

---

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Retrospektive Untersuchung von Patienten mit Magenkarzinom  
auf klinisch-pathologische Prognosefaktoren und deren  
Korrelation zum Chemokin CXCR4

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mirja Pierskalla

aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. G. Schumacher  
2. Priv.-Doz. Dr. med. F. A. Wenger  
3. Priv.-Doz. Dr. med. J.-P. Ritz

Datum der Promotion: 19. März 2010

**Meinen Eltern gewidmet**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>6</b>
1.1	Magenkarzinom: Zahlen und Fakten .....	6
1.2	Magenkarzinom: Symptome, Risikofaktoren, Diagnose .....	7
1.3	Magenkarzinom: Therapie und Prognose .....	9
1.4	Magenkarzinom: Klassifizierung, histologische Einteilung .....	11
1.5	Chemokine: Grundlagen, Funktion in Neoplasien .....	14
1.6	Fragestellung/ Zielsetzung .....	16
<b>2</b>	<b>Methode und Materialien</b> .....	<b>18</b>
2.1	Studiendesign .....	18
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien .....	18
2.1.2	Patientenkollektiv .....	19
2.2	Datenerhebung und Datenverwaltung .....	19
2.3	Statistische Auswertung .....	21
2.4	Experimenteller Teil .....	22
2.4.1	Grundlagen immunhistochemischer Färbungen .....	22
2.4.2	Identifizierung der histologischen Proben .....	22
2.4.3	Herstellung der Parafinschnitte .....	22
2.4.4	Entfernung des Parafins .....	23
2.4.5	Immunhistochemische Färbung mit CXCR4 .....	23
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
3.1	Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv .....	26
3.1.1	Alters- und Geschlechterverteilung .....	26
3.1.2	Prognose, Todesursachen, Rezidive .....	27
3.1.3	Body-Mass-Index, Begleiterkrankungen, Symptome .....	29
3.1.4	Risikofaktoren, Komplikationen .....	30
3.1.5	Tumorlokalisation .....	32
3.1.6	Laurenklassifikation .....	33
3.1.7	TNM-Klassifikation, UICC .....	35
3.1.8	Hämangiosis carcinomatosa, Lymphangiosis carcinomatosa .....	41
3.1.9	Differenzierungsgrad, Resektionsausmaß .....	42
3.2	Deskriptive Statistik CXCR4 Kollektiv .....	45
3.2.1	Immunhistochemische Färbung .....	45
3.2.2	Geschlechterverteilung, Überleben, Rezidive .....	50

## Inhaltsverzeichnis

---

3.2.3	Laurenklassifikation .....	53
3.2.4	TNM-Klassifikation, UICC.....	54
3.2.5	Hämangiosis carcinomatosa, Lymphangiosis carcinomatosa .....	57
3.2.6	Differenzierungsgrad, Resektionsausmaß .....	58
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>60</b>
4.1	Alters- und Geschlechterverteilung .....	60
4.2	Prognose.....	61
4.3	Tumorlokalisation, Lauren Klassifikation.....	62
4.4	Histopathologische Einflussfaktoren .....	62
4.5	CXCR4 als molekularer Prognosefaktor .....	66
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>73</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>75</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>82</b>
	<b>Erklärung der Selbstständigkeit .....</b>	<b>83</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>84</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>85</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Magenkarzinom: Zahlen und Fakten

Die Krebserkrankungen sind nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache beider Geschlechter in Deutschland, zurzeit stirbt jeder Vierte an den Folgen eines Tumorleidens. Wenn sich auf dem Gebiet der Krebsprävention keine durchschlagenden Erfolge wie bei den Herz-Kreislauf-Erkrankungen einstellen, dann werden die bösartigen Tumorerkrankungen in 15-20 Jahren die häufigste Todesursache sein.

Betrachtet man nun die einzelnen Krebsarten, so stellt man fest, dass das Magenkarzinom beim männlichen Geschlecht die fünfthäufigste Todesursache darstellt mit 5,5%, nach Lungen-, Kolon-, Prostata- und Pankreaskarzinomen.

Bei der weiblichen Bevölkerung Deutschlands steht das Magenkarzinom an sechster Stelle mit 4,6% nach Mamma-, Bronchial-, Kolon-, Pankreas -und Ovarialkarzinomen als tumorbedingte Todesursachen (Krebstodesursachenstatistik, 2005).

In den letzten Jahren ist eine stetige Abnahme der Inzidenz- und Mortalitätsraten des distalen Magenkarzinoms in Deutschland und weltweit zu verzeichnen, wobei es zu einer Zunahme der Adenokarzinome des gastro-ösophagealen Übergangs gekommen ist (Gallo & Cha, 2006; Kamangar et al., 2006; Roukos, 2000; van de Velde & Peeters, 2003; Wilke & Van Cutsem, 2003).

Jedes Jahr erkranken circa 10.300 Männer und etwa 9.500 Frauen neu an einem bösartigen Tumor des Magens. Das Erkrankungsrisiko für Männer ist im Vergleich zum weiblichen Geschlecht ungefähr doppelt so hoch, wobei das Erkrankungsalter im Mittel bei beiden Geschlechtern zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr liegt, Erkrankungen vor dem 40. Lebensjahr sind sehr selten (Kulig et al., 2008).

Weltweit lassen sich allerdings erhebliche Unterschiede in den Mortalitätsraten in Bezug auf das Magenkarzinom feststellen. So weisen zum Beispiel Japan, Bolivien, Portugal, Ungarn und Polen sehr hohe Mortalitätsraten auf, dahingegen beschreiben die USA, Schweden und Frankreich die niedrigsten Raten. Als Ursache für diese Unterschiede werden ethnische Faktoren und Umwelteinflüsse diskutiert (Krebstodesursachenstatistik, 2005).

### 1.2 Magenkarzinom: Symptome, Risikofaktoren, Diagnose

Das Magenkarzinom weist leider selten frühe Symptome auf. Das führt dazu, dass die meisten Karzinome erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden. Wenn es sich um ein frühes Stadium handelt, wurde der Tumor in der Regel durch einen Zufallsbefund während einer Gastroskopie entdeckt.

Zu Symptomen kommt es meistens, wenn der Tumor schon sehr groß ist oder benachbarte Strukturen infiltriert. Dabei kann es zu folgenden unspezifischen Oberbauchbeschwerden kommen:

Druckgefühl, Völlegefühl, Schmerzen, Appetitlosigkeit, schnelles Sättigungsgefühl, Übelkeit und Erbrechen. Zu den allgemeinen Symptomen zählen Gewichtsverlust, Leistungsminderung, Schwächegefühl. Des Weiteren entwickeln einige Patienten eine Aversion gegen Fleisch. Bei stenosierenden Tumoren kann es zu einer Dysphagie und Regurgitation von Speisen kommen. Anämie und Zeichen einer Magenblutung entwickeln sich bei erodierenden Tumoren (Müller, 2004/2005).

Als prädisponierende Faktoren für ein Magenkarzinom lassen sich die chronisch atrophische Gastritis (Typ A Gastritis), eine *Helicobacter pylori* Infektion (Typ B Gastritis), Perniziosa, *Ulcus ventriculi*, *M. Ménétiere* (Riesenfaltengastritis), Polyposis des Magens und familiäre Belastungen und genetische Faktoren wie zum Beispiel die Blutgruppe A, Nationalität und Mutationen in bestimmten Genen (E-Cadherin-Mutation, Mutation von Reparaturgenen) nennen (Blair et al., 2006; Fitzgerald & Caldas, 2004; Guilford et al., 1998; Harju, 1986; Sipponen et al., 1985).

15-20 Jahre nach einer Billroth II Resektion (Magenteilresektion) kann es zur Entwicklung eines Magenstumpfkarcinoms kommen.

Viele Untersuchungen in den letzten Jahren zeigten, dass eine Infektion mit *Helicobacter pylori* in der Ätiologie des Magenkarzinoms von Bedeutung ist (Karita M, 2005; Sipponen et al., 1985; Vauhkonen et al., 2006; Wong BC, 2004).

Patienten mit Magenkarzinom wiesen einen erhöhten Prozentsatz, im Gegensatz zur Kontrollgruppe, einer positiven *Helicobacter-pylori*-Serologie auf. Auch in Ländern mit einer hohen *Helicobacter*-Infektionsinzidenz schon im Kindesalter ( z.B. in Bolivien ),

findet sich eine deutlich gehäufte Magenkarzinominzidenz. Möglicherweise spielt hierbei der Infektionszeitpunkt eine entscheidende Rolle – in den westlichen Ländern führt die Erstinfektion im späteren Lebensalter zur peptischen Ulcuskrankheit (Ernst, 1999; Palestro et al., 2005; Uemura et al., 2001).

Bestimmte auslösende Umweltfaktoren, wie die Ernährung mit einem übermäßigen Verzehr von Salz, Kohlenhydraten und Nitraten (aus denen sich im Magen Nitrosamine bilden können) und verminderter Zufuhr von frischem Gemüse und Obst, sowie Alkohol- und Nikotinkonsum, werden diskutiert (Kikuchi et al., 2005; Tokui et al., 2005).

Eine klare Methode zur Diagnose ist von sehr großer Bedeutung, da es nur ein sehr eingeschränktes Zeitfenster zur kurativen Behandlung gibt.

Die Endoskopie des Magens stellt die Methode der Wahl dar. Mit Hilfe der Gastroskopie können die Läsionen visuell dargestellt werden und es können Biopsien entnommen werden. Es wird empfohlen 10-15 Gewebeprobe vom Tumorrand und Tumorzentrum zu entnehmen. Diese Methode weist in allen Tumorstadien eine Sensitivität von 98% auf (Graham et al., 1982).

Die Untersuchung des Magens mit Bariumsulfat ist der Gastroskopie bei weitem unterlegen, allerdings zur Diagnose einer Linitis plastica (Wandstarre des Magens) oder des diffusen Typs des Magenkarzinoms noch immer von Bedeutung.

Die Oberbauchsonografie dient dem Nachweis von Fernmetastasen (vor allem in der Leber) und paraaortalen Lymphknotenmetastasen.

Bei der Endosonografie werden vor allem präoperativ die Ausdehnungstiefe des Tumors und die Lymphknotenstationen beurteilt. Die Sensitivität in Bezug auf die Tiefenausdehnung wird mit 77% und die der Lymphknotenbeurteilung mit 69% angegeben (Pollack et al., 1996).

Die Computertomografie dient nicht primär dem Tumornachweis, sondern vielmehr der Bestimmung des Ausbreitungsgrades. Insbesondere zur Feststellung von Infiltrationen in Nachbarorgane wie Pankreas, Leber, Milz oder Kolon transversum stellt die CT eine unverzichtbare Methode dar (Gallo & Cha, 2006).

Die Laparoskopie stellt die invasivste Methode dar, ist aber im Rahmen neoadjuvanter Therapiekonzepte obligat.

Leider steht kein Serummarker zur Screening Untersuchung zur Verfügung, allerdings können Tumormarker wie CEA, CA 19-9 und CA 72-4 zur Verlaufskontrolle verwendet werden (Brennan, 2005).



### 1.3 Magenkarzinom: Therapie und Prognose

Die einzige kurative Therapieoption des Magenkarzinoms besteht in der chirurgischen Intervention. Ziel der Operation ist eine Entfernung des tumortragenden Magenabschnitts im Gesunden, einschließlich der perigastralen Lymphabflusswege (inklusive großes und kleines Netz). Doch auch dann ist nicht immer eine RO-Resektion gewährleistet, besonders wenn das Karzinom erst im bereits fortgeschrittenen Zustand diagnostiziert wurde.

Zu den Standardverfahren zählen die totale Gastrektomie und die subtotale 4/5 Gastrektomie. Die Wahl des Verfahrens richtet sich nach der Lokalisation und Ausbreitung des Tumors.

Die subtotale Gastrektomie kann bei kleinen Tumoren (Stadium T1-2) vom intestinalen Typ nach Lauren mit Lokalisation im distalen Magen angewendet werden. Voraussetzung ist die Einhaltung des Sicherheitsabstandes und eine Lymphadenektomie muss gleichermaßen wie bei der totalen Gastrektomie erfolgen (Anderson & MacIntyre, 1995; Bozzetti et al., 1999; Gouzi et al., 1989).

Die totale Gastrektomie wird dementsprechend bei Tumoren in den oberen 2/3 des Magens, bei diffusem Typ nach Lauren, Linitis plastica und wenn abzusehen ist, dass der Sicherheitsabstand nicht einzuhalten ist, angewendet. Allerdings lassen sich bei der Anwendung der beiden Verfahren Unterschiede erkennen. In Europa wird in bis zu 70% der Fälle die radikale Gastrektomie favorisiert, wobei in Japan diese Methode in nur 40% der Fälle angewendet wird. Diese Differenzen lassen sich teilweise durch das höhere Vorkommen von Tumoren im proximalen Magen in Europa erklären (Maruyama et al., 1987; Siewert et al., 1998).

Die Lymphadenektomie wird als eine der wichtigsten Faktoren, die die Prognose des Magenkarzinoms beeinflussen, angesehen. Dadurch erklärt sich auch die bis heute anhaltende Diskussion um das Ausmaß der Lymphknotenentfernung (Allgayer et al., 1997; Bouvier AM, 2002; Saito et al., 2007; Siewert et al., 1998).

Die Lymphadenektomie des Kompartiments I (D1) schließt alle direkt an der großen und kleinen Kurvatur des Magens gelegenen Lymphknoten ein. Das Kompartiment II (D2) beinhaltet alle Lymphabflussstationen im Bereich des Truncus coeliacus, der A. hepatica propria und der A. lienalis. Das Kompartiment III (D3) setzt sich aus den paraaortalen und mesenterialen Lymphknoten zusammen.

In verschiedenen randomisierten, prospektiven Studien konnte nicht gezeigt werden, dass es zu einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil bei Vergleichen von D1 zu D2 Resektionen kommt, respektive bei Vergleichen zwischen D2 und D3 Resektionen (Bonenkamp et al., 1995; Cuschieri A, 1996; Cuschieri et al., 1999; Hartgrink et al., 2004; Karpeh MS, 2000; Sano et al., 2004).

Allerdings zeigte Seulin et al. in einer Studie, dass Patienten, die eine radikale Lymphadenektomie ohne eine Milz- und Pankreasentfernung erhalten haben, keine gesteigerten postoperativen Mortalitäts- und Komplikationsraten aufwiesen, sondern vielmehr von dem Eingriff profitierten (Seulin et al., 2000).

Daraus wurde abgeleitet, dass eine Lymphadenektomie des Kompartiments II für Patienten mit Tumorstadium 2 in erfahrenen Zentren zu empfehlen ist und es dort nicht zu erhöhten postoperativen Komplikationsraten kommt (Siewert et al., 1998).

Dies lehnt sich an die Vorgehensweise in Japan an, denn dort hat sich die D2 Lymphadenektomie als Standardverfahren etabliert (Maruyama et al., 1998).

Trotz der weiter bestehenden Diskussion um dieses Thema ist eine adäquate Lymphadenektomie unabdingbar für ein korrektes Stagingverfahren und somit eine bessere Prognoseeinschätzung (Conlon KC, 1996; Yoshikawa et al., 2006).

Die Prognose des Magenkarzinoms hängt entscheidend vom Tumorstadium, der Ausdehnung des Lymphknotenbefalls und der chirurgischen Therapiemöglichkeit ab. Des Weiteren stellt die komplette Resektion des Tumors ohne makro- noch mikroskopischen Rest (R0-Resektion) einen wichtigen Prognoseparameter für das rezidivfreie Überleben dar (Brennan, 1999; Roukos, 1998; Roukos et al., 1998; Sue-Ling HM, 1993; Wanebo et al., 1996).

Doch durch die im Folgenden erläuterten anatomischen Gegebenheiten weisen etwa zwei Drittel der Magenkarzinome zum Zeitpunkt der Operation bereits eine Infiltration bzw. Penetration der Serosa (viszerales Peritoneum) auf. Die Lymphdrainage der Magenwand erfolgt durch ein dichtes Gefäßnetz, welches an der Magenoberfläche subserös verläuft. Da die Lymphgefäße auch in großer Zahl bis in die Submucosa reichen, erklärt sich die relativ hohe lymphogene Metastasierungsrate des Magenfrühkarzinoms in die Nachbarorgane wie Leber, Milz, Pankreas, Kolon transversum, Netz, Zwerchfell, Bauchwand und in bis zu 20% in das Duodenum. Über den Ductus thoracicus können Tumorzellen ebenfalls in den pulmonalen Kreislauf eingeschwemmt werden und in Lunge und Pleura Metastasen bilden.

Doch die Metastasierung erfolgt zunächst in regionäre Lymphknoten entlang der großen und der kleinen Magenkurvatur und der benachbarten Arterien, wie z.B. A. hepatica communis oder A. lienalis. Bereits bei 60-83 % der Patienten mit reseziertem Magenkarzinom bestehen Lymphknotenmetastasen.

Bei über 15% der Patienten sind zum Zeitpunkt der Erstoperation makroskopisch Lebermetastasen zu erkennen.

Durch die meist unspezifischen Symptome, das späte Auftreten dieser und die damit verbundene späte Diagnosestellung und die eben geschilderten anatomischen Gegebenheiten, resultieren folgende Prognosedaten:

die 5-Jahresüberlebensrate beträgt im Stadium I zwar noch 70-80 %, im Stadium II allerdings nur noch 40-50%, im Stadium III 20-40 % und im Stadium IV nicht mal mehr 5%.

Ist bei einem lokal fortgeschrittenen Tumor keine R0-Resektion mehr möglich oder liegen Fernmetastasen vor, so beträgt die mediane Überlebensrate ohne Chemotherapie 4-6 Monate (Anderson & MacIntyre, 1995; Cunningham D, 2006; Macdonald J.S., 2001; Wilke & Van Cutsem, 2003).

### 1.4 Magenkarzinom: Klassifizierung, histologische Einteilung

Zu den anatomisch definierten Regionen des Magens zählen das obere Drittel mit Kardia und Fundus, das mittlere Drittel (Korpus) und Antrum und Pylorus zählen zum unteren Drittel. Die Mehrzahl der Karzinome ist im Antrum- und Korpusbereich lokalisiert. Nach einer Studie von Wanebo et al. befinden sich 31% der Tumore im oberen Drittel, 14% im mittleren und 26% im unteren Drittel des Magens. Die kleine Kurvatur ist häufiger betroffen als die große Magenkurvatur (Wanebo et al., 1993).

Lauren hat die Magenkarzinome anhand von histologischen Kriterien in 2 Typen unterteilt, den intestinalen und den diffusen Typ (Lauren, 1965).

Der intestinale Typ bildet überwiegend Drüsen, die Tumorzellen ähneln meist atypischen intestinalen Zylinderepithelzellen, es kommt zu einer ausgeprägten zellulären Stromareaktion und es kommt zu einem expansiven Wachstum. Im Gegensatz zum intestinalen Typ weist der diffuse Typ folgende Charakteristika auf: dissoziiert liegende Zellen mit reichlicher Schleimbildung (oft Vorkommen von Siegelringzellen), ausgedehnte Infiltration der Magenwand, unscharfe Tumorbegrenzung und meist nur geringe lymphozytäre Stromareaktion. Der intestinale

Typ nach Lauren macht circa 46% und der diffuse Typ etwa 37% aus. Der Rest der Tumoren ist nicht eindeutig zuzuordnen und wird als Mischform bezeichnet. Diese werden wie die diffuse Form behandelt.

Die Tumorklassifikation nach Lauren hat sich in epidemiologischen Studien sehr bewährt. Von Bedeutung für chirurgische Therapieverfahren ist die Beobachtung, dass beim diffusen Typ die makroskopisch feststellbare Tumorgrenze oft nicht der mikroskopischen Tumorgrenze entspricht. Mikroskopischer Nachweis von Tumorzellen ist noch bis zu 10 cm vom makroskopischen Rand entfernt möglich. Dagegen ist beim intestinalen Typ oft eine genaue makroskopische Tumorabgrenzung möglich und dementsprechend fällt der Abstand vom Tumor zum Resektionsrand geringer aus.

Eine weitere Einteilung der Karzinome erfolgt nach der TNM- Klassifikation (Sobin LH, 2001). Diese dient der einheitlichen und exakten Bestimmung der anatomischen Ausdehnung des Tumors.

Bei dieser Klassifikation finden die Tumorgröße- Ausdehnung, das Vorhandensein von Lymphknotenbefall und das Vorliegen von Metastasen Berücksichtigung (siehe Tabelle 1.1). Die Tumoren werden nach diesen 3 Kriterien, wie in Tabelle 1.2 aufgeführt, in die verschiedenen Stadien eingeteilt. Dies ist insbesondere in Bezug auf die Therapieoptionen und Prognose von besonderer Bedeutung.

Als weiteres Einteilungskriterium wird noch das Grading hinzugezogen. Beim Grading wird das Wachstumsmuster der Tumorzellen beurteilt. Die Beurteilung bezieht sich auf den Differenzierungsgrad der Zellen, wobei dem Stadium G1 ein gut differenzierter Tumor entspricht, dem Stadium G2 einem mäßig differenziertem Zellbild und das Stadium G3 einem wenig differenziertem Tumor zugeschrieben wird.

Aus chirurgischer und prognostischer Sicht ist die Beantwortung der Frage, ob noch ein Resttumor nach chirurgischer Intervention vorliegt, von großer Bedeutung. Dies wird entsprechend mit dem Buchstaben R beschrieben. R0 entspricht in diesem Fall einer Resektion in sano ohne Nachweis eines Residualtumors. R1 hingegen besagt, dass noch ein mikroskopischer Residualtumor nachzuweisen ist und im Stadium R2 liegen noch makroskopisch sichtbare Tumoranteile im resezierten Gewebe vor.

**Tabelle 1.1:** TNM- Klassifikation des Magenkarzinoms nach UICC 2001

<b>Klassifikation</b>	<b>Definition</b>
<b>T: Primärtumor</b>	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria oder Subserosa T2a: Tumor infiltriert Muscularis propria T2b : Tumor infiltriert Subserosa
T3	Tumor penetriert Serosa (viszerales Peritoneum), infiltriert aber nicht benachbarte Strukturen
T4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen
<b>N: regionäre Lymphknoten</b>	
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-6 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 7-15 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in mehr als 15 regionären Lymphknoten
<b>M: Fernmetastasen</b>	
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Nachweis von Fernmetastasen

**Tabelle 1.2:** Stadieneinteilung des Magenkarzinoms nach UICC 2001

<b>Stadium Ia</b>	T1	N0	M0
<b>Stadium Ib</b>	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>Stadium II</b>	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stadium IIIa</b>	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
<b>Stadium IIIb</b>	T4	N0	M0
	T3	N2	M0
<b>Stadium IV</b>	T1-3	N3	M0
	T4	N1-3	M0
	TX	NX	M1

## 1.5 Chemokine: Grundlagen, Funktion in Neoplasien

Chemokine gehören zu der großen Familie der chemotaktischen Zytokine. Chemokine sind relativ kleine Proteine, die aus 75 bis 125 Aminosäuren bestehen und eine Molmasse von 8-14 kDa aufweisen (Ajuebor & Swain, 2002; Burger & Kipps, 2006; Tanaka et al., 2005; Zlotnik & Yoshie, 2000). Zurzeit gibt es rund 40 Chemokine und um die 20 Chemokinrezeptoren. Die Chemokinrezeptoren gehören der Gruppe der G-Protein-gekoppelten 7 Transmembran- Rezeptoren an. Sie sind in der Lage entlang eines Gradienten über Chemotaxis eine Zellmigration zu induzieren.

Charakteristisch sind für Chemokine 4 Cysteinreste, die durch eine Ausbildung von Disulfidbrücken zur Tertiärstruktur des Proteins beitragen. Die Nomenklatur der Chemokine richtet sich nach der Anordnung der n-terminalen Cysteinreste. Bei der Subfamilie der CXC-Chemokine liegt klassischerweise zwischen den ersten beiden Cysteinresten eine nicht konservierte Aminosäure. Daher entwickelte sich die Schreibweise CXC, wobei das C jeweils für den Cysteinrest und das X für die interponierte Aminosäure steht (Bacon et al., 2002; Murphy, 2001; Murphy et al., 2000; Rossi & Zlotnik, 2000; Tanaka et al., 2005).

Chemokinrezeptoren kommen auf vielen verschiedenen Zellen vor wie zum Beispiel bei Phagozyten, dendritischen Zellen, aber auch Gewebszellen. Zytokinrezeptoren wurden erstmals auf Leukozyten nachgewiesen. 2000 zeigten Loetscher et al. in einer Studie zum HI-Virus, dass die Chemokine und ihre Rezeptoren eine wichtige Rolle im Homing und der gerichteten Leukozytenwanderung in das entzündete Gewebegebiet spielen (Loetscher et al., 2000). Chemokingradienten spielen eine zentrale Rolle für die direkte Zellbewegung in normalen und pathologischen Vorgängen (Balkwill, 2003). Maligne Tumoren weisen ein komplexes Netzwerk von Chemokinen auf und können somit die Leukozyteninfiltration und Angiogenese auch in malignen Prozessen beeinflussen. Somit gewinnen Chemokine und ihre Rezeptoren immer mehr an Wichtigkeit in Bezug auf das Tumorwachstum und die Metastasierung (Murphy, 2001; Rossi & Zlotnik, 2000; Slettenaar & Wilson, 2006; Tanaka et al., 2005). Murphy schrieb 2001 den Chemokinen folgende Funktionen in der Tumorbilogie zu: Kontrolle der Leukozyteninfiltration in das Tumorgewebe, Manipulation der Tumorummunantwort, Regulation der Angiogenese, auto- oder parakrine Wachstumsfaktoren und die direkte Tumorzellbewegung (Murphy, 2001).

Erstmals zeigten Müller et al. den Zusammenhang zwischen Chemokinrezeptoren und Tumormetastasierung in einer Studie zum Mammakarzinom auf. Sie bewiesen die vermehrte Expression von CXCR4 und CCR7 in Tumorzellen und Metastasen und legten damit den Zusammenhang zwischen Chemokinen und ihren Rezeptoren und ihrer Rolle in der Metastasierung nahe (Muller et al., 2001). In darauf folgenden Studien wurden ähnliche Ergebnisse zu verschiedenen Rezeptoren bei unterschiedlichen Tumorentitäten dargelegt und die Expression von Chemokinrezeptoren noch verstärkt in einen Zusammenhang mit einer schlechten Prognose gesetzt (Cabioglu et al., 2005; Kaifi et al., 2005; Kato et al., 2003; Murakami et al., 2004; Oonakahara et al., 2004; Scala et al., 2005; Taichman et al., 2002).

Bezüglich des Magenkarzinoms wurde in einer Studie von Yasumoto et al. die Beziehung zwischen der CXCR4 Expression im Tumorgewebe und einer Peritonealkarzinose erforscht. Dabei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Peritonealkarzinose und der Expression des Rezeptors (Yasumoto et al., 2006).

Die Lymphknotenmetastasierung beim Magenkarzinom wiederum wurde in Zusammenhang mit dem Chemokinrezeptor CCR7 gebracht. In dieser Studie bestand der wichtigste Faktor für eine Lymphknoteninvasion in dem Vorhandensein von CCR7

(Mashino et al., 2002). Kwak et al. untersuchten das Vorkommen von CCR7 und CXCR4 beim Magenkarzinom und stellten fest, dass CXCR4 unterschiedlich respektive des histologischen Typs nach Lauren exprimiert wird. CXCR4 kommt häufiger beim intestinalen als beim diffusen Typ vor (Kwak et al., 2005).

### 1.6 Fragestellung/ Zielsetzung

Das Magenkarzinom stellt trotz sinkender Inzidenz in Deutschland und weltweit immer noch eine der wichtigsten krebisbedingten Todesursachen dar. In unserem Studienkollektiv wollen wir die Zusammenhänge zwischen klinisch-pathologischen Prognosefaktoren wie der Tumorausdehnung, Grad der Differenzierung der Tumorzellen, des Resektionsausmaßes und der rezidivfreien Zeit und dem Überleben analysieren und diese mit dem Literaturstandard vergleichen. Des Weiteren möchten wir erörtern, ob es einen Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen histologischen Typen des Magenkarzinoms und dem Überleben bzw. der rezidivfreien Zeit gibt.

Daher ergeben sich folgende Fragen, die zu beantworten sind:

- 1) *Gibt es einen Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen histologischen Typen des Magenkarzinoms und der rezidivfreien Zeit und der Überlebenszeit?*
  
- 2) *Welche Zusammenhänge bestehen zwischen den UICC Stadien und weiteren histopathologischen Kriterien und der Prognose bzw. der rezidivfreien Überlebenszeit?*

Wie schon in den oben beschriebenen Abschnitten vermerkt, rücken Chemokine und ihre Rezeptoren immer mehr in den Blickpunkt der Tumorbiologie. Mit dem heutigen Wissensstand sind Chemokine und ihre Rezeptoren unter anderem für eine gerichtete Zellbewegung zuständig. Dieser Punkt scheint gerade in Bezug auf die Erforschung von Metastasierungsvorgängen in malignen Tumoren sehr interessant. Allerdings ist dieser Mechanismus auch mit dem heutigen Wissensstand keinesfalls entschlüsselt (Libura et al., 2002; Liotta, 2001; Moore, 2001; Murphy, 2001; Wang et al., 1998; Yan et al., 2004).



Insbesondere der Rezeptor CXCR4 wurde in vielen verschiedenen Tumorentitäten nachgewiesen (Balkwill, 2004; Balkwill, 2004; Slettenaar & Wilson, 2006). Bei einigen Tumoren wurden signifikante Korrelationen zwischen der Expression von CXCR4 und Metastasen gefunden (Mitra et al., 1999; Muller et al., 2001; Murakami et al., 2002; Scala et al., 2005; Taichman et al., 2002).

In einer Studie von Yasumoto et al. zum Magenkarzinom wurde der Rezeptor-Ligand-Komplex CXCR4-CXCL12 in Zusammenhang mit der Entwicklung einer Peritonealkarzinose gebracht (Yasumoto et al., 2006). Da auch die Expression von CXCR4 unterschiedlich in den verschiedenen histologischen Typen des Magenkarzinoms zu sein scheint, hat auch dies eventuell einen Einfluss auf die Prognose und den klinischen Verlauf (Kwak et al., 2005).

Aus dem oben gesagten entwickeln sich weitere Aspekte, die in unserer Studie analysiert werden sollen. Daher lassen sich des Weiteren folgende Punkte zur Erörterung in dieser Arbeit nennen:

- 3) *Gibt es einen Unterschied hinsichtlich der Expression von CXCR4 und dem histologischen Typ nach Lauren beim Magenkarzinom?*
  
- 4) *Hat der Chemokinrezeptor CXCR4 Einfluss auf die Metastasierungswahrscheinlichkeit und nimmt er somit eine wichtige Position in der Prognose des Magenkarzinoms ein?*

An diesen vier Hauptpunkten werden sich nun im Folgenden der Aufbau und die Entwicklung der Arbeit strukturieren.

## 2 Methoden und Materialien

### 2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Kohortenstudie. Die Studie lief über einen Zeitraum von April 2001 bis Juni 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie am Campus Virchow der Charité, Universitätsmedizin Berlin.

In dieser Zeit konnten 100 Patienten, die kurativ an einem Magenkarzinom in der oben genannten Klinik operiert wurden, eingeschlossen werden.

Der Beobachtungszeitraum nach dem stationären Krankenhausaufenthalt erstreckte sich bis Oktober 2007 mit einem Schwerpunkt vor allem auf Überlebenswahrscheinlichkeit und rezidivfreiem Überleben.

Für die Erfassung des Patientengutes wurde mit dem System „OpDIS Support System“ der Charité gearbeitet. Mit Hilfe dieses Systems konnte eine Auflistung aller durchgeführten Operationen nach ICD 10 Kodierung vorgenommen werden. In dieser Studie wurde ein Suchlauf für die ICD 10 Kodierung C16 (bösartige Neubildungen des Magens) für den oben genannten Zeitraum gestartet. Mit Hilfe dieser Anwendung wurden die in Frage kommenden Patienten ermittelt und die weitere Aufnahme in die Studie anhand der Patientenakten entschieden.

#### 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

1. weibliche und männliche Patienten ab einem Alter von 18 Jahren
2. histopathologisch gesichertes Adenokarzinom des Magens
3. resezierbarer bösartiger Magentumor
4. Operation in der Klinik für Allgemein- Viszeral und Transplantationschirurgie

Als Ausschlusskriterien gelten:

1. palliative Operationsindikation
2. Kardiakarzinom, Karzinom des ösophago-gastralen Überganges

### **2.1.2 Patientenkollektiv**

Nach Abschluss der Rekrutierungsphase konnten 100 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 61 Jahren. Die Verteilung von Männern zu Frauen ist wie folgt: 44% Frauen und 56% Männer.

Über die Hälfte der Patienten wiesen Normalgewicht auf. Somit lag bei 56% der Patienten ein Body-Mass-Index (BMI= Körpergröße in kg/ (Körpergewicht in m)<sup>2</sup>) von 18,5 – 24,9 vor.

Aufgrund von lagerungsbedingten Wasserschäden der Paraffinblöcke, konnte für den experimentellen Teil der Arbeit nur die Hälfte der histologischen Proben der immunhistochemischen Untersuchung zugeführt werden. Daher wurde die Studie in 2 Teile unterteilt. Der erste Teil beschäftigt sich mit der statistischen Auswertung der 100 Patienten aus der Datenbank. Im zweiten Teil der Arbeit wurden 50 Proben experimentell mittels der Immunhistochemie untersucht und diese Ergebnisse wiederum mit den Informationen der Datenbank korreliert.

## **2.2 Datenerhebung und Datenverwaltung**

Die Patientendaten wurden anhand der Krankenakten des Aufenthaltes in der chirurgischen Abteilung ermittelt. Gegebenenfalls wurden die Informationsquellen um Krankenakten aus anderen Fachabteilungen erweitert, um den späteren Verlauf in Bezug auf das Überleben und die Rezidivfreiheit zu registrieren.

Die Patientendaten wurden in einer Microsoft Office Access 2003 Datenbank verwaltet. In dieser Datenbank wurden Stammdaten, der präoperative Zustand des Patienten, der operative und postoperative Verlauf und der histologische Befund gespeichert.

Zu den Stammdaten zählen:

1. Name und Adresse des Patienten
2. Geburtsdatum
3. Geschlecht
4. Aufnahme- und Entlassungsdatum
5. ggf. Todesdatum- und Ort
6. Name und Adresse des behandelnden Arztes

Der präoperative Zustand wurde ermittelt mittels Angaben zu:

1. Körpergröße- und Gewicht
2. bestehenden Vorerkrankungen
3. Risikofaktoren
4. Symptomen

In dem operativen Feld wurden folgende Daten gespeichert:

1. Operationsdatum
2. Tumorlokalisierung
3. Operationsart und -Dauer
4. Kontinuitätswiederherstellung

Nach pathologischen Gesichtspunkten wurden Informationen erhoben nach:

1. histologische Klassifikation des Tumors
2. Lauren- Klassifikation
3. TNM- Einteilung
4. Differenzierungsgrad des Tumors
5. Lymphgefäß- und Blutgefäßinvasion

Im Feld für den postoperativen Verlauf wurden Daten eingegeben zu:

1. Komplikationen
2. Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation
3. Rezidivaufreten

Um den weiteren Verlauf der Patienten nach der Krankenhausentlassung, insbesondere in Bezug auf rezidivfreies Überleben und Überlebenswahrscheinlichkeit, beurteilen zu können, wurden Krankenakten aus anderen Fachabteilungen gesichtet, verschickte Fragebögen an die Hausärzte ausgewertet und die Patienten telefonisch nach ihrem Befinden befragt.

### 2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Datenbank erfolgte mit dem Software Programm „SPSS für Windows“, Version 14.0. (SPSS Inc., Chicago, IL) Die Lizenz für dieses Computerprogramm wurde über das IT- Zentrum der Charité beantragt. Alle statistischen Auswertungen und Darstellungen erfolgten mit dem oben genannten Programm.

Alle erhobenen Daten für quantitative Werte wurden einer detaillierten deskriptiven Analyse unterzogen. Qualitative Parameter wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten mit entsprechendem Mittelwert, Median und Standardabweichung dargestellt.

Die Überprüfung der Zusammenhänge zwischen den Variablen einer Kreuztabelle für nominalskalierte Merkmale wurde mit dem Chi-Quadrat- $(\chi^2)$  Test nach Pearson durchgeführt. Dieser Test ist ein Prüfmaß zum Vergleich beobachteter mit erwarteten Häufigkeiten. Er kann sowohl bei ordinalskalierten als auch bei intervall-/rationalskalierten Zahlen eingesetzt werden. Je höher die Fallzahlen, desto genauer wird der Test.

Die Kaplan-Meier-Methode berechnet die Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit so wie das rezidivfreie Überleben nach der Operation. Es wird die Wahrscheinlichkeit berechnet, dass das Ereignis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Dies ist auch für den Fall möglich, dass der Nachbeobachtungszeitraum für alle Patienten unterschiedlich ist (Ziegler A, 2007). Für den Vergleich verschiedener Gruppen in Bezug auf oben genannte Parameter, wurde der Log Rank Test verwendet, dessen statistisches Signifikanzniveau bei 0,05 liegt.

Ein Test wird als statistisch signifikant angesehen, wenn die zu erwartende Wahrscheinlichkeit unter 5% liegt ( $p < 0,05$ ).

Die Cox Regressionsanalyse wurde verwendet um die unabhängige Beziehung zwischen CXCR4 Expression und verschiedenen Prognoseparametern zu analysieren.

## 2.4 Experimenteller Teil

### 2.4.1 Grundlagen immunhistochemischer Färbungen

Die immunhistochemische Färbung beruht auf der Methode der Antigen-Antikörperbindung. Der primäre spezifische Antikörper (hier Anti-CXCR4 aus Kaninchenserum) bindet an sein entsprechendes Antigen. Im zweiten Schritt wird der sekundäre Antikörper, der mit Biotin markiert ist, an das primäre Antigen-Antikörperprodukt gebunden. Der biotinylierte sekundäre Antikörper wird nun mit enzymmarkiertem Streptavidin gekoppelt. Nun erfolgt die Zugabe von einem Substrat (Fuchsin und Chromogen) und mittels einer enzymatischen Umsetzung des Substrates/Chromogens erfolgt die sichtbare Darstellung der Antigen-Antikörperbindung. Das unlösliche, farbige Präzipitat kann dann im Lichtmikroskop beurteilt werden.

### 2.4.2 Identifizierung der histologischen Proben

Um zu den Patienten aus der Datenbank die korrespondierenden histologischen Gewebeproben ermitteln zu können, wurde das Datenverwaltungsprogramm „DCS Pathos“ der Abteilung Pathologie am Campus Mitte der Charité verwendet. Mit Hilfe dieses Computerprogramms konnten anonymisiert über Eingangsnummern die zu den Patienten gehörigen histologischen Präparate identifiziert werden.

Zunächst wurden die HE-Färbungen aus der Region des Tumors mit Hilfe des Mikroskops Eclipse E 200 von der Firma Nikon mit einer Auflösung von 40/0,65 angeschaut und die Bereiche mit optimaler Verteilung von Tumorgewebe und noch vorhandener gesunder Magenschleimhaut herausgesucht. Diese Verteilung von Tumorgewebe und gesunder Magenschleimhaut in einem histologischen Schnitt stellt einen Referenzwert/Vergleichswert in der späteren Auswertung der immunhistochemischen Färbungen sicher.

### 2.4.3 Herstellung der Parafinschnitte

Die Parafinblöcke werden in das Mikrotom von der Firma Microm eingespannt und es werden 1µm dicke Schnitte hergestellt. Die Schnitte werden in eine Glaswanne mit Aqua dest. bei Raumtemperatur gelegt und dort auf Superfrost Plus Objektträger der

Firma R. Langenbrinck aufgetragen. Danach wird der Objektträger mit der Probe zum Strecken des Gewebes für einige Sekunden in die Wärmewanne Tissue Flotation Bath TFB 45 von der Firma Medite Medizintechnik mit Aqua dest. bei 60°C gelegt.

Anschließend wird der Objektträger mit der Probe für 1 Stunde bei 60°C in einem Inkubator von Binder getrocknet. Über Nacht trocknet die Probe weiter in dem Inkubator von Heraeus Instruments bei 37°C.

### **2.4.4 Entfernung des Parafins**

Die über Nacht im Inkubator getrockneten Schnitte werden nun mittels der absteigenden Alkoholreihe entparafiniert. Begonnen wird mit einem Bad in Xylol für 15 Minuten. Dieser Schritt wird einmal wiederholt, so dass das Präparat sich insgesamt 30 Minuten in der Xylollösung befunden hat.

Als zweiter Schritt wird der Objektträger 2x2 Minuten in 96%igem Ethanol getränkt.

Danach folgt ein Bad in 70%igem Ethanol für 2 Minuten. Die anschließende Spülung wird mit Aqua dest. vorgenommen. Zum Abschluss wird das Präparat auf dem Wippschüttler PMR 30 der Firma Grant- bio für 10 Minuten in TTBS- Puffer(0,05 mol/l Tris buffered Saline und 0,1% Tween 20 von der Firma Sigma- Aldrich, USA, pH 7,4) gespült.

### **2.4.5 Immunhistochemische Färbung mit CXCR4**

Der Primärantikörper CXCR4 aus Kaninchenserum wird bei -26°C aufbewahrt. Der Primärantikörper wird zunächst in 0,05 mol/l TBS und 1% BSA (Albumin Bovine Fraction V, Protease free, lyophil von der Firma Serva Electrophoresis GmbH, aufbewahrt bei +5°C) in einer Eppendorfpipette auf 1:1000 verdünnt. Die Mischung wird im Vortexer (100-2400 1/ min) von VWR International einige Sekunden vorsichtig gelöst.

Das Gewebe wird nun aus dem TTBS Puffer entnommen, die überschüssige Flüssigkeit am Rande des Objektträgers mittels Zellstoff entfernt und die Probe mit 150µl des 1:1000 verdünnten Antikörpers CXCR4 bedeckt.

Es folgt eine Inkubation von 60 Minuten bei Raumtemperatur.

Nach der Inkubation wird die Probe erneut gespült in TBS Puffer und Tween 20 für 3x 5 Minuten ebenfalls auf dem Wippschüttler.

Nun wird das Gewebe mit dem Linkreagenz (biotinylated link universal des Herstellers Dako Cytomation, Dako LSAB + System AP) mit 2-3 Tropfen benetzt und bei Raumtemperatur für 60 Minuten inkubiert.

Es folgt eine erneute Spülung mit dem TBS Puffer und Tween 20 für 3x5 Minuten auf dem Wippschüttler.

Die überflüssige Spülflüssigkeit am Rande des Objektträgers wird wiederum mit Zellstoff entfernt und nun die Probe mit 2-3 Tropfen der Streptovadin AP Lösung (LSAB Kit + AP von Dako Cytomation, USA) befeuchtet.

Es folgt eine Inkubation bei Raumtemperatur von 30 Minuten. Als nächster Schritt wird die Gewebeprobe mit TBS Puffer und Tween 20 für 3x5 Minuten gespült.

In der Zwischenzeit wird die Substrat- Chromogen- Lösung wie folgt beschrieben hergestellt. In ein kalibriertes Tube werden 3 Tropfen Fuchsin+ Chromogen (LSAB + System AP von Dako Cytomation) eingefüllt. Dazu kommen 3 Tropfen des Fuchsin-Aktivierungsreagenz (LSAB + System AP von Dako Cytomation). Diese Mischung wird vorsichtig im Vortexer gemischt und 1 Minute bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wird das kalibrierte Tube auf 2 ml mit dem Fuchsin- Substrat- Puffer (LSAB + System AP von Dako Cytomation) aufgefüllt und zum Schluss werden 2 Tropfen Levamisol (LSAB+ System AP von Dako Cytomation) dazu gegeben.

Nach dem Entfernen des überschüssigen Spülpuffers mit Zellstoff, werden 2-3 Tropfen der hergestellten Substrat- Chromogen- Lösung auf das Gewebe pipetiert (Pipetten der Firma Eppendorf).

Es folgt eine Inkubation von 15 Minuten bei Raumtemperatur.

Die anstehende Spülung erfolgt mit Aqua dest. Die Objektträger werden nun in einer mit Aqua dest. gefüllten Küvette mit einem Glasdeckel über Nacht bei 4°C im Kühlschrank entgast.

Die Gegenfärbung am folgenden Tag wird mit Hämalaun für 30 Sekunden vorgenommen. (Hämalaun RL sauer nach Meyer von der Firma Dr. K. Holborn & Söhne) Die Spülung erfolgt mit warmen Leitungswasser für 5 Minuten.

Das Eindecken mit einem Deckglas von Menzel Gläser erfolgt direkt nach der Leitungswasserspülung mit Immu-Mount (wasserlöslich) von Thermo Scientific.



Bei jedem Färbevorgang wird eine Negativkontrolle mitgeführt. Diese Gewebeprobe wird nicht mit dem primären Antikörper CXCR4 behandelt, sondern nur mit TBS und BSA benetzt. Die weiteren Schritte werden wie oben beschrieben auch bei der Negativkontrolle durchgeführt.

Als Positivkontrolle dient ein Schnitt der Nebennierenrinde. Diese Probe wird mit dem oben erläuterten Verfahren behandelt.

Die Beurteilung wurde von 2 unabhängigen Untersuchern vorgenommen, die nicht mit der Studie in Kontakt standen. Die Beurteilung der immunhistochemischen Färbungen erfolgt mit dem Mikroskop Eclipse von Nikon bei einer Auflösung von 40/0,65. Die Beurteilung basiert auf 2 verschiedenen Kategorien. Bei der ersten Kategorie wird die Intensität der Färbung beurteilt und mit einem Punktwert zwischen 0 und 3 versehen, wobei 0 für keine Anfärbung steht und 3 für die stärkste Farbtintensität. Als zweite Kategorie wird die Anzahl der gefärbten Zellen im Schnitt beurteilt. Hier werden Punkte von 1 bis 3 vergeben, wobei < als 10% gefärbte Zellen mit einem Punkt beurteilt werden, 10-50% gefärbte Zellen dem Wert 2 zugeschrieben werden und > als 50% markierte Zellen den Punktwert 3 erhalten. Danach wird aus den beiden Kategorien die endgültige Punktsomme ermittelt, wobei es 0, 2, 3, 4, 5 und 6 Punkte zu vergeben gibt. Zum Abschluss wurden die Ergebnisse von repräsentativen Ausschnitten fotografisch dokumentiert.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv

##### 3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Insgesamt wurden 100 Patienten in die Auswertung eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Operation betrug das durchschnittliche Alter 62 Jahre, der jüngste Patient war 38 Jahre, der älteste Studienteilnehmer war 93 Jahre alt.

In Abbildung 1 werden die Patienten entsprechend ihres Alters in Lebensdekaden von 5 Jahren eingeteilt. Die absolute Häufigkeit der Gruppen wird als Balken dargestellt. Es ist zu sehen, dass die Gruppe mit einem Alter zwischen 60 und 64 Jahren mit 23% die meisten Patienten aufweist. Die 65 bis 69 Jährigen sind die zweitgrößte Gruppe mit 16%. 11% des Kollektivs sind zum Zeitpunkt der Operation zwischen 75 und 79 Jahren alt. In der Altersspanne von 80 bis 94 Jahren befinden sich 6 Patienten.

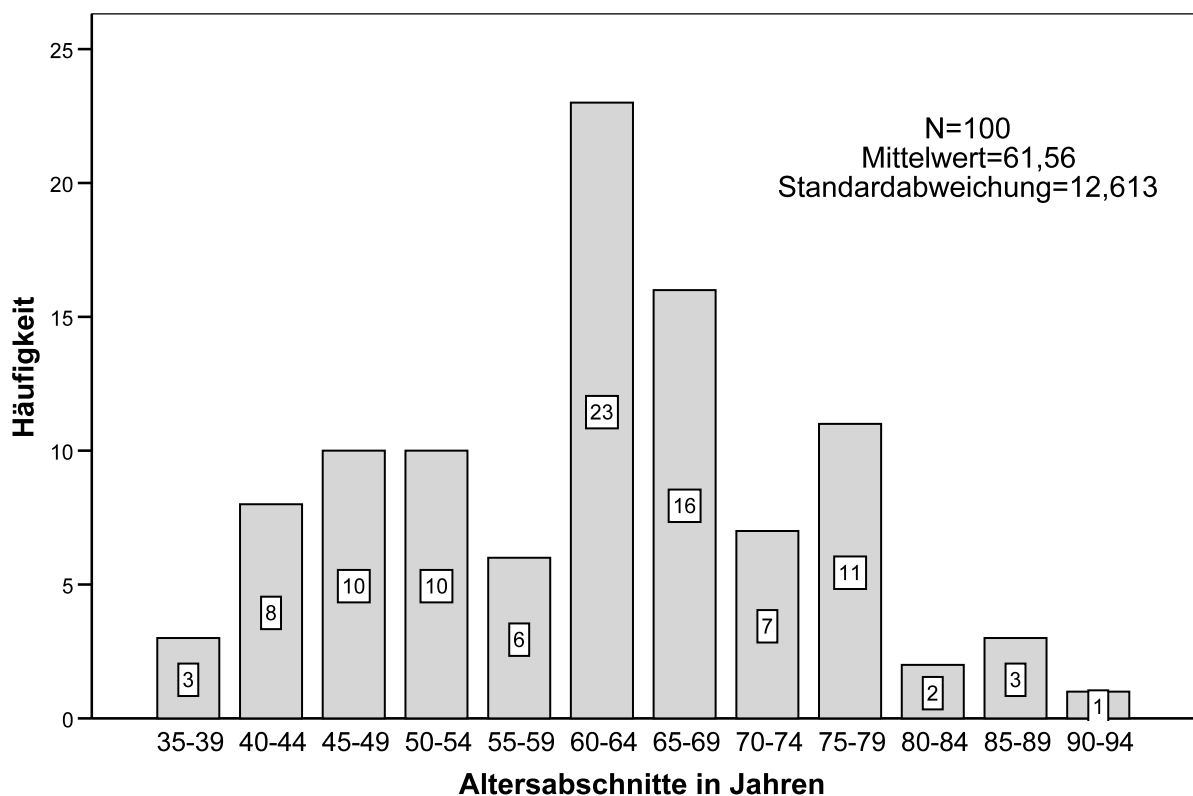


Abbildung 1: Balkendiagramm Altersverteilung in Lebensdekaden

Das Verhältnis der Geschlechterverteilung in der Studie liegt bei 1:1,3 Frauen zu Männern. Es wurden 56 Männer und 44 Frauen erfasst. Somit ist die Geschlechterverteilung annähernd gleich verteilt.

Die Altersverteilung innerhalb der Geschlechter ist auch sehr ähnlich. Der Altersdurchschnitt bei den Frauen betrug 61 Jahre, das Durchschnittsalter der Männer lag bei 63 Jahren. Wobei die Frauen jeweils den jüngsten (38Jahre) und ältesten (93 Jahre) Teilnehmer stellten.

### **3.1.2 Prognose, Todesursachen, Rezidive**

Es konnte bei allen Patienten ein Follow up über den Status „verstorben“ oder „lebend“ erstellt werden mittels persönlicher Befragung oder Auskunft über den Hausarzt.

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums am 01.10.2007 sind 46 Patienten verstorben. Es sind jeweils 23 Frauen und Männer verstorben. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 52,3% verstorbenen Frauen und 41,1% verstorbener Männer. Die mediane Überlebenszeit lag somit bei 47,4 Monaten.

Von 100 Patienten sind 5 Patienten innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation verstorben. Die 30 Tagesletalität lag bei 5%.

Zu den Todesursachen lassen sich nur bedingte Aussagen treffen, da durch das Follow up häufig nur eine Aussage über den Status „verstorben“ oder „lebend“ gemacht werden konnte. Soweit allerdings Angaben zu den Ursachen vorliegen, lässt sich sagen, dass die häufigste Todesursache mit 12% die Folgen der Metastasierung ist. Andere Todesursachen wie Pneumonie, Multiorganversagen, Myokardinfarkt, Sepsis sind nur in Einzelfällen aufgetreten.

In 14 Fällen trat das Ereignis „Rezidiv“ in der Zeit der Nachbeobachtung ein. Abbildung 3 zeigt die kumulative Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu erleiden. Dabei befand sich in 50% der Fälle das Rezidiv in der Leber und in 25% der Rezidivfälle im Kolon. Pankreas, Lunge und Gehirn waren weitere Rezidivlokalisationen.

# Ergebnisse

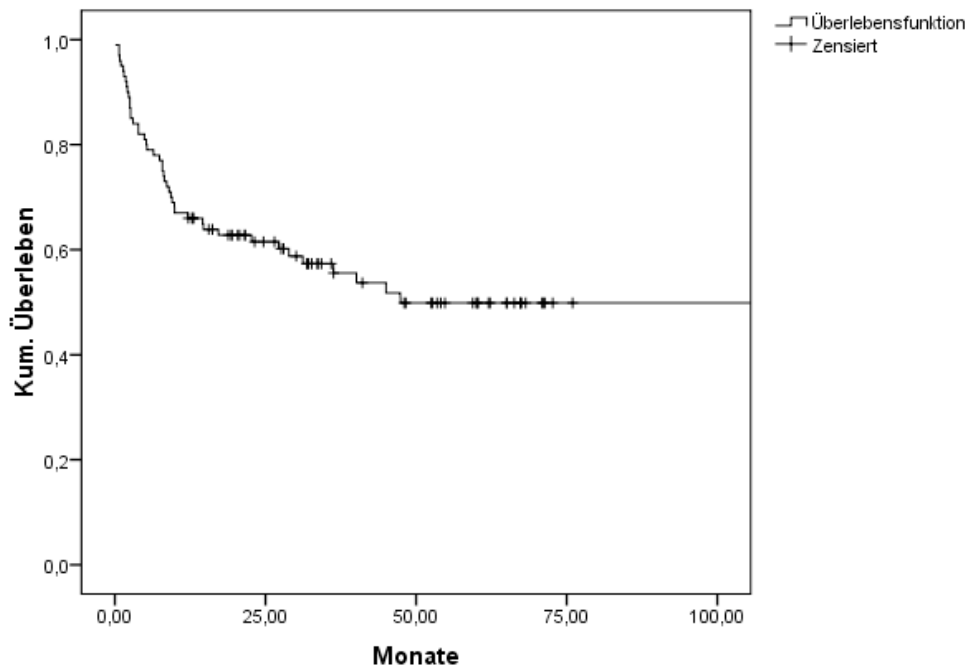


Abbildung 2: Überlebenskurve gesamtes Patientenkollektiv

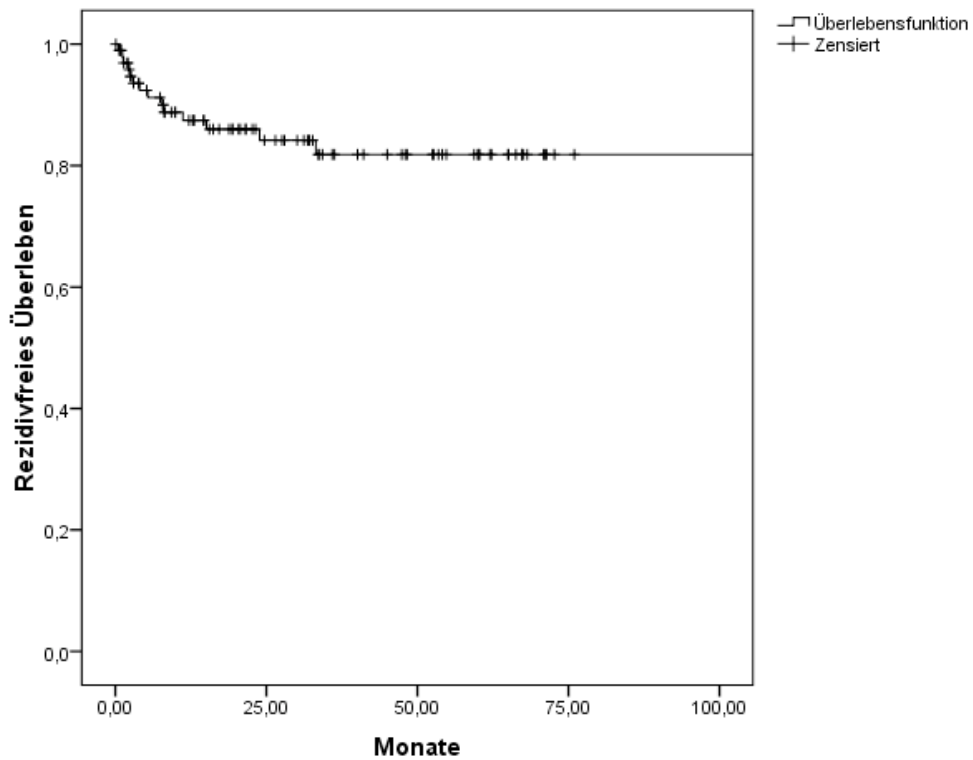


Abbildung 3: Rezidivwahrscheinlichkeit gesamtes Patientenkollektiv

### 3.1.3 Body-Mass-Index, Begleiterkrankungen, Symptome

Als vergleichbaren Wert in Bezug auf die Körpermasse wurde der Body-Mass-Index (BMI) jedes Patienten mit der Formel Körpergewicht (kg)/ Körpergröße (m)<sup>2</sup> ermittelt. Das Normalgewicht ist definiert als BMI Wert zwischen 18,5 bis 24,9 (kg/m<sup>2</sup>). Ein Wert über 25 wird als Übergewicht eingestuft, ein Wert über 30 spiegelt Adipositas Grad 1 wieder und ein Wert kleiner 19 ist als Untergewicht definiert. Über die Hälfte der Patienten weisen ein Normalgewicht auf, allerdings waren 39% der Patienten übergewichtig bis adipös.

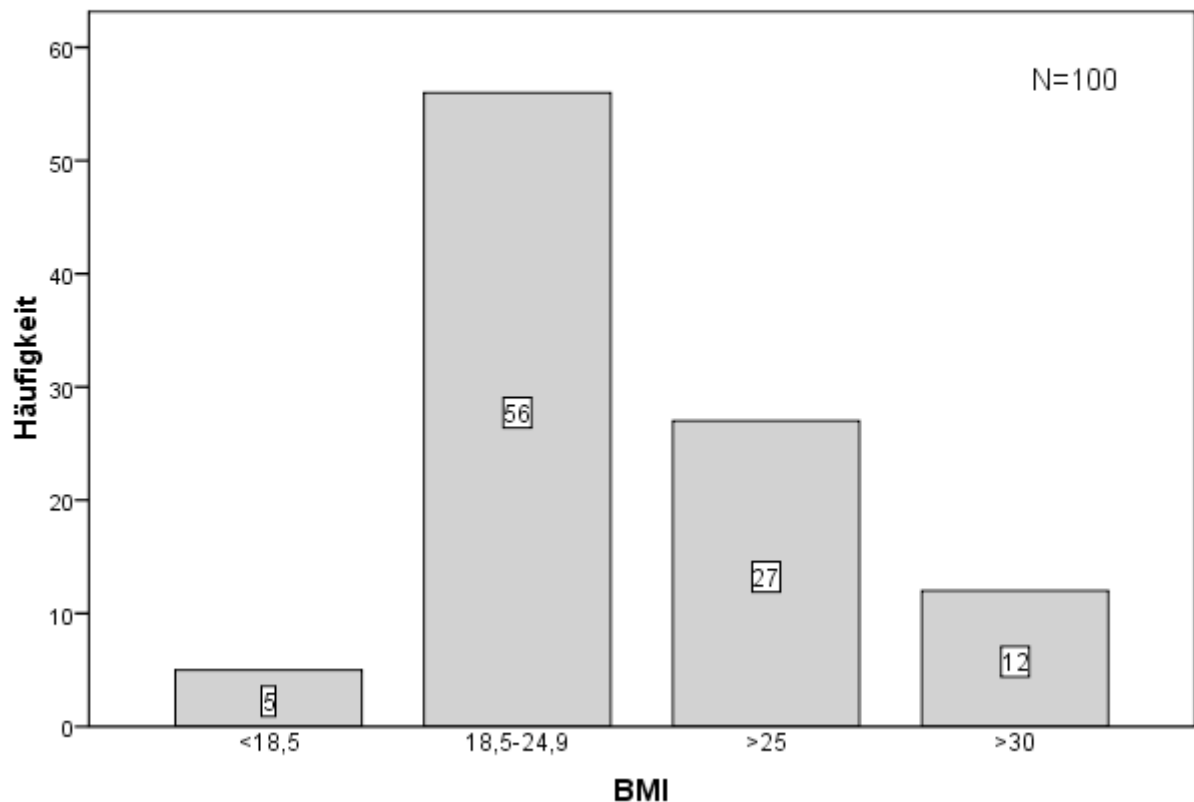


Abbildung 4: Body-Mass-Index (BMI) Balkendiagramm

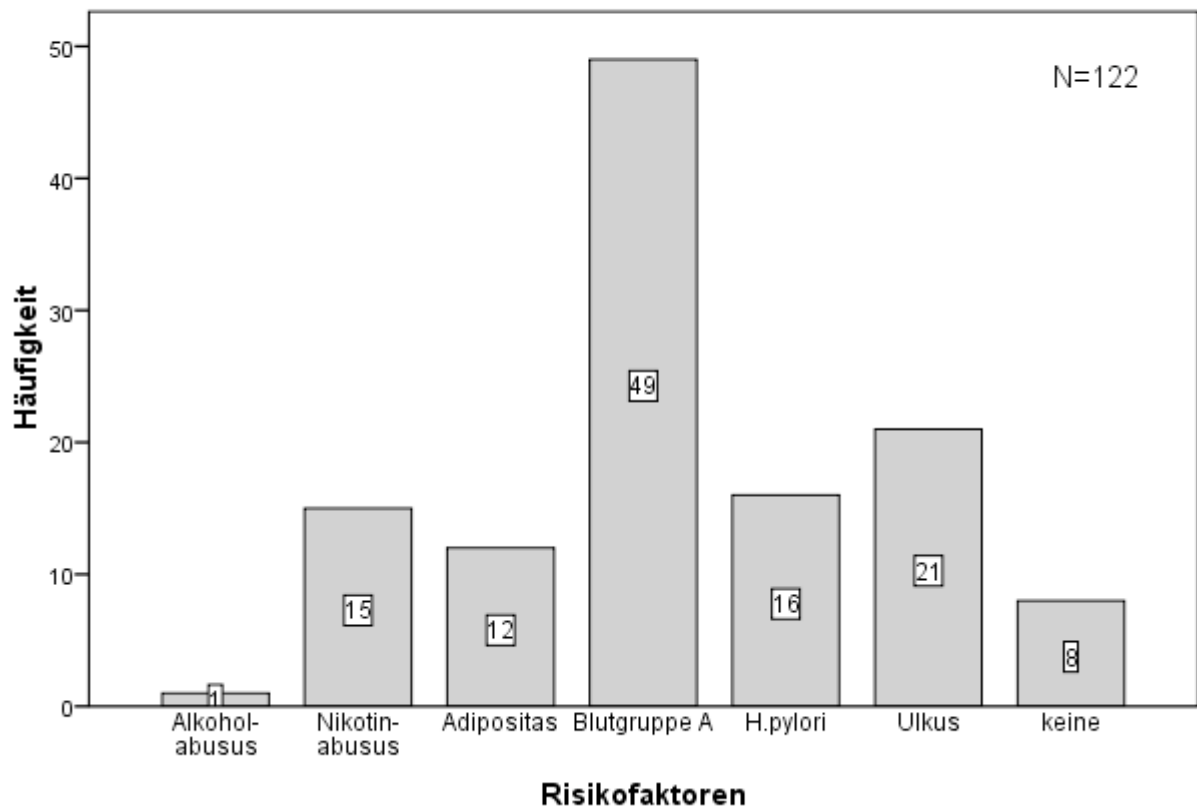
Die Begleiterkrankungen sind vielgestaltiger Art, wobei der arterielle Hypertonus mit 21% am häufigsten vorlag, die Gastritis mit 16,7% auch stark vertreten war. Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus und Hyperlipidämien wiesen 6,5% der Patienten auf und auch chronische Lungenerkrankungen wie COPD und Asthma spielen mit 8,0% eine Rolle. Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (u. a. pAVK, KHK, HRST, Herzinsuffizienz) belaufen sich zusammengefasst auf 15,9%. Immerhin wiesen 8,7% der operierten Patienten keine Begleiterkrankungen auf.

Zu den wichtigsten Symptomen zählten Schmerzen, Druck- und Völlegefühl, Gewichtsverlust, Blutung, Stenose, Appetitverlust und Leistungsminderung. 32 Patienten klagten über Schmerzen, 19 über ein Druck- und Völlegefühl, ein Gewichtsverlust wurde in 18 Fällen bemerkt und immerhin noch 12 Patienten wurden wegen einer gastrointestinalen Blutung stationär behandelt.

### **3.1.4 Risikofaktoren, Komplikationen**

Als Risikofaktoren für die Ausbildung eines Magenkarzinoms wurden folgende Erkrankungen/Gegebenheiten in der Auswertung erfasst: Blutgruppe A, *Helicobacter pylori* Besiedlung, Ulkus ventriculi, Alkoholabusus, Nikotinabusus und Adipositas.

Wie man in Abbildung 5 sehen kann, wiesen 49% der operierten Patienten die Blutgruppe A auf, damit ist dieser Risikofaktor am stärksten vertreten. Auch die *Helicobacter pylori* Besiedlung (16% der Pat.) und die Ausbildung eines Ulkus ventriculi mit 21% kommen häufig vor.



**Abbildung 5:** Risikofaktoren Balkendiagramm

Die postoperative Komplikationsrate lässt sich als gering beschreiben, denn bei 82% der Patienten sind keine Komplikationen aufgetreten. Die Komplikationen wurden in pulmonale, chirurgische und systemische Genese unterteilt.

Zu den pulmonalen Komplikationen wurden all diejenigen gerechnet, die eine Ateminsuffizienz verursachten. Diese Komplikation trat anteilig in 9,1% der Fälle auf. Die chirurgischen Komplikationen wie Blutung, Lymphfistel, Dünndarmleckage, Wundheilungsstörung, Platzbauch waren mit 9,9% etwas häufiger. Zu den systemischen Komplikationen zählten Sepsis, akutes Nierenversagen, TVT, HRST. Systemische Komplikationen traten anteilig in 9,8% auf. In 18 Fällen traten eine oder mehrere dieser Komplikationen auf, allerdings führte es nur in 6 Fällen zu einer Wiederaufnahme der Patienten auf die Intensivstation (ITS) aufgrund der Schwere der Komplikationen. In 3 Fällen waren der Wiederaufnahmegrund auf die ITS pulmonale Komplikationen und in den anderen 3 Fällen chirurgische und systemische

Komplikationen. Die Hälfte der Patienten musste reintubiert werden und 4 der 6 Patienten sind auf der ITS verstorben.

### 3.1.5 Tumorlokalisation

Die Lokalisation des Karzinoms lässt sich anhand der anatomischen Gegebenheiten einteilen. Daher ergeben sich folgende Lokalisationen eines Magenkarzinoms: Magenkorpus, Fundus und Antrum. Als besondere Tumorlokalisation lassen sich noch der Magenstumpf nach Billroth 2 Operation, das Mageninterponat und die Anastomose nennen.

In Tabelle 1 lassen sich die unterschiedlichen Lokalisationen unterteilt nach Geschlechtern ansehen. Bei 38 Patienten lag der Tumor im Antrum. Den weit größten Anteil mit 54 Patienten machte der Befall des Korpus aus, nur 2 Patienten wiesen einen Tumor auf, dessen Haupttumormasse im Fundus lag und bei jeweils 3 Patienten befand sich das Karzinom im Magenstumpf bzw. in der Region der Anastomose.

**Tabelle 1:** Tumorlokalisation nach Geschlecht

			Geschlecht		Gesamt
			weiblich	männlich	
Lokalisation	Korpus*	Anzahl	29 (65,9%)	25 (44,6%)	54 (54%)
	Fundus	Anzahl	0 (0%)	2 (3,6%)	2 (2,0%)
	Antrum	Anzahl	15 (34,1%)	23 (41,1%)	38 (38%)
	Anastomose	Anzahl	0 (0%)	3 (5,4%)	3 (3%)
	Magenstumpf	Anzahl	0 (0%)	3 (5,4%)	3 (3%)
Gesamt		Anzahl	44 (100%)	56 (100%)	100 (100%)

\* p=0,07

Im Vergleich der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Überleben und der Tumorlokalisation feststellen. Allerdings sind knapp 40% der Patienten mit einer Tumorlokalisation im Korpusbereich verstorben,



während es 50% sind mit Lokalisation im Antrum und Fundus. Von den Patienten mit einem Tumor im Magenstumpf/Anastomose leben nur noch 1/3.

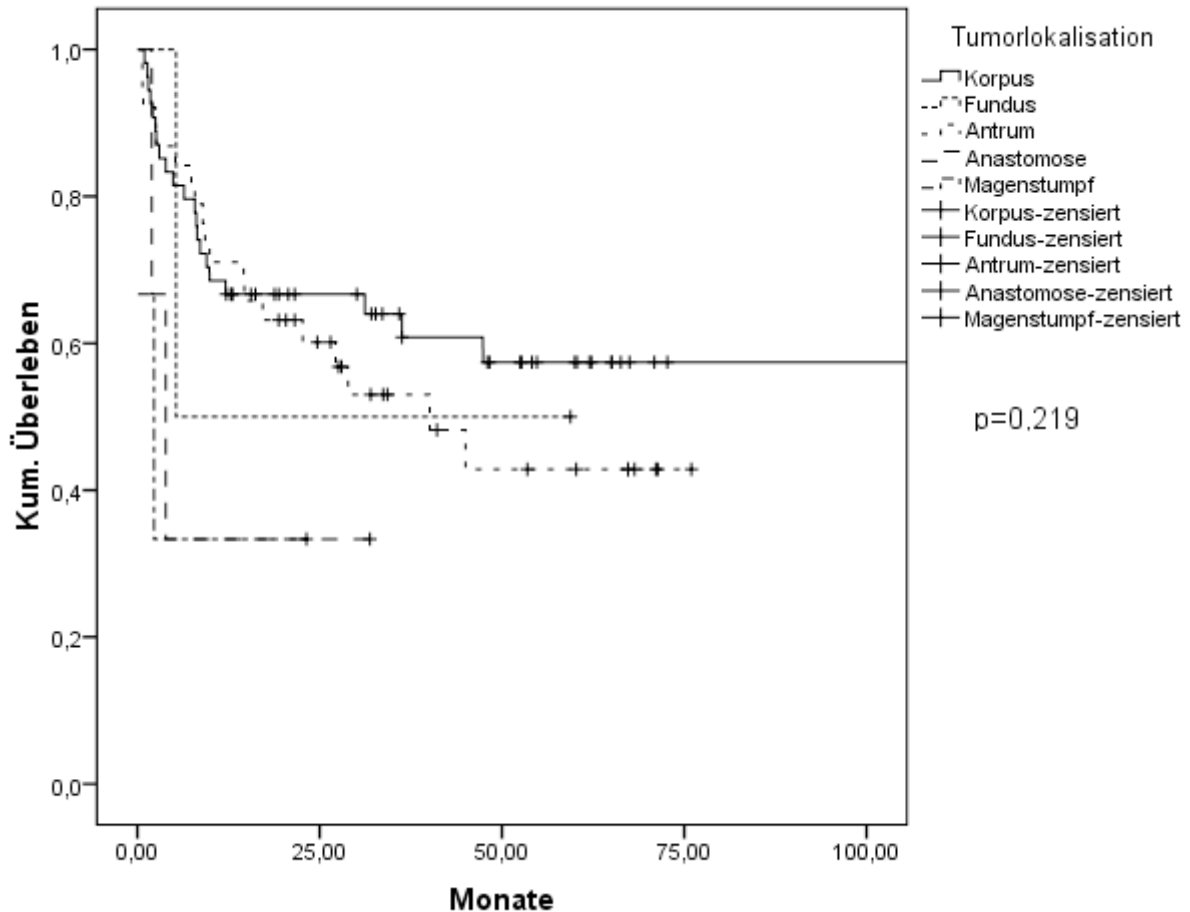


Abbildung 6: Überlebenskurve Tumorklassifizierung

### 3.1.6 Laurenklassifikation

Analog der Klassifikation nach Lauren wurden auch in dieser Studie die Tumoren soweit möglich in intestinalen, diffusen und gemischten Typ eingeteilt. Bei 12 Patienten war keine Einteilung möglich, so dass diese in der Abbildung als keine Angabe geführt werden. 38 Patienten (43,2%) wiesen einen intestinalen Typ auf, 42 (47,7%) einen diffusen Typ und 8 histologische Proben (9,1%) wurden als Mischtyp klassifiziert. In Tabelle 2 kann man die unterschiedliche Geschlechterverteilung nach Laurenklassifikation erkennen. Die Frauen weisen mit 56,8% deutlich öfter einen diffusen Typ auf. Bei den Männern hingegen tritt der intestinale Typ mit 48,2% gehäuft

## Ergebnisse

auf und auch der Mischtyp ist bei den Männern deutlich häufiger vertreten (12,5%). Im Geschlechtervergleich ergibt sich nach dem Chi-Quadrat-Test von Pearson ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Laurenklassifikation ( $p= 0,008$ ).

**Tabelle 2:** Laurenklassifikation nach Geschlecht

			Geschlecht		Gesamt
			weiblich	männlich	
Lauren	keine Angabe	Anzahl	7 (15,9%)	5 (8,9%)	12 (12%)
	intestinaler Typ	Anzahl	11 (25%)	27 (48,2%)	38 (38%)
	diffuser Typ*	Anzahl	25 (56,8%)	17 (30,4%)	42 (42%)
	Mischtyp	Anzahl	1 (2,3%)	7 (12,5%)	8 (8%)
Gesamt		Anzahl	44 (100%)	56 (100%)	100(100%)

\*  $p= 0,008$

Hinsichtlich der prognostischen Beeinflussung, lässt sich erkennen, dass die Kurven deutlich divergieren und dass das kumulative Überleben des intestinalen und gemischten Typs höher ist als des diffusen, allerdings ergibt sich hierfür keine signifikante Aussage.

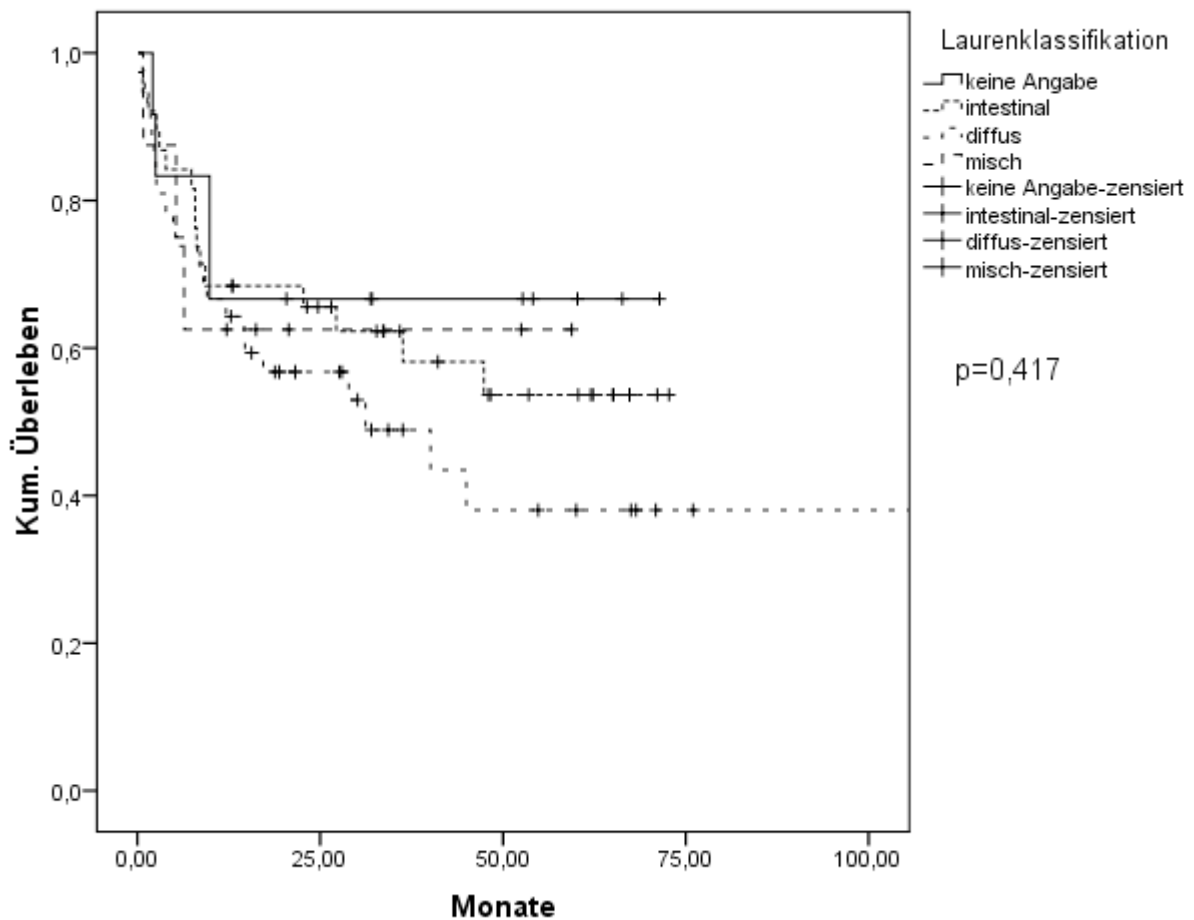
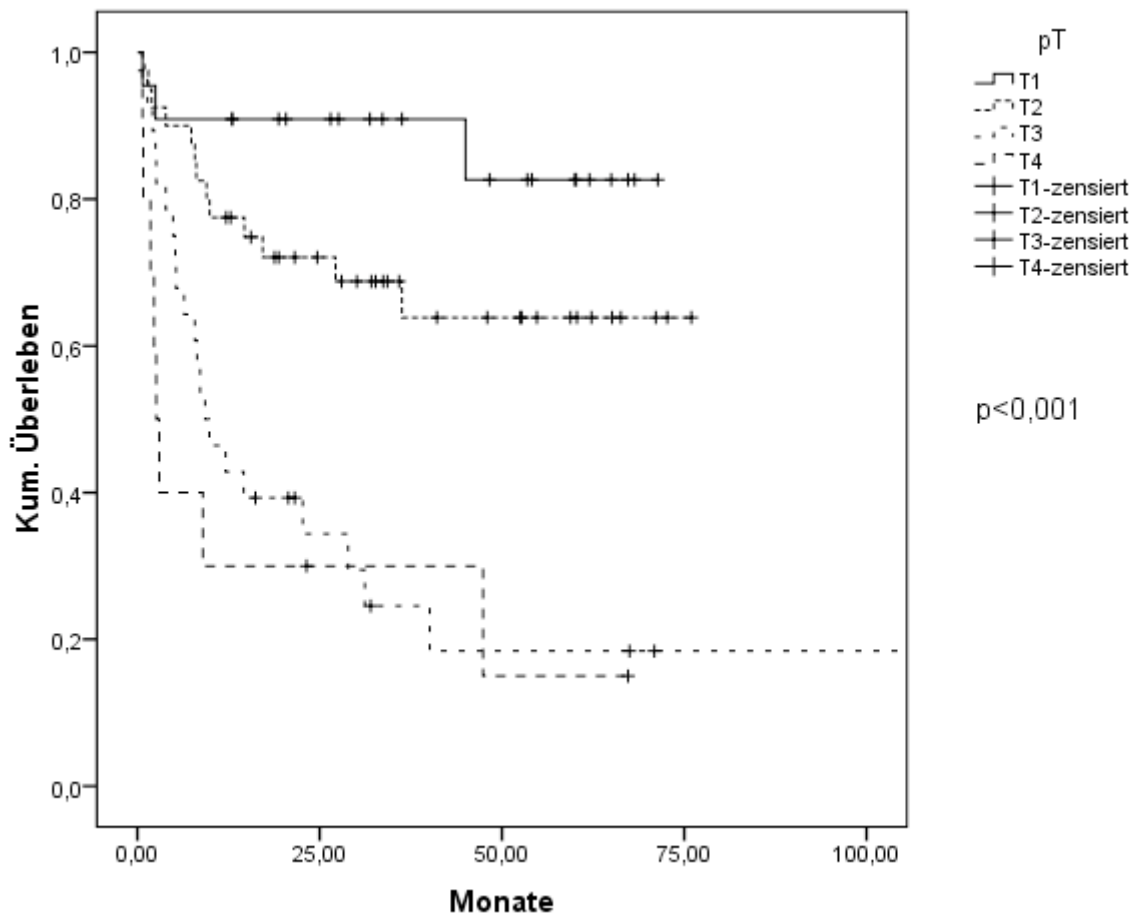


Abbildung 7: Überlebenskurve Laurenklassifikation

### 3.1.7 TNM-Klassifikation, UICC

Das T-Stadium unterscheidet die Eindringtiefe des Primärtumors in das Gewebe. Bei 22% der Fälle beschränkt sich das Wachstum auf die Submukosa (T1). Das Stadium T2, charakterisiert durch Befall der Muscularis propria oder der Subserosa, war bei 40% der Patientenpopulation vorzufinden. In 28% der Fälle wurde die Serosa infiltriert (T3). Wurden benachbarte Strukturen von dem Tumor infiltriert, erfolgte die Diagnose eines T4 Tumors. Der Anteil lag bei 10%.

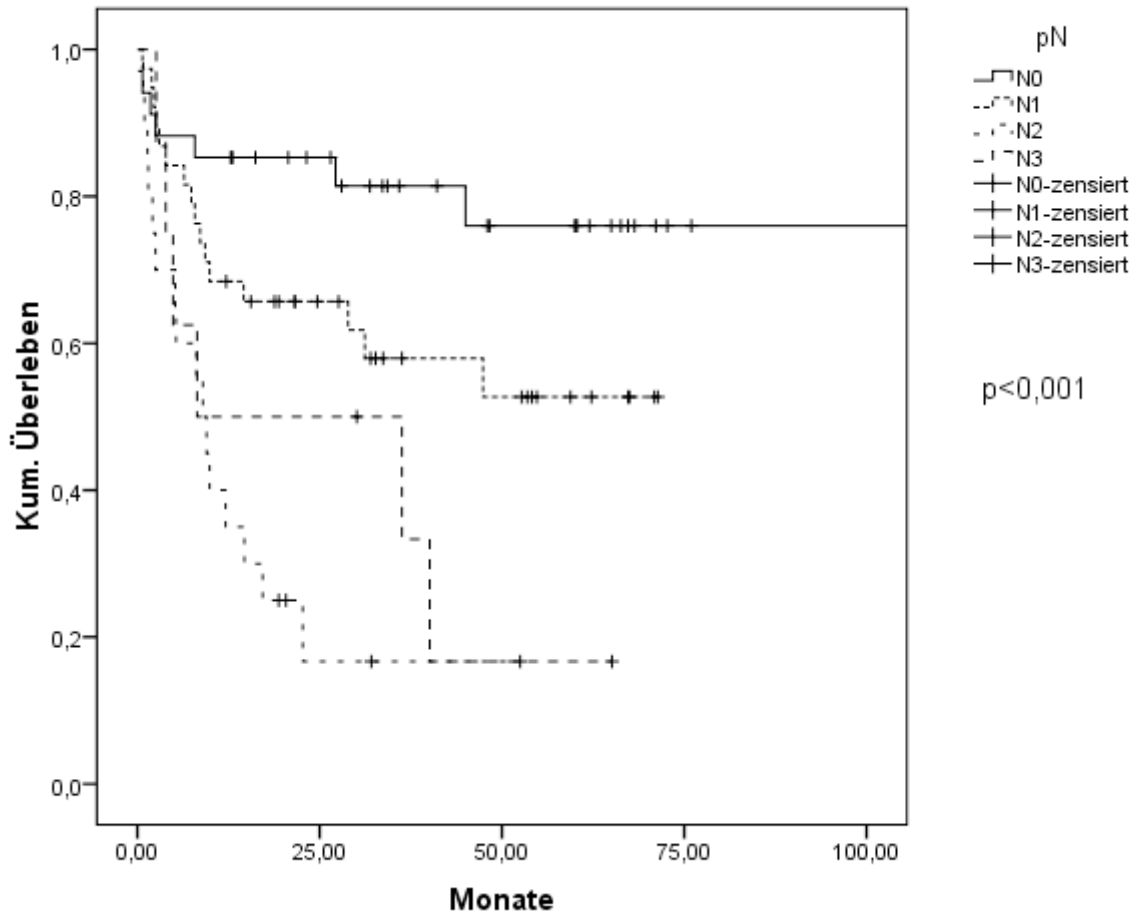
Vergleicht man nun das Überleben der verschiedenen Stadien, so stellt sich heraus, dass sich die Überlebenswahrscheinlichkeiten sehr signifikant unterscheiden ( $p < 0,001$ ). Demnach beeinflusst das T-Stadium deutlich die Überlebenswahrscheinlichkeit.



**Abbildung 8:** Überlebenskurve Tumorstadien

Mit dem N-Stadium werden der Befall und das Ausmaß der regionären Lymphknoten beurteilt. Sind in den resezierten Lymphknoten keine neoplastischen Zellen nachweisbar, erhält die Klassifikation diesbezüglich die Bezeichnung N0. Positiver Lymphknotenbefall wird mit N1, N2 und N3 klassifiziert, je nach Anzahl der betroffenen regionären Lymphknoten (N1= 1-6 betroffene LK, N2= 7-15 betroffene LK, N3= >15 LK). Mit 38% war das Stadium N1 am Häufigsten vertreten. Der Anteil N0 beläuft sich auf 34% und das Stadium N2 kam bei 20% vor. Die Gruppe der Patienten, bei denen mehr als 15 Lymphknoten befallen waren, belief sich auf 8%. Bei dem Stadium N0 sind am Ende des Beobachtungszeitraumes noch 76,5% am leben, im Stadium N2 immerhin noch 57,9%, allerdings in den Stadien N3/N4 leben nur noch 20 bzw. 25% der Patienten.

Bei Betrachtung der Überlebenskurven kommt es zu einem signifikanten Überlebensunterschied zwischen den einzelnen N-Stadien (Breslow Test 0,001).



**Abbildung 9:** Überlebenskurve Lymphknotenstatus

20 Patienten wiesen schon zu Beginn der Operation Fernmetastasen auf, wozu auch paraaortaler, mesenterialer oder retropankreatischer Lymphknotenbefall zählt. Bei 16 Patienten konnte das Item Metastase nicht beurteilt werden. Diese Fälle wurden in der grafischen Darstellung nicht berücksichtigt. Die restlichen 64 Patienten wiesen das Stadium M0 auf.

Wie sich in der Kaplan-Meier-Kurve sehr gut erkennen lässt, divergieren die Kurven M0/M1 deutlich, was sich auch mit einem höchst signifikanten Log-Rank-Test von  $p < 0,001$  beweisen lässt. Die Überlebenskurve der M1 Fälle fällt schon gleich zu Beginn stark ab. Die Hälfte der Patienten dieser Gruppe ist nach 4,9 Monaten verstorben und

zum Ende des Beobachtungszeitraumes leben nur noch 10% der Patienten mit einem M1 Stadium. Im Vergleich dazu sind es 65,6% bei Stadium M0.

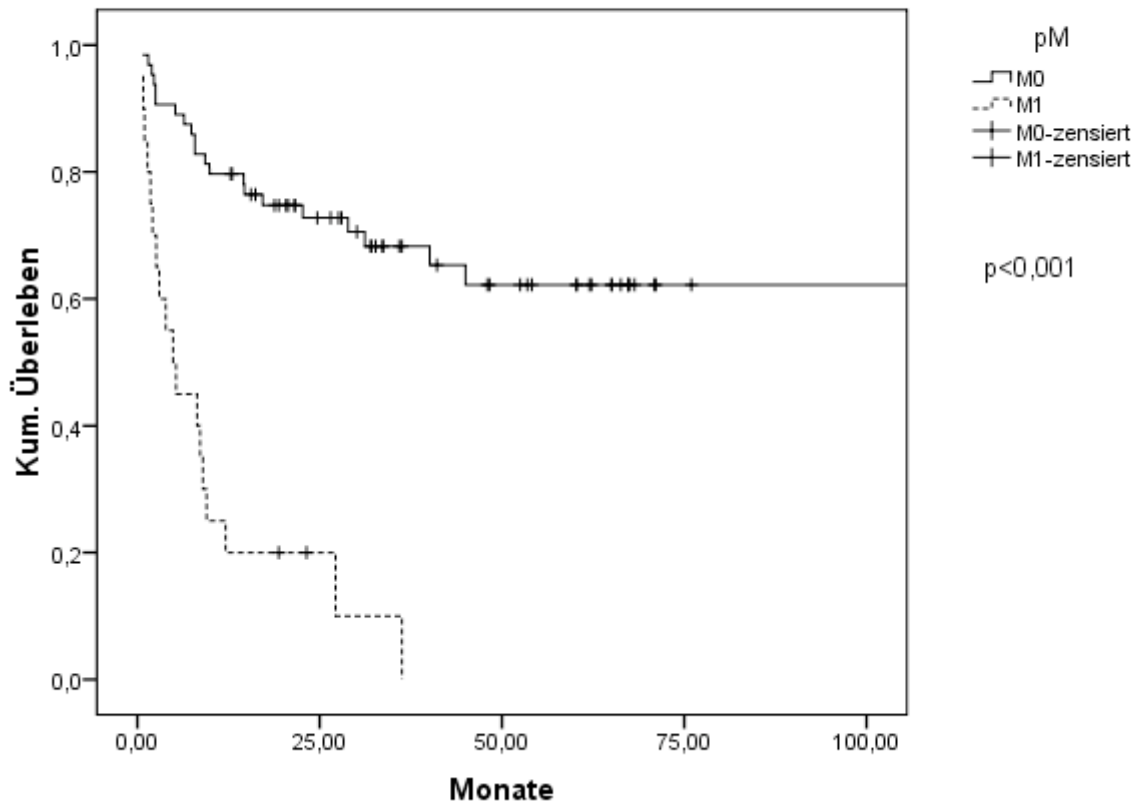


Abbildung 10: Überlebenskurve Metastasen

In Diagramm 11 wird der Anteil der UICC Stadien dargestellt. Fasst man nun die Stadien in 2 Gruppen zusammen (Stadien 1a, 1b, 2 und 3a, 3b, 4), dann lässt sich erkennen, dass die Stadien 1a, 1b und 2 ähnlich häufig vertreten sind wie die Stadien 3a, 3b, 4. Somit wiesen 54 Patienten ein noch nicht so stark fortgeschrittenes Tumorstadium auf und 46 Patienten wurden in ein fortgeschrittenes Stadium eingeteilt.

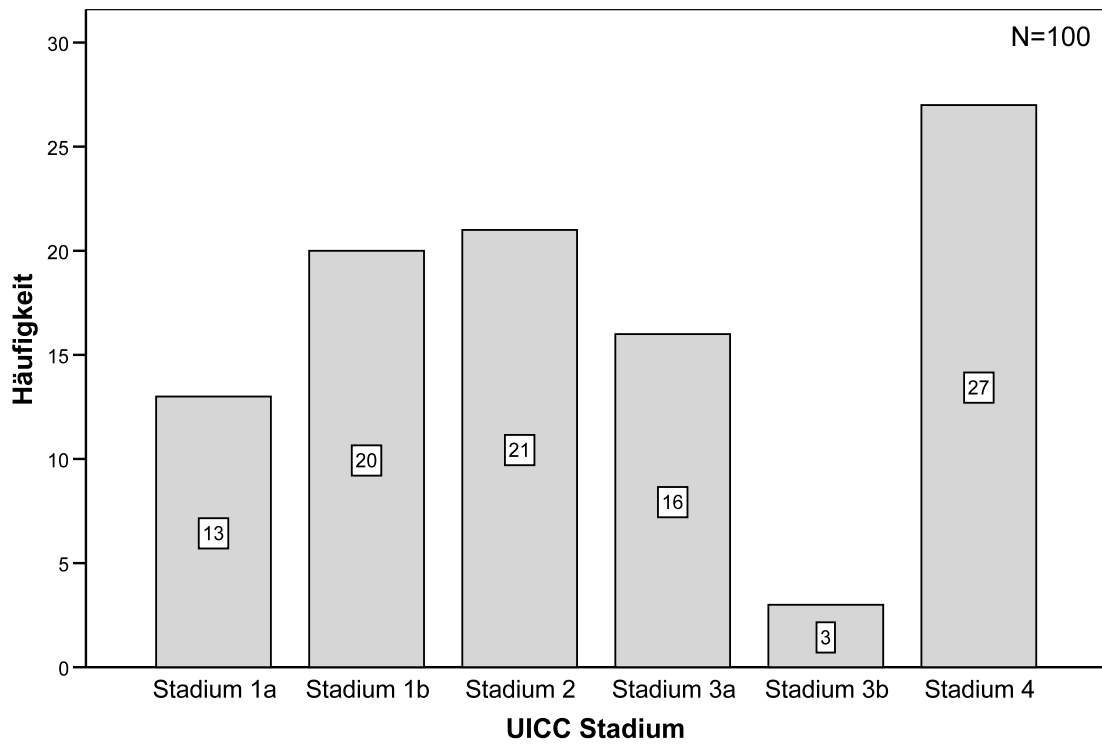


Abbildung 11: Balkendiagramm UICC

## Ergebnisse

Auch in Abbildung 12 lässt sich wieder der Zusammenhang zwischen Überlebenszeit und UICC Stadium erkennen. Es wird deutlich, dass in den Stadien 1a, 1b, 2 rund 82% der Patienten überleben, jedoch in den Stadien ab 3a die Überlebenschancen auf knapp 20% abnimmt (Log-Rank-Test  $p < 0,001$ ).

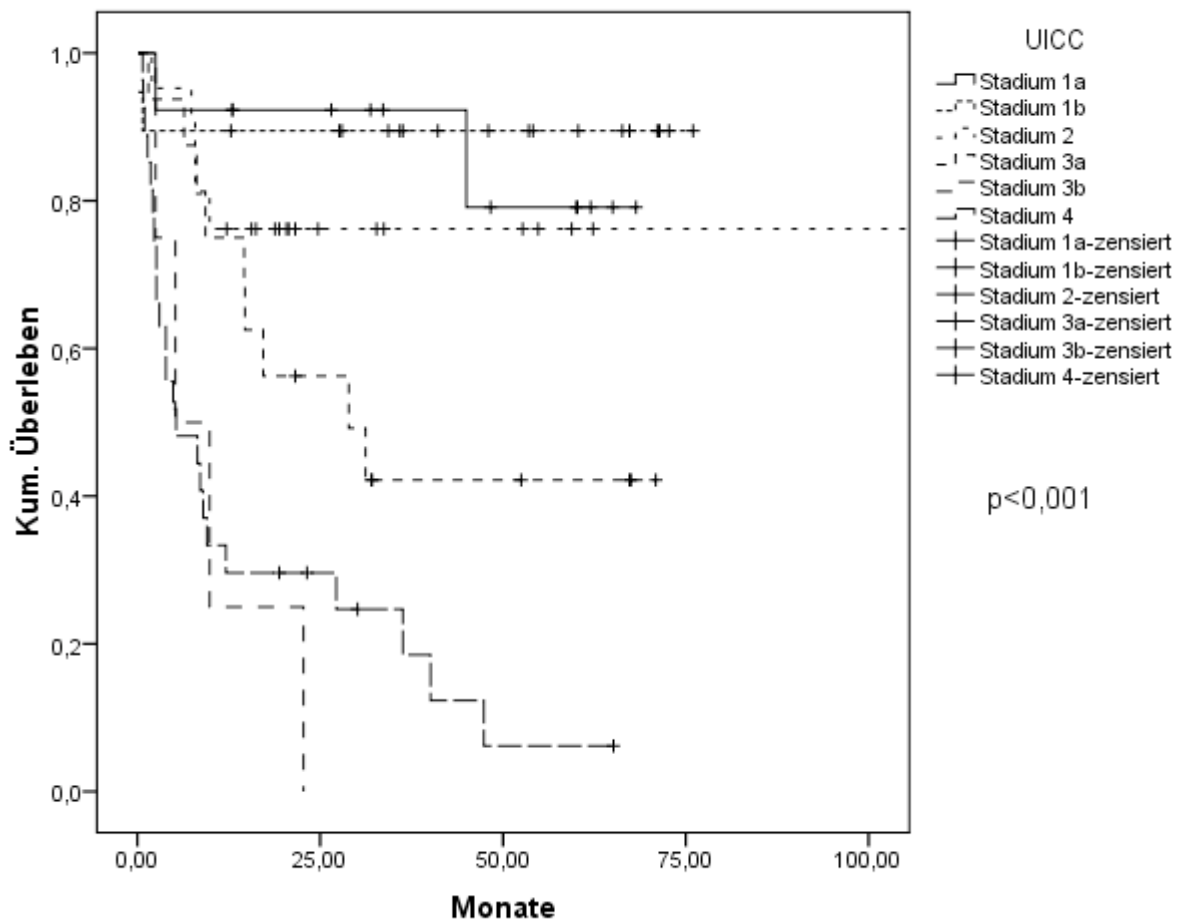


Abbildung 12: Überlebenskurve UICC



### 3.1.8 Hämangiosis carcinomatosa, Lymphangiosis carcinomatosa

Die Angioinvasion beschreibt den Zustand des Eindringens neoplastischer Zellen in die Gefäßbahnen. Somit nimmt die Angioinvasion eine bedeutende Stellung im Metastasierungsweg und dem damit zusammenhängenden Überleben ein.

In dieser Studie wiesen 72% der Patienten ein V0-Stadium auf, d.h. die Gefäße waren noch nicht von tumorösen Zellen invadiert. Allerdings wurden 28 Patienten als V1 klassifiziert.

Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren 82,1% der Patienten des V1-Stadiums verstorben. Wie man auch in der Kaplan-Meier-Überlebenskurve deutlich sehen kann, divergieren die beiden Kurven von Beginn an sehr stark und es lässt sich ein höchst signifikanter Unterschied im Überleben feststellen ( $p=0,001$ ).

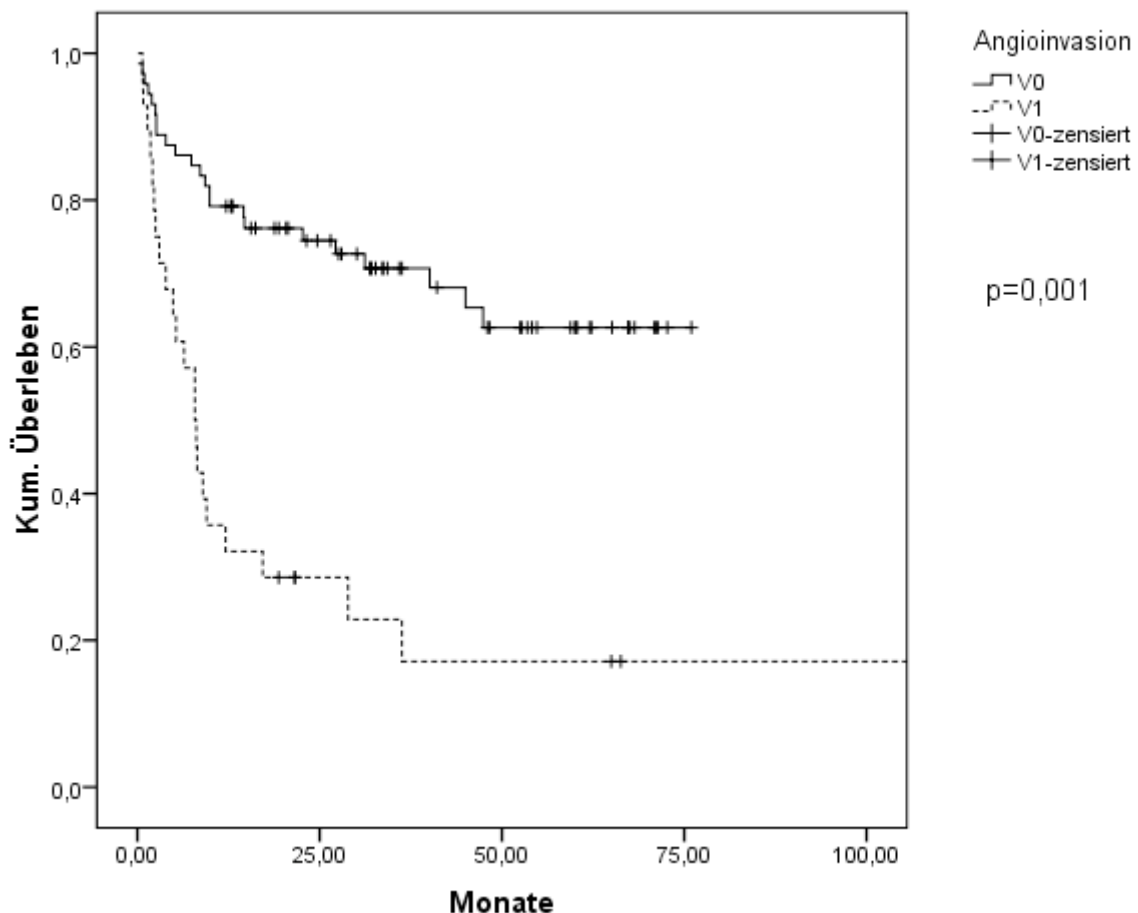


Abbildung 13: Überlebenskurve Hämangiosis carcinomatosa

Die Lymphangiosis carcinomatosa ist als Infiltration von Tumorzellen in die Lymphgefäßbahnen definiert. In dieser Studie konnten 36 Patienten in das Stadium L0, was keiner Lymphangi Invasion entspricht, eingeteilt werden. Die restlichen 64% wiesen bereits eine Lymphinvasion auf, womit sie als L1 klassifiziert wurden. Wie auch schon bei der Angioinvasion gezeigt, nimmt auch hier die Invasion in die Lymphgefäße signifikanten Einfluss auf das Überleben (Breslow 0,002).

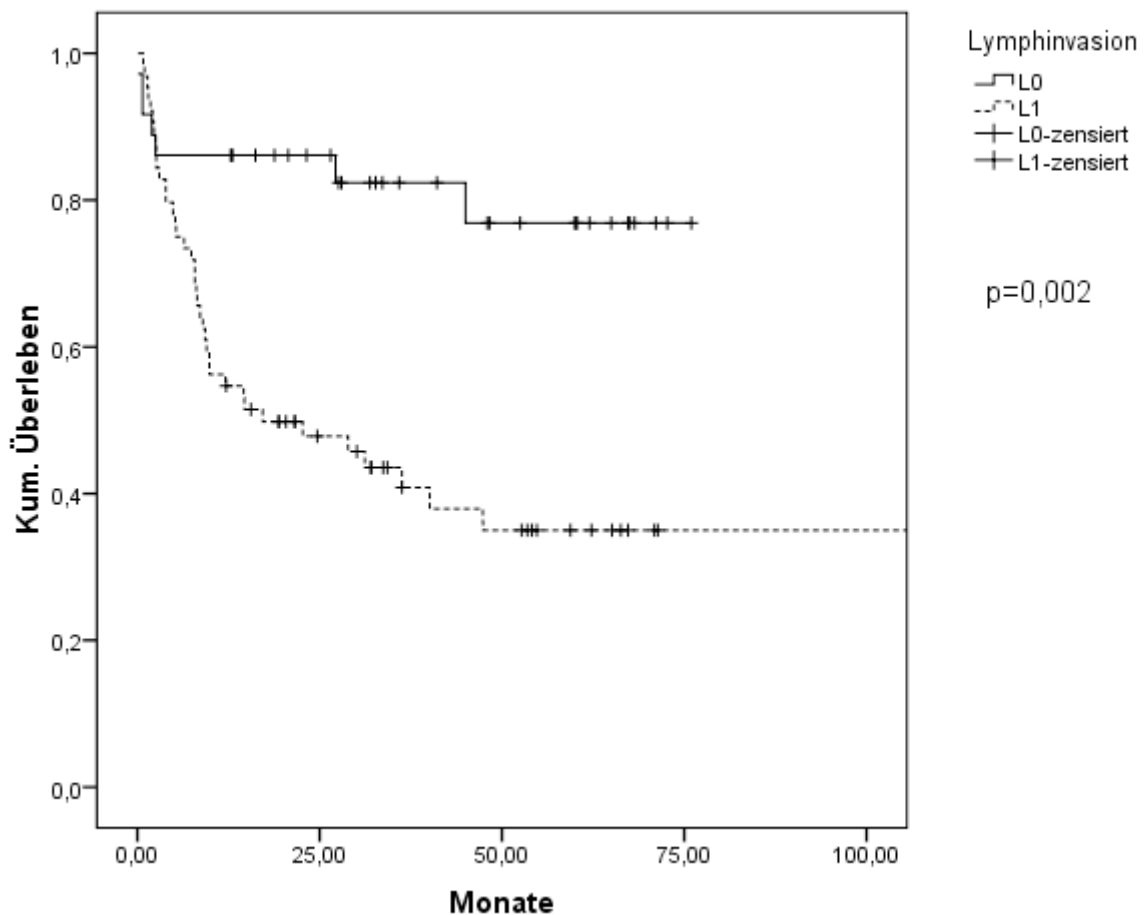


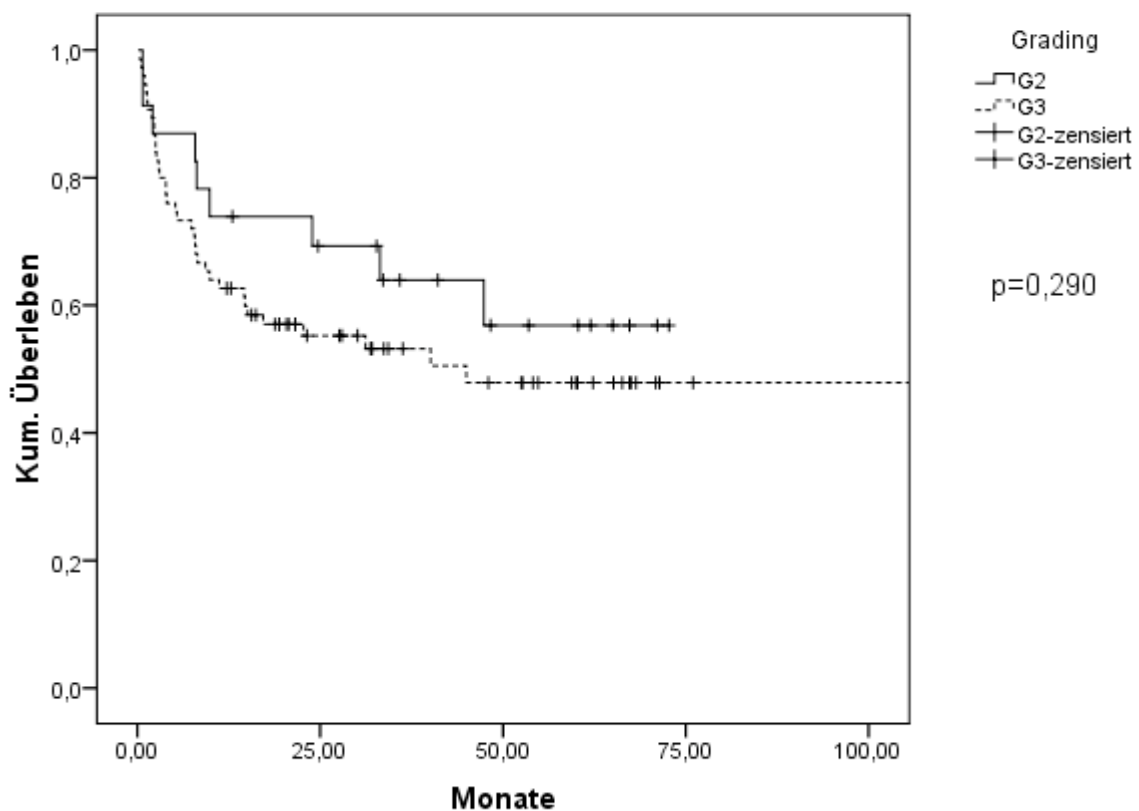
Abbildung 14: Überlebenskurve Lymphangiosis carcinomatosa

### 3.1.9 Differenzierungsgrad, Resektionsausmaß

Der Differenzierungsgrad wird als Grading angegeben und ist ein Maß für die Ausdifferenzierung der Zellen. Bei 2 Patienten wurde eine gute Differenzierung der Tumorzellen festgestellt, eine mäßige Differenzierung wiesen 23 Patienten auf. 2/3 der Fälle (n=75) allerdings wurden dem Stadium G3 mit geringer Differenzierung zugeteilt. Da nur 2% der Patienten eine G1 Differenzierung aufwiesen, und dies für die

## Ergebnisse

Berechnung zu ungenau werden würde, wurden im Folgenden nur die Stadien G2 und G3 in der Berechnung berücksichtigt. In der Abbildung 15 ist zu erkennen, dass die Kurve der G3 Tumoren steiler abfällt, allerdings kam es zu keinem signifikanten Unterschied zwischen G2 und G3 Tumoren.



**Abbildung 15:** Überlebenskurve Grading

Das Resektionsausmaß wird in 3 Abstufungen bewertet. Eine R0 Resektion geht von keinem makroskopischen sowie mikroskopischen Tumornachweis im Resektionsrand (Schnitttrand) aus. Bei einer R1 Resektion lassen sich mikroskopisch Tumorzellen identifizieren, ist makroskopisch noch Tumormasse nachweisbar, bezeichnet dies eine R2 Resektion. 84% wurden als R0 Resektion geführt, 14% als R1 Stadium und in 2 Fällen waren noch makroskopisch Tumorrreste sichtbar (R2).

## Ergebnisse

In der Abb. 16 lässt sich deutlich erkennen, dass das Langzeitüberleben der R0 resezierten Patienten signifikant besser ist, als das der R1 bzw. R2 resezierten Patienten ( $p < 0,001$ ).

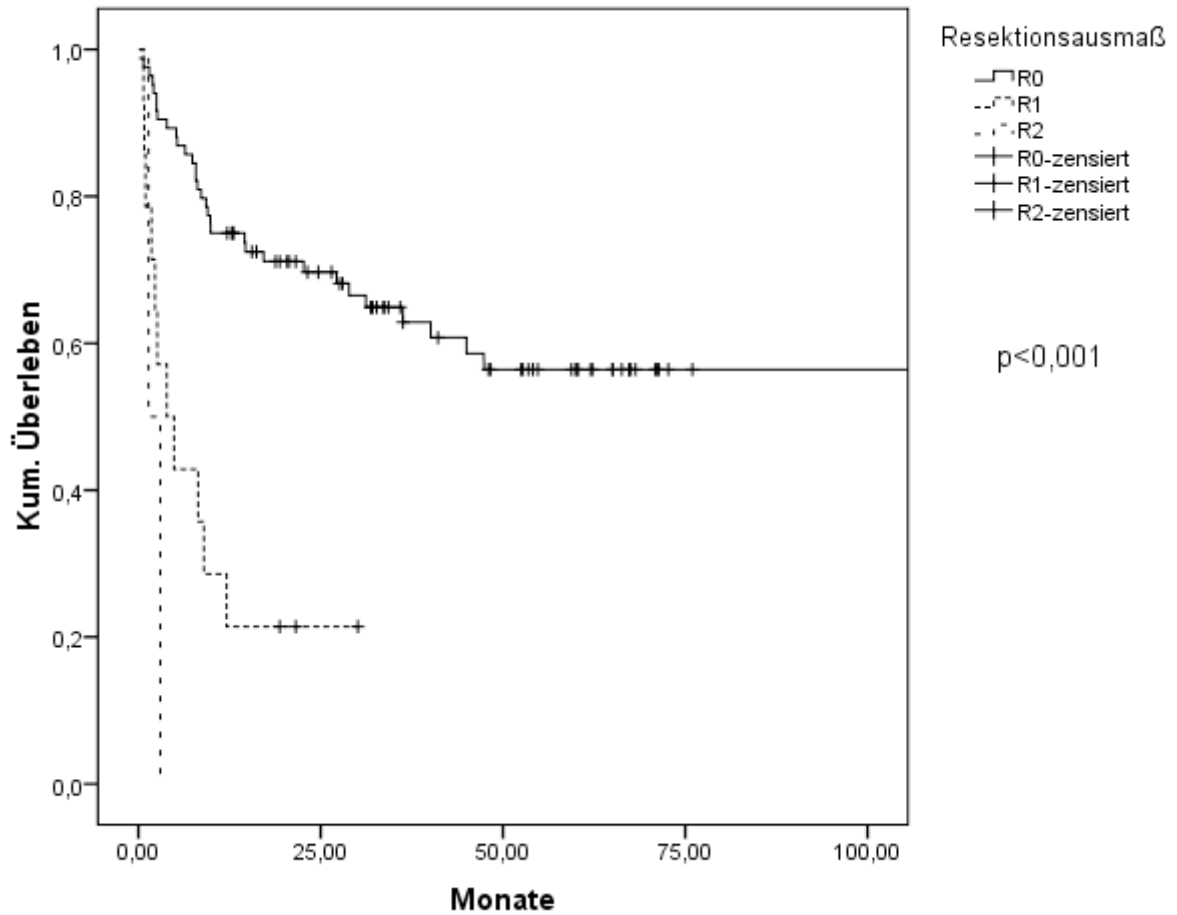


Abbildung 16: Überlebenskurve Resektionsausmaß

## 3.2 Deskriptive Statistik CXCR4 Kollektiv

### 3.2.1 Immunhistochemische Färbung

Es wurden insgesamt 50 histologische Proben aufgearbeitet und anschließend mit dem CXCR4 Antikörper gefärbt. Von den 50 der Immunhistochemie unterzogenen Proben wiesen 18 Schnitte eine Expression von CXCR4 auf, dies entspricht 36%. 64% der Proben waren negativ auf CXCR4 (n=32).

Die positiven Proben wurden des Weiteren nach Intensität und Anzahl des gefärbten Gewebes unterschieden. Wobei die Intensität in einem Range von 1 bis 3 (leichte, mittlere und starke Farbintensität) beurteilt wurde und die Anzahl der gefärbten Zellen ebenfalls ein Zahlenwert von 1 bis 3 zugeordnet wurde (1=<10% gefärbte Zellen, 2=10-50% der Zellen, 3=>50% des Gewebeausschnitts).

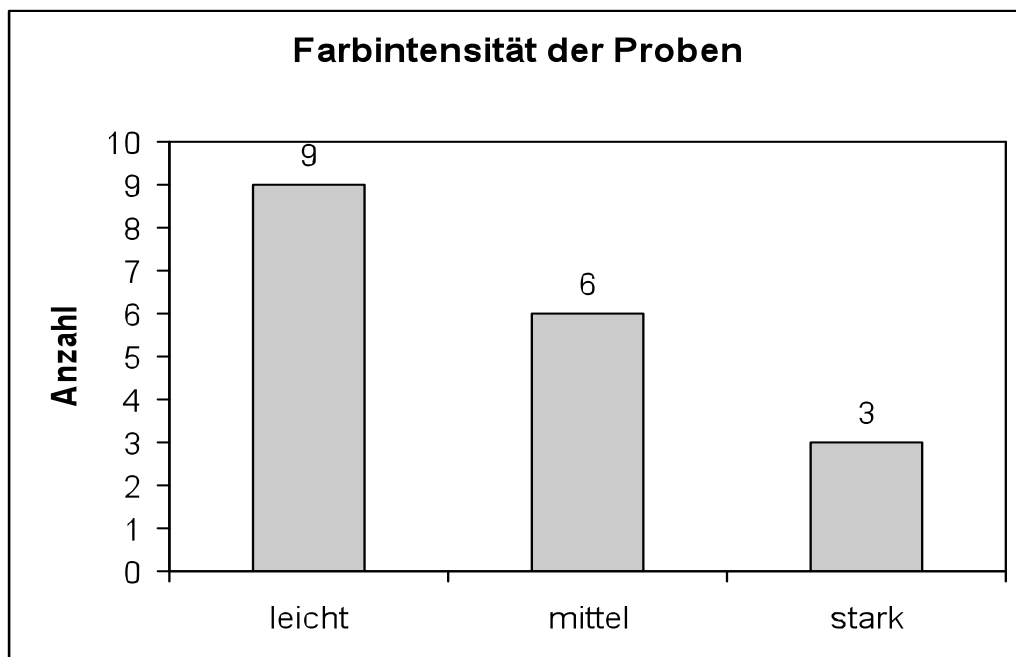
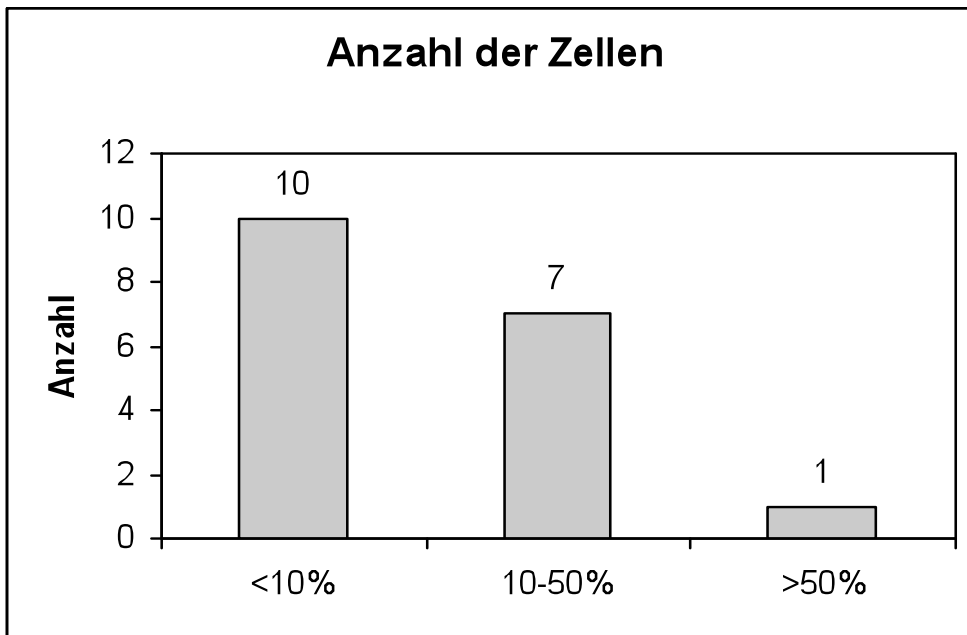


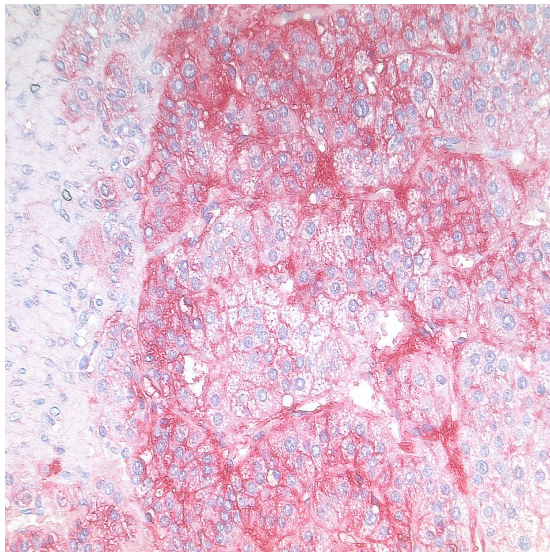
Abbildung 17: Farbintensität der CXCR4 positiven Proben



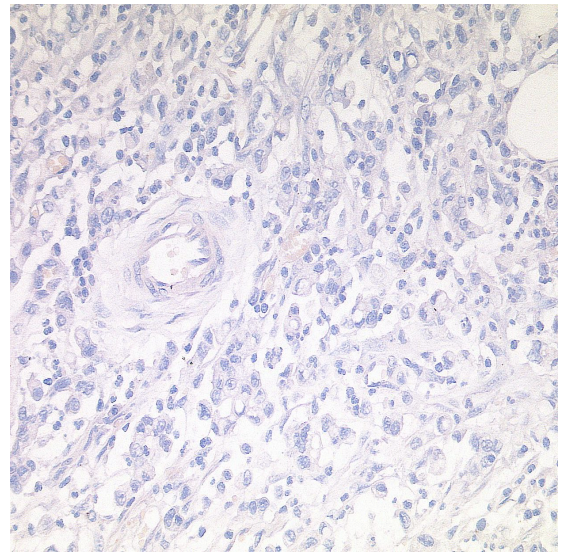
**Abbildung 18:** Anzahl der CXCR4 gefärbten Zellen

In der weiteren Analyse der Daten wurde das Kollektiv in 2 Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe enthielt die CXCR4 negativen Fälle (n=32) und die andere Gruppe bestand aus den CXCR4 positiv gefärbten Schnitten (n=18).

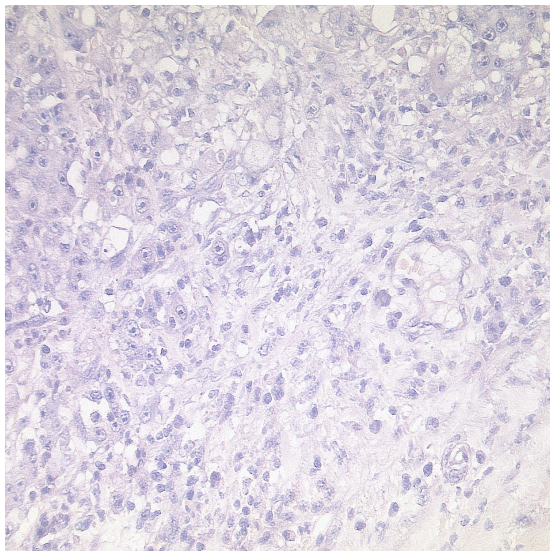
Im Folgenden werden die färberischen Ergebnisse anhand von Fotos veranschaulicht. Wobei exemplarisch eine Negativkontrolle, eine Positivkontrolle, eine negative Probe und 4 positive Schnitte unterschiedlicher Intensität zur besseren Veranschaulichung abgebildet sind.



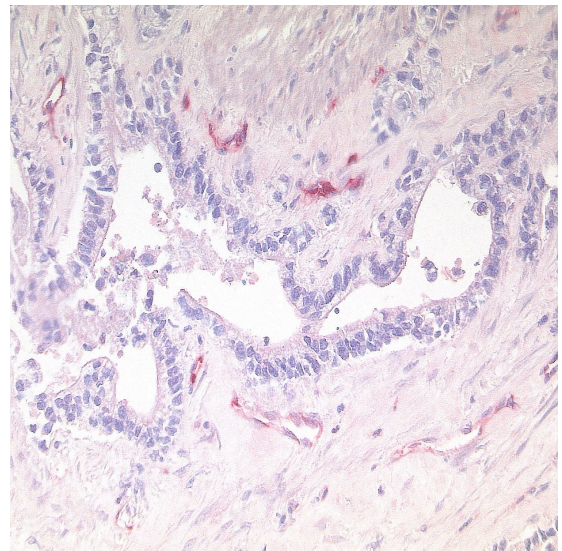
**Abbildung 19:**  
Positivkontrolle NNR  
200fache Vergrößerung



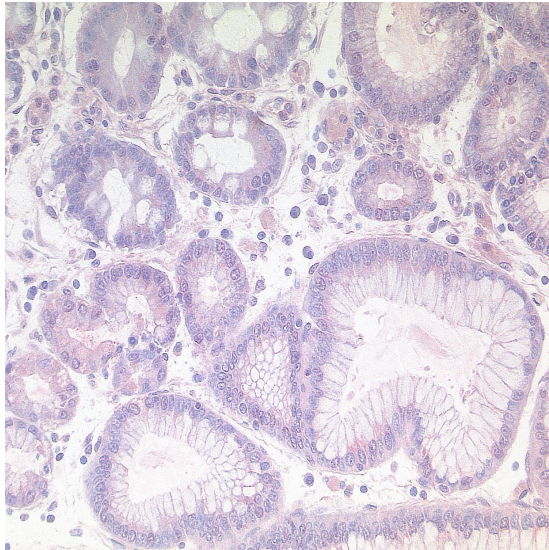
**Abbildung 20:**  
Negativkontrolle, Tumorzellen, Gefäßendothel  
200fache Vergrößerung



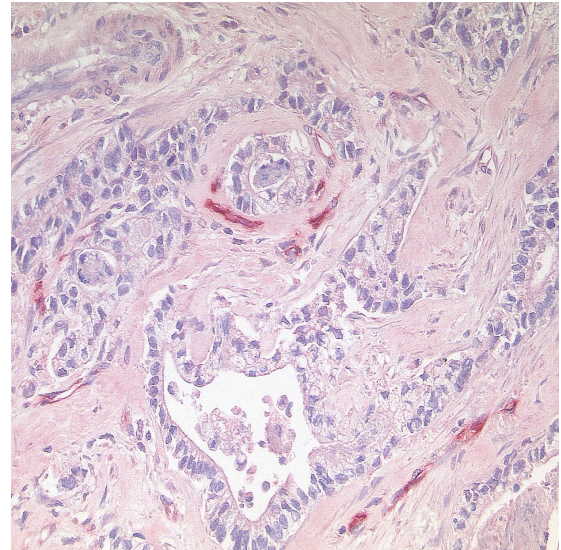
**Abbildung 21:**  
Negative Färbung, Tumorzellen, Gefäßendothel  
200fache Vergrößerung



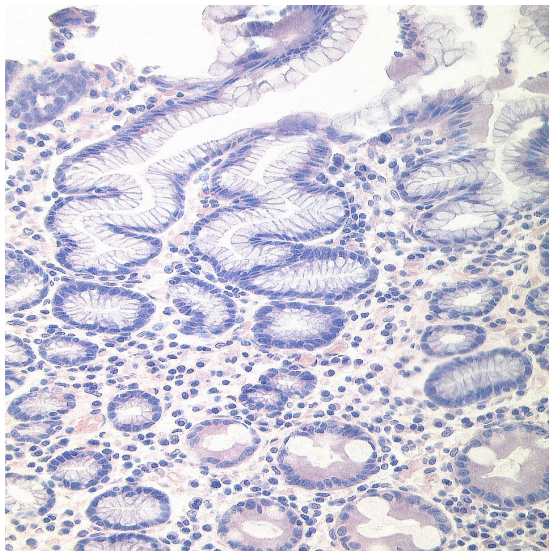
**Abbildung 22:**  
Positive Färbung, Tumorzapfen, Gefäßendothel  
200fache Vergrößerung



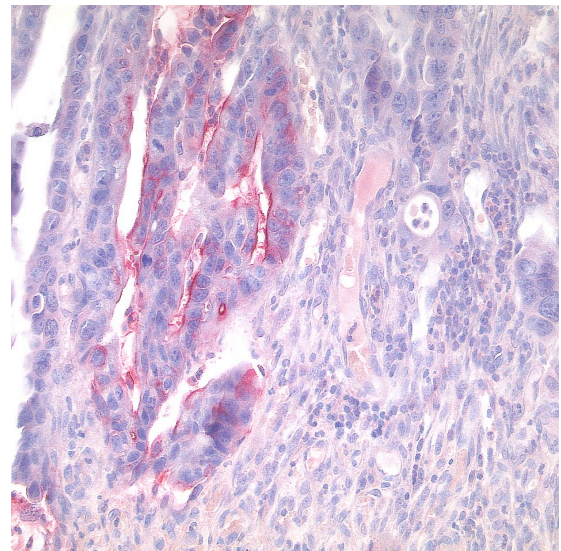
**Abbildung 23:**  
Negative Färbung Becherzellen  
200fache Vergrößerung



**Abbildung 24:**  
Positive Färbung CXCR4 Gefäßendothel  
200fache Vergrößerung

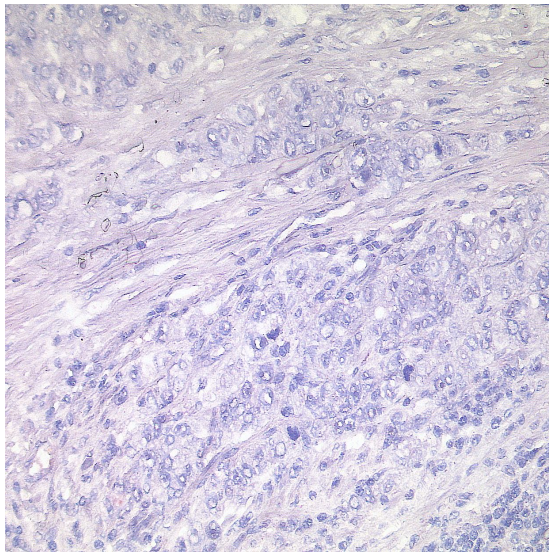


**Abbildung 25:**  
Negative Färbung Schleimhautepithel  
200fache Vergrößerung

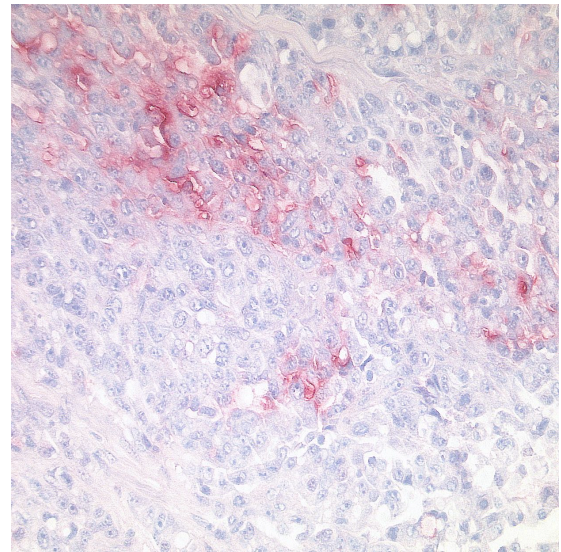


**Abbildung 26:**  
Positive Färbung Tumorzellen, Gefäßendothel  
200fache Vergrößerung

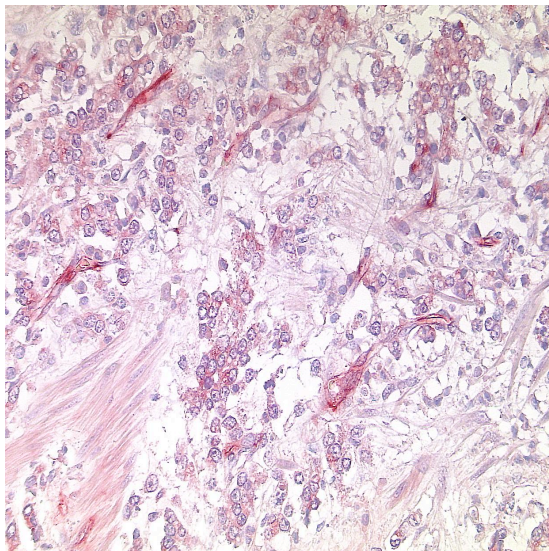




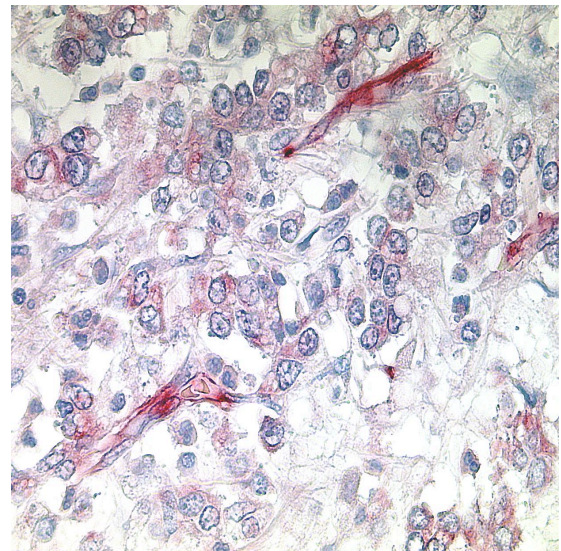
**Abbildung 27:**  
Negative Färbung Tumorzellen, Endothel  
200fache Vergrößerung



**Abbildung 28:**  
Positive Färbung Tumorzellen, Gefäßendothel  
200fache Vergrößerung



**Abbildung 29:**  
Positive Färbung Tumorgefäßendothel  
200fache Vergrößerung



**Abbildung 30:**  
Positive Färbung Tumorgefäßendothel  
400fache Vergrößerung

### 3.2.2 Geschlechterverteilung, Überleben, Rezidive

Insgesamt betrachtet setzte sich das Gesamtkollektiv aus äquivalenter Anzahl von Frauen und Männern zusammen. Die Geschlechterverteilung auf die beiden Gruppen wies keine signifikanten Unterschiede auf. Allerdings überwog in der Gruppe der CXCR4 positiven Fälle der Anteil der männlichen Patienten (11 Männer versus 7 Frauen). In dem CXCR4 negativen Kollektiv überwogen die Frauen. Diese Gruppe setzte sich aus 18 Frauen und 14 Männern zusammen.

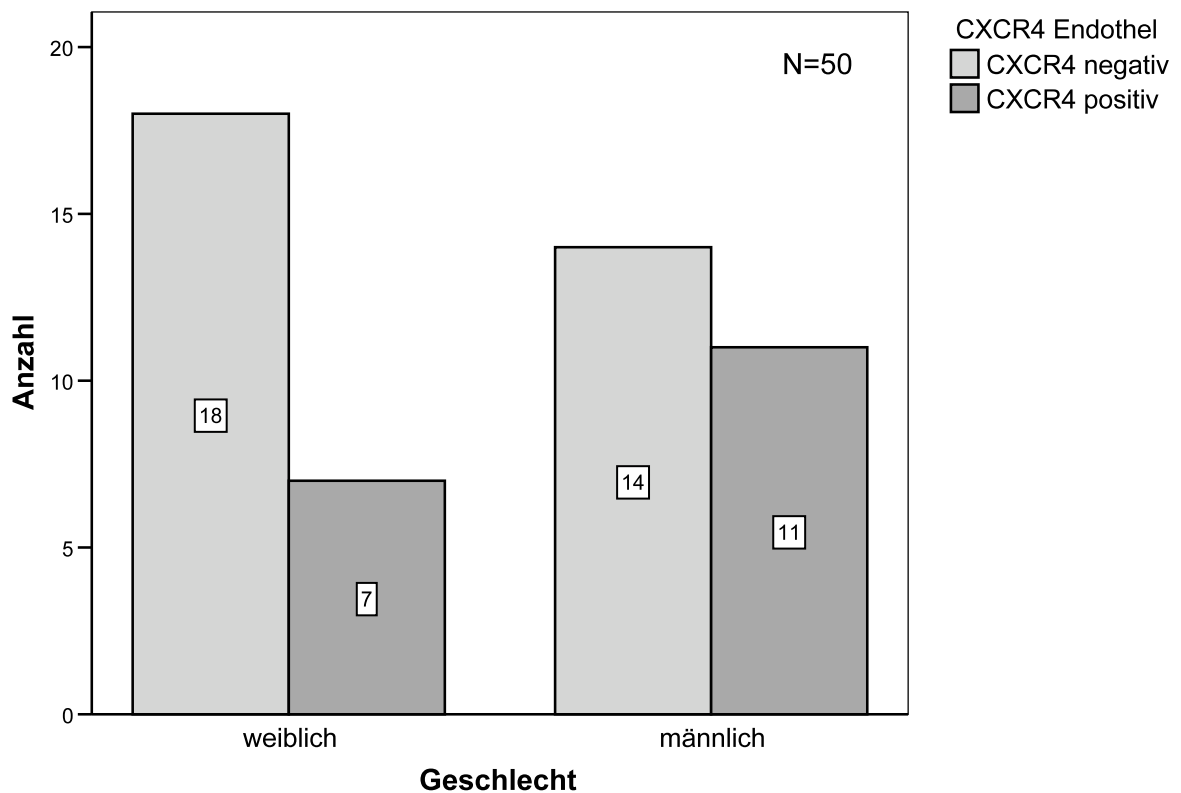


Abbildung 31: Balkendiagramm Geschlecht/CXCR4 Verteilung

In der CXCR4 negativen Gruppe sind 15 Patienten (46,9%) verstorben, 17 Patienten (53,1%) leben noch. Im Gegensatz dazu leben in der CXCR4 positiven Gruppe noch 7 Patienten, dies entspricht 38,9%. Verstorben sind in dieser Gruppe 11 Patienten (61,1%). Somit lässt sich ein Unterschied im Überleben der beiden Gruppen anhängig

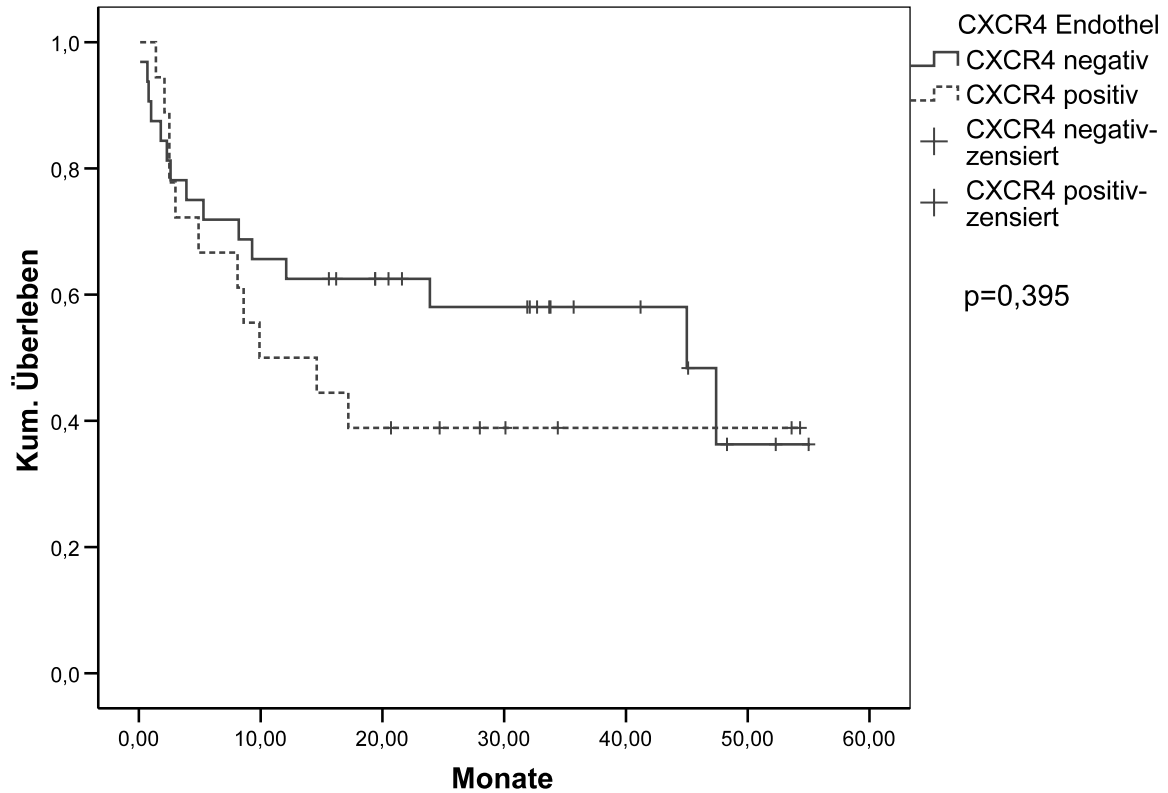
## Ergebnisse

von der Expression von CXCR4 erkennen, doch dieser ist nicht statistisch signifikant ( $p=0,251$  exakter Fishertest).

**Tabelle 3:** Überleben/CXCR4 Expression

		CXCR4 Endothel		Gesamt
		CXCR4 negativ	CXCR4 positiv	
lebend	Anzahl	17 (53,1%)	7 (38,9%)	24 (48%)
verstorben	Anzahl	15 (46,9%)	11 (61,1%)	26 (52,0%)
Gesamt	Anzahl	32 (100%)	18 (100%)	50 (100%)

$p=0,251$



**Abbildung 32:** Überlebenskurven CXCR4 positiv versus CXCR4 negativ

In 14% der Gesamtfälle ist ein Rezidiv aufgetreten. Wobei es in der CXCR4 negativen Gruppe bei 12,5% zu einem Rezidiv kam und in der CXCR4 positiven Gruppe in 16,7% der positiven Fälle. 81,3% der negativen Fälle wiesen kein Rezidiv auf, allerdings wurde nur in 77,8% der positiven Fälle ein Rezidiv verneint. Bei 3 Fällen (1 Fall in der CXCR4 positiven Gruppe, 2 Fälle in der CXCR4 negativen Gruppe) konnten keine Angaben gemacht werden. Auch hier ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachweisen.

### 3.2.3 Laurenklassifikation

In der Gruppe der CXCR4 negativen Fälle verteilt sich wie folgt die Laurenklassifikation: 43,8% weisen einen diffusen Typ auf, 31,3% gehören dem intestinalen Typ an und 12,5% lassen sich dem Mischtyp zuordnen. In 4 Fällen konnte keine Angabe zur Laurenklassifikation gemacht werden.

44,3% der CXCR4 positiven Gruppe konnten dem diffusen Typ zugeordnet werden, 27,8% hingegen erwiesen sich als intestinaler Typ und 5,6% als Mischtyp. In dieser Gruppe konnte ebenfalls bei 4 Patienten keine Angabe zur Klassifikation nach Lauren gemacht werden. In Bezug auf diese Einteilung lassen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen. Es lässt sich eher eine fast identische Verteilung anhand der Laurenklassifikation zwischen den beiden Gruppen erkennen.

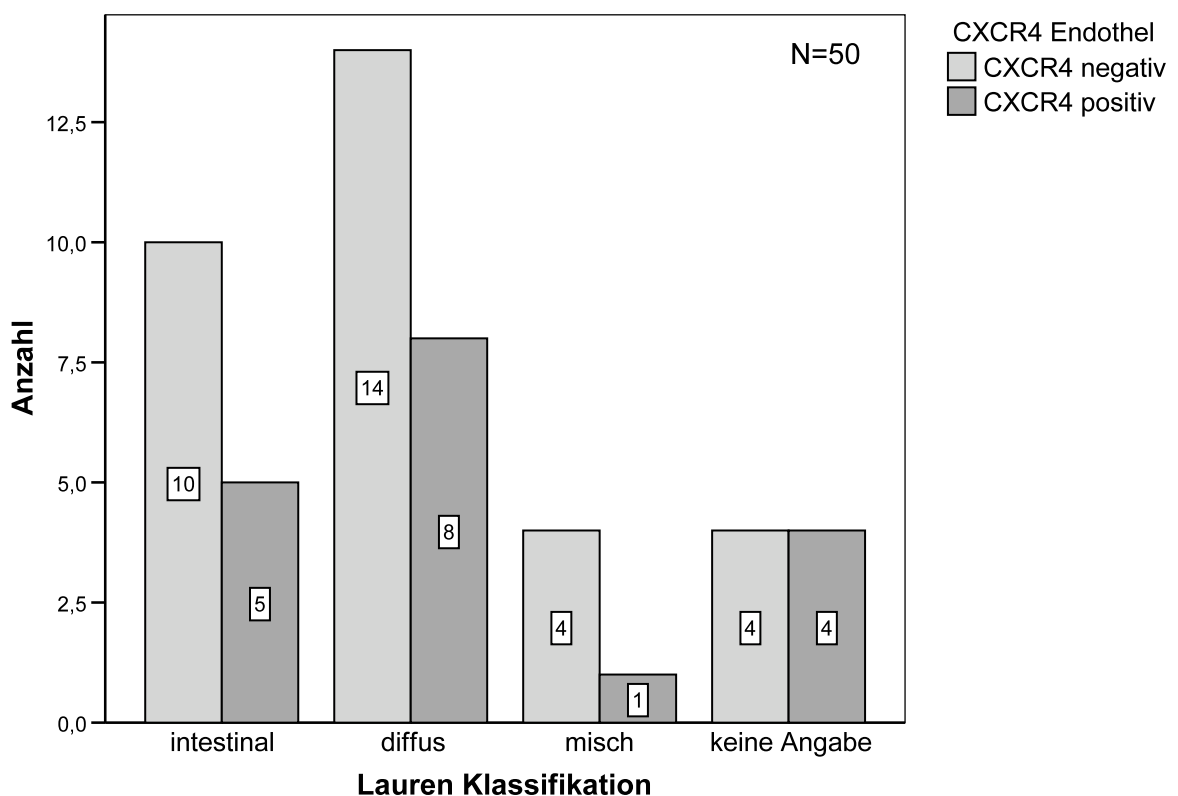


Abbildung 33: Balkendiagramm Verteilung Lauren Klassifikation

### 3.2.4 TNM-Klassifikation, UICC

Schaut man sich die Eindringtiefe des Tumors an, dann lassen sich kaum Unterschiede in den einzelnen T-Klassifikationen erkennen. Teilt man allerdings die Stadien nur in 2 Gruppen (T1/2 und T3/4), dann lässt sich erkennen, dass die CXCR4 negative Gruppe mit 62,6% stärker in den Stadien T1 und T2 vertreten ist. In der CXCR4 positiven Gruppe verteilen sich die Patienten je zur Hälfte auf die Stadien T1/2 und T3/4. Insgesamt lässt sich aber auch hier kein signifikanter Unterschied erkennen.

**Tabelle 4:** T-Stadien/CXCR4 Expression

		CXCR4 Endothel		Gesamt
		CXCR4 negativ	CXCR4 positiv	
T1	Anzahl	6 (18,8%)	3 (16,7%)	9 (18,0%)
T2	Anzahl	14 (43,8%)	6 (33,3%)	20 (40,0%)
T3	Anzahl	8 (25,0%)	8 (44,4%)	16 (32,0%)
T4	Anzahl	4 (12,5%)	1 (5,6%)	5 (10,0%)
Gesamt	Anzahl	32 (100%)	18 (100%)	50 (100%)

p=0,521

## Ergebnisse

Bei dem Lymphknotenstatus (N1 bis N3) gruppenübergreifend gesehen, wiesen mit 42% die meisten Patienten den Status N1 auf. Es gibt aber einen Unterschied innerhalb der Gruppenverteilung zu erkennen. Mit 50,0% hatten die CXCR4 negativen Fälle 1/3 mehr N1 Zuteilungen zu verzeichnen als die CXCR4 positive Gruppe mit 27,8%. Im N0 Stadium andererseits wiesen die beiden Gruppen annähernd eine gleiche Verteilung auf. Im N2 und N3 Stadium ist die CXCR4 positive Gruppe stärker vertreten (50%). Im Gegensatz dazu fallen nur 25% der CXCR4 negativen Patienten in die Gruppen N2/N3.

**Tabelle 5:** N-Stadien/CXCR4 Expression

		CXCR4 Endothel		Gesamt
		CXCR4 negativ	CXCR4 positiv	
N0	Anzahl	8 (25,0%)	4 (22,2%)	12 (24,0%)
N1	Anzahl	16 (50,0%)	5 (27,8%)	21 (42,0%)
N2	Anzahl	7 (21,9%)	6 (33,3%)	13 (26,0%)
N3	Anzahl	1 (3,1%)	3 (16,7%)	4 (8,0%)
Gesamt	Anzahl	32 (100%)	18 (100%)	50 (100%)

p=0,202

In insgesamt 8 Fällen (16%) konnte keine Beurteilung der Metastasierung erfolgen. Zum Zeitpunkt der Operation wiesen 52% der Gesamtpatienten keine Metastasen auf, und 32% wurden als M1 klassifiziert. Die Verteilung zwischen der CXCR4 positiven und der CXCR4 negativen Gruppe ist annähernd gleich. Es lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

## Ergebnisse

**Tabelle 6:** M-Stadien/CXCR4 Expression

		CXCR4 Endothel		Gesamt
		CXCR4 negativ	CXCR4 positiv	
M0	Anzahl	16 (50,0%)	10 (55,6%)	26 (52,0%)
M1	Anzahl	11 (34,4%)	5 (27,8%)	16 (32,0%)
Mx	Anzahl	5 (15,6%)	3 (16,7%)	8 (16,0%)
Gesamt	Anzahl	32 (100%)	18 (100%)	50 (100%)

p=0,890

Bei der UICC Klassifikation lassen sich wie auch schon bei der TNM Einteilung Unterschiede in der Verteilung der einzelnen Stadien erkennen. Wenn man die Stadien zusammen fast in noch nicht so fortgeschrittene Tumoren (1a, 1b, 2) und fortgeschrittene Stadien (3a, 3b, 4), dann überwiegen die Patienten der CXCR4 positiven Gruppe in den fortgeschritteneren Stadien (61,1% vs. 46,8%). Vergleicht man die Gruppen unter sich, dann weist die CXCR4 negative Gruppe ein annähernd ausgeglichenes Verhältnis zwischen fortgeschrittenem Stadium und frühem Stadium auf. Im Vergleich dazu gibt es bei den CXCR4 positiven Fällen eine deutliche Verschiebung in Richtung der fortgeschrittenen Stadien 3a, 3b und 4 mit 61,1% versus 38,9%.



**Tabelle 7:** UICC Einteilung/CXCR4 Expression

			CXCR4 Endothel		Gesamt
			CXCR4 negativ	CXCR4 positiv	
UICC	Stadium 1a	Anzahl	3 (9,4%)	1 (5,6%)	4 (8,0%)
	Stadium 1b	Anzahl	6 (18,8%)	4 (22,2%)	10 (20,0%)
	Stadium 2	Anzahl	8 (25,0%)	2 (11,1%)	10 (20,0%)
	Stadium 3a	Anzahl	2 (6,3%)	3 (16,7%)	5 (10,0%)
	Stadium 3b	Anzahl	0 (0,0%)	2 (11,1%)	2 (4,0%)
	Stadium 4	Anzahl	13 (40,6%)	6 (33,3%)	19 (38,0%)
Gesamt		Anzahl	32 (100%)	18 (100%)	50 (100%)

p=0,270

### 3.2.5 Hämangiosis carcinomatosa, Lymphangiosis carcinomatosa

Bei der Analyse der Hämangiosis carcinomatosa der beiden Gruppen konnte ein Unterschied von 10,8% in der Kategorie des V0 Stadiums zu Gunsten der CXCR4 negativen Gruppe festgestellt werden. Wie man der Tabelle 8 entnehmen kann, ist die Verteilung der beiden Gruppen auch im Stadium V1 unterschiedlich. Bei V1 ist die Gruppe der CXCR4 positiven Proben mit rund 10% stärker vertreten. Betrachtet man das Gesamtkollektiv wiesen 68% keine Angioinvasion auf, allerdings ist es schon in 32% der Fälle zu einem Eindringen des neoplastischen Gewebes in die Blutgefäße gekommen (V1). Bei der Betrachtung der Lymphgefäßinvasion lässt sich ein deutlicherer Unterschied verzeichnen. In der CXCR4 positiven Gruppe wiesen im Vergleich zu der negativen Gruppe 20% mehr einen Befall der regionären Lymphknoten auf. Dies wiederum führte dazu, dass die negative Gruppe stärker in der Kategorie L0 vertreten ist. Insgesamt liegt mit 70% eine Beteiligung der Lymphgefäßbahnen vor, dies entspricht dem Stadium L1. In 30% der Gesamtfälle sind die Lymphbahnen tumorfrei. Somit liegt die Gruppe mit einer positiven CXCR4 Expression mit 13,3% in der Kategorie L1 über dem Kollektivdurchschnitt.

## Ergebnisse

**Tabelle 8:** Angioinvasion/CXCR4 Expression

			CXCR4 Endothel		Gesamt
			CXCR4 negativ	CXCR4 positiv	
Angioinvasion	V0	Anzahl	23 (71,9%)	11 (61,1%)	34 (68%)
	V1	Anzahl	9 (28,1%)	7 (38,9%)	16 (32,0%)
Gesamt		Anzahl	32 (100%)	18 (100%)	50 (100%)

p=0,318

**Tabelle 9:** Lymphinvasion/CXCR4 Expression

			CXCR4 Endothel		Gesamt
			CXCR4 negativ	CXCR4 positiv	
Lymphinvasion	L0	Anzahl	12 (37,5%)	3 (16,7%)	15 (30%)
	L1	Anzahl	20 (62,5%)	15 (83,3%)	35 (70,0%)
Gesamt		Anzahl	32 (100%)	18 (100%)	50 (100%)

p=0,109

### 3.2.6 Differenzierungsgrad, Resektionsausmaß

Bei der Einteilung nach dem Differenzierungsgrad der Zellen, dem so genannten Grading, kamen nur die Stadien mit mäßiger und geringer Differenzierung vor. Insgesamt wurden 12 Patienten dem Stadium mäßige Differenzierung (G2) zugeteilt und 38 Patienten dem Stadium mit schlechter Zelldifferenzierung (G3). Somit lag generell das Gewicht auf Seiten der schlechten Differenzierung mit 76% gegenüber dem G2 Stadium mit 24%.

Betrachtet man nun die Verteilung der beiden Gruppen, dann lässt sich erkennen, dass in beiden Gruppen eine annähernd gleiche Verteilung herrscht, zu Gunsten des schlecht differenzierten Stadiums G3. Die CXCR4 positive Gruppe ist in dieser Kategorie mit 77,8% vertreten und die negative Gruppe mit 75%.

## Ergebnisse

**Tabelle 10:** Grading/CXCR4 Expression

			CXCR4 Endothel		Gesamt
			CXCR4 negativ	CXCR4 positiv	
Grading	G2	Anzahl	8 (25,0%)	4 (22,2%)	12 (24,0%)
	G3	Anzahl	24 (75,0%)	14 (77,8%)	38 (76,0%)
Gesamt		Anzahl	32 (100%)	18 (100%)	50 (100%)

p=0,825

Gut  $\frac{3}{4}$  der Patienten wurden mit einer R0 Resektion operiert d.h., dass keine Tumorreste mikro -und makroskopisch nachweisbar waren. Vergleicht man die beiden Gruppen, dann lässt sich kein Unterschied in der R0 Resektion nachweisen (75% vs. 77,8%). Bei der R1 Resektion liegt die CXCR4 negative Gruppe mit 25% im Gesamtdurchschnitt, allerdings ist die positive Gruppe im R1 Stadium zu Gunsten des R2 Stadiums schwächer vertreten.

Bei der R2 Resektion kommen keine CXCR4 negativen Fälle vor, sondern nur zu 11,1% Patienten mit einer Expression von CXCR4. Diese Unterschiede sind allerdings mit einem p-Wert von 0,096 nicht signifikant.

**Tabelle 11:** Resektion/CXCR4 Expression

			CXCR4 Endothel		Gesamt
			CXCR4 negativ	CXCR4 positiv	
Resektion	R0	Anzahl	24 (75,0%)	14 (77,8%)	38 (76,0%)
	R1	Anzahl	8 (25,0%)	2 (11,1%)	10 (20,0%)
	R2	Anzahl	0 (0,0%)	2 (11,1%)	2 (4,0%)
Gesamt		Anzahl	32 (100%)	18 (100%)	50 (100%)

p=0,096

## 4 Diskussion

### 4.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Nach Daten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und dem Robert-Koch-Institut liegt das mittlere Erkrankungsalter für maligne Neoplasien allgemein bei 69 Jahren. Im Fall des Magenkarzinoms liegen aber hier bezogen auf Deutschland Unterschiede im Erkrankungsalter vor. Männer erkranken durchschnittlich mit 70 Jahren und Frauen mit 75 Jahren. Dies bedeutet, dass das Erkrankungsalter beim Magenkarzinom bei Männern um 1 Jahr und das Erkrankungsalter der Frauen um 6 Jahre über dem Durchschnitt des Erkrankungsalters aller Neoplasien liegt (Krebstodesursachenstatistik, 2005).

In unserem Studienkollektiv lag das Erkrankungsalter mit 62 Jahren deutlich unter dem gesamtdeutschen Durchschnitt für alle bösartigen Neubildungen und im Besonderen auch weit unter dem Erkrankungsalter für Magenkarzinome. In unserer Studie waren die Männer im Mittel 7 Jahre jünger (Erkrankungsalter 63 Jahre) und die Frauen lagen 14 Jahre (Erkrankungsalter 61 Jahre) unter dem gesamtdeutschen Durchschnitt in Bezug auf das Erkrankungsalter für Magenkarzinome. Es ist also zu vermerken, dass auch schon die jüngere Bevölkerung ein malignes Geschehen im Bereich des Magens aufweist. 21% der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Operation noch nicht das 50. Lebensjahr erreicht und 8% waren unter 40 Jahren. Kulig et al. wies einen Anteil von 6,2% der unter 40 Jährigen in seiner Studie nach. Dies entspricht annähernd dem Anteil in unserer Untersuchung (Kulig et al., 2008). Des Weiteren ist auffällig, dass die Frauen in unserem Kollektiv ein jüngeres Erkrankungsalter aufweisen als die männlichen Patienten. Ein weiterer Einflussfaktor für das jüngere Erkrankungsalter in dieser Studie könnte sein, dass in einem Universitätsklinikum vermehrt auch jüngeres Patienten Klientel mit schweren Erkrankungen behandelt wird. Des Weiteren wurden in dieser Untersuchung nur die Patienten aufgenommen, die kurativ operiert werden konnten. Es ist anzunehmen, dass der Anteil der Patienten, die nur einer palliativen Therapie zugeführt werden auch ein dementsprechend höheres Lebensalter aufweisen und in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden.

Die Geschlechterverteilung in der Studie ist annähernd gleich. Dies entspricht den Ergebnissen einer Studie von de Vries und Bollschweiler (Bollschweiler E, 2009; de Vries et al., 2007). Wohingegen bei Siewert und in einer Studie von Pilco eine Ratio

Männer zu Frauen von 1,63:1 bzw. 1,54:1 zu verzeichnen war (Pilco P, 2009; Siewert et al., 1986).

### 4.2 Prognose

Trotz der rückläufigen Inzidenz des Adenokarzinoms des Magens, der verbesserten 5-Jahres-Überlebensraten und der steigenden Anzahl der Operationen mit kurativem Ansatz liegen die 5-Jahres-Überlebensraten weiterhin unter 30% (Brennan & Karpeh, 1996; Desai AM, 2004; Jemal A, 2005; Siewert et al., 1998). In Studien von Dolan et al. und bei Roukos wurden schlechte Prognosen für das fortgeschrittene Adenokarzinom des Magens festgestellt (Dolan et al., 1999, Roukos, 2000). Insbesondere in der westlichen Welt weisen bis zu 80% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose ein fortgeschrittenes Stadium mit einhergehender schlechter Prognose auf. Gallo begründet dies vor allem durch Probleme in der Früherkennung und einem aggressiveren Wachstumsmuster im Vergleich zum asiatischen Raum (Gallo & Cha, 2006). Auch die höhere Inzidenz des Magenkarzinoms hängt mit einer besseren Prognose zusammen wie Crew und Verdecchia beschreiben (Crew KD, 2006; Verdecchia A, 2004). Dies begründet trotz der rückläufigen Inzidenz des Adenokarzinoms des Magens die schlechten Überlebensraten dieser Patienten. Des Weiteren nimmt auch der Anteil an älteren Patienten mit einem Magenkarzinom negativen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit (Bollschweiler E, 2009). Allerdings lag in der genannten Studie von Bollschweiler der Anteil der Patienten über 70 Jahre mit 70% weit über dem unserer Studie (24%). Andererseits haben jüngere Patienten ähnlich schlechte Überlebenswahrscheinlichkeiten wie sehr alte Patienten (KE, 2005; Simsa J, 2004). Hierin mag sich eventuell die schlechte Prognose in unserer Studie erklären, da wir einen relativ hohen Anteil jüngerer Patienten in der Studie eingeschlossen haben. Dies wird in den obigen Studien auf die schlechte Differenzierung des Tumors bei Diagnosestellung und das fortgeschrittene Tumorstadium bei jungen Patienten zurückgeführt. Des Weiteren tritt der diffuse Typ nach Lauren bei jüngeren Patienten gehäuft auf (Choi JH, 1996; Kulig et al., 2008; Lauren, 1965; Yokota T, 1999). Die 30 Tagesletaliät lag in unserer Studie bei 5%, dies entspricht der Rate von 5,2% der deutschen Magenkarzinom Studiengruppe um Siewert (Siewert et al., 1998).

### 4.3 Tumorlokalisation, Lauren Klassifikation

In unserer Studie befanden sich über die Hälfte der Tumoren im Magenkörper und als zweithäufigste Lokalisation folgte das Antrum. Somit waren in unserer Population über 90% der Tumoren im mittleren und unteren Magendrittel lokalisiert. Dies entspricht annähernd den Ergebnissen von Siewert, Kulig, Pilco und Bollschweiler (Bollschweiler E, 2009; Kulig et al., 2008; Pilco P, 2009; Siewert et al., 1998). Die Überlebensraten variieren nicht erheblich zwischen den genannten Tumorlokalisationen. Im Gegensatz dazu stehen die schlechten Überlebensraten bei Tumoren im Bereich der Kardia (Crew KD, 2006; Gallo & Cha, 2006; Wanebo et al., 1993).

In Bezug auf die Lauren Klassifikation kamen leichte Unterschiede zwischen dem diffusen und dem intestinalen Typ zustande, aber auch hier entspricht die Verteilung den Studienergebnissen von Siewert (Siewert et al., 1998). Hani-Bani untersuchte in einer Studie die geschlechterspezifische Verteilung des diffusen und des intestinalen Typs. Hierbei konnte er beobachten, dass die Frauen signifikant öfter den diffusen Typ nach Lauren aufwiesen (Bani-Hani, 2005; KE, 2005). Diesen deutlichen Unterschied konnten wir ebenfalls verzeichnen und somit diese These unterstützen. Allgemein konnte ein Trend der Zunahme des diffusen Typs im Gegensatz zum intestinalen Typ in den USA und Europa verzeichnet werden, dies konnten wir allerdings in unseren Ergebnissen nicht widerspiegeln (Craanen et al., 1992; Fuchs & Mayer, 1995; Roukos, 2000).

### 4.4 Histopathologische Einflussfaktoren

Da die meisten Patienten erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert werden und die Lebenserwartung nach Diagnosestellung weiterhin schlecht ist, scheint es von großer Bedeutung zu sein, welchen prognostischen Wert und Einfluss die einzelnen histopathologischen Parameter auf das Überleben besitzen.

In unserer Studie wiesen die meisten Patienten das Tumorstadium T2 auf. Danach folgten T3 und T1 fast äquivalent und nur 10% wurden dem Stadium T4 zugeordnet. Das T4 Stadium hat in unserer Untersuchung eine geringe Gewichtung, da das Studiendesign auf einen kurativen Operationsansatz ausgelegt war. Im Vergleich mit einer Studie von Siewert et al. ergaben sich Unterschiede im T3 und T1 Stadium. In

unserer Untersuchung überwog im Vergleich zu Siewert das T1 Stadium und T3 war weniger präsent. Dies könnte an den verbesserten diagnostischen Möglichkeiten und der Etablierung neuerer Verfahren in den klinischen Alltag erklärt werden (Siewert et al., 1998).

Wie in mehreren Studien gezeigt, nimmt das T-Stadium einen signifikanten Einfluss auf das Überleben (Brennan, 2005; Liu et al., 2009; Siewert et al., 1998). Diese Erkenntnis konnten auch wir in unserer Untersuchung belegen.

Der Lymphknotenbefall wird von mehreren Autoren wie Kim, Yokota, Brennan und Siewert als sehr wichtiger prognostischer Marker, der Einfluss auf das Outcome hat, angesehen (Brennan, 2005; Kim et al., 1998; Siewert et al., 1998; Yokota et al., 2004). In unserer Studiengruppe verhielt sich die Zuteilung zu den einzelnen Lymphknotenstadien wie in der Studie von Siewert. In der Kaplan-Meier Überlebensanalyse wurden die besten Ergebnisse für das Stadium N0 verzeichnet und die schlechtesten Überlebensraten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums für die Gruppe N3/N4 mit 25 bzw. 20%. Das Stadium N2 nimmt eine Mittelstellung ein. Mit diesen Ergebnissen können wir die Ergebnisse der Studie von Brennan stützen, allerdings liegen in unserer Untersuchung keine 10 Jahres Überlebensdaten vor, da der Beobachtungszeitraum nicht auf 10 Jahre ausgelegt war (Brennan, 2005). Trotzdem lässt sich eine ähnliche Tendenz erkennen. Daraus lässt sich folgern, dass es überaus wichtig erscheint, das Lymphknotenstadium korrekt zu bestimmen, um eine möglichst valide Aussage zum Verlauf der Erkrankung und der Prognose machen zu können. Dies wird auch immer wieder in Bezug auf das Ausmaß der Lymphknotenresektion (D1 versus D2 Kompartiment) diskutiert. Nicht allein die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde in vielen Studien vergleichend analysiert, sondern es konnte vor allem auch ein signifikanter Vorteil in Bezug auf das korrekte und genaue Staging verzeichnet werden (Bonenkamp et al., 1998; Brennan, 2005; Cuschieri et al., 1999; Siewert et al., 1998). Bis heute wird das Ausmaß der Lymphknotenresektion kontrovers diskutiert (Bonenkamp et al., 1998; Cuschieri et al., 1999; Edwards et al., 2004) und wurde noch nicht zu einem abschließenden Konsens gebracht. Allerdings wird ein Überlebensvorteil bei Patienten mit Stadium 3, die eine D2 Resektion erhalten haben, belegt (Edwards et al., 2004).

Bonenkamp et al. rieten 1995 noch von einer D2 Resektion im westlichen Raum als Standardverfahren ab, da es zu vermehrten Komplikationsraten, höherer postoperativer

Mortalität und einem längerem Krankenhausaufenthalt gekommen war (Bonenkamp et al., 1995). Diese Ansicht änderte sich im Laufe der Jahre und mit zunehmender Erfahrung im Bereich der ausgedehnten Resektion. Mittlerweile wird die Ausführung der D2 Resektion bei niedrigeren Tumorstadien in erfahrenen, großen Zentren empfohlen (Degiuli et al., 2004; Di Martino et al., 2005; MacCulloch et al., 2003; Wu et al., 2006). Adachi brachte im Jahr 2000 zur Diskussion, dass trotz einer Lymphknotendissektion der Kompartimente 2 oder 3 bei Patienten, die im Level II 2 oder mehr befallene Lymphknoten aufwiesen, eine schlechte Prognose zu erwarten ist (Adachi et al., 2000). In einer Studie von Kodera et al. wird postuliert, dass die D2 Lymphknotenresektion nicht nur als wichtiges Staging Werkzeug angesehen werden muss, sondern vielmehr auch als relevante Therapiemaßnahme in den Vordergrund rückt (Kodera et al., 2009).

Auch bei der Auswertung des Einflusses der Metastasierung auf das Überleben ergaben sich signifikant bessere Überlebenschancen für Patienten ohne Nachweis einer Metastasierung zum Zeitpunkt der Operation. Allerdings war natürlich der Anteil der Patienten, die schon Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose aufwiesen in unserer Studie gering, da die Zielsetzung eine kurative Operation darstellte. Für die UICC Stadien lassen sich ähnlich signifikante Einflüsse ermitteln. Und es steht auch hier weiterhin die ausgedehnte Lymphknotenresektion ab UICC Stadium III als Prognose verbessernde Möglichkeit zur Diskussion. Hieraus ergibt sich ein weiterer Bedarf an groß angelegten Studien zu diesem Aspekt (MacCulloch et al., 2003; Sasako, 2003).

Die Beurteilung der Lymphgefäßinvasion wies in unserer Studie einen signifikanten Unterschied zwischen von Tumorzellen betroffenen Lymphgefäßen und nicht befallenen Lymphgefäßen auf. Dies entspricht den Ergebnissen einer Studie von Yokota et al., der signifikant kürzere 5-Jahres Überlebensraten für L1 Stadien verzeichnete (92% vs. 34,5%) (Yokota et al., 2004). Er kam zu dem Schluss, dass die Lymphinvasion signifikant mit einer späteren Lymphknotenmetastasierung korreliert. Dies verdeutlicht die wichtige Rolle dieses histopathologischen Markers, da ein Lymphknotenbefall, der aus einer positiven Lymphinvasion hervorgeht, als unabhängiger Risikofaktor der Prognose gesehen werden muss. Dies scheint auch in Bezug auf weitere Therapieoptionen und Operationskonzepte von großer Bedeutung. Auch bei Studien von Maehara, Folli und Baba korreliert die Lymphinvasion mit schlechteren



Überlebensraten, wobei Maehara und Folli dies bei Magenfrühkarzinomen und Baba bei fortgeschrittenen Karzinomen untersuchte (Baba et al., 1989; Folli et al., 2001; Maehara et al., 1992).

Auch die Angioinvasion wurde als Prognose bestimmendes Kriterium, allerdings nicht als unabhängiger prognostischer Marker, in der Studie von Yokota hervorgehoben. Dies korreliert ebenfalls mit unseren Ergebnissen und könnte als Marker für eine spätere Fernmetastasierung gesehen werden.

In Bezug auf das Grading verzeichnete die Mehrzahl der Fälle (75%) eine schlechte Differenzierung der Tumorzellen (G3), eine mittlere Differenzierung (G2) wiesen 23% der Fälle auf. Da die Anzahl der gut differenzierten Zellen als statistisch zu gering eingestuft werden muss, werden diese 2 Fälle in der Diskussion nicht berücksichtigt. Bei Siewert et al. wiesen ungefähr gleich viele Patienten ein G2 bzw. G3 Stadium auf. Dies steht im Kontrast zu unseren Ergebnissen und lässt sich eventuell mit einer im Laufe der Jahre verbesserten histologischen Aufarbeitung der Präparate und damit genauere Klassifizierung des Stadiums erklären. Das Grading nimmt keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (Siewert et al., 1998).

Die chirurgische Resektion im Gesunden (R0 Resektion) ist bis heute das einzige wissenschaftlich bewiesene Verfahren mit kurativem Ansatz. Somit wurde auch in vielen Studien unter anderem von Siewert und Roukos der Einfluss auf das Langzeitüberleben in Hinsicht auf eine R0 Resektion untersucht (Roukos, 2000; Siewert et al., 1998).

In unserer Studie konnten 84% der Patienten R0 reseziert werden, 14% wiesen ein R1 Stadium auf und 2% wurden dem R2 Stadium zugeordnet. Dem Wissen um die Wichtigkeit des Einflusses auf die Prognose und das Langzeitüberleben, ist es wohl zu verdanken, dass wenn immer möglich eine R0 Resektion angestrebt wird.

Dies wird auch deutlich in den kalkulierten 10 Jahres Überlebensraten von Siewert, die einen 10%igen Zuwachs der Überlebensraten bei einer R0 Resektion verzeichnen (26,3% vs 36,1%) (Siewert et al., 1998).

In der westlichen Welt sind die 5 Jahres Überlebensraten bei einer durchgeführten R0 Resektion auf bis zu 50% gestiegen und im asiatischen Raum auf über 70-80%. Diese Diskrepanz zwischen der westlichen und der asiatischen Welt lässt sich mit der höheren Inzidenz des Magenkarzinoms in Asien erklären. Denn aus einer höheren Inzidenz

folgen bessere Überlebensraten. Denn durch die längere Erfahrung mit der Erkrankung, Einführung von Screeningprogrammen und ausgedehntes Staging in Asien konnte die Mortalität erheblich gesenkt werden (Crew & Neugut, 2006; Verdecchia et al., 2004).

### 4.5 CXCR4 als molekularer Prognosefaktor

Zunächst betrachten wir das Ergebnis der immunhistochemischen Färbung: in 36% der Fälle kam es zu einem positiven Ergebnis und in 64% erwies sich die Färbung auf CXCR4 als negativ. Somit überwiegt in unserer Untersuchung die Zahl der negativen Fälle. Dies entspricht den Ergebnissen von Kwak des Jahres 2005. In seiner Studie wurden 307 Proben gefärbt und 36,5% der Fälle wurden als CXCR4 positiv deklariert. Es bleibt zu vermerken, dass unser Kollektiv zahlenmäßig sehr klein war und somit kein direkter Vergleich möglich ist, aber es lässt sich eine sehr ähnliche Tendenz erkennen (Kwak et al., 2005).

Bei der Geschlechterverteilung zwischen der CXCR4 positiven und der CXCR4 negativen Gruppe konnten wir keinen signifikanten Unterschied feststellen, jedoch waren in der CXCR4 positiven Gruppe anteilig mehr Männer vertreten. In einer Studie von Yan zur Expression von CCR7 bei Magenkarzinomen berichtet er ebenfalls über keine Korrelation zwischen der Chemokinexpression und dem Geschlecht (Yan et al., 2004).

Im Überlebensvergleich lassen sich Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erkennen, jedoch kann dieser Unterschied nicht als signifikant gewertet werden. In der CXCR4 positiven Gruppe sind mehr Patienten verstorben, als in der Vergleichsgruppe (61,1% vs. 46,9%). Mit diesem Ergebnis untermalen wir die Ergebnisse der Studie von Kwak. Dieser konnte ebenfalls für CXCR4 in Abhängigkeit zum Überleben keine signifikanten Unterschiede feststellen. Allerdings untersuchte er des Weiteren die Expression von CCR7 und in diesem Fall konnte er ein im Gegensatz zu vorherigen Untersuchungen stehendes Ergebnis vermerken: die Expression von CCR7 korrelierte mit einem besseren Überleben (Kwak et al., 2005; Mashino et al., 2002). Dies lässt sich wie in einem Artikel von Wang begründet, erklären durch die vielschichtigen und unterschiedlichen Reaktionen der Tumorzellen auf Chemokine. Daraus lässt sich schließen, dass Chemokine und Chemokinrezeptoren in unterschiedlicher Weise mit Adhäsionsmolekülen interferieren und es ein komplexer, noch nicht vollständig

verstandener Vorgang ist, der zur Verbreitung der Tumorzellen an unterschiedlichsten Orten des Körpers führt (Wang et al., 1998).

In einer Studie von Ishigami et al. wurde der Ligand CXCL12 in Hinblick auf klinisch-pathologische Prognosefaktoren untersucht. Hierbei nahm die Expression des Liganden negativen Einfluss auf die 5- Jahres Überlebensraten. Er unterteilte das Vorkommen des Liganden in der immunhistochemischen Untersuchung in 4 Gruppen (negativ, schwach, moderat, stark positiv). In der Analyse der Überlebensraten trat hierbei ein deutlicher Unterschied zwischen negativen und moderat bis stark gefärbten Präparaten und zwischen schwacher und starker Anfärbung zu Tage. Dies verdeutlicht nicht nur den Einfluss im Allgemeinen auf die Prognose, sondern setzt die Anzahl der CXCL12 exprimierenden Zellen in Bezug zur Überlebenswahrscheinlichkeit. Somit könnte sich eine neue Qualität in der prognostischen Vorhersagekraft etablieren (Ishigami et al., 2007). In unserer Studie wurden die positiv gefärbten Zellen auch nach gleichem Schema bezüglich der färberischen Intensität und Zellzahl eingeteilt (Tabelle 3), allerdings haben wir aufgrund der geringen Fallzahlen des positiven Kollektivs (n=18) auf eine getrennte Analyse verzichtet, um statistisch zu ungenaue Ergebnisse zu vermeiden. Hier liegt sicherlich weiteres Potential hinsichtlich der Analyse bei der Untersuchung einer größeren Fallgruppe.

In Bezug auf die Rezidivwahrscheinlichkeit konnten wir keine Unterschiede feststellen. Um hierüber eine höhere Aussagekraft zu erreichen, wäre es sinnvoll die Probenanzahl zu vergrößern, einen längeren Nachuntersuchungszeitraum zu ermöglichen und ein verbessertes Follow up Konzept zu entwickeln. Denn in der zum Teil nicht sehr ergiebigen Patientenbefragung in Hinblick auf das Auftreten eines Rezidivs liegt sicherlich ein Schwachpunkt dieser Untersuchung. Es wäre wünschenswert die Studienteilnehmer besser in ein Nachuntersuchungskonzept direkt am Campus einzubinden, um aussagekräftigere Daten erheben zu können.

Denn gerade in Hinblick auf das Auftreten von Rezidiven und Metastasen konnte in mehreren Studien unter anderem von Muller, Mashino, Ding oder Balkwill eine Assoziation von unterschiedlichen Chemokinen und deren Rezeptoren mit Tumorausssaat und Rezidiven nachgewiesen werden. Insbesondere CXCR4 ist der am häufigsten nachweisbare Chemokinrezeptor in menschlichen Tumorzelllinien und der Zusammenhang mit einer Metastasierung wurde unter anderem bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Astrogliomen, Pankreastumoren, B-Zell-Lymphomen oder bei der CLL dargestellt (Balkwill, 2004; Ding et al., 2003; Mashino et al., 2002; Muller et al.,

2001). Allerdings besteht auf diesem Gebiet immer noch ein hoher Bedarf an weiteren Studien zu diesem Thema, denn es wäre zu einfach und einseitig allein die Fähigkeit der Chemotaxis für eine gewebespezifische Tumorzellaussaat verantwortlich zu machen. Da Chemokine von vielen verschiedenen Geweben exprimiert werden und auch weitere Funktionen neben der Chemotaxis erfüllen, muss ein weit aus komplexerer Vorgang angenommen und diskutiert werden (Balkwill, 2004; Balkwill, 2004; Zlotnik, 2004).

In Bezug auf die Lauren Klassifikation ergeben sich bei uns keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Es lässt sich allgemein vermerken, dass in beiden Gruppen der diffuse Typ überwiegt (44,3% bzw. 43,8% vs. 27,8% bzw. 31,3%). Obwohl es zu keinem signifikanten Unterschied kam, steht dieses Ergebnis in Kontrast zu den Ergebnissen der Studie von Kwak. Bei Kwak wurden 58,8% der CXCR4 positiven Proben dem intestinalen Typ nach Lauren zugeordnet und dieser Unterschied als signifikant berechnet (Kwak et al., 2005). Auch hier lässt sich anmerken, dass unser untersuchtes Material zahlenmäßig sehr gering war und es bei größeren Fallzahlen eventuell zu einer Verschiebung in Richtung des intestinalen Typs gekommen wäre. Allerdings fehlen in der Literatur weitere Studien in Bezug auf die Verteilung des histologischen Typs, um die Ergebnisse von Kwak zu untermauern bzw. zu widerlegen.

Leider konnten wir auch in Hinsicht auf die Tumorstadien keine signifikanten Ergebnisse erzielen, trotzdem lassen sich einige Unterschiede und Tendenzen erkennen, die zum Teil mit der vorhandenen Literatur übereinstimmen. Um eine bessere Vergleichbarkeit mit den Literaturangaben zu bekommen, haben wir die T- Stadien 1 und 2 als weniger fortgeschrittenes Stadium zusammengefasst und die Stadien 3 und 4 zum fortgeschrittenen Stadium summiert. Analog sind wir auch in Bezug auf die UICC Klassifikation vorgegangen. In unserer Untersuchung konnte bei den CXCR4 positiven Fällen eine gleiche Verteilung zwischen den Stadien T1/2 und T3/4 erhoben werden. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Kwak. Bei ihm überwiegen in der Population der CXCR4 positiven Proben die Stadien T1/2. Auch seine Ergebnisse zur UICC Klassifikation stehen im Kontrast zu unseren Ergebnissen. Bei uns überwiegen die Stadien III und IV bei den Proben, die CXCR4 exprimiert haben. In seiner Untersuchung dominieren die früheren Stadien (UICC I/II) (Kwak et al., 2005). Dies läuft konform mit seinen Ergebnissen bezüglich der histologischen Differenzierung und der Lauren Klassifikation. Betrachtet man aber eine Studie von Lee aus dem Jahr 2009,

dann erhält man dort gegenläufige Ergebnisse. In dieser Untersuchung korrelierte die Expression von CXCR4 mit einem fortgeschritteneren UICC Stadium (Stadium III/IV) und mit einem stärkeren Befall der Lymphknoten (Lee et al., 2009). In Bezug auf die Lymphknoten können auch wir ein Überwiegen der Stadien N2 und N3 vermerken. Des Weiteren haben die Patienten mit CXCR4 positivem Nachweis schlechtere 5-Jahres Überlebensraten. Somit unterstützt Lee die Annahme, dass Chemokine, insbesondere CXCR4 beim Magenkarzinom, eine wichtige Rolle in der Tumorprogression und konsekutiv den Überlebensraten einnehmen.

Bei dem Unterpunkt der Metastasierung konnten wir zwischen den Gruppen keinen Unterschied vermerken. Yasumoto et al. allerdings konnten eine starke Assoziation von CXCR4 und peritonealer Tumorzellaussaat, welches als Fernmetastasierung zählt, aufzeigen. Einerseits wurden Proben, bei denen schon eine Peritonealkarzinose bekannt war, positiv auf CXCR4 Expression getestet und andererseits konnte bei anderem Metastasierungsort keine Assoziation zu CXCR4 hergestellt werden. Dies bekräftigt die differenzierte Funktions- und Arbeitsweise der Chemokine und deren unterschiedliche Wirkung innerhalb einer Tumorentität. Des Weiteren konnten bei 85% der Patienten, die CXCR4 positiv getestet waren, Tumorzellen im Peritoneum nachgewiesen werden. Hierdurch kann man die Untersuchung der Expression von CXCR4 als nützliche präoperative Evaluation hinsichtlich eines möglichen Risikos für eine peritoneale Aussaat diskutieren. Auch die Untersuchung des gewonnenen Peritoneallavagematerials bei fortgeschrittenen Tumoren könnte zur Einschätzung des Risikos der Entwicklung einer Peritonealkarzinose beitragen (Yasumoto et al., 2006).

Durch Ergebnisse von Tsuboi et al. muss allerdings dieser Einfluss kritisch diskutiert werden, denn in seiner Studie kam er zu konträren Aussagen. Die CXCR4 Expression stand in keinem Zusammenhang zwischen dem Nachweis freier Tumorzellen in der Bauchhöhle oder der Entwicklung einer Peritonealkarzinose. Im Kontrast zu Yasumoto, bei dem eine Verbindung von CXCR4 zu anderen Metastasierungsorten fehlte, wies Tsuboi eine Tendenz zur Absiedlung von Tumorzellen in der Leber respektive den Lymphknoten nach (Tsuboi et al., 2008). In einer experimentellen Arbeit von Hashimoto et al. wurde der Ligand von CXCR4 CXCL12 untersucht. Hier konnte belegt werden, dass eine Magenkarzinomzellreihe nach 24-stündiger Inkubation mit CXCL12 eine deutliche Chemotaxis aufwies und es zu einer peritonealen Tumorzellaussaat gekommen ist. Als weitere Untersuchung wurde in dieser Studie der Ligand blockiert und es kam zu einer kompletten Inhibition des Liganden. Dieses Ergebnis gibt Anlass,

weitere Studien durchzuführen mit der Zielsetzung der Entwicklung neuer, multimodaler Therapieoptionen mit einem Schwerpunkt auf der Chemokinligand-Chemokinrezeptor-Achse (Hashimoto et al., 2008).

Bei der Untersuchung der Lymphangiominvasion konnten wir keinen signifikanten Unterschied nachweisen. Jedoch ließ sich die Tendenz feststellen, dass die CXCR4 positive Gruppe eine vermehrte Lymphinvasion aufzeigte (83,3% vs. 62,5%). Da es zu keinem signifikanten Unterschied gekommen ist, könnte wieder mit der sehr kleinen Fallzahl zusammenhängen. Auch Kwak konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den positiven und den negativen Fällen verzeichnen. Dies ist allerdings kongruent zu seinen anderen oben genannten Studienergebnissen (Kwak et al., 2005). Im Gegensatz dazu steht eine Studie von Ishigami et al. Im Unterschied zu unserer Studie und der Untersuchung von Kwak, wurde bei Ishigami der Ligand CXCL12 untersucht. Hierbei wies er eine Assoziation zwischen der Expression von CXCL12 und dem Nachweis von Lymphgefäßinvasion und Angiominvasion nach. In Abhängigkeit von der Stärke der Expression (Anzahl der immunhistochemisch gefärbten Zellen) des Liganden resultierte ein vermehrter Lymphknotenbefall (Ishigami et al., 2007).

In Hinblick auf diese Ergebnisse lässt sich die Wichtigkeit dieses Rezeptor-Ligand-Komplexes in Bezug auf die Verwendung als biologischen Prognosemarker erkennen. Jedoch scheint es von großer Bedeutung das Zusammenspiel von Rezeptor und Ligand weiter zu erforschen. Des Weiteren sollten neue Studien initiiert werden, in denen die Expression des Liganden CXCL12 und seines Rezeptors CXCR4 gemeinsam und vergleichend untersucht werden. Denn erst aus dem Zusammenspiel dieses Komplexes kann das hohe prognostische Potential dieser Marker erkannt und ausgeschöpft werden. Im Rahmen der Staging Untersuchung könnte sich die immunhistochemische Untersuchung auf Chemokinexpression etablieren und Einfluss auf den Therapieverlauf und das Outcome nehmen.

Betrachtet man nun die Ergebnisse der Angiominvasion, kam es zu einer annähernd gleichen Verteilung der Stadien V0 und V1 zwischen den beiden Gruppen. Hier hätten wir im Sinne der postulierten Funktion der Chemokine in der Tumorzellbiologie ein anderes Ergebnis erwartet. Somit können wir in Hinblick auf die Angiominvasion keinen Zusammenhang zur CXCR4 Expression herstellen. Kwak kam zu gleichen Ergebnissen. Bei der Untersuchung des Liganden CXCL12 wurde allerdings eine starke Korrelation zwischen Nachweis des Liganden und der Angiominvasion dargestellt (Ishigami et al., 2007; Ishigami et al., 2007).

Bei der Differenzierung der Tumorzellen wiesen wir eine annähernd äquivalente Verteilung zwischen den beiden Gruppen und dem Grading nach. Hier lässt sich vermerken, dass das undifferenzierte Stadium (G3) in beiden Gruppen deutlich mehr vertreten war, als das G2 Stadium. Dies steht im Kontrast zu den Ergebnissen von Kwak et al. In seiner Studie lag das Gewicht der CXCR4 positiven Fälle deutlich auf Seiten des gut differenzierten Stadiums. In Anbetracht der unterschiedlichen Ergebnisse nicht nur in Bezug auf CXCR4, sondern zum Beispiel auch bei der Untersuchung des CCR7 beim Magenkarzinom, scheint es sinnvoll weitere vergleichende Studien zu betreiben. Denn in der oben genannten Studie zu CCR7 zeigte Mashino et al. eine starke Assoziation zu Gunsten der undifferenzierten Tumorzellen (Kwak et al., 2005; Mashino et al., 2002).

Das Resektionsausmaß des Tumors scheint im Vergleich der beiden Gruppen keinen Einfluss zu nehmen, denn die Verteilung zwischen den beiden Gruppen auf die Resektionsart ist fast identisch. Allerdings darf hier natürlich nicht der bedeutende Einfluss als Prognoseparameter (wie im obigen Abschnitt diskutiert) unabhängig von der Expression des Chemokins vernachlässigt werden. Hierbei tritt vielmehr die Rolle zwischen dem Grading, dem Ausmaß der Resektion und der Lauren Klassifikation in den Vordergrund.

Hinsichtlich der Verwendung von CXCR4 als molekularer Prognosefaktor lässt sich abschließend feststellen, dass in den vorliegenden Studienergebnissen der aktuellen Literatur zu diesem Thema kontroverse Ergebnisse vorliegen. Es scheint sinnvoll weitere, größer angelegte Untersuchungen zu betreiben, um den prognostischen Nutzen und den Einfluss auf die Therapie des Magenkarzinoms besser abschätzen zu können.

Als weiteren richtungsweisenden Aspekt möchte ich noch die Tendenzen in Bezug auf ein neues therapeutisches Vorgehen beim Magenkarzinom bzw. bei bösartigen Erkrankungen im Allgemeinen anreißen. Denn hier wurden in den letzten Jahren einige Studien entworfen, um den therapeutischen Nutzen von Chemokinrezeptor Antagonisten auf das Wachstum und die Verbreitung der bösartigen Zellen zu untersuchen. In der Studie von Fricker wurde das Präparat AMD 3100 untersucht und als spezifischer Antagonist von CXCR4 ohne agonistische Aktivität und ohne Kreuzreaktionen zu anderen Chemokinen klassifiziert (Fricker et al., 2006). Diese Untersuchung trägt dazu bei, dass es zu einer Entwicklung einer spezifischen Therapie

auf molekularer Ebene beim Magenkarzinom kommen könnte. Des Weiteren sei erwähnenswert die Studie von Schimanski, bei der der Zusammenhang zwischen CXCR4 und der Neoangiogenese und der Rejektion der Immunantwort untersucht wurde und sich daraus eine Therapieoption im Sinne einer Blockade von CXCR4 ergeben könnte (Schimanski et al., 2008). Ruffini et al. sehen mit der Möglichkeit der direkten Blockade eines Chemokinrezeptors, aber auch der Verwendung von Antikörpern oder die Nutzung von Chemokinen als Medikamententransporter die Möglichkeit einer facettenreichen, neuen Therapieoption der Zukunft (Ruffini et al., 2007).

Abschließend lässt sich sagen, dass es noch weitere Studien bedarf, um die Möglichkeiten der Nutzung der Chemokine in Bezug auf die Verbesserung des Tumorstagings, der Verwendung als Prognosemarker und die Möglichkeit als neue, molekulare Therapieoption zu nutzen.



## 5 Zusammenfassung

Das Magenkarzinom ist weit verbreitet und stellt weltweit gesehen eine häufige Tumorerkrankung dar. Trotz des Rückgangs der Inzidenz in den westlichen Ländern in den letzten Jahren, nimmt das Magenkarzinom global eine wichtige Stellung unter den tumorbedingten Todesursachen ein. In Hinblick auf die Therapiemaßnahmen ist zweifelsohne die chirurgische Intervention die einzig kurative Behandlungsmöglichkeit. Trotz der immer genaueren und intensiveren Untersuchungen, wird eine Großzahl der Fälle in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und dadurch ist kein kurativer Therapieansatz mehr möglich. Dies hat zur Folge, dass die Prognose des Magenkarzinoms zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weiterhin schlecht ist. Dies macht deutlich, dass in Hinblick auf die Verbesserung des Outcomes eine intensive Suche nach Prognose bestimmenden Faktoren gerechtfertigt ist und sich unter Umständen dadurch auch neue Wege der Therapiemöglichkeiten und Therapieverfahren eröffnen könnten.

In Anbetracht dieser Situation wurden in unserer Studie 100 Patienten auf relevante Prognoseparameter untersucht und in Korrelation mit der Überlebenszeit gestellt. Wir konnten aufzeigen, dass die schon bekannten Einflussfaktoren wie Tumorstadium, Lymphknotenbefall, Metastasierung, Lymph- und Gefäßangioinvasion und das Resektionsausmaß deutlichen Einfluss auf die Überlebenszeit haben. In Bezug auf das Ausmaß der Resektion wird nochmals deutlich, dass um mit einer kurativen Absicht zu operieren, ein mikro- sowie makroskopisch tumorfreier Schnittrand von herausragender Bedeutung ist. Mit unseren Ergebnissen konnten wir diesbezüglich die Meinungen und Ergebnisse der aktuellen Literatur bestätigen.

In den letzten Jahren rücken immer mehr Chemokine und ihre Rezeptoren bezüglich ihrer Funktion in der Tumorbiologie, insbesondere in der Entstehung von Metastasen und des Tumorwachstums, in den Mittelpunkt des Interesses. Mit diesem Aspekt eröffnen sich neue Wege in Bezug auf die Diagnostik, Prognose und nicht zuletzt der Therapiemöglichkeiten. Insbesondere beim Magenkarzinom wurde das Chemokin CXCL12 und sein Rezeptor CXCR4 nachgewiesen. Daraufhin haben wir in unserer Untersuchung den Zusammenhang zwischen der CXCR4 Expression und den oben genannten Prognoseparametern dargestellt.

Leider konnten wir keine signifikanten Ergebnisse erzielen, aber es ließen sich in einigen Punkten Tendenzen im Zusammenhang mit den klinisch- pathologischen Parametern erkennen. Das Gesamtüberleben war bei der CXCR4 positiven Gruppe erniedrigt. Des Weiteren wiesen die CXCR4 positiven Patienten tendenziell ein fortgeschritteneres UICC Tumorstadium auf und auch die Invasion der Lymphgefäße war bei diesen Patienten stärker ausgeprägt. Diese Ergebnisse untermalen die Annahme des Einflusses von Chemokinen auf die Tumorbilogie und Tumorprogression. Allerdings stehen auch konträre Ergebnisse in der Literatur zur Verfügung. Dies verdeutlicht die Vielschichtigkeit der Funktionsweise der Chemokine. Noch mangelt es an groß angelegten Studien zu diesem Thema. Doch gerade in Hinblick auf die sich erschließenden diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten der Nutzung von Chemokinen in Bezug auf die Erweiterung der Tumorbehandlung scheint erstrebenswert. Somit besteht weiterhin stetiger Forschungsbedarf, um die Arbeitsweise zu entschlüsseln und die Expression von Chemokinrezeptoren als diagnostisches und therapeutisches Mittel zu erörtern und neue Therapieoptionen wie die Verwendung von Antikörpern gegen Chemokine zu erproben.

Abschließend lässt sich sagen, dass dieses neue Feld eine interessante Forschungsgrundlage für weitere Studien auf diesem Gebiet darstellt.

## 6 Literaturverzeichnis

- Adachi, Y., Shiraishi, N., Suematsu, T., Shiromizu, A., Yamaguchi, K. & Kitano, S. (2000). Most important lymph node information in gastric cancer: multivariate prognostic study. *Ann Surg Oncol*, 7, 503-7.
- Ajuebor, M.N. & Swain, M.G. (2002). Role of chemokines and chemokine receptors in the gastrointestinal tract. *Immunology*, 105, 137-43.
- Allgayer, H., Heiss, M.M. & Schildberg, F.W. (1997). Prognostic factors in gastric cancer. *Br J Surg*, 84, 1651-64.
- Anderson, I.D. & MacIntyre, I.M. (1995). Symptomatic outcome following resection of gastric cancer. *Surg Oncol*, 4, 35-40.
- Baba, H., Korenaga, D. & Haraguchi, M. (1989). Width of serosal invasion and prognosis in advanced human gastric cancer with special reference to the mode of tumor invasion. *Cancer*, 64, 2482-86.
- Bacon, K., Baggiolini, M., Broxmeyer, H., et al. (2002). Chemokine/chemokine receptor nomenclature. *J Interferon Cytokine Res*, 22, 1067-8.
- Balkwill, F. (2003). Chemokine biology in cancer. *Semin Immunol*, 15, 49-55.
- Balkwill, F. (2004). Cancer and the chemokine network. *Nat Rev Cancer*, 4, 540-50.
- Balkwill, F. (2004). The significance of cancer cell expression of the chemokine receptor CXCR4. *Semin Cancer Biol*, 14, 171-9.
- Bani-Hani, K.E. (2005). Clinicopathological comparison between young and old age patients with gastric adenocarcinoma. *Int J Gastrointest Cancer*, 35, 43-52.
- Blair, V., Martin, I., Shaw, D., et al. (2006). Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4, 262-75.
- Bollschweiler, E., Breckheimer, S., Mönig, S.P., Hölscher, A.H. (2009). The prognostic relevance of age and comorbidity in patients with resected gastric cancer. *Zentralbl Chir.*, 134, 71-6.
- Bonenkamp, J.J., Hermans, J., Sasako, M. & et al. (1998). Quality control of lymph node dissection in the Dutch randomized trial of D1 and D2 lymph node dissection for gastric cancer. *Gastric Cancer*, 1, 152-159.
- Bonenkamp, J.J., Songun, I., Hermans, J., et al. (1995). Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet*, 345, 745-8.
- Bouvier, A.M., Haas, O., Piard, F., Roignot, P., Bonithon-Kopp, C., Faivre, J. (2002). How many nodes must be examined to accurately stage gastric carcinomas? Results from a population based study. *Cancer*, 94, 2862-2866.
- Bozzetti, F., Marubini, E., Bonfanti, G., Miceli, R., Piano, C. & Gennari, L. (1999). Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg*, 230, 170-8.
- Brennan, M.F. (1999). Lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*, 340, 956-58.
- Brennan, M.F. (2005). Current status of surgery for gastric cancer: a review. *Gastric Cancer*, 8, 64-70.
- Brennan, M.F. & Karpeh, M.S.J. (1996). Surgery for gastric cancer: the American view. *Semin Oncol*, 23, 352-9.
- Burger, J.A. & Kipps, T.J. (2006). CXCR4: a key receptor in the crosstalk between tumor cells and their microenvironment. *Blood*, 107, 1761-7.

- Cabioglu, N., Sahin, A., Doucet, M., et al. (2005). Chemokine receptor CXCR4 expression in breast cancer as a potential predictive marker of isolated tumor cells in bone marrow. *Clin Exp Metastasis*, 22, 39-46.
- Choi, J.H., Chung, H., Yoo, N.C. et al. (1996). Gastric cancer in young patients who underwent curative resection. Comparative study with older patients. *Am J Clin Oncol*, 19, 45-48.
- Conlon, K.C., Karpeh, M.S.Jr. (1996). Laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the staging of gastric cancer. *Semin Oncol*, 23, 347-51.
- Craanen, M.E., Dekker, W. & Blok, P. (1992). Time trends in gastric carcinoma: changing pattern type and location. *Am J Gastroenterol*, 87, 572-79.
- Crew KD, N.A. (2006). Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 12, 354-62.
- Crew, K.D. & Neugut, A.I. (2006). Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 12, 354-62.
- Cunningham, D., Allum, W.H., Stenning, S.P. et al. (2006). Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, 355, 11-20.
- Cuschieri, A., Fayers, P., Fielding, J. et al. (1996). Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. *Lancet*, 348, 995-999.
- Cuschieri, A., Weeden, S., Fielding, J., et al. (1999). Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer*, 79, 1522-30.
- de Vries, A.C., Meijer, G.A., Looman, C.W., et al. (2007). Epidemiological trends of pre-malignant gastric lesions: a long-term nationwide study in the Netherlands. *Gut*, 56, 1665-70.
- Degiuli, M., Sasako, M., Calgaro, M., et al. (2004). Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. *Eur J Surg Oncol*, 30, 303-8.
- Desai, A.M., Paarek, M., Nightingale, P.G., Fielding, J.W. (2004). Improving outcomes in gastric cancer over 20 years. *Gastric Cancer*, 7, 196-201.
- Di Martino, N., Izzo, G. & Cosenza, A. (2005). Total gastrectomy for gastric cancer: can the type of lymphadenectomy condition the long-term results? *Suppl Tumori*, 4, 84-85.
- Ding, Y., Shimada, Y., Maeda, M., et al. (2003). Association of CC chemokine receptor 7 with lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 9, 3406-12.
- Dolan, K., Sutton, R., Walker, S.J., Morris, A.I., Campbell, F. & Williams, E.M. (1999). New classification of oesophageal and gastric carcinomas derived from changing patterns in epidemiology. *Br J Cancer*, 80, 834-42.
- Edwards, P., Blackshaw, G.R., Lewis, W.G. et al. (2004). Prospective comparison of D1 vs modified D2 gastrectomy for carcinoma. *Br J Cancer*, 90, 1888-92.
- Ernst, P. (1999). Review article: the role of inflammation in the pathogenesis of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*, 13 Suppl 1, 13-8.
- Fitzgerald, R.C. & Caldas, C. (2004). Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. *Gut*, 53, 775-8.
- Folli, S., Morgagni, P., Roviello, F., et al. (2001). Risk factors for lymph node metastases and their prognostic significance in early gastric cancer (EGC) for the Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC). *Jpn J Clin Oncol*, 31, 495-9.

- Fricker, S.P., Anastassov, V., Cox, J., et al. (2006). Characterization of the molecular pharmacology of AMD3100: a specific antagonist of the G-protein coupled chemokine receptor, CXCR4. *Biochem Pharmacol*, 72, 588-96.
- Fuchs, C.S. & Mayer, R.J. (1995). Gastric carcinoma. *N Engl J Med*, 333, 32-41.
- Gallo, A. & Cha, C. (2006). Updates on esophageal and gastric cancers. *World J Gastroenterol*, 12, 3237-42.
- Gouzi, J.L., Huguier, M., Fagniez, P.L., et al. (1989). Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg*, 209, 162-6.
- Graham, D.Y., Schwartz, J.T., Cain, G.D. & Gyorkey, F. (1982). Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology*, 82, 228-31.
- Guilford, P., Hopkins, J., Harraway, J., et al. (1998). E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature*, 392, 402-5.
- Harju, E. (1986). Gastric polyposis and malignancy. *Br J Surg*, 73, 532-3.
- Hartgrink, H.H., van de Velde, C.J., Putter, H., et al. (2004). Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol*, 22, 2069-77.
- Hashimoto, I., Koizumi, K., Tatematsu, M., et al. (2008). Blocking on the CXCR4/mTOR signalling pathway induces the anti-metastatic properties and autophagic cell death in peritoneal disseminated gastric cancer cells. *Eur J Cancer*, 44, 1022-9.
- Ishigami, S., Natsugoe, S., Nakajo, A., et al. (2007). Prognostic value of CCR7 expression in gastric cancer. *Hepatogastroenterology*, 54, 1025-8.
- Ishigami, S., Natsugoe, S., Okumura, H., et al. (2007). Clinical implication of CXCL12 expression in gastric cancer. *Ann Surg Oncol*, 14, 3154-8.
- Jemal A, Mass.T., Ward E et al. (2005). Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*, 55, 10-30.
- Kaifi, J.T., Yekebas, E.F., Schurr, P., et al. (2005). Tumor-cell homing to lymph nodes and bone marrow and CXCR4 expression in esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst*, 97, 1840-7.
- Kamangar, F., Dores, G.M. & Anderson, W.F. (2006). Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*, 24, 2137-50.
- Karita, M., Teramuika, S., Matsumoto, S., Shibuta, H. (2005). Intracellular VacA is a valuable marker to predict whether *Helicobacter pylori* induces progressive atrophic gastritis that is associated with the development of gastric cancer. *Dig Dis Sci*, 50, 56-64.
- Karpeh, M.S., Leon, L., Klimstra, D., Brennan, F.M. (2000). Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg*, 232, 362-71.
- Kato, M., Kitayama, J., Kazama, S. & Nagawa, H. (2003). Expression pattern of CXCR4 chemokine receptor-4 is correlated with lymph node metastasis in human invasive ductal carcinoma. *Breast Cancer Res*, 5, R144-50.
- Kikuchi, S., Yagyu, K., Obata, Y., et al. (2005). Serum pepsinogen values and *Helicobacter pylori* status among control subjects of a nested case-control study in the JACC study. *J Epidemiol*, 15 Suppl 2, S126-33.
- Kim, J.P., Lee, J.H., Kim, S.J., et al. (1998). Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*, 1, 125-133.

- Kodera, E., Fujiwara, M., Ito, Y., et al. (2009). Radical surgery for gastric carcinoma: it is not an issue of whether to perform D1 or D2. Dissect as many lymph nodes as possible and you will be rewarded. *Acta Chir Belg.*, 109, 27-35.
- Krebsstodesursachenstatistik. (2005). Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. DKFZ Heidelberg.
- Kulig, J., Popiela, T., Kolodziejczyk, P., Sierzega, M., Jedrys, J. & Szczepanik, A.M. (2008). Clinicopathological profile and long-term outcome in young adults with gastric cancer: multicenter evaluation of 214 patients. *Langenbecks Arch Surg*, 393, 37-43.
- Kwak, M.K., Hur, K., Park, D.J., et al. (2005). Expression of chemokine receptors in human gastric cancer. *Tumour Biol*, 26, 65-70.
- Lauren, P. (1965). The Two Histological Main Types Of Gastric Carcinoma: Diffuse And So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt At A Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 64, 31-49.
- Lee, H.J., Kim, S.W. & Kim, H.Y. (2009). Chemokine receptor CXCR4 expression, function and clinical implications in gastric cancer. *Int J Oncol*, 34, 473-80.
- Libura, J., Drukala, J., Majka, M., et al. (2002). CXCR4-SDF-1 signaling is active in rhabdomyosarcoma cells and regulates locomotion, chemotaxis, and adhesion. *Blood*, 100, 2597-606.
- Liotta, L.A. (2001). An attractive force in metastasis. *Nature*, 410, 24-5.
- Liu, X., Xu, Y., Long, Z. & et al. (2009). Prognostic significance of tumor size in T3 gastric cancer. *Ann Surg Oncol*.
- Loetscher, P., Moser, B. & Baggiolini, M. (2000). Chemokines and their receptors in lymphocyte traffic and HIV infection. *Adv Immunol*, 74, 127-80.
- MacCulloch, P., Nita, M.E., Kazi, H., et al. (2003). Extended versus limited lymph node dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev*, 4.
- Macdonald, J.S., Smalley, S.R., Benedetti, J. et al. (2001). Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*, 345, 725-30.
- Maehara, Y., Orita, H., Okuyama, T., et al. (1992). Predictors of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Br J Surg*, 79, 245-47.
- Maruyama, K., Okabayashi, K. & Kinoshita, T. (1987). Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg*, 11, 418-25.
- Maruyama, K., Sasako, M., Kinoshita, T., et al. (1998). Should systematic lymph node dissection be recommended for gastric cancer? *Eur J Cancer*, 34, 1480-9.
- Mashino, K., Sadanaga, N., Yamaguchi, H., et al. (2002). Expression of chemokine receptor CCR7 is associated with lymph node metastasis of gastric carcinoma. *Cancer Res*, 62, 2937-41.
- Mitra, P., Shibuta, K., Mathai, J., et al. (1999). CXCR4 mRNA expression in colon, esophageal and gastric cancers and hepatitis C infected liver. *Int J Oncol*, 14, 917-25.
- Moore, M.A. (2001). The role of chemoattraction in cancer metastases. *Bioessays*, 23, 674-6.
- Muller, A., Homey, B., Soto, H., et al. (2001). Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature*, 410, 50-6.
- Müller, M. (2004/2005). *Chirurgie für Studium und Praxis*. Vol. 7th edition. Medizinische Verlags- und Informationsdienste: Breisach.
- Murakami, T., Cardones, A.R. & Hwang, S.T. (2004). Chemokine receptors and melanoma metastasis. *J Dermatol Sci*, 36, 71-8.

- Murakami, T., Maki, W., Cardones, A.R., et al. (2002). Expression of CXC chemokine receptor-4 enhances the pulmonary metastatic potential of murine B16 melanoma cells. *Cancer Res*, 62, 7328-34.
- Murphy, P.M. (2001). Chemokines and the molecular basis of cancer metastasis. *N Engl J Med*, 345, 833-5.
- Murphy, P.M., Baggiolini, M., Charo, I.F., et al. (2000). International union of pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors. *Pharmacol Rev*, 52, 145-76.
- Oonakahara, K., Matsuyama, W., Higashimoto, I., Kawabata, M., Arimura, K. & Osame, M. (2004). Stromal-derived factor-1alpha/CXCL12-CXCR 4 axis is involved in the dissemination of NSCLC cells into pleural space. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 30, 671-7.
- Palestro, G., Pellicano, R., Fronda, G.R., et al. (2005). Prevalence of Helicobacter pylori infection and intestinal metaplasia in subjects who had undergone surgery for gastric adenocarcinoma in Northwest Italy. *World J Gastroenterol*, 11, 7131-5.
- Pilco, P., Viale, S., Ortiz, N. et al. (2009). Gastric cancer in a general hospital. Santa Rosa Hospital. Experience. *Rev Gastroenterol Peru*, 29, 66-74.
- Pollack, B.J., Chak, A. & Sivak, M.V., Jr. (1996). Endoscopic ultrasonography. *Semin Oncol*, 23, 336-46.
- Rossi, D. & Zlotnik, A. (2000). The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol*, 18, 217-42.
- Roukos, D.H. (1998). Extended lymphadenectomy in gastric cancer: when, for whom and why. *Ann R Coll Surg Engl*, 80, 16-24.
- Roukos, D.H. (2000). Current status and future perspectives in gastric cancer management. *Cancer Treat Rev*, 26, 243-55.
- Roukos, D.H., Lorenz, M. & Encke, A. (1998). Evidence of survival benefit of extended lymphadenectomy in western gastric cancer patients based on a new concept. A prospective long-term follow-up study. *Surgery*, 123, 573-78.
- Ruffini, P.A., Morandi, P., Cabioglu, N., Altundag, K. & Cristofanilli, M. (2007). Manipulating the chemokine-chemokine receptor network to treat cancer. *Cancer*, 109, 2392-404.
- Saito, H., Fukumoto, Y., Osaki, T., et al. (2007). Prognostic significance of level and number of lymph node metastases in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol*, 14, 1688-93.
- Sano, T., Sasako, M., Yamamoto, S., et al. (2004). Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy--Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol*, 22, 2767-73.
- Sasako. (2003). Principles of surgical treatment for curable gastric cancer. *J Clin Oncol*, 21, 274s-275s.
- Scala, S., Ottaiano, A., Ascierto, P.A., et al. (2005). Expression of CXCR4 predicts poor prognosis in patients with malignant melanoma. *Clin Cancer Res*, 11, 1835-41.
- Schimanski, C.C., Galle, P.R. & Moehler, M. (2008). Chemokine receptor CXCR4--prognostic factor for gastrointestinal tumors. *World J Gastroenterol*, 14, 4721-4.
- Seulin, P., Carrere, N., Bloom, E., Pradere, B., Tap, G. & Gouzi, J.L. (2000). [Stomach cancer: have changes in surgical strategy influenced the results? 20-year retrospective study]. *Ann Chir*, 125, 131-6.
- Siewert, J.R., Bottcher, K., Stein, H.J. & Roder, J.D. (1998). Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg*, 228, 449-61.

- Siewert, J.R., Lange, J., Bottcher, K., Becker, K. & Stier, A. (1986). [Lymphadenectomy in stomach cancer]. *Langenbecks Arch Chir*, 368, 137-48.
- Simsa, J., Leffler, J., Hoch, J., Linke, Z., Padr, R. (2004). Gastric cancer in young patients- is there any hope for them? *Acta Chir Belg.*, 104, 673-6.
- Sipponen, P., Kekki, M., Haapakoski, J., Ihamaki, T. & Siurala, M. (1985). Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer*, 35, 173-7.
- Slettenaar, V.I. & Wilson, J.L. (2006). The chemokine network: a target in cancer biology? *Adv Drug Deliv Rev*, 58, 962-74.
- Sobin LH, W.C. (2001). *TNM Classification of malignant Tumors*. Vol. 5th Edition. Springer Verlag: Heidelberg, Berlin, New York, Tokio.
- Sue- Ling HM, J.D., Martin IG et al. (1993). Gastric cancer: a curable disease in Britain. *BMJ*, 307, 591-96.
- Taichman, R.S., Cooper, C., Keller, E.T., Pienta, K.J., Taichman, N.S. & McCauley, L.K. (2002). Use of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 pathway in prostate cancer metastasis to bone. *Cancer Res*, 62, 1832-7.
- Tanaka, T., Bai, Z., Srinoulprasert, Y., Yang, B.G., Hayasaka, H. & Miyasaka, M. (2005). Chemokines in tumor progression and metastasis. *Cancer Sci*, 96, 317-22.
- Tokui, N., Yoshimura, T., Fujino, Y., et al. (2005). Dietary habits and stomach cancer risk in the JACC Study. *J Epidemiol*, 15 Suppl 2, S98-108.
- Tsuboi, K., Kodera, Y. & Nakanishi, H. (2008). Expression of CXCL12 and CXCR4 in pT3-stage gastric cancer does not correlate with peritoneal metastasis. *Oncol Rep*, 20, 1117-23.
- Uemura, N., Okamoto, S., Yamamoto, S., et al. (2001). Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*, 345, 784-9.
- van de Velde, C.J. & Peeters, K.C. (2003). The gastric cancer treatment controversy. *J Clin Oncol*, 21, 2234-6.
- Vauhkonen, M., Vauhkonen, H. & Sipponen, P. (2006). Pathology and molecular biology of gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 20, 651-74.
- Verdecchia, A., Corazzari, A., Gatta, G. & et al. (2004). Explaining gastric cancer survival differences among European countries. *Int J Cancer*, 109, 737-41.
- Wanebo, H.J., Kennedy, B.J., Chmiel, J., Steele, G., Jr., Winchester, D. & Osteen, R. (1993). Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg*, 218, 583-92.
- Wanebo, H.J., Kennedy, B.J., Winchester, D.P. & et al. (1996). Gastric carcinoma: does lymph node dissection alter survival? *J Am Coll Surg*, 183, 616-24.
- Wang, J.M., Deng, X., Gong, W. & Su, S. (1998). Chemokines and their role in tumor growth and metastasis. *J Immunol Methods*, 220, 1-17.
- Wilke, H.J. & Van Cutsem, E. (2003). Current treatments and future perspectives in colorectal and gastric cancer. *Ann Oncol*, 14 Suppl 2, ii49-55.
- Wong, B.C, Lam, S.K., Wong, W.M. et al. (2004). Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA*, 291, 187-194.
- Wu, C.W., Hsiung, C.A., Lo, S.S., et al. (2006). Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 7, 309-15.
- Yan, C., Zhu, Z.G., Yu, Y.Y., et al. (2004). Expression of vascular endothelial growth factor C and chemokine receptor CCR7 in gastric carcinoma and their values in predicting lymph node metastasis. *World J Gastroenterol*, 10, 783-90.



- Yasumoto, K., Koizumi, K., Kawashima, A., et al. (2006). Role of the CXCL12/CXCR4 axis in peritoneal carcinomatosis of gastric cancer. *Cancer Res*, 66, 2181-7.
- Yokota, T., Ishiyama, S., Saito, T., et al. (2004). Lymph node metastasis as a significant prognostic factor in gastric cancer: a multiple logistic regression analysis. *Scand J Gastroenterol*, 39, 380-384.
- Yokota, T., Takahashi, N., Teshima, S. et al. (1999). Early gastric cancer in the young: clinicopathological study. *Aust N Z J Surg*, 69, 443-46.
- Yoshikawa, T., Sasako, M., Sano, T., et al. (2006). Stage migration caused by D2 dissection with para-aortic lymphadenectomy for gastric cancer from the results of a prospective randomized controlled trial. *Br J Surg*, 93, 1526-9.
- Ziegler, A., Lange, S., Bender, R. (2007). Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch Med Wochenschr*, 132, 36-38.
- Zlotnik, A. (2004). Chemokines in neoplastic progression. *Semin Cancer Biol*, 14, 181-5.
- Zlotnik, A. & Yoshie, O. (2000). Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity*, 12, 121-7.

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung in Lebensdekaden	26
Abbildung 2: Überleben Gesamtkollektiv	28
Abbildung 3: Rezidivwahrscheinlichkeit Gesamtkollektiv	28
Abbildung 4: Body-Mass-Index	29
Abbildung 5: Risikofaktoren	31
Abbildung 6: Tumorlokalisierung/Überleben	33
Abbildung 7: Lauren Klassifikation/Überleben	35
Abbildung 8: Tumorstadien/Überleben	36
Abbildung 9: Lymphknotenstadien/Überleben	37
Abbildung 10: Metastasen/Überleben	38
Abbildung 11: UICC Verteilung	39
Abbildung 12: UICC/Überleben	40
Abbildung 13: Hämangiosis carcinomatosa/Überleben	41
Abbildung 14: Lymphangiosis carcinomatosa/Überleben	42
Abbildung 15: Grading/Überleben	43
Abbildung 16: Resektionsausmaß/Überleben	44
Abbildung 17: Farbintensität der CXCR4 positiven Proben	45
Abbildung 18: Anzahl CXCR4 gefärbter Zellen	46
Abbildung 19-30: Fotodokumentation Immunhistochemie	47-49
Abbildung 31: CXCR4/Geschlechterverteilung	50
Abbildung 32: CXCR4/Überleben	52
Abbildung 33: CXCR4/Laurenverteilung	53

## Erklärung der Selbstständigkeit

„Ich, Mirja Pierskalla, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Retrospektive Untersuchung von Patienten mit Magenkarzinom auf klinisch-pathologische Prognosefaktoren und deren Korrelation zum Chemokin CXCR4“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

### Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Guido Schumacher für das Überlassen dieses Themas, seine stetige Unterstützung bei der Umsetzung dieser Arbeit, die hilfreichen Kommentare und Anregungen in Bezug auf die Gestaltung und Auswertung der Arbeit. Des Weiteren danke ich ihm für das schnelle und umfassende Korrekturlesen und für wichtige Hinweise zur Verbesserung inhaltlicher Sachbezüge, sowie die zuverlässige Beantwortung all meiner Fragen. Ich freue mich über die sehr gute Zusammenarbeit und über das mir entgegen gebrachte Vertrauen.

Weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Christoph Röcken für die Möglichkeit der Ausführung des experimentellen Teils der Arbeit in seiner Arbeitsgruppe und für seine fachliche Beratung bezüglich des Versuchsaufbaus- und Auswertung. In diesem Zusammenhang danke ich auch Frau Sandra Krüger für ihre Unterstützung und Hilfestellung im Labor.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich stets unterstützt haben und mir immer mit Ratschlägen zur Seite standen. Besonders danke ich Anja Kießling für ihre fachlichen Anregungen und technischen Hilfestellungen, ihren Beistand und ihre Motivation.

## Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“