion of tumor cells into the bloodstream caused by palpation or biopsy of the tumor. *Surgery* 59: 691–695
- Habu S, Fukui H, Kasai M, Nagai Y, Okumura K, Tamaoki N (1981) In vivo effects of anti-asialo GM1.I. reduction of NK activity and enhancement of transplanted tumor growth in nude mice. *J Immunol* 127: 34–38
- Hanna N, Burton RC (1981) Definitive evidence that natural killer (NK) cells inhibit experimental tumor metastasis in vivo. *J Immunol* 127: 1754–1758
- Hanna N, Fidler IJ (1980) Role of natural killer cells in the destruction of circulating tumor emboli. *J Natl Cancer Inst* 65: 801–809
- Herberman RB, Nunn ME, Lavrin DH (1975) Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic tumors. I. Distribution of reactivity and specificity. *Int J Cancer* 16: 216–229
- Humphrey LJ, Humphrey MA, Singla OM, Volenec FJ (1981) Immunologic responsiveness of patients with cancer. Relationship to tumor type, stage and prognosis. *Ann Surg* 193: 574–578
- Jussup JM, Kahan BD, Pellis NR (1982) Mechanisms of immunosuppression in tumor-bearing mice. *Cancer* 49: 1158–1167
- Kiessling R, Klein E, Pross H (1983) "Natural" killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity and distribution according to genotype. *Eur J Immunol* 13: 1171–1175
- Lanier LL, Spits H, Phillips JH (1992) The development relationship between NK cells and T cells. *Immunol Today* 13: 392–395
- Liotta LA, Kleinerman J, Sidel GM (1976) The significance of hematogenous tumor cell clumps on the metastatic process. *Cancer Res* 36: 889–894
- Logan A (1963) The surgical treatment of carcinoma of the esophagus and cardia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 46: 150
- Müller JM, Jacobi C, Zieren U, Adili F, Kasper A (1992) Die chirurgische Behandlung des Speiseröhrenkarzinoms: Teil I. Europäische Ergebnisse 1980–1991. *Zentralbl Chir* 117: 311
- Orringer MB (1986) Transhiatal esophagectomy without thoracotomy for carcinoma of the esophagus. *Adv Surg* 19: 1
- Pollock RW, Lotzová E, Stanford SD, Romsdahl MM (1987) Effect of surgical stress on murine natural killer cell cytotoxicity. *J Immunol* 138: 171–178
- Pollock RE, Lotzová E, Stanford SD (1987) Surgical-stress-related suppression of natural killer cell activity: a possible role in tumor metastasis. *Nat Immun* 6: 269–278
- Pollock RW, Lotzová E, Stanford SD (1991) Mechanism of surgical stress impairment of human perioperative natural killer cell cytotoxicity. *Arch Surg* 126: 338–342
- Pollock RW, Lotzová E, Stanford SD (1992) Surgical stress impairs natural killer cell programming of tumor for lysis in patients with sarcomas and other solid tumors. *Cancer* 70: 2192–2202
- Saito T, Zeze K, Kuwahara A, Miyahara M, Kobayashi M (1990) Correlation between preoperative malnutrition and septic complications after esophageal surgery. *Nutrition* 6: 303–308
- Siewert JR (1989) Esophageal cancer from the German point of view. *Surg, Today* 19: 11
- Yoshinori N, Takahiro S, Shiro I, Michihiko T, Hideki M, Chen-Chiu T, Takayoshi T (1991) The clinical status and histopathological factors affecting natural killer cells of peripheral blood lymphocytes in patients with gastric cancer. *J Clin Lab Immunol* 35: 97–108