

# Molekularpathologie der Ösophagus- und Magenkarzinome

M. Werner H. Höfler

Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie, Technische Universität München

## Schlüsselwörter

Ösophaguskarzinom · Magenkarzinom · Molekulargenetik

## Zusammenfassung

Die Karzinome des oberen Gastrointestinaltrakts bilden eine heterogene Gruppe von Tumoren mit unterschiedlichen Entstehungsmechanismen. Es handelt sich im wesentlichen um das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, das in den letzten Jahren vermehrt auftretende Barrett-Karzinom im distalen Ösophagus und das Magenkarzinom. Die molekulargenetischen Merkmale dieser Tumoren zeigen bis auf wenige Ausnahmen (z. B. *p53*) keine größeren Übereinstimmungen. Die vorliegende Übersicht beschreibt einige der wichtigen molekulargenetischen Befunde in den drei Karzinomgruppen. Neben Alterationen von Zellzyklus-regulierenden Genen wie *Cyclin D1*, *p16* und *Retinoblastoma*-Gen wird unter anderem auf Veränderungen von *c-erbB2*, Adhäsionsmolekülen (*E-Cadherin*) und Proteasen eingegangen.

## Einleitung

Die Karzinome im oberen Gastrointestinaltrakt (das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, das Adenokarzinom des distalen Ösophagus und das Magenkarzinom) werden häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, was für ihre insgesamt schlechte Prognose verantwortlich ist. Eine Heilung ist in der Regel nur nach einer kompletten chirurgischen Resektion (R0) möglich, wobei die Rate der R0-Resektionen zum Teil durch neoadjuvante Therapiekonzepte gesteigert werden kann. Trotz einer auch histopathologisch gesicherten kompletten Entfernung ist die Rezidivrate jedoch hoch.

Die spezifischen molekularen Ereignisse während der Karzinogenese von Ösophagus- und Magenkarzinomen werden zunehmend genauer charakterisiert. Auch häufen sich bereits Daten über eine

## Key Words

Esophageal cancer · Gastric cancer · Molecular genetics

## Summary

The upper gastrointestinal tract is the origin of a heterogeneous group of tumors comprising squamous cell carcinoma of the esophagus, adenocarcinoma of the esophagus (Barrett carcinoma), and gastric adenocarcinoma mainly. Among these three tumor entities there are differences in the pattern of genes affected during carcinogenesis. This review aims to describe the most important molecular genetic findings focusing on specific oncogenes (e. g. *c-erbB2*) or tumor suppressor genes (e. g. *p53*), as well as on genes involved in cell cycle regulation (e. g. *cyclin D1*, *p16*, *retinoblastoma*), cell adhesion (*E-cadherin*), and proteolysis.

mögliche prognostische Signifikanz einiger molekularbiologisch faßbarer Veränderungen in diesen Tumoren. Die Eignung einzelner erworbener genetischer Defekte als Ziel moderner therapeutischer Interventionen wird ebenfalls diskutiert. Die vorliegende Übersicht beschreibt die molekulargenetischen Veränderungen in Karzinomen des oberen Gastrointestinaltrakts, wobei wegen der Fülle der Daten jeweils nur eine Auswahl relevanter Daten besprochen werden kann (Tab. 1).

## Plattenepithelkarzinom

In den westlichen Industrieländern werden die Plattenepithelkarzinome des Ösophagus hauptsächlich mit exogenen *Noxen* wie Alkohol und Nikotin assoziiert. Eine mögliche Vorläuferveränderung

**Tab. 1.** Auswahl an Genen mit veränderter Sequenz oder Expression bei Adenokarzinomen des oberen Gastrointestinaltrakts

	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	Barrett-Karzinom	Magenkarzinom
<b>Onkogene</b>			
<i>c-erb-B2</i>	-	+	+
<i>c-myc</i>	-	?	+
<i>ras</i>	-	?	+
<i>Cyclin D1</i>	+	(+)	(+)
<i>c-met</i>	?	?	+
<i>K-sam</i>	?	?	+
<b>Tumorsuppressorgene</b>			
<i>p53</i>	+	+	+
<i>p16</i>	(+)	-	-
<i>APC</i>	-	(+)	(+)
<b>Andere Gene</b>			
<i>E-Cadherin</i> -Mutation	-	-	+(diffuser Typ)
<i>FHIT</i>	(+)	+	+

(+) = vereinzelt; + = häufig; - = nicht verändert; ? = unbekannt.

ist die *Dysplasie* des Plattenepithels, die in der unmittelbaren Umgebung von Karzinomen, aber auch in weiterer Entfernung vom Tumor nachweisbar ist. Bei einem Teil der Patienten (etwa 10%) finden sich Zweittumoren, überwiegend in den oberen Luftwegen oder der Lunge.

#### Zytogenetik

In Zelllinien, die von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus etabliert wurden, waren die Chromosomen 1, 3, 9, und 11 am häufigsten strukturell verändert. Die beteiligten Bruchpunkte konnten auf 3p14, 11q11q12 und 9q11q12 näher lokalisiert werden [1]. Die Aussagekraft der klassischen Zytogenetik wird durch die mögliche klonale Selektion bestimmter Tumorzellpopulationen und die Schwierigkeit, komplexe Chromosomenaberrationen genau aufzuschlüsseln, eingeschränkt. Daten über die komparative genomische Hybridisierung (CGH) liegen für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus noch nicht vor.

#### Tumorsuppressorgene

Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist einer der Tumoren mit den höchsten Raten (>80%) an *p53*-Mutationen [2]. In normalen Zellen hat *p53* die Funktion eines Wächters über das gesamte Genom. Falls im Genom Schäden an der DNA auftreten, aktiviert *p53* spezifische Reparatursysteme und blockiert die Zellteilung bis zur Wiederherstellung der DNA. Sind die eingetretenen Schäden jedoch nicht mehr reparabel, wird die Zelle durch *p53* in den Zelltod (Apoptose) getrieben [3].

Das Gen wird in der Regel durch eine Punktmutation in einem Allel und den Verlust des zweiten Allels inaktiviert. Dadurch kann

die betroffene Zelle DNA-Schäden nicht mehr ausbessern, und es häufen sich weitere Mutationen an. Die prognostische Signifikanz einer *p53*-Mutation wird derzeit noch diskutiert [2]. Zumindest bei fortgeschrittenen Karzinomen scheinen die *p53*-Mutationen mit kürzeren Überlebenszeiten zu korrelieren [4].

Ein anderes, für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus relevantes Tumorsuppressorgen ist *p16*. Das p16-Protein ist mit anderen Faktoren wie Cyclin D1 und Retinoblastoma protein (RB) an der Regulation des Zellzyklus beteiligt. Als Folge eines Funktionsverlusts von *p16* durch Mutation oder Hypermethylierung kann die betroffene Zelle leichter in die frühe Phase des Zellzyklus eingeschleust werden [5]. Eine verminderte Expression von *p16* wurde in über 50% und eine reduzierte Expression von *RB* in 24% der Ösophaguskarzinome beschrieben [6].

#### Onkogene

*Cyclin D1*, der Gegenspieler der Tumorsuppressorgene *p16* und *RB* sowie des *p27* bei der Initiation des Zellzyklus, ist in etwa 40% der Plattenepithelkarzinome im Ösophagus amplifiziert. Bei einer vergleichenden Analyse von *Cyclin D1*, *p16*, *RB* und *p27* zeigten über 90% der Tumoren Alterationen in mindestens einem dieser Gene [6]. Veränderungen der Gene, die den Übergang in die G1-Phase des Zellzyklus kontrollieren, spielen also eine bedeutende Rolle in der Karzinogenese des Plattenepithelkarzinoms im Ösophagus. Amplifikationen von *c-erbB2* oder *int-2* sind nur in wenigen Tumoren nachweisbar [7].

#### Verschiedene Gene

*Proteasen* und deren Inhibitoren beeinflussen die Invasion und Metastasierung von Tumoren. Durch die Proteolyse wird hauptsächlich die extrazelluläre Matrix degradiert, was das infiltrative Tumorstadium fördert. Als eines der relevanten Enzymsysteme gilt der Urokinase-ähnliche Plasminogenaktivator (uPA) zusammen mit seinem spezifischen Rezeptor (uPA-R) und Inhibitor (PAI). Für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus stellt zumindest die Expression von uPA einen unabhängigen prognostischen Faktor dar [8]. Auch die Metalloproteinase Stromelysin-3 ist ein schlechter prognostischer Marker für diese Tumoren [9].

Die Angiogenese in Tumoren wird wesentlich über den Vascular endothelial growth factor (VEGF) gefördert. Die Expression von VEGF nahm in Untersuchungen von Uchida et al. [10] mit der Infiltrationstiefe der Plattenepithelkarzinome in die Wand des Ösophagus sowie mit der Anzahl nachgewiesener Lymphknotenmetastasen zu. Außerdem ergaben sich in dieser Studie schlechtere Überlebenszeiten für die Patienten mit stark VEGF-exprimierenden Tumoren.

#### Barrett-Karzinom

Das Adenokarzinom des distalen Ösophagus zeigt in den westlichen Industrieländern eine rasch zunehmende Inzidenz. Die stufenweise Entwicklung dieses Tumors aus einer *intestinalen Metaplasie* über niedrig- und hochgradige *Dysplasien* ist gut dokumen-

tiert. Ursache der Metaplasie, in der das Plattenepithel durch ein charakteristisches Drüsenepithel mit Becherzellen ersetzt wird, ist ein länger bestehender duodenogastroösophagealer Reflux. Die im Rahmen einer symptomatischen Refluxösophagitis diagnostizierte intestinale (Barrett-)Metaplasie führt in der Regel zum Ein-schluß des Patienten in ein Vorsorgeprogramm, in dem die Mög-lichkeit der frühen Erfassung einer Progression zum Karzinom be-steht.

Bereits der endoskopisch-biopsische Nachweis einer hochgradigen Dysplasie rechtfertigt wegen des hohen Risikos eines gleichzeitig bestehenden Karzinoms eine therapeutische Intervention, wozu außer der prophylaktischen Ösophagektomie auch eine Mukosek-tomie bzw. Laserablation der betroffenen Schleimhautschnitte durchgeführt werden kann.

Die molekulargenetischen Veränderungen scheinen während der Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz im Barrett-Ösophagus zu akkumulieren. Allerdings ist das Bild der molekularen Altera-tionen insgesamt noch sehr lückenhaft. Insbesondere der genaue zeitliche Ablauf der relevanten Veränderungen in der stufenwei-sen Karzinomentwicklung ist weitgehend unbekannt [11].

#### Zytogenetik

Vom Barrett-Karzinom existieren bislang sehr wenige zytogeneti-sche Daten. Konventionelle Chromosomenanalysen haben Verlu-ste der Chromosomen 4, 18, 21 und Y gezeigt, während Zugewinne die Chromosomen 14 und 20 betrafen. Strukturelle Aberrationen fanden sich bei 1p, 3p, 3q, 11p und 22p [12]. Eigene Untersuchun-gen mit Hilfe der komparativen genomischen Hybridisierung (CGH) haben gezeigt, daß in der Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz Zugewinne und Verluste von DNA deutlich zunehmen und die Veränderungen einer hochgradigen Dysplasie weitgehend denen eines invasiven Karzinoms entsprechen [Walch et al., in Vorbereitung]. Veränderungen, die in den eigenen Untersuchun-gen bereits in der intestinalen Metaplasie auftraten, betrafen ins-besondere 8q+, 10q+, -9p und -Y. Niedriggradige Dysplasien wa-ren durch eine Zunahme dieser Aberrationen gekennzeichnet, zu-sätzlich fanden sich vermehrte Amplifikationen auf 2p, 17q und 20q sowie Verluste von 4q. In hochgradig dysplastischem Epithel konnten weitere Alterationen an 7q und 5q beobachtet werden, und das Spektrum der hier nachweisbaren chromosomalen Aber-rationen ähnelte dem der invasiven Karzinome.

#### Tumorsuppressorgene

In zahlreichen Studien wurde *p53* im Adenokarzinom des distalen Ösophagus untersucht, wobei Mutationen in über der Hälfte der Tumoren nachweisbar waren [13]. Ähnlich häufig finden sich *p53*-Alterationen in der hochgradigen Dysplasie der Barrett-Mukosa. Nur bei einzelnen Fällen mit niedriggradiger Dysplasie oder gar in-testinaler Metaplasie ohne Dysplasie wurden Mutationen von *p53* beschrieben. Die Inaktivierung von *p53* scheint der Entstehung einer sich auch erst zunehmend in hochgradiger Dysplasie entwik-kelnden Aneuploidie vorauszuweichen [14]. Der immunhistochemi-sche Nachweis einer erhöhten *p53*-Expression könnte für die Dif-ferentialdiagnostik hochgradiger Dysplasien hilfreich sein. Auch

gibt es Hinweise auf eine prognostische Relevanz von *p53*, wobei eher Mutationen als eine erhöhte *p53*-Expression mit verkürzten Überlebenszeiten korrelieren [13].

Das *APC*-Gen (adenomatous polyposis coli) auf dem langen Arm von Chromosom 5 wird als «Torhüter» der Karzinogenese kolorek-taler Tumoren angesehen und ist dort bereits früh auf der Stufe der Adenome inaktiviert. Beim Barrett-Karzinom wird *APC* erst sehr spät in invasiven Karzinomen mutiert. Der Funktionsverlust von *APC* tritt wahrscheinlich sogar erst nach der Mutation von *p53* auf [15]. Allerdings konnten Zhuang et al. [16] Allelverluste von *APC* bereits in Metaplasien und Dysplasien aus der Nähe in-vasiver Karzinome nachweisen.

Funktionsverluste von *p16* werden ebenfalls als ein späteres Ereig-nis in der Tumorigenese des Adenokarzinoms des distalen Öso-phagus dargestellt [17]. Allerdings stützen sich die meisten Studien auf den Nachweis von Allelverlusten bzw. Mutationen in der *p16*-Region. Eine Hypermethylierung, die häufig eine Inaktivierung von *p16* verursacht, ist beim Barrett-Karzinom nicht ausreichend dokumentiert.

Ein kürzlich näher charakterisierter Abschnitt auf dem kurzen Arm von Chromosom 3 ist bei Adenokarzinomen des distalen Ösophaguskarzinoms und auch des Magens häufig mit Allelverlu-ten assoziiert. Es handelt sich hierbei um die Region 3p14.2, in der das *Fragile-histidine-triad*-Gen (*FHIT*) lokalisiert ist. Innerhalb des *FHIT* befindet sich ein sogenannter «fragile site FRA3b», der zu strukturellen Aberrationen wie chromosomalen Translokatio-nen oder Deletionen prädisponiert [18]. Mit Hilfe der Reversen Transkriptase-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) konnten aber-rante RNA-Transkripte von *FHIT* bereits in einem hohen Prozent-satz der Fälle mit Barrett-Metaplasie nachgewiesen werden [19]. Homozygote Deletionen von *FHIT* wurden allerdings erst in inva-siven Karzinomen gefunden und betrafen auch größere DNA-Ab-schnitte außerhalb von *FHIT* [20]. Bislang steht daher noch nicht endgültig fest, ob *FHIT* tatsächlich das relevante Tumorsuppres-sorgen auf 3p14.2 darstellt.

Ein weiterer Chromosomenabschnitt, auf dem mögliche mit dem Barrett-Karzinom assoziierte Tumorsuppressorgene lokalisiert sind, ist 18q. Allelverluste von 18q21.1 lassen sich in fast der Hälfte von Barrett-Karzinomen, aber auch dysplastischem Epithel nach-weisen [21]. Zwei Gene, die in diesem Zusammenhang diskutiert werden, sind *DPC4* (deleted in pancreatic carcinoma, locus 4) and *DCC* (deleted in colorectal cancer).

#### Onkogene

Das am besten charakterisierte, bei Barrett-Karzinomen häufig ak-tivierte Onkogen ist *c-erbB2*. Das *c-erbB2*-Protoonkogen kodiert für den Rezeptor eines Wachstumsfaktors, ein 185 kDa großes transmembranes Glykoprotein [22]. In Tumoren wird *c-erbB2* durch eine Vervielfältigung des Gens (Amplifikation) aktiviert, in deren Folge vermehrt *c-erbB2*-Protein in der Zellmembran einge-baut wird (gain of function). Die Aktivierung des *c-erbB2*-Onko-gens scheint erst relativ spät in der Entwicklung des Barrett-Karzi-noms aufzutreten und prognostisch relevant zu sein.

### Verschiedene Gene

Eine Reihe von *Wachstumsfaktoren* und deren *Rezeptoren* werden in der Sequenz von Metaplasie zu Dysplasie und Karzinom zunehmend stärker exprimiert. Darunter sind der Fibroblastenwachstumsfaktor (FGF), der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) und dessen Rezeptor sowie der transformierende Wachstumsfaktor alpha (TGF-alpha). Eine prognostische Relevanz scheint für den EGF-Rezeptor zu bestehen, dessen immunhistochemischer Nachweis in knapp zwei Drittel der Adenokarzinome im distalen Ösophagus mit einer verminderten Überlebenszeit korreliert [23].

Der zellmembrangebundene Rezeptor *Fas/APPO-1* (CD95) kann über die Bindung mit dem Fas-Liganden den Zelltod (Apoptose) induzieren. Im Barrett-Karzinom scheint die CD95-Expression gestört zu sein, wodurch die Tumorzellen der Apoptose entrinnen können und die Balance zwischen Proliferation und Absterben der Zellen verschoben wird [24]. Die durch *Adhäsionsmoleküle* wie E-Cadherin vermittelten Zell-zu-Zell-Kontakte sind während der Karzinogenese bereits früh (Dysplasie) reduziert, was an einer verminderten Expression von *E-Cadherin*, aber auch an den dahintergeschalteten Cateninen liegt [25].

Auf der Stufe der Dysplasie ist die *Zellpolarität* der Epithelzellen in der Barrett-Mukosa gestört. Dieser Effekt nimmt von niedrig- zu hochgradiger Dysplasie zu. Der Verlust der Zellpolarität korreliert mit Störungen des intrazellulären Transportsystems, in dem der Austausch von Vesikeln zwischen den basalen und apikalen Zellanteilen organisiert wird. Kürzlich konnten die Mediatoren der Zellpolarität, die an den vielfältigen intrazellulären Transportsystemen beteiligten *rab-Moleküle*, charakterisiert werden. Störungen in der Expression insbesondere von *rab11* scheinen dabei mit dem Phänotyp dysplastischer Zellen zu korrelieren [26].

## Magenkarzinom

Innerhalb der letzten Jahre ist das Magenkarzinom in Deutschland rückläufig, nimmt jedoch immer noch den fünften Platz unter den krebsbedingten Todesursachen ein [27]. Die Entwicklung eines Adenokarzinoms im Magen kann wahrscheinlich über verschiedene Wege laufen. Dies legen vergleichende Untersuchungen von Karzinomen des *intestinalen* und *diffusen Typs* nach Laurén dar, die Unterschiede in den betroffenen Genen gezeigt haben [28]. Auch mehrten sich Hinweise auf eine *Helicobacter-pylori*-Infektion als möglicher Risikofaktor für ein Magenkarzinom, während auf der anderen Seite auch die Autoimmungastritis mit einem erhöhten Karzinomrisiko verbunden ist und möglicherweise Übergänge zwischen beiden potentiell prädisponierenden Erkrankungen bestehen. Für das Magenkarzinom liegen vergleichsweise viele Daten über molekulargenetische Veränderungen und deren prognostische Relevanz vor [29].

### Zytogenetik

Durch die CGH konnte gezeigt werden, daß Magenkarzinome häufig DNA-Zugewinne an den Chromosomenabschnitten 20q, gefolgt von 8q und 17q, aufweisen. DNA-Verluste wurden vermehrt

an 18q und 4q nachgewiesen. Bei den High-level-Amplifikationen waren in einzelnen Tumoren Unterschiede zwischen dem intestinalen (20q, 2q, 18q) und diffusen Typ (13q) festzustellen [30].

### Tumorsuppressorgene

Das *p53*-Gen wird beim Magenkarzinom erst spät während der Karzinogenese inaktiviert [31]. Dafür spricht auch, daß nicht alle Anteile eines invasiven Karzinoms bereits *p53*-Mutationen aufweisen müssen [32]. Je tiefer ein Tumor in die Magenwand infiltrierte, desto häufiger fanden Brito et al. [33] eine vermehrte Expression von *p53*. Hochgradige Dysplasien zeigten kaum Alterationen von *p53*.

Beide Laurén-Typen des Magenkarzinoms weisen Veränderungen von *p53* auf, wenngleich der intestinale Typ häufiger betroffen zu sein scheint [34]. Die prognostische Relevanz von *p53*-Alterationen wird noch kontrovers diskutiert. Immunhistochemische Studien, die keinen sicheren Rückschluß auf eine Mutation zulassen, haben zum Teil signifikant verkürzte Überlebenszeiten in *p53*-exprimierenden Tumoren gefunden [35, 36], wenngleich andere Autoren dies nicht bestätigten [37]. Lim et al. [38] konnten zeigen, daß nur der Nachweis einer Mutation, nicht der immunhistochemische Befund einer *p53*-Akkumulation, prognostisch signifikant war.

### Onkogene

Eine *c-erbB2*-Amplifikation ist häufig in Magenkarzinomen vom intestinalen Typ ausgeprägt [39]. Mehrere größere Studien haben die prognostische Signifikanz einer Aktivierung des *c-erbB2*-Onkogens untersucht und eine gewisse Korrelation mit etablierten histopathologischen Tumorparametern beschrieben. Darüber hinaus scheint *c-erbB2* auch ein unabhängiger prognostischer Faktor zu sein [40, 41].

Amplifikationen von *c-myc* sind vermehrt bei metastasierenden Tumoren nachweisbar [42]. Mutationen der an Signalvermittlungsprozessen innerhalb einer Zelle beteiligten *ras*-Gene führen zu einem permanent aktiven Status der ras-Proteine. Solche Mutationen korrelierten mit der Entwicklung von Metastasen und verminderten Überlebenszeiten [43]. Eine Reihe anderer Onkogene wurde mit Magenkarzinomen assoziiert, darunter auch *c-met* [44]. *c-met*, ein Rezeptor des Hepatozytenwachstumsfaktors, wird für das invasive Wachstum und insbesondere die Metastasierung der Tumoren verantwortlich gemacht. Neuere Untersuchungen stellen eine Überexpression von *c-met* als einen unabhängigen prognostischen Faktor heraus [45]. Ein weiterer Rezeptor, der unter anderem den Hepatozytenwachstumsfaktor binden kann, wird von dem *K-sam*-Gen kodiert. Eine Amplifikation von *K-sam* ist ebenfalls mit fortgeschrittenen, metastasierenden Magenkarzinomen vom diffusen Typ assoziiert [46].

### Adhäsionsmoleküle

Das *E-Cadherin*-Gen ist häufig bei Magenkarzinomen vom diffusen Typ nach Laurén (z. B. Siegelringkarzinom) mutiert. Dieses Gen kodiert für ein 120 kDa großes transmembranes Glykoprotein, das in Abhängigkeit von Kalzium homophile Kontrakte zwi-

sehen Epithelzellen ausbildet [47]. Über *Betacatenin* ist das *E-Cadherin* sowohl mit dem Zytoskelett verbunden als auch an komplexen Signalvermittlungsprozessen in der Zelle beteiligt [48]. Störungen dieses Systems haben weitreichende Änderungen verschiedener zellulärer Funktionen wie Adhäsion und Genregulation zur Folge [49]. *E-Cadherin* kann auch als Invasionssuppressoren bezeichnet werden.

Durch eine Reduktion der *E-Cadherin*-Moleküle in der Zellmembran ohne eine Mutation in den extrazellulären Regionen wird die Verbindung zwischen Tumorzellen gelockert, was eine erhöhte Invasivität und Neigung zur Metastasierung bedingt. Allerdings findet sich auf der Ebene der Proteinexpression nicht immer eine Verminderung von *E-Cadherin* [50, 51]. Zum Teil erklärt sich der Befund fehlender Zell-zu-Zell-Kontakte in diffusen Magenkarzinomen bei starker *E-Cadherin*-Expression durch somatische Mutationen innerhalb von *E-Cadherin*. Von diesen Mutationen sind etwa 50% der diffusen Magenkarzinome betroffen [52].

Bei den *E-Cadherin*-Mutationen handelt es sich um frühe Ereignisse, die bereits in sogenannten Magenfrühkarzinomen, die lediglich die Mukosa oder Submukosa infiltrieren, nachweisbar sind [53]. Mit Hilfe von mutationsspezifischen monoklonalen Antikörpern können disseminierte Tumorzellen in Geweben und Körperflüssigkeiten sicher diagnostiziert werden. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer gezielten Immuntherapie oder Gentherapie in Magenkarzinomen mit spezifischen *E-Cadherin*-Mutationen [49].

#### Andere Gene

Proteasensysteme wie uPA, uPA-R und PAI (siehe oben) zeigten in Magenkarzinomen quantitative Veränderungen, die wiederholt als prognostisch relevant berichtet wurden [32, 54, 55]. Häufig ist in Magenkarzinomen eine erhöhte Expression von EGF nachweisbar. Dieser mit einer schlechteren Prognose verbundene Befund scheint ein relativ spätes Ereignis in der Karzinogenese zu sein, das wahrscheinlich mit der Tumorprogression assoziiert ist [28]. Der Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor *p21* ist ebenfalls eher in

weit fortgeschrittenen, bereits metastasierenden Tumoren nachweisbar. Die Expression von *p21* wird in diesen Tumoren als unabhängig von *p53* beschrieben [56].

#### Familiäres Magenkarzinom

Der Magen ist für Patienten mit hereditärem nichtpolypösem kolorektalem Karzinom (HNPCC) eine der möglichen Manifestationen für Primärtumoren außerhalb des Kolorektums. HNPCC-Patienten weisen Keimbahnmutationen von DNA-Reparaturgenen auf (siehe Beitrag Gebert und von Knebel Doeberitz [57]). Ein kompletter Funktionsausfall eines DNA-Reparaturgens führt zu einer Anhäufung von Mutationen im Genom der betroffenen Zellen, wodurch Tumoren ausgelöst werden können [58]. Ein noch selteneres Ereignis ist eine familiäre Belastung durch eine Keimbahnmutation des *E-Cadherin*-Gens.

#### Schlußfolgerung

Die vorliegenden molekularpathologischen Daten unterstützen die These, daß es sich bei den Karzinomen im oberen Gastrointestinaltrakt um eine heterogene Gruppe von Tumoren mit unterschiedlichen Entstehungsmechanismen handelt. Der Goldstandard in der Diagnostik dieser Karzinome ist nach wie vor die endoskopisch-biopsische Untersuchung. Zusätzliche molekularpathologische Analysen sollten derzeit nur im Rahmen größerer kontrollierter Studien durchgeführt werden, da sich noch keine direkte therapeutische Konsequenz ergibt. Lediglich für wenige Situationen, wie etwa die Differentialdiagnostik hochgradiger Dysplasien einer Barrett-Mukosa oder einer intestinalen Metaplasie im Magen, können gezielte immunhistochemische Analysen (z. B. *p53*) hilfreich sein. Falls spezifische therapeutische Interventionen wie z. B. eine Immuntherapie diffuser Magenkarzinome mit spezifischen Antikörpern gegen mutiertes *E-Cadherin* etabliert werden, müssen molekularpathologische Analysen auch in der Routinediagnostik etabliert werden.

#### Literatur

- 1 Whang-Peng J, Banks-Schlegel SP, Lee EC: Cytogenetic studies of esophageal carcinoma cell lines. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;45:101–120.
- 2 Ferenc C, Giroux MA, Audrezet MP, Robaszkiewicz M: p53 and oesophageal cancer. *Pathol Biol* 1997;45:871–875.
- 3 Hartwell LH, Kastan MB: Cell cycle control and cancer. *Science* 1994;266:1821–1828.
- 4 Lam KY, Tsao SW, Zhang D, Law S, He D, Ma L, Wong J: Prevalence and predictive value of p53 mutation in patients with oesophageal squamous cell carcinomas: A prospective clinico-pathological study and survival analysis of 70 patients. *Int J Cancer* 1997;74:212–219.
- 5 Enders GH, Koh J, Missero C, Rustgi AK, Harlow E: p16 inhibition of transformed and primary squamous epithelial cells. *Oncogene* 1996;12:1239–1245.
- 6 Shama A, Doki Y, Shiozaki H, Tsujinaka T, Inoue M, Yano M, Kimura Y, Yamamoto M, Monden M: Effect of cyclin D1 and associated proteins on proliferation of esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 1998;13:455–460.
- 7 Ikeda Y, Ozawa S, Ando N, Kitagawa Y, Ueda M, Kitajima M: Meanings of *c-erbB* and *int-2* amplification in superficial esophageal squamous cell carcinomas. *Ann Thorac Surg* 1996;62:835–838.
- 8 Torzewski M, Sarbia M, Verreet P, Dutkowski P, Heep H, Willers R, Gabbert HE: Prognostic significance of urokinase-type plasminogen activator expression in squamous cell carcinomas of the esophagus. *Clin Cancer Res* 1997;3:2263–2268.
- 9 Porte H, Triboulet JP, Kotelevets L, Carrat F, Prevot S, Nordlinger B, DiGioia Y, Wurz A, Comoglio P, Gspach C, Chastre E: Overexpression of *stromelysin-3*, *BM-40/SPARC*, and *Met* genes in human esophageal carcinoma: Implications for prognosis. *Clin Cancer Res* 1998;4:1375–1382.
- 10 Uchida S, Shimada Y, Watanabe G, Tanaka H, Shibagaki I, Miyahara T, Ishigami S, Imamura M: An oesophageal squamous cell carcinoma vascular endothelial growth factor is associated with p53 mutation advanced stage and poor prognosis. *Br J Cancer* 1998;77:1704–1709.
- 11 Werner M, Mueller J, Walch A, Höfler H: The molecular pathology of Barrett's esophagus. *Histol Histopathol* 1999 (in press).
- 12 Menke-Pluymers MB, van Drunen E, Vissers KJ, Mulder AH, Tilanus HW, Hagemeyer A: Cytogenetic analysis of Barrett's mucosa and adenocarcinoma of the distal esophagus and cardia. *Cancer Genet Cytogenet* 1996;90:109–117.
- 13 Ireland AP, Clark GW, De Meester TR: Barrett's esophagus. The significance of p53 in clinical practice. *1997;255:17–30.*
- 14 Reid BJ, Barrett MT, Galipeau PC, Sanchez CA, Neshat K, Cowan DS, Levine DS: Barretts esophagus: Ordering the events that lead to cancer. *Eur J Cancer Prev* 1996;5(suppl 2):57–65.

- 15 Blount PL, Meltzer SJ, Yin J, Huang Y, Krasna MJ, Reid BJ: Clonal ordering of 17p and 5q allelic losses in Barrett's dysplasia and adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:3221-3225.
- 16 Zhuang Z, Vortmeyer AO, Mark EJ, Odze R, Emmert-Buck MR, Merino MJ, Moon H, Liotta LA, Duray PH: Barrett's esophagus: Metaplastic cells with loss of heterozygosity at the *APC* gene locus are clonal precursors to invasive adenocarcinoma. *Cancer Res* 1996;56:1961-1964.
- 17 Gonzalez MV, Artinez ML, Rodrigo L, Lopez-Larrea C, Menendez MJ, Alvarez V, Perez R, Fresno MF, Perez MJ, Sampedro A, Coto E: Mutation analysis of the *p53*, *APC*, and *p16* genes in the Barrett's oesophagus, dysplasia, and adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 1997;50:212-217.
- 18 Ohta M, Inoue H, Cotticelli MG, Kastury K, Baffa R, Palazzo J, Siprashvili Z, Mori M, McCue P, Druck T: The *FHIT* gene, spanning the chromosome 3p14.2 fragile site and renal carcinoma-associated t(3;8) breakpoint, is abnormal in digestive tract cancers. *Cell* 1996;84:587-597.
- 19 Chen YJ, Chen PH, Lee MD, Chang JG: Aberrant *FHIT* transcripts in cancerous and corresponding non-cancerous lesions of the digestive tract. *Int J Cancer* 1997;72:955-958.
- 20 McArdle JE, Lewin KJ, Randall G, Weinstein W: Distribution of dysplasias and early invasive carcinoma in Barrett's esophagus. *Hum Pathol* 1992;23:479-482.
- 21 Barrett MT, Galipeau PC, Sanchez CA, Emond MJ, Reid BJ: Determination of the frequency of loss of heterozygosity in esophageal adenocarcinoma by cell sorting, whole genome amplification and microsatellite polymorphisms. *Oncogene* 1996;12:1873-1878.
- 22 Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, Toyshima K, Yamamoto T: The product of the human *c-erbB-2* gene: A 1185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science* 1986;233:1644-1646.
- 23 Yacoub L, Goldman H, Odze RD: Transforming growth factor-alpha, epidermal growth factor receptor, and *MtB-1* expression in Barrett's-associated neoplasia: Correlation with prognosis. *Mod Pathol* 1997;10:105-112.
- 24 Hughes SJ, Nambu Y, Soldes OS, Hamstra D, Rehemtulla A, Iannettoni MD, Orringer MB, Beer DG: Fas/APO-1 (CD95) is not translocated to the cell membrane in esophageal adenocarcinoma. *Cancer Res* 1997;57:5571-5578.
- 25 Krishnadath KK, Tilanus HW, van Blankenstein M, Hop WC, Kremers ED, Dinjens WN, Bosman FT: Reduced expression of the cadherin-catenin complex in oesophageal adenocarcinoma correlates with poor prognosis. *J Pathol* 1997;182:331-338.
- 26 Ray GS, Lee JR, Nwokeji K, Mills LR, Goldenring JR: Increased immunoreactivity for Rab11, a small GTP-binding protein, in low-grade dysplastic Barrett's epithelia. *Lab Invest* 1997;77:503-511.
- 27 Engel J, Hölzel D, Reimer B: Epidemiologie gastrointestinaler Tumoren; in Projektgruppe Gastrointestinale Tumoren (Hrsg): Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Aufl. 5. München, Schriftenreihe Tumorzentrum, 1997, pp 5-9.
- 28 Tahara E, Semba S, Tahara H: Molecular biological observations in gastric cancer. *Semin Oncol* 1996;23:307-315.
- 29 Werner M, Mueller J, Becker K-F, Höfler H: Pathomorphologie und Molekularbiologie des Magenkarzinoms. *Onkologie* 1998;4:317-323.
- 30 Kakkola A, Monni O, Puolakkainen P, Larramendy ML, Victorzon M, Nordling S, Haapiainen R, Kivilaakso E, Knuutila: 17q12-21 amplicon, a novel recurrent genetic change in intestinal type of gastric carcinoma: A comparative genomic hybridization study. *Genes Chromosom Cancer* 1997;20:38-43.
- 31 Craanen ME, Blok P, Dekker W, Offerhaus GH, Tytgat GN: Chronology of p53 protein accumulation in gastric carcinomas. *Gut* 1995;36:848-852.
- 32 Cho JY, Chung HC, Noh SH, Roh JK, Min JS, Kim BS: High level of urokinase-type plasminogen activator is a new prognostic marker in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1997;79:878-883.
- 33 Brito MJ, Williams GT, Thompson H, Filipe MI: Expression of p53 in early (T1) gastric carcinoma and precancerous adjacent mucosa. *Gut* 1994;35:1697-1700.
- 34 Vollmers HP, Dammrich J, Hensel F, Ribbert H, Meyer BA, von Ufken GT, Müller H: Differential expression of apoptosis receptors on diffuse and intestinal type stomach carcinoma. *Cancer* 1997;79:433-440.
- 35 Gabbert HE, Müller WW, Schneiders A, Meier S, Hommel G: The relationship of p53 expression to the prognosis of 418 patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1995;76:720-726.
- 36 Ichiyoshi Y, Oiwa H, Tomisaki S, Sakaguchi Y, Ohno S, Maehara Y, Sugimachi K: Overexpression of p53 is associated with growth pattern and prognosis in advanced gastric cancer. *Hepato-gastroenterology* 1997;44:546-553.
- 37 Gomyo Y, Ikeda M, Osaki M, Tatebe S, Tsujitani S, Ikeguchi M, Kaibara N, Ito H: Expression of p21 (waf1/cip1/sdi1) but not p53 protein, is a factor in the survival of patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1997;79:2067-2072.
- 38 Lim BH, Soong R, Grien F, Robbins PD, House AK, Iacopetta BJ: p53 accumulation and mutation are prognostic indicators of poor survival in human gastric carcinoma. *Int J Cancer* 1996;69:200-224.
- 39 Yokota J, Yamamoto T, Miyajima N, Toyoshima K, Nomura N, Sakamoto H, Yoshida T, Tera-da M, Sugimura T: 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* 1988;2:283-287.
- 40 Jähne J, Cordon-Cardo C, Albino A, Meyer HJ, Pichlmayr R: Pathogenic and prognostic relevance of *Her2/neu* in gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1994;20:362.
- 41 Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, Fushida S, Kimura H, Ohoyama S, Miyazaki I, Endou Y, Tanaka M, Sasaki T: Evaluation of immunoreactivity for c-erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res* 1993;51:1034-1038.
- 42 Hajdu J, Kozma L, Kiss I, Szentkereszty Z, Szakall S, Ember I: Is the presence of distant metastasis associated with c-myc amplification in gastric cancer? *Acta Chir Hung* 1997;36:119-121.
- 43 Deng GR, Lui XH, Wang JR: Correlations of mutations of oncogene *C-H-ras* at codon 12 with metastasis and survival of gastric cancer patients. *Oncogene Res* 1991;6:33-38.
- 44 Kuniyasu H, Yasui W, Yokozaki H, Kitadai Y, Tahara E: Aberrant expression of c-met mRNA in human gastric carcinomas. *Int J Cancer* 1993;55:72-75.
- 45 Taniguchi K, Yonemura Y, Nojima N, Hirono Y, Fushida S, Fujimura T, Miwa K, Endo Y, Yamamoto H, Watanabe H: The relation between the growth patterns of gastric carcinoma and the expression of hepatocyte growth factor receptor (c-met), autocrine motility factor receptor, and urokinase-type plasminogen activator receptor. *Cancer* 1998;82:2112-2122.
- 46 Hattori Y, Itoh H, Uchino S, Hosokawa K, Ochiai A, Ino Y, Ishii H, Sakamoto H, Yamaguchi N, Yanagihara A, Irohashi S, Sugimura T, Terada M: Immunohistochemical detection of K-sam in stomach cancer. *Clin Cancer Res* 1996;2:1373-1381.
- 47 Takeichi M: Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991;251:1453-1457.
- 48 Behrens J, von Kries JP, Kuhl M, Bruhn L, Wedlich D, Grosschedl R, Birchmeier W: Functional interaction of beta-catenin with the transcription factor LEF-1. *Nature* 1996;382:638-642.
- 49 Höfler H, Keller G, Candidus S, Becker K-F: New molecular aspects in gastric cancer with possible clinical implications. *Onkologie* 1997;20:18-24.
- 50 Shimoyama Y, Hirohashi S: Expression of E- and P-cadherin in gastric carcinomas. *Cancer Res* 1991;51:2185-2192.
- 51 Shino Y, Watanabe A, Yamada Y, Tanase M, Yamada T, Matsuda M, Yamashita J, Tatsumi M, Miwa T, Nakano H: Clinicopathologic evaluation of immunohistochemical E-cadherin expression in human gastric carcinomas. *Cancer* 1995;76:2193-2201.
- 52 Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, Becker I, Nekarda H, Siewert JR, Höfler H: *E-cadherin* gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. *Cancer Res* 1994;54:3845-3852.
- 53 Becker I, Becker K-F, Röhl M, Minkus G, Schütze K, Höfler H: Single-cell mutation analysis of tumors from stained histologic slides. *Lab Invest* 1996;75:801-807.
- 54 Heiss MM, Allgayer H, Gruetzner KU, Funke I, Babic R, Jauch KW, Schildberg FW: Individual development and uPA-receptor expression of disseminated tumor cells in bone marrow: A reference to early systemic disease in solid cancer. *Nat Med* 1995;1:1035-1039.
- 55 Nekarda H, Schmitt M, Ulm K, Wenninger A, Vogelsang H, Becker K, Roder JD, Fink U, Siewert JR: Prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in completely resected gastric cancer. *Cancer Res* 1994;54:2900-2907.
- 56 Yasui W, Akama Y, Kuniyasu H, Yokozaki H, Semba S, Shimamoto F, Tahara E: 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* 1996;180:122-128.
- 57 Gebert J, von Knebel Doeberitz C: Hereditäre Tumoren des Gastrointestinaltraktes (FAP/HNPCC). *Chir Gastroenterol* 1999;15:163-172.
- 58 Ming SC: Pathology and genetics of gastric cancer. *Gastric Cancer* 1999;1:31-50.