

M. Werner¹ · J. Mueller² · K.-F. Becker¹ · H. Höfler¹ · ¹Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie, Klinik rechts der Isar, Technische Universität München
²Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinik rechts der Isar, Technische Universität München

Pathomorphologie und Molekularbiologie des Magenkarzinoms

Innerhalb der letzten Jahre wurden umfassende neue Daten zur Pathogenese des Magenkarzinoms erarbeitet. Zum einen haben molekularbiologische Untersuchungen das Verständnis von Karzinogenese und Tumorprogression stark erweitert, und es liegen erste Hinweise für prognostisch relevante molekulare Marker vor. Andererseits wurde der prognostische Wert bekannter histopathologischer Tumormerkmale in groß angelegten klinisch-pathologischen Studien weiter abgesichert. Dieser Artikel soll einen Überblick über etablierte pathomorphologische sowie einige versprechende tumorbiologische Prognosefaktoren beim Magenkarzinom geben.

In Deutschland sind 1995 etwa 15.400 Patienten am Magenkarzinom verstorben (Statistisches Bundesamt). Damit nehmen die leicht rückläufigen Magenkarzinome unter den krebsbedingten Todesursachen den fünften Platz ein [16]. Die einzige Möglichkeit einer kurativen Behandlung dieser häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostizierten Tumoren stellt die komplette chirurgische Entfernung dar. Trotz mikroskopisch gesicherter Resektion im Gesunden – R₀ Resektion – kommt es jedoch zu einer hohen Rezidivrate, die für die relativ niedrige Überlebenserwartung von 12% nach 10 Jahren verantwortlich ist [49].

In den letzten Jahren wurde neue Daten zur Pathogenese des Magenkarzinoms herausgestellt, das Verständnis von Karzinogenese und Tumorprogression stark erweitert und der prognostische Wert histopathologischer Merkmale abgesichert.

Die Tabelle 1 zeigt klinisch relevante pathomorphologische und molekularbiologische Marker des Magenkarzinoms auf.

Pathomorphologie

Makroskopie

Von der Lokalisation her unterscheidet man Tumoren:

- im oberen Magendrittel: Kardia, Fundus,

- im mittleren Magendrittel: Korpus und
- im unteren Magendrittel: Antrum, Angulusfalte, Pylorus.

Karzinome im oberen Magendrittel nehmen in den letzten Jahren trotz der allgemein fallenden Inzidenz von Magenkarzinomen zu und haben eine schlechtere Prognose [10]. Die kleine Kurvatur ist häufiger betroffen als die große.

Die fortgeschrittenen Magenkarzinome werden nach der Borrmann-Klassifikation [8] entsprechend ihres makroskopischen Aspekts eingeteilt. Die Borrmann Subtypen I (polypös) und II (polypös-ulzerativ) sind dabei zur Umgebung hin scharf abgegrenzte Tumoren, die histologisch überwiegend dem intestinalen Typ nach Laurén (s.u.) entsprechen. Die Borrmann Subtypen III (ulzerativ-infiltrativ) und IV (infiltrativ) lassen keine scharfe Grenze zum umgebenden Normalgewebe erkennen. Diese histologisch meistens dem diffusen Typ nach Laurén zuzuordnenden, prognostisch ungünstigeren Karzinome werden daher häufig in ihrer Gesamtausbreitung unterschätzt [36].

Prof. Dr. M. Werner
Institut für Allgemeine Pathologie
und Pathologische Anatomie der Technischen
Universität München, Klinikum rechts der Isar,
Ismaninger Straße 22, D-81675 München

Tabelle 1

Klinisch relevante pathomorphologische und molekulargenetische Marker des Magenkarzinoms

Etablierte Marker	Potentielle Marker
Tumor-Lokalisation	uPA-System (Expression)
pTNM	p53 (Mutationen)
R-Klassifikation	c-erbB2 (Amplifikation)
Laurén/Ming	E-Cadherin (Expression, Mutationen)
Histologischer Typ (Grading)	ras (Mutationen)
(L-/V-Klassifikation)	Nachweis epithelialer Zellen im Knochenmark Tumorvaskularisation

Für die sog. Magenfrühkarzinome mit Infiltration von Mukosa bzw. Mukosa und Submukosa, gibt es eine endoskopisch/makroskopische Unterteilung in 3 Haupttypen und weitere Subtypen [45], die ebenfalls mit der Laurén-Klassifikation korrelieren [51].

Mikroskopie

Histologischer Tumortyp und Graduierung

Die häufigsten histologischen Tumortypen sind tubuläre, papilläre oder muzinöse Adenokarzinome (70%) sowie Siegelringzellkarzinome (etwa 10%), in denen mehr als 50% der Tumorzellen eine intrazelluläre Schleimbildung aufweisen. Adenosquamöse, Plattenepithel-, medulläre, kleinzellige und undifferenzierte Karzinome sind dagegen relativ selten.

Die Klassifikation der Magentumoren erfolgt anhand der Kriterien der WHO [68], nach denen das vorherrschende Muster im Tumorzentrum, nicht den Randabschnitten, beurteilt werden sollte. Die histologische Subtypisierung stellt nur für wenige seltenere Gruppen wie etwa kleinzellige oder medulläre Karzinome einen unabhängigen prognostischen Faktor dar [29].

Die Magenkarzinome werden in vier verschiedene Differenzierungsgrade unterteilt, die Grade I und II auch als „low grade“ und die Grade III und IV als „high grade“ Tumoren zusammengefasst.

Die subjektive Graduierung berücksichtigt insbesondere zytologische Tu-

moreigenschaften wie Pleomorphie der Zellkerne, Mitosen, Zelldifferenzierung und -dichte sowie Ähnlichkeit zu normalem Epithel.

Die häufigen Adenokarzinome werden dabei eingestuft in:

- ▶ Grad I – III,
- ▶ Siegelringzellkarzinome allerdings immer in Grad III und
- ▶ kleinzellige oder undifferenzierte Karzinome in Grad IV .

Mit etwa 65% sind die prognostisch ungünstigeren „high grade“ Magenkarzinome (GIII und GIV) am häufigsten [12].

Histologischer Wachstumstyp (Laurén-, Ming-Klassifikation)

Entsprechend der histologischen Gewebearchitektur des Tumors können die Magenkarzinome in zwei verschiedene Klassifikationen, nach Laurén oder Ming, eingeteilt werden.

Laurén-Klassifikation. Sie unterscheidet eine diffuse und intestinale Wachstumsform [39]. In diffusen Karzinomen infiltrieren einzelne, nicht-kohäsive Tumorzellen das Gewebe. Diese Tumoren zeigen häufig bei Diagnosestellung bereits eine tiefe Ausdehnung mit schlecht abgrenzbarem Übergang zum Normalgewebe und können noch bis zu 10 cm vom makroskopisch erkennbaren Tumor nachweisbar sein. Die intestinalen Karzinome dagegen wachsen in gut zusammenhängenden, intestinalen Drü-

sen-ähnlichen Zellgruppen, wodurch sich am Tumorrand eine scharfe Grenze zum Normalgewebe ergibt. Die Laurén-Klassifikation ist für die Operationsplanung besonders wichtig und sollte an den zur präoperativen Diagnostik entnommenen Biopsien vom Pathologen angegeben werden, weil bei diffusen Karzinomen eine radikalere Resektion notwendig ist. Intestinale Tumortypen scheinen eher zu hämatogener Streuung zu neigen, in diffusen Karzinomen ist eine Peritonealkarzinose häufiger [34].

Ming-Klassifikation. Sie berücksichtigt lediglich die Wachstumsform des Tumors am Übergang zum Normalgewebe [43] und ist damit nur am Operationspräparat anwendbar. In der Definition des expansiven und infiltrativen Tumortyps nach Ming ergeben sich Ähnlichkeiten mit der Laurén-Klassifikation. Patienten mit einem expansiv wachsenden Tumor haben gegenüber denen mit infiltrativem Typ eine doppelt so hohe Überlebenswahrscheinlichkeit [44]. Das Vorliegen dissoziierter Tumorzellen an der Invasionsfront wurde auch in multivariaten Analysen als prognostisch relevant herausgestellt [19].

pTNM (UICC) Klassifikation

In der pTNM Klassifikation [55] wird in erster Linie die lokale Tumorausbreitung (pT) und das Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen (pN) oder Fernmetastasen (pM) durch eine histopathologische Untersuchung dokumentiert. Hierfür ist eine umfassende pathomorphologische Aufarbeitung des Gastrektomiepräparates notwendig, die außer dem Tumor und den Resektionsrändern die Untersuchung von mindestens 15 regionalen Lymphknoten notwendig macht (bei weniger als 15 Lymphknoten: pNx).

Prognose

Für Patienten mit Magenfrühkarzinomen, d. h. Infiltration der Mukosa oder Submukosa (pT1) ohne gleichzeitig bestehende Lymphknotenmetastasen ergibt sich die beste Prognose mit 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) von über 90% [3].

Bei regionalen Lymphknotenmetastasen in durch Gastrektomie behandelten pT1b Tumoren sinkt die 5-JÜR bereits auf etwa 70% [33].

Eine signifikante Verschlechterung der Prognose ergibt sich in pT2 Tumoren, bei denen eine Infiltration der Muscularis mucosae oder des subserösen bzw. nicht-peritonealisierten perigastrischen Fettgewebes vorliegt [27, 54] sowie weiter bei Serosadurchbruch (pT3) und Infiltration anderer Organe (pT4).

Es besteht eine enge Korrelation für die Tiefe der Tumordinfiltration und die Zahl der befallenen Lymphknoten. Zu den stärksten prognostischen Marker zählen:

- die Anzahl der Lymphknotenmetastasen,
- das Verhältnis zwischen befallenen und tumorfreien Lymphknoten [48].

Lymphangiosis carcinomatosa (L-Klassifikation) und Veneneinbrüche (V-Klassifikation) sind weitere relevante histopathologische Parameter, die in multivariaten Analysen als unabhängige prognostische Faktoren beschrieben wurden [19].

Wie für eine Reihe anderer Tumoren beschrieben, korreliert auch bei Magenkarzinomen das Ausmaß der Vaskularisation bzw. Tumorangiogenese mit den Überlebenszeiten. Insbesondere die hämatogenen Metastasen, nicht Peritoneal- oder Lymphknotenmetastasen, sind bei einer Vermehrung der kleinen Gefäße im Tumor erhöht [60].

Systemisierungsgrad. Der Grad der Systemisierung eines Tumors zum Zeitpunkt der Operation kann ebenfalls einen prognostischen Hinweis ergeben [25]. Hierbei werden epitheliale Zellen in Knochenmarkaspiraten mit Hilfe immunzytochemischer Färbemethoden nachgewiesen. Ob es sich im Einzelfall tatsächlich um Tumorzellen handelt, sollte von einem morphologisch sehr erfahrenen Untersucher beurteilt werden [67]. In der pTNM Klassifikation können die disseminierten Tumorzellen als M1(i) bezeichnet werden.

R-Klassifikation

Die Untersuchung der Resektionsränder oral, aboral und in der Tiefe des nicht-peritonealisierten perigastrischen Gewebes, wie an Kardial/Fundus, Omentum minus sowie hepato-duodenale und gastroskopische Ligamente, hat eine hohe Aussagekraft für die Überlebensrate von Patienten mit Magenkarzinomen.

In der Residualtumor- (R-) Klassifikation [28] wird beurteilt:

- R0 Resektion: ob alle Resektionsränder histologisch tumorfrei sind;
- R1 Resektion: bei histologischem Nachweis von Tumor in mindestens einem der Resektionsränder (mikroskopischer Residualtumor);
- R2 Resektion: makroskopisch ist Residualtumor entweder am Resektionsrand des Operationspräparates oder in Form einer zurückgebliebenen Metastase vorhanden.

Patienten mit R0 resezierten Magenkarzinomen haben im Vergleich zu einer R1 oder R2 Resektion eine signifikant höhere Lebenserwartung, und zwar auch in den verschiedenen Tumorstadien [28, 50].

Molekularbiologie

Maligne Tumoren entstehen schrittweise durch Akkumulation verschiedener genetischer Veränderungen. Diese Veränderungen betreffen gezielt Gene, die Schlüsselrollen in wichtigen Prozessen wie Zellzyklus und -differenzierung innehalten, und deren geändertes Zusammenspiel den malignen Charakter der Tumorzelle erklärt. Einen weiteren Mechanismus der malignen Entartung stellt die genomische Instabilität dar, die durch Mutationen in Reparaturgenen verursacht wird. Nachweisbare Zeichen solcher Defekte sind Längenalterationen in kurzen, sich wiederholenden Sequenzen, sog. Mikrosatelliten [37, 59].

Obwohl bereits viele der bei Magenkarzinomen betroffenen Onkogene und Tumorsuppressorgene charakterisiert sind, ist insbesondere die zeitliche Abfolge der einzelnen, zu Karzinomen führenden Aberrationen weitgehend un-

klar. Es scheint sich jedoch abzuzeichnen, daß die Entwicklung von diffusen und intestinalen Magenkarzinomen über unterschiedliche Wege erfolgt [57].

c-erbB2

Eines der Onkogene, die beim Magenkarzinom genauer untersucht wurden, ist c-erbB2, das für den Rezeptor eines Wachstumsfaktors, ein transmembranales Glykoprotein von 185 kD, kodiert [1, 62]. In Tumoren wird dieses Onkogen durch eine Amplifikation, d. h. durch eine Vervielfältigung des Gens im Zellkern, aktiviert. In der Folge der Amplifikation wird auch das c-erbB2-Protein vermehrt in die Zellmembran der Tumorzellen eingebaut, was immunhistochemisch durch eine starke Membranfärbung nachweisbar ist.

In Magenkarzinomen findet sich eine c-erbB2-Amplifikation eher in tubulären Adenokarzinomen [64]. Die prognostische Signifikanz einer Aktivierung des c-erbB2-Onkogens in Magenkarzinomen wurde in einer Reihe von größeren Studien untersucht. Danach scheint c-erbB2 zwar teilweise mit etablierten histopathologischen Tumorparametern zu korrelieren. Insgesamt jedoch kann das c-erbB2-Onkogen als unabhängiger prognostischer Faktor angesehen werden [35, 65].

p53

Die umfassendsten Daten zum Magenkarzinom liegen für das Tumorsuppressorgen p53 vor.

1. In einer normalen Zelle hat p53 die Funktion eines Wächters über das gesamte Genom. Im Falle einer Schädigung der DNA aktiviert p53 die entsprechenden Reparatursysteme und blockiert eine Zellteilung bis zur Wiederherstellung der DNA. Sind die Schäden am Genom irreparabel, wird die Zelle durch p53 in den Zelltod (Apoptose) getrieben [24, 41].
2. In Tumorzellen findet eine Inaktivierung von p53 statt, das dann eine zunehmende Schädigung und Instabilität des Genoms nicht mehr verhindern kann. Die Inaktivierung setzt ei-

ne Mutation eines der beiden p53 Allele sowie zusätzlich einen Verlust des zweiten Allels voraus. In der Folge wird nur mutiertes p53 Protein gebildet, das sich im Gegensatz zu normalem p53 im Zellkern anreichert und immunhistochemisch nachweisbar wird [9, 23].

Die derzeit zuverlässigste Methode, eine Inaktivierung von p53 in Tumorzellen zu erkennen, ist der Nachweis einer veränderten Gensequenz durch ein Screening-Verfahren wie SSCP (single strand conformation polymorphism) und Bestätigung der Mutation durch Sequenzanalyse.

Im Magenkarzinom scheinen Veränderungen von p53 relativ spät in der Tumorentstehung aufzutreten [14]:

- ▶ Sie sind kaum in hochgradigen Dysplasien der Magenschleimhaut nachweisbar [11].

Unter den Karzinomen sind intestinale wie auch diffuse Wachstumsformen betroffen [61], wobei zumindest immunhistochemisch eine p53-Akkumulation im intestinalen Typ häufiger gefunden wurde [66].

- ▶ Die p53 Expression nimmt häufig mit zunehmender Tiefeninfiltration der Magenwand weiter zu [11].

Mutationen von p53 müssen jedoch nicht im ganzen Tumor ausgeprägt sein [13].

Über die Korrelation von p53 Veränderungen mit der Prognose der Patienten gibt es derzeit noch keine übereinstimmenden Daten. Während eine erhöhte Expression von p53 in einigen Studien mit signifikant verkürzten Überlebenszeiten verbunden war [19, 32], wird das von anderen Autoren bestritten [21]. Diese Arbeiten basieren jedoch auf immunhistochemischen Untersuchungen, die keinen sicheren Rückschluss auf Mutationen im p53 Gen zulassen. Eine Studie an 116 Magenkarzinompatienten, in der Veränderungen p53 sowohl immunhistochemisch als auch molekulargenetisch analysiert wurden, zeigte, daß nur der Nachweis einer Mutation ein unabhängiger prognostischer Parameter war [40].

E-Cadherin/Catenin-System

Ein weiteres, bei Magenkarzinomen häufig verändertes Gen ist E-Cadherin, das für ein kalziumabhängiges Zelladhäsionsmolekül kodiert. Es handelt sich hierbei um ein 120 kDa großes transmembranes Glykoprotein, das homophile Zell-zu-Zell Kontakte im Epithel vermittelt [58].

Kürzlich konnte gezeigt werden, daß E-Cadherin und vor allem ein damit assoziiertes zytoplasmatisches Protein, beta-Catenin, nicht nur eine bedeutende Rolle bei der Zelladhäsion spielt, sondern auch in Signaltransduktionsvorgängen eingreift [7]. Bei Störungen in diesem komplexen System sind deshalb weitreichende Folgen für so unterschiedliche Zellfunktionen wie Adhäsion und Genregulation zu erwarten. Für beta-Catenin liegen, im Gegensatz zu E-Cadherin, bisher wenig klinisch relevante Daten bei Magenkarzinomen vor [30].

Expression und Mutation

Eine verminderte Expression von E-Cadherin führt in der Regel zur Lösung von Verbindungsstrukturen zwischen Karzinomzellen. Daraus resultiert eine Erhöhung der Invasivität und eine Zunahme des metastatischen Potentials der Tumoren. Während einige Studien einen direkten Zusammenhang zwischen einer verminderten E-Cadherin Immunreaktivität und dem histologischen Subtyp feststellten [42, 53], konnten andere Autoren dies nicht bestätigen [52, 58].

Die Diskrepanz zwischen verminderten oder fehlenden homophilen Zell-zu-Zell Kontakten bei gleichzeitig starker E-Cadherin Expression kann zumindest teilweise durch den Nachweis von somatischen Mutationen im E-Cadherin Gen erklärt werden [4]. Diese bei 50% der diffus wachsenden Tumoren und deren Lymphknotenmetastasen nachgewiesenen Veränderungen führen erstaunlicherweise zu einer Funktionsbeeinträchtigung des Proteins, aber nicht zu einer verminderten Immunreaktivität und haben zur Klassifizierung von E-Cadherin als Invasions-suppressoren beigetragen.

Bei intestinalen Tumoren waren keine E-Cadherin Mutationen nachweisbar; somit ergibt sich eine exzellente Korrelation zwischen molekularbiologischen Befunden und dem morphologischen Erscheinungsbild der Tumoren. Inzwischen wurden E-Cadherin Mutationen von anderen Autoren bestätigt und sogar in Magenfrühkarzinomen nachgewiesen [5, 46]. Es handelt sich somit um ein frühes Ereignis bei der Tumorgenese diffus wachsender europäischer und japanischer Tumoren.

Mit mutationsspezifischen molekularbiologischen Verfahren wie der Polymerasekettenreaktion (PCR) und monoklonalen Antikörpern, die sich gezielt an die veränderten Formen von E-Cadherin heften, sind neue und spezifischere Diagnosemöglichkeiten zum Nachweis einzelner disseminierter Tumorzellen in Geweben und Körperflüssigkeiten denkbar (minimal residual disease). Darüber hinaus eröffnen diese für Magenkarzinome einmaligen tumorzellspezifischen Methoden innovative Wege für eine gezielte Immun- oder Genterapie [30].

Proteasen

Invasivität und Metastasierung von Tumoren wird stark durch Proteasen sowie deren Inhibitoren beeinflusst. Die proteolytische Wirkung zielt dabei hauptsächlich auf die extrazelluläre Matrix, um das infiltrative Tumorwachstum zu erleichtern. Die Zerstörung von Basalmembranen in Gefäßwänden ist notwendig für die lymphogene und hämatogene Metastasierung. In Tumorzellen findet sich häufig eine erhöhte Expression solcher Proteasen. Eines dieser Enzymsysteme stellt der urokinase-ähnliche Plasminogen-Aktivator (uPA) zusammen mit dem spezifischen Rezeptor (uPA-R) und Inhibitor (PAI) dar. Quantifizierungen von uPA, uPA-R und PAI in Tumorgewebe haben für das Magenkarzinom in zahlreichen Studien eine prognostische Relevanz ergeben [13, 26, 47]. Während das uPA-System als etablierter Prognosefaktor dargestellt wird [2], fehlen für andere Protease-Systeme wie z. B. MMP/TIMP und Cathepsin D ausreichende Daten.

Verschiedene molekular-genetische Marker

Für eine Reihe von genetischen Änderungen in Magenkarzinomen sind die Auswirkungen auf die Prognose noch unklar:

1. Onkogene, für die noch nicht ausreichende Studien zur Sicherung einer prognostischen Signifikanz bei Magenkarzinomen vorliegen, sind c-met und ras [31, 38]. Die ras-Gene sind an Signalvermittlungsprozessen innerhalb der Zelle beteiligt. Mutationen in diesen Genen, die zu einem permanent aktiven Status der ras-Proteine führen, korrelieren in Magenkarzinomen mit der Metastasierung und verminderten Überlebenszeiten [15].
2. Amplifikationen von c-myc, die eine erhöhte Expression des Onkoproteins verursachen, finden sich bevorzugt bei Magenkarzinomen mit Fernmetastasen [22].
3. Auch für den epidermalen Wachstumsfaktors (EGF) ist, ähnlich wie bei c-erbB2, eine erhöhte Expression des Rezeptors häufig in Tumoren nachweisbar und mit einer schlechteren Prognose assoziiert [56, 63]. Die Überexpression von EGF wird als späteres Ereignis angesehen, das eher für die Tumorprogression verantwortlich ist [57].
4. Der Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor p21 scheint ebenfalls bevorzugt in fortgeschrittenen Karzinomen mit Lymphknotenmetastasen exprimiert zu werden. Offensichtlich wird die Expression von p21 in den Tumoren unabhängig von p53 stimuliert [63].
5. Das kürzlich auf Chromosom 3p14 beschriebene FHIT Gen weist bei etwas weniger als der Hälfte der Magenkarzinome Allelverluste auf. Mutationen dieses Tumorsuppressorgens wurden bislang jedoch nur selten gefunden, sodaß die Rolle von FHIT bei der Karzinogenese der Magenkarzinome noch ungeklärt ist [20].

Fazit für die Praxis

Für das Magenkarzinom sind eine Reihe pathomorphologischer Tumormerkmale als signifikante Prognosemarker etabliert. Hierzu zählt die Beurteilung der Radikalität einer Tumorsektion durch ausführliche Untersuchungen der Resektionsränder, um makroskopisch und mikroskopisch Residualtumoren auszuschließen (R-Klassifikation).

Weitere relevante Parameter in der pTNM/UICC Klassifikation ergeben sich insbesondere durch das Ausmaß der Tiefeninfiltration, die Quantifizierung von Lymphknotenmetastasen sowie die Erfassung von Fernmetastasen. Unter den molekularbiologischen Parametern wird das uPA-System als relativ sicherer prognostischer Faktor angesehen.

Zu den anderen, möglicherweise prognostisch relevanten Marker gehört in erster Linie c-erbB2, für das bereits stärkere Hinweise auf einen unabhängigen Prognoseparameter vorliegen. Der Nachweis einer Inaktivierung von p53 in Tumorzellen ist ebenfalls vielversprechend. Die dafür beweisende p53-Mutation muß mit speziellen molekulargenetischen Methoden nachgewiesen werden, da die häufig angewandte Immunhistochemie nicht zuverlässig ist und zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt hat. Ein Teil der Patienten mit diffusum Magenkarzinom, bei denen Mutationen von E-Cadherin vorkommen, kann von einer tumorspezifischen Diagnose einer minimalen Resterkrankung, möglicherweise auch einer gezielteren Therapie profitieren.

Literatur

1. Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, Toyoshima K, Yamamoto T (1986) **The product of the human c-erbB-2 gene: 85-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity.** Science 233: 1644–1646
2. Allgayer H, Heiss MM, Schildberg FW (1997) **Prognostic factors in gastric cancer.** Br J Surgery 84: 1651–1664
3. Antonioli D (1994) **Precursors of gastric carcinoma.** Human Pathol 25:994–1005
4. Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, Becker I, Nekarda H, Siewert JR, Höfler H (1994) **E-Cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas.** Cancer Res 54:3845–3852
5. Becker, I, Becker, K-F, Röhl M, Minkus G, Schütze K, Höfler H (1996) **Single-cell mutation analysis of tumors from stained histologic slides.** Lab Invest. 75(6): 801–807.
6. Behrens J, Frixen U, Schipper J, Weidner M, Birchmeier W (1992) **Cell adhesion in invasion and metastasis.** Semin Cell Biology 3: 169–178
7. Behrens J, von Kries JP, Kuhl M, Bruhn L, Wedlich D, Grosschedl R, Birchmeier W (1996) **Functional interaction of beta-catenin with the transcription factor LEF-1.** Nature 382: 638–642
8. Borrmann R (1926) **Geschwülste des Magens und Duodenums.** In: Henke F, Lubarsch O (Hrsg.) Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin: Springer-Verlag, Bd 4; 865–879
9. Bosari S, Viale G (1995) **The clinical significance of p53 aberrations in human tumours.** Virchows Arch 427: 229–241
10. Böttcher K, Roder J, Busch R, Fink U, Siewert JR, Hermanek P, Meyer HJ (1993) **Epidemiologie des Magenkarzinoms aus chirurgischer Sicht – Ergebnisse der Deutschen Magen-Karzinom Studie 1992.** Dtsch Medizin Wochenschr 118:729–736
11. Brito MJ, Williams GT, Thompson H, Filipe MI (1994) **Expression of p53 in early (T1) gastric carcinoma and precancerous adjacent mucosa.** Gut 35: 1697–1700
12. Carriaga M, Henson D (1995) **The histologic grading of cancer.** Cancer 406–421
13. Cho JY, Chung HC, Noh SH, Roh JK, Min JS, Kim BS (1997) **High level of urokinase-type plasminogen activator is a new prognostic marker in patients with gastric carcinoma.** Cancer 79: 878–883
14. Craanen ME, Blok P, Dekker W, Offerhaus GH, Tytgat GN (1995) **Chronology of p53 protein accumulation in gastric carcinomas.** Gut 36: 848–852

15. Deng GR, Lui XH, Wang JR (1991) **Correlations of mutations of oncogene C-H-ras at codon 12 with metastasis and survival of gastric cancer patients.** *Oncogen Res* 6: 33–38
16. Engel J, Hölzel D, Reimer B (1997) **Epidemiologie gastrointestinaler Tumoren.** In: Projektgruppe Gastrointestinale Tumoren (Hrsg.) Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. ed Tumorzentrum München (5. Auflage). München: Schriftenreihe Tumorzentrum: 5–9
17. Gabbert HE, Meier S, Gerharz CD, Hommel G (1991) **Incidence and prognostic significance of vascular invasion in 529 gastric cancer patients.** *Int J Cancer* 49: 203–207
18. Gabbert HE, Meier S, Gerharz CD, Hommel G (1992) **Tumor-cell dissociation at the invasive front: a new prognostic parameter in gastric cancer patients.** *Int J Cancer* 50: 202–207
19. Gabbert HE, Müller WW, Schneiders A, Meier S, Hommel G (1995) **The relationship of p53 expression to the prognosis of 418 patients with gastric carcinoma.** *Cancer* 76: 720–726
20. Gemma A, Hagiwara K, Ke Y et al. (1997) **FHIT mutations in Human primary gastric cancer.** *Cancer Res* 57: 1435–1437
21. Gomyo Y, Ikeda M, Osaki M et al. (1997) **Expression of p21 (waf1/cip1/sdi1) but not p53 protein, is a factor in the survival of patients with advanced gastric carcinoma.** *Cancer* 79: 2067–2072
22. Hajdu J, Kozma L, Kiss I, Szentkereszty Z, Szakall S, Ember I (1997) **Is the presence of distant metastasis associated with c-myc amplification in gastric cancer?** *Acta Chir Hung* 36: 119–121
23. Harris CC (1993) **p53 at the crossroads of molecular carcinogenesis and risk assessment.** *Science* 262: 1980–1981
24. Hartwell LH, Kastan MB (1994) **Cell cycle control and cancer.** *Science* 266: 1821–1828
25. Heiss MM, Allgayer H, Gruetzner KU, Funke I, Babic R, Jauch KW, Schildberg FW (1995) **Individual development and uPA-receptor expression of disseminated tumor cells in bone marrow: a reference to early systemic disease in solid cancer.** *Nat Med* 1: 1035–1039
26. Heiss MM, Babic R, Allgayer H, Gruetzner KU, Jauch KW, Loehrs U, Schildberg FW (1996) **The prognostic impact of the urokinase-type plasminogen activator system is associated with tumor differentiation in gastric cancer.** *Eur J Surg Oncol* 22: 74–77
27. Hermanek P, Henson D, Hutter R, Sobin L, ed. (1993) **UICC: TNM supplement 1993 – A commentary on uniform use.** Heidelberg: Springer-Verlag
28. Hermanek P, Wittekind C (1994) **Residual tumor (R) classification and prognosis.** *Sem Surg Oncol* 10: 12–20
29. Hermanek P, Gospodarowicz M, Henson D, Hutter R, Sobin L, ed. (1995) **Prognostic Factors in Cancer.** 1 ed. Heidelberg: Springer-Verlag.
30. Höfler H, Keller G, Candidus S, Becker K-F (1997) **New molecular aspects in gastric cancer with possible clinical implications.** *Onkologie* 20: 18–24
31. Hongyo T, Buzard GS, Palli D et al (1995) **Mutations of the K-ras and p53 genes in gastric adenocarcinomas from a high-incidence region around Florence, Italy.** *Cancer Res* 55: 265–267
32. Ichiyoshi Y, Oiwa H, Tomisaki S, Sakaguchi Y, Ohno S, Maehara Y, Sugimachi K (1997) **Overexpression of p53 is associated with growth pattern and prognosis in advanced gastric cancer.** *Hepatogastroenterology* 44: 546–553
33. Inoue K, Tobe T, Kan N, Nio Y, Sakai M, Takeuchi E, Sugiyama T (1991) **Problems in the definition and treatment of early gastric cancer.** *British J Surg* 78: 818–821
34. Iriyama K, Miki C, Ilunga K, Osawa T, Tsuchibashi T, Suzuki H (1993) **Prognostic significance of histological type in gastric carcinoma with invasion confined to the stomach wall.** *Br J Surg* 80: 890–892
35. Jähne J, Cordon-Cardo C, Albino A, Meyer HJ, Pichlmayr R (1994) **Pathogenic and prognostic relevance of Her2/neu in gastric carcinoma.** *Eur J Surg Oncol* 20: 362
36. Japanese Research Society for Gastric Cancer (1981) **The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology.** *Jpn J Surg* 11: 127–45
37. Keller G, Rotter M, Vogelsang H et al. (1995) **Microsatellite instability in adenocarcinomas of the upper gastrointestinal tract. Relation to clinicopathological data and family history.** *Am J Pathol* 147: 593–600.
38. Kuniyasu H, Yasui W, Yokozaki H, Kitadai Y, Tahara E (1993) **Aberrant expression of c-met mRNA in human gastric carcinomas.** *Int J Cancer* 55: 72–75
39. Laurén P (1965) **The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma.** *Acta Path Microbiol Scand* 64: 31–49
40. Lim BH, Soong R, Griew F, Robbins PD, House AK, Iacopetta BJ (1996) **p53 accumulation and mutation are prognostic indicators of poor survival in human gastric carcinoma.** *Int J Cancer* 69: 200–224
41. Marx J (1994) **New link found between p53 and DNA repair.** *Science* 266: 1321–1322.
42. Mayer B, Johnson JP, Leitzl F et al. (1993) **E-cadherin expression in primary and metastatic gastric cancer: down-regulation correlates with cellular dedifferentiation and glandular disintegration.** *Cancer Res* 53: 1690–1695
43. Ming S. (1977) **Gastric carcinoma: A pathobiological classification.** *Cancer* 39: 2475–2485
44. Moutinho-Ribeiro M, Seixas M, Sobrinho-Simoes M (1988) **Prognosis in gastric carcinoma: The preeminence of staging and the futility of histological classification.** In: Watanabe S, Wolff M, Sommers S (ed.) *Digestive Disease Pathology.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokio, Bd I; 51–68
45. Murakami T (1971) **Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer.** *Gann Monogr Cancer Res.* 11: 53–55
46. Muta H, Noguchi M, Kanai Y, Ochiai A, Nawata H, Hirohashi S (1996) **E-Cadherin mutations in signet ring cell carcinoma of the stomach.** *Jpn J Cancer Res* 87: 843–848
47. Nekarda H, Schmitt M, Ulm K et al. (1994) **Prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in completely resected gastric cancer.** *Cancer Res* 54: 2900–2907
48. Okusa T, Nakane Y, Boku T, Takada H, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M (1990) **Quantitative analysis of nodal involvement with respect to survival rate after curative gastrectomy for carcinoma.** *Surgery* 170: 488–494
49. Ries LAG, Hankey BF, Edwards BK. (1990) **Cancer statistics review 1973–1987** NIH Publication No. 90–2789
50. Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ and the German Gastric Cancer Study Group (1993) **Prognostic factors in gastric carcinoma: results of the German Gastric Carcinoma Study.** *Cancer* 72: 2090–2097
51. Rösch W (1989) **Endoskopische Kriterien der prä malignen Läsionen und des Magenfrühkarzinoms.** In: Hotz J, Meyer H-J, Schmolli H (Hrsg.) *Magenkarzinom. Klassifikation, Diagnostik und stadiengerechte Therapie.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokio
52. Shimoyama Y, Hirohashi S (1991) **Expression of E- and P-cadherin in gastric carcinomas.** *Cancer Res* 51(8): 2185–2192
53. Shino Y, Watanabe A, Yamada Y et al. (1995) **Clinicopathologic evaluation of immunohistochemical E-cadherin expression in human gastric carcinomas.** *Cancer* 76: 2193–2201
54. Siewert J, Böttcher K, Bollschweiler E (1991) **TNM-Klassifikation bei Magenkarzinom – das Problem der T2-Tumoren.** *Dtsch Medizin Wochenschr* 116: 473–475
55. Sobin L, Wittekind ed. (1997) **UICC: TNM Classification of Malignant Tumours.** 5 ed. John Wiley & Sons, Inc. New York
56. Tahara E (1990) **Growth factors and oncogenes in human gastrointestinal carcinomas.** *J Cancer Res Clin Oncol* 116: 121–31
57. Tahara E, Semba S, Tahara H (1996) **Molecular biological observations in gastric cancer.** *Semin Oncol* 23: 307–315

58. Takeichi M (1991) **Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator.** *Science* 251: 1453–1457
59. Tamura G, Sakata K, Maesawa C et al. (1995) **Microsatellite alterations in adenoma and differentiated adenocarcinoma of the stomach.** *Cancer Res* 55: 1933–1936
60. Taniwaga N, Amaya H, Matsumura M, Shimomatsuya T, Horiuchi T, Muraoka R, Iki M (1996) **Extent of tumor vascularization correlates with prognosis and hematogenous metastasis in gastric carcinomas.** *Cancer Res* 56: 2671–2676
61. Teh M, Lee YS (1994) **An immunohistochemical study on p53 protein in the different histological subtypes of gastric carcinoma.** *Pathology* 26: 432–434
62. Yamamoto T, Ikawa S, Akiyama T et al. (1986) **Similarity of protein encoded by the human c-erbB-2 gene to epidermal growth factor receptor.** *Nature* 319: 230–234
63. Yasui W, Akama Y, Kuniyasu H, Yokozaki H, Semba S, Shimamoto F, Tahara E (1996) **Expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p21WAF1/CIP1 in non-neoplastic mucosa and neoplasia of the stomach: relationship with p53 status and proliferative activity.** *J Pathol* 180: 122–128
64. Yokota J, Yamamoto T, Miyajima N et al. (1988) **Genetic alterations of the c-erbB-2 oncogene occur frequently in tubular adenocarcinoma of the stomach and are often accompanied by amplification of the v-erbA homologue.** *Oncogene* 2: 283–287
65. Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A et al. (1993) **Evaluation of immunoreactivity for c-erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer.** *Cancer Res* 51: 1034–1038
66. Vollmers HP, Dammrich J, Hensel F, Ribbert H, Meyer BA, von Ufken GT, Muller H (1997) **Differential expression of apoptosis receptors on diffuse and intestinal type stomach carcinoma.** *Cancer* 79: 433–440
67. Werner M, Nasarek A, Georgii A (1996) **Isolated tumor cells in the bone marrow: value of a new diagnostic method in the TNM staging of solid tumors.** *Gen Diagn Pathol* 142: 1–6
68. Watanabe H, Jass JR, Sobin SH (1990) **World Health Organization. International Histological Classification of Tumors: Histological Typing of oesophageal and gastric tumours.** Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokio

Klinische Onkologie 1997

Bern, Göttingen, Toronto: Huber. (ISBN 3-456-82933-7), DM 78,-

Vom 24.-28. Juni 1997 fand, jetzt zum zweiten Mal, ein Symposium statt, ausgerichtet vom Tumorzentrum Düsseldorf e.V. unter der Regie von Herrn Prof. Roth, Institut für Strahlendiagnostik, mit Vorträgen von ausgewiesenen Autoren zu den wichtigsten Gebieten der klinischen Onkologie.

Die vorliegende Publikation, ein Sonderband der Schweizerischen Rundschau für Medizin, enthält auf 395 Seiten 68 Beiträge entsprechend den gehaltenen Vorträgen. Beginnend mit Hämoblastosen im Kindesalter, den Non Hodgkin-Lymphomen und Hämoblastosen im Erwachsenenalter einschließlich supportiver Maßnahmen werden danach zum Bronchialkarzinom operative Strategien, neoadjuvante Chemotherapie und radioonkologische Therapiestrategien in fünf Beiträgen abgehandelt. 12 Vorträge sind dem Mammakarzinom gewidmet mit Arbeiten über die radiologische Diagnostik, die molekulargenetische Analyse bei prädisponierten Patientinnen (derzeit wird im Rahmen des Schwerpunkt Förderungsprojektes der Deutschen Krebshilfe, „familiäres Mammakarzinom“ die Durchführung der genetischen Testung im Rahmen der Studie bezahlt), operative und Strahlentherapie, Therapiestrategien beim fortgeschrittenen Mammakarzinom und schließlich die Hochdosischemotherapie. Bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms wurde die stammzellgestützte Hochdosischemotherapie und die Paclitaxel/Carboplatin-Behandlung sowie das sekundäre Debulking nach dosisintensivierter

Chemotherapie dargestellt. Dem nicht-metastasierten Prostatakarzinom sind sieben Beiträge gewidmet mit der operativen Therapie, der Hormontherapie und Bestrahlung einschließlich der Iridium-Afterloadingtherapie. Bei den Weichteilsarkomen stehen die chirurgisch-onkologischen Aspekte, die adjuvante Chemotherapie und Strahlentherapie im Vordergrund; gleiches gilt für das Schilddrüsenkarzinom. Beim Magenkarzinom sind es die Prognosefaktoren, das präoperative Staging als Grundlagentherapieentscheidung, die Stadien adaptierter operativer Radikaltherapie und die neoadjuvante Behandlung.

Hervorzuheben ist die interdisziplinäre Ausrichtung, die sich ausdrückt in den diagnostischen Möglichkeiten der operativen-, Chemo- und Strahlentherapie. Namhafte Autoren haben den neusten Stand zur Diagnostik und Therapie der verschiedenen Organtumoren dargestellt und damit einen ausgezeichneten Überblick über den derzeitigen Stand der Onkologie für die Praxis gegeben, ohne jedoch auf das Gebiet der Nachsorge der einzelnen Organtumoren mit den zum Teil kontroversen Vorstellungen einzugehen. Das Buch schließt mit zwei Abhandlungen zur Qualitätssicherung und einer allgemeinen Darstellung über die Aufgaben der Rehabilitation nach onkologischer Therapie.

Die vier Tage „Klinische Onkologie in der Praxis“ im Düsseldorfer Universitätsklinikum, herausgegeben von S.L. Roth, R. Ackermann, C. Aul, H.G. Bender, U. Gäbel, H.W. Müller-Gärtner, H.-D. Röher, vermitteln einen ausgezeichneten Überblick über den derzeitigen Stand der Onkologie und kann dem onkologisch tätigen Arzt besonders empfohlen werden.

L. Beck (Düsseldorf)