

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät Life Sciences

**Einfluss des Vitamin D-Spiegels auf die Genesung von
Tumorpatienten im Kopf- und Halsbereich**

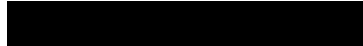
Bachelorarbeit

im Studiengang Ökotrophologie

6. Semester

vorgelegt von

Marie Charlotte Schröpfer



Hamburg

am 24. Februar 2022

Erstgutachter: Prof. Dr. Anja Carlsohn (HAW Hamburg)

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Ralf Smeets (UKE Hamburg)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
Abstract	1
Zusammenfassung	2
1. Einleitung	3
2. Aktueller Forschungsstand / Theoretischer Hintergrund	4
2.1 Antitumorale Therapie bei Kopf-Hals-Tumoren	4
2.1.1 Beurteilung des Tumors	5
2.1.2 Therapieverfahren	7
2.2 Vitamin D.....	9
2.2.1 Vitamin D-Synthese	10
2.2.2 Funktionen von Vitamin D	11
2.2.3 Vitamin D-Versorgung.....	12
2.2.4 Vitamin D-Mangel	14
2.2.5 Vitamin D-Toxizität	15
2.3 Vitamin D und Tumore	15
2.3.1 VDR	16
2.3.2 VDR in der Tumorgenese	16
2.4 Die Rolle der T-Zellen im Immunsystem bei Tumoren.....	19
3. Methodik	20
3.1 Studientyp	20
3.2 PubMed-Recherche	20
3.3 Auswahl der Studien	21
4. Ergebnisse	23
4.1 Übersicht der ausgewählten Studien	23
4.2 Studienergebnisse	31
5. Diskussion	42
5.1 Qualität und Limitationen in Studien.....	42
5.2 Ergebnisdiskussion	43
6. Fazit und Ausblick	49
Literaturverzeichnis	51
Eidesstattliche Erklärung	55

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histologisches Grading	6
Abbildung 2: Tumorbefall T2N1 bei Zungenkarzinom	7
Abbildung 3: Darstellung einer radikalen Tumorresektion.....	8
Abbildung 4: Strukturformeln von Vitamin D ₃ (links) und Vitamin D ₂ (rechts).....	9
Abbildung 5: Übersicht der Vitamin D-Synthese	11
Abbildung 6: Einflüsse des VDR auf tumorassoziierte Zellmechanismen	17
Abbildung 7: Fließschema zur Studienrecherche und -auswahl	22
Abbildung 8: Gesamtüberleben von HNSCC-Patienten in Abhängigkeit des 25(OH)D-Serumspiegels und HPV-Status.....	32
Abbildung 9: 25(OH)D-Serumspiegel bei Patienten mit und ohne Mukositis zum Zeitpunkt der Diagnose.....	35
Abbildung 10: Vitamin D-Score	35
Abbildung 11: VDR Immunhistochemie eines Mundhöhlenkarzinoms	37
Abbildung 12: Modellbasierte Schätzung zur Überlebenszeit in Abhängigkeit des 25(OH)D-Serumspiegels.....	38
Abbildung 13: Immunhistochemie von CD8+ Zellen in HNSCC-Tumorgewebe	41
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Analyse zu der Zeit zum Wiederauftreten von Rezidiven	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassende TNM-Klassifikation nach UICC von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich.....	5
Tabelle 2: Zusammenfassende Stadien-Einteilung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich nach TNM-Klassifikation nach UICC	6
Tabelle 3: 25(OH)-Serumwerte, Versorgungsstatus und klinische Symptome	13
Tabelle 4: Stichworttabelle zur Literaturrecherche	21
Tabelle 5: Ergebnistabelle der ausgewählten Studien.....	24
Tabelle 6: Evidenzklassen und Härtegrad nach IARC 2002.....	43

Abkürzungsverzeichnis

1,25(OH) ₂ D ₃	- Calcitriol
25(OH)D	- Calcidiol
BECN1	- Beclin 1
BMD	- Knochenmineraldichte
CD104	- Integrin β ₄
CD49F	- Integrin α ₆
CEBP	- CCAAT/Enhancer-Binding-Protein
CED	- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
COX-2	- Cyclooxygenase 2
DBD	- N-terminale Zinkfinger-DNA-Bindungsdomäne
DBP	- Vitamin D-bindendes Protein
DGE	- Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DKFZ	- Deutsches Krebsforschungszentrum
efsa	- European Food Safety Authority
EGFR	- Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor
FGF2	- Fibroblasten-Wachstumsfaktor 2
FGF23	- Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23
GOS2	- G ₀ -G ₁ -Switch 2
HIF1A	- heterodimer Faktor 1-alpha
HNC	- head and neck cancer
HNSCC	- head and neck squamous cell carcinoma (Plattenepithelkarzinom)
HPT	- Hyperparathyreoidismus
HPV	- Humane Papillomviren
HR	- Hazard Ratio
I.E.	- Internationale Einheiten
IGFBP-3	- Wachstumsfaktor-bindendes Protein 3
IL-12	- Interleukin-12
IL-1beta	- Interleukin-1β
IL-6	- Interleukin-6
IL-8	- Interleukin-8
IOF	- International Osteoporosis Foundation
IOM	- Institute of Medicine
JNK	- c-Jun-N-terminale-Kinase
LBD	- C-terminale Ligandenbindungsdomäne

MAPK	- mitogenaktivierte Proteinkinasen
MMP	- Matrix-Metalloproteasen
NK	- Natürliche Killerzellen
NF- κ B	- kappa-light-chain-enhancer
nmol, μ g, mg	- nanomol, mikrogramm, milligramm
NPT2	- renaler Natrium-Phosphat-Cotransporter 2
OR	- Odds ratio (Chancenverhältnis)
PI3K	- Phosphoinositid-3-Kinasen
PTH	- Parathormon
RCT	- Radio-Chemotherapie
RT	- Radiotherapie
RXR	- Retinoid-Rezeptor
TN-C	- Tenascin C
TNF- α	- Tumornekrosefaktor-alpha
T _{Reg}	- regulatorische T-Zelle
UICC	- Union Internationale Contre le Cancer
UL	- Upper Limit
uPA	- Plasminogenaktivator
VDR	- Vitamin-D-Rezeptor
VDRE	- Vitamin-D-respondierende Elemente
VEGF	- vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
WHO	- World Health Organization
ZfKD	- Zentrum für Krebsregisterdaten

Abstract

Tumour diseases in the head and neck represent a large proportion of new tumour diseases. In connection with tumours, vitamin D has received increasing attention in research in recent years in the prevention as well as therapy of malignant diseases. Current research indicates that vitamin D has antitumour properties. The number of studies on tumours in the head and neck in connection with vitamin D is low. In consideration of the high incidence and the low 5-year survival rate, these tumours represent a major health problem that needs to be investigated with regard to vitamin D levels on recovery.

The aim of this paper is to examine the current state of research on the influence of vitamin D levels on the recovery of tumour patients in the head and neck.

A systematic literature review was conducted to investigate the research question. One RCT, five prospective cohort studies, one case-control study and one pilot study were included in the study selection. Recovery was defined using the parameters mortality, recurrences and secondary tumours, immune defence and quality of life.

With regard to the influence of the vitamin D level on mortality, recurrences and secondary tumours, no significant correlations were found, but there was a slight positive trend. Significant correlations could be analysed with regard to immune defence and quality of life. Due to the low number and quality of studies, further clinical prospective studies are needed to show the connection between the vitamin D serum level and tumour prevention as well as tumour therapy and to make possible recommendations in the further course.

Zusammenfassung

Tumorerkrankungen im Kopf- und Halsbereich stellen einen großen Anteil der tumorösen Neuerkrankungen dar. Im Zusammenhang mit Tumoren fand Vitamin D in der Prävention sowie Therapie maligner Erkrankungen in den letzten Jahren zunehmend Beachtung in der Forschung. Die aktuelle Forschung gibt Hinweise darauf, dass Vitamin D antitumorale Eigenschaften besitzt. Die Studienlage zu Tumoren im Kopf- und Halsbereich im Zusammenhang mit Vitamin D ist gering. Vor dem Hintergrund der hohen Inzidenz und der geringen 5-Jahres-Überlebensrate stellen diese Tumoren ein großes gesundheitliches Problem dar, welches es hinsichtlich der Bedeutung des Vitamin D-Spiegels bei der Genesung zu untersuchen gilt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den aktuellen Forschungsstand zum Einfluss des Vitamin D-Spiegels auf die Genesung von Tumorpatienten im Kopf- und Halsbereich zu untersuchen.

Zur Untersuchung der Forschungsfrage wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Es wurden ein RCT, fünf prospektive Kohortenstudien, eine Fall-Kontroll-Studie sowie eine Pilotstudie in die Studienauswahl inkludiert. Die Genesung wurde anhand der Parameter Mortalität, Rezidive und Sekundärtumore, Immunabwehr und Lebensqualität definiert.

Hinsichtlich des Einflusses des Vitamin D-Spiegels auf die Mortalität, Rezidive und Sekundärtumore ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge, es zeichnete sich jedoch eine leicht positive Tendenz ab. In Bezug auf die Immunabwehr und die Lebensqualität konnten signifikante Zusammenhänge analysiert werden. Aufgrund der geringeren Studienlage und -qualität bedarf es weiterer klinischer prospektiver Studien, um den Zusammenhang zwischen dem Vitamin D-Serumspiegel und der Tumorprävention sowie der Tumortherapie darstellen zu können und im weiteren Zuge gegebenenfalls mögliche Empfehlungen aussprechen zu können.

In der vorliegenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Diese Personenbezeichnungen gelten für sämtliche Geschlechter gleichermaßen

1. Einleitung

Tumorerkrankungen stellen die Medizin vor eine enorme Herausforderung, sowohl im Bereich der Genese sowie im Bereich der Therapie. Tumorerkrankungen gelten weltweit als die zweit häufigste Todesursache (Mattiuzzi & Lippi, 2019). Die Anzahl der Tumorneuerkrankungen nimmt stetig zu. Gründe für eine steigende Prävalenz sind u.a. der demografische Wandel. Durch den sich konstant verbessernden medizinischen Fortschritt wächst auch die Lebenserwartung der Bevölkerung. Zum einen wird die Tumorfrüherkennung immer besser, zum anderen steigt das Risiko, mit zunehmendem Alter an einem Tumor zu erkranken, deutlich an (Robert Koch-Institut, 2016a).

Im 13. Bericht des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. sowie dem Robert Koch-Institut wurden im Jahr 2018 497.900 Neuerkrankungen registriert. Davon handelt es sich bei 12.590 Neuerkrankungen eines Tumors im Kopf-Hals-Bereich um männliche Patienten. Die Prävalenz von Neuerkrankungen weiblicher Patienten ist mit 5.030 Fällen deutlich geringer (Robert Koch-Institut, 2017).

Tumore im Kopf-Hals-Bereich sind die sechst häufigste Tumorerkrankung (Bochen et al., 2018; Pu et al., 2021). Zu Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich werden Tumore in der Mundhöhle (Mundhöhlenkarzinome) und dem Rachen (Pharynxkarzinom), des Kehlkopfes (Larynxkarzinom), der Nase, sowie der Nasennebenhöhlen gezählt (Schwenzer & Ehrenfeld, 2011). Bei ca. 95% der Tumore handelt es sich um Plattenepithelkarzinome (Udeabor et al., 2020). Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Kopf-Hals-Tumoren ist gering. Bei Frauen beträgt sie 62%, während sie bei Männern mit 52% deutlich niedriger ist. Die signifikante Abweichung in der Überlebensrate kann durch Unterschiede geschlechterspezifischer Lebensstilfaktoren begründet werden (Robert Koch-Institut, 2017).

Neben chronischen Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV) gelten vor allem ungünstige Lebensstilfaktoren wie jeglicher Tabak- und Alkoholkonsum als entscheidende Risikofaktoren für die Entstehung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich (Bochen et al., 2018; Fanidi et al., 2016). Weitere Risikofaktoren sind Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus, eine erhöhte UV-Exposition sowie ernährungsbedingte Aspekte. Dazu zählt der übermäßige Verzehr nitrithaltiger Lebensmittel, ein zu hoher Fleischkonsum sowie eine allgemein nährstoffarme Ernährung. Wirken mehrere Faktoren zusammen, steigt das Risiko einer Krebserkrankung im Kopf-Hals-Bereich additiv an (Robert Koch-Institut, 2017).

Insbesondere Ernährungsfaktoren, im Speziellen Vitamin D, rücken in der letzten Zeit im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen zunehmend in den Fokus der Forschung im Bereich der Medizin und Ökotrophologie. Mehr als jeder Zweite der Erwachsenen in Deutschland weist einen zu niedrigen Vitamin D-Spiegel (<50 nmol/l) auf (Robert Koch-Institut, 2016b). Bochen et al. konnten in ihrer Studie eine Korrelation zwischen einem unzureichenden Vitamin D-Spiegel und tumoraler Erkrankung darstellen (Bochen et al., 2018).

Neben der Funktion im Knochenmetabolismus und der Kalzium- und Phosphathomöostase soll eine ausreichende Vitamin D-Versorgung u.a. durch direkte Zellmechanismen, wie die Induktion der Apoptose, einen positiven Einfluss auf die Hemmung der Kanzerogenese und daraus folgend eine Unterstützung der Genesung haben (Bochen et al., 2018; Kania et al., 2019; Yokosawa et al., 2018).

Die meisten zu dieser Thematik bisher veröffentlichten Studien beziehen sich auf den Vitamin D-Plasmaspiegel in Bezug auf Darm-, Brust- und Prostatakrebs. Vor dem Hintergrund der hohen Inzidenz von Kopf-Hals-Tumoren sowie der geringen 5-Jahres-Überlebensrate, ist eine Untersuchung möglicher Zusammenhänge von Vitamin D von hoher Notwendigkeit.

Die vorliegende Arbeit soll die aktuelle Datenlage anhand einer systematischen Literaturrecherche zum Einfluss des Vitamin D -Spiegels auf die Genesung von Tumorpatienten im Kopf- und Halsbereich darstellen. Die Genesung wird durch folgende Parameter messbar gemacht: Mortalität, Rezidive und Sekundärtumoren, Lebensqualität und Immunabwehr. Weitere Parameter in Bezug auf die Genesung werden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

Die Arbeit skizziert zunächst die antitumorale Therapie bei Kopf-Hals-Tumoren. Zum näheren Verständnis folgt die Erläuterung zu Beginn zur Synthese und Funktion von Vitamin D im Allgemeinen sowie die Rolle des Vitamin D bei Tumorerkrankungen. Im Weiteren wird der Aufbau der Kriterien zur Literaturrecherche und die Analyse skizziert. Im Ergebnisteil werden die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien chronologisch dargelegt und im Anschluss umfassend diskutiert. Die vorliegende Übersichtsarbeit schließt mit einem Fazit und einem daraus resultierenden Ausblick ab.

2. Aktueller Forschungsstand / Theoretischer Hintergrund

2.1 Antitumorale Therapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Die Therapie bei Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich ist von dem Gesundheitszustand des Patienten sowie weiteren Faktoren wie Art und Ausbreitungsgrades des Primärtumors, möglicher Fernmetastasierung sowie den Wünschen des Patienten abhängig (Schwenzer & Ehrenfeld, 2011). Primäres Ziel der Therapie ist es, den Tumor vollständig zu entfernen. Sollte dies nicht möglich sein, stehen die Hemmung des fortschreitenden Tumorwachstums sowie die Aufrechterhaltung der Organfunktion und der Lebensqualität des Patienten im Vordergrund (Haeri, 2013).

2.1.1 Beurteilung des Tumors

Zur Auswahl eines geeigneten und individuellen Therapieverfahrens sowie zur Beurteilung der individuellen Prognose bedarf es zunächst der Stadien-Einteilung des Tumors, s.g. Staging (Schwenzer & Ehrenfeld, 2011).

Es wird im Allgemeinen zwischen zwei Hauptstadien unterschieden, den lokal begrenzten sowie den fortgeschrittenen Tumoren. Die genaue Einteilung des Erkrankungsstadiums (I-IV), erfolgt mittels der TNM-Klassifikation nach der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (s. Tab. 1 u. 2). Diese gibt Aufschluss über den Schweregrad der Tumorerkrankung, welcher über die Größe und Ausdehnung des Tumors (T), den Befall und die Lage von Lymphknoten (N) sowie der Abwesenheit oder das Vorhandensein von Fernmetastasen (M) in benachbarten Organen messbar gemacht werden kann. Die TNM-Klassifikation unterscheidet sich je nach Art des Tumors, da diese tumor- und lokalisationsbezogen ist (Schwenzer & Ehrenfeld, 2011).

Tabelle 1: Zusammenfassende TNM-Klassifikation nach UICC von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich (eigene Darstellung nach (Schwenzer & Ehrenfeld, 2011))

Klassifikation	Befunde
T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: „Flache Neoplasie“
T1 - T4	Unterschiedlich nach der jeweiligen Tumorklassifikation > 2cm - > 4cm
N	Regionale Lymphknoten
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten ≤ 3 cm in größter Ausdehnung
N2	N2a: Metastasen in solitärem ipsilateralem Lymphknoten > 3 - ≤ 6 cm in größter Ausdehnung N2b: Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten ≤ 6 cm in größter Ausdehnung N2c: Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten ≤ 6 cm in größter Ausdehnung
N3	Metastasen in Lymphknoten > 6cm in größter Ausdehnung

M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2: Zusammenfassende Stadien-Einteilung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich nach TNM-Klassifikation nach UICC (eigene Darstellung nach (Schwenzer & Ehrenfeld, 2011))

	Stadien-Einteilung		
Stadium I	T0 - 2	N0 - 1	M0
Stadium II	T0 - 2 T3 - 4	N0 - 2 N0 - 1	M0 M0
Stadium III	T3 - 4 jedes T	N0 N1 - 3	M0 M0
Stadium IV			
IVa	T4	N2	M0
IVb	T4	N3	M0-1
IVc	jedes T	jedes N	M1

Zur Beurteilung der Aggressivität des Tumors erfolgt in Ergänzung zur TNM-Klassifikation eine histologische Untersuchung des Tumorgewebes nach Differenzierung. Dieses wird auf Zellreichtum, Mitoserate, Zellpleomorphie, Nekrosen sowie das Verhältnis von Zellen zu Interzellulärsubstanz innerhalb des Tumorgewebes untersucht und mittels des histologischen Grading beschrieben (s. Abb. 1). Das histologische Grading berücksichtigt jedoch nicht, dass das Wachstumsverhalten innerhalb des Tumorgewebes unterschiedlich sein kann, sodass sich die Differenzierungsgrade innerhalb des Tumors unterscheiden können (Schwenzer & Ehrenfeld, 2011).

G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3/4	schlecht differenziert
Gx	Differenzierungsgrad nicht beurteilbar.

Abbildung 1: Histologisches Grading (Schwenzer & Ehrenfeld, 2011)

2.1.2 Therapieverfahren

Nach erfolgter Stadien-Einteilung nach TNM-Klassifikation kann nun die Auswahl eines geeigneten Therapieverfahrens mittels interdisziplinärer Zusammenarbeit durch ein Basisteam, das s.g. Tumorboard, erfolgen (Schwenzer & Ehrenfeld, 2011).

Zur Therapie von Patienten mit Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich werden überwiegend drei onkologische Therapieverfahren angewandt; die Operation (chirurgisches Verfahren), die Radiotherapie (RT) und die simultane Radio-Chemotherapie (RCT). Sowohl die Radiotherapie als auch die simultane Radio-Chemotherapie können primär als auch neoadjuvant vor einer Operation sowie adjuvant nach einer Operation in Therapieergänzung zu dieser angewandt werden. Die Auswahl des geeigneten Therapiekonzepts ist abhängig von der Operabilität sowie weiteren Faktoren, wie der Lokalisation des Tumors (Dietz, et al., 2014).

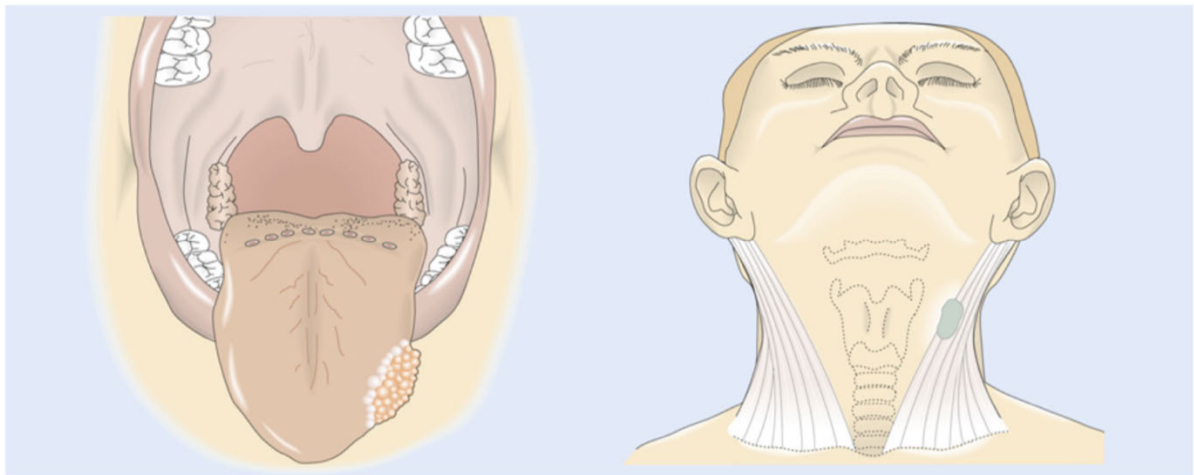


Abbildung 2: Tumorbefall T2N1 bei Zungenkarzinom (Schwenzer & Ehrenfeld, 2011)

Lokal begrenzte, kleine Tumoren der Stadien I-II (s. Abb. 2) können oft durch Resektion oder Radiotherapie vollständig entfernt oder zerstört werden. Wird eine alleinige Radiotherapie durchgeführt, besteht jedoch das Risiko, dass der Tumor oder mögliche lokoregionale Lymphknotenmetastasen nicht vollständig entfernt werden und dies nicht durch histologische Untersuchung des Gewebes überprüft werden kann. Bei der radikalen Tumorentfernung wird eine Resektion unter Berücksichtigung eines Sicherheitsabstandes im gesunden umliegenden Gewebe vorgenommen. Die Eingrenzung der Resektionsränder ist zwingend notwendig, da maligne Tumore aufgrund extrakapsulären Wachstums in benachbartes Gewebe einwachsen können. Wenn erforderlich, werden Weichgewebe, Knochen sowie Anteile des Unter- und Oberkiefers operativ mit entfernt (s. Abb. 3) (Schwenzer & Ehrenfeld, 2011).

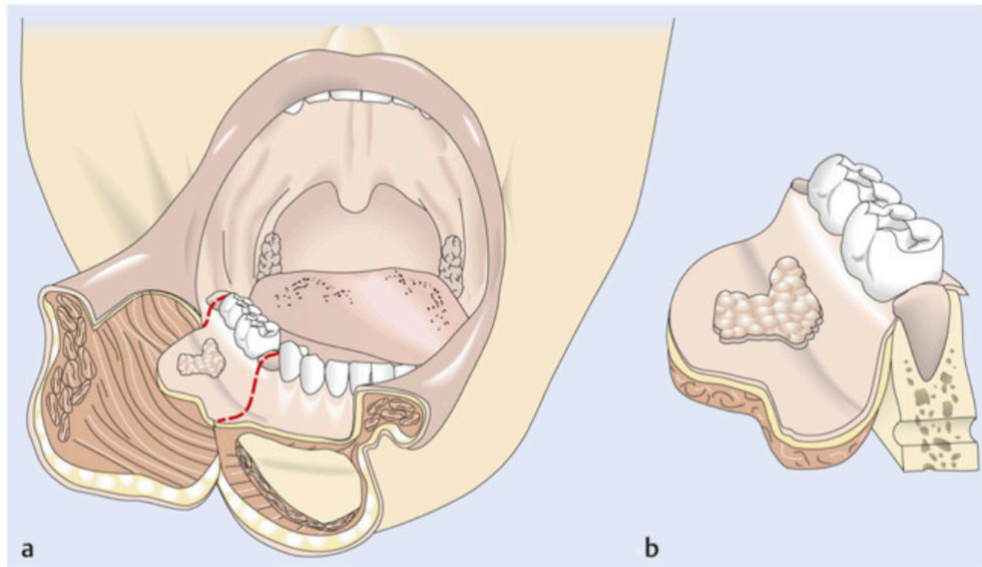


Abbildung 3: Darstellung einer radikalen Tumorresektion (Schwenzer & Ehrenfeld, 2011)

Beschreibung: a) Der Tumor mit eingezeichneten Resektionsrändern (rot) b) Resektat nach OP

Bei der Behandlung fortgeschrittener Tumoren der Stadien III-IV bedarf es aufgrund einer Metastasenbildung und/ oder einem Befall der Lymphknoten oft einer multimodalen Therapie. Liegt eine Operabilität des Tumors vor (Iva), wird der Resektion zur Vorbeugung von Rezidiven und möglichen restlichen Tumorzellen eine postoperative adjuvante Therapie angeschlossen. Die Indikation für die Auswahl dieser leitet sich aus der Risikoeinschätzung ab. Es handelt sich meistens um die postoperative Radiotherapie. Die Risikoeinschätzung wird durch die Bewertung der Resektionsränder, der Halslymphknotenmetastasen sowie des extrakapsulären Tumorwachstums bestimmt (Dietz, et al., 2014).

Patienten mit Tumoren, die infolge der Risikoeinschätzung nicht operabel sind (IVb und IVc), werden mit einer simultanen Chemo- oder Radio-Chemotherapie behandelt (Machiels et al., 2020). Bei der Chemotherapie werden die Tumorzellen durch Chemotherapeutika an der Zellteilung möglichst weitgehend gehindert. Einen Nachteil der Chemotherapie kann die Mitleidenschaft des umliegenden Gewebes sowie anderer Organe darstellen. Nebenwirkungen der Chemotherapie können gastrointestinale Beschwerden, Mukositis, Dermatosen etc. sein. Bei stark ausgeprägten Nebenwirkungen kann dies einen Grund für den Abbruch der Chemotherapie darstellen (Schwenzer & Ehrenfeld, 2011).

Da eine Radio-Chemotherapie einen negativen Einfluss auf die Toxizität hat, fanden in der letzten Zeit zunehmend zielgerichtete Therapien Beachtung. Bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren der Stadien III und IV wird deshalb oft eine adjuvante Therapie aus Radiotherapie und der EGFR-Antikörper-Gabe von Cetuximab durchgeführt. Cetuximab ist ein monoklonarer Antikörper, der sich

gegen den Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor EGFR richtet. Die multimodale Therapie führt laut der „Extreme Studie“ zu einer höheren Ansprechrates sowie einem längeren Gesamtüberleben (nach: Greenhalgh et al., 2009). Hierbei kann Vitamin D die antitumorale Immunantwort verbessern und somit einen wichtigen Bestandteil der Therapie darstellen (Bochen et al., 2018).

Lässt sich der Tumor mit der adjuvanten Radiotherapie und der Verabreichung von Cetuximab nicht erfolgreich behandelt, besteht die weitere Möglichkeit einer Behandlung durch Tumorimmuntherapie. Ziel der Therapie ist es, durch die Gabe eines Immuncheckpointinhibitors (PD-1 Rezeptor) durch Inhibition mit dem monoklonalen Antikörper Pembrolizumab eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort auszulösen (Hermann & Christiansen, 2019).

Dabei kann Vitamin D möglicherweise an der Regulation der Immunzellen beteiligt sein, indem das Zellwachstum in Tumoren herunterreguliert und somit die Immuntherapie unterstützt werden kann (Yokosawa et al., 2018).

2.2 Vitamin D

Vitamin D ist ein steroidähnliches, fettlösliches Vitamin. Der Körper kann es im Fett- und Muskelgewebe sowie in geringen Mengen in der Leber speichern. Vitamin D kommt hauptsächlich in zwei Formen vor, als Vitamin D₂ (Ergocalciferol) sowie als Vitamin D₃ (Cholecalciferol). Vitamin D weist eine Secosteroid-Struktur auf, das heißt, es handelt sich um ein Steroid mit geöffnetem B-Ring (s. Abbildung 4). Vitamin D ist mehr ein Prohormon als Vitamin und nimmt damit eine besondere Stellung unter den Vitaminen ein (Bochen et al., 2018). Vitamine sind nach Definition Substanzen, die für den Organismus essenziell sind, jedoch nicht vom menschlichen Körper selbst synthetisiert werden können und somit extern zugeführt werden müssen (Brockhaus, 2021). Das Provitamin D jedoch wird vom Körper in Form des 7-Dehydrocholesterol aus der Leber in der Epidermis synthetisiert (Jeon & Shin, 2018).

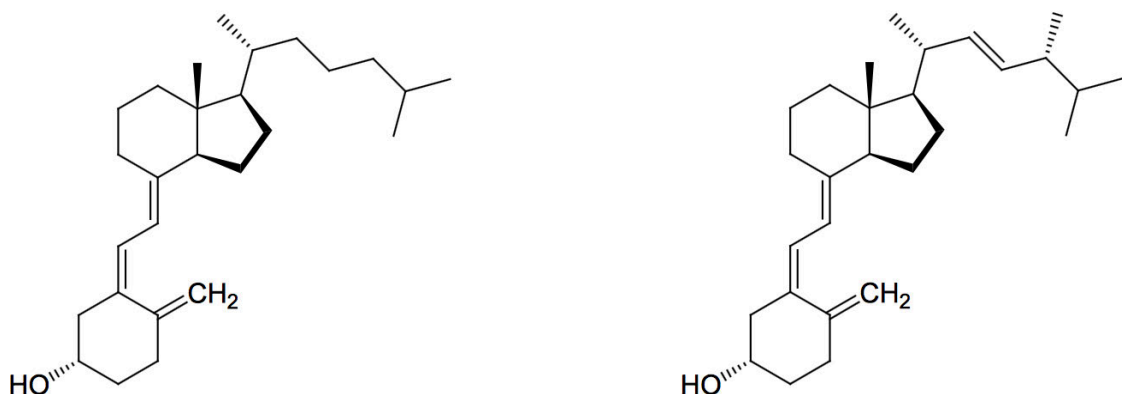


Abbildung 4: Strukturformeln von Vitamin D₃ (links) und Vitamin D₂ (rechts) (Gasteiger & Schunk, 2020)

2.2.1 Vitamin D-Synthese

Vitamin D₂ (Ergocalciferol) wird durch UVB-Strahlung in Pflanzen und Pilzen aus Ergosterol produziert. Vitamin D₃ (Cholecalciferol) hingegen befindet sich in tierischen Lebensmitteln wie fettreichem Fisch, Eiern und Leber. Ca. 20% des menschlichen Bedarfs an Vitamin D kann so alimentär über die Nahrung aufgenommen werden. 80% des menschlichen Bedarfs an Vitamin D wird endogen durch die Synthese von Vitamin D₃ aus körpereigenem 7-Dehydrocholesterol über UVB-Strahlung der Sonne (Wellenbereich 290-320 nm) in der Epidermis gebildet. Das Provitamin D₃ wird durch einen thermischen Prozess zu Vitamin D umgewandelt (Jeon & Shin, 2018).

Das Vitamin D gelangt zunächst durch Bindung an das Vitamin D bindende Protein (DBP) (ca. 85%), an Albumin (ca. 15%) sowie freier Form (ca. 1%) im Blutkreislauf zur Leber (Gabaj et al., 2020). Mittels der Vitamin-D-25-Hydroxylase wird das Vitamin D in der Leber zu 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D), auch Calcidiol genannt, hydroxyliert (Mäkitie et al., 2020). 25(OH)D ist der Vorläufer des aktiven Vitamin D. Im proximalen Tubulus der Niere wird das 25(OH)D nun durch die 25(OH)D-1 α -Hydroxylase zu 1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D₃), auch Calcitriol genannt, hydroxyliert. Calcitriol ist die hormonell aktive Form des Vitamin D (Christakos et al., 2016). Die 25(OH)D 1 α -Hydroxylierung wird durch das Parathormon (PTH) stimuliert, während das 1,25-Dihydroxyvitamin D sie hemmt. Weiter kann vom Organismus nicht genutztes 25-Hydroxyvitamin D in der Niere mittels der 24-Hydroxylase und des Hormons Calcitonin zu Calcitronsäure verstoffwechselt werden, welche über die Galle ausgeschieden wird (Gabaj et al., 2020).

Das Calcitriol gelangt nun über die Blutbahn zu den Zielgeweben, in denen es Funktionen im Knochenmetabolismus, im Darm, den Nieren und der Nebenschilddrüse übernimmt. In den Zielzellen löst sich das Calcitriol von DBP, bindet im Zytoplasma oder dem Zellkern an den nukleären Vitamin-D-Kernrezeptor VDR und steuert so Stoffwechselprozesse und Gene (Kingsley et al., 2013). VDR ist in zahlreichen Geweben und Zellen vorhanden (Mäkitie et al., 2020). Die Aktivierung der Zielgene durch Vitamin D wird durch VDR und 1,25(OH)₂D₃ durch Bildung des Heterodimers mit dem Retinoid-Rezeptor (RXR) initiiert (Gabaj et al., 2020). Der entstandene VDR-Rezeptor-Liganden-Komplex kann die Genexpression aktivieren und unterdrücken. Durch Bindung an Vitamin-D-respondierende Elemente (VDRE) der Promoterregion des regulierten Gens werden Transkriptionsfaktoren gebildet. Insbesondere letztere Funktion von Vitamin D ist für den Einfluss auf Tumore von klinischer Bedeutung (Christakos et al., 2016).

Die nachfolgende Abbildung stellt eine Übersicht des metabolischen Prozesses der Vitamin D-Synthese dar:

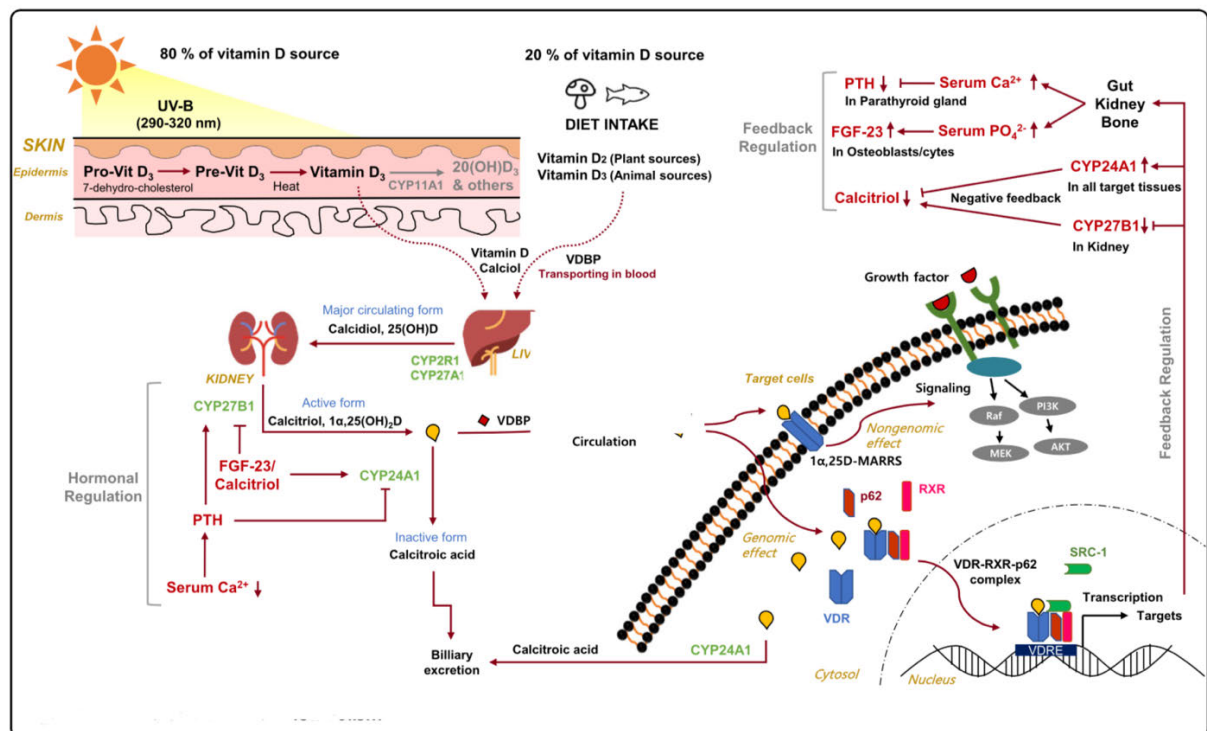


Abbildung 5: Übersicht der Vitamin D-Synthese (Jeon & Shin, 2018)

Anmerkung: Der negative Rückkopplungsmechanismus (oben rechts) wird in nachfolgendem Kapitel (Kap. 2.2.2) näher beschrieben. Die Enzyme und deren Bezeichnungen (grün) werden in der vorliegenden Arbeit nicht weiter berücksichtigt.

2.2.2 Funktionen von Vitamin D

Vitamin D, insbesondere die stoffwechselaktive Form 1,25(OH)₂D, übernimmt durch Bindung an den nukleären Vitamin-D-Rezeptor (VDR) zahlreiche Funktionen im Körper (Gabaj et al., 2020). Die bekanntesten Funktionen von Vitamin D sind die Mechanismen im Knochenmetabolismus sowie die Kalzium-Phosphat-Homöostase (Bochen et al., 2018). Mittels des VDRs wirkt Vitamin D in den Knochen, im Darm, in den Nieren sowie in der Nebenschilddrüse. Im Darm und der Niere fördert 1,25(OH)₂D₃ die Aufnahme und Rückresorption von Kalzium in den Knochen, stimuliert die Osteoblastenbildung aus den Monozyten und unterstützt so die Knochenmineralisierung (Jeon & Shin, 2018; Mäkitie et al., 2020). Der Vitamin D-Stoffwechsel wird vom Körper streng über einen negativen Rückkopplungsmechanismus reguliert. Dies geschieht primär durch Calcitonin, das Parathormon (PTH) sowie den Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23). Calcitonin senkt den Kalzium-Serum-Spiegel und wird als Gegenspieler des PTHs bezeichnet. Sinkt der Kalzium-Serum-Spiegel in der Nebenschilddrüse, reagiert der Körper mit einer vermehrten Ausschüttung des PTH (Christakos et al., 2016). Der erhöhte PTH-Spiegel führt zu einer verstärkten Produktion von Calcitriol in den Nieren. Die

Kalziumabsorption im Darm steigt an, wodurch der Kalzium-Serum-Spiegel wieder ansteigt. Als Reaktion auf einen hohen Calcitriol- und Phosphat-Serum-Spiegel wird der Fibroblasten-Wachstumsfaktor 2 (FGF2) von den Osteoblasten und Osteozyten abgesondert. FGF2 hemmt mittels Bindung an seinen Klotho-Rezeptor die Expression des renalen Natrium-Phosphat-Cotransporters 2 (NPT2) im proximalen Nierentubulus in den Zellmembranen. Dieser Mechanismus führt zur Ausscheidung von Phosphat. Weiter spielt FGF2 eine wichtige Rolle bei der Senkung des erhöhten Calcitriol-Serum-Spiegels, dessen dahinterstehende Funktionsweise noch nicht genau bekannt ist (Jeon & Shin, 2018).

Darüber hinaus reguliert Vitamin D die Zellproliferation und -differenzierung in Bezug auf das kardiovaskuläre System sowie das Immunsystem (Mäkitie et al., 2020). Dabei steht ein niedriger 25(OH)D-Serumspiegel in Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie. Ein Vitamin D-Mangel kann Entzündungen im Körper erhöhen, woraus eine endotheliale Dysfunktion resultieren kann, durch diese der Blutdruck signifikant ansteigt. Ein weiterer Einfluss auf das kardiovaskuläre System ist, dass ein Vitamin D-Mangel den PTH-Serumspiegel ansteigen lässt, was eine Myokardhypertrophie und eine daraus resultierende Hypertrophie zur Folge haben kann (Christakos et al., 2016).

1,25(OH)₂D₃ steht in einem Zusammenhang mit Autoimmunerkrankheiten, wie z.B. chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Durch Expression des VDR in den Darmepithelzellen können Entzündungen bei CED zur Hemmung der TH17 Zellen reduziert werden. In Bezug auf das angeborene Immunsystem induziert 1,25(OH)₂D₃ das antimikrobielle Peptid Cathelicidin in Epithelzellen und myeloischen Zellen, infolgedessen es zur Abtötung von schädlichen Bakterien kommt (Christakos et al., 2016).

Des Weiteren wird derzeit über den Einfluss von Vitamin D auf maligne Tumorerkrankungen, insbesondere in der Tumorgenese, geforscht. Die Mechanismen werden in Kapitel 2.3.3 näher beleuchtet.

2.2.3 Vitamin D-Versorgung

Zur Bewertung des Vitamin D-Status wird empfohlen, den 25(OH)D-Serumspiegel zu messen. 25(OH)D gilt als der beste Indikator für den Vitamin D-Status, da dieser das am häufigsten vorkommende Derivat im Blutkreislauf ist. Der 25(OH)D-Serumspiegel reflektiert sowohl das Vitamin D aus der Nahrung als auch das durch UVB-Strahlung in der Epidermis synthetisierte Vitamin D. Weiter hat 25(OH)D eine lange Halbwertszeit von zwei bis drei Wochen, sodass Schwankungen des Serumspiegels innerhalb kurzer Zeiträume sehr gering sind (Herrmann et al., 2017).

Das in den Nieren synthetisierte 1,25(OH)₂D₃ ist als Messwert des Vitamin D-Serumspiegels nicht geeignet, da es die Vitamin D-Reserven des Körpers nicht widerspiegelt. 1,25(OH)₂D₃ wird im Blut

stark durch das Parathormon, die Kalzium-Homöostase sowie den Phosphatstoffwechsel reguliert (Holick et al., 2011). Des Weiteren weist es eine kurze Halbwertszeit von ca. vier bis sechs Stunden auf, sodass der Serumspiegel innerhalb eines kurzen Zeitintervalls stark variieren kann (Kingsley et al., 2013). Die Bestimmung des Vitamin D-Serumspiegels wird nur bei Personen, die das Risiko eines Mangels haben, empfohlen (Herrmann et al., 2017).

Ein Vitamin D-Mangel besteht ab einem 25(OH)D-Serumspiegel von <30 nmol/l, bzw. 12 ng/ml. Ein Wert von 30 nmol/l – 50 nmol/l stellt einen unzureichenden Serumspiegel dar. Ab einem Wert von >50 nmol/l spricht man von einem Zusammenhang mit einer guten Knochengesundheit (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., 2012). Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), die World Health Organization (WHO), das Institute of Medicine (IOM) sowie das National Institute of Health (NIH) geben für die Bewertung des Vitamin D-Status gleiche Referenzwerte an. In nachfolgender Tabelle (Tab. 3) sind diese als Übersicht dargestellt (Ehlers, 2013).

Tabelle 3: 25(OH)-Serumwerte, Versorgungsstatus und klinische Symptome (Ehlers, 2013)

Serumwert nmol/l	Serumwert ng/ml	Versorgungsstatus	(klinische) Symptome
< 30	< 12	Mangel	erhöhtes Risiko für Rachitis (Kinder) Osteomalazie Osteoporose
30 - 50	12 - 20	unzureichend	keine Prävention von Stürzen und Frakturen
≥ 50	≥ 20	adäquat	adäquat für Knochengesundheit
> 400	> 160	überversorgt	gesundheitliche adverse Effekte möglich (Hypercalcämie)

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), das Bundesamt für Gesundheit Schweiz (BAG Schweiz), das Institute of Medicine (IOM), die US Endocrine Society sowie die International Osteoporosis Foundation (IOF) geben Schätzwerte für die tägliche Vitamin D-Zufuhr beruhend auf dem Erhalt der Knochengesundheit, in Abhängigkeit von dem Alter, an. Kindern im ersten Lebensjahr werden 600 I.E. / Tag empfohlen, Personen zwischen dem 2. und 64. Lebensjahr 600 I.E. und Senioren ab dem 64. Lebensjahr 800 I.E. (Bischoff-Ferrari, 2020). Dabei entspricht 1 I.E. = 0,025 µg (Kingsley et al., 2013).

Für Vitamin D gibt es ein Upper Limit (UL). Dieses gibt die höchste mögliche Zufuhrmenge an, bei der keine negativen Folgen zu erwarten sind. Bei Überschreiten des Upper Limits kann es zu negativen Gesundheitsfolgen kommen (s. Kap. 2.2.5). Die European Food Safety Authority (efsa) gibt ein Upper Limit für Kinder zwischen 1-10 Jahren von 50 µg (2.000 I.E.) an, die tägliche empfohlene Höchstzufuhr für Erwachsene liegt bei 100 µg (4.000 I.E.) (European Food Safety Authority, 2012).

Die genannten Zufuhrempfehlungen beziehen sich auf gesunde Menschen. Für an Tumoren erkrankte Menschen gibt es noch keine genauen Leitlinien zur Zufuhrempfehlung von Vitamin D. Dadurch, dass Vitamin D in Bezug auf Tumorerkrankungen, immer mehr positive Einflüsse zugesagt werden, spricht jedoch u.a. der Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) Empfehlungen zur Prävention und Erhaltung der allgemeinen Gesundheit aus (Kania et al., 2019). Das DKFZ empfiehlt, sich zwei bis dreimal die Woche für zwölf Minuten bei Sonnenschein im Freien aufzuhalten, sowie ab einem Alter von 50 Jahren täglich 1.000 I.E. (25µg) Vitamin D₃ über Nahrungsergänzungsmittel einzunehmen (Deutsches Krebsforschungszentrum, 2021).

2.2.4 Vitamin D-Mangel

In Deutschland sind laut des Robert-Koch-Institut ca. 60% der erwachsenen Bevölkerung und damit mehr als jeder Zweite unzureichend mit Vitamin D versorgt (<50 nmol/l). 30,2% der Erwachsenen leiden sogar einen Mangel (<30 nmol/l) (Robert Koch-Institut, 2016b).

Gründe dafür, dass auch gesunde Menschen einen Vitamin D-Mangel entwickeln können, gibt es diverse. Die tägliche Zufuhr an Vitamin D ist allein durch die Nahrungsaufnahme nicht möglich, da diese lediglich nur bis zu 20% ausmacht. Die Synthese von Vitamin D aus der UVB-Strahlung ist für die ausreichende Versorgung somit zwingend erforderlich (Bundesinstitut für Risikobewertung et al., 2012). Ein Mangel entsteht folglich am häufigsten durch eine zu geringe Eigensynthese (Holick et al., 2011). Für diese ist eine UVB-Strahlung der Wellenlängen 290-315 nm notwendig. Diese Frequenz kommt ganzjährig nur in Regionen unterhalb des 35. Breitengrades vor, Deutschland liegt jedoch zwischen dem 47. und 55. Breitengrad. Aufgrund dessen ist die Eigensynthese durch UVB-Strahlung von Vitamin D ausschließlich von März-Oktober möglich. In den Sommermonaten ist der Körper fähig, einen körpereigenen Vitamin D-Speicher anzulegen, die Speicherung kann jedoch durch den Einfluss von Umweltfaktoren bis zu 90% begrenzt sein (Robert Koch-Institut, 2019).

Es gibt verschiedene Risikogruppen zur Manifestation eines Mangels. Dazu gehören Personen, die aufgrund religiöser oder kultureller Gründe nur mit einem komplett bedeckten Körper nach draußen gehen, Säuglinge sowie ältere Menschen. Insbesondere ältere Menschen gehen aufgrund einer Mobilitätseinschränkung oder chronischer Erkrankungen unzureichend ins Freie. Dazu kommt die Abnahme der Fähigkeit der Epidermis im Alter, Vitamin D zu synthetisieren sowie eine oft verringerte Nahrungsaufnahme, die oft mit einer geringeren Vitamin D-Zufuhr einhergeht (Bundesinstitut für Risikobewertung et al., 2012). Personen, die an einer chronischen Magen-Darm-, Leber- oder Nierenerkrankung leiden, oder, die Medikamente einnehmen, welche einen Einfluss auf den Vitamin D-Stoffwechsel haben, wie z.B. Antiepileptika und Zytostatika, haben ebenso ein erhöhtes Risiko für eine unzureichende Versorgung (Robert Koch-Institut, 2016b).

Eine unzureichende Vitamin D-Versorgung oder ein Mangel wirken sich negativ auf den Kalzium-, Phosphat- und Knochenmetabolismus aus. Durch eine geringere Kalzium- und Phosphatabsorption aus der Nahrung folgt ein Anstieg des Parathormons, ein sekundärer Hyperparathyreoidismus (HPT) entsteht. Daraus resultiert ein Anstieg des Kalziumspiegels durch Abbau des Kalziums aus den Knochen sowie zunehmender Phosphatausscheidung über die Nieren und den Urin. Zu den Folgen zählen eine verminderte Knochenmineraldichte (BMD) und Erkrankungen der Knochen wie Osteopenie bis hin zur Osteoporose und Manifestierung von Osteomalazie (Christakos et al., 2016). Bei Kindern kann ein Vitamin D-Mangel zu einer Rachitis führen. Dabei handelt es sich um eine Deformation des Skeletts, die durch einen Mineralstoffmangel in den Knochen und Überlastung der Epiphysen entsteht. Dies hat zur Folge, dass die Knochen weich werden. Es gehen Symptome wie Muskel- und Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe, ein veränderter Gang, X- oder O-Beine und Verformungen der Rippen mit einher (Holick et al., 2011).

2.2.5 Vitamin D-Toxizität

Die Vitamin D-Toxizität sowie ihre klinische Manifestation, die Hyperkalzämie, sind Folgen einer Hypervitaminose D und ab einem 25(OH)D-Serumspiegel von mehr als 150 nmol/l definiert. Durch einen erhöhten Kalziumspiegel gehen u.a. Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, Dehydration, Appetitlosigkeit, Obstipation, Muskelschwäche, Verwirrtheit, Herz-Kreislaufprobleme, Verkalkung der Organe, Nierensteine bis hin zu einem akuten Nierenversagen einher (Marcinowska-Suchowierska et al., 2018).

Die Entstehung von exogenen Intoxikationen sind primär auf unsachgemäße, übermäßige Langzeitaufnahmen von Vitamin D-Supplementen zurückzuführen. Eine Überdosierung durch körpereigene Synthese in Folge erhöhter Sonneneinstrahlung ist nicht möglich (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2020).

2.3 Vitamin D und Tumore

In den letzten Jahren ist Vitamin D in Zusammenhang mit Tumorerkrankungen immer mehr in den Fokus der Forschung vorgedrungen. Auch in Bezug auf Tumore im Kopf-Hals-Bereich werden Vitamin D antitumorale Eigenschaften zugeschrieben. Der 25(OH)D-Serumspiegel könnte möglicherweise einen Einfluss auf die gesamte Tumorgenese, von der Initiation bis hin zur Bildung von Metastasen, haben (Jeon & Shin, 2018). Vitamin D hat durch Regulation der Zellproliferation, -differenzierung, -invasion und Metastasierung sowie der Apoptose und Angiogenese tumorhemmende Eigenschaften. In Bezug auf Tumore im Kopf-Hals-Bereich steht besonders die Regulation von Immunzellen durch Vitamin D im Fokus (Yokosawa et al., 2018).

In den folgenden Kapiteln werden die dahinterstehenden Mechanismen weiter erklärt und beleuchtet.

2.3.1 VDR

Der Vitamin D-Rezeptor (VDR) ist ein nukleärer Transkriptionsfaktor und beim Menschen auf dem 12. Chromosom lokalisiert. Der Rezeptor besteht aus 427 Aminosäuren und wird in eine N-terminale Zinkfinger-DNA-Bindungsdomäne (DBD) und die C-terminale Ligandenbindungsdomäne (LBD) eingeteilt. Die DBD und ihre zwei Zinkfinger-DNA-Bindungsmotive binden an die spezifischen DNA-Sequenzen der Promotorregionen der Vitamin D-responsiven-Elemente (VDRE) (Christakos et al., 2016). Durch diesen Prozess entwickelt eins der zwei Zinkfinger-DNA Bindungsmotive eine Zellspezifität aus. Das Andere formt gemeinsam mit der umliegenden T-Box eine Übergangsstelle für die Bildung des Heterodimers, welcher die Transkription von Zielgenen fördert und hemmt. Die Ligandenbindungsdomäne (LBD) besteht aus zwölf α -Helix. LBD induziert die Bindung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und letztendlich die Funktion des Heterodimers. Am C-terminalen Ende der LBD ist die Aktivierungsdomäne AF-2 lokalisiert. Diese ermöglicht die Steuerung der VDR-interagierenden Proteine und Teilen des Transkriptionskomplexes mit ihren nukleären Transkriptionskoaktivatoren sowie der RNA-Polymerase II. Zur Transkription durch VDR sind die Transkriptionskoaktivatoren unabdingbar (Fathi et al., 2019).

Der VDR ist an der Regulation einer Vielzahl von Genen beteiligt. Die Funktionen des VDR gehen weit über die klassischen Funktionen des Vitamin D hinaus. Neben den bekannten Wirkmechanismen auf die Kalzium-Phosphat-Homöostase und den Knochenmetabolismus ist VDR bei Entzündungsprozessen involviert, an hormonellen Signalwegen und der Stimulation der Insulinproduktion beteiligt. Der Rezeptor wurde u.a. in Pankreas, Hypophyse, Magen, den Zähnen, in Zellen des Immunsystems wie Monozyten, Makrophagen, dendritischen- und Killer-Zellen sowie aktivierten T- und B-Lymphozyten nachgewiesen (Christakos et al., 2016).

In den Monozyten und Makrophagen werden durch den VDR antimikrobielle Proteine wie Cathelicidin oder β -Defensin gebildet. Letzteres steht in Abhängigkeit vom kappa-light-chain-enhancer (NF- κ B) und IL-1beta. Pro-inflammatorische Zytokine in Monozyten wie z.B. TNF- α , IL-6 sowie IL-12 können durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ unterbunden werden (Jeon & Shin, 2018).

2.3.2 VDR in der Tumorgenese

VDR wurde in zahlreichen Tumorgeweben entdeckt. Dies lässt auf einen Bezug zur Tumorgenese vermuten (Fathi et al., 2019).

Der VDR-Ligandenkomplex aus VDR, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und RXR hat weiterführend verschiedene Wirkungen. Dieser kann die Zellproliferation hemmen, die Zelldifferenzierung fördern, die Angiogenese verringern sowie die Zellreifung und Apoptose indizieren und insbesondere anti-inflammatorische Effekte haben (Yokosawa et al., 2018). Weiter beeinflusst der VDR-Ligandenkomplex die Zellmigration und – Invasion (Holick et al., 2011).

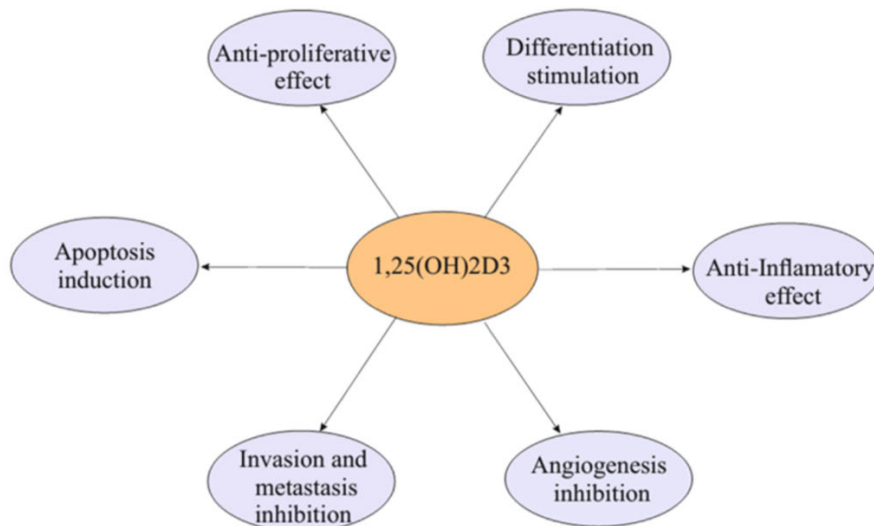


Abbildung 6: Einflüsse des VDR auf tumorassoziierte Zellmechanismen (Fathi et al., 2019)

Apoptose:

1,25(OH)₂D₃ induziert die Apoptose (Zelltod) bei Tumorzellen durch zellspezifische Mechanismen. Dies geschieht durch Einleitung des mitochondrialen Signalwegs durch Unterdrückung der Genexpression anti-apoptotischer Gene wie BCL2 und Bcl-xL sowie der Regulation der Transkription pro-apoptotischer Gene wie der BAX-Stimulation (Kingsley et al., 2013). Einige der BCL2 Proteine sowie die BAX-Gene sind an der Aktivierung der Zellablösung durch die Apoptose beteiligt (Fathi et al., 2019). Des Weiteren erfolgt die Indizierung der Apoptose durch Hochregulierung pro-apoptotischer Proteine wie G0-G1-Switch 2 (GOS2) und dem mit dem Zelltod assoziierten Protein DAP-3. Zusätzlich begünstigt Vitamin D die Autophagie, in dem es Beclin 1 (BECN1) und die Expression des Transkriptionsfaktors DDIT4 hochreguliert (Jeon & Shin, 2018).

Zellproliferation:

Die intrazellulären Cyclin-abhängigen Kinase-Inhibitoren (CDK) sind an der Regulation des Zellzyklus und damit an der Zellproliferation (Zellwachstum) beteiligt. CDKs sind Enzyme und gehören zur Gruppe der Proteinkinasen. Die CDKs werden über verschiedene Mechanismen reguliert. 1,25(OH)₂D₃ kontrolliert die Hochregulierung der Inhibitoren der CDKs sowie die Aktivitätsminderung dieser. Dieser Prozess führt durch Dephosphorylierung des Retinoblastom-Proteins zum Stillstand des Zellzyklus. 1,25(OH)₂D₃ kann die mitochondriale Signalübertragung durch Wachstumsfaktoren wie IGF1 und den Progress des insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor-bindenden Protein 3 (IGFBP-3) stimulieren. Dazu steigert 25(OH)D u.a. die Expression von β -Wachstumshemmer. Die Telomerase-Aktivität ist bei Tumorerkrankungen erhöht. Dieses lässt auf eine gesteigerte Proliferationsrate schließen. 25(OH)D kann die Telomerase-Aktivität einschränken, indem die reverse Telomerase (Transkriptase) (TERT)-mRNA-Expression reduziert wird (Fathi et al., 2019; Jeon & Shin, 2018).

Angiogenese:

1,25(OH)₂D₃ kann die für das Tumorwachstum notwendige Angiogenese beeinträchtigen. Beim Prozess der Angiogenese bildet der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) eine wichtige Basis. 1,25(OH)₂D₃ kann den VEGF hemmen, indem es Interleukin-8 (IL-8) sowie die Transkription des heterodimeren Faktors 1-alpha (HIF1A) supprimiert (Fathi et al., 2019). Des Weiteren wird der Spiegel des angiogenen Fibroblasten-Wachstumsfaktors-2 (FGF-2) durch eine verringerte HBp17/FGFBP-1 Proteinexpression gesenkt, woraus die Hemmung der Angiogenese resultiert (Mäkitie et al., 2020).

Zelldifferenzierung:

1,25(OH)₂D₃ kann mittels VDR eine differenzierungsfördernde Wirkung durch Induktion von Differenzierungsmarkern auf Tumorzellen haben. Weiter können aus der Regulation der c-Jun-N-terminale-Kinasen (JNK), des β -Catenin, der NF- κ B-Signalwege und der PI3K zellspezifische Mechanismen entstehen. Des Weiteren wirkt die Regulation der Aktivität einiger Transkriptionsfaktoren wie dem CCAAT/Enhancer-Binding-Protein (C/EBP) und dem Aktivatorprotein-1-Komplex auf die Zelldifferenzierung (Fathi et al., 2019).

Zellinvasion und Metastasierung:

Das invasive Wachsen von Tumorzellen sowie die Bildung von Metastasen außerhalb des primären Tumors in entfernteren Körperregionen sind die Hauptursache für die Sterblichkeit bei Tumorkranken. 1,25(OH)₂D₃ kann Promotoren der Invasion und Metastasierung von Tumorzellen regulieren. Promotoren, die von besonderer Bedeutsamkeit sind, sind der Plasminogenaktivator (uPA) sowie die Matrix-Metalloproteasen (MMP). Insbesondere das Glykoprotein Tenascin C (TN-C) begünstigt die Invasion und Angiogenese. 1,25(OH)₂D₃ kann die Expression des Proteins in Tumor-Epithelzellen supprimieren. Des Weiteren begünstigt auch die Lamin-Induzierung der Integrine α 6 (CD49f) und β 4 (CD104) die Invasion, welche ebenfalls durch 1,25(OH)₂D₃ unterdrückt werden können. Die Matrix-Metalloproteinase 9 (MMP9) ist in Tumorzellen vermehrt nachweisbar und ebenfalls an der Angiogenese beteiligt. 1,25(OH)₂D₃ hemmt wiederum die Aktivität und stimuliert das Glykoprotein TIMP-1 sowie CDH1, welche die Metastasierung hemmen (Fathi et al., 2019).

Entzündungshemmende Effekte:

Vitamin D kann Entzündungen hemmen, welche u.a. an der Entstehung und dem Fortschreiten eines Tumors beteiligt sind (Jeon & Shin, 2018). Es kann die Wirkung von Prostaglandinen abschwächen, welche bei der Entstehung von Entzündungsprozessen mitwirken. Durch Unterdrückung des pro-inflammatorischen Signalweges wird die Expression von Cyclooxygenase 2 (COX-2) und den Prostaglandin-Rezeptoren gehemmt (Fathi et al., 2019). Dies führt zum vermehrten Abbau der Prostaglandine. Weiter durch Vitamin D beeinflusst wird der pro-inflammatorische Signalweg mittels Induktion der Expressionen von c-Jun-N-terminale-Kinasen (JNK) und den dazugehörigen p38-

mitogenaktivierte Proteinkinasen (MAPK) (Jeon & Shin, 2018). Die Expression des Transkriptionsfaktor NF- κ B wird durch Phosphorylierung der Proteinkinase B eingeleitet, was wiederum Einfluss auf den pro-inflammatorischen Signalweg hat. Des Weiteren wird die Funktion der Glykoproteine TIMP-1 und CDH1 stimuliert (Fathi et al., 2019). Mittels Vitamin D kann die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine unterdrückt werden, da Vitamin D die Interaktion zwischen Immun- und Tumorzellen regulieren kann (Jeon & Shin, 2018).

2.4 Die Rolle der T-Zellen im Immunsystem bei Tumoren

Leukozyten besitzen ihre primäre Funktion in der spezifischen und unspezifischen Immunabwehr. Zur unspezifischen Immunabwehr zählen die Untergruppen der Granulo- und Monozyten. Die spezifische Immunabwehr ist über die T- und B-Lymphozyten, sowie die Natürlichen Killerzellen (NK) definiert. Mittels der Anzahl dieser kann der zelluläre Immunstatus bestimmt werden, welcher in Form von Abweichungen Hinweise auf Störungen des Immunsystems wie Allergien, Autoimmunkrankheiten sowie auch Tumore geben kann. Zusätzlich können bei Auffälligkeiten des zellulären Immunstatus Aktivierungsantigene wie die Glykoproteine HLA und CD69⁺ T-Zellen relevante Informationen bei der Diagnose stellen. Insbesondere die T-Lymphozyten spielen bei Tumorerkrankungen eine wichtige Rolle (Penz, 2007).

CD3⁺ T-Zellen stellen eine Untergruppe der T-Lymphozyten dar. Unterteilt werden diese zum einen in T-Helferzellen (CD3⁺ und CD4⁺). Diese vermitteln die zytotoxische und suppressorische T-Zell Aktivität sowie die B-Zellfunktion. Zum anderen werden die CD3⁺ T-Zellen in zytotoxische T-Zellen (CD3⁺ und CD8⁺) unterteilt (Penz, 2007).

Dazu zählen auch TILs. Als TILs (Immuninfiltrierte Lymphozyten) werden Immunzellen bezeichnet, die innerhalb sowie außerhalb des Tumorgewebes lokalisiert sind. TILs stellen durch Verbesserung der Immunantwort auf Tumorzellen einen wichtigen Faktor bei der Tumorzellzerstörung dar. Insbesondere die Zellinfiltrationen mit den CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen gelten als Indikator für eine günstigere Prognose bei Tumorerkrankungen. Des Weiteren begünstigen auch NK-Zellen (CD56⁺) die Hemmung des Fortschreitens der Tumorerkrankung sowie die Zerstörung der Tumorzellen (Cho et al., 2003).

Zu den T-Lymphozyten gehören jedoch auch die regulatorischen T-Zellen (T_{Regs}), deren Expression durch den Transkriptionsfaktor FoxP3 induziert wird (Takeuchi & Nishikawa, 2016). Ca. fünf bis sieben Prozent der CD4⁺ T-Zellen sind T_{Regs} (Sebe et al., 2020). Die Aufgabe der T_{Regs} besteht in der Regulation der Selbsttoleranz des Immunsystems. T_{Regs} besitzen die Funktion, entsprechende Antigene zu erkennen und den Organismus somit vor Allergien und der Entstehung von Autoimmunkrankheiten zu schützen. Jedoch ist es den T_{Regs} nicht möglich, zwischen Tumorzellen

und gesunden Zellen zu unterscheiden, sodass dieses durch Suppression der Antitumorimmunität zur Fortschreitung der Tumorgenese führen kann (Takeuchi & Nishikawa, 2016).

Tumorimmuntherapien (s. Kapitel 2.1.2) stellen eine mögliche Therapie dar, die körpereigene Immunabwehr in Bezug auf die Tumorzellen zu unterstützen (Hermann & Christiansen, 2019).

3. Methodik

Im folgenden Kapitel wird die Methodik der systematischen Literaturrecherche zur aktuellen Datenlage zum Einfluss des Vitamin D-Spiegels auf Tumore im Kopf- und Halsbereich dargelegt und erläutert.

Die systematische Literaturrecherche erfolgte vom 4. bis zum 16. Januar 2022 über die wissenschaftliche frei verfügbare Onlinedatenbank PubMed und wurde durch eine Handrecherche bei Research Gate ergänzt, indem u.a. Verweisen der Autoren in bereits ausgewählten Studien weiter nachgegangen wurde. Jede darüber hinaus veröffentlichte Literatur in den genannten Datenbanken wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Zur Literaturverwaltung- und Organisation wurde das Literaturverwaltungsprogramm Mendeley genutzt.

3.1 Studientyp

Zunächst wurden bei PubMed die Stichwörter „vitamin d“ and „head and neck cancer“ ohne die Eingabe von Filtern verwendet, um einen Gesamtüberblick über die aktuelle Primär- als auch Sekundärliteratur aus der Forschung zu erhalten. Des Weiteren sollte somit geprüft werden, ob sich die aktuelle Datenlage als ausreichend erweist. Aufgrund des Vorhandenseins von genügend Primärliteratur wurde ein Filter für randomisierte kontrollierte Studien eingesetzt, da diese dem höchsten Evidenzgrad in der Primärliteratur zuzuordnen sind (Herkner & Müllner, 2012). Da die Suche nur einen für die vorliegende Arbeit relevanten Treffer ergab, wurden zunächst alle Studientypen in die Literaturrecherche inkludiert.

3.2 PubMed-Recherche

Mittels der ersten Recherche wurde nach Stichwörtern in Studien gesucht, um die Suche von Outcome-Parameter in Bezug auf die Genesung zu erweitern. Es wurden die Stichwörter „vitamin d“, „head and neck cancer“, „mucositis“, „quality of life“ sowie „mortality“ verwendet. Anschließend wurde ein Filter zum Zeitraum gesetzt. Es wurden Studien aus den letzten 15 Jahren eingeschlossen, da schnell deutlich wurde, dass die Studienlage aus den letzten 5-10 Jahren nicht ausreichend ist. Es wurde nach Humanstudien recherchiert, in Bezug auf die Einschlusskriterien der Probanden wurden keine Faktoren

wie das Geschlecht, Alter oder die Ethnie berücksichtigt. Zusätzlich sollten ein Abstract sowie ein Volltext zu der Studie vorhanden sein, um den Zugriff auf möglichst alle relevanten Informationen zu gewährleisten. Der Volltext sollte auf Englisch oder Deutsch zugänglich sein. Die verwendeten Stichwörter, sowie die daraus resultierenden Kombinationen nebst der Trefferzahl wurden in folgender Tabelle (Tab. 4) aufgelistet:

Tabelle 4: Stichworttabelle zur Literaturrecherche (eigene Darstellung)

Datenbank und Datum	Stichwörter	Filter	Trefferzahl
PubMed 14.01.2022	#1 vitamin d	Zeitraum: 2007-2022 Humanstudie Abstract vorhanden Frei zugänglicher Volltext	16520
PubMed 14.01.2022	#2 head and neck cancer	Zeitraum: 2007-2022 Humanstudie Abstract vorhanden Frei zugänglicher Volltext	52193
PubMed 14.01.2022	#3 mucositis	Zeitraum: 2007-2022 Humanstudie Abstract vorhanden Frei zugänglicher Volltext	37074
PubMed 14.01.2022	#4 quality of life	Zeitraum: 2007-2022 Humanstudie Abstract vorhanden Frei zugänglicher Volltext	118499
PubMed 14.01.2022	#5 mortality	Zeitraum: 2007-2022 Humanstudie Abstract vorhanden Frei zugänglicher Volltext	291504
PubMed 14.01.2022	#1 AND #2	Zeitraum: 2007-2022 Humanstudie Abstract vorhanden Frei zugänglicher Volltext	150
PubMed 14.01.2022	#1 AND #2 AND #3	Zeitraum: 2007-2022 Humanstudie Abstract vorhanden Frei zugänglicher Volltext	4
PubMed 14.01.2022	#1 AND #2 AND #3 AND #4	Zeitraum: 2007-2022 Humanstudie Abstract vorhanden Frei zugänglicher Volltext	0
PubMed 14.01.2022	#1 AND #2 AND #5	Zeitraum: 2007-2022 Humanstudie Abstract vorhanden Frei zugänglicher Volltext	19

3.3 Auswahl der Studien

Nachfolgend wurden die Abstracts aller ausgewählten Studien näher begutachtet. Die Abstracts sollten verschiedene Kriterien erfüllen. Es wurden nur Abstracts von Studien weiter beleuchtet, die den Einfluss von Vitamin D auf die Genesung von Tumorpatienten im Kopf- und Halsbereich untersuchen.

Ausgeschlossen wurden somit Studien, die keine Outcome-Parameter der Genesung, sondern einschließlich der Prävention sowie der Inzidenz untersuchten. Waren keine Outcome-Parameter vorhanden, wurde die Studie ebenfalls nicht weiter berücksichtigt. In Bezug auf die Studienpopulation wurden nur Studien berücksichtigt, in denen die Probanden an einem Primärtumor im Kopf- und

Halsbereich erkrankt waren. Ein zusätzliches Ausschlusskriterium war eine Untersuchung von Patienten mit anderen Tumoren im Kopf- und Halsbereich, die nach Definition jedoch nicht zu den Kopf- und Halstumoren gehören (Schwenzer & Ehrenfeld, 2011).

Nach genauerer Betrachtung der Studien wurden jegliche Reviews ausgeschlossen, da diese entweder bereits ausgewählte Studien enthielten oder andere Studien inkludierten, dessen Sichtung keine Relevanz oder eindeutigen Bezug zur Forschungsfrage aufwies. Studien, die für die Untersuchung der Forschungsfrage relevant waren, wurden in die Ergebnistabelle (Kapitel 4.1) inkludiert. Des Weiteren wurden Duplikate eruiert und ausgeschlossen.

Zur Untersuchung der aktuellen Datenlage zum Einfluss des Vitamin D-Spiegels auf die Genesung von Tumorkranken im Kopf- und Halsbereich wurden somit sechs Studien in der wissenschaftlichen Datenbank PubMed sowie zwei Studien bei Research Gate mittels ergänzender Handrecherche für die Ergebnistabelle ausgewählt. Die Recherche bei PubMed ist in nachfolgendem Fließschema (Abb. 7) dargestellt:

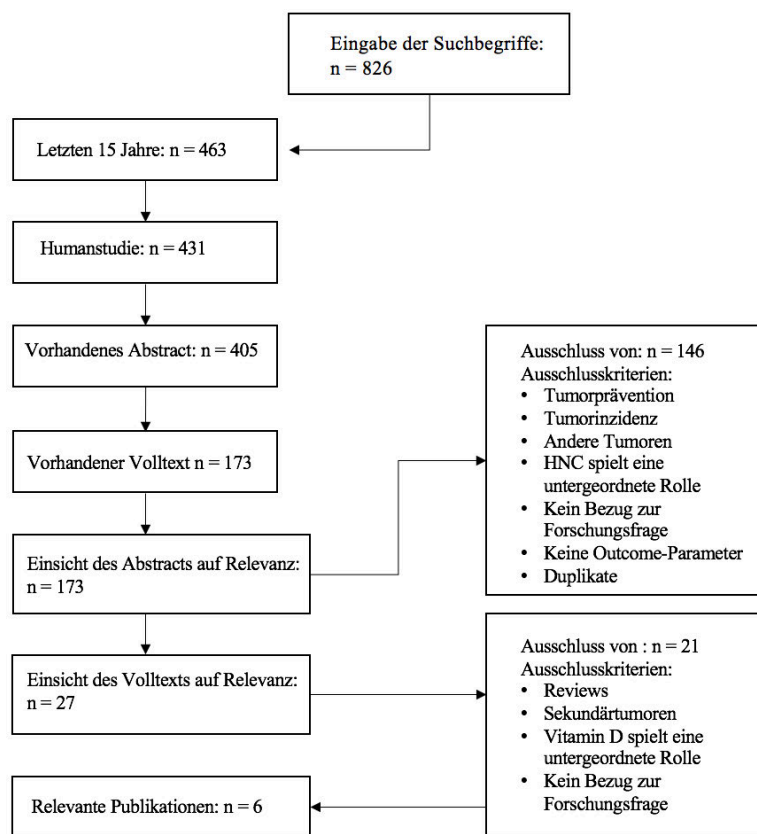


Abbildung 7: Fließschema zur Studienrecherche und -auswahl (eigene Darstellung)

4. Ergebnisse

4.1 Übersicht der ausgewählten Studien

Alle bei der systematischen Literaturrecherche ausgewählten Studien werden nachfolgend in einer Ergebnistabelle zusammenfassend chronologisch dargestellt. Die Tabelle wurde nach eigener Darstellung in Anlehnung an die PICOR-Tabelle erstellt.

Tabelle 5: Ergebnistabelle der ausgewählten Studien (eigene Darstellung)

Bochen et al. (2018) Vitamin D deficiency in head and neck cancer patients - prevalence, prognostic value and impact on immune function				
Problem	Intervention	Outcome / Endpunkte (prim./sek.)	Fallzahlen (n =)	Ergebnisse (fokussiert auf prim. / sek. Endpunkte)
Die Studie untersucht den Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel auf die Mortalität und die Immunabwehr	<p>Prospektive Kohortenstudie</p> <p>Blutabnahme zur Messung des 25(OH)D-Serumspiegels</p> <p>Immunhistochemische Färbung des Tumorgewebes zur Untersuchung der intra- und peritumoralen Immunzellinfiltration</p> <p>3 Monate Vitamin D-Substitution zur Untersuchung der zytotoxischen Aktivität</p>	<p>primär: Mortalität</p> <p>sekundär: Immunabwehr</p>	<p>n = 231 head and neck cancer (HNC) Patienten</p> <p>n = 232 Kontrollen</p> <p>n = 59 HNC Patienten < 15 ng / l 25(OH)D</p> <p>n = 43 HNC Patienten ≥ 15 ng / l 25(OH)D</p> <p>Immunabwehr</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 25(OH)D-Serumspiegel ist in der Fallgruppe (11,1 ng/ml) signifikant geringer ($p < 0.0001$) als in der Kontrollgruppe (21,8 ng/ml) ▪ primär: hoher 25(OH)D-Serumspiegel steht im inversen Zusammenhang mit der Mortalität ($p = 0.0085$) ▪ sekundär: signifikant höhere intratumorale und/oder stromale Infiltration von CD3⁺ T-Zellen, T-Helferzellen, zytotoxischen T-Zellen, NK-Zellen, CD68⁺ Makrophagen und M1-Makrophagen festgestellt ▪ Infiltration mit zytotoxischen T-Zellen (CD8⁺) und NK-Zellen (CD56⁺) sowie die peritumorale Infiltration mit CD3⁺ T-Zellen und T-Helferzellen (CD4⁺) sind Prädiktoren für ein signifikant längeres Gesamtüberleben, während eine hohe intratumorale Infiltration mit M2-Makrophagen (CD163⁺) mit einem signifikant kürzeren Gesamtüberleben verbunden war

Yokosawa et al. (2018) Vitamin D Intake and Survival and Recurrence in Head and Neck Cancer Patients				
Problem	Intervention	Outcome / Endpunkte (prim./sek.)	Fallzahlen (n =)	Ergebnisse (fokussiert auf prim. / sek. Endpunkte)
Die Studie untersucht den Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Einnahme und Überlebenschancen von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und dem Auftreten von Rezidiven	<p>Prospektive Kohortenstudie</p> <p>FFQ zu Vitamin D aus der Nahrung u. zu Nahrungsergänzungsmitteln</p> <p>Einteilung der täglichen Vitamin D Aufnahme (in I.E.) in Quartile von 1-4</p> <p>Fragebogen zum demografischen Profil</p> <p>Untersuchung des HPV-Status</p>	<p>primär: Mortalität</p> <p>sekundär: Auftreten von Rezidiven</p>	<p>n = 232 HNC-Patienten</p> <p>n = 232 Kontrollen</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ primär: kein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin D-Zufuhr und Gesamtmortalität (p = 0.656) sowie Mortalität (p = 0.707) ▪ im Durchschnitt 3,37 Jahre Lebenszeit nach Diagnose ▪ sekundär: im Durchschnitt traten Rezidive nach 2,59 Jahren auf ▪ abhängig vom Stadium, besonders ab Stadium IV ▪ signifikant Zusammenhang zwischen Vitamin D-Zufuhr und dem Auftreten von Rezidiven (p = 0.048), ▪ häufiger in Stadium IV ▪ inverser Zusammenhang bei Männern zwischen Vitamin D-Aufnahme und Rezidiven, jedoch nicht signifikant
Nejatinamini et al. (2018) Poor Vitamin Status is associated with skeletal Muscle Loss And Mucositis Head And Neck Cancer Patients				
Problem	Intervention	Outcome / Endpunkte (prim./sek.)	Fallzahlen (n =)	Ergebnisse (fokussiert auf prim. / sek. Endpunkte)
Die Studie untersucht den Einfluss des Ernährungsstatus, insbesondere	<p>Prospektive Kohortenstudie</p> <p>3-tägiges Ernährungstagebuch</p>	<p>primär: Muskelverlust</p> <p>sekundär: Lebensqualität (Mucositis)</p>	<p>n = 28 HNC-Patienten</p> <p>82% Männer</p> <p>18% Frauen</p> <p>60.3 ± 10.8 Jahre</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 25(OH)D-Serumspiegel bei der Mehrheit der Patienten < 50 nmol/l ▪ primär: 12.6 ± 8.7% Muskelverlust während der 4-6 Wochen Radio- und/oder Chemotherapie (p= 0.004) ▪ Patienten mit einem 25(OH)D-Serumspiegel < 50 nmol/l hatten im Vergleich zu Patienten mit einem

Vitamin D, auf den Muskelverlust und Mukositis	<p>Datenerhebung zur Körperzusammensetzung</p> <p>Auswertung nach RDA</p> <p>Blutabnahme zur Messung des 25(OH)D-Serumspiegels</p> <p>Skala des National Cancer Institut von 1-5 zu Mukositis</p>			<p>25(OH)D-Serumspiegel von > 50 nmol/l einen höheren Muskelverlust (15.4% vs. 7.6%; p = 0.07)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ sekundär: 52% der Patienten entwickelten im Laufe der Therapie eine Mukositis ▪ Patienten mit geringerem 25(OH)D Serumspiegel erkrankten eher an einer Mukositis (p= 0.025) ▪ Mukositis geht bei einem 25(OH)D Serumspiegel < 50 nmol/l mit einem größeren Muskelverlust einher (p = 0.07)
Anand et al. (2017) Expression of vitamin D receptor and vitamin D status in patients with oral neoplasms and effect of vitamin D supplementation on quality of life in advanced cancer treatment				
Problem	Intervention	Outcome / Endpunkte (prim./sek.)	Fallzahlen (n =)	Ergebnisse (fokussiert auf prim. / sek. Endpunkte)
Die Studie untersucht den Einfluss des 25(OH)D-Serumspiegels und einer Vitamin D-Supplementierung auf die VDR-Expression und die Lebensqualität von Patienten mit Oralkarzinom	<p>Prospektive Kohortenstudie</p> <p>Erhebung des demografischen Profils</p> <p>5ml Blutabnahme zur Messung des 25(OH)D-Serumspiegels</p>	<p>primär: Immunabwehr/VDR-Expression</p> <p>sekundär: Lebensqualität (Mukositis, Dysphagie, Status Scala SPSS)</p>	<p>n = 205 Mundhöhlenkarzinom Patienten</p> <p>n = 110 Patienten davon mit mind. Tumorstadium IV</p> <p>n = 45 Patienten davon (nicht resektable Tumoren) zur</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 76,3% der Fälle Vitamin D-Mangel, 68,4% der Kontrollen 25(OH)D-Serumspiegel signifikant niedriger in der Fallgruppe (p = 0.002) ▪ primär: VDR bei den Fällen signifikant niedriger (p = 0.013) ▪ sekundär: Mukositis: Eine Vitamin-D-Supplementierung führte zu einer signifikanten Verbesserung von Erythema, Lichenoid, Ödemen, Ulzerationen und Schmerzen bei Patienten mit inoperablem/nicht resezierbarem Mundhöhlenkrebs

	<p>Einteilung des 25(OH)D-Serumspiegels in einen Score von -4 bis 0</p> <p>Immunhistochemische Färbung der Proben zur Messung der VDR-Expression</p> <p>Bewertung durch Punktesystem und IRS</p> <p>1.000 I.E. / d Vitamin D über 3 Monate</p> <p>Messung der Lebensqualität durch Skalen</p>		<p>Untersuchung der Lebensqualität 42.67 ±10.83 Jahre</p> <p>n = 24 mit Supplementierung n = 21 ohne</p> <p>n = 95 Kontrollen 48,45 Jahre im Durchschnitt</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dysphagie nach SSPS: Die Vitamin-D-Supplementierung führte zu einer signifikanten Verbesserung der SPSS-Scores und zu einer Verbesserung des Schluckleistungsstatus nach drei Monaten (p < 0.001) ▪ SSPS: Die Vitamin-D-Supplementierung führte zu einer signifikanten Verbesserung (p < 0.001) der vierstufigen Likert-Skala für die Lebensqualität über einen Zeitraum von drei Monaten
--	---	--	---	--

Fanidi et al. (2016) Circulating vitamin D in relation to cancer incidence and survival of the head and neck and oesophagus in the EPIC cohort

Problem	Intervention	Outcome / Endpunkte (prim./sek.)	Fallzahlen (n =)	Ergebnisse (fokussiert auf prim. / sek. Endpunkte)
<p>Die Studie untersucht den Einfluss des Vitamin D-Spiegels auf die Inzidenz und Mortalität von Tumorpatienten im Kopf-Hals-Bereich und der Speiseröhre</p>	<p>Fall-Kontroll Studie im Rahmen der EPIC Studie</p> <p>Erhebung demografischer Daten</p>	<p>primär: Inzidenz</p> <p>sekundär: Mortalität u. Überlebensrate</p>	<p>n = 497 Fälle n = 350 davon HNC-Patienten n = 147 Speiseröhrenkrebs 68% Männer u. 32% Frauen 56,7 Jahre</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ der 25(OH)D-Serumspiegel betrug in der Fallgruppe 42,4 nmol/l, in Kontrollgruppe 1 48 nmol/l und in Kontrollgruppe 2 44,4 nmol/l ▪ primär: signifikant geringeres Risiko für Erkrankung mit einem höheren 25(OH)D-Serumspiegel (p = 0.005) ▪ Verdopplung des Serumspiegels: 45% geringeres Risiko (p = 0.008)

	Messung des 25(OH)D-Serumspiegels Risikoanalyse für Erkrankungsrisiko		n= 497 Kontrollen (für HNC) n = 443 Kontrollen (für Speiseröhrenkrebs)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sekundär: signifikant inverser Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel vor der Diagnose und der Überlebenszeit ▪ bei einem 25(OH)D-Serumspiegel von 25 nmol/l im Vergleich zu 50 nmol/l um das 1,72-fache erhöht, ein Serumspiegel > 50 nmol/l hat keine weiteren Einflüsse ▪ Schätzung 5-Jahres-Überlebenszeit: 25 nmol/l: 58%, 50 nmol/l: 71%
Mostafa et al. (2016) Value of vitamin D assessment in patients with head and neck squamous cell cancer before treatment				
Problem	Intervention	Outcome / Endpunkte (prim./sek.)	Fallzahlen (n =)	Ergebnisse (fokussiert auf prim. / sek. Endpunkte)
Die Studie untersucht den Einfluss des Vitamin D-Serumspiegels bei HNSCC-Patienten vor der Behandlung als Teilschritt in der weiteren Forschung auf die Entwicklung und das Fortschreiten des Karzinoms	<p>Prospektive Kohortenstudie</p> <p>Beurteilung der Patienten durch ein Tumorboard</p> <p>Messung des 25(OH)D-Serumspiegels, sowie Kalzium u. Phosphat</p> <p>Datenerhebung zum demografischen Profil</p>	<p>primär: 25(OH)D-Serumspiegel</p> <p>sekundär: /</p>	<p>n = 50 HNSCC-Patienten (Gruppe A)</p> <p>36 Männer 14 Frauen 54.8 ± 12.7 Jahre</p> <p>n = 30 Kontrollen (Gruppe B)</p> <p>20 Männer 10 Frauen 50.5 ± 12.0 Jahre</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ primär: der 25(OH)D-Serumspiegel ist in der Fall-Gruppe mit durchschnittlich 40,35 nmol/l signifikant geringer als in der Kontrollgruppe mit durchschnittlich 118,75 nmol/l ▪ (p < 0,001) ▪ 42% aus der Fallgruppe hatten einen Vitamin D-Mangel u. 3% aus der Kontrollgruppe ▪ Annahme, dass ein niedriger 25(OH)D-Serumspiegel im Zusammenhang mit einer schlechteren Prognose steht

Meyer et al. (2011) Dietary Vitamin D Intake and Serum 25-Hydroxyvitamin D Level in Relation to Disease Outcomes in Head and Neck Cancer Patients				
Problem	Intervention	Outcome / Endpunkte (prim./sek.)	Fallzahlen (n =)	Ergebnisse (fokussiert auf prim. / sek. Endpunkte)
Die Studie untersucht den Einfluss der Vitamin D-Einnahme sowie des 25(OH)D-Serumspiegels auf die Mortalität, das Auftreten von Rezidiven sowie Sekundärtumoren bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich	<p>Randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>FFQ zur Nahrungsaufnahme und Nahrungsergänzungsmitteln</p> <p>Messung des 25(OH)D-Serumspiegels</p> <p>Einteilung in Quartile</p> <p>Gruppe 1: Supplementierung von 400 I.E. Vitamin E und 30 mg β-Carotin Gruppe 2: Placebo</p> <p>Regelmäßige Untersuchung der Patienten auf Rezidive und Sekundärtumoren</p>	<p>primär: Auftreten von Rezidiven u. Sekundärtumoren</p> <p>sekundär: Mortalität</p>	n = 540 HNC-Patienten Stadium I u. II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 12,4 % der Probanden nehmen Nahrungsergänzungsmittel ein ▪ tägliche Aufnahme aus der Nahrung: 248 I.E. ▪ 25(OH)D-Serumspiegel: 63,5 nmol/l ▪ Korrelation beider Faktoren signifikant ($p < 0.0001$) ▪ primär: n = 119 Rezidiv, n = 113 Sekundärtumor (n = 53 Lungenkarzinom) ▪ kein signifikanter Zusammenhang zwischen Rezidiven ($p = 0.99$), Sekundärtumoren ($p = 0.64$) und Vitamin D aus der Nahrung ▪ positive Tendenz in Bezug auf Sekundärtumoren im Zusammenhang mit dem 25(OH)D-Serumspiegel, jedoch nicht signifikant ($p = 0.23$) ▪ HR betrug 0,72 im Vergleich Q4 und Q1 ▪ sekundär: kein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin D aus der Nahrung und Mortalität ($p = 0.53$) ▪ kein signifikanter Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Serumspiegel und Mortalität ($p = 0.65$)

Walsh et al. (2010) Use of $\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D ₃ treatment to stimulate immune infiltration into head and neck squamous cell carcinoma				
Problem	Intervention	Outcome / Endpunkte (prim./sek.)	Fallzahlen (n =)	Ergebnisse (fokussiert auf prim. / sek. Endpunkte)
Die Studie untersucht, ob eine Vitamin D ₃ -Supplementierung die intratumorale Menge an CD4 ⁺ und CD8 ⁺ T-Zellen erhöht, die intratumorale Menge an Immunzellen, die den Aktivierungsmarker CD69 ⁺ exprimieren, steigert und die Zeit bis zum Wiederauftreten von HNSCC verlängert	<p>Klinische Pilotstudie, verblindet</p> <p>4μg Vitamin D₃-Supplementierung über 3 Wochen (3 Tage die Woche)</p> <p>Immunhistochemische Färbung des Tumorgewebes zum Zählen von CD4⁺, CD8⁺ u. CD69⁺ Zellen</p> <p>Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit zum Auftreten von Rezidiven</p>	<p>primär: CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen, Immunzellen, die Aktivierungsmarker CD69⁺</p> <p>sekundär: Auftreten von Rezidiven</p>	<p>n = 16 HNSCC-Patienten mit Supplementierung</p> <p>n = 16 HNSCC-Patienten zur Kontrolle</p> <p>45-92 Jahre</p> <p>56% Männer u. 44% Frauen</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ primär: die CD4⁺ T-Zellen waren in der behandelten Gruppe signifikant erhöht (p = 0.038), ebenso die CD8⁺ T-Zellen (p = 0.0004) sowie die CD69⁺ NK-Zellen (p = 0.0007) ▪ sekundär: Die Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven war in der behandelten Gruppe signifikant länger (p = 0.048) ▪ 620 Tage im Vergleich zu 181 Tagen

4.2 Studienergebnisse

Die ausgewählten Studien zum Einfluss des Vitamin D-Spiegels auf die Genesung von Tumorpatienten im Kopf- und Halsbereich werden im Folgenden chronologisch zusammengefasst und deren wesentliche Ergebnisse dargelegt.

Bochen et al. (2018)

Die prospektive Kohortenstudie von Bochen et al. aus dem Jahr 2018 untersucht den Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel auf die Mortalität und die Immunabwehr bei Tumorpatienten im Kopf-Hals-Bereich.

In der Studie wurden insgesamt 463 Probanden rekrutiert. 231 Patienten mit einer Tumorerkrankung im Kopf-Hals-Bereich wurden mit 232 Teilnehmern gleichen Alters und Geschlechts als Kontrollen hinsichtlich ihres 25(OH)D-Serumspiegels verglichen. Der 25(OH)D-Serumspiegel war in der Fallgruppe mit einem Median von 11,1 ng/ml signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, in dem der Median bei 21,8 ng/ml lag ($p < 0.0001$). 155 Tumorpatienten wiesen einen 25(OH)D-Serumspiegel < 15 ng/ml auf und wurden der Gruppe mit einem niedrigen Serumspiegel zugeteilt. 76 der Tumorpatienten wurden basierend auf ihrem Serumspiegel ≥ 15 ng/ml der Gruppe mit einem hohen Vitamin D-Serumspiegel zugewiesen. Ein Einfluss des allgemeinen Ernährungszustands auf den 25(OH)D-Serumspiegel konnte dabei ausgeschlossen werden. Ein niedriger 25(OH)D-Serumspiegel korrelierte mit dem Vorhandensein von befallenen Lymphknoten ($p = 0.0152$), während ein höherer Spiegel bei HPV-positiven Patienten ($p = 0.0117$) gemessen wurde (Bochen et al., 2018).

Die gemessenen 25(OH)D-Serumspiegel der Patienten wurden mit der Mortalität in einen Zusammenhang gesetzt. Es wurde herausgefunden, dass ein höherer Serumspiegel zu einer signifikant höheren Überlebenszeit führt ($p = 0.0085$) (s. Abb. 8). Während 42,6% der Patienten aus der niedrigen Vitamin D-Gruppe in der Nachbeobachtungszeit von 2,5 Jahren verstarben, waren es nur 30,3% der Patienten aus der hohen Vitamin D-Gruppe. Weiterhin korrelierte ein niedriger 25(OH)D-Serumspiegel mit einem signifikant kürzeren Gesamtüberleben bei HPV-negativen Patienten ($p = 0.0187$) (Abb. 8) (Bochen et al., 2018).

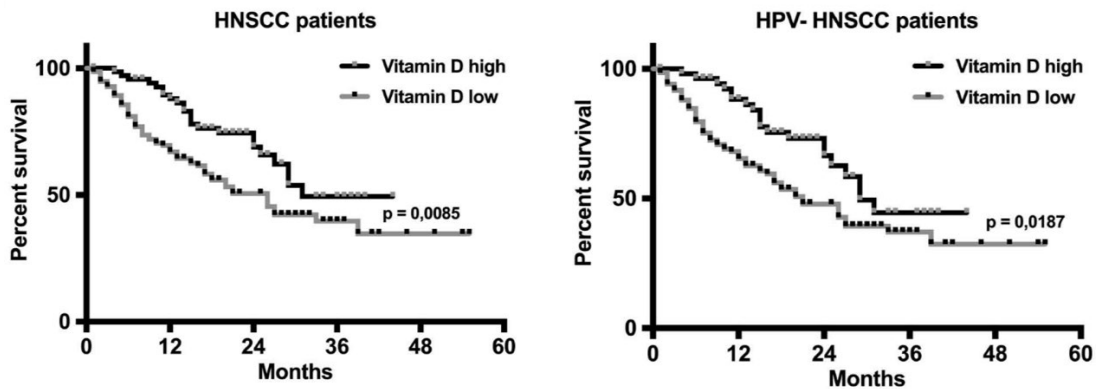


Abbildung 8: Gesamtüberleben von HNSCC-Patienten in Abhängigkeit des 25(OH)D-Serumspiegels und HPV-Status (Bochen et al., 2018)

Neben des Einflusses des 25(OH)D-Serumspiegels auf die Mortalität von Tumorpatienten im Kopf-Hals-Bereich untersuchte die Studie von Bochen et al. weiter den Einfluss auf die antitumorale Immunabwehr. Zur weiteren Untersuchung wurden bei 102 Probanden aus der Fallgruppe das Primärtumorgewebe hinsichtlich der intra- und peritumoralen Immuneinfiltration untersucht. Es wurden zwei Untergruppen gebildet. 59 der Patienten wurden einer Gruppe mit niedrigem 25(OH)D-Serumspiegel zugeteilt, während 43 Patienten einer Gruppe mit einem hohen 25(OH)D-Serumspiegel zugeteilt wurden. Durch immunhistochemische Färbungen des Primärtumorgewebes wurden T-Zellen (CD3⁺), Helfer-T-Zellen (CD4⁺), zytotoxische T-Zellen (CD8⁺), Natürliche Killerzellen (CD56⁺), Makrophagen (CD68⁺), M1-Makrophagen (CD11c⁺) und M2-Makrophagen (CD163⁺) kenntlich gemacht. Die Färberegebnisse wurden mittels eines modifizierten immunreaktiven Scores (IRS) ausgewertet und analysiert (Bochen et al., 2018).

In der Gruppe der Patienten mit einem hohen 25(OH)D-Serumspiegel wurde eine signifikant höhere intratumorale und/oder stromale Infiltration von T-Zellen (CD3⁺), T-Helferzellen (CD4⁺), zytotoxischen T-Zellen, NK-Zellen, CD68⁺ Makrophagen ($p < 0.0001$) und M1-Makrophagen ($p = 0.0005$) analysiert. Die M2-Makrophagen (CD163⁺) hingegen wiesen in der Gruppe eine geringere peritumorale Infiltration auf ($p = 0.9190$). Daraus geht hervor, dass intratumorale Infiltrationen mit zytotoxischen T-Zellen (CD8⁺) ($p = 0.0423$) und NK-Zellen (CD56⁺) ($p = 0.0096$) sowie die peritumorale Infiltration mit T-Zellen (CD3⁺) und T-Helferzellen (CD4⁺) ($p = 0.0326$) Prädiktoren für ein signifikant längeres Gesamtüberleben darstellen. Hingegen ist eine intratumorale Infiltration mit M2-Makrophagen (CD163⁺) ein Prädiktor für ein signifikant geringeres Gesamtüberleben ($p = 0.0363$) (Bochen et al., 2018).

Weiterhin wurde festgestellt, dass nach dreimonatiger Substitution von Vitamin D eine gesteigerte zytotoxische NK-Zellaktivität in Therapie mit und ohne Zugabe des anti-EGFR-Antikörpers Cetuximab erreicht wurde. Dafür wurden NK-Zellen aus peripheren Blutproben von elf Tumorpatienten im Kopf-Hals-Bereich mit einem 25(OH)D-Serumspiegel < 10 ng/ml mit Hypopharynxkarzinomzellen mit und ohne die zusätzliche Behandlung von Cetuximab infiltriert (Bochen et al., 2018).

Yokosawa et al. (2018)

Die Studie von Yokosawa et al. aus dem Jahr 2018 ist eine prospektive Kohortenstudie, in der der Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Einnahme und der Überlebensprognose von Tumorpatienten im Kopf-Hals-Bereich sowie des Auftretens von Rezidiven untersucht wurde.

Die Studienpopulation bestand aus 464 Probanden, von denen 232 Tumorpatienten mit Erstdiagnose im Kopf-Hals-Bereich der Fallgruppe sowie 232 Probanden gleichen Geschlechts und Alters der Kontrollgruppe zugeteilt wurden. Zur Analyse der Vitamin D-Zufuhr füllten alle Teilnehmer nach der Diagnose ein Harvard Food Frequency Questionnaire (FFQ) aus, in dem sowohl das Vitamin D aus der Nahrung als auch aus Supplementen erfasst wurde. Es erfolgte die Einteilung der täglichen Vitamin D-Aufnahme (in I.E.) der Teilnehmer zur Analyse in 4 Quartile: Q1 < 200 I.E., Q2 = 200 – 465 I.E., Q3 = 465 – 675 I.E., Q4 \geq 675 I.E. Weiter machten die Teilnehmer nach Schulung eines Interviewers in einem weiteren Fragebogen eigenständig Angaben zum Alter und Geschlecht, dem Bildungsstand sowie dem Tabak- und Alkoholkonsum (Yokosawa et al., 2018).

In Ergänzung zu den bei der Diagnose erhobenen Daten (Stadium nach TNM-Klassifikation, Lokalisation) wurde das Primärtumorgewebe auf den HPV-Status untersucht. Jeder Patientenfall wurde durch das Tumorboard hinsichtlich Status und Behandlung beurteilt. Zur Homogenität wurden alle Patienten gleichen Tumors innerhalb eines Tumorstadiums einheitlich behandelt (Yokosawa et al., 2018).

Die Überlebenszeit sowie das Auftreten von Rezidiven wurden ab dem Zeitpunkt der Diagnose bis zum Auftreten eines Ereignisses gemessen. Die Überlebenszeit betrug im Median 3,37 Jahre. Während 66 der 232 Fallpatienten an ihrer Tumorerkrankung verstarben, lag dem Tod von 108 Teilnehmern eine andere Ursache zu Grunde. Bei 99 von 232 der Tumorpatienten im Kopf-Hals-Bereich trat im Durchschnitt nach 2,59 Jahren ein Rezidiv auf (Yokosawa et al., 2018).

Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der Vitamin D-Zufuhr und der Gesamtmortalität ($p = 0.656$) und der Kopf-Hals-Tumor-spezifischen Mortalität gefunden ($p = 0.707$). Es wurde jedoch ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0.048$) zwischen der Höhe der Vitamin D-Zufuhr sowie dem Auftreten von Rezidiven in Abhängigkeit vom Quartil festgestellt. Das Auftreten von Rezidiven war außerdem häufiger bei Patienten mit dem Stadium IV aufgetreten. Bei der alleinigen Untersuchung der Vitamin D-Zufuhr auf die Mortalität ($p = 0.814$) sowie das Auftreten von Rezidiven ($p = 0.139$) wurde kein Zusammenhang erkannt. Unter Berücksichtigung des Geschlechts wurde ein inverser Zusammenhang bei Männern zwischen der Vitamin D-Aufnahme sowie dem Auftreten von Rezidiven ermittelt, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht hat (Yokosawa et al., 2018).

Nejatinamini et al. (2018)

In der prospektiven Kohortenstudie von Nejatinamini et al. aus dem Jahr 2018 wird der Einfluss des Ernährungszustands, insbesondere des Vitamin D-Status, auf den Muskelverlust sowie der Lebensqualität einschränkenden Mukositis bei Tumorpatienten im Kopf-Hals-Bereich untersucht.

Dafür wurden 28 Patienten mit einer Erstdiagnose eines Tumors im Kopf-Hals-Bereich, die mit einer Radio- und/oder Radiochemotherapie behandelt wurden, rekrutiert. Jeder zweite Patient litt unter einem Pharynxkarzinom, 68% der Patienten hatten einen Tumor in Stadium III. Daten wurden vor der Diagnose sowie nach der 6-8 Wochen langen Radio- und/oder Radiochemotherapie erhoben. Mittels Einweisung durch einen geschulten Studienmitarbeiter füllten alle Patienten nach der Diagnose sowie nach Beendigung der Therapie ein dreitägiges Ernährungstagebuch aus, welches nach der kanadischen Recommended Dietary Allowance (RDA) hinsichtlich Kalorien-, Protein- und Vitaminaufnahme ausgewertet wurde. Das Ernährungstagebuch wurde durch einen Fragebogen hinsichtlich Mikronährstoffsupplementierung komplementiert. Weiter wurden Daten zum BMI und der Körperzusammensetzung erhoben. Durch Blutabnahme wurde u.a. der 25(OH)D-Serumspiegel bestimmt, ein Serumspiegel > 75 nmol/l wurde als ausreichend definiert (Nejatinamini et al., 2018).

Die durch die Tumorthherapie verursachte Mukositis bei den Patienten wurde in einer Skala von 1 bis 5 des National Cancer Institut eingestuft. Werte von 0 und 1 wurden als ein nicht Vorhandensein einer Mukositis bewertet. Die Stufen waren wie folgt definiert: Stufe 1 - Erythem der Schleimhaut, Stufe 2 - fleckige Ulzerationen, Stufe 3 - konfluierende Ulzerationen, Stufe 4 - Gewebenekrose, Stufe 5 – Tod (Nejatinamini et al., 2018).

Die Auswertung des 25(OH)D-Serumspiegels ergab, dass dieser bei fast allen Patienten sowohl bei der Diagnose als auch nach der Behandlung unzureichend war (< 50 nmol/l). Die Vitamin D-Zufuhr stieg bis zur Nachbehandlung an ($p = 0.04$). Der Muskelverlust der Patienten während der Therapie nahm im Durchschnitt mit 3,4 kg signifikant ab ($p = 0.004$). Patienten mit einem 25(OH)D-Serumspiegel < 50 nmol/l erlitten im Vergleich zu einem Serumspiegel > 50 nmol/l einen höheren Muskelverlust ($p = 0.07$). 52% der Patienten entwickelten im Verlauf der Therapie eine Mukositis der Stufe 2 bis 5. Alle dieser Patienten wiesen bereits zum Zeitpunkt der Diagnose einen signifikant geringeren 25(OH)D-Serumspiegel auf ($p = 0.025$) (s. Abb. 9) (Nejatinamini et al., 2018).

	No Mucositis	Mucositis	p-Value
Calorie, kcal/kg BW */day	24.2 ± 5.6	21.7 ± 9.7	0.43
Protein, g/kg BW/day	1.05 ± 0.28	0.98 ± 0.46	0.63
Dietary intake of vitamins			
Vitamin A, IU **/day	5403 ± 672	3635 ± 1056	0.16
Vitamin D, IU/day	339 ± 184	140 ± 89	0.002
Vitamin E, mg/day	10.7 ± 7.9	4.7 ± 2.8	0.013
Folate, mcg/day	368 ± 190	231 ± 147	0.04
Vitamin B ₁₂ , mcg/day	6.3 ± 2.5	3.5 ± 2.2	0.01
Plasma level of vitamins			
All-trans retinol, umol/l	0.95 ± 0.15	0.77 ± 0.19	0.023
25-OHD, nmol/l	62.3 ± 14.0	47.2 ± 17.9	0.025
α-tocopherol, umol/l	9.5 ± 2.6	9.2 ± 2.9	0.78
Folate, nmol/l	34.5 ± 16.9	26.8 ± 8.3	0.16
HoloTC *** pmol/l	52.5 ± 19.7	54 ± 28.9	0.87

Data presented as mean ± SD; * BW: body weight; ** IU: international unit; *** HoloTC: Holotranscobalamin.

Abbildung 9: 25(OH)D-Serumspiegel bei Patienten mit und ohne Mukositis zum Zeitpunkt der Diagnose (Nejatinamini et al., 2018)

Anand et al. (2017)

In der prospektiven Kohortenstudie von Anand et al. aus dem Jahr 2017 wurde der Einfluss einer Vitamin D-Supplementierung auf die VDR-Expression und die Lebensqualität von Patienten mit Oralkarzinom im fortgeschrittenen Stadium untersucht.

An der Studie nahmen 110 Patienten mit oralen neoplastischen Läsionen sowie 78 Patienten mit einem invasivem Plattenepithelkarzinom teil, welche der Fallgruppe zugeordnet wurden. Für die Kontrollgruppe wurden 95 Teilnehmer gleichen Alters und Geschlechts rekrutiert. Das Durchschnittsalter in der Fallgruppe betrug $42,67 \pm 10,83$ Jahre, während die Teilnehmer in der Kontrollgruppe im Durchschnitt $48,45 \pm 13,48$ Jahre alt waren (Anand et al., 2017).

Alle notwendigen Daten, das demografische Profil, das Stadium und die Lokalisation des Tumors sowie das histologische Grading, wurden zu Beginn der Studie erhoben. Die Höhe des 25(OH)D-Serumspiegels wurde bei allen Probanden durch Abnahme von 5ml Blut gemessen und basierend auf einem Mangelwert als Referenz einem Score von -4 bis 0 zugeteilt (Abb. 10) (Anand et al., 2017).

Status (levels of vitamin D)	Vitamin D score
Vitamin D sufficient (30–100 ng/ml)	0
Vitamin D insufficient (21–29 ng/ml)	-1
Vitamin D deficient mild (12–20 ng/ml)	-2
Vitamin D deficient moderate (6–11 ng/ml)	-3
Vitamin D deficient severe (< 6 ng/ml)	-4

Abbildung 10: Vitamin D-Score (Anand et al., 2017)

Durch Einfärbung der Proben wurde die VDR-Expression gemessen. Durch Betrachtung unter dem Mikroskop wurde VDR durch eine braune Färbung kenntlich gemacht und gezählt. War keine braune

Färbung zu sehen, wurde die Punktzahl 0 vergeben, die Punktzahl 1 für 1-10%, die Punktzahl 2 für 11-50% und Punktzahl 3 für 51-80%. Die Färbungen wurden je nach Intensität dieser als schwach, mäßig oder stark bewertet. Die weitere Bewertung folgte mittels des immunreaktiven Scores (IRS): negativ (IRS 0-1), mäßig positiv (IRS 2-4) oder stark positiv (IRS 6-12) (Anand et al., 2017).

Zur Untersuchung des Einflusses einer Vitamin D-Supplementierung wurden 45 Fälle, deren Tumor nicht resektabel war, in eine Gruppe ohne Supplementierung (n = 21) sowie in eine Gruppe mit Supplementierung (n = 24) unterteilt. Alle Patienten wurden einheitlich mit einer Radiochemotherapie behandelt. Die 24 Patienten erhielten über drei Monate lang täglich ein Vitamin D-Präparat in der Höhe von 1.000 I.E. Anschließend erfolgte die Einschätzung der Lebensqualität anhand von Skalen. Die Skala für die Bewertung der oralen Mukositis führte folgende Parameter auf: Erythem, Atrophie, Hyperkeratose, lichenoiden Veränderungen, Ödeme, Ulzerationen, Pseudomembranen, Xerostomie und Schmerzen. Der Schweregrad von Dysphagie wurde mittels einer Swallowing-Performance-Status-Skala (SPSS) von 1 bis 7 bewertet, die allgemeine Lebensqualität auf einer Likert Skala von 1 bis 4 (Anand et al., 2017).

Die Messung des 25(OH)D-Serumspiegels ergab, dass der Vitamin D-Spiegel in der Fallgruppe signifikant niedriger war ($p = 0.002$). Die Analyse der VDR-Expression kam zu dem Ergebnis, dass diese in der Fallgruppe signifikant niedriger war, da der mittlere Prozentsatz der gefärbten Zellen geringer war als in der Kontrollgruppe ($p = 0.013$) (s. Abb. 11). Hinsichtlich des IRS gab es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0.680$), ebenso in Hinblick auf die Intensität ($p = 0.824$). Die IRS nahm jedoch mit fortschreitendem Tumorstadium signifikant ab ($p < 0.001$). Alle Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumor wiesen einen Vitamin D-Mangel im Bereich -3 bis 0 auf. Durch die dreimonatige Supplementierung steigerte sich der 25(OH)D-Serumspiegel im Vergleich zu der nicht supplementierten Gruppe signifikant ($p = 0.013$). Die Auswertung des Fragebogens zur Mukositis ergab, dass sich die Parameter Erythema, Lichenoid, Ödemen, Ulzerationen und Schmerzen nach drei Monaten signifikant verbesserten. Der SPSS-Score zur Beurteilung von Dysphagie verbesserte sich nach der Supplementierung ebenso signifikant ($p < 0.001$), genauso, wie die vierstufige Likert-Skala zur allgemeinen Lebensqualität ($p < 0.001$) (Anand et al., 2017).

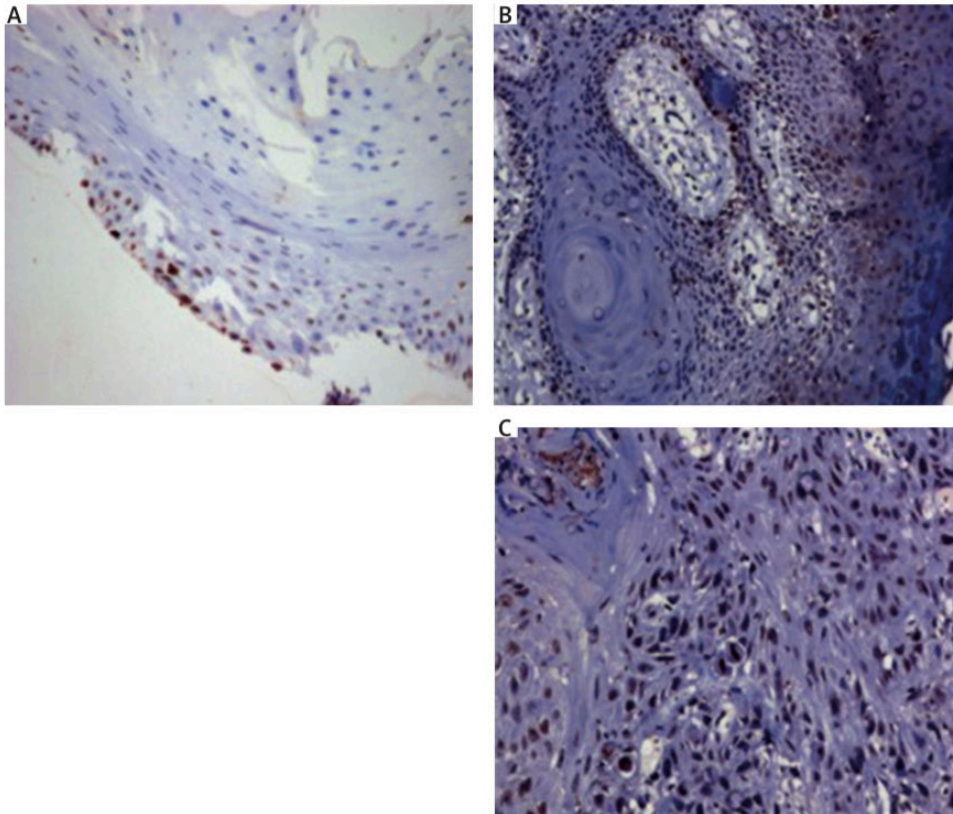


Abbildung 11: VDR Immunhistochemie eines Mundhöhlenkarzinoms (Anand et al., 2017)

Beschreibung: A – angrenzendes Epithel, B: Übergangsbereich, C: zunehmende VDR-Expression von A nach C

Fanidi et al. (2016)

Die Fall-Kontroll-Studie von Fanidi et al. aus dem Jahr 2016 wurde im Rahmen der EPIC Studie durchgeführt. Die Studie untersuchte, ob der 25(OH)D-Serumspiegel vor der Diagnose von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko sowie die Mortalität hat.

Die Studienpopulation bestand aus einer Fallgruppe mit 497 Patienten, von denen 350 mit einem Tumor im Kopf-Hals-Bereich und 147 Patienten mit einem Speiseröhrenkrebs diagnostiziert wurden sowie zwei Kontrollgruppen. In der ersten Kontrollgruppe waren 497 Probanden gleichen Alters und Geschlechts, in der zweiten Gruppe waren 443 Probanden. 68% der gesamten Studienpopulation waren Männer, das durchschnittliche Alter betrug 56,7 Jahre und die durchschnittliche Zeit nach der Blutabnahme bis zur Diagnose betrug 6,3 Jahre (Fanidi et al., 2016).

Es wurden zu Beginn alle demografischen Daten sowie die Art des Tumors erhoben und Blut abgenommen. Der 25(OH)D-Serumspiegel betrug in der Fallgruppe im Durchschnitt 42,4 nmol/l, in der Kontrollgruppe 1 48 nmol/l sowie in der Kontrollgruppe 2 44,4 nmol/l. Zusätzlich wurden bei der Blutabnahme die Jahreszeit sowie weitere Faktoren wie Tabakkonsum und der BMI vermerkt (Fanidi et al., 2016).

Das Gesamtrisiko, an einem Tumor im Kopf-Hals-Bereich zu erkranken, wurde mittels einer Risikoanalyse erörtert. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass Probanden mit einem höheren 25(OH)D-

Serumspiegel ein signifikant geringeres Risiko einer Erkrankung hatten ($p = 0.005$) und eine Verdopplung des Serumspiegels mit einem 45% geringeren Risiko einherging ($p = 0.008$). Unter Berücksichtigung weiterer demografischer Faktoren blieb der inverse Zusammenhang bestehen ($p = 0.001$). Die Ergebnisse blieben weiter unter Berücksichtigung der Zeit von der Blutabnahme bis zur Diagnose bestehen. In Hinblick auf die Mortalität sind 145 von 497 Probanden aus der Fallgruppe in der Nachbeobachtungszeit verstorben, von denen bei 87 der Tumor im Kopf-Hals-Bereich als Todesursache angegeben wurde. Die Zeit von der Diagnose bis zum Tod waren im Median 15 Monate. Es wurde ein signifikant inverser Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel vor der Diagnose und der Überlebenszeit nach dieser festgestellt. Das Risiko, an dem Kopf-Hals-Tumor zu versterben, war bei einem 25(OH)D-Serumspiegel von 25 nmol/l im Vergleich zu 50 nmol/l um das 1,72-fache erhöht, ein Serumspiegel > 50 nmol/l hat keine weiteren Einflüsse gezeigt. Dennoch wurde ab einem 25(OH)D-Serumspiegel von 75 nmol/l sogar eine geringere Überlebenszeit festgestellt, die Ergebnisse sind jedoch nicht signifikant. (Fanidi et al., 2016).

Abschließend wurde eine modellbasierte Schätzung zur Überlebenszeit erstellt. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit einem 25(OH)D-Serumspiegel von 25 nmol/l betrug 58%, während diese für Patienten mit einem Serumspiegel von 50 nmol/l 71% betrug (s. Abb. 12) (Fanidi et al., 2016).

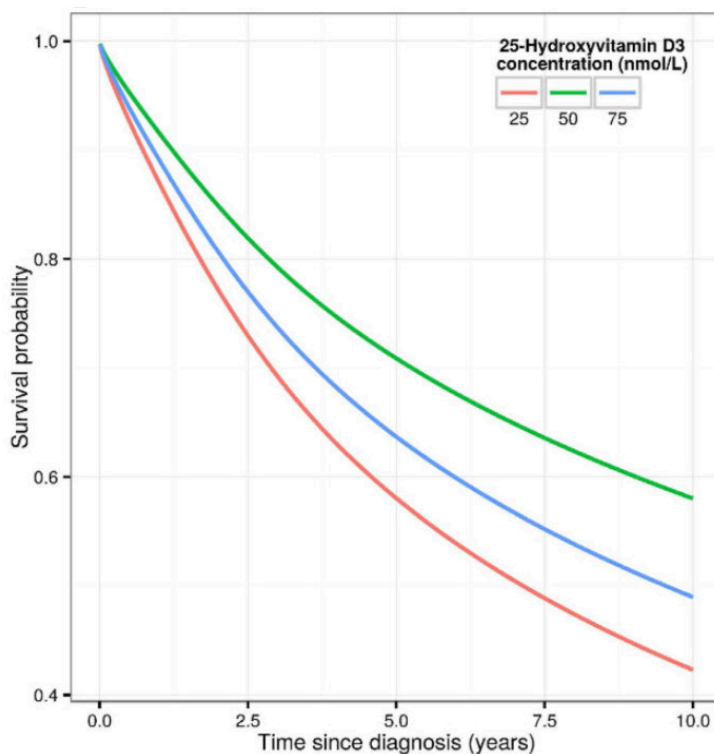


Abbildung 12: Modellbasierte Schätzung zur Überlebenszeit in Abhängigkeit des 25(OH)D-Serumspiegels (Fanidi et al., 2016)

Beschreibung: Flexible parametrische Ableitung der Überlebenszeit in Abhängigkeit der 25(OH)D-Serumspiegels von 25 nmol/l, 50 nmol/l und 75 nmol/l.

Mostafa et al. (2016)

Die prospektive Kohortenstudie von Mostafa et al. aus dem Jahr 2016 untersuchte den 25(OH)D- sowie den Kalzium- und Phosphat-Serumspiegel vor der Behandlung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren als Teilschritt in der Forschung in Hinblick auf die Entwicklung und das Fortschreiten dieser.

Die Studienpopulation umfasste 80 Probanden, deren Mehrheit Männer waren. 50 Patienten mit neudiagnostizierten Kopf-Hals-Tumoren wurden der Gruppe A (Fälle) und 30 Teilnehmer gleichen Alters und Geschlechts wurden der Gruppe B (Kontrollen) zugeteilt. Das Durchschnittsalter in Gruppe A betrug $54,8 \pm 12,7$ und in Gruppe B $50,5 \pm 12,0$ Jahre. Alle Patienten wurden durch ein Tumorboard beurteilt und erhielten nach der Diagnose eine Operation oder multimodale Therapie. Es wurden Daten zum demografischen Profil sowie zur Tumorlokalisation und dem Stadium erhoben. Des Weiteren wurde allen Probanden Blut zur Ermittlung des 25(OH)D-, Kalzium- und Phosphat-Serumspiegels abgenommen. Ein Vitamin D-Mangel wurde bei $< 37,5$ nmol/l und eine optimale Versorgung bei > 80 nmol/l definiert (Mostafa et al., 2016).

Die Gruppe A wies einen signifikant niedrigeren 25(OH)D-Serumspiegel als Gruppe B auf ($p < 0.001$). Dieser lag in der Fallgruppe im Median bei 40,35 nmol/l, während er in der Fallgruppe bei 118,75 nmol/l lag. 42% der Fälle litten einen Vitamin D-Mangel, während es bei den Kontrollen nur 3% waren. Die Berücksichtigung von Störfaktoren wie z.B. Tabakkonsum hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Serumspiegel (Mostafa et al., 2016).

Meyer et al. (2011)

Meyer et al. untersuchte mittels einer randomisierten kontrollierten Studie den Einfluss der Vitamin D-Einnahme sowie des 25(OH)D-Serumspiegels auf die Mortalität bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, das Auftreten von Rezidiven sowie Sekundärtumoren.

Für die Studie wurden 540 Patienten mit einem Tumor im Kopf-Hals-Bereich des Stadiums I und II rekrutiert. Die Probanden wurden nach einem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe erhielt während der Strahlentherapie sowie über drei Jahre nach Beendigung der Therapie eine tägliche Supplementierung von 400 I.E. Vitamin E und 30 mg β -Carotin. Die andere Gruppe bekam Placebos verabreicht. Die β -Carotin Supplementierung wurde jedoch nach der Aufnahme der ersten 156 Patienten eingestellt, da es Befürchtungen nachteiliger Nebenwirkungen gab. Zu Beginn der Studie wurden alle relevanten Daten erhoben. Die Datenerhebung erfolgte mittels Fragebögen zum demografischen Profil, Angaben zum Tabak- und Alkoholkonsum sowie der Häufigkeit zur Nahrungsaufnahme und Vitamin- und Nährstoffsupplementierung. Die Vitamin D-Zufuhr wurde durch Berechnung der Aufnahme aus der Nahrung und Supplementen festgestellt. Des Weiteren wurden allen Studienteilnehmern zur Messung des 25(OH)D-Serumspiegels Blut abgenommen. Die Patienten wurden in den ersten drei Jahren halbjährlich nach der Strahlentherapie auf Rezidive und Sekundärtumore untersucht. Danach erfolgten die Untersuchungen jährlich (Meyer et al., 2011).

Die Auswertungen der Fragebögen ergaben, dass 12,4% der Teilnehmer Nahrungsergänzungsmittel einnahmen. Die tägliche Vitamin D-Zufuhr aus der Nahrung und Vitamin D-Supplementen betrug im Median 248 I.E. Der durchschnittliche 25(OH)D-Serumspiegel lag im Schnitt bei 63,5 nmol/l. Die Korrelation beider Faktoren war signifikant ($p < 0.0001$). Der Serumspiegel stand dabei in Abhängigkeit von Faktoren wie der Lokalisation des Tumors, dem Alkoholkonsum, und dem Geschlecht. Patienten mit einem Kehlkopfkarcinom und Männer wiesen einen höheren 25(OH)D-Serumspiegel auf, ebenso Patienten, die Vitamin D-Supplemente einnahmen. Je nach Höhe der täglichen Vitamin D-Zufuhr aus der Nahrung wurden die Probanden Quartilen von 1 bis 4 zugeteilt: Q1 - < 147 I.E. / d, Q2 - $147-220$ I.E. / d, Q3 - $220-312$ I.E. / d, Q4 - > 312 I.E. / d (Meyer et al., 2011).

In der Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 4,4 Jahren trat bei 119 Patienten ein Rezidiv und bei 113 Patienten ein Sekundärtumor auf, bei denen es sich bei 53 Tumoren um ein Lungenkarzinom handelte. Die Nachbeobachtungszeit für die Mortalität betrug im Durchschnitt acht Jahre. In der Zeit verstarben insgesamt 223 der Teilnehmer, von denen 62 an dem Primärtumor und 81 an einem Sekundärtumor, davon 52 an einem Lungenkarzinom, verstarben. Es wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Vitamin D-Nahrungsaufnahme in Bezug auf die Mortalität ($p = 0.53$), das Auftreten von Rezidiven ($p = 0.99$) und Sekundärtumoren ($p = 0.64$) gefunden. Ebenso wurde kein Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und der Mortalität identifiziert ($p = 0.65$). In Bezug auf das Auftreten von Sekundärtumoren wurde eine positive Tendenz ermittelt, diese war jedoch nicht signifikant ($p = 0.23$). Die HR für die Inzidenz Sekundärtumoren betrug 0,72 im Vergleich zwischen Patienten mit einem höheren und einem niedrigeren Serumspiegel. Ebenfalls in Bezug auf die Mortalität ergab sich mit einer HR von 0,76 eine geringere Sterblichkeit durch Sekundärtumoren bei einem höheren 25(OH)D-Serumspiegel. Das Tumorstadium, der Zeitpunkt der Erstbehandlung sowie die Studiengruppe hatte keinen Einfluss daraus auf ($p = 0.67 - 0.99$). Aufgrund der positiven Tendenz eines verringerten Auftretens von Sekundärtumoren im Zusammenhang mit einem höheren 25(OH)D-Serumspiegel wurden weitere Untersuchungen in Bezug auf Lungenkarzinome veranlasst. Das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, war bei Patienten mit einem höheren 25(OH)D-Serumspiegel geringer als bei einem niedrigen Serumspiegel (HR = 0.56). Das Ergebnis war jedoch von keiner statistischen Signifikanz (Meyer et al., 2011).

Walsh et al. (2010)

Die Studie von Walsh et al. aus dem Jahr 2010 wurde verblindet als Pilotstudie durchgeführt. In der Pilotstudie wurde untersucht, ob eine Vitamin D₃-Supplementierung die intratumorale Menge an CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen erhöht, die intratumorale Menge an Immunzellen, die den Aktivierungsmarker CD69⁺ exprimieren, steigert und die Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven von Plattenepithelkarzinomen (HNSCC) im Kopf- und Halsbereich verlängert.

Es wurden 32 HNSCC-Patienten im Alter von 25-92 Jahren rekrutiert, von denen die Hälfte der Patienten einer Kontrollgruppe sowie die andere Hälfte einer Gruppe, die Vitamin D₃-Supplemente erhielt, zugeteilt. Alle Probanden hatten einen neu diagnostizierten HNSCC, der resektabel war und somit in einem anfänglichen Stadium. Patienten, die in den letzten drei Wochen mit Radio- oder Strahlentherapien behandelt wurden, wurden nicht in die Studie mit einbezogen (Walsh et al., 2010).

16 der Probanden erhielten in drei aufeinander folgenden Behandlungszyklen eine präoperative Supplementierung mit jeweils 4µg an drei aufeinander folgenden Tagen, auf welche vier Tage mit Behandlung folgten. Zur Überwachung einer möglichen Toxizität wurden der Kalzium-Serumspiegel sowie der Parathormonspiegel jede Woche gemessen. Im Anschluss der Behandlungszyklen erfolgte die chirurgische Resektion. Nach der Entnahme von Tumorgewebe wurden CD4⁺, CD8⁺ sowie CD69⁺ T-Zellen mittels immunhistochemischer Färbung gemessen. Die Messung erfolgte durch Zählung der eingefärbten Zellen innerhalb eines mikroskopischen Felds. Pro Patient wurden zwei beliebige Objektträger von einem verblindeten Prüfer ausgewertet (Walsh et al., 2010).

Die Anzahl an CD4⁺ Zellen im Tumorgewebe in einem mikroskopischen Feld der mit Vitamin D₃ supplementierten Gruppe war signifikant höher (44 ± 12) als die Anzahl in der nicht supplementierten Gruppe (14 ± 6) ($p = 0.038$). Des Weiteren wurde ein hochsignifikanter Anstieg der CD8⁺ Zellen festgestellt ($p = 0.0004$) (s. Abb. 13). Während in den Gewebeproben der unbehandelten Gruppe 17 ± 6 CD8⁺ Zellen gezählt wurden, waren es in der behandelten Gruppe mit 75 ± 13 Zellen 4,5 mal so viele. Ebenso wurde ein hochsignifikanter Anstieg der CD69⁺ Zellen im Tumorgewebe der behandelten Gruppe festgestellt ($p = 0.0007$). Die Anzahl der CD69⁺ Zellen betrug in den Gewebeproben 3 ± 2 Zellen, in den Proben der supplementierten Gruppe waren es 30 ± 7 Zellen pro mikroskopisches Feld (Walsh et al., 2010).

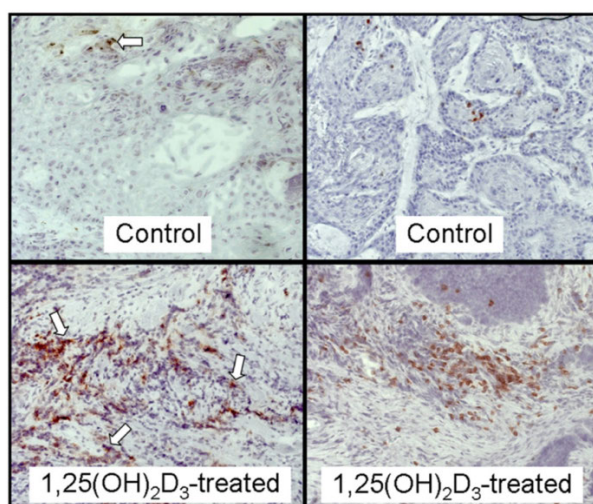


Abbildung 13: Immunhistochemie von CD8⁺ Zellen in HNSCC-Tumorgewebe (Walsh et al., 2010)

Beschreibung: Erhöhte intratumorale CD8⁺ Zellkonzentrationen in Tumorgewebe von präoperativ mit Vitamin D₃ supplementierten Tumorpatienten im Vergleich zu Gewebeproben unbehandelter Patienten. Die Pfeile deuten auf die positiv eingefärbten CD8⁺ Zellen.

Zur Analyse, ob eine Vitamin D₃-Supplementierung vor der Operation Auswirkungen auf das Auftreten von Rezidiven hat, wurde die Zeit nach der Operation bis zum Wiederauftreten gemessen. Die Ergebnisse wurden mittels einer Kaplan-Meier-Kurve dargelegt. Die Zeit bis zum Wiederauftreten von Rezidiven war in der mit Vitamin D₃ behandelten Gruppe signifikant kürzer ($p = 0.048$). Im Durchschnitt traten Rezidive in dieser Gruppe nach durchschnittlich 620 Tagen auf, während ein Rezidiv in der unbehandelten Gruppe bereits nach 181 Tagen auftrat (s. Abb. 14) (Walsh et al., 2010).

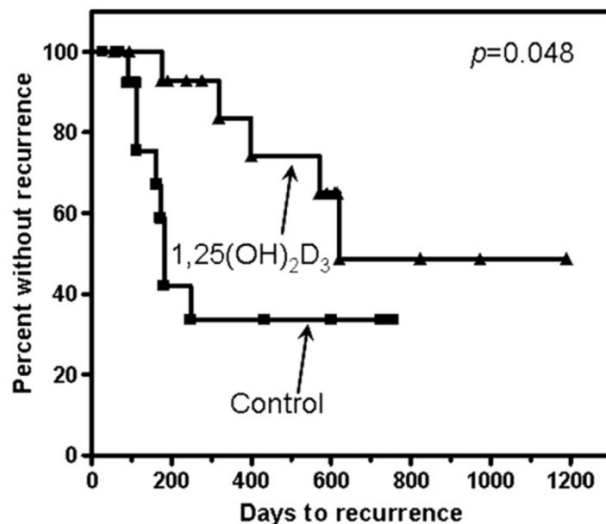


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Analyse zu der Zeit zum Wiederauftreten von Rezidiven (Walsh et al., 2010)

5. Diskussion

5.1 Qualität und Limitationen in Studien

Bei fünf der ausgewählten Studien handelt es sich um prospektive Kohortenstudien, die dem Evidenzgrad IIb zuzuordnen sind und aufgrund der Studiendurchführung das Risiko von Verzerrungen durch Confounder von Ergebnissen bergen können. In die Studienauswahl wurde des Weiteren eine Fall-Kontroll-Studie aufgenommen. Diese besitzt den Evidenzgrad IIIb. Dadurch, dass diese retrospektiv sind, kann es bei der Auswahl der Kontroll-Gruppe zu einem Bias führen, in dem diese möglicherweise nicht mit der Fall-Gruppe vergleichbar sind. Bei der systematischen Recherche wurde nur eine randomisierte kontrollierte Studie gefunden, die den Auswahlkriterien entsprach. RCTs weisen die Evidenz Ib auf und besitzen somit eine höhere wissenschaftliche Aussagekraft (Herkner & Müllner, 2012). Dennoch ist zu berücksichtigen, dass die Intervention in der Substitution von Vitamin E und β -Carotin bestand, nicht aber mit Vitamin D, sodass die Ergebnisse kritisch betrachtet werden sollten. Die Evidenzgrade sind in Tabelle 5 aufgeführt. Aufgrund des geringen Vorhandenseins von Primärliteratur zu dem Forschungsthema wurde zusätzlich eine Pilotstudie angesichts ihrer signifikanten Ergebnisse

inkludiert. Trotz der Kriterienauswahl, dass Studien aus den letzten 15 Jahren gesucht wurden, war die Anzahl themenrelevanter Studien gering. Dies ist weiter damit zu begründen, dass bei der Recherche Studien gesucht wurden, die Parameter der Genesung, nicht aber den Einfluss des Vitamin D-Spiegels auf die allgemeine Inzidenz untersuchen. Dies verdeutlicht, dass ein Forschungsbedarf hinsichtlich qualitativer Studien zum Einfluss des Vitamin D-Spiegels auf die Genesung von Tumorpatienten im Kopf- und Halsbereich besteht.

Tabelle 6: Evidenzklassen und Härtegrad nach IARC 2002 (Carlsohn, o.D.)

Evidenz-klasse	Art der Studie / Veröffentlichung	Härtegrad der Aussage
la	Meta-Analyse von <i>randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien</i>	überzeugende* / wahrscheinliche** / mögliche***
lb	Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien	Evidenz
lc	Nicht randomisierte/nicht kontrollierte Interventionsstudien (wenn gut angelegt)	Evidenz
Ila	Meta-Analyse von <i>Kohortenstudien</i>	überzeugende* / wahrscheinliche** / mögliche***
Ilb	Kohortenstudien	unzureichende**** Evidenz
IIla	Meta-Analyse von <i>Fall-Kontroll-Studien</i>	wahrscheinliche** / mögliche***
IIlb	Fall-Kontroll-Studien	unzureichende**** Evidenz
IV	<i>Nicht-analytische Studien</i> (Querschnittsstudien, Fallbeschreibungen etc.) <i>Berichte/Meinungen</i> von Expertengruppen bzw. Konsensus-Konferenzen, in denen keine Härtegrade ausgesprochen werden und/oder <i>Erfahrung anerkannter Autoritäten</i>	mögliche*** unzureichende**** Evidenz

5.2 Ergebnisdiskussion

Die Genesung von Tumorpatienten im Kopf- und Halsbereich wird durch folgende in den Studien untersuchte Endpunkte messbar gemacht: Mortalität, Rezidive und Sekundärtumore, Immunabwehr, Lebensqualität. Im Nachfolgenden werden die Studienergebnisse umfassend diskutiert. Der primäre Endpunkt der Inzidenz aus der Studie von Fanidi et al. wird aufgrund der Irrelevanz für die Genesung in der Diskussion nicht weiter berücksichtigt.

Als Teilschritt zur Beantwortung der Forschungsfrage wurde die prospektive Kohortenstudie von Mostafa et al. mit in die Auswahl der Studien eingeschlossen, um die Relevanz der Höhe des 25(OH)D-Serumspiegels bei Tumorpatienten im Kopf-Hals-Bereich hervorzuheben. Diese untersucht den 25(OH)D-Serumspiegel bei Plattenepithelkarzinom-Patienten vor der Behandlung als Zwischenschritt in der weiteren Forschung auf die Entwicklung und das Fortschreiten des Karzinoms. Die Fallgruppe wies einen signifikant geringeren 25(OH)D-Serumspiegel als die Kontrollgruppe auf ($p < 0.001$). Fast

jeder zweite Patient litt unter einem Vitamin D-Mangel, der bei einem Serumspiegel $< 37,5$ nmol/l definiert war. Im Vergleich wiesen nur drei Prozent der Kontrollen einen Mangel auf. Faktoren, wie z.B. ein Tabak- und Alkoholkonsum, übten dabei keinen Einfluss aus (Mostafa et al., 2016). Es gilt zu berücksichtigen, dass es sich um Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich handelt, jedoch entstehen auch 95% der Tumoren im Plattenepithel (Udeabor et al., 2020). Die Annahme, dass ein Großteil der Tumorpatienten im Kopf- und Halsbereich an einem unzureichenden Vitamin D-Serumspiegel oder Mangel leidet, wird weiterhin in den anderen Studien unterstützt. Die Probanden aus der Fallgruppe in der Studie von Bochen et al. wiesen einen signifikant niedrigeren Serumspiegel als die Kontrollgruppe auf ($p < 0.0001$), welcher im Median bei 11,1 ng/ml (27,5 nmol/l) lag (Bochen et al., 2018). Dieser Wert ist laut der Referenzwerte für die Beurteilung des Vitamin D-Status der DGE als Mangel definiert ist (s. Kapitel 2.2.3) (Ehlers, 2013). Auch die Mehrheit der Probanden in der Studie von Nejatnamini et al., Fanidi et al. und Anand et al. wiesen einen 25(OH)D-Serumspiegel < 50 nmol/l auf und waren damit unzureichend versorgt (Fanidi et al., 2016; Nejatnamini et al., 2018).

Mortalität:

Von den in dieser Arbeit dargelegten Studien untersuchten vier Studien den Einfluss des Vitamin D-Serumspiegels auf die Mortalität und die Überlebensrate. Die Studien kamen dabei zu verschiedenen Ergebnissen. Die prospektive Kohortenstudie von Bochen et al. legten einen signifikanten Zusammenhang zwischen des 25(OH)D-Serumspiegels und der Mortalität dar ($p = 0.0085$) (Bochen et al., 2018). Ein ebenso inverser signifikanter Zusammenhang wurde in der Fall-Kontroll-Studie von Fanidi et al. in Bezug auf die Mortalität und die 5-Jahres-Überlebenszeit festgestellt (Fanidi et al., 2016). Während sich die Größe der Studienpopulationen ähneln, sind weitere Faktoren der Studiendurchführungen zu berücksichtigen. Der Zeitpunkt der Blutabnahme unterscheidet sich basierend auf dem Studiendesign. In der Studie von Bochen et al. wird den Probanden nach Beginn der Krankheit zur Messung des 25(OH)D-Serumspiegels Blut abgenommen, während die Blutabnahme in der Studie von Fanidi et al. vor Einsetzen der Krankheit durchgeführt wurde. Letztere Studie untersuchte demnach nur den 25(OH)D-Serumspiegel vor Beginn der Krankheit, jedoch nicht im weiteren Verlauf. Dadurch, dass das Blut bei Bochen et al. nach Einsetzen der Erkrankung abgenommen wird, werden Einflüsse, die die Vitamin D-Aufnahme aus der Nahrung sowie die körpereigene Synthese beeinflussen, nicht berücksichtigt. Es stellt sich die Frage, inwiefern der Serumspiegel bereits durch die Erkrankung durch Faktoren wie eine verminderte Nahrungsaufnahme oder Bettlägerigkeit beeinflusst wurde. Des Weiteren weisen beide Studien nur begrenzte Informationen zu den Tumorstadien der Fälle auf, wodurch es durch einen Bias zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann. Das Tumorstadium sollte zwingend berücksichtigt werden, da das Stadium I nicht mit dem Stadium IV verglichen werden kann. In der Studie von Bochen et al. wurde zusätzlich der HPV-Status herangezogen. Dieser wurde gesondert

aufgeführt und analysiert, während der HPV-Status in der Studie von Fanidi et al. nicht aufgeführt wurde, obwohl dieser einen relevanten Faktor bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich darstellt.

Die prospektive Kohortenstudie von Yokosawa et al. sowie die randomisierte kontrollierte Studie von Meyer et al. konnten jeweils keine Korrelation zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel sowie der Mortalität feststellen. Yokosawa et al. fanden dabei keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und der Mortalität ($p = 0.707$). Gleichermäßen ergab die Studie von Meyer et al. weder einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Aufnahme aus der Nahrung ($p = 0.53$), noch zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und der Mortalität ($p = 0.65$) (Meyer et al., 2011; Yokosawa et al., 2018). Die Studienpopulation ähnelte sich in der Anzahl der Probanden und auch der Zeitpunkt der Blutabnahme war gleichartig. Ebenso wurden Einflussfaktoren auf den 25(OH)D-Serumspiegel wie Tabak- und Alkoholkonsum berücksichtigt. Wie in der Studie von Bochen et al. wurde in der Studie von Yokosawa et al. der HPV-Status der Patienten mit eingeschlossen. In der Studie von Meyer et al. fand dieser gleichermaßen wie bei Fanidi et al. keine Berücksichtigung. Hinsichtlich des Tumorstadiums rekrutierten Meyer et al. ausschließlich Patienten mit Tumoren der Stadien I und II. Yokosawa et al. schlossen Patienten mit Tumoren aller Stadien in ihre Studie ein. Die randomisierte kontrollierte Studie von Meyer et al. zeichnet sich von den anderen Studien ab, in dem die eine Gruppe während der Therapie sowie drei Jahre nach Beendigung der Behandlung eine tägliche Supplementierung mit 400 I.E. Vitamin E und 30 mg β -Carotin erhielt. Die genauen Gründe für die Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln sind unklar, da diese nicht aus der Studie hervorgehen. Weiterhin finden die Supplementierungen keine Beachtung in der Auswertung der Ergebnisse. Es bleibt unklar, inwiefern diese die Ergebnisse beeinflusst haben.

Rezidive und Sekundärtumore:

Yokosawa et al. untersuchten als sekundären Endpunkt die Höhe das Auftreten von Rezidiven in Bezug auf die Höhe der täglichen Vitamin D-Aufnahme. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Aufnahme und dem Auftreten von Rezidiven aufgezeigt ($p = 0.048$) (Yokosawa et al., 2018). Walsh et al. fanden ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Vitamin D-Supplementierung und der Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven ($p = 0.048$) (Walsh et al., 2010). Die Aussagekraft dieses Ergebnisses sollte allerdings kritisch betrachtet werden. Es handelt es sich um eine Pilotstudie mit nur 32 Probanden, von denen 16 Fälle sind. Des Weiteren wird nur die Differenz der Zeit bis zum Ereignis eines Rezidivs zwischen der behandelten und unbehandelten Gruppe gemessen, nicht jedoch das Auftreten eines Rezidivs an sich. Die Probanden wurden über drei Wochen an jeweils drei aufeinander folgenden Tagen innerhalb einer Woche präoperativ mit 4 μ g Vitamin D supplementiert, während Yokosawa et al. die Höhe des 25(OH)D- Serumspiegels an sich gemessen haben. Weiter kritisch betrachtet werden sollte die Höhe der Supplementierung, 4 μ g Vitamin D entsprechen 160 I.E. Da u.a. die DGE Erwachsenen eine tägliche Zufuhr von 600 I.E. empfiehlt und eine Hypervitaminose erst ab einer Dosierung von 4000 I.E. (100 μ g) zu erwarten ist, sollte die Höhe der Vitamin D-Gabe

gegebenenfalls überdacht oder an den 25(OH)D-Serumspiegel individuell angepasst werden, da Tumorpatienten im Kopf- und Halsbereich ohnehin oft in der Aufnahme eingeschränkt sind (European Food Safety Authority, 2012). Eine Blutabnahme fand in der Studie von Walsh et al. nur zwecks Kontrolle einer möglichen Toxizität statt, die jedoch aus soeben genannten Gründen eher ausgeschlossen werden kann. Es wurden der Phosphat- und Kalziumspiegel gemessen. Eine Aussage über den Einfluss des 25(OH)D-Serumspiegels kann folglich nicht getroffen werden. Das Ergebnis der Kaplan-Meier-Analyse lässt somit lediglich einen positiven Einfluss eines angestiegenen Vitamin D-Serumspiegels durch Nahrungsergänzungsmittel auf das Auftreten von Rezidiven vermuten.

Der signifikante Zusammenhang aus der Studie von Yokosawa et al. wurde in Abhängigkeit vom Quartil und dem Tumorstadium festgestellt, nicht jedoch unter Ausschluss der Berücksichtigung der Höhe der Vitamin D-Aufnahme sowie des Stadiums. Eine positive Tendenz wurde hinsichtlich der Aufnahme und des männlichen Geschlechts erörtert, diese war jedoch statistisch nicht signifikant. Ebenfalls sollte berücksichtigt werden, dass die Fallzahl an Männern höher als die der Frauen war. Weitere Lebensstilfaktoren, die die Aufnahme beeinflussen können, wurden im Vergleich zur Studie von Walsh et al. mit eingeschlossen und ausgewertet. Jedoch wurde auch in dieser Studie nicht der 25(OH)D-Serumspiegel gemessen, sondern die Höhe der täglichen Vitamin D-Zufuhr, sodass lediglich ein Rückschluss von der Zufuhr auf den Serumspiegel getroffen werden kann.

Meyer et al. fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Zufuhr aus der Nahrung sowie dem Auftreten von Rezidiven ($p = 0.99$) und Sekundärtumoren ($p = 0.64$). Jedoch wurde eine positive Tendenz hinsichtlich der Höhe des 25(OH)D-Serumspiegels und der Entstehung von Sekundärtumoren gefunden. Diese erreichte keine statistische Signifikanz ($p = 0.23$). Die HR für das Auftreten von Sekundärtumoren betrug jedoch 0,72, verglichen zwischen Quartil 1 und Quartil 4. Gleichermäßen ergab sich eine geringere Sterblichkeit durch Sekundärtumoren ($HR = 0.76$) (Meyer et al., 2011). Meyer et al. berücksichtigten außerdem das Tumorstadium, welches jedoch keinen Einfluss auf die Ergebnisse hatte. Es gilt erneut zu berücksichtigen, dass der HPV-Status nicht inkludiert wurde. Das Ergebnis lässt vermuten, dass eine ausreichende Vitamin D-Zufuhr und damit ein moderater 25(OH)D-Spiegel einen positiven Einfluss haben könnte.

Immunabwehr:

Anand et al. untersuchten mittels immunhistochemischer Färbung von Gewebeproben die VDR-Expression in der Fall- und Kontrollgruppe. Die VDR-Expression war in der Fallgruppe signifikant geringer ($p = 0.013$). Hinsichtlich der Intensität sowie der IRS gab es keine signifikanten Unterschiede. Mit dem Fortschreiten des Tumorstadium nahm die IRS jedoch signifikant ab ($p < 0.001$) (Anand et al., 2017). Vor dem Hintergrund, dass 76,3% der Fälle in der Studie auf Grundlage des Vitamin D-Scores einen mindestens unzureichenden 25(OH)D-Serumspiegel aufwiesen, ist das signifikante Ergebnis folglich auf den Mangel zurückzuführen. Aus der Kontrollgruppe wiesen 68,4% einen unzureichenden 25(OH)D-Serumspiegel auf, der Serumspiegel in der Fallgruppe ist jedoch signifikant niedriger ($p =$

0.002) (Anand et al., 2017). Die unzureichende Vitamin D-Zufuhr in der Kontrollgruppe stellt dennoch ebenfalls einen hohen Prozentsatz dar, sodass weitere Studien zur Erörterung zur notwendigen Erhöhung des Serumspiegels zu einer signifikanten Veränderung in der VDR-Expression sinnvoll erscheinen.

Bei den Probanden aus der Studie von Anand et al. handelt es sich um Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen, während die Probanden in den Studien von Bochen et al. und Walsh et al. unter diversen Tumoren im Kopf- und Halsbereich leiden. Ein Vergleich wird entsprechend der unterschiedlichen Tumorlokalisationen erschwert.

Bochen et al. sowie Walsh et al. untersuchten ebenfalls den Einfluss des 25(OH)D-Serumspiegels und/oder einer Vitamin D-Supplementierung mittels immunhistochemischer Färbung und IRS-Bewertung auf das Immunsystem. Beide Studien kamen ebenfalls zu signifikanten Ergebnissen. Bochen et al. stellten eine signifikant höhere intratumorale und/oder stromale Infiltration von CD3⁺ T-Zellen, T-Helferzellen, zytotoxischen T-Zellen, NK-Zellen, CD68⁺ Makrophagen und M1-Makrophagen fest, sowie, dass eine Infiltration mit zytotoxischen T-Zellen (CD8⁺) und NK-Zellen (CD56⁺) sowie die peritumorale Infiltration mit CD3⁺ T-Zellen und T-Helferzellen (CD4⁺) Prädiktoren für ein signifikant längeres Gesamtüberleben sind, während eine hohe intratumorale Infiltration mit M2-Makrophagen (CD163⁺) mit einem signifikant kürzeren Gesamtüberleben verbunden war. Weiterhin konnte nach der dreimonatigen Vitamin D-Substitution eine gesteigerte zytotoxische Aktivität festgestellt werden (Bochen et al., 2018). Ähnliche Ergebnisse erzielte die Studie von Walsh et al., in der die CD4⁺ -, CD8⁺ - und CD69⁺ Zellen alle signifikant in der Vitamin D substituierten Gruppe erhöht waren (Walsh et al., 2010). Es gilt zu beachten, dass beide Studienpopulationen von einem geringen Umfang waren, sodass erneute Durchführungen der Studien mit einer größeren Studienpopulation zur Bestätigung der Ergebnisse notwendig sind. Weiter liegen in der Studie von Walsh et al. keine Angaben hinsichtlich der Unterschiede der intratumoralen und/oder stromalen Infiltrationen in Bezug auf die Höhe des 25(OH)D-Serumspiegels vor, sodass sich die Serumspiegel lediglich ableiten lassen. Es stellt sich die Frage, wie hoch der 25(OH)D-Serumspiegel bei Tumorpatienten im Kopf-Hals-Bereich im Optimum sein sollte, um eine effektiv tumorhemmende und/oder unterstützende Immunabwehr zu erzielen zu können, um somit signifikante Zusammenhänge in Bezug auf eine gesteigerte 5-Jahres-Überlebensrate ausüben zu können.

Lebensqualität:

In zwei der in dieser Arbeit ausgewählten Studien wurde der Einfluss des 25(OH)D-Serumspiegels auf die Lebensqualität von Tumorpatienten im Kopf-Hals-Bereich in sekundären Endpunkten untersucht. Beide Kohortenstudien ermittelten statistisch signifikante Ergebnisse. Nejatnamini et al. ermittelte neben der Lebensqualität in Form des Auftretens einer Mukositis im primären Endpunkt den Einfluss auf den Muskelverlust. Alle Patienten erlitten während der Behandlung einen Muskelverlust von $12.6 \pm 8.7\%$. Der Muskelverlust war bei Patienten mit einem 25(OH)D-Serumspiegel < 50 nmol/l höher als bei Patienten mit einem 25(OH)D-Serumspiegel > 50 nmol/l ($p = 0.07$). Der Muskelverlust korrelierte

ebenfalls mit Mukositis. 52% der Patienten erkrankten während der Therapie zu einem Zeitpunkt an Mukositis. Ein 25(OH)D-Serumspiegel < 50 nmol/l stand dabei in einem signifikanten Zusammenhang mit einer Erkrankung an Mukositis ($p = 0.025$) (Nejatinamini et al., 2018). Anand et al. maßen die Lebensqualität gleichermaßen an Mukositis. Der 25(OH)D-Serumspiegel wurde zur Analyse einer Verbesserung jedoch nicht gemessen, sondern 24 Patienten täglich mit 1.000 I.E. Vitamin D während der Behandlung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit 21 Patienten behandelt. Eine Vitamin D-Supplementierung führte zu einer signifikanten Verbesserung der Mukositis. Des Weiteren führte die Nahrungsergänzung zu einer signifikanten Verbesserung des SSPS-Scores ($p < 0.001$) sowie gleichermaßen für die Likert-Skala zur allgemeinen Lebensqualität (Anand et al., 2017). Die Größe der Studienpopulation bei Nejatinamini et al. sollte mit 28 Probanden kritisch betrachtet werden. Die Anzahl der Probanden zur Analyse der Verbesserung der Lebensqualität war mit 24 behandelten Patienten jedoch ebenfalls gering. Des Weiteren sollte berücksichtigt werden, dass die Mehrzahl der Probanden in der Studie von Anand et al. einen Tumor im Stadium IV aufwies, während die Mehrzahl der Probanden in der Studie von Nejatinamini et al. einen Tumor im Stadium III hatte. Ebenfalls sollte ein Vergleich der beiden Studien kritisch hinterfragt werden. Die Probanden aus der Studie von Anand et al. litten an einem Mundhöhlenkarzinom, während es sich bei den Probanden von Nejatinamini primär um Patienten mit einem Pharynxkarzinom handelte. Weitere Tumoren werden hier nicht berücksichtigt. Ein Vergleich zweier verschiedener Tumoren gestaltet sich folglich als schwierig und lässt nur Vermutungen zur Projizierung der Ergebnisse auf weitere Tumore im Kopf- und Halsbereich aufstellen.

Im Allgemeinen muss beachtet werden, dass alle Follow-Ups in den Studien unterschiedlich lang gestaltet wurden, sodass ein Vergleich der Studien erschwert wird. Dennoch steht die Zeit des Follow-Ups individuell im Zusammenhang mit der untersuchten Forschungsfrage und Methodik. Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation war ähnlich und lag eher im fortgeschrittenen Alter. Dies lässt sich durch die steigende Prävalenz in der älteren Bevölkerung begründen (Robert Koch-Institut, 2016). Walsh et al. inkludierten in ihrer Studie ausschließlich Probanden im Alter von 45-92 Jahren, während die anderen Studien Teilnehmer ab 18 Jahren in ihre Studien aufnahmen. Der größere Prozentsatz an männlichen Studienteilnehmern ist ebenfalls dadurch zu begründen, dass Männer häufiger an Tumoren im Kopf-Hals-Bereich erkranken als Frauen (Robert Koch-Institut, 2017).

Yokosawa et al. führen in ihrer Studie als Grund dafür an, dass ein inverser Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Aufnahme und dem Auftreten von Rezidiven, jedoch kein Zusammenhang mit der Mortalität gefunden wurde, auf Einschränkungen der Leber- und Nierenfunktion der Patienten zurückzuführen sein könnte. Eine identische Substitution mit Vitamin D kann so in einer unterschiedlichen Bioverfügbarkeit des aufgenommenen Nahrungsergänzungsmittels resultieren. Dies würde mit einer verminderten VDR-Expression einhergehen (Yokosawa et al., 2018). Daraus geht

hervor, dass nicht die tägliche Aufnahme von Vitamin D, sondern die Höhe des 25(OH)D-Serumspiegel bei der Durchführung von Studien und deren Ergebnisse herangezogen werden sollte.

Einen weiteren relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse und mögliche Verzerrungen dieser können die in den Studien jeweils herangezogenen Referenzwerte zum 25(OH)D-Serumspiegel darstellen. Während Bochen et al. und Mostafa et al. die Probanden bei einem 25(OH)D-Serumspiegel $< 37,5$ nmol/l der Gruppe mit niedrigen Serumspiegel zugeteilt oder definiert haben, galt in den Studien von Anand et al. und Nejatnamini ein Serumspiegel < 75 nmol/l als niedrig (Anand et al., 2017; Bochen et al., 2018; Mostafa et al., 2016; Nejatnamini et al., 2018). In den Studien angegebene Referenzwerte stimmen somit nicht mit denen der DGE, der WHO, dem IOM und dem NIH vollständig überein (Ehlers, 2013). Aufgrund der Differenzen in der Einteilung der Referenzwerte besteht die Möglichkeit, dass die Studien bei einer Einheitlichkeit andere Ergebnisse erlangt hätten.

6. Fazit und Ausblick

In den letzten Jahren wurden zunehmend Studien zum positiven Einfluss von Vitamin D in Bezug auf Tumorerkrankungen durchgeführt und veröffentlicht. Dabei standen primär Tumorerkrankungen des Darms, der Brust und der Prostata im Fokus. Dabei gehören auch Tumore im Kopf- und Halsbereich zu den häufigsten Tumorerkrankungen. Ziel dieser Arbeit war es deshalb, den Einfluss des Vitamin D-Spiegels auf die Genesung von Tumorpatienten im Kopf- und Halsbereich zu untersuchen. Aus den in dieser Arbeit vorgestellten Studien gehen kontroverse Ergebnisse hervor. Es wird deutlich, dass die allgemeine Studienlage und Qualität dieser noch gering ist, sodass keine klare Aussage zu dem Forschungsthema getroffen werden kann.

Zunächst zeigt sich jedoch, dass ein Großteil der Patienten einen unzureichenden Vitamin D-Status aufweist, sodass vor dem Hintergrund der aktuellen Forschung eine regelmäßige Kontrolle des Serumspiegels bei gesunden sowie bereits erkrankten Menschen in Erwägung gezogen werden sollte.

In Bezug auf den 25(OH)D-Serumspiegel im Zusammenhang mit der Mortalität und Überlebensrate gibt es gegensätzliche Ergebnisse. Meyer et al. konnte keinen Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und der Mortalität feststellen. Aufgrund des Studiendesigns sind diese Ergebnisse stärker zu gewichten, sodass sich hinsichtlich der Mortalität eine eher negative Korrelation abzeichnet. Gleiches gilt für die Ergebnisse in Hinblick auf Rezidive und Sekundärtumoren.

Alle Studien zur Untersuchung des 25(OH)D-Serumspiegels auf die Immunabwehr weisen hingegen signifikante Zusammenhänge auf, die in der Zukunft näher beleuchtet werden sollten. Dennoch stellt sich die Frage, ob infolgedessen eine gesteigerte Immunabwehr tatsächlich signifikante Auswirkungen auf die Mortalität haben kann. Ebenfalls konnten in den zwei Studien, die den Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Serumspiegel und der Lebensqualität untersuchten, signifikante Zusammenhänge

erörtert werden. Es besteht die Möglichkeit, dass eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D die Genesung in Bezug auf die Lebensqualität unterstützen kann. Da diese Annahme auf nur zwei Studien basiert, sollten diese Ergebnisse dennoch mit Sorgfalt betrachtet werden. Zudem haben einige Studien nicht den Einfluss des 25(OH)D-Serumspiegels, sondern den Effekt einer Substitution mit Vitamin D untersucht, sodass lediglich von dieser auf einen Anstieg des Serumspiegels geschlossen werden kann. Um Empfehlungen und Referenzwerte für Tumorpatienten im Kopf- und Halsbereich aussprechen zu können, bedarf es weiterer klinischer Untersuchungen. Des Weiteren zeigen die Studien z.T. auf, dass der Schweregrad des Mangels, sowie das Tumorstadium und der HPV-Status einen Einfluss auf die Ergebnisse haben können, sodass hierbei weiter differenziert werden muss, um daraus möglicherweise spezifische Ableitungen für den Patienten treffen zu können.

Neben den in dieser Arbeit untersuchten Einflüssen im Zusammenhang mit dem 25(OH)D-Serumspiegel gibt es weitere Faktoren, die von Bedeutung für die Genesung von Tumorpatienten im Kopf- und Halsbereich sind. In Hinblick auf die zukünftige Forschung sollten auch weitere Faktoren in diesem Zusammenhang ergründet werden.

Die Therapie von Tumorerkrankungen bleibt auch in Zukunft ein hoch aktuelles Thema in der Forschung, sodass das mögliche Potential des Vitamin D näher in den Fokus dieser gestellt werden sollte. Aufgrund der positiven Tendenz der Ergebnisse sollte die Forschungsfrage zwingend weiter in mehr qualitativ hochwertigen Studiendesigns untersucht werden. Es liegen signifikante Ergebnisse dazu vor, dass der Vitamin D-Spiegel einen Einfluss auf die Genesung, insbesondere auf die Immunabwehr und Lebensqualität, von Tumorpatienten im Kopf- und Halsbereich haben könnte.

Literaturverzeichnis

- Anand, A., Singh, S., Sonkar, A. A., Husain, N., Singh, K. R., Singh, S., & Kushwaha, J. K. (2017). Expression of Vitamin D receptor and Vitamin D status in patients with oral neoplasms and effect of Vitamin D supplementation on quality of life in advanced cancer treatment. *Wspolczesna Onkologia*, 21(2), 145–151. <https://doi.org/10.5114/wo.2017.68623>
- Bischoff-Ferrari, H. A. (2020). Hype about vitamin D substitution: what remains? In *Internist* (Vol. 61, Issue 11, S. 1196–1203. Springer Medizin. <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00869-y>
- Bochen, F., Balensiefer, B., Körner, S., Bittenbring, J. T., Neumann, F., Koch, A., Bumm, K., Marx, A., Wemmert, S., Papaspyrou, G., Zuschlag, D., Kühn, J. P., al Kadah, B., Schick, B., & Linxweiler, M. (2018). Vitamin D deficiency in head and neck cancer patients—prevalence, prognostic value and impact on immune function. *OncImmunity*, 7(9). <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1476817>
- Brockhaus – Enzyklopädie (2021). Vitamine. Zugriff am 07.01.2022, verfügbar unter <https://brockhaus.de/ecs/enzy/article/vitamine>
- Bundesinstitut für Risikobewertung. (2020). *Vitamin D: Einnahme hochdosierter Nahrungsergänzungsmittel unnötig*. <https://doi.org/10.17590/20200731-141633>
- Bundesinstitut für Risikobewertung, Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., & Max Rubner Institut. (2012). *Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin D*. <http://www.dge.de/pdf/ws/Referenzwerte-2012-Vitamin-D.pdf>
- Carlsohn, A. HAW Hamburg. Aus der Vorlesung Wissenschaftliches Arbeiten (ÖT1). (o.D). (S. 8)
- Cho, Y., Miyamoto, M., Kato, K., Fukunaga, A., Shichinohe, T., Kawarada, Y., Hida, Y., Oshikiri, T., Kurokawa, T., Suzuoki, M., Nakakubo, Y., Hiraoka, K., Murakami, S., Shinohara, T., Itoh, T., Okushiba, S., Kondo, S., & Katoh, H. (2003). CD4 and CD8 T Cells Cooperate to Improve Prognosis of Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. In *CANCER RESEARCH* (Vol. 63). <http://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/63/7/1555/2512588/ch0703001555.pdf>
- Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2016). Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*, (Vol. 96) 365–408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015.-1,25-Dihydrox>
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin D (2012). Zugriff am 09.01.2022, verfügbar unter <https://www.dge.de/wissenschaft/faqs/vitamin-d#speicher>
- Dietz, A., Knödler, M. & Lordick, F. Primärtherapie der Kopf-Hals-Tumoren. *Onkologe* 20, 144-151 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00761.013-2586-x>
- Ehlers, A. (2013). *Vitamin D - der aktuelle D-A-CH-Referenzwert aus Sicht der Risikobewertung*. Bundesinstitut für Risikobewertung.
- European Food Safety Authority. (2012). *Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D*.

- Fanidi, A., Muller, D. C., Midttun, Ø., Ueland, P. M., Vollset, S. E., Relton, C., Vineis, P., Weiderpass, E., Skeie, G., Brustad, M., Palli, D., Tumino, R., Grioni, S., Sacerdote, C., Bueno-De-Mesquita, H. B., Peeters, P. H., Boutron-Ruault, M. C., Kvaskoff, M., Cadeau, C., ... Johansson, M. (2016). Circulating Vitamin D in relation to cancer incidence and survival of the head and neck and oesophagus in the EPIC cohort. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep36017>
- Fathi, N., Ahmadian, E., Shahi, S., Roshangar, L., Khan, H., Kouhsoltani, M., Maleki Dizaj, S., & Sharifi, S. (2019). Role of vitamin D and vitamin D receptor (VDR) in oral cancer. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 109), 391–401. Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.102>
- Gabaj, N. N., Unic, A., Miler, M., Pavicic, T., Culej, J., Bolanca, I., Mahecic, D. H., Kopcinovic, L. M., & Vrtaric, A. (2020). In sickness and in health: Pivotal role of vitamin D. In *Biochemia Medica* (Vol. 30, Issue 2) 1–13. Biochemia Medica, Editorial Office. <https://doi.org/10.11613/BM.2020.020501>
- Gasteiger, J., Schunk, A. *Chemie für Mediziner: Vitamine und Coenzyme* (2020). Zugriff am 07.01.2022, verfügbar unter <http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/4/cm/vitamine.vlu/Page/vsc/de/ch/4/cm/vitamine/vitd01.vscml.html>
- Greenhalgh, J., Bagust, A., Boland, A., Fleeman, N., McLeod, C., Dundar, Y., Proudlove, C., & Shaw, R. (2009). Cetuximab for the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. In *Health technology assessment (Winchester, England): (Vol. 13, Supp. 3)* S. 49–54. <https://doi.org/10.3310/hta13suppl3/08>
- Haeri, J. (2013). Kopf-Hals-Tumoren-Therapie. Deutsche Krebsgesellschaft. Zugriff am 13.01.2022, verfügbar unter <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/kopf-hals-tumoren/therapie.html>
- Herkner, H. & Müllner, M. (2012) *Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik*. (3. Aufl.) Wien: Springer
- Hermann, R., Christiansen, H., (2019), Rezidierte oder metastasierte HNO-Karzinome – Pembrolizumab versus Methotrexat, Docetaxel oder Cetuximab, *InFo Hämatologie + Onkologie* 19(11), Zugriff am 14.01.2022, verfügbar unter <https://www.springermedizin.de/kopf-hals-tumoren/hno-tumoren/pembrolizumab-versus-methotrexat-docetaxel-oder-cetuximab/17366982> Springer
- Herrmann, M., Farrell, C. J. L., Pusceddu, I., Fabregat-Cabello, N., & Cavalier, E. (2017). Assessment of Vitamin D status - A changing landscape. In *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (Vol. 55, Issue 1) 3–26. Walter de Gruyter GmbH. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0264>
- Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., & Weaver, C. M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 96, Issue 7) 1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- Jeon, S. M., & Shin, E. A. (2018). Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. In *Experimental and Molecular Medicine* (Vol. 50, Issue 4). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0038-9>
- Kania, D., Permatasari, I., & Sufiawati, I. (2019). The Role of Vitamin D Supplementation for head and neck cancer: a literature review. In *ODONTO Dental Journal* (Vol. 6).

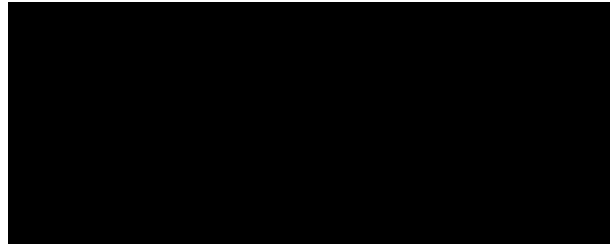
- Kingsley, K., Bergman, C., Keiserman, M., Kingsley, K., Keiserman, M. & Mobley, C. (2013). *Supplementation: A Review Supplementation: A Review Repository Citation Repository Citation Critical review Licensee OA Publishing London 2013. Creative Commons Attribution License (CC-BY) Oral cancer risk and vitamin D status, intake and supplementation: A review.* https://digitalscholarship.unlv.edu/dental_fac_articles
- Koh, H. (2021) Vitamin D-Supplementierung: möglicher Gewinn an Lebensjahren bei gleichzeitiger Kostenersparnis. Deutsches Krebsforschungszentrum. Zugriff am 08.01.2022, verfügbar unter <https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2021/dkfz-pm-21-07-Vitamin-D-Supplementierung-moeglicher-Gewinn-an-Lebensjahren-bei-gleichzeitiger-Kostenersparnis.php>
- Machiels, J. P., René Leemans, C., Golusinski, W., Grau, C., Licitra, L., & Gregoire, V. (2020). Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 31(11),1462–1475. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.011>
- Mäkitie, A., Tuokkola, I., Laurell, G., Mäkitie, O., Olsen, K., Takes, R. P., Florek, E., Szyfter, K., Cornelis, & Sier, F. M., Ferlito, A., & Fi, A. M. (2020). INTEGRATIVE CARE (C LAMMERSFELD, SECTION EDITOR) Vitamin D in Head and Neck Cancer: a Systematic Review. *Current Oncology Reports*, 23(5). <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00996-7/Published>
- Marcinowska-Suchowierska, E., Kupisz-Urbanska, M., Lukaszkiwicz, J., Pludowski, P., & Jones, G. (2018). Vitamin D Toxicity a clinical perspective. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 9, Issue SEP). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00550>
- Mattiuzzi, C., & Lippi, G. (2019). Current cancer epidemiology. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 9(4), 217–222. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191008.001>
- Meyer, F., Liu, G., Douville, P., Samson, É., Xu, W., Adjei, A., & Bairati, I. (2011). Dietary vitamin D intake and serum 25-hydroxyvitamin D level in relation to disease outcomes in head and neck cancer patients. *International Journal of Cancer*, 128(7), 1741–1746. <https://doi.org/10.1002/ijc.25496>
- Mostafa, B. E.-D., Abdelmageed, H. M., El-Begermy, M. M., Taha, M. S., Hamdy, T. A.-E., Omran, A., & Lotfy, N. (2016). Value of vitamin D assessment in patients with head and neck squamous cell cancer before treatment. *The Egyptian Journal of Otolaryngology*, 32(4), 279–286. <https://doi.org/10.4103/1012-5574.192550>
- Nejatinamini, S., Debenham, B. J., Clugston, R. D., Mawani, A., Parliament, M., Wismer, W. v., & Mazurak, V. C. (2018). Poor vitamin status is associated with skeletal muscle loss and mucositis in head and neck cancer patients. *Nutrients*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/nu10091236>
- Penz, M. MVZ Labor Dr. Tiller & Kollegen. (2007). *Lymphozytentypisierung-Erkennung von Störungen im Immunsystem.*
- Pu, Y., Zhu, G., Xu, Y., Zheng, S., Tang, B., Huang, H., Wu, I. X. Y., Huang, D., Liu, Y., & Zhang, X. (2021). Association Between Vitamin D Exposure and Head and Neck Cancer: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.627226>
- Robert Koch-Institut. (2016a). *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.*
- Robert Koch-Institut. (2016b). Journal of Health Monitoring, 2/2016, Vitamin-D-Status. *Journal of Health Monitoring*. <https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2016-036>
- Robert Koch-Institut. (2017). *Krebs in Deutschland für 2017/2018.*

- Robert Koch-Institut. Antworten des Robert-Koch-Instituts auf häufig gestellte Fragen. (2019). Zugriff am 12.01.2022, verfügbar unter https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/Vitamin_D_FAQ-Liste.html
- Schwenzer, N. & Ehrenfeld, M. (2011). *Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde*. (S. 57-74), (4. Aufl.) Stuttgart: Thieme.
- Sebe, A., Anliker, B., Rau, J., & Renner, M. (2020). Genetically modified regulatory T cells: therapeutic concepts and regulatory aspects. In *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* (Vol. 63, Issue 11, pp. 1403–1411). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00103-020-03230-8>
- Takeuchi, Y., & Nishikawa, H. (2016). Roles of regulatory T cells in cancer immunity. *International Immunology*, 28(8), 401–409. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxw025>
- Udeabor, S. E., Albejadi, A. M., Al-Shehri, W. A. K., Onwuka, C. I., Al-Fathani, S. Y., al Nazeh, A. A., Aldahri, S. F., & Alshahrani, F. A. (2020). Serum levels of 25-hydroxy-vitamin D in patients with oral squamous cell carcinoma: Making a case for chemoprevention. *Clinical and Experimental Dental Research*, 6(4), 428–432. <https://doi.org/10.1002/cre2.294>
- Walsh, J. E., Clark, A. M., Day, T. A., Gillespie, M. B., & Young, M. R. I. (2010). Use of α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ treatment to stimulate immune infiltration into head and neck squamous cell carcinoma. *Human Immunology*, 71(7), 659–665. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2010.04.008>
- Yokosawa, E. B., Arthur, A. E., Rentschler, K. M., Wolf, G. T., Rozek, L. S., & Mondul, A. M. (2018). Vitamin D intake and survival and recurrence in head and neck cancer patients. *Laryngoscope*, 128(11), E371–E376. <https://doi.org/10.1002/lary.27256>

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den 24. Februar 2022



(Marie Charlotte Schröpfer)