

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- & Gefäßchirurgie
und dem Institut für Pathologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Die c-MET- und HER2-Expressionen beim Magenkarzinom
und deren Korrelation mit klinisch-pathologischen
Parametern**

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Florian Dittmar

aus Magdeburg

Magdeburg 2017

Beginn des Endes

*Ein Punkt nur ist es, kaum ein Schmerz,
Nur ein Gefühl, empfunden eben;
Und dennoch spricht es stets darein,
Und dennoch stört es dich zu leben.*

*Wenn Du es andern klagen willst,
So kannst du's nicht in Worte fassen.
Du sagst Dir selber: "Es ist nichts!"
Und dennoch will es dich nicht lassen.*

*So seltsam fremd wird dir die Welt,
Und leis verläßt dich alles Hoffen,
Bis du es endlich, endlich weißt,
Daß dich des Todes Pfeil getroffen.*

(Theodor Storm, 1888 an einem Magenkarzinom verstorben)

- für meine Eltern -

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Dittmar, Florian:

Die c-MET- und HER2-Expressionen beim Magenkarzinom und deren Korrelation mit klinisch-pathologischen Parametern. 2017. 112 Bl., 26 Abb., 8 Tab., 1 Anl.

Das Magenkarzinom stellt weltweit die 4. häufigste maligne Erkrankung dar und geht nach wie vor bei einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 28-39% mit einer eher schlechten Prognose einher.

In dieser Studie wurden jeweils die Expressionen von c-MET, einem transmembranen Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor, und HER2, einem humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor, sowie deren Korrelation mit klinisch-pathologischen Parametern im Kontext zur Gesamtüberlebenszeit und einer möglichen prognostischen Aussagekraft beim Magenkarzinom von 134 Patienten untersucht.

Auf Grundlage immunhistochemischer Analysen zeigte sich ein positiver HER2-Nachweis vermehrt beim Adenokarzinom vom intestinalen Typ, einer proximalen Lokalisation sowie bei gut bis mäßig differenzierten Tumoren. Eine Assoziation von HER2 in Bezug auf die Prognose konnte nicht aufgezeigt werden.

Eine c-MET-Überexpression korrelierte verstärkt mit einer fortgeschrittenen Tumordinvasion und Lymphgefäßinfiltration, einem mäßigen bis geringen Differenzierungsgrad, dem intestinalen Typ nach Laurén und ging mit einer verkürzten Überlebenszeit der Patienten einher.

Insgesamt zeigten sich einerseits keine deskriptive Korrelation zwischen den beiden Protoonkogenen und andererseits auch kein signifikanter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben.

Ebenso konnten in der multivariaten Analyse weder die HER2- noch die c-MET-Überexpression als unabhängige Prognosefaktoren beim Magenkarzinom bestätigt werden.

Schlüsselwörter

Wachstumsfaktor-Rezeptoren, c-MET, HER2, Magenkarzinom, Rezeptortyrosinkinasen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einführung	8
1.1 Das Magenkarzinom	8
1.1.1 Epidemiologie	8
1.1.2 Ätiologie	9
1.1.2.1 Helicobacter pylori-Infektion (Typ-B-Gastritis)	9
1.1.2.2 Vorläuferläsionen	10
1.1.2.3 Genetische Faktoren	11
1.1.2.4 Weitere Faktoren	11
1.1.3 Klinik	12
1.1.4 Diagnostik	12
1.1.5 Pathohistologie	13
1.1.5.1 Lokalisation	13
1.1.5.2 Makroskopie	13
1.1.5.3 Histologie und Grading	14
1.1.5.4 Staging	14
1.1.6 Molekulare Klassifikation	15
1.1.7 Therapie	15
1.1.8 Prognose	16
1.2 Protoonkogene und Rezeptortyrosinkinasen	17
1.2.1 Struktur der Rezeptortyrosinkinasen	17
1.2.2 Rezeptortyrosinkinasen-induzierte Signalprozesse	17
1.2.2.1 Der Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt-Signalweg	18
1.2.2.2 Der Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK)-Signalweg	19
1.2.3 Der transmembrane Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor c-MET	19
1.2.3.1 Biologische Funktion von c-MET	19
1.2.3.2 c-MET in Tumoren	20
1.2.3.3 Tyrosinkinaseinhibitoren von c-MET	20
1.2.4 Der humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)	21
1.2.4.1 HER2 in Tumoren	21
1.2.4.2 Trastuzumab for Gastric Cancer (ToGA)-Studie	22
1.2.4.3 Konkordanz zwischen HER2-Überexpression und -Genamplifikation	23
2. Fragestellung	25
3. Material und Methoden	26
3.1 Patientenkollektiv	26
3.2 Material	26
3.2.2 Charakterisierung der Magenkarzinome	26
3.2.2.1 Tumorlokalisierung	26
3.2.2.2 Tumorklassifikation	27
3.2.2.3 Histologie und Grading	27
3.3 Methoden	27
3.3.1 Datenerfassung des Patientenkollektivs	27
3.3.2 Humane Gewebeproben	28
3.3.2.1 Materialgewinnung, Fixierung und Einbettung	28

3.3.2.2	Immunhistochemische Reaktion von c-MET	29
3.3.2.3	Immunhistochemische Reaktion von HER2	30
3.3.2.4	Beurteilung der Ergebnisse der immunhistochemischen Reaktion von c-MET	32
3.3.2.5	Beurteilung der Ergebnisse der immunhistochemischen Reaktion von HER2	33
3.3.2.6	Silber-in-situ-Hybridisierung von HER2 IHC2+	34
3.3.3.	Statistische Datenverarbeitung, Literaturverwaltung und Photodokumentation	35
4.	Ergebnisse	36
4.1	Klinisch-pathologische Daten des Untersuchungskollektivs	36
4.2	Klinisch-pathologische Prognoseparameter	36
4.3	Immunhistochemische Ergebnisse	43
4.3.1	c-MET Expression	45
4.3.1.1	Korrelation von c-MET mit klinisch-pathologischen Daten	46
4.3.1.2	Korrelation von c-MET mit klinisch-pathologischen Prognoseparametern	46
4.3.2	HER2 Expression	53
4.3.2.1	Korrelation von HER2 mit klinisch-pathologischen Daten	54
4.3.2.2	Korrelation von HER2 mit klinisch-pathologischen Prognoseparametern	55
4.4	Korrelation zwischen der HER2- und c-MET-Expression	55
4.5	Multivariate Analyse	57
5.	Diskussion	58
6.	Zusammenfassung	66
7.	Literaturverzeichnis	67
	Danksagung	97
	Ehrenerklärung	98
	Curriculum Vitae	99
	Anlage - Qualitätssicherungserfassung „Magenkarzinom, Kardiakarzinom, Gastrointestinale Stromatumoren (Primärtumor)“	100

Abkürzungsverzeichnis

5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
Abb.	Abbildung
ADCC	Antibodydependent Cellular Cytotoxicity
AEG	Adenokarzinom des Ösophagogastralen Überganges
AFP	Familiäre adenomatöse Polyposis
Akt	Serin/Threonin-Kinase, Proteinkinase B, Protoonkogen
Anti-FITC	Anti-Fluorescein Isothiocyanate
APC-Gen	Adenomatöses Polyposis Coli Gen
ASCO	Amerikanische Gesellschaft für Klinische Onkologie
bspw.	Beispielsweise
bzw.	Beziehungsweise
BRCA1/2-Gen	Breast Cancer 1/2-Gen
ca.	Circa
CEA	Carzinoembryonales Antigen
CA 19-9	Carbohydrate Antigen 19-9
CA 72-4	Carbohydrate Antigen 72-4
CDH1	Cadherin 1
CIN	Chromosomal-Instabile Typ
CISH	Chromogen-in-situ-Hybridisierung
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ggf.	Gegebenenfalls
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ECX	Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin
EGGCS'02	East German Gastric Cancer Study
ERK	Extrazellulär signalregulierte Kinase
evtl.	Eventuell
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GGCS'92	Deutschen Magenkarzinomstudie I
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GS	Genomisch-Stabile Typ
HDGC	Hereditäres diffuses Magenkarzinom
HGF	Hepatozyten-Wachstumsfaktor
HIPEC	Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie
HNPCC	Hereditäres, nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom
HRP	Meerrettichperoxidase
IARC	International Agency for Research on Cancer
IGF1R	Insulin-like Wachstumsfaktorrezeptor 1
IHC Score	Immunhistochemischer Score
IRS	Immunreaktive Score
i.v.	Intravenös
JRSGC	Japanese Research Society for Gastric Cancer
KI	Konfidenzintervall
MAGIC	Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy
MAPK-Signalweg	Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK)-Signalweg
MLH1	MutL Homolog 1
MNNG	N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin
MSH2	MutS Homolog 2
MSI	Mikrosatelliten-Instabile Typ

mTOR	Mechanistic target of Rapamycin
MUC4	Membranassozierte Glykoprotein Mucin 4
NeoFLOT	Neoadjuvant Oxaliplatin, Leucovorin, 5-Fluorouracil, Docetaxel
LSAB – Methode	Labeled Streptavidin-Biotin Method
o.g.	Oben genannt
OS	Overall Survival
PDK	Phosphatidylinositol-abhängigen Kinase
PFS	Progressionsfreie Überleben
PI3K/Akt-Signalweg	Phosphatidylinositol 3-kinase /Akt-Signalweg
PIP2	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PIP3	Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphat
PP	Prozentualer Anteil positiver Zellen
PTEN	Phosphatase-und-Tensin-Homolog
QCGC'07/09	Deutsche Magenkarzinomstudie II
Raf	Rat Fibrosarcoma
RAINBOW-Studie	Ramucirumab plus Paclitaxel vs. Paclitaxel plus Placebo
RILOMET	Rilotumumab plus Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin
RKI	Robert-Koch-Institut
R-Status	Residualklassifikation
RTK	Rezeptortyrosinkinasen
SD	Standardabweichung
SI	Färbeintensität
SF	Scatter Factor
s.o.	Siehe oben
STK11	Serine/Threonine Kinase 11
Tab.	Tabelle
TCGA	The Cancer Genome Atlas Project
TKI	Tyrosinkinaseinhibitoren
TNM	Tumor/ Lymphknoten/ Metastasen
TOGA	Trastuzumab for Gastric Cancer-Studie
TP53	Tumor Protein P53
UICC	International Union Against Cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Fractor
Vgl.	Vergleich
vs.	Versus
UICC	Union International Contre Cancer
WHO	World Health Organization
z.B.	Zum Beispiel

1. Einführung

1.1 Das Magenkarzinom

Das Magenkarzinom wird als eine maligne Neoplasie des Mageneithels definiert, welches sich mit einer heterogenen epidemiologischen Verteilung, biologischen sowie genetischen Diversität und multifaktoriellen Ätiologie präsentiert.¹ Insgesamt ist die Mehrzahl aller tumorösen Veränderungen des Magens als maligne einzustufen.² Neben dem Auftreten von beispielsweise Lymphomen und Sarkomen, sind allein über 90% histologisch der Klasse der Adenokarzinome zuzuordnen.²

1.1.1 Epidemiologie

Weltweit stellt das Magenkarzinom die 4. häufigste maligne Erkrankung hinter dem Lungen-, Mamma- und kolorektalen Karzinom dar.³ Über 70% davon treten vorwiegend in den Entwicklungsländern auf.^{3,4} Betrachtet man die Klassifikation nach Laurén, dominiert der intestinale Typ des Magenkarzinoms vor allem in geographischen Hochrisikogebieten wie dem ostasiatischen Raum, Osteuropa, Mittel- und Südamerika.⁴ Ebenso sind in diesen Regionen vor allem das Antrum und der Pylorus von malignen Entartungen betroffen.⁴ Wohingegen der diffuse Typ sowie der karzinomatöse Befall der Kardia in Ländern mit niedrigeren Inzidenzraten wie beispielsweise Nordamerika und Nordeuropa anzutreffen sind.^{1,3-5} Doch konnten Migrationsstudien zeigen, dass sich das Karzinomrisiko bereits innerhalb von zwei aufeinanderfolgenden Generationen um bis zu 25% reduzieren lässt, wenn ein Lebensraumwechsel von Hochrisikoländern zu Niedrigrisikoländern stattgefunden hat.^{6,7} Im Verlauf der letzten 15 Jahre ist eine Verringerung der Inzidenz- bzw. Mortalitätsraten zu erkennen, wobei die absolute Inzidenzrate aufgrund des zunehmendes Durchschnittsalters der Weltbevölkerung weiter zunimmt.⁸ Genauer betrachtet, bezieht sich der Rückgang vorrangig auf den distalen, intestinalen Typ, während sich der proximale, diffuse Typ vor allem in den westlichen Industrienationen weiter auf dem Vormarsch befindet.^{9,10} Eine Sonderstellung nimmt die weiße Bevölkerung im Alter von 25 bis 39 Jahren ein, bei der das nichtkardiale Magenkarzinom entgegen des allgemeinen Trends erhöhte Inzidenzraten aufweist.¹¹ Ein signifikanter Zusammenhang ist zwischen dem Neuauftreten von Magenkarzinomen und dem Alter der Bevölkerung zu erkennen. Erst mit zunehmenden Alter wird der Gipfel bei beiden Geschlechtern erreicht, so dass das mittlere Erkrankungsalter bei Männern mit 71 Jahren sowie bei Frauen mit 75 Jahren vergleichsweise hoch zu anderen Tumorentitäten zum Liegen kommt.^{7,12} Das Nicht-Kardia-Karzinom tritt in einem ungefähren Verhältnis von 2:1 öfter bei Männern als bei Frauen auf. Im Falle des Kardia-Karzinoms ist sogar ein Verhältnis von bis zu 6:1 zu Ungunsten des männlichen Geschlechts beschrieben.¹³ Trotz dessen die Mortalität global weiter rückläufig ist, hat das Magenkarzinom immer noch eine schlechte Prognose mit einer entsprechend hohen Sterberate,

so dass es nach dem Lungenkarzinom an 2. Stelle rangiert.³ In Bezug auf Deutschland macht das Magenkarzinom 4-5% aller malignen Erkrankungen aus und verursacht ebenso ca. 4-5% aller Krebssterbefälle.¹² Die Inzidenz belief sich im Jahre 2013 auf ca. 16,2/100.000 Männer bzw. 8,1/100.000 Frauen.¹⁴ Die relative 5-Jahres-Überlebensrate variiert von 28-39%.^{12,14}

1.1.2 Ätiologie

1.1.2.1 *Helicobacter pylori* - Infektion (Typ-B-Gastritis)

Die chronische Infektion mit dem gramnegativen Bakterium *Helicobacter pylori* steht in einem engem ätiologischen Zusammenhang mit dem Magenkarzinom.⁹ Seit 1994 wird *H. pylori* von der International Agency for Research on Cancer (IARC) als Klasse-I-Karzinogen eingestuft.¹⁵ Allein mehr als die Hälfte der Weltbevölkerung ist mit *H. pylori* infiziert, so dass es weltweit eine der häufigsten chronischen bakteriellen Infektionen darstellt.¹⁶ Unterschiedliche Studientypen haben einen signifikanten Zusammenhang zwischen der *H. pylori*-Seropositivität und dem Magenkarzinomrisiko aufgezeigt.¹⁷⁻²⁰ Die erhebliche, vor allem in Entwicklungsländern anzutreffende Prävalenz ist eng mit sozioökonomischen Faktoren verbunden.²¹ Bereits zumeist im frühen Kindesalter erfolgt die Infektion vorrangig auf fäkal-oralem Weg durch kontaminiertes Wasser oder verschmutzte Nahrung, aber auch teilweise auf oral-oralem Weg und persistiert zeitlebens.²² Dabei kolonisiert das Bakterium die Magenmukosa und spaltet mithilfe des Enzyms Urease Harnstoff in Ammoniak und Kohlendioxid. Ammoniak ist für die pH-Wert-Erhöhung in der direkten Umgebung des Bakteriums verantwortlich, so dass es zur Neutralisation der Magensäure kommt. Über verschiedene Pathogenitätsfaktoren wie beispielsweise das Zytotoxin-assoziierte Gen A wird die Magenmukosa geschädigt und die Gastrinfreisetzung erhöht, woraus eine Entzündung der Magenschleimhaut bis hin zur Entwicklung eines invasiven Magenkarzinoms vom intestinalen Typ resultieren.^{23,24} Somit kann *H. pylori* als einer der stärksten Risikofaktoren für das nichtkardiale Magenadenokarzinom angesehen werden.²⁵⁻²⁷ Dagegen korreliert die Infektion mit *H. pylori* umgekehrt zum Erkrankungsrisikos eines kardialen Magenkarzinoms bzw. zeigt die therapeutische Beseitigung von *H. pylori* als Folge eine Zunahme des Risikos für das Auftreten von Adenokarzinomen im Bereich der Magenkardia auf.²⁸ Diese Ergebnisse werden durch eine Meta-Analyse von prospektiven Kohortenstudien bestätigt, welche besagen, dass die *H. pylori*-Infektion mit einem erhöhten Risiko für nichtkardiale Magenkarzinome verbunden ist, allerdings nicht als Ursache für Kardiakarzinome in Zusammenhang gebracht werden kann.²⁹ Klinisch-randomisierte Langzeitstudien in Regionen mit erhöhten Magenkarzinomaufkommen haben bewiesen, dass sich eine antibiotische Kurzzeitbehandlung zur Eradikation von *H. pylori* protektiv auf die Progression von Vorläuferläsionen auswirkt und die Inzidenzrate vom Magenkarzinom signifikant senkt.^{30,31} Trotz alledem existiert derzeit keine wissenschaftliche „Evidenz“ für eine Etablierung eines

flächendeckenden Screeningverfahrens bzw. einer grundsätzlichen Helicobacter-pylori-Eradikation ohne Vorhandensein einer entsprechenden Symptomatik.^{32,33} Interessanterweise ist nämlich bei mit H. pylori-infizierten Patienten im Vergleich zu Nichtinfizierten das Risiko, im Bereich des distalen Ösophagus und der Magenkardia an einem Adenokarzinom zu erkranken, verringert.^{25,34,35} Jedoch wird der hier beschriebene protektive Effekt von H. pylori in der aktuellen Forschung kontrovers diskutiert.

1.1.2.2 Vorläuferläsionen

Vorläuferläsionen sind epitheliale Veränderungen der Magenmukosa, die als Indikator für ein erhöhtes Risiko der Karzinomentstehung dienen können. Insbesondere das Modell der Magenkarzinogenese nach Correa beschreibt eine Serie sequenzieller präkanzeröser Veränderungen der Magenmukosa, die dem intestinalen Typ des Magenkarzinoms vorausgehen.^{24,36–38} Dementsprechend werden, bedingt durch die chronisch aktive, nicht-atrophe Gastritis sowie dem konsekutiven oxidativen Stress, die Stadien der multifokalen atrophen Gastritis, komplette sowie anschließend inkomplette intestinale Metaplasie, niedrig- sowie hochgradig intraepithelialen Neoplasie und final das des invasiven Magenadenokarzinoms durchlaufen.^{23,24,36,39,40} In Bezug auf das diffuse Magenkarzinom sind spezifische und histologisch identifizierbare Vorläuferläsionen weitestgehend unbekannt.⁴¹ Zumindest atypische Zellen mit intrazytoplasmatischen Schleimhautvakuolen in der Drüsenhalsregion im Sinne globoider Dysplasien können als Präkursorläsion angesehen werden.⁴²

Die **Atrophie** der Magenmukosa ist gekennzeichnet durch einen Verlust der spezifischen Drüsenkörper, tritt meist herdförmig multifokal auf und zeigt eine hohe Korrelation mit einer Korpus prädominanten Gastritis.^{43–46} Die sich anschließende **intestinale Metaplasie** ist definiert als eine Umdifferenzierung des Epithels der Magenschleimhaut mit variabler Enzym- und Muzinproduktion, wobei zwischen einem kompletten und einem inkompletten Typ unterschieden wird.^{1,44} Bei Nachweis einer fokalen Atrophie und intestinalen Metaplasie muss jedoch keine endoskopisch-biopsische Überwachung erfolgen, da das Karzinomrisiko nach 10 Jahren mit weniger als 1,8% einzustufen ist.^{32,41,44,47} Somit werden diese beiden Stadien mittlerweile eher als nur äußerst gering präkanzeröse Phänomene eingeordnet.⁴⁸ Dazu gegensätzlich stellt sich die **intraepithelialen Neoplasie** dar, die sowohl auf dem Boden einer intestinalen Metaplasie als auch sporadisch auftritt und aufgrund genetischer Veränderungen als obligate Präkanzerose des Magenkarzinoms gilt.^{1,49} Eine weitere histologische Subklassifizierung der intraepithelialen Neoplasie in low- und high-grade wurde aufgrund der erheblichen Unterschiede bezüglich der Progressionsrate vorgenommen.²⁴ Im Vergleich zur niedriggradigen intraepithelialen Neoplasie, die in weniger als 25% der Fälle im Verlauf

von 1 bis 4 Jahren zur Progression führt, entwickelt sich aus der hochgradig intraepithelialen Neoplasie in über 80% der Fälle innerhalb von 4 bis 48 Monaten ein Karzinom.^{1,41}

Gastrale **Adenome** sind gut umschriebene, benigne Läsionen der Magenschleimhaut, die eine zweifelsfreie intraepitheliale Neoplasie darstellen.^{1,50-52} Anhand der Struktur werden sie in tubuläre, tubulovillöse und villöse Adenome unterteilt.^{1,50,52} Das maligne Entartungsrisiko richtet sich nach dem histologischen Aufbau, dem Grad der intraepithelialen Neoplasie, dem makroskopischen Erscheinungsbild sowie der Größe. Dementsprechend tritt dies bei einer Adenomgröße von < 2cm nur in ca. 2% der Fälle bzw. > 2cm in 40-50% der Fälle auf.⁵² Villöse Adenome zeigen unabhängig davon generell eine höhere Tendenz der malignen Entartung.⁵²

1.1.2.3 Genetische Faktoren

Zumeist ist das Auftreten von Magenkarzinomen sporadisch bedingt, doch weisen 8-10% davon eine erbliche Komponente auf.⁵³⁻⁵⁵ In diesem Zusammenhang stellt besonders eine positive Familienanamnese mit genetischen Syndromen wie dem Li-Fraumeni-Syndrom (v.a. TP53-Genmutation), dem Peutz-Jeghers-Syndrom (v.a. STK11-Genmutation), der familiären adenomatösen Polyposis (AFP; APC-Genmutation) sowie dem hereditären nicht-Polyposis-assoziierten kolorektalen Karzinom (HNPCC; vorrangig MLH1+MSH2 Gendefekt) einen erheblichen Risikofaktor dar, früher als das für gewöhnlich mittlere Erkrankungsalter von über 70 Jahren mit der Krankheit in Berührung zu kommen.^{52,56-60} Ein signifikant erhöhtes Risiko tritt ebenso bei Verwandten 1. Grades und bei Personen mit der Blutgruppe A auf.^{54,61-64} Desweiteren fällt das hereditäre diffuse Magenkarzinom (HDGC) in diese Rubrik, welches eine CDH1-Genmutation vom transmembranen Glykoprotein E-Cadherin aufweist.⁶⁵⁻⁶⁷ Besteht familiär bedingt bereits eine Keimbahnmutationen im BRCA1- und BRCA2-Gen, kann sich das Risiko um 20-60% erhöhen, an einem Magenkarzinom zu erkranken.⁶⁸

1.1.2.4 Weitere Faktoren

Nach Ansicht des deutschen Schriftstellers Gustav Freytag ist der Mensch ein Gewohnheitstier. Seine alltäglichen Ernährungsgewohnheiten und sein Genussmittelkonsum können bei besonders einseitiger Inanspruchnahme das Tumorrisiko negativ beeinflussen. Es wird als erwiesen angesehen, dass ein hoher Konsum von Salz und Räucherwaren sowie eine gegensätzlich unzureichende Aufnahme von frischem Obst und Gemüse das Erkrankungsrisiko erhöhen.^{26,27,69-71} Rotes, industriell verarbeitetes Fleisch wirkt sich speziell bei bereits H.pylori-seropositiven Menschen negativ aus, an einem nichtkardialen Magenkarzinom zu erkranken. In Bezug auf das Kardial-Karzinom konnte keine Korrelation nachgewiesen werden.⁷² Menschen mit perniziöser Anämie fallen ebenso unter die Rubrik der Risikopatienten, da sie ein bis zu 7-fach erhöhtes relatives Risiko aufweisen können, im Krankheitsverlauf ein Magenkarzinom zu entwickeln.^{73,74} Desweiteren gilt eine Epstein-Barr-

Virusinfektion in der Anamnese als prädisponierend, da empirisch alleine fast 10% aller Magenkarzinome durch EBV bedingt sind.⁷⁵ Aufgrund der seltenen Prävalenz von hyperplastischer Gastropathie (M. Ménétrier), können bisher nur Fallberichte den Verdacht erhärten, dass diese Erkrankung Einfluss auf die mögliche Entstehung eines Magenkarzinoms nimmt.^{76–78} In Hinblick auf Genussmittel wird vor allem der Nikotinkonsum als stärkster verhaltensbedingter Risikofaktor beim Magenkarzinom angesehen.⁷⁹ Prospektive Studien belegen eine signifikant dosis-abhängige Verbindung zwischen dem Rauchen und dem Magenkarzinomrisiko.^{27,80–82} Als allgemeine Risikofaktoren sind des Weiteren ein fortgeschrittenes Alter, das männliche Geschlecht, Adipositas, mangelnde körperliche Aktivität sowie vorherige Magenoperationen mit konsekutivem Gallereflux zu nennen.^{52,83} Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Differenzierung zwischen Kardial- und Nicht-Kardial-Karzinomen epidemiologisch wie auch ätiologisch von erheblicher Bedeutung ist. Denn gelten bei der Entstehung des distalen Magenkarzinoms v.a. eine *H. pylori*-Infektion, niedriger sozialer Status und die Ernährungseinflüsse als die wichtigsten Risikofaktoren, rücken im Falle des proximalen Magenkarzinoms eher das männliche Geschlecht, Übergewicht und die gastroösophageale Refluxkrankheit bei der Entstehungsgeschichte in den Vordergrund.⁹ Das fortgeschrittene Lebensalter ist hingegen für beide Tumorlokalisationen identisch negativ prädisponierend.⁹

1.1.3 Klinik

Oftmals ist die Klinik bei Patienten im frühen Stadium ausbleibend bzw. äußerst unspezifisch, so dass das Magenkarzinom für gewöhnlich erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden kann und kurative Therapieoptionen dementsprechend bereits limitiert erscheinen. So können vor allem die onkologische Trias aus Fieber (>38°C), Nachtschweiß und Gewichtsverlust (>10% des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten) als sog. B-Symptomatik bzw. weitere allgemeine Symptome wie Müdigkeit, Übelkeit und Leistungsminderung in Erscheinung treten.^{84,85} Spezifischere Alarmsymptome sind Dysphagie, Inappetenz, zunehmende Abneigung gegenüber Fleisch, rezidivierendes Erbrechen, Magenentleerungsstörungen, Meläna, gastrointestinale Blutungen und Aszites bei bereits vorhandener peritonealer Metastasierung.^{32,76,84,86} Bei der körperlichen Untersuchung können palpable Tumore im Epigastrium oder vergrößerte Lymphknoten wie die Virchow-Drüse als sog. Sentinel-Lymphknoten des Magenkarzinoms im Bereich der Fossa supranavicularis major sinistra richtungsweisend sein.^{76,84}

1.1.4 Diagnostik

Die vollständige endoskopische Untersuchung des Magens besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von Neoplasien und gilt deshalb als Goldstandard der Diagnostik.³² Insbesondere die Vermeidung von Strahlenexposition sowie die Möglichkeit, während der

Gastroskopie gleichzeitig Biopsien suspekter Herde zu entnehmen, zählt zu ihren Vorteilen.³² Zur anschließenden Beurteilung der Invasionstiefe des Tumors und des regionalen Lymphknotenstatus dienen vor allem die Endosonographie sowie die Computertomographie mit i.v. Kontrastmittel als entsprechende Untersuchungsmaßnahmen.³² Weiterführend kann eine Laparoskopie zur Verbesserung der Staging-Genauigkeit beitragen, um ggf. Lebermetastasen und Peritonealmetastasen in den fortgeschrittenen Stadien auszuschließen.³² Nach derzeitigem Kenntnisstand liegt keine Evidenz für einen Nutzen der Bestimmung von serologischen oder molekularen Markern in Hinblick auf die Primärdiagnostik vor.³² Lediglich zur Verlaufskontrolle können Tumormarker wie CEA, CA19-9 und CA72-4 zum Einsatz kommen.^{32,86}

1.1.5 Pathohistologie

1.1.5.1 Lokalisation

Die häufigsten Lokalisationen stellen das Antrum bzw. der präpylorische Raum mit über 65% der Fälle dar. Ungefähr 10-25% kommen im Bereich der kleinen Kuvatur oder der Kardia zum Liegen. Vereinzelt treten solitäre Karzinome im Korpus- bzw. Fundusbereich auf.^{86,87} In 10% der Fälle tritt der Tumor multizentrisch auf, so dass anhand des longitudinalen Durchmessers der jeweilige Bezirk ausgewählt wird, in dem sich der größte Volumenanteil befindet, um eine richtungsweisende Tumorlokalisierung festzulegen.⁸⁷

1.1.5.2 Makroskopie

Heutzutage reicht die reine makroskopische Einteilung des Magenkarzinoms präoperativ bei weitem nicht mehr aus, da infolge der histologischen Kontrolle eine Aussage mit höherer Validität erfolgen kann. Trotz dessen stellt sie einen Grundpfeiler der ausführlichen pathohistologischen Untersuchung dar. Betrachtet man zunächst das Magenfrühkarzinom, ist eine Orientierung zur makroskopischen Einteilung anhand der Japanischen Klassifikation nach Wachstumstyp, Tumorgröße und Invasionstyp gegeben.^{88,89} Die Differenzierung in superficial spreading type, small mucosa type und penetrating type ist innerhalb der Frühkarzinome für die Abschätzung der Wahrscheinlichkeit bereits bestehender Lymphknotenmetastasen von erheblicher Bedeutung. Im Falle des fortgeschrittenen Magenkarzinoms können die makroskopischen Wachstumsformen mithilfe der Borrmann-Klassifikation seit 1926 in 5 Grade untergliedert werden: Typ I = polypös exophytisch; Typ II = ulzeriert, mit scharfer Abgrenzung zur Umgebung; Typ III = ulzeriert, mit unscharfer Abgrenzung zur Umgebung; Typ IV = diffus infiltrierend.⁹⁰ Besonders das diffus wachsende Karzinom ist häufig mit Typ IV assoziiert, infiltriert oberflächlich Mucosa und Submucosa und erzeugt plaque-ähnliche, flache Defekte mit und ohne Ulzerationen.¹ Wohingegen der intestinale Typ nach Laurén häufiger mit den Typen I+II in Verbindung gebracht wird.⁹¹

1.1.5.3 Histologie & Grading

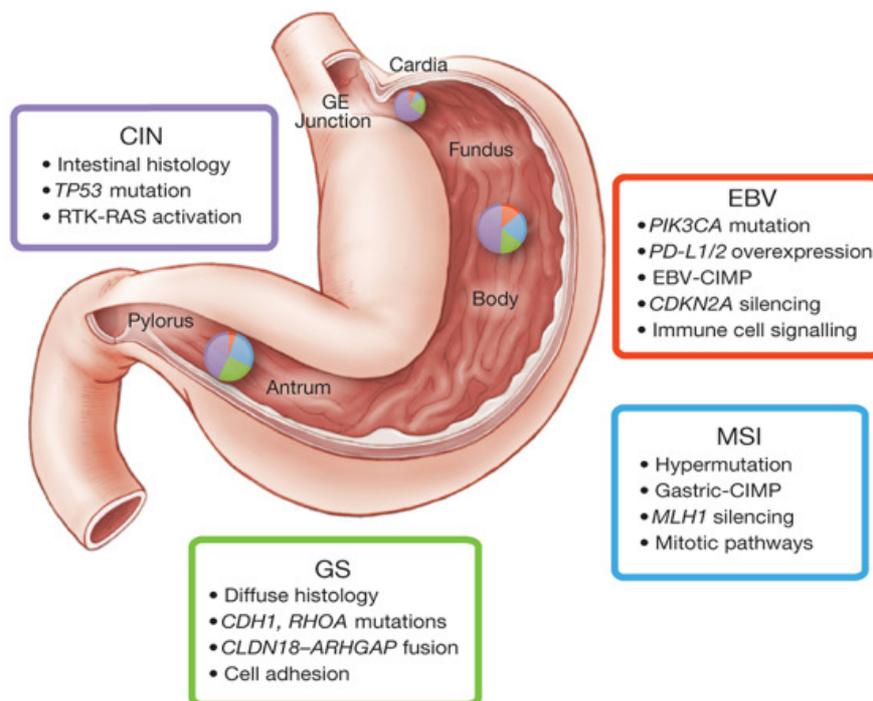
Die Heterogenität des Magenkarzinoms spiegelt sich in der Diversität der zahlreich zur Verfügung stehenden histopathologischen Klassifizierungs-Schemata wieder.¹ Insbesondere die der WHO und nach Laurén haben sich als klinisch bedeutsam und gut reproduzierbar erwiesen. Nach der WHO-Klassifikation erfolgt die Einteilung entsprechend prädominant histologischer und morphologischer Gesichtspunkte, so dass in Kategorien des tubulären, papillären, muzinösen, schwach kohäsiven (einschl. Siegelringzellkarzinom) und gemischten Adenokarzinomen des Magens differenziert wird.^{1,92} Seit 1965 wird nach Laurén mit Fokus auf das entsprechende Wachstumsmuster zwischen Karzinomen vom intestinalen, diffusen und Mischtyp unterschieden.⁹³ Das Karzinom vom intestinalen Typ zeigt Drüsenstrukturen mit einem variierenden Differenzierungsgrad sowie polypösen Wachstumsmuster und entsteht meist auf dem Boden einer intestinalen Metaplasie bzw. H. pylori-Infektion.^{1,36,93–95} Die häufig scharfe Begrenzung und ein guter bis moderater Differenzierungsgrad der Tumorzellen führen zu einer besseren Prognose im Vergleich zum Karzinom des diffusen Typs.⁹³ Letzterer besteht aus einem diskohäsiven Zellverband mit mäßig bis schlechten Differenzierungsgrad und zeichnet sich durch ein deutlich infiltratives Wachstum in der Magenschleimhaut aus.⁹³ Das histopathologische Grading wird nach der aktuellen WHO-Klassifikation von 2010 vorgenommen und gilt streng genommen nur für tubuläre Karzinome: gut differenziert (G1), mäßig differenziert (G2), schlecht differenziert (G3) und undifferenziert (G4).^{1,87} Darüber hinaus kann die Einteilung auch vereinfacht in low- (G1/G2) und high-grade (G3/G4) erfolgen.^{1,87} Nach erfolgter neoadjuvanter Radio- und/oder Chemotherapie ist ein histologisches Regressionsgrading durchzuführen, welches sich in Deutschland nach den Vorschlägen der Münchener Arbeitsgruppe um Becker richtet.⁹⁶

1.1.5.4 Staging

Das Staging des Magenkarzinoms erfolgt seit 2017 mithilfe der 8. Auflage der TNM-Klassifikation der International Union Against Cancer (UICC). Anhand dieser Einteilung wird die lokale Tumorausbreitung (T-Kategorie), der Lymphknotenstatus (N-Kategorie) und das Auftreten von Fernmetastasen (M-Kategorie) beurteilt.⁸⁷ Besonders in Hinblick auf die Definition der N-Kategorie ist hervorzuheben, dass zur Feststellung des N3b Status mind. 16 Lymphknoten histologisch aufbereitet werden müssen, um eine Aussage treffen zu können.¹ Darüber hinaus sind die T-, N- und M-Kategorien stark an die Klassifikation der Tumore des Ösophagus angelehnt, um in Anbetracht der Tumorentstehung entlang des ösophagogastralen Übergangs einem differenziert therapeutischen Vorgehen gerecht zu werden.^{1,87} Zusätzlich werden die Infiltration von Lymphgefäßen, Nerven und Venen sowie der Nachweis eines möglichen Residualtumors im Resektionsrand erfasst.⁸⁷

1.1.6 Molekulare Klassifikation

Die Forschungsgruppe um „The Cancer Genome Atlas Project“ (TCGA) hat im September 2014 eine neue, auf molekularen Untersuchungsmethoden basierende Klassifikation präsentiert und somit evtl. ein neues Zeitalter in der Geschichte des Magenkarzinoms eingeläutet. Dabei wurden anhand von 295 primären Adenokarzinomen 4 molekulare Subtypen identifiziert. Diese sind der Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierte Typ (8,8%), der Mikrosatelliten-instabile (MSI) Typ (21,7%), der Genomisch-stabile (GS) Typ (19,7%) und der Chromosomal-instabile (CIN) Typ (49,8%).⁹⁷ Weiterführend wurde festgestellt, dass die EBV-assoziierten Karzinome signifikant häufiger bei Männern und der MSI-Subtyp vorwiegend im fortgeschrittenen Patientenalter aufgetreten sind, der GS-Subtyp überwiegend dem diffusen Typ nach Laurén zugeordnet werden konnte und CIN-Tumore vor allem am gastroösophagealen Übergang lokalisiert waren.⁹⁷ Aufgrund der unterschiedlichen Mutationsraten der 4 Subtypen, den gezeigten Ergebnissen und Einteilungsmaßnahmen sowie der



sich erneut bestätigten molekularen Heterogenität des Magenkarzinoms im Allgemeinen, erhofft man sich spezifisch und individualisiert erweiterte Therapiekonzepte, die den zugrundeliegenden therapeutischen Zielstrukturen der jeweiligen Subtypen angelehnt sind.^{97,98}

Abb. 1: Die vier molekularen Subtypen des Magenkarzinoms: typische Merkmale und topographische Verteilung (Quelle: „The Cancer Genome Atlas Research Network, Nature 2014“)

1.1.7 Therapie

Nach gegenwärtigem Stand ist der Schlüssel zum bestmöglichen Behandlungserfolg auch beim Magenkarzinom das multimodale Therapiekonzept. Zunächst gilt die chirurgische Resektion inklusiver D2-Lymphadenektomie ohne Splenektomie sowie ohne Pankreaslinksteilresektion als die Standardtherapie für alle potenziell resektablen Magenkarzinome bei kurativer Intention.^{32,99} Eine Ausnahme bilden die Magenfrühkarzinome (T1a N0 M0; UICC Stadium IA), wenn sie endoskopisch komplett R0 reseziert werden können.³² Eine weitere Differenzierung bezüglich des

Resektionsausmaßes muss in Hinblick auf die Tumorlokalisation, die TNM-Kategorie und dem histologischen Typ (intestinaler vs. diffuser Typ nach Laurén-Klassifikation) erfolgen. Bei Karzinomen des oberen und mittleren Drittels wird in der Regel eine totale Gastrektomie, im Bereich des unteren Drittels zumeist eine subtotale distale Magenresektion angestrebt.³² Hinsichtlich des Rekonstruktionsverfahrens wird nach totaler Gastrektomie wie auch subtotaler distaler Magenresektion die Roux-Y-Rekonstruktion als das meist angewandte Verfahren angesehen.¹⁰⁰ Mithilfe des Einsatzes von neoadjuvanter Chemotherapie und/oder Radiochemotherapie kann ein entsprechendes Downsizing des Tumors erfolgen und somit R0-Resektionsraten bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (UICC-Stadium IB–IIIC) erhöht und die Prognose insgesamt verbessert werden.¹⁰¹ Die Ergebnisse der MAGIC-Studie 2006 sowie der FLOT4-AIO-Studie 2016 unterstreichen zudem das perioperative Konzept der chemotherapeutischen Behandlung, indem alle innerhalb ihrer Fragestellung eine signifikante Steigerung der Überlebensrate, verbesserte Resektionsrate sowie progressionsfreie Zeit dokumentieren konnten und hierauf Patienten mit lokal fortgeschrittenem resektablem Magenkarzinom perioperativ nun entsprechend dem seit 2017 etablierten FLOT-Schema zugeführt werden.^{32,102–105} Eine alleinige adjuvante Radio-/ Chemotherapie verspricht hingegen nach derzeitiger Studienlage kein verbessertes Outcome für den Patienten.^{32,102} Weiterhin zeigen erste Ergebnisse einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) in Kombination mit zytoreduktiver Chirurgie eine positive Tendenz. Hierfür ist jedoch eine sorgfältige Patientenselektion im Vorfeld notwendig, welche ggf. mittels Staging-Laparoskopie optimiert werden kann.^{106,107} Ein ebenso Erfolg versprechender Ansatz stellen molekulare Marker wie VEGF, HER2 und c-MET dar, die der verbesserten Abschätzung der Prognose von Magenkarzinompatienten sowie das Ansprechen auf neo-/ adjuvante Therapien dienen können.¹⁰⁸ Mittlerweile hat sich auf dieser Grundlage beispielsweise Trastuzumab (HER2-Antikörper) seit 2010 als weitere Therapieoption etabliert.^{109,110}

1.1.8 Prognose

Der Krankheitsverlauf des Magenkarzinoms hängt erheblich von dem Stadium ab, in dem sich die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose befindet. Dazu sind v.a. die Invasionstiefe des Karzinoms, der Lymphknotenstatus und das Vorhandensein von Fernmetastasen zu zählen. Desweiteren spielen Faktoren wie eine chirurgisch erfolgte R0-Resektion, das Alter, etwaige Begleiterkrankungen und der Allgemeinzustand des Patienten eine signifikante Rolle.^{111,112} Zumeist erfolgt die Diagnosestellung erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium, so dass die 5-Jahres-Überlebensrate derzeit nicht über 25-36% hinausragt.¹² Liegt zudem bereits eine Fernmetastasierung vor (pM1, UICC IV), erreichen die Patienten nach dem operativen Eingriff eine 5-Jahres-Überlebensrate von durchschnittlich lediglich 4,1 Monaten.¹¹³ Aufgrund meist fehlender Frühsymptomatik trifft dieser Zustand bereits auf ca. 70%

der Patienten bei Erstdiagnosestellung zu.¹¹⁴ Diese Patientengruppen sollten primär einer Chemotherapie mit einer dann möglichen Lebenserwartung von bis zu einem Jahr zugeführt werden.

1.2 Protoonkogene und Rezeptortyrosinkinasen

Zumeist geht die Entstehung einer malignen Entartung mit der Fehlfunktion zellulärer Mechanismen einher, worunter vor allem die Regulierung von Proliferation, Differenzierung und Apoptose der Zellen zu verstehen sind.¹¹⁵ In diesem Prozess der Kanzerogenese des Magenkarzinoms nimmt die konstitutive Aktivierung sogenannter Protoonkogene eine zentrale Rolle ein. Dabei handelt es sich um im zellulären Genom vorhandene DNA-Sequenzen, die durch eine Mutation innerhalb des Regulationsbereiches zu Onkogenen mutieren können.¹¹⁶ Die meisten dieser Gene kodieren für Bestandteile der zelleigenen Signalübertragungswege, wobei den Rezeptortyrosinkinasen (RTK) als Schaltstelle zwischen extra- und intrazellulärer Informationsübertragung eine entscheidende Bedeutung zukommt. Bisher wurden 58 dieser Transmembranproteine mit intrinsischer Tyrosinkinaseaktivität identifiziert und in 20 Subgruppen unterteilt.^{117,118} Zwei davon werden von den in dieser Arbeit untersuchten Protoonkogenen HER2 und c-MET kodiert und gelten als mögliche Therapieangriffspunkte.^{117,119}

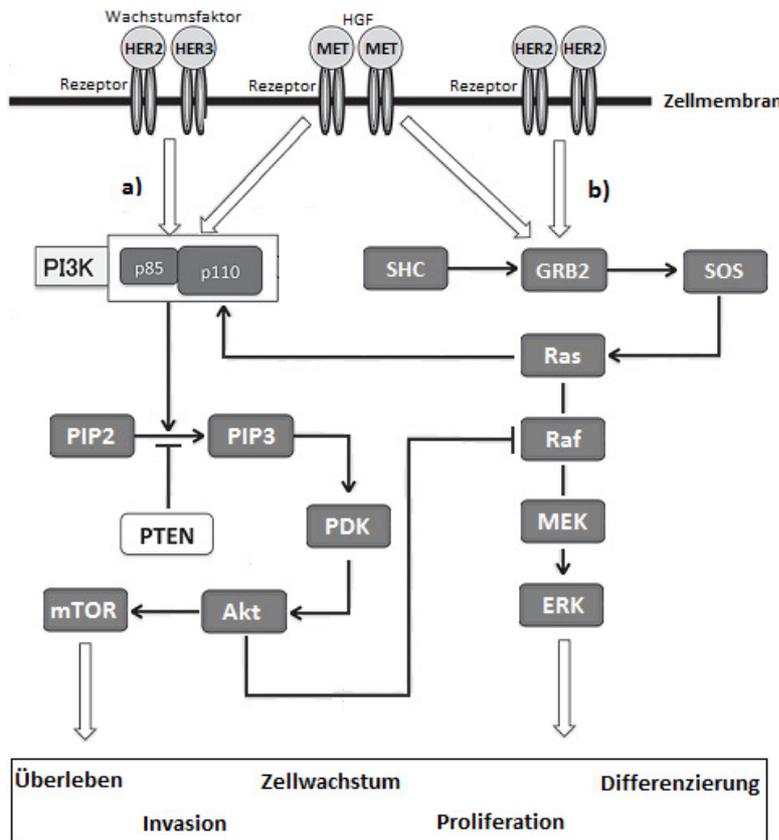
1.2.1 Struktur der Rezeptortyrosinkinasen

RTK binden zwar zahlreiche unterschiedliche Wachstumsfaktoren, doch weisen sie strukturelle Gemeinsamkeiten auf. Die Rezeptoren besteht aus der extrazellulären Domäne als entsprechende Ligandenbindungsstelle, der hydrophob-lipophilen Transmembrankomponente und dem intrazellulären katalytischen Abschnitt, der sich aus einem juxtamembranen Anteil, einem Tyrosinkinasekomplex und einem Carboxylrest mit mehreren Autophosphorylierungsstellen zusammensetzt.^{120–122}

1.2.2 Rezeptortyrosinkinase-induzierte Signalprozesse

Die transmembrane Signalübertragung innerhalb der RTK-Familie basiert auf vergleichbaren Funktionsprinzipien. Im Falle des HER2-Rezeptors kann die Bindung eines HER1-/HER3-/HER4-rezeptorspezifischen Liganden eine Heterodimerisierung induzieren.^{123–125} Die potenteste Kombination im Sinne der onkogenen Wirkung stellt dabei das Heterodimer aus HER2/HER3 dar (s. Abb. 2).^{126,127} Als Besonderheit gegenüber den anderen Familienmitgliedern kann HER2 die Signaltransduktion bei entsprechender Überexpression ohne zusätzliche Ligandenaktivierung auch durch eine Homodimerisierung in Gang setzen (s. Abb. 1).¹²⁸ Eine Homodimerisierung wird ebenso durch die Bindung des c-MET-rezeptorspezifischen Liganden HGF erzielt (s. Abb. 1).^{129,130} Nach der Dimerisierung folgt die Aktivierung der katalytischen Untereinheit in der intrazellulären

Kinasedomäne durch die Transphosphorylierung des Carboxylendes.^{123–125,130} Diese phosphorylierten Tyrosinreste dienen als reversible Andockstellen für zahlreiche zytoplasmatische Signalmoleküle, so dass im Anschluss an deren Aktivierung Signaltransduktionsmechanismen initiiert werden.^{130,131} Noch vor ein paar Jahren wurde die Annahme vertreten, dass nur eine geringe bis keine Überkreuzung der



Kaskaden stattgefunden hat.¹³² Mittlerweile spricht man aber von einem komplexen Signaltransduktions-Netzwerk.¹³³ Darunter sind bei soliden Tumoren im Allgemeinen und beim Magenkarzinom im Speziellen vor allem der **Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt-** und der **Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK)-Signalweg** zu verstehen.^{129,131,134,135} Beide Wege zeichnen sich durch die Einflussnahme auf die Proteinbiosynthese, zelluläre Differenzierung sowie Proliferation und Apoptose aus.^{134,136–139}

Abb. 2: Vereinfachte und modifizierte Darstellung des Signaltransduktions-Netzwerkes bestehend aus den:
a) PI3K/Akt- und b) MAPK-Signalwegen^{129,131,138–143}

1.2.2.1 Der Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt-Signalweg

HER3 besitzt multiple Bindungsmotive für die p85-Untereinheit von **PI3K** und zählt somit als dessen effizientester Stimulator.¹⁴⁴ Außerdem im **PI3K**-Komplex enthalten ist die als Katalysator agierende p110-Untereinheit, die vom PI3KCA-Gen kodiert wird und über das G-Protein **Ras** co-aktiviert werden kann.^{137,138} Im darauffolgenden Schritt wird die Botenstoff-Konvertierung von **PIP2** (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat) in **PIP3** (Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphat) eingeleitet.¹³⁸ Daraus resultiert die Aktivierung der Phosphatidylinositol-abhängigen Kinase **PDK**. Nach Rekrutierung des Protoonkogens **Akt** an den aktivierten **PI3K**-Komplex, wird dieser durch **PDK** phosphoryliert.¹³¹ Als Gegenspieler von **Akt** stellt sich das Phosphatase- und Tensin-Homolog **PTEN** dar, indem es **PIP3** dephosphoryliert und die Aktivierung der Serin/Threonin-Kinase inhibiert.¹³¹ Abschließend wird das

Protein **mTOR** („mechanistic target of rapamycin“) via **Akt** phosphoryliert, so dass dieses im aktivierten Zustand in die Zellregulationsmechanismen eingreifen kann.^{137,145}

1.2.2.2 Der Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK)-Signalweg

Der **MAPK**-Signalweg wird mit Blick auf unsere Fragestellung durch die Rekrutierung eines **SHC/GRB2/SOS**-Adapterproteinkomplexes einerseits am c-MET-Homodimer bzw. andererseits innerhalb der HER-Familie bevorzugt am HER2-Homodimer ausgelöst (s. Abb. 1).^{131,146,147} Nachfolgend wird das G-Protein **Ras** rekrutiert, in die aktivierte Form Ras-GTP überführt und eine mehrstufige Phosphorylierungskaskade aus hintereinandergeschalteten Proteinkinasen in Gang gesetzt.¹³⁹ Dazu gehören das „rat fibrosarcoma“ **Raf**, die MAP-Kinase-Kinase **MAPKK/MEK** sowie **ERK**, die extrazellulär signalregulierte Kinase. **Raf** kann zudem eine Inhibition der eigenen Phosphorylierung durch **Akt** übergreifend aus dem **PI3K**-Signalweg erfahren.¹⁴⁰ **ERK** reguliert letztlich vielfältige Proteine, darunter fallen Zellzyklusproteine, Transkriptions- und antiapoptotische Faktoren.¹⁴⁰

1.2.3 Der transmembrane Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor c-MET

Ursprünglich wurde das Protoonkogen c-MET als Produkt einer chromosomalen Translokation innerhalb einer menschlichen Osteosarkom-Zelllinie identifiziert, nachdem eine Behandlung mit dem chemischen Karzinogen N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin (MNNG) erfolgt war.¹⁴⁸ Das infolgedessen auf dem langen Arm des Chromosoms 7 lokalisierte Gen kodiert für den transmembranen Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor c-MET mit einem Molekulargewicht von circa 190 kDa.^{149,150} Als spezifischer Ligand fungiert der Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF), auch bekannt unter den Namen „Scatter Factor“ (SF).^{149,151,152}

1.2.3.1 Biologische Funktion von c-MET

Das physiologische Expressionsmuster stellt sich derweil sehr vielfältig dar, so dass c-MET in epithelialen, mesenchymalen als auch endothelialen Zellen anzutreffen ist.^{135,153,154} Funktionell werden c-MET durch Wirkungsentfaltung entlang der PI3K/Akt- und MAPK-Signalwege zahlreiche pleiotropische Prozesse nachgesagt.^{129,135,155,156} Dabei interagiert der c-MET-Rezeptor mit etlichen anderen Membranproteinen, die einen modulierenden Einfluss auf seine Aktivierung nehmen können.¹⁵⁷ Diese pleiotropischen Effekte nehmen unter physiologischen Bedingungen als auch während der embryonalen Entwicklung eine entscheidene Rolle ein.¹³⁰ Darunter zu verstehen sind beispielhaft: Zellproliferation, -migration, -motilität und -mobilität; Einflussnahme auf Wundheilung, Angiogenese, Hämatopoese, endothelialer bzw. epithelialer Tubulogenese sowie Morphogenese von Epithel- und Nervenzellen; Organregeneration von Herz, Lunge, Leber und Niere.^{156,158-168} Mit Blick auf die Embryogenese seien auszugsweise die Entwicklungen der Plazenta, des Bewegungsapparates, der Leber und der pankreatischen Langerhans-Inselzellen aufgeführt.¹⁶⁹⁻¹⁷³ Besonders am Beispiel

von Mäuse-Embryonen konnte anhand einer Disregulation der c-MET-Expression der verringerte Einfluss auf die Ausbildung der Plazenta bzw. der Skelettmuskulatur in erheblichem Ausmaße bis hin zum Tod des Mäusekollektivs demonstriert werden.^{169,172}

1.2.3.2 c-MET in Tumoren

Weicht c-MET mit seinem spezifischen Liganden HGF allerdings vom physiologischen Muster des Signalübertragungsweges ab, kann dies eine invasive Wachstumsstimulierung von Malignomen plus deren Metastasierung zur Folge haben.^{174,175} Dieser Zusammenhang konnte beispielsweise bereits für Nierenzell-, Pankreas-, Lungen-, Mamma-, Schilddrüsen- und kolorektale Karzinome sowie bei Leukämien, Lymphomen und dem malignen Melanom nachgewiesen werden.^{176–185} Erstmals konnte c-MET, damals noch als Protein p145 bezeichnet, 1988 von Giordano et al. an der Mitwirkung der Magenkarzinomentstehung nachgewiesen werden.¹⁸⁶ Seitdem variieren die Angaben zur Inzidenzrate der c-MET-Überexpression entsprechend einer Metaanalyse von Yu et al. unter Berücksichtigung neun weiterer immunhistochemischer Studienrichtungen von 26-74%.¹⁸⁷ Desweiteren konnte in der Vergangenheit von Koniyasu et al. eine Assoziation zwischen einer c-MET-Überexpression und einer c-MET-Genamplifikation aufgezeigt werden.^{188,189} Jedoch scheint dieser Zusammenhang bezüglich der Inzidenzrate vor allem in westlichen Industrienationen nur bedingt zu bestehen (2-10%).^{190–192} Im Gegensatz zur nicht eindeutig prognostischen Aussagekraft von HER2, wird c-MET als negativer prognostischer Marker betrachtet und mit verstärkter Lymphknotenmetastasierung sowie Tumorinvasionstiefe, aggressivem peritonealen Verbreitungsmuster und verringertem OS in Verbindung gebracht.^{190–197}

1.2.3.3 Tyrosinkinaseinhibitoren von c-MET

Gegensätzlich zur als wirksam bewiesenen Trastuzumab-Therapie beim HER2-positiven Magenadenokarzinom, befindet sich die Datenlage im Falle des c-MET-Rezeptors bisher noch in ihren Anfängen. Große Hoffnungen hatte die Forschergruppe um Iveson et al. in den humanen, monoklonalen HGF-Antikörper Rilotumumab gesteckt.¹⁹⁸ Dieser wurde im Rahmen einer multizentrisch, randomisiert, doppelblinden Phase-II-Studie dem gängigen Regime um Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin (ECX) hinzugefügt.¹⁹⁸ In Anbetracht der zuversichtlich stimmenden Ergebnisse sowie gleichzeitiger Bestätigung anderer publizierter Studienresultate mit verbesserten OS and PFS, wurde 2012 die Phase-III-RILOMET-1-Studie gestartet.^{135,198,199} Aufgrund der zunehmenden Sterbezahlen im experimentellen Arm im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie, musste das Biotechnologieunternehmen Amgen im November 2014 alle gesponserten klinischen Studien im Zusammenhang mit Rilotumumab beim fortgeschrittenen Magenkarzinom abbrechen.²⁰⁰ Darüber hinaus konnten weitere Tyrosinkinaseinhibitoren wie Onartuzumab in Kombination mit

mFOLFOX6 sowie Foretinib bisher nur eine minimale bis keine Antitumoraktivität demonstrieren.^{200,201} Dementsprechend stehen auch weiterhin gegen HGF-/c-MET-gerichtete Tyrosinkinaseinhibitoren in klinischen Versuchsstudien unter Evaluierung.

1.2.4 Der humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)

Der humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor 2 wurde erstmals in chemisch induzierten Neuroglioblastomen bei Ratten identifiziert.^{202,203} Aufgrund der Tatsache, dass HER2 von mehreren Arbeitsgruppen unabhängig voneinander beschrieben wurde, existieren mehrere Synonyme wie ErbB-2, c-erbB-2, Her2/neu oder auch nur Neu. Das auf dem langen Arm des Chromosoms 17 lokalisierte Gen kodiert für einen transmembranen Glykoproteinrezeptor mit einem Molekulargewicht von 185kDa, welcher der Familie der Wachstumsfaktorrezeptoren zugeordnet wird.^{204,205} Die Mitglieder dieser Familie setzen sich aus HER1, welcher wiederum dem Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) entspricht, HER2/ErbB2, HER3/ErbB3 und HER4/ErbB4 zusammen.²⁰⁶ Funktionell wird ihnen die Regulation des Zellwachstums, der Zelladhäsion, der Zellmigration sowie der Zelldifferenzierung zugeschrieben.^{207,208} Trotz struktureller Ähnlichkeiten innerhalb der HER-Familie, stellen die Rezeptoren HER2 und HER3 Ausnahmen dar, indem für HER2 bisher noch kein spezifischer Ligand identifiziert werden konnte und HER3 als Einziger keine intrinsische Kinaseaktivität vorzuweisen hat.²⁰⁹⁻²¹¹ Außerdem befindet sich der HER2-Rezeptor als Monomer in einer offenen Konformation und verstärkt die Triggerung der sich anschließenden intrazellulären Signalkaskade, so dass er von den familieninternen Rezeptortypen zur Ausbildung von Heterodimeren bevorzugt herangezogen wird.^{126,131,212} Dementsprechend liegt der Verdacht nahe, dass vor allem die HER2-Überexpression in der Zellmembran die Zellproliferation und somit maligne Entartung begünstigt.^{203,213-215}

1.2.4.1 HER2 in Tumoren

Physiologisch ist der humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor 2 als fester Bestandteil auf einer Vielzahl von epithelialen, mesenchymalen und neuronalen Gewebetypen vorzufinden.^{131,216} Dazu zählen beispielhaft der Gastrointestinal-, Respirations-, Harn- und Reproduktionstrakt sowie der Verbund aus Nervensystem, Knochen, Muskeln und Haut.^{205,217,218} Tritt allerdings eine unphysiologische Gain-of-Function-Mutation im HER2-Gen auf, wird dieses Phänomen mit einer erhöhten Zellmotilität bzw. einem erhöhten Metastasierungspotenzial, einer verstärkten Invasivität sowie Angiogenese und einer ausgeprägten Resistenzentwicklung gegenüber der Apoptose assoziiert.^{116,219} Erstmals wurde dieses Ereignis im Falle des Magenkarzinoms als HER2-Überexpression 1986 von Sakai et al. bzw. als HER2-Genamplifikation 1990 von Houldsworth et al. beschrieben.^{220,221} Erhebliche Schwankungen bestehen bezüglich der Inzidenzrate und variieren stark

je nach Literaturquelle. Angaben von 10-38% bzw. sogar von 8-91% zeigen eine große Diskrepanz auf, welche auf die intratumorale Heterogenität der HER2-Genamplifikation zurückzuführen sein kann, wofür wiederum die chromosomale Instabilität als Hauptursache vermutet wird.^{110,112,222-232} Dadurch sind die Ergebnisse der IHC-Auswertung verschiedener, voneinander unabhängiger Labore signifikant beeinflusst worden. Desweiteren spielen Faktoren wie die Variationen der Tumorlokalisierung, -histologie, -stadien sowie die Antikörperwahl oder die geographische Distribution eine nicht zu vernachlässigende Rolle.²³³ Zudem ist eine HER2-Positivität vermehrt bei proximaler Tumorlokalisierung im Bereich des gastroösophagealen Übergangs (25%) sowie bei Adenokarzinomen vom intestinalen Typ im Vergleich zum diffusen Typ nach Laurén anzutreffen (16-34% > 2-7%).²³¹⁻²³⁵ Gegensätzlich verhält es sich z.B. mit Blick auf das transmembrane Glykoprotein E-Cadherin, welches durch eine abgelaufene Mutation des CDH1-Gens vorwiegend beim diffusen Typ des Magenadenokarzinoms beobachtet wird.²³⁵ Außerdem wird die Bedeutung von HER2 als prognostischer Marker beim Magenkarzinom in der Fachwelt weiterhin kontrovers diskutiert. Vergleichbar zu den schwankenden Angaben der Inzidenzrate, sind Meinungen über HER2 als ein starker negativer prognostischer Faktor bis hin zu keiner möglichen Assoziation zur Prognose in der Literatur vertreten.^{224,233,236-240} Tendenziell ist nach aktuellem Stand der Forschung bei einer HER2-Überexpression/ -Genamplifikation aber eher von einer negativen prognostischen Beeinflussung des Gesamt- (Overall Survival; OS) bzw. des metastasenfreien Überlebens (Disease-Free Survival; DFS) und einer stärkeren Tumoragektivität auszugehen.^{110,195,231,232,237,241-246} Weitere Studien haben ebenso gezeigt, dass HER2 entscheidend auf die Entstehung von zahlreichen anderen Tumorentwicklungen Einfluss nimmt. Dazu zählen bspw. Mamma-, Kolon-, Pankreas-, Lungen-, Prostata-, Blasen-, Ovarial-, Endometrium- und Ösophaguskarzinome.²⁴⁷⁻²⁵⁵ Besonders das Mammakarzinom ist bisher bezüglich des HER2-Status am umfassendsten untersucht worden.²⁵⁵

1.2.4.2 Trastuzumab for Gastric Cancer (ToGA) - Studie

Im Zuge dessen hat sich die Behandlung mit dem rekombinanten, humanisierten, monoklonalen HER2-Antikörper Trastuzumab (Handelsname Herceptin®, Roche) etabliert, welcher an die Domäne IV des extrazellulären Rezeptoranteils von HER2 bindet und bisher als einzig wissenschaftlich bewiesener Inhibitor der besagten Wachstumsfaktorrezeptorfamilie gilt.^{210,256} Dabei übt er durch die Hemmung der HER2-gesteuerten, intrazellulären Signalkaskade einen direkten antiproliferativen Effekt sowie eine gleichzeitige Aktivierung der Apoptose auslösenden Signale auf die Tumorzelle aus. Darüber hinaus wird eine indirekt zellvermittelte, antikörperabhängige Zytotoxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCC) induziert, die Abspaltung der extrazellulären Rezeptoruntereinheit verhindert und eine allgemeine Downregulation des Rezeptors bewirkt.^{110,121,257,258} Deshalb fand der HER2-Antikörper ebenso beim fortgeschrittenen, HER2-

positiven Magenkarzinom bereits im Rahmen der Trastuzumab for Gastric Cancer-Studie (ToGA) als weitere first line-Therapieoption Anwendung. In dieser internationalen, randomisiert kontrollierten, multizentrischen Phase III Studie wurden insgesamt 584 Patienten auf die Wirkung und möglichen therapeutischen Nutzen von Trastuzumab in Kombination mit Capecitabine plus Cisplatin oder Fluorouracil plus Cisplatin versus den beiden alleinigen chemotherapeutischen Optionen untersucht.¹¹⁰ Als Resultat konnte bei vergleichbarer Lebensqualität eine Steigerung des medianen OS um 2,7 Monate (13,8 > 11,1 Monate) und entsprechender Senkung der Mortalitätsrate um 26% verbucht werden.¹¹⁰ Im Laufe der Post-hoc-Analysen stellten sich besonders bei Patienten mit einem IHC-Score von 2+ oder 3+ und einer FISH-Positivität die Tumoransprechraten, das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie das OS am deutlichsten dar (16 > 11,8 Monate).¹¹⁰ Jedoch existieren auch bei der Trastuzumab-Therapie bereits Resistenzentwicklungen, für die grundsätzlich 3 Mechanismen verantwortlich gemacht werden können. Erstens kann es zu Veränderungen der HER2-Rezeptorstruktur und seiner Umgebung kommen, so dass zum Beispiel die erhöhte Expression des membranassoziierten Glykoproteins Mucin 4 (MUC4) das Epitop als Bindungsort für den Antikörper maskiert und folglich blockiert oder das HER2-Signal durch eine Heterodimerisierung mit HER3 oder EGFR nicht von Trastuzumab inhibiert werden kann.^{138,259,260} Beim zweiten Mechanismus kann die Trastuzumab-Wirkung durch eine PIK3CA-Genmutation oder mittels Inaktivierung des Tumorsuppressors PTEN gehemmt werden, die jeweils eine konstitutive Aktivierung des PI3K/Akt-Signalweges nach sich ziehen.²⁶¹⁻²⁶⁵ Als dritter und letzter Punkt ist die forcierte Resistenzentwicklung gegenüber Trastuzumab aufgrund einer verstärkten Interaktion von HER2 mit anderen Rezeptortyrosinkinasen wie dem Insulin-like Wachstumsfaktorrezeptor 1 (IGF1R) oder c-MET als alternative Dimerisierungspartner zu nennen.^{266,267}

Die dargestellten Ergebnisse der ToGA-Studie konnten bislang nicht durch die Gabe anderer monoklonaler Antikörper wiederholt werden. Die EGFR-Antikörper Cetuximab und Panitumumab sowie der VEGF-Antikörper Bevacizumab zeigten keine ausreichende Wirksamkeit, wohingegen Ramucirumab als VEGF-2nd line Option seine Zulassung erhielt. Darüber hinaus werden derzeit noch weitere Antikörper gegen molekulare Antigene im Rahmen klinischer Studien geprüft.^{138,268-270}

1.2.4.3 Konkordanz zwischen HER2-Überexpression und -Genamplifikation

Aufgrund der umfangreichen Forschungsarbeiten im Bereich der Mammakarzinome ist mittlerweile davon auszugehen, dass bei diesem Krankheitsbild eine HER2-Überexpression prinzipiell über eine stattgefundene Genamplifikation erreicht wird.^{232,271} Dabei wird das HER2-Gen vermehrt transkribiert, in der Folge der humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor 2 verstärkt auf der Zellmembran exprimiert und die Zellproliferation vorangetrieben.²⁷¹ Insgesamt konnten beim Vergleich der beiden Bewertungsmethodiken Immunhistologie und FISH/CISH Konkordanzraten von

80% bis hin zu 95% demonstriert werden.²⁷² Versucht man diesen Vergleich auf das Magenadenokarzinom zu übertragen, stellt sich dieser wie schon bei den zuvor beschriebenen Inzidenzraten und der prognostischen Wertigkeit von HER2 als erneut kontrovers dar. Vor allem in den 90er Jahren wurde von einer Unabhängigkeit der HER2-Überexpression in der immunhistochemischen Untersuchung gegenüber der Genamplifikation im CISH-Verfahren berichtet.^{273,274} Aktuellere Studien konnten hingegen hohe Konkordanzraten von 75% bis hin zu 87% vergleichbar zum Mammakarzinom aufzeigen.^{222,275,276} Diese Diskrepanz hinsichtlich der Konkordanzangaben kann durch die basolaterale Membrananfärbung der Drüsenzellen sowie der höheren Prozentzahl an heterogenen Tumoren beim Magen- im Vergleich zum Mammakarzinom begründet sein.^{232,277} Demzufolge wurde das HER2 Immuno-Scoring orientierend an den bestehenden Richtlinien nach Hofmann et al. und von Rüschoff et al. modifiziert in dieser Arbeit angewendet.^{230,278}

2. Fragestellung

Das Magenkarzinom stellt weltweit die 4. häufigste maligne Erkrankung dar und geht nach wie vor bei einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 28-39% mit einer eher schlechten Prognose einher. Zur weiteren Aufklärung dessen beschäftigt sich ein Teil der aktuellen Forschung mit der Frage, inwiefern Rezeptortyrosinkinasen als unabhängige prognostische Faktoren und ggf. therapeutische Ansatzpunkte dienen könnten. Wir konzentrierten uns dabei auf c-MET, einem transmembranen Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor, und HER2, einem humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor.

Die Ziele unserer Studie lauteten dabei:

- die immunhistochemische Darstellung und Beschreibung der c-MET- sowie HER2-Expression im Magenkarzinom,
- die Korrelation der c-MET- und HER2-Expression mit klinisch-pathologischen Faktoren,
- die Korrelation der c-MET- und HER2-Expression mit dem Überleben,
- die Korrelation zwischen c-MET- und HER2-Expression untereinander,
- die Evaluierung der prognostischen Aussagekraft des c-MET- und HER2-Status beim Magenkarzinom.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Das Untersuchungskollektiv umfasste insgesamt 198 Patienten, bei denen das Vorhandensein eines primären Magenkarzinoms histologisch gesichert wurde und die im Rahmen der prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie *QCGC'07/09* (Deutsche Magenkarzinomstudie II) mithilfe des AN-Instituts für Qualitätssicherung in der Operativen Medizin gGmbH an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg A.ö.R. zwischen 2007 bis 2012 erfasst wurden. Im Rahmen des histologischen Screenings durch eine Gastro-Pathologin (Prof. Dr. D. Jechorek) wurde eine Reduzierung der Patientenzahl von ursprünglich 198 auf 134 vorgenommen. Bei 64 Patienten war entweder eine immunhistochemische Aufarbeitung der archivierten Präparate bei einem zu geringfügig verbliebenen Tumormaterial nicht mehr möglich, fand ein Ausschluss bei nicht Vorhandensein eines primären Adenokarzinoms statt und/oder wurde die statistische Datenakquirierung als nicht ausreichend eingestuft. Das gesamte Kollektiv wurde in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg operativ versorgt. Im Zuge der präoperativen Aufklärung wurde vom Operateur das schriftliche Einverständnis aller Patienten für die Erhebung der patienten- und befundbezogenen Daten sowie zur Archivierung entnommenen Tumorgewebes für spätere wissenschaftliche Untersuchungen eingeholt und sind in den jeweiligen Patientenakten hinterlegt. Die Entnahme, Archivierung und Verwendung von Gewebe für wissenschaftliche Studien wurde im Rahmen eines Antrages für die Erstellung einer Proben-, Blut-, Stuhl- und Datenbank bei chirurgisch relevanten Karzinomen einschließlich gastrointestinaler Karzinome von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Magdeburg 2001 genehmigt (Ethikvotum Nr. 33/2001). Aus zusätzlichen Datenschutzgründen wurden die Patientendaten pseudonymisiert.

3.2 Material

3.2.2 Charakterisierung der Magenkarzinome

3.2.2.1 Tumorlokalisation

Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie wurde die Zuordnung der Tumorlokalisation in Kardioösophagealen Übergang (AEG Typ I-III), Fundus, Korpus, Antrum und Pylorus vorgenommen.³² Darüber hinaus konnte mithilfe des Dokumentationsbogens zur Qualitätssicherungserfassung des Magenkarzinoms eine Unterteilung in Vorder- bzw. Hinterwand sowie in kleine und große Kurvatur erfolgen (siehe Dokumentationsbogen im Anhang).

3.2.2.2 Tumorklassifikation

Die einheitliche Reklassifizierung der Tumorstadien erfolgte entsprechend der siebten Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren von 2010.⁸⁷ Die histologisch aufgearbeiteten Präparate wurden hierbei hinsichtlich ihrer lokalen Invasionstiefe (T), des Lymphknotenbefalls (N), des Auftretens von Fernmetastasen (M), einer Venen (V)- oder Lymphgefäß (L)-Infiltration und dem tumorösen Befall der Resektatränder (R) beurteilt.

3.2.2.3 Histologie und Grading

Das histopathologische Grading wurde ebenso nach der aktuellen UICC-Klassifikation vorgenommen.⁸⁷ Dementsprechend erfolgte die Einteilung anhand des Grades der Tumordifferenzierung in gut differenzierte (G1), mäßig differenzierte (G2), schlecht differenzierte (G3) sowie undifferenzierte (G4) Karzinome. Daneben hat die Klassifikation nach Laurén zwischen Karzinomen vom intestinalen, diffusen oder Misch-Typ stattgefunden.⁹³ Bei den im Kollektiv berücksichtigten Fällen handelt es sich histologisch ausschließlich um primäre Adenokarzinome. Undifferenzierte Karzinome (G4), Gastrointestinale Stromatumoren sowie Tumore auf dem Boden einer Barrett-Metaplasie wurden vom Untersuchungskollektiv ausgeschlossen.

3.3 Methoden

3.3.1 Datenerfassung des Patientenkollektivs

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie *QCGC'07/09* (Deutsche Magenkarzinomstudie II) mithilfe des AN-Instituts für Qualitätssicherung in der Operativen Medizin gGmbH an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg A.ö.R.²⁷⁹ Basierend auf den Konzepten und Ergebnissen der Deutschen Magenkarzinomstudie I (*GGCS'92*) sowie der East German Gastric Cancer Study (*EGGCS'02*), die jeweils die chirurgische Therapie des Magenkarzinoms in den Mittelpunkt ihrer Untersuchungen rückten, berücksichtigte die *QCGC'07/09* - Studie erstmals die breite Etablierung der multimodalen Verfahren mithilfe von 61 Items in die Studienplanung und deren Einfluss auf das Gesamtergebnis.²⁷⁹⁻²⁸³ Unter diese Items fallen beispielsweise die Rubriken Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht des Patienten, klinische Diagnose, präoperative Befunde zum Tumorstadium, präoperative Maßnahmen wie neoadjuvante Radio-/Chemotherapie, OP-Verfahren, postoperativer Verlauf, histopathologische Befunde wie TNM-Klassifikation, sowie eventuelle sich anschließende palliative Therapiekonzepte (Vgl. Dokumentationsbogen im Anhang). In die Studie wurden alle Patienten mit einem histologisch gesicherten primären Magenkarzinom eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.2007 bis 31.12.2012 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg operativ versorgt wurden. Die Erhebung und Übermittlung der Patientendaten sowie die Akquirierung

entsprechender Nachsorgedaten über die Hausärzte erfolgte ausschließlich nach Einholung des schriftlichen Einverständnisses der Patienten (Vgl. Dokumentationsbogen im Anhang).^{279,283} Die Daten wurden nach Plausibilitäts- und Vollständigkeitskontrolle sowie dem Abgleich mit der jährlichen Operationsstatistik des Universitätsklinikums Magdeburg in einer ACCESS-Datenbank gesammelt.^{279,283} Einbezogen wurden die erhobenen Daten zum Follow-up, die mithilfe der Durchsicht des ambulanten Patientendokumentationssystems MEDICO und durch telefonische Kontaktierung der Hausärzte letztmalig im Juli 2015 aktualisiert wurden.

3.3.2 Humane Gewebeproben

3.3.2.1 Materialgewinnung, Fixierung und Einbettung

Generell wurden vom Kollektiv Biopsien von vornherein ausgeschlossen, um ein optimales Untersuchungsergebnis sicherzustellen. Im Zuge der dann chirurgischen Entfernung des Magenkarzinoms wurde das entsprechende Resektat unter Angabe von Namen und Datum auf Crash-Eis unverzüglich an das Institut für Pathologie des Universitätsklinikums der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg gesandt. Im pathologischen Institut erfolgte innerhalb eines Zeitfensters von 20 min die makroskopische Begutachtung von einem Pathologen des Hauses. Präparate von Patienten nach einer Ischämiezeit von über 20 min wurden vom Untersuchungskollektiv ausgeschlossen. Im Anschluss daran wurde das zuvor selektierte Gewebe mittels einer 4%igen Formaldehydlösung über Nacht fixiert, darauffolgend die Gewebeproben im Einbettautomaten (HyperCenter XP, Fa. Shandon, Frankfurt am Main, Deutschland) mehrstündig in einer Äthylalkohol-Xylol-Reihe in aufsteigender Konzentration dehydriert und anschließend in Paraffin eingebettet. Nach dem Abkühlen wurden aus den Paraffinblöcken am Rotationsmikrotom (Mikrotom RM 2155, Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH, Wetzlar, Deutschland) Schnittpräparate in 2µm Dicke angefertigt und auf mikroskopische Objektträger (SuperFrost Plus, Menzel-Gläser, Braunschweig, Deutschland) aufgezogen. Die Hämatoxylin-Eosin-Färbungen (H&E-Färbung) aller Schnittpräparate wurden am Färbeautomaten ST5010 Autostainer XL (Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH, Wetzlar, Deutschland) zum Zwecke der klinisch diagnostischen Routine, der Identifizierung eines repräsentativen Blocks der möglichst invasiven Komponente des Karzinoms sowie zur Orientierung und Hilfestellung der sich anschließenden immunhistochemischen Untersuchungen als Übersichtsfärbung angefertigt. Die Lagerung der Gewebelöcke nach erfolgter klinischer Diagnostik geschah bei Raumtemperatur (20-25°C) im Archivraum des Instituts für Pathologie.

3.3.2.2 Immunhistochemische Reaktion von c-MET

Das immunhistochemische Aufspüren der c-MET-Expression hat mithilfe des polyklonalen, primären Kaninchen-Antikörpers *Met (C-28): sc-161* der Firma Santa Cruz Biotechnology (Dallas, USA) und des sich nach der LSAB – Methode (labeled streptavidin-biotin method) richtenden *iView® DAB Detection Kits* der Firma Ventana (Tucson, USA) stattgefunden. Aus den zuvor repräsentativ gesichteten, in Paraffin eingebetteten Tumorblöcken wurden am Rotationsmikrotom (HM 335 E, Microm International GmbH, Walldorf, Deutschland) Schnittpräparate in 2µm Dicke angefertigt, auf Poly-L-Lysin-beschichtete Objektträger (SuperFrost Plus, Menzel-Gläser, Braunschweig, Deutschland) aufgezogen und bei Raumtemperatur über Nacht mindestens 8 Stunden lang an der Luft getrocknet. Daraufhin wurden die Gewebeschnitte zur Entfernung des Einbettungsmediums bei Raumtemperatur (20-25°C) dreimalig in Xylol entparaffiniert und in einer absteigenden Alkoholreihe (2x 100%iges, 1x 96%iges, 1x 75%iges Ethanol) für jeweils 5 min. rehydriert. Nach zweifacher Wässerung der Schnittpräparate erfolgte das weitere Procedere unter standardisierten Automatenbedingungen im NexES® Immunostainer (Ventana Medical Systems, Tucson, USA). Dafür wurden der zwischen den jeweiligen Inkubationsschritten fortan verwendete Waschpuffer auf 41°C sowie die Objektträgerkammer für 30 min. auf 37°C erwärmt. Im Anschluss daran erfolgte das Blocken von endogenem Biotin mittels *iVIEW®-INHIBITOR* (3%ige Wasserstoffperoxidlösung) bei 4-minütiger Inkubationszeit. Es kamen in der Folge zunächst der unkonjugierte primäre c-MET-Antikörper bei einer Verdünnung von 1:250 für 32 min., dann der mit Biotin markierte Sekundäntikörper (*iVIEW®-Biotinylated Ig Secondary Antibody*) bei 8-minütiger Inkubationszeit zum Einsatz. Im nächsten Schritt folgte die Konjugation des Streptavidin-Meerrettich-Peroxidase-Enzymkomplexes (*iVIEW®-Streptavidin-HRP*) an den biotinierten Sekundäntikörper bei wiederholt 8-minütiger Inkubationszeit. Die Visualisierung wurde mithilfe der Hinzugabe des 0,2%igen 3,3'-Diaminobenzidin-Tetrahydrochlorid-Chromogens (*iVIEW®-DAB*) sowie dem 0,04%igen Wasserstoffperoxidsubstrat (*iVIEW®-H₂O₂*) bei 8 min. gewährender Inkubationszeit und dem Farbverstärker *iVIEW®-COPPER* (Kupfersulfat) bei 4-minütiger Inkubationszeit erreicht. Im abschließenden Protokollschritt wurden die Objektträger gewaschen und die Gegenfärbung mit einer Hämatoxylin-Lösung nach Mayer durchgeführt. Vor der Eindeckung der Schnitte mit Corbit-Balsam wurden diese erneut in einer Äthylalkohol-Xylol-Reihe in aufsteigender Konzentration dehydriert. Im Zuge der Qualitätskontrolle wurden positive als auch negative Gewebe- sowie negative Reagenzkontrollen mitgeführt und vor der Interpretation der Ergebnisse beurteilt.

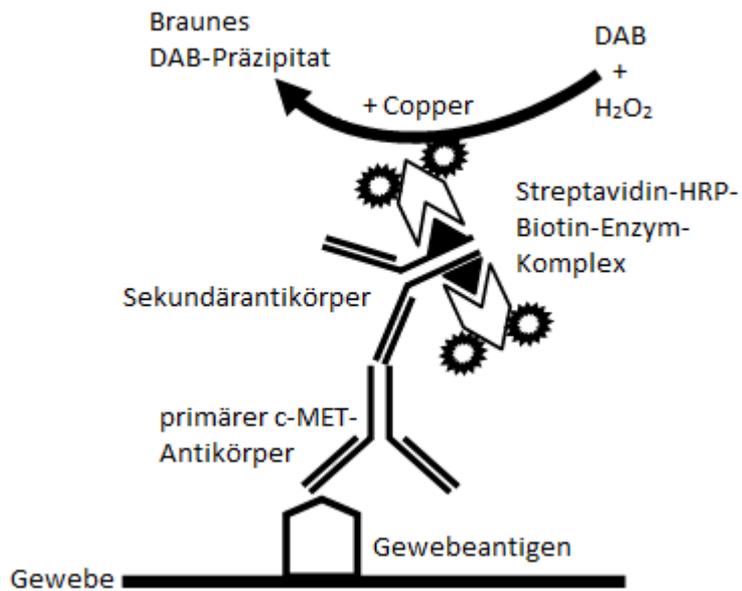


Abb.3: *iVIEW DAB Detection Kit* Nachweisreaktion (LSAB-Methode)

Der biotinierte Sekundärantikörper hat an den unkonjugierten Primärantikörper gebunden. Aufgrund der Interaktion mit dem Streptavidin-HRP-Biotin-Enzym-Komplex stellt sich das Chromogen DAB als bräunliches Farbsignal dar.

(Quelle: Modifiziert nach Ventana Handbuch „*iVIEW DAB Detection Kit*“)

3.3.2.3 Immunhistochemische Reaktion von HER2

Im Gegensatz zur immunhistochemischen c-MET-Färbemethode kam zur Darstellung der Überexpression des HER2-Proteins im Tumorgewebe das indirekte, biotinfreie *ultraView® Universal DAB Detection Kit* der Firma Ventana® (Tucson, USA) zum Nachweis des monoklonalen Kaninchen-IgG Primärantikörpers *HER2 [EP1045Y]* der Firma Epitomics® (Burlingame, U.S.A.) zum Einsatz. Aus den zuvor repräsentativ gesichteten, in Paraffin eingebetteten Tumorböcken wurden erneut am Rotationsmikrotom (HM 335 E, Microm International GmbH, Walldorf, Deutschland) Schnittpräparate in 2µm Dicke angefertigt, auf Poly-L-Lysin-beschichtete Objektträger (SuperFrost Plus, Menzel-Gläser, Braunschweig, Deutschland) aufgezogen und bei Raumtemperatur über Nacht mindestens 8 Stunden lang an der Luft getrocknet. Im Anschluss daran lief das Verfahrensprinzip vollautomatisiert nach den Vorgaben des Ventana® Färbesystems *BenchMark ULTRA* (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) ab, d.h. dies berücksichtigte bereits die einleitenden Schritte der Entparaffinierung sowie Rehydrierung. Im Unterschied zu Punkt 3.3.2.2 wurde die Objektträgerkammer unter Verwendung des Kochpuffers *CC1* (Cell Conditioning Solution 1) bei milder Stufeneinstellung für 8 min. auf 90°C erhitzt. Ebenso führte das *BenchMark ULTRA*-Gerät nach jedem Inkubationsvorgang einen Waschschrift durch und trug eine Coverslip-Lösung (LCS) auf, so dass die Verdunstung von wässrigen Reagenzien vom Objektträger minimiert wurde. Im weiteren Verlauf lehnte sich das Procedere unter Berücksichtigung des Einsatzes von *ultraView DAB Inhibitor*, *ultraView Universal DAB Chromogen*, *ultraView Universal DAB H₂O₂* und *ultraView Universal Copper* der zuvor erläuterten LSAB-Methode an. Als Ausnahme galt dabei, dass der spezifische Antikörper *HER2* bei einem Verdünnungsverhältnis von 1:100 für 32 min. inkubiert wurde und dieser

anschließend mithilfe eines Cocktails aus enzymmarkierten, biotinfreien Sekundärantikörpern namens *ultraView® Universal HRP Multimer* bei 8-minütiger Inkubationszeit lokalisiert wurde. Vor dem Eindecken der Objektträger mit Corbit-Balsam wurden diese von der Coverslip-Lösung befreit, gründlich in destilliertem Wasser gespült, gereinigt und getrocknet. Vergleichbar zum *iView® DAB Detection Kit* wurden im Zuge der Qualitätskontrolle positive als auch negative Gewebe- sowie negative Reagenzkontrollen mitgeführt und vor der Interpretation der Ergebnisse beurteilt.

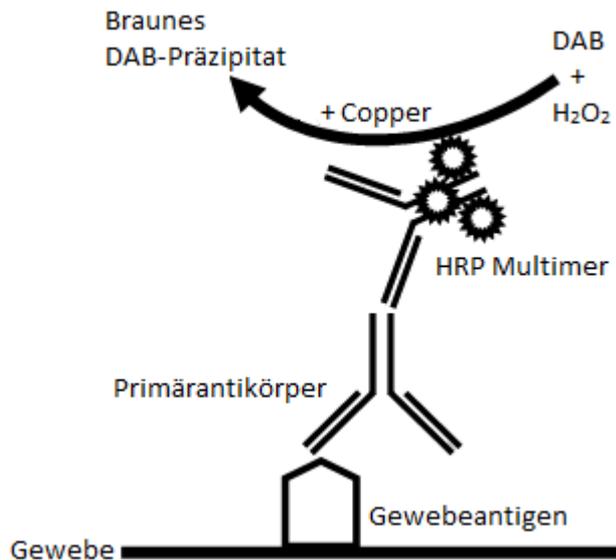


Abb. 4: *ultraView Universal DAB Detection Kit* Nachweisreaktion

Der enzymmarkierte, biotinfreie Sekundärantikörper hat an den unkonjugierten Primärantikörper gebunden. Aufgrund der Interaktion mit dem HRP-Multimer-Komplex stellt sich das Chromogen DAB als bräunliches Farbsignal dar.

(Quelle: Modifiziert nach Ventana Handbuch „*ultraView Universal DAB Detection Kit*“)

3.3.2.4 Beurteilung der Ergebnisse der immunhistochemischen Reaktion von c-MET

Zur Bewertung der immunhistochemischen Reaktion gegenüber c-MET wurde unter Nutzung eines Lichtmikroskops (Axio Imager 2, Zeiss, Jena, Deutschland) der nach Remmele et al. modifizierte, semiquantitative Immunreaktive Score (IRS) herangezogen.²⁸⁴ Dieser setzt sich aus dem prozentualen

Färbeintensität: SI-Score		Membranöse Färbung: PP-Score	
0	Keine Färbereaktion	Keine Membranfärbung der Tumorzellen	1
1+	Schwache Färbereaktion	Membranfärbung in < 30% der Tumorzellen	2
2+	Mäßige Färbereaktion	Membranfärbung in 30 – 70% der Tumorzellen	3
3+	Starke Färbereaktion	Membranfärbung in > 70% der Tumorzellen	4

Anteil der membranös positiv gefärbten Zellen innerhalb des Präparates (PP) und deren Färbeintensität (SI) zusammen. In der 4-stufigen Skalierung der Färbeintensität galt: (0) keine nachweisbare Färbung, (1) schwache Färbereaktion, (2) mäßige Färbereaktion, (3) starke Färbereaktion. (Vgl. Tab. 1).

Tab. 1: Interpretation der immunhistochemischen c-MET-Färbungen

Die Einteilung der Fraktion positiv gefärbter Zellmembranen reichte von 0 bis 10, wobei der prozentuale Anteil jeweils in 10% Schritten bestimmt und anschließend ebenfalls einer 4-stufigen Einteilung unterzogen wurde: keine Membranfärbung der Tumorzellen (1), Membranfärbung in < 30% der Tumorzellen (2), Membranfärbung in 30–70% der Tumorzellen (3), Membranfärbung in > 70% der Tumorzellen (4) (Vgl. Tab. 1). Bei nicht eindeutig zuzuordnenden Befunden erfolgte die Rücksprache und Kontrolle durch eine Pathologin (Prof. Dr. D. Jechorek). Aus dem Produkt beider genannter Komponenten errechnete sich der Immunreaktive Score (IRS = SI x PP). Die möglichen Werte betragen dabei: 0, 2, 3, 4, 6, 8, 9 und 12. Daraus bildeten sich anhand des IRS cut-off > 4 die Gruppen c-MET low und c-MET high (Vgl. Tab. 2).²⁸⁵

Immunreaktiver Score: IR-Score = (SI x PP)	c-MET-Expression
0-4	low
5-12	high

Tab. 2: Bewertung der c-MET-Expression

3.3.2.5 Beurteilung der Ergebnisse der immunhistochemischen Reaktion von HER2

Die Interpretation und Bewertung des HER2-Färbemusters wurden unter Nutzung eines Lichtmikroskops (Axio Imager 2, Zeiss, Jena, Deutschland) entsprechend dem 2010 modifizierten HER2 Immuno-Scoring nach Rüschoff et al. vorgenommen (Vgl. Tab. 3).^{278,286} Darunter ist die Auswertung der Färbungsintensität, des Färbemusters der Membran und die Bestätigung der Gradeinteilung unter der Verwendung einer 50-400-fachen Vergrößerung sowie den vergleichenden Bezug zu einem paarig vorliegenden Schnitt mit H&E-Färbung, der aus dem gleichen paraffineingebetteten Präparatblock entnommen wurde, zu verstehen. Eine zytoplasmatische Färbung ist hingegen als nichtspezifisch zu betrachten und wurde im Zuge der Bewertung der im Fokus stehenden membranösen Färbungsintensität nicht berücksichtigt.²¹⁷ Mithilfe des HercepTests™ wird die Überexpression des HER2-Proteins entweder als negativ (IHC-Score 0 bzw. 1+), grenzwertig/nicht eindeutig (IHC-Score 2+) oder positiv (IHC-Score 3+) bewertet (Vgl. Tab. 3). Bei Fällen des IHC-Scores von 2+ schloss sich eine SISH-Analyse an. Bei nicht eindeutig zuzuordnenden Befunden erfolgte die Rücksprache und Kontrolle durch eine Pathologin (Prof. Dr. D. Jechorek).

Färbeintensität: IHC-Score	Membranfärbungsmuster	HER2-Expression
0	Keine Reaktivität oder Membranfärbung in < 10% der Tumorzellen	Negativ
1+	Sehr schwache bzw. kaum wahrnehmbare Membranfärbung in ≥ 10% der Tumorzellen	Negativ
2+	Schwache bis mäßige vollständige, basolaterale oder nur laterale Membranfärbung in ≥ 10 % der Tumorzellen	Grenzwertig → SISH
3+	Starke vollständige, basolaterale oder nur laterale Membranfärbung in ≥ 10% der Tumorzellen	Positiv

Tab. 3: Interpretation und Bewertung der immunhistochemischen HER2-Färbungen

3.3.2.6 Silber-in-situ-Hybridisierung von HER2 IHC 2+

Die weitere Überprüfung der laut IHC-Score als 2-fach positiv eingestuften Schnittpräparate geschah durch die Silber-in-situ-Hybridisierung (SISH) unter Verwendung des *INFORM HER2 Dual ISH-Assay* sowie dem *BenchMark XT IHC/ISH Färbemodul* der Firma Ventana (Tucson, USA). Dieses Verfahren dient als direkter Test zur quantitativen Bestimmung der HER2-Genamplifikation in formalinfixierten paraffineingebetteten Magenkarzinom-Gewebeproben. Aufgrund der Lokalisation des humanen HER2-Gens auf dem Chromosom 17 zielt das *INFORM HER2 Dual ISH-Assay* auf die zweifarbige chromogene Darstellung von Signalen des HER2-Gens und der Zentromerregion von Chromosom 17 (CEN-17) innerhalb eines Objektträgers, die durch direkte Markierung der In-situ-Hybridisierungssonden entstehen. Die gesamte Prozedur verlief automatisiert über den BenchMark XT, worunter Vorbehandlung, Entparaffinierung, Rehydrierung, Denaturierung, Hybridisierung, Inkubation, Sondenapplikation und Visualisierung zu verstehen sind. Bei dem angewandten Assay erfolgte die Detektion des HER2-Gens mittels einer Dinitrophenyl-markierten Sonde (DNP). Zur anschließenden Visualisierung wurde ein *ultraView SISH DNP Detection Kit* verwendet. Die Detektion des CEN-17 wurde mithilfe einer Digoxigenin-markierten Sonde (DIG) erreicht und über das *ultraView Red ISH DIG Detection Kit* visualisiert. Die Auszählung der im Bereich der invasiven Komponente des Karzinoms lokalisierten schwarzen (HER2) und roten (CEN-17) Signale wurden mit einem Lichtmikroskop in der 200- sowie 600-fachen Vergrößerung (Axio Imager 2, Zeiss, Jena, Deutschland) vorgenommen, so dass im Anschluss daran das entscheidende HER2/CEN-17-Verhältnis ermittelt werden konnte. Insgesamt wurden pro Gewebeprobe 20 kohäsive Zellen ausgewählt und aus dem Quotienten der Summe aller genspezifischen Signale und der Summe aller Chromosom-17-spezifischen Signale die HER2/CEN-17-Ratio bestimmt. In Anlehnung an die ASCO/CAP-Richtlinien von 2007 wurden Proben mit einem HER2/CEN-17-Verhältnis ≥ 2 als SISH-positiv bzw. < 2 als SISH-negativ eingestuft. Im Falle einer grenzwertigen Amplifikation des HER2-Gens (1,8-2,2) wurden 20 weitere Zellen ausgezählt, so dass die HER2/CEN-17-Ratio auf Basis von 40 Zellen ermittelt wurde.²⁸⁷ Im Sinne der Qualitätskontrolle dienten im untersuchten Gewebeschnitt vorliegende gesunde Zellen als interne Positivkontrolle der Effizienz der Vorbehandlung, der Hybridisierung sowie des Färbedurchgangs.

3.3.3 Statistische Datenverarbeitung, Literaturverwaltung und Photodokumentation

Die statistischen Analysen wurden mit der Hilfe von Herrn R. Otto des AN-Institutes für Qualitätssicherung in der operativen Medizin gGmbH an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg durchgeführt. In der statistischen Datenverarbeitung werden stetige Variablen mit den üblichen Maßzahlen Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, unteres Quartil, Median, oberes Quartil und Maximum beschrieben. Im Zuge der Prüfung eines linearen Zusammenhangs derer wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson gebildet. Mithilfe des Standard-t-Tests wurde überprüft, ob sich zwei unabhängige Datengruppen signifikant hinsichtlich einer stetigen Variable voneinander unterscheiden. Voraussetzungen für den Test sind annähernde Normalverteilung und hohe Varianzhomogenität.²⁸⁸ Kategoriale Variablen kommen durch ihre absoluten und relativen Häufigkeiten zur Darstellung und wurden zur Prüfung auf Unabhängigkeit dem Chi-Quadrat-Test unterzogen. Die Überlebensanalyse erfolgte nach dem Kaplan-Meier-Modell, wobei die mediane und mittlere Überlebenszeit sowie das dazugehörige 95% Konfidenzintervall berechnet wurden. Mittels Log-Rank-Test wurden die jeweiligen Gruppen auf Unterschiede bezüglich des Überlebens verglichen.²⁸⁹ Nach erfolgter univariater Analyse wurden die als signifikant erachteten Parameter einer logistischen Cox-Regressionsanalyse unterzogen, um den gleichzeitigen Einfluss mehrerer klinisch-pathologischen Variablen auf die Überlebenszeit zu untersuchen.²⁸⁹ Die Hazard Ratio stellte dabei das Maß für die Stärke des Zusammenhangs dar.²⁸⁹ Unterschiede zwischen den verglichenen Patientengruppen wurden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ als signifikant ausgewiesen.²⁸³ Die deskriptiv-statistische Analyse erfolgte mithilfe des Programms SPSS[®] Statistics, Version 22 (IBM Corporation, Armonk, USA). Die Zitier- und Literaturverwaltung wurde mit dem Literaturverwaltungsprogramm Citavi, Version 5 (Swiss Academic Software, Wädenswil, Schweiz) durchgeführt. Zur Fotodokumentation dienten das Lichtmikroskop Axio Imager 2 (Zeiss, Jena, Deutschland), die dazugehörige Kamera AxioCam MRc 5 (Zeiss, Jena, Deutschland) sowie die ZEN lite-Imaging-Software (Zeiss, Jena, Deutschland).

4. Ergebnisse

4.1 Klinisch-pathologische Daten des Untersuchungskollektivs

Unser Patientenkollektiv mit einem nachgewiesenen Magenkarzinom (n=134) bestand aus 101 männlichen (75,4%) und 33 weiblichen (24,6%) Personen bei einem Geschlechterverhältnis von annähernd 3:1 (♂:♀). Das Durchschnittsalter lag bei 65,5 Jahren (SD: ±11,76), wobei der jüngste Patient zum Zeitpunkt der Operation 31 Jahre und der Älteste 87 Jahre alt waren. Der durchschnittliche BMI-Wert betrug 26,13 (SD: ±0,38; 95%KI: 25,39-26,88) und zeigte im Geschlechtsvergleich nur marginale Unterschiede (♂ 26,19, SD: ±0,41, 95%KI: 25,38-26,99; ♀ 25,96, SD: ±0,91, 95%KI: 24,11-27,81). Insgesamt waren 69 der untersuchten Karzinome im proximalen (55,2%) und 56 Karzinome im distalen Abschnitt (44,8%) des Magens lokalisiert. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren bei 22 Patienten (16,5%) bereits Fernmetastasen (M1) vorhanden. Entsprechend der Laurén-Klassifikation setzte sich unser Kollektiv aus 71 intestinalen (62,8%) und 33 diffusen (29,2%) Adenokarzinomen sowie 9 Mischtypen (8,0%) zusammen. In der genaueren Betrachtung des diffusen Typs zeigten sich die zu erwartenden Assoziationen insbesondere mit einer fortgeschrittenen Tumordinvasion (pT3/4 87,5%; p=0,027), dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N1-3 71,9%; p=0,173) und konsekutiv einem progressiven Tumorstadium (UICC III/IV 62,5%; p=0,580). Die weiteren klinisch-pathologischen Daten sind detailliert in den Tabellen 4+5 dargestellt.

4.2 Klinisch-pathologische Prognoseparameter

72 der 134 Patienten (53,7%) verstarben im Untersuchungszeitraum, so dass für 62 Patienten zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung das Follow-up noch nicht abgeschlossen war. Alters- und Geschlechtsunabhängig lag die mediane Überlebenszeit bei 39 Monaten (SD: ±14,6; 95%KI: 11,05-66,95). Ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben war assoziiert mit:

- einer fortgeschrittenen Tumorausdehnung (pT 1/2 vs. pT3/4; p=0,007),
- dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (pN0 vs. pN1-3); p=0,007),
- als auch Fernmetastasen (M0 vs. M1; p=0,026),
- der Venen- (V0 vs. V1; p=0,034) und Lymphgefäßinfiltration (L0 vs. L1; p=0,009),
- dem Resektionsstatus (R0 vs. R1/2; p<0,001),
- einem fortgeschrittenem Tumorstadium (UICC I/II vs. UICC III/IV; p=0,007) und
- einem schlechten Tumordifferenzierungsgrad (G1/2 vs. G3; p=0,032).

Eine statistisch negative Tendenz bezüglich des Overall Survivals (OS) zeigte sich außerdem bei:

- diffusen Adenokarzinomen (Median-OS 21 Monate, SD: ±8,5; 95%KI: 4,32-37,68) im Vergleich zum intestinalen Typ (Median-OS 62 Monate, SD: ±21,01; 95%KI: 20,82-103,18;

p=0,215) sowie

- AEG-Tumoren (Median-OS 31 Monate, SD: $\pm 8,10$; 95%KI: 15,12-46,88) im Vergleich zur distalen Tumorlokalisation (Median-OS 83 Monate, SD: $\pm 11,50$; 95%KI: 60,42-105,58; p=0,094).

Die Altersgruppendifferenzierung $</\geq 70$ Jahren (p=0,322) und das Geschlecht (p=0,294) der Patienten korrelierte hingegen nicht mit dem Gesamtüberleben (Vgl. Tab. 4).

Klinisch-pathologische Parameter	n (%)	Überleben (OS)						p
		1-Jahres Überleben (in %)	3-Jahres Überleben (in %)	5-Jahres Überleben (in %)	Mittelwert	Standardfehler	95%-KI	
Alter	134 (100)							
< 70 Jahre	73 (54,5)	79,6	54,0	45,5	54,5	4,99	44,7 – 64,2	0,322
≥ 70 Jahre	61 (45,5)	66,8	48,0	46,1	48,0	5,44	37,4 – 58,7	
Geschlecht	134 (100)							
Männlich	101 (75,4)	74,6	49,5	43,1	49,2	4,13	41,1 – 57,3	0,294
Weiblich	33 (24,6)	70,5	57,1	57,1	55,3	7,35	40,9 – 69,7	
Tumorausdehnung	126 (94)							
pT1	23 (18,3)	87,0	82,6	76,7	73,2	7,1	59,4 – 87,1	0,007
pT2	16 (12,7)	66,3	51,6	51,6	50,0	11,0	28,4 – 71,6	
pT3	57 (45,2)	72,9	43,7	37,7	44,8	5,3	34,4 – 55,2	
pT4	30 (23,8)	63,3	35,7	35,7	39,5	7,1	25,6 – 53,5	
pT1/2	39 (31,0)	78,9	70,7	67,2	64,8	6,4	52,2 – 77,3	
pT3/4	87 (69,0)	69,5	40,8	36,7	43,2	4,3	34,7 – 51,7	
Lymphknoten-Metastasen	129 (96,3)							
pN0	53 (41,1)	78,7	66,8	64,5	63,7	5,6	52,7 – 74,8	0,007
pN1	21 (16,3)	70,4	50,3	40,8	42,9	7,7	27,9 – 57,9	
pN2	18 (14,0)	94,4	46,5	46,5	54,7	8,2	38,7 – 70,7	
pN3	37 (28,7)	55,7	33,4	22,7	33,1	6,4	20,6 – 45,6	
pN1-3	76 (58,9)	69,1	41,4	33,7	42,9	4,7	33,6 – 52,1	
Fernmetastasen	133 (99,3)							
M0	111 (83,5)	76,7	55,5	50,9	54,5	4,1	46,5 – 62,5	0,026
M1	22 (16,5)	57,1	27,2	18,1	32,4	7,6	17,4 – 47,3	
Veneninfiltration	76 (56,7)							
V0	48 (63,2)	74,0	55,7	52,8	53,6	6,1	41,6 – 65,5	0,034
V1	28 (36,8)	66,9	24,0	24,0	33,1	7,0	19,4 – 46,8	
Lymphgefäß-infiltration	88 (65,7)							
L0	27 (30,7)	84,9	68,2	63,3	63,7	7,6	48,8 – 78,6	0,009
L1	61 (69,3)	66,3	35,0	33,0	37,7	4,9	28,0 – 47,5	
R-Klassifikation	124 (92,5)							
R0	101 (81,5)	80,6	59,6	55,5	59,2	4,2	51,0 – 67,4	< 0,001
R1/2	23 (18,5)	47,8	20,9	15,7	22,3	5,7	11,2 – 33,4	

Tab. 4: Korrelation zw. klinisch-pathologischen Parametern und Overall Survival (1-/3-/5-JÜR)

Tumorstadium (UICC)	131 (97,8)							
Stadium I	31 (23,5)	83,7	73,7	69,4	66,9	6,8	53,6 – 80,3	0,007
Stadium II	29 (22,0)	74,1	55,6	51,6	53,9	7,7	38,8 – 69,1	
Stadium III	50 (37,9)	73,6	42,3	36,9	44,1	5,9	32,7– 55,6	
Stadium IV	21 (15,9)	55,0	28,6	19,0	32,6	8,0	16,9 – 48,3	
Stadium I/II	60 (53,1)	79,2	65,0	60,9	61,5	5,3	51,1 – 72,0	
Stadium III/IV	71 (46,9)	68,2	38,4	31,5	40,9	4,8	31,5 – 50,4	
Grading (G)	120 (89,6)							
G1	5 (4,2)	68,6	80,0	80,0	65,2	14,6	36,7 – 93,8	0,032
G2	46 (38,3)	80,0	63,6	54,5	59,4	6,0	47,7 – 71,1	
G1/2	51 (42,5)	79,9	56,8	51,5	60,9	5,7	49,7 – 72,0	
G3	69 (57,5)	71,8	41,7	40,0	45,1	4,9	35,4 – 54,8	
Laurén-Klassifikation	113 (84,3)							
Intestinal	71 (62,8)	78,0	53,8	50,1	52,8	4,8	43,4 – 62,1	0,215
Diffus	33 (29,2)	66,7	42,2	34,1	42,9	7,3	28,6 – 57,1	
Mischtyp	9 (8,0)	88,9	66,7	66,7	69,4	12,8	44,3 – 94,6	
Tumorlokalisation	125 (93,3)							
Proximal	69 (55,2)	67,3	45,6	40,0	46,5	5,2	36,4 – 56,7	0,094
Distal	56 (44,8)	81,9	61,8	56,8	59,1	5,4	48,6 – 69,6	
HER2	134 (100)							
Negativ	122 (91,0)	72,6	50,6	46,3	50,2	3,9	42,6 – 57,8	0,305
Positiv	12 (9,0)	83,3	58,3	58,3	62,0	10,8	40,8 – 83,3	
c-MET	134 (100)							
Low	71 (53,0)	69,6	55,1	51,3	52,1	5,1	42,1 – 62,1	0,839
High	63 (47,0)	78,3	46,3	42,2	49,8	5,3	39,3 – 60,2	

Tab. 5: Fortsetzung Korrelation zw. klinisch-pathologischen Parametern und Overall Survival (1-/3-/5-JÜR)

Abb 5. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der lokalen Tumorausbreitung

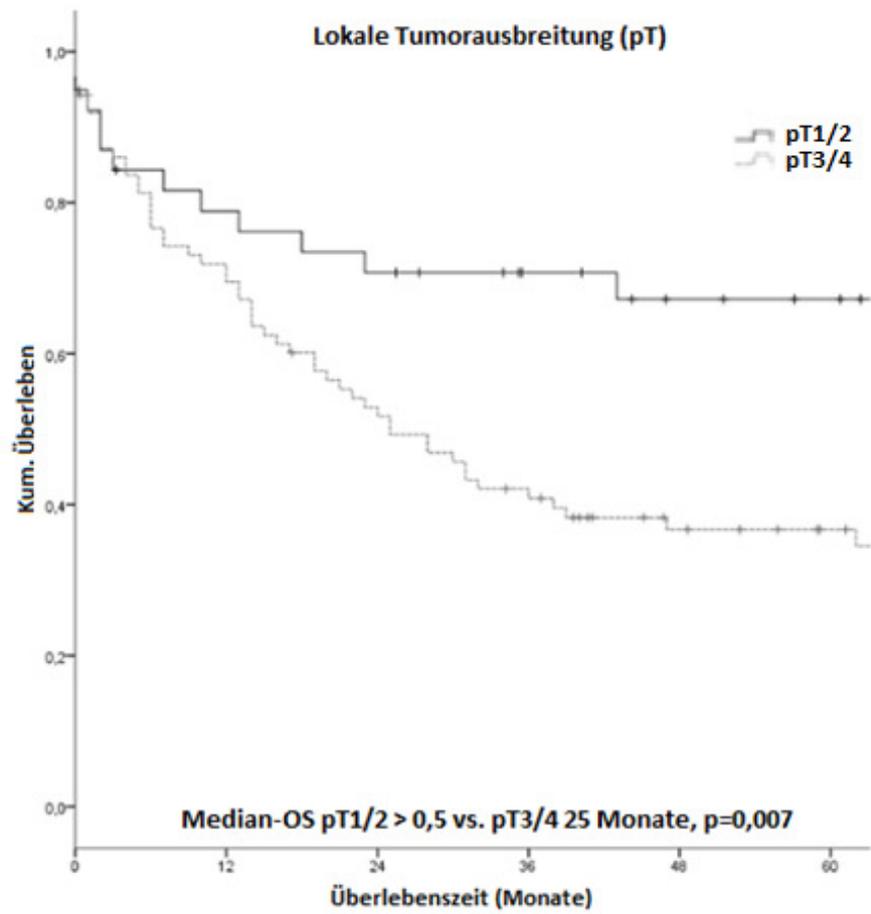


Abb 6. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

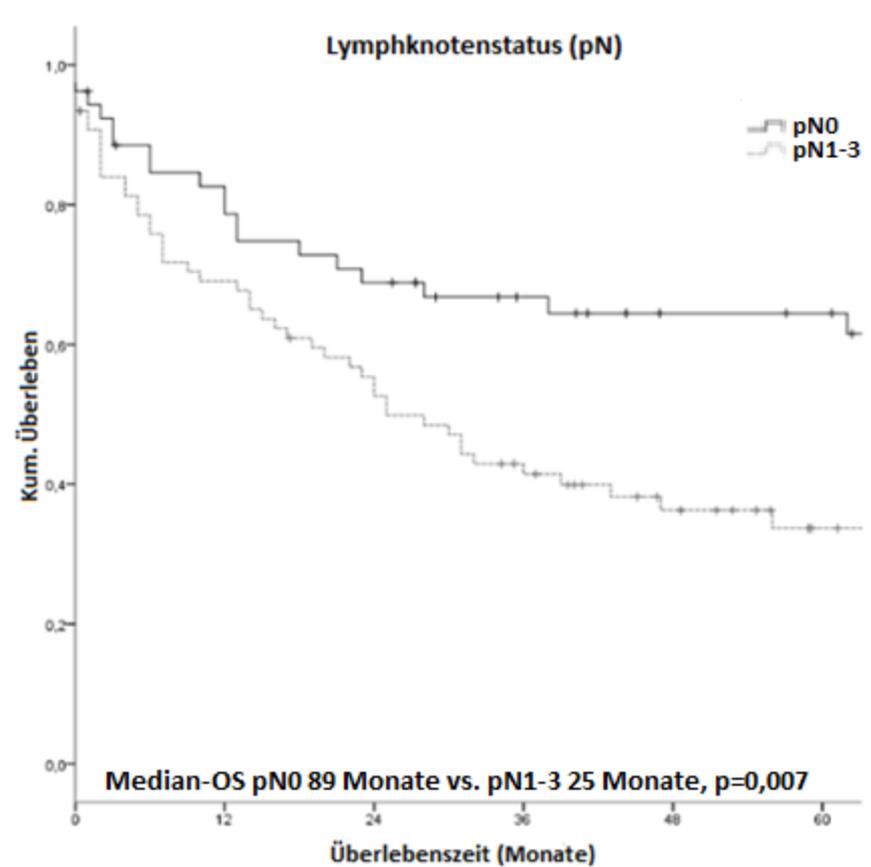


Abb 7. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Fernmetastasierung

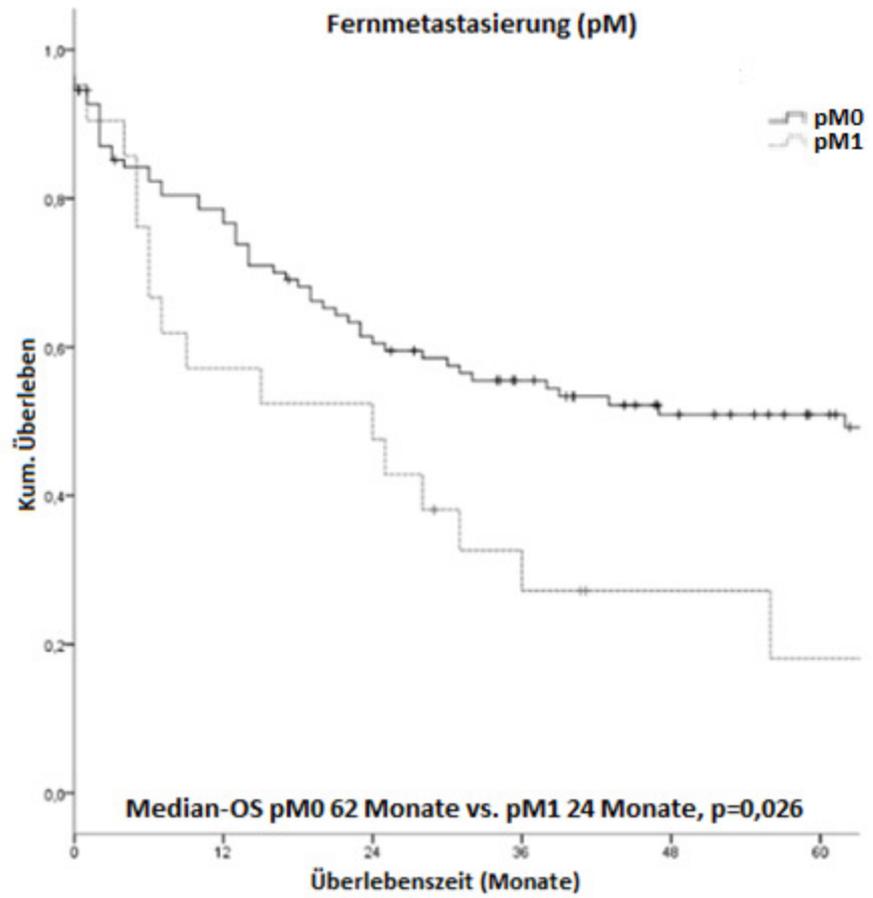


Abb 8. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium nach UICC

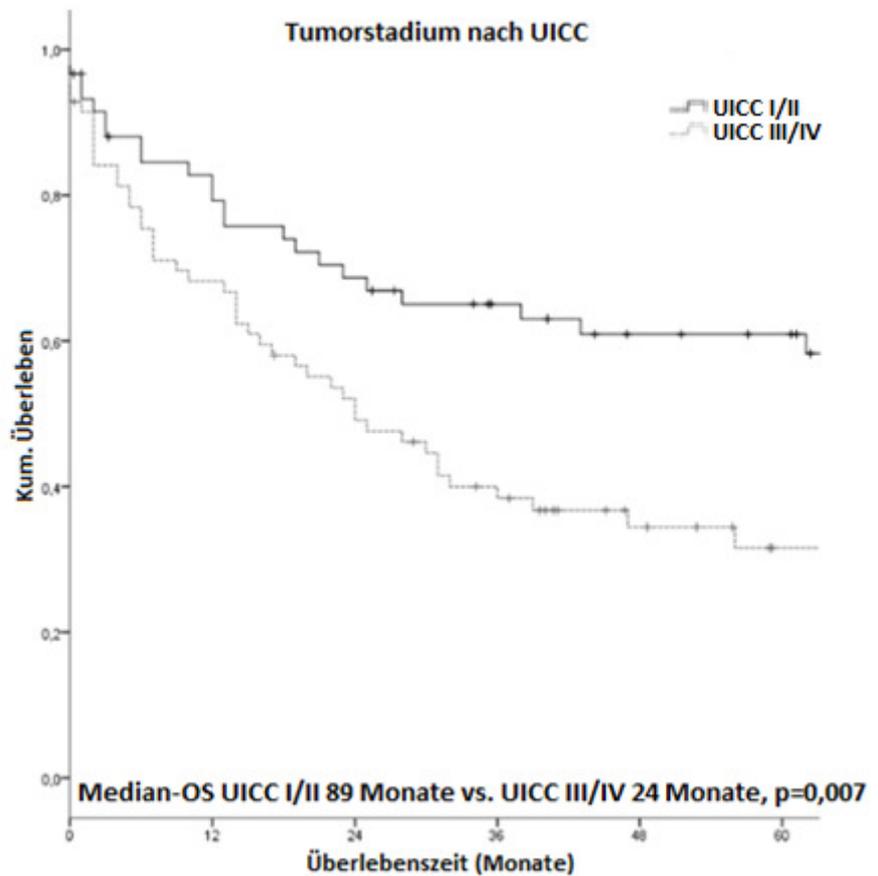


Abb 9. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Grading

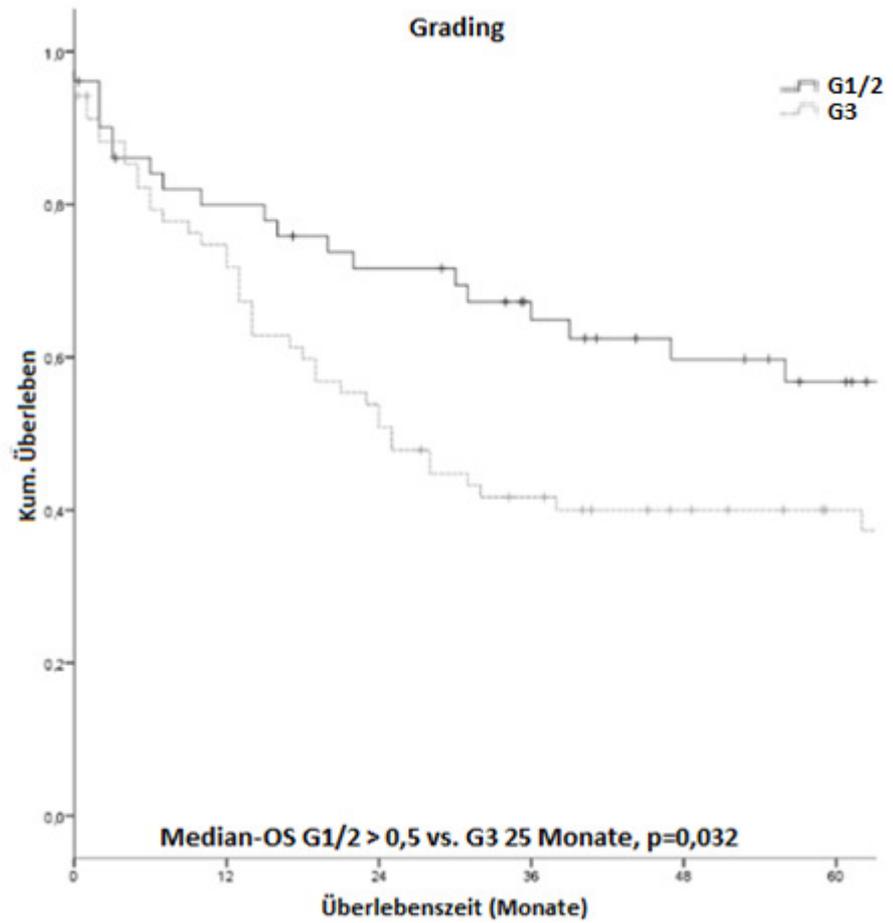


Abb 10. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Laurén-Klassifikation

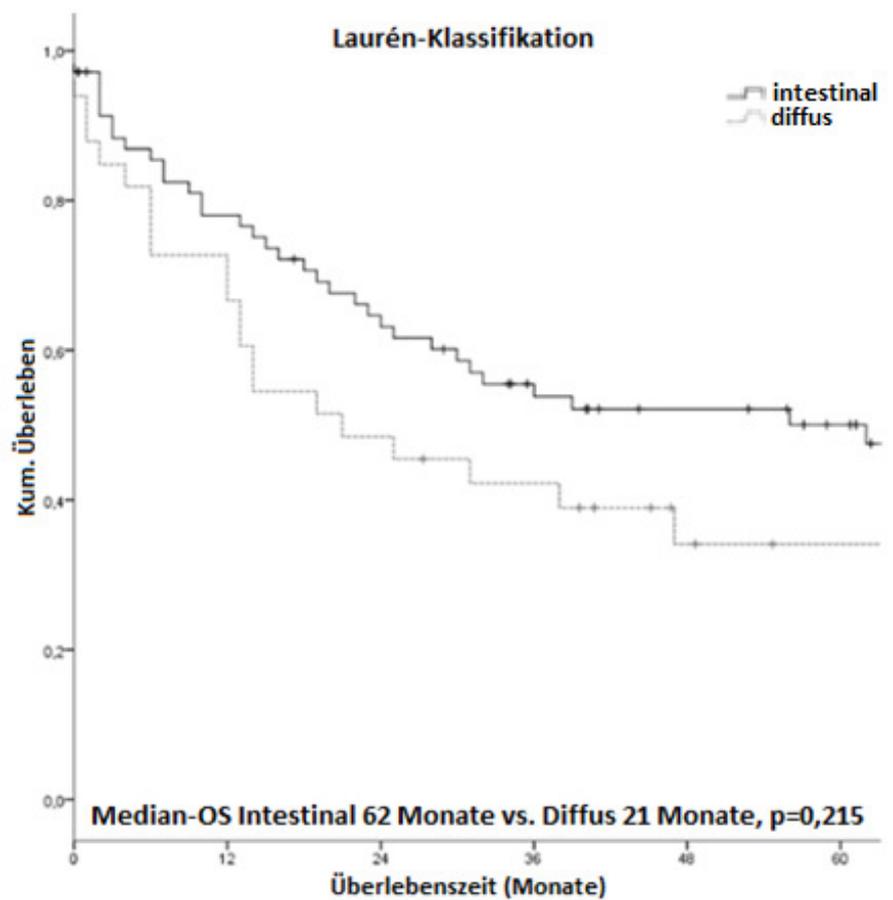


Abb 11. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

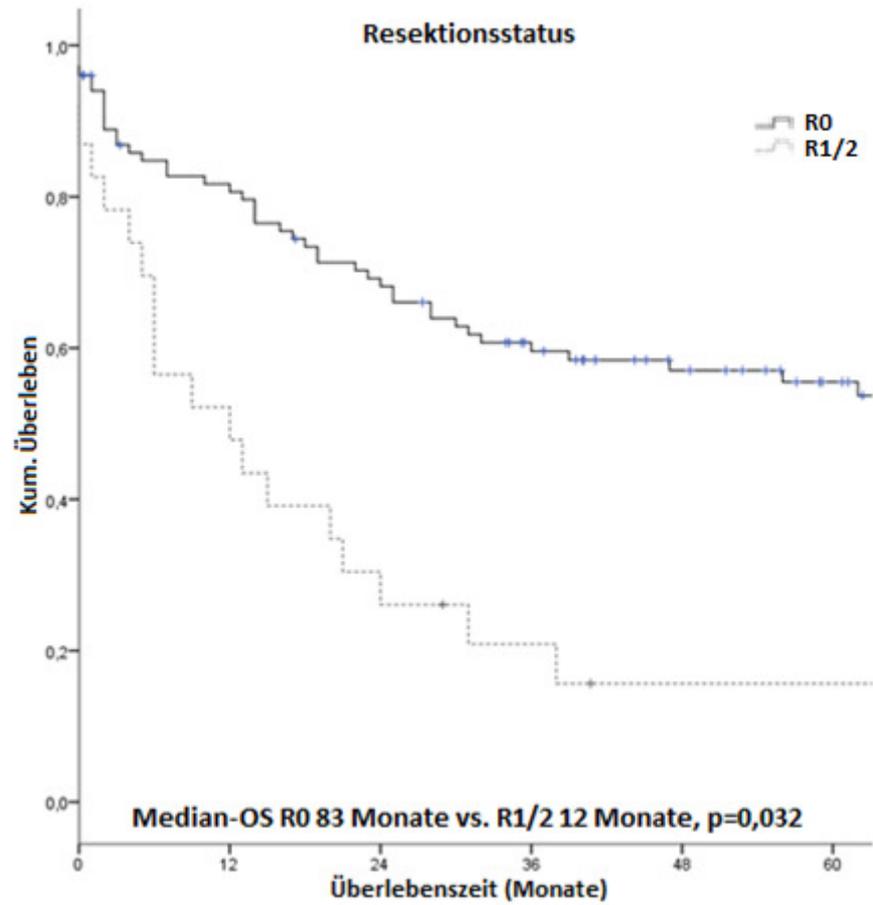
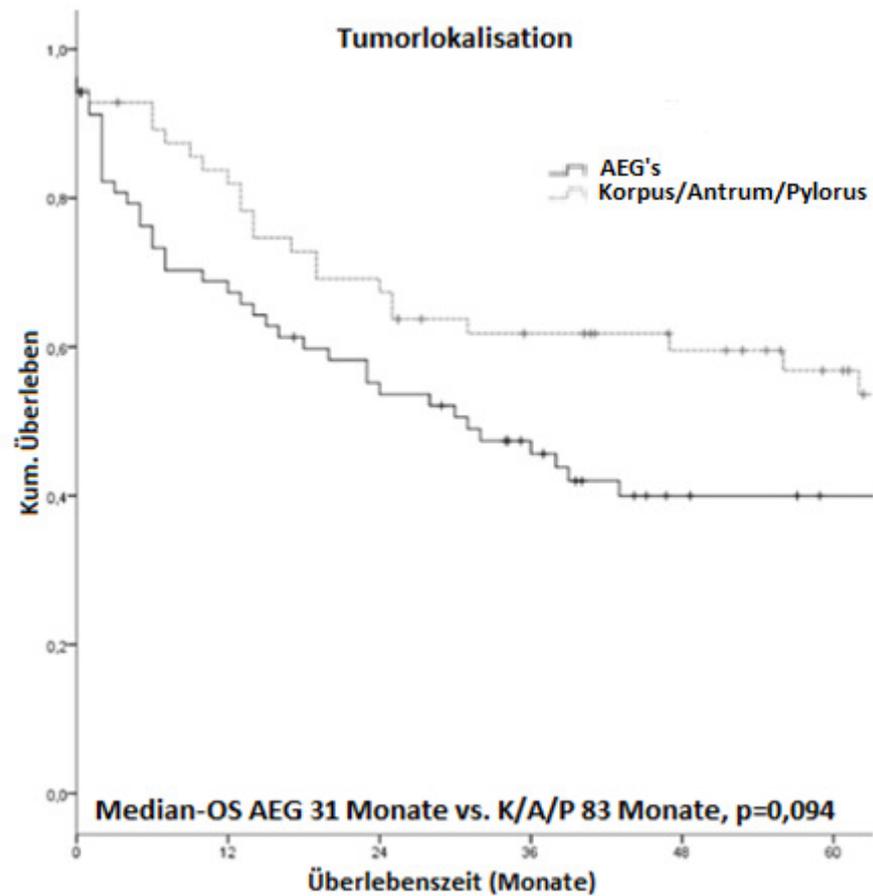


Abb 12. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorkalisation



4.3 Immunhistochemische Ergebnisse

Die immunhistologischen Untersuchungen erfolgten für 134 Karzinome. Alle Proben waren auswertbar und wurden für die statistischen Analysen berücksichtigt. Die Ergebnisse der c-MET- sowie HER2-Expression mit Bezug auf die klinisch-pathologischen Daten sind in Tab. 6+7 zusammengefasst.

Klinisch-pathologische Parameter	n (%)	Immunhistochemische Expression von					
		HER2		p	c-MET		p
		Negativ (%)	Positiv (%)			Low (%)	
Alter	134 (100)						
< 70 Jahre	73 (54,5)	67 (54,9)	6 (50,0)	0,744	37 (52,1)	36 (57,1)	0,559
≥ 70 Jahre	61 (45,5)	55 (45,1)	6 (50,0)		34 (47,9)	27 (42,9)	
Geschlecht	134 (100)						
Männlich	101 (75,4)	90 (73,8)	11 (91,7)	0,170	51 (71,8)	50 (79,4)	0,312
Weiblich	33 (24,6)	32 (26,2)	1 (8,3)		20 (28,2)	13 (20,6)	
Tumorausdehnung	126 (94)						
pT1	23 (18,3)	19 (16,7)	4 (33,3)	0,169	12 (18,3)	11 (18,3)	0,147
pT2	16 (12,7)	14 (12,3)	2 (16,7)		5 (7,6)	11 (18,3)	
pT3	57 (45,2)	51 (44,7)	6 (50,0)		29 (43,9)	28 (46,7)	
pT4	30 (23,8)	30 (26,3)	0 (0,0)	0,133	20 (30,3)	10 (16,7)	0,186
pT1/2	39 (66,7)	33 (28,9)	6 (50,0)		17 (25,8)	22 (36,7)	
pT3/4	87 (35,6)	81 (71,1)	6 (50,0)		49 (74,2)	38 (63,3)	
Lymphknoten-Metastasen	129 (96,3)						
pN0	53 (41,1)	47 (40,2)	6 (50,0)	0,510	22 (31,9)	31 (51,7)	0,023
pN1-3	76 (58,9)	70 (59,8)	6 (50,0)		47 (68,1)	29 (48,3)	
Fernmetastasen	133 (99,3)						
M0	111 (83,5)	101 (83,5)	10 (83,3)	0,990	56 (78,9)	55 (88,7)	0,128
M1	22 (16,5)	20 (16,5)	2 (16,7)		15 (21,1)	7 (11,3)	
Veneninfiltration	76 (57,7)						
V0	48 (63,2)	41 (62,1)	7 (70,0)	0,233	24 (63,2)	24 (63,2)	0,585
V1	28 (36,8)	25 (37,9)	3 (30,0)		14 (36,8)	14 (36,8)	
Lymphgefäß-infiltration	88 (65,7)						
L0	27 (30,7)	23 (29,5)	4 (40,0)	0,508	9 (20,5)	18 (40,9)	0,039
L1	61 (69,3)	55 (70,5)	6 (60,0)		35 (79,5)	26 (59,1)	
R-Klassifikation	124 (92,5)						
R0	101 (81,5)	90 (80,4)	11 (91,7)	0,338	52 (78,8)	49 (84,5)	0,416
R1/2	23 (18,5)	22 (19,6)	1 (8,3)		14 (21,2)	9 (54,5)	
Tumorstadium (UICC)	131 (97,8)						
Stadium I/II	60 (53,1)	53 (44,5)	7 (58,3)	0,361	28 (40,6)	32 (51,6)	0,206
Stadium III/IV	71 (46,9)	66 (55,5)	5 (41,7)		41 (59,4)	30 (48,4)	

Tab. 6: Korrelation der klinisch-pathologischen Parameter mit der HER2- bzw. c-MET-Expression

Grading		120 (89,6)					
G1	5 (4,2)	4 (3,7)	1 (8,3)	0,016	2 (3,2)	3 (5,2)	0,004
G2	46 (38,3)	38 (35,2)	8 (66,7)		17 (27,0)	29 (50,9)	
G1/2	51 (42,5)	42 (38,9)	9 (75)		19 (30,2)	32 (56,1)	
G3	69 (57,5)	66 (61,1)	3 (25,0)		44 (69,8)	25 (43,9)	
Laurén-Klassifikation		113 (84,3)					
Intestinal	71 (62,8)	62 (60,8)	9 (81,8)	0,367	25 (43,1)	46 (83,6)	< 0,001
Diffus	33 (29,2)	32 (31,4)	1 (9,1)		26 (44,8)	7 (12,7)	
Mischtyp	9 (8,0)	8 (7,8)	1 (9,1)		7 (12,1)	2 (3,7)	
Tumorlokalisation		127 (94,8)					
Proximal	69 (54,3)	62 (53,4)	7 (63,6)	0,517	33 (47,8)	36 (62,1)	0,108
Distal	58 (45,7)	54 (46,6)	4 (36,4)		36 (52,2)	22 (37,9)	
HER2		134 (100)					
Negativ	122 (91,0)				67 (94,4)	55 (87,3)	0,153
Positiv	12 (9,0)				4 (5,6)	8 (12,7)	
c-MET		134 (100)					
Low	71 (53,0)	67 (54,9)	4 (33,3)	0,135			
High	63 (47,0)	55 (45,1)	8 (66,7)				

Tab. 7: Fortsetzung Korrelation der klinisch-pathologischen Parameter mit der HER2- bzw. c-MET-Expression

4.3.1 c-MET-Expression

Entsprechend der unter Punkt 3.3.2.4 erläuterten Methodik zur Auswertung der c-MET-Expression resultierten 71 Patienten (53%) als c-MET low und 63 Personen (47%) als c-MET high exprimierend.

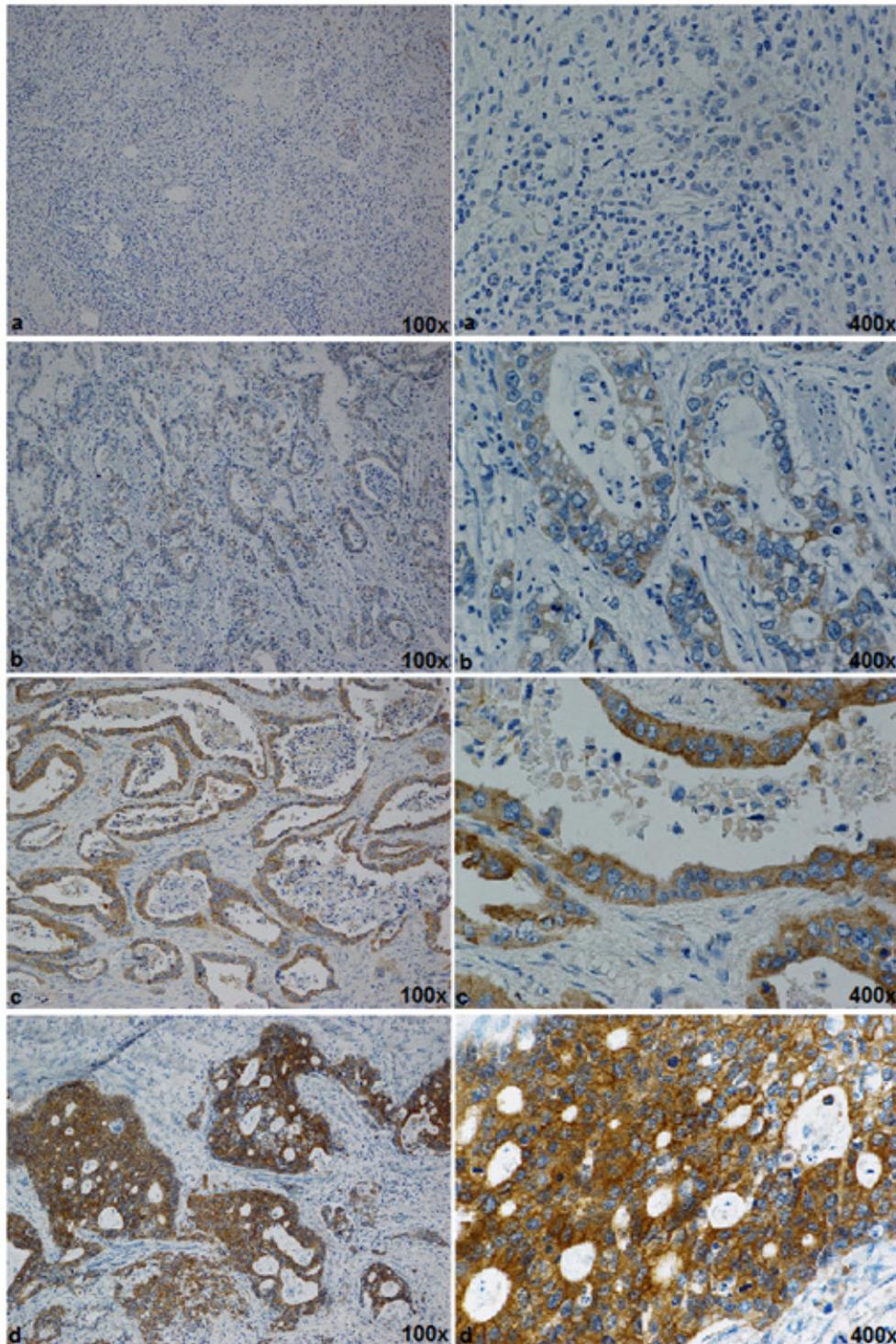


Abb. 13: Immunhistochemische Färbeintensität für c-MET: a) keine Immunreaktion = SI-Score 0, b) schwache Immunreaktion = SI-Score 1+, c) mäßige Immunreaktion = SI-Score 2+, d) starke Immunreaktion = SI-Score 3+ (100- bzw. 400-fache Vergrößerung)

4.3.1.1 Korrelation von c-MET mit klinisch-pathologischen Daten

In den Tabellen 6+7 ist der Status der membranösen c-MET-Expression und deren Korrelation mit den einzelnen klinisch-pathologischen Gruppen detailliert aufgeführt. In der deskriptiv univariaten Analyse sind c-MET high-exprimierende Karzinome signifikant häufiger beim intestinalen Typ nach Laurén (63,8%; $p=0,001$) sowie einem mäßig bis schlecht differenziertem Tumorgewebe (G2 50,9%, G3 43,9%; $p=0,004$) vertreten und mit einer Lymphgefäßinfiltration (L1 59,1%; $p=0,039$) assoziiert. Tendenziell korreliert c-MET high mit einer proximalen Tumorlokalisation (62,1%; $p=0,108$) und einer fortgeschrittenen Tumorausdehnung (pT3/4 63,3%; $p=0,186$), wohingegen das Nichtvorliegen von Fernmetastasen (M0 88,7%; $p=0,128$) ebenfalls mit c-MET high in Verbindung zu setzen ist. Entgegen den überwiegenden Literaturangaben zeigen c-MET low-exprimierende Karzinome in unserem Kollektiv signifikant häufiger Lymphknotenmetastasen (pN1-3 68,1%; $p=0,023$). Generell ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem c-MET-Expressionsstatus und der Altersgruppe ≤ 70 Jahren ($p=0,559$), dem Geschlecht der Patienten ($p=0,312$) sowie dem Tumorstadium (UICC I/II 51,6% vs. UICC III/IV 48,4%; $p=0,206$) darstellen.

4.3.1.2 Korrelation von c-MET mit klinisch-pathologischen Prognoseparametern

Mithilfe der Kaplan-Meier-Analyse wurde der Zusammenhang zwischen der c-MET-Expression und dem Gesamtüberleben untersucht. Hierbei zeigten sich im Vergleich zur univariat-deskriptiven Analyse gegensätzliche und laut Literaturrecherche eher zu erwartende Ergebnisse. Zunächst korrelierte eine höhere c-MET-Expression dabei im Median mit einem kürzeren Gesamtüberleben der Patienten (Median-OS c-MET low 56 Monate, SD: $\pm 24,67$; 95%KI: 7,65-104,36 vs. Median-OS c-MET high 32 Monate, SD: $\pm 8,08$; 95%KI: 16,16-47,84; $p=0,839$). In Bezug auf die fortgeschrittene Tumorausdehnung zeigte sich ein durchschnittlich 5-monatiger Überlebensnachteil bei hoher c-MET-Expression (Median-OS pT3/4 + c-MET low 28 Monate, SD: $\pm 12,36$; 95%KI: 3,77-52,23; Median-OS pT3/4 + c-MET high 23 Monate, SD: $\pm 5,78$; 95%KI: 11,67-34,33; $p=0,489$). Hinsichtlich der Patienten im Stadium pT1/2 kann, bedingt durch die geringe Anzahl Verstorbener, keine Aussage getroffen werden. Deskriptiv zeigte sich im Bereich der Lymphknotenmetastasen kein wirklicher Unterschied in der Differenzierung von c-MET low/high. Bei Betrachtung der Überlebenszeitkurven und Isolierung des Lymphknotenmetastasierungsstatus ist jedoch eine statistische Tendenz der pN1- (Median-OS pN1 + c-MET low 71 Monate, SD: $\pm 34,23$; 95%KI: 3,92-138,1; Median-OS pN1 + c-MET high 32 Monate, SD: $\pm 17,07$; 95%KI: 0,0-65,46; $p=0,241$) sowie eine signifikante Differenz der pN2-Gruppen (Median-OS pN2 + c-MET low $>0,5$; Median-OS pN2 + c-MET high 23 Monate, SD: $\pm 2,03$; 95%KI: 19,01-26,99; $p=0,005$) zum Nachteil der c-MET high-exprimierenden Patienten zu erkennen. In Hinblick auf pN0 ($p=0,554$) sowie pN3 ($p=0,926$) zeigten sich statistisch keine Korrelationen zur c-MET-Expression. Bezüglich der Fernmetastasierung ist vor allem beim M0-Status eine 52-monatige

Differenzierung im Median zwischen der Überlebenswahrscheinlichkeit von c-MET low/high zu eruieren (Median-OS M0 + c-MET low 82 Monate, SD: $\pm 16,94$; 95%KI: 49,81-116,20; Median-OS M0 + c-MET high 31 Monate, SD: $\pm 8,23$; 95%KI: 14,86-47,14; $p=0,267$). Im Falle des M1-Status zeigte sich eine inverse, nicht signifikante Tendenz, die allerdings dem nur kleinem Kollektiv ($n=21$ Patienten) und dem Verteilungsverhältnis 2:1 (M1 + c-MET low, $n=14$, Median-OS 7 Monate, SD: $\pm 16,84$; 95%KI: 0,00-40,00; M1 + c-MET high, $n=7$, Median-OS 36 Monate, SD: $\pm 21,98$; 95%KI: 0,00-79,08; $p=0,244$) geschuldet ist. Vergleichbar zum Einfluss auf das OS bei fehlender Fernmetastasierung wirkt sich c-MET high ebenfalls zum Nachteil auf das Gesamtüberleben der R0-klassifizierten Patienten aus (Median-OS R0 + c-MET low 83 Monate, SD: $\pm 13,57$; 95%KI: 56,40-109,61; Median-OS R0 + c-MET high 62 Monate, SD & 95%KI zensiert; $p=0,637$). Bezüglich des Tumorstadiums war das c-MET-Verteilungsmuster nahezu identisch (UICC I/II 51,6% vs. UICC III/IV 48,4%), bei Gegenüberstellung der Überlebenszeitanalysen ist jedoch tendenziell im Median ein erneuter ca. 6-monatiger Überlebensnachteil der c-MET high-exprimierenden Patienten im UICC III/IV-Stadium festzustellen (Median-OS UICC III/IV + c-MET low 28 Monate, SD: $\pm 11,52$; 95%KI: 5,42-50,58; Median-OS UICC III/IV + c-MET high 22 Monate, SD: $\pm 3,41$; 95%KI: 15,33-28,67; $p=0,434$). Im Stadium UICC I/II war die Kaplan-Meier-Analyse annähernd idem und statistisch nicht signifikant ($p=0,997$). Im Zuge der Analyse des Gradings wurde insbesondere bei mäßig differenzierten Tumoren mit hoher c-MET-Expression ein Überlebensnachteil berechnet (Median-OS G2 + c-MET low 71 Monate, SD: $\pm 11,07$; 95%KI: 49,31-92,69; Median-OS G2 + c-MET high 36 Monate, SD & 95%KI zensiert; $p=0,263$). Die signifikant stärkere c-MET-Ausprägung beim intestinalen Typ nach Laurén (63,8%; $p=0,001$) spiegelt sich auch mit einer prognostisch negativen Überlebenstendenz für hochexprimierende c-MET Tumoren wider (Median-OS Intestinal + c-MET low 71 Monate, SD: $\pm 10,88$; 95%KI: 49,68-92,32; Median-OS Intestinal + c-MET high 31 Monate, SD: $\pm 8,63$; 95%KI: 14,09-47,91; $p=0,315$). Vergleichbar zur prognostischen Aussagekraft des M1-Status zeigte sich für den diffusen Typ des Magenkarzinoms ebenfalls eine inverse, nicht signifikante Überlebenstendenz, die wiederholt dem nur kleinem Kollektiv ($n=33$ Patienten) und dem annähernden Verteilungsverhältnis low 4: high 1 ($p=0,157$) geschuldet ist und zu einer Verzerrung des Ergebnisses führte.

Abb 14. Kaplan-Meier-Analyse (5-JÜR) für den c-MET-Status low vs. high

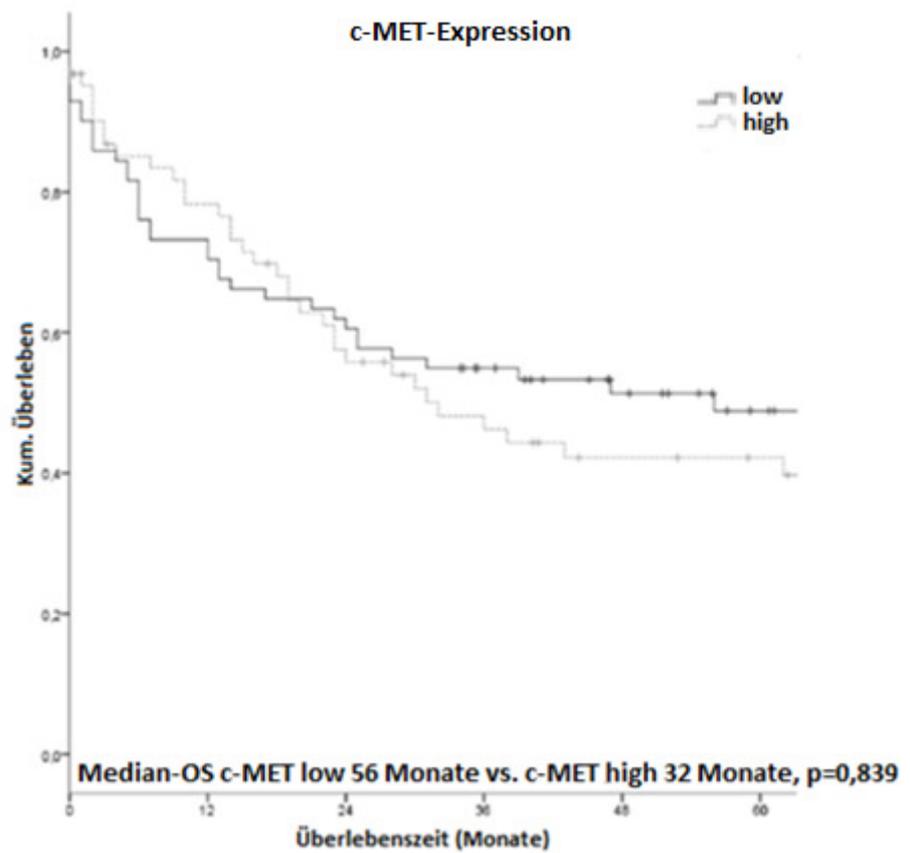


Abb 15. Kaplan-Meier-Analyse (5-JÜR) für den c-MET-Status in Korrelation zur lokal fortgeschrittenen Tumorausbreitung (pT3/4)

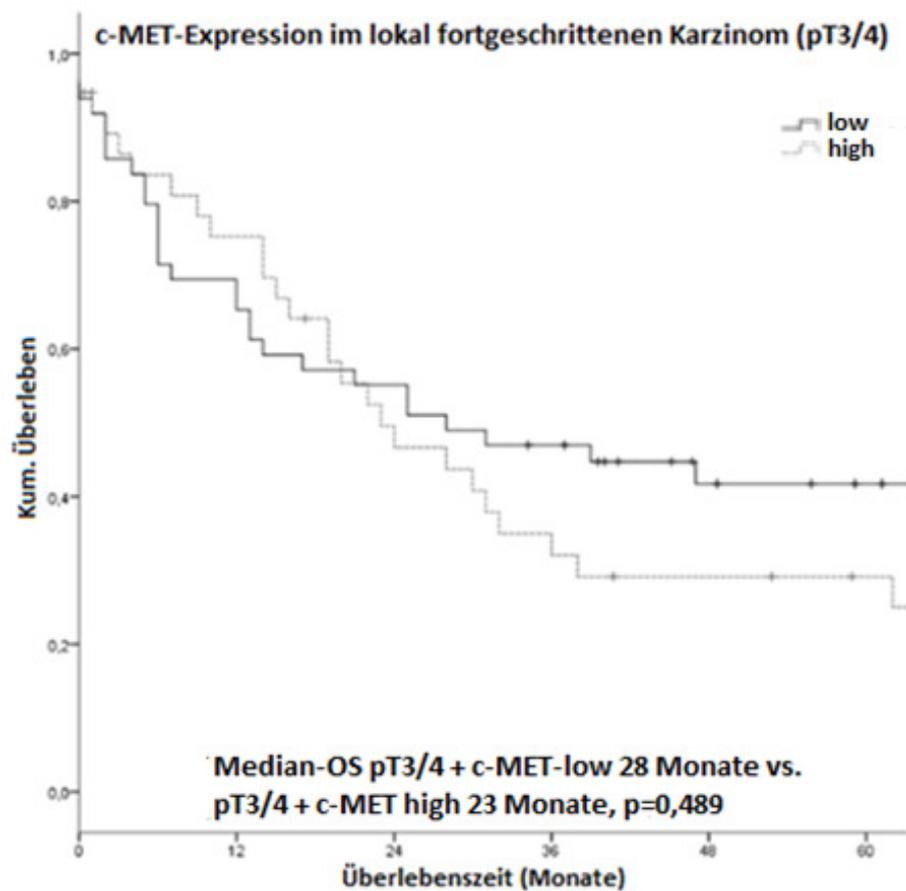


Abb 16. Kaplan-Meier-Analyse (5-JÜR) für den c-MET-Status in Korrelation zur Lymphknotenmetastasierung (pN1)

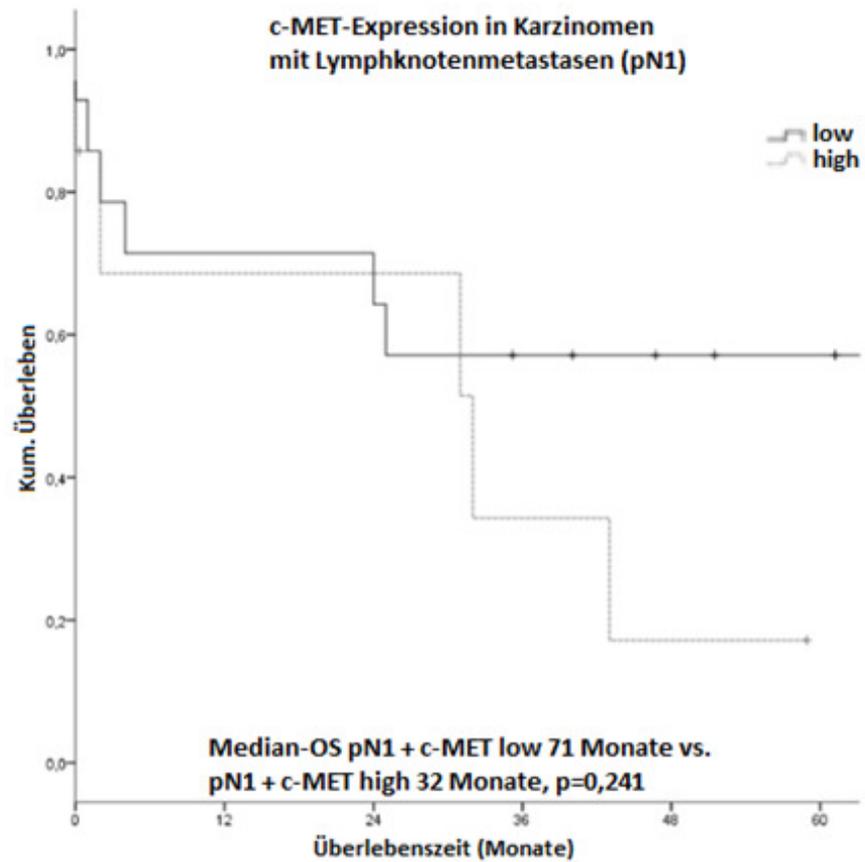


Abb 17. Kaplan-Meier-Analyse (5-JÜR) für den c-MET-Status in Korrelation zur Lymphknotenmetastasierung (pN2)

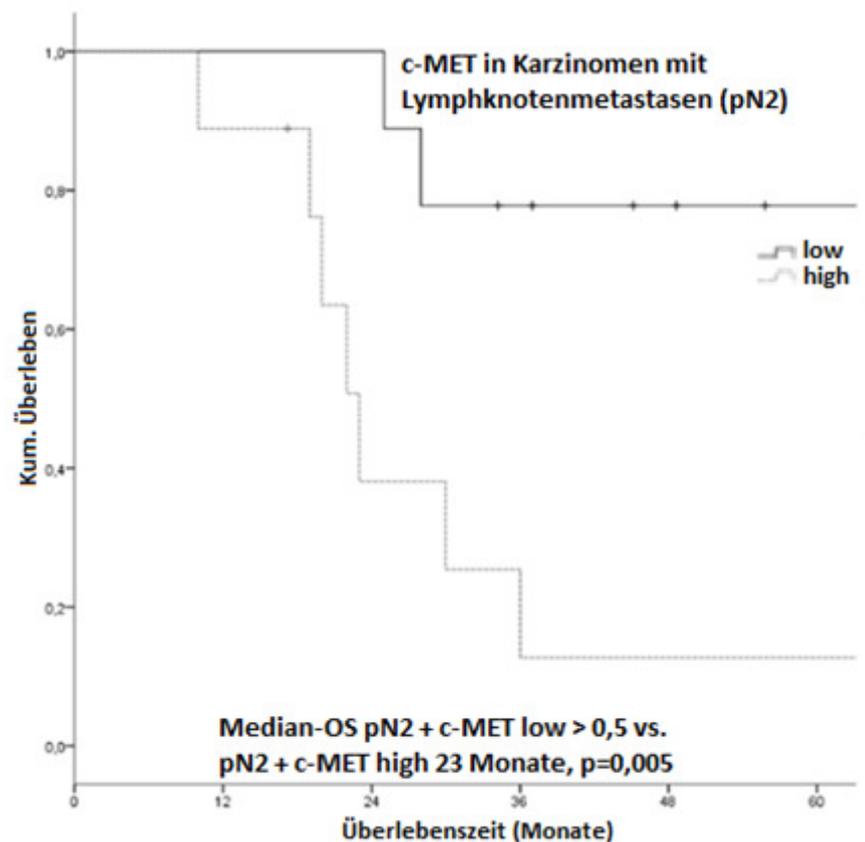


Abb 18. Kaplan-Meier-Analyse (5-JÜR) für den c-MET-Status in Korrelation zur Fernmetastasierung (pM0)

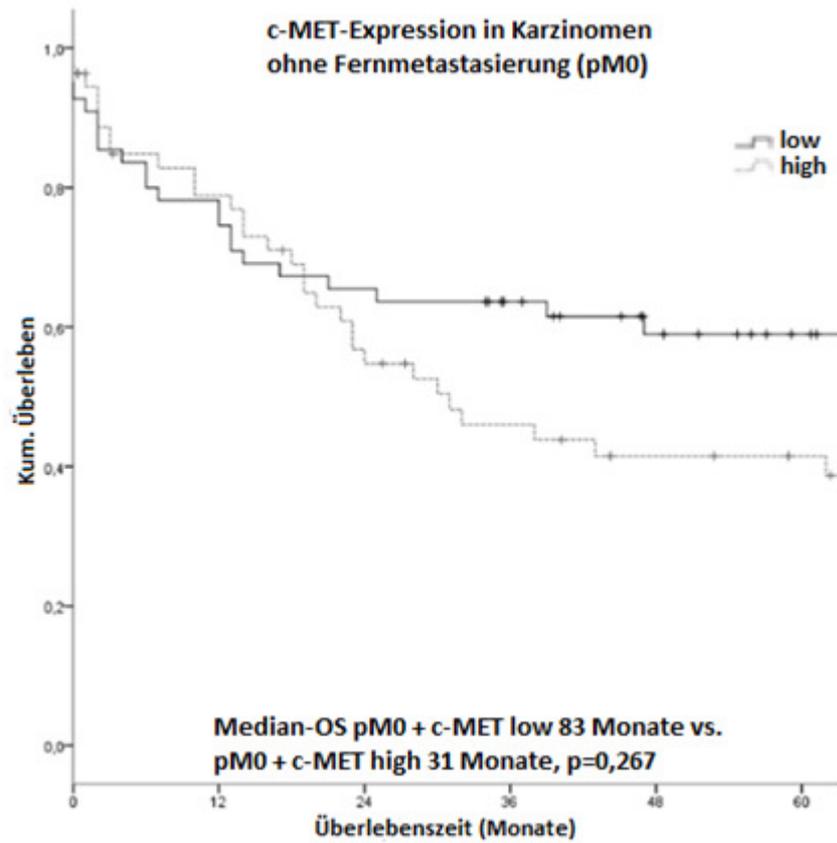


Abb 19. Kaplan-Meier-Analyse (5-JÜR) für den c-MET-Status in Korrelation zum fortgeschrittenen Tumorstadium (UICC III/IV)

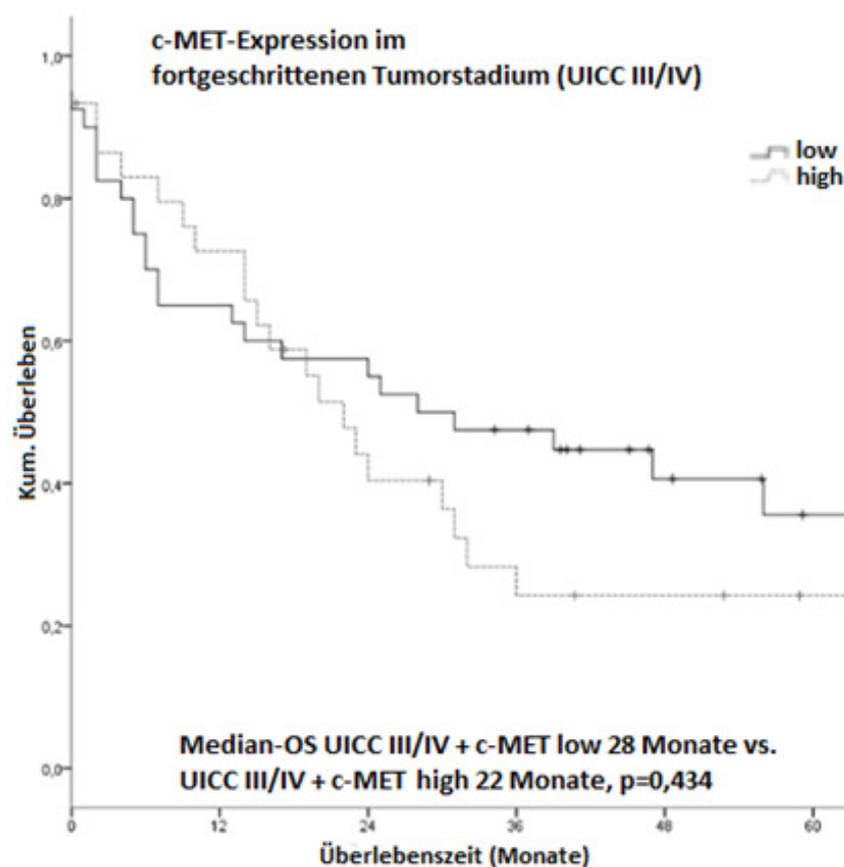


Abb 20. Kaplan-Meier-Analyse (5-JÜR) für den c-MET-Status in Korrelation zu Karzinomen mit mäßiger Differenzierung (G2)

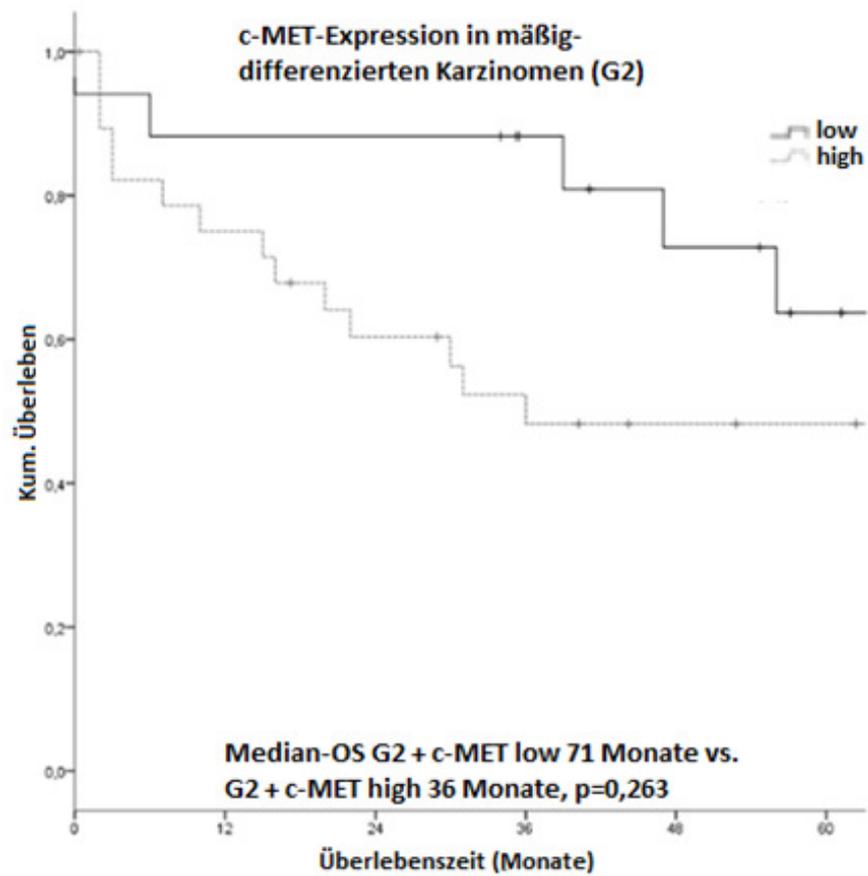


Abb 21. Kaplan-Meier-Analyse (5-JÜR) für den c-MET-Status in Korrelation zu Karzinomen vom intestinalen Typ nach Laurén

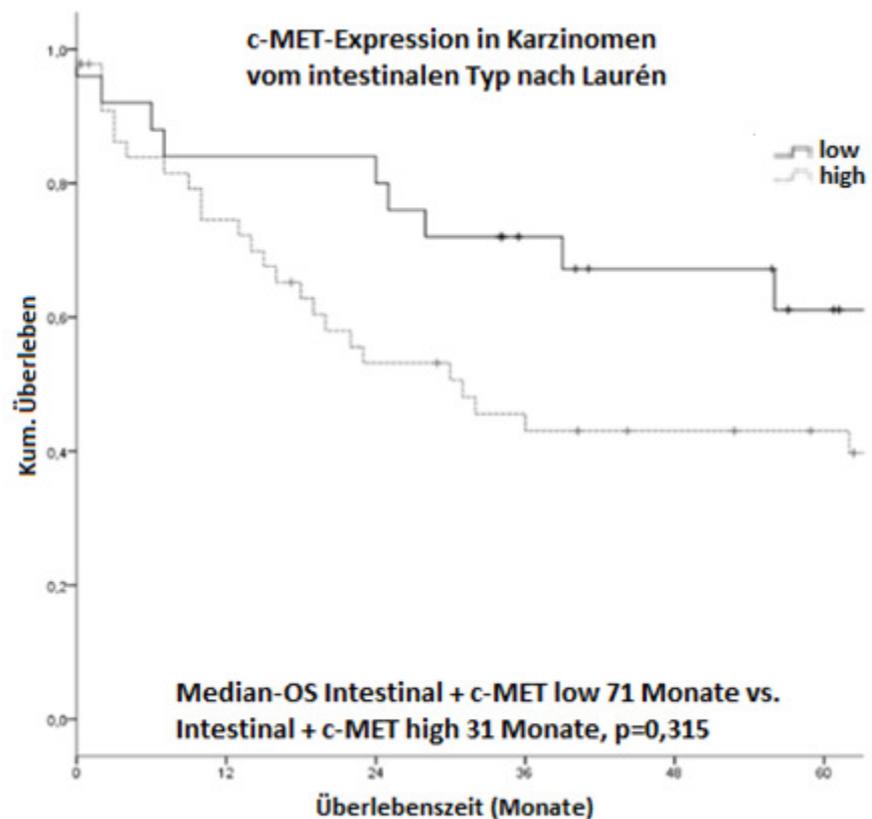
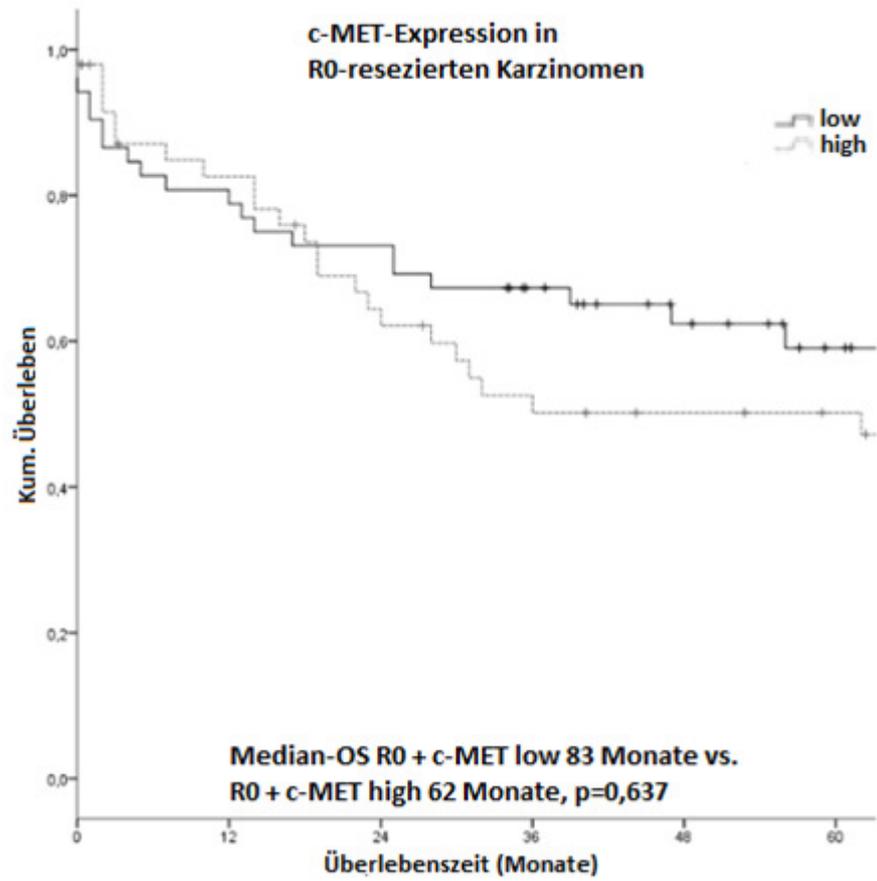


Abb 22. Kaplan-Meier-Analyse (5-JÜR) für den c-MET-Status in Korrelation zu R0-resezierten Karzinomen



4.3.2 HER2-Expression

Entsprechend der unter Punkt 3.3.2.5 erläuterten Methodik zur Auswertung der HER2-Expression resultierten 122 Patienten (91%) als HER2 negativ- und 12 Personen (9%) als HER2 positiv.

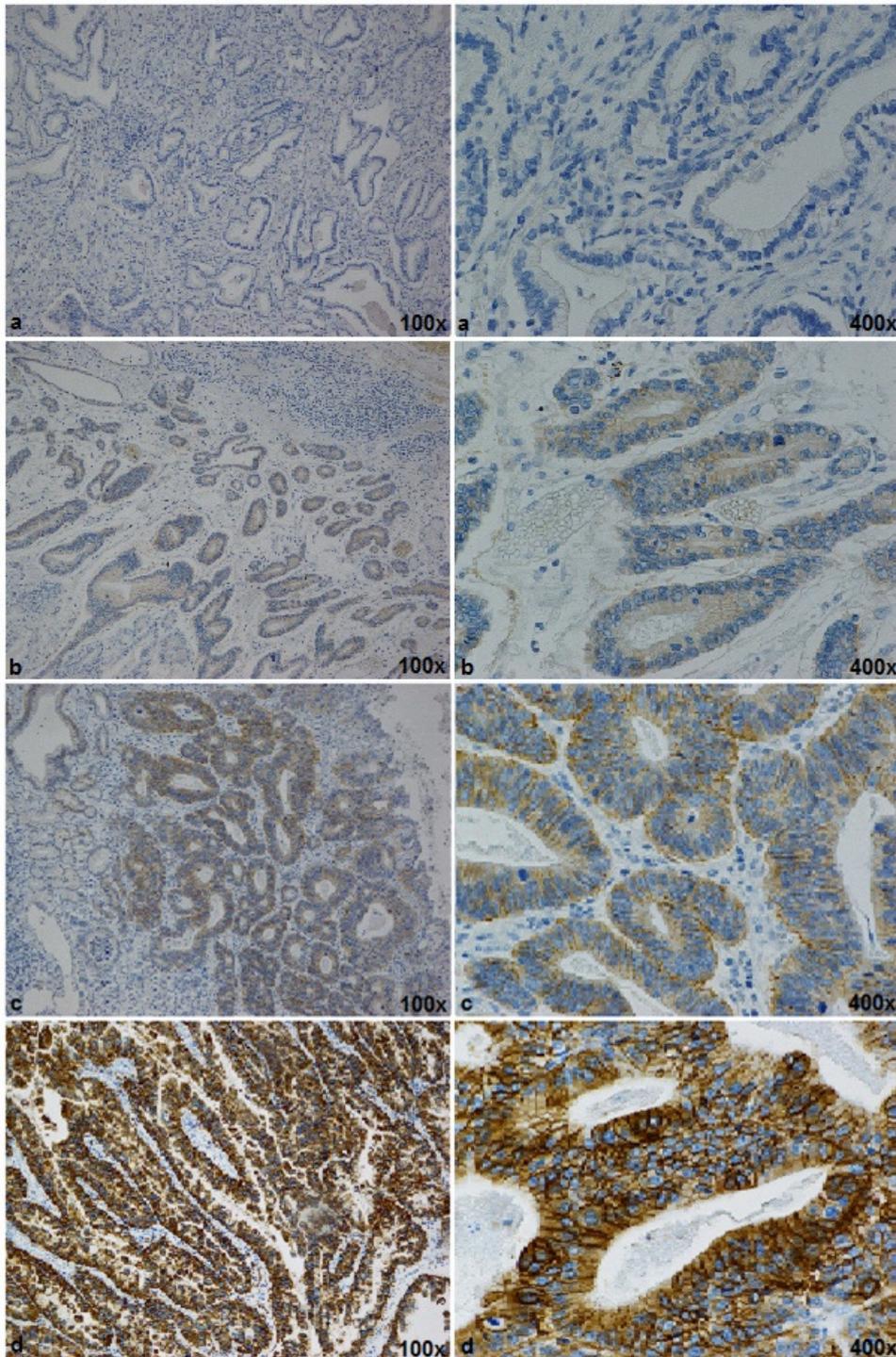


Abb. 23: Immunhistochemische Färbeintensität für HER2: a) keine Immunreaktion = IHC-Score 0, b) sehr schwache Immunreaktion = IHC-Score 1+, c) mäßige Immunreaktion = IHC-Score 2+, d) starke Immunreaktion = IHC-Score 3+ (100- bzw. 400-fache Vergrößerung)

Hiervon waren wiederum 2 von initial 9 bewerteten IHC 2+ Patienten SISH-positiv und folglich dann als HER2 positiv klassifiziert.

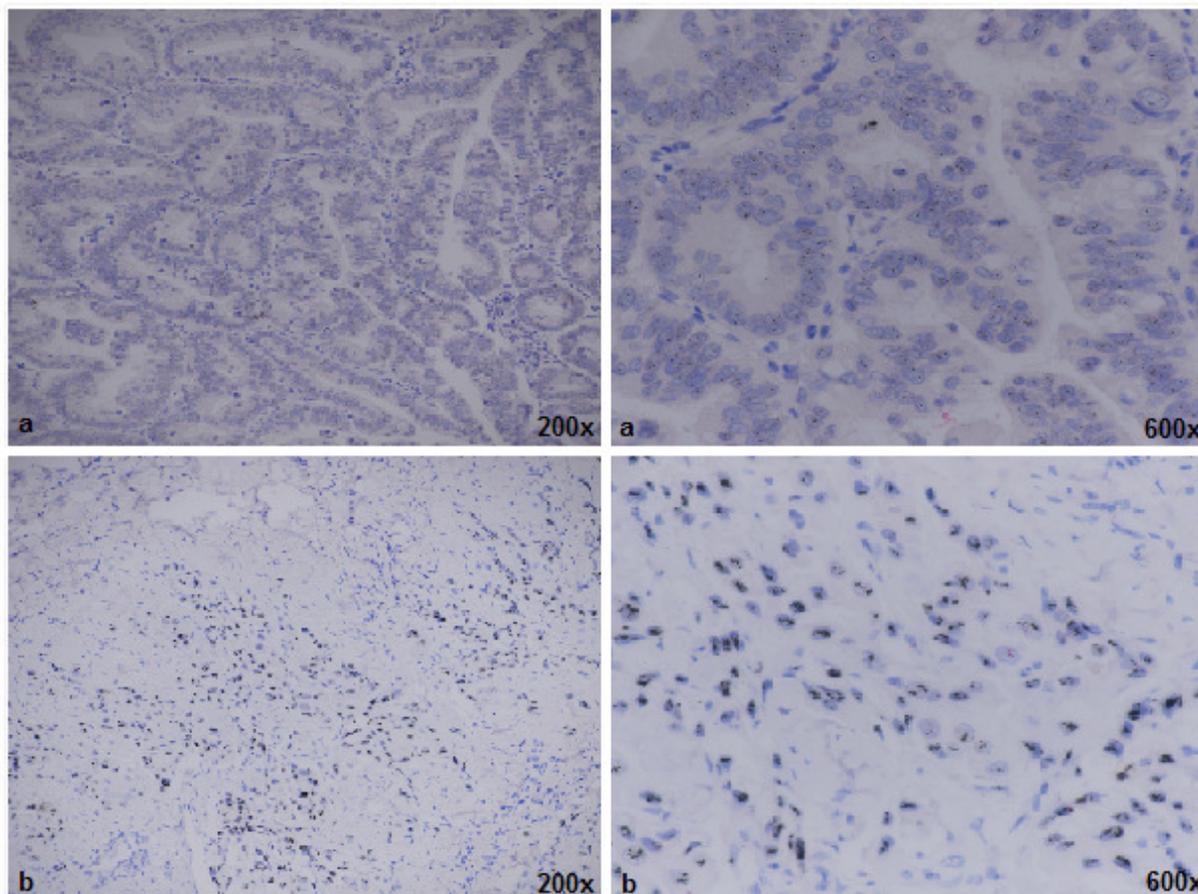


Abb. 24: Silber-in-situ-Hybridisierung (SISH) von HER2 IHC2+: a) HER2/CEN-17-Verhältnis < 2 = SISH-negativ, b) HER2/CEN-17-Verhältnis ≥ 2 = SISH-positiv (200- bzw. 600-fache Vergrößerung)

4.3.2.1 Korrelation von HER2 mit klinisch-pathologischen Daten

In den Tabellen 6+7 sind der HER2-Status und dessen Korrelation mit den einzelnen klinisch-pathologischen Gruppen detailliert aufgeführt. Grundsätzlich ist bei unserem Kollektiv in der deskriptiv univariaten Analyse bis auf das statistisch signifikante Korrelat zwischen HER2-positiv und dem gut bis mäßig differenziertem Tumorgewebe (G1/2 75%, $p=0,016$) keine weitere Signifikanz im Zusammenhang mit den ausgewiesenen klinisch-pathologischen Parametern feststellbar. Tendenziell korreliert die HER2-Überexpression mit dem männlichen Geschlecht (♂ 91,7%; $p=0,170$), einer fehlenden Fernmetastasierung (M0 83,3%; $p=0,990$), dem Fehlen einer Veneninfiltration (V0 70%, $p=0,233$), dem Nichtvorhandensein eines Residualtumors (R0 91,7%; $p=0,338$), dem intestinalen Typ nach Laurén (81,8%; $p=0,367$) und einer proximalen Tumorlokalisation (63,6%; $p=0,517$). Generell

ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem positiven HER2-Status und der Altersgruppe \leq 70 Jahren ($p=0,744$), der lokalen Tumorausdehnung (pT1/2 50,0% vs. pT3/4 50,0%; $p=0,133$), der Lymphknotenmetastasierung (pN0 50,0% vs. pN1-3 50,0%; $p=0,510$), der Lymphgefäßinfiltration (L0 60% vs. L1 40%; $p=0,508$) oder dem Tumorstadium (UICC I/II 58,3% vs. UICC III/IV 41,7%; $p=0,361$) darstellen.

4.3.2.2 Korrelation von HER2 mit klinisch-pathologischen Prognoseparametern

Aufgrund des inkongruenten HER2-Kollektivs (122 positiv vs. 12 negativ) war eine Überlebenszeitanalyse der HER2-Einflussnahme auf die klinisch-pathologischen Parameter als prognostisches Mittel nicht möglich. In der isolierten Betrachtung der HER2-Expression am Gesamtkollektiv wurde vergleichbar mit der unter 1.2.4.1 aufgeführten Darstellung keine Assoziation zur prognostischen Beeinflussung des Gesamtüberlebens bzw. ein marginaler Überlebensvorteil der HER2-positiven Patienten aufgezeigt. Kritisch zu ergänzen ist jedoch, dass bei unserem HER2-exprimierenden Kollektiv ($n=12$) im Zuge des Follow-ups bisher nur 5 Patienten verstorben sind, daraus eine Verzerrung des Kaplan-Meier-Kurvenverlaufs resultiert und die Darstellung nur eingeschränkt beurteilbar ist (s. Abb. 25, S. 56).

4.4 Korrelation zwischen der HER2- und c-MET-Expression

Vergleicht man die jeweilige Expression der untersuchten Tumormarker, waren vom 134 Personen umfassenden Gesamtkollektiv 8 Karzinome (5,97%) für beide Marker positiv, d.h. dass 66,7% der HER2-positiven Patienten ebenfalls c-MET high exprimiert haben. Hierbei konnte jedoch keine Signifikanz ausgewiesen werden ($p=0,135$). In Hinblick auf die Überlebenszeit ist wiederholt aufgrund der erheblichen Kollektivdiskrepanz bei einerseits kleinem Kollektiv der HER2/c-MET positiven 8 Personen und andererseits derer im untersuchten Zeitraum bisherigen nur 3 verstorbenen Patienten statistisch-prognostisch keine fundierte Aussage zu treffen (s. Abb. 26, S. 56).

Abb. 25: Kaplan-Meier-Analyse (5-JÜR) für den HER2-Status negativ vs. positiv

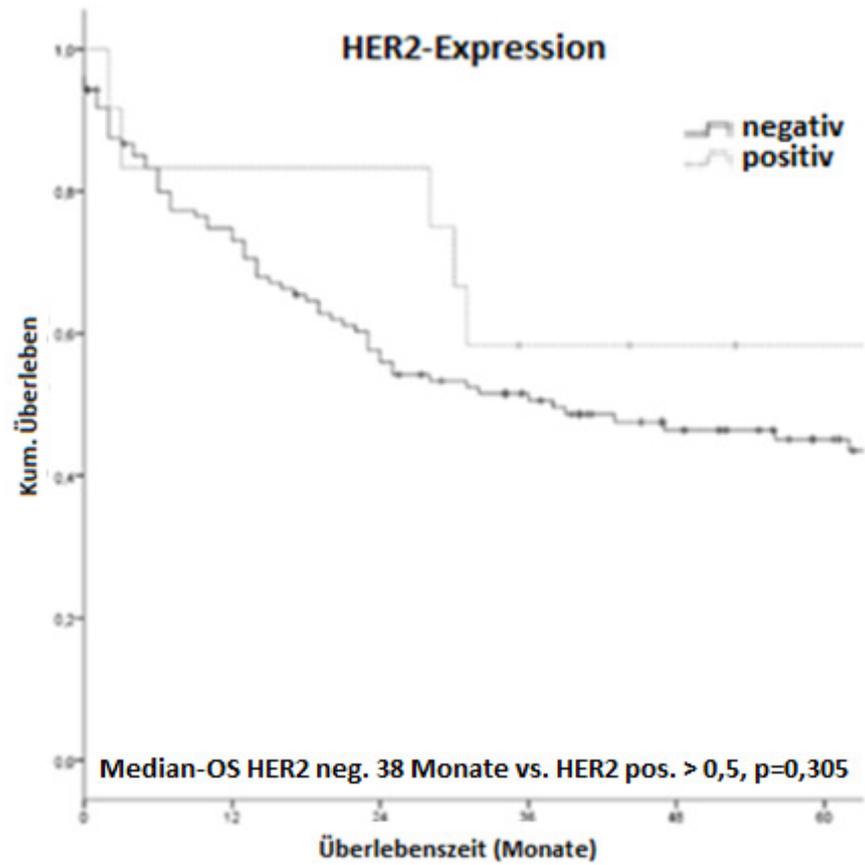
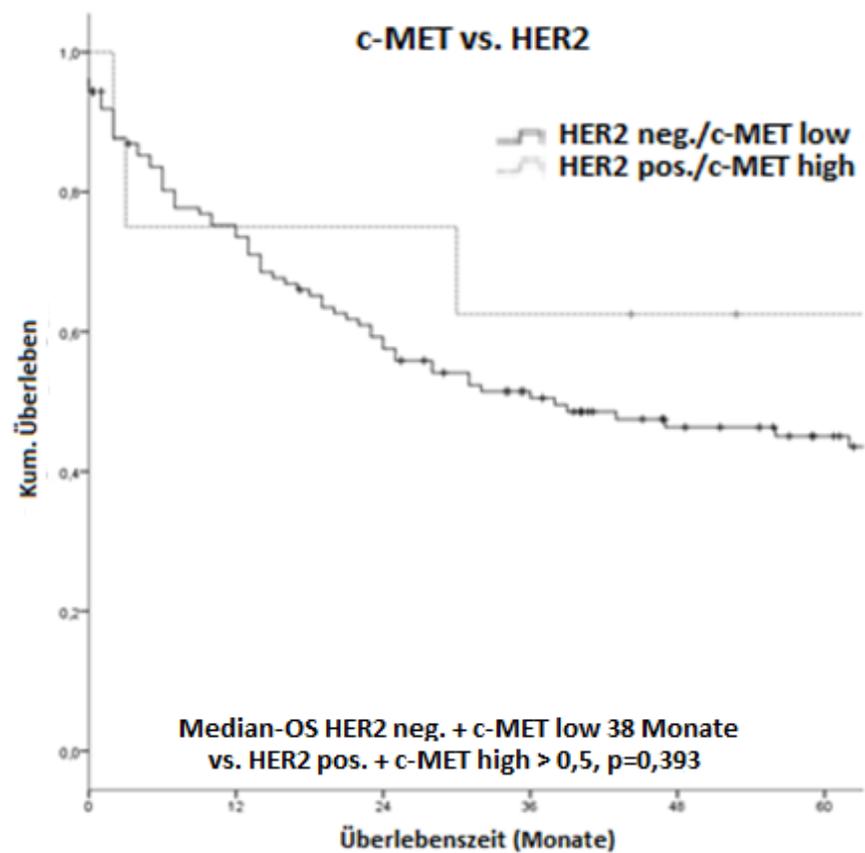


Abb. 26: Kaplan-Meier-Analyse (5-JÜR) für HER2 neg. + c-MET low vs. HER2 pos. + c-MET high



4.5 Multivariate Analyse

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse zur prognostischen Aussagekraft der in dieser Arbeit untersuchten klinisch-pathologischen Parameter beim Magenkarzinom sind in der Tab. 8 dargestellt. Hierbei wurde demonstriert, dass in unserer Studie die Lymphknotenmetastasierung (N0 vs. N1-3) als stärkster, sowie die R-Klassifikation (R0 vs. R1/2) als zweitstärkste und beide als zugleich einzige unabhängige prognostische Faktoren gewertet werden können. Der c-MET- und HER2-Status erwiesen sich nicht als unabhängige prognostische Faktoren.

Parameter	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p
Alter (<70 vs. ≥70)	1,800	0,84 – 3,86	0,131
Geschlecht (♂ vs. ♀)	1,330	0,54 – 3,26	0,534
Tumorausdehnung (T1/2 vs. T3/4)	1,397	0,41 – 4,81	0,596
Lymphknotenmetastasen (N0 vs. N1-N3)	3,302	1,32 - 8,29	0,011
Fernmetastasen (M0 vs. M1)	1,463	0,51 – 4,20	0,480
R-Klassifikation (R0 vs. R1/2)	2,574	1,14 - 5,80	0,022
Tumorstadium (UICC I/II vs. UICC III/IV)	1,303	0,26 – 6,66	0,751
Grading (G1/2 vs. G3)	1,588	0,74 – 3,39	0,232
Laurén-Klassifikation (intestinal vs. diffus)	1,218	0,41 – 3,60	0,721
Tumorlokalisation (proximal vs. distal)	0,708	0,32 – 1,55	0,386
HER2 (negativ vs. positiv)	1,067	0,34 – 3,37	0,912
c-MET (low vs. high)	1,307	0,56 – 3,06	0,537

Tab. 8: Cox-Regressionsmodell als multivariate Analyse (Likelihood Quotient) zur prognostischen Aussagekraft der klinisch-pathologischen Parameter beim Magenkarzinom

5. Diskussion

Patientenkollektiv und Prognose

Das mittlere Erkrankungsalter in unserem Kollektiv zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Magenkarzinoms lag bei 66,2 Jahren ♂ bzw. 63,6 Jahren ♀. In den aktuellen Daten des Robert Koch-Institutes werden hingegen 72 Jahre beim männlichen und 75 Jahre beim weiblichen Geschlecht ausgewiesen.¹² Als Gründe für diesen Altersunterschied können einerseits die Tatsache erachtet werden, dass vordergründig Patienten in unserem Kollektiv geführt sind, die einer operativen Therapie noch unterzogen werden konnten. Für gewöhnlich werden zwei Drittel aller Erkrankungen in einem fortgeschrittenen Tumorstadium (T3–T4) bei o.g. mittleren Erkrankungsalter entdeckt, demnach eine Operation nicht immer das Mittel der 1. Wahl darstellt.¹² Zum Anderen stellt das Universitätsklinikum Magdeburg als Teilnehmer der prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie QCGC'07/09 (Deutsche Magenkarzinomstudie II) ein Zentrum für Magenkarzinomtherapie und –chirurgie dar, so dass ggf. eher jüngere, alio loco diagnostizierte und entsprechend an uns zugewiesene als auch aus den internen Vorsorgeuntersuchungen herausgefilterte Patienten einer Behandlung zugeführt werden konnten. Zum bestätigenden Vergleich zeigt die Studie der Universität Kiel bei einer Kollektivgröße von 554 Patienten aus den Jahren 1997 bis 2009 ebenfalls ein mittleres Erkrankungsalter von 68 Jahren.²⁹⁰ Bei Betrachtung unseres ermittelten Geschlechterverhältnisses von annähernd 3:1 (♂:♀) liegen wir über dem bundesweiten Durchschnitt. Laut der Gesellschaft des epidemiologischen Krebsregisters in Deutschland e.V. (GEKID) liegen 2013 die Neuerkrankungsraten bei 16,2/100.000 Männer und 8,1/100.000 Frauen und demzufolge bei 2:1 (♂:♀).¹⁴ Diese Differenz ist zum Teil auf unser Screening im Vorfeld der eigentlichen immunhistochemischen Untersuchung zurückzuführen, dem mehr Frauen als Männer zum „Opfer“ fielen. Seit Jahrzehnten ist in den Industrienationen wie auch in Deutschland ein stetiger Rückgang der Erkrankungs- und Sterberaten am Magenkarzinom zu beobachten.¹² Dieser Trend setzt sich auch nach der Jahrtausendwende in allen Altersbereichen fort, so dass die relative 5-Jahres-Überlebensrate für 2012 deutschlandweit von der GEKID bei 33,7% eingestuft wird.^{12,14} Geschlechterunabhängig betrug diese in unserem Kollektiv 46,3%. Ursächlich hierfür sind die Akquirierung unserer Patienten bis einschließlich 2012 und demzufolge das inkomplette Erreichen der 5-JÜR-Schwelle (n=20), die Durchführung der operativen Therapie am Universitätsklinikum Magdeburg als ein onko-chirurgisch erfahrenes Zentrum und die Nichtberücksichtigung inoperabler bzw. palliativ geführter Patienten im Kollektiv. Wohingegen von Isobe et al. innerhalb der 2008 neu ins Leben gerufenen Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) sogar eine 5-JÜR von 69,1% bei 12004 eingeschlossenen Patienten erreicht wurde.²⁹¹ Dieses überdurchschnittlich gute OS ist weltweit nicht reproduzierbar und auf das ausgesprochen gut etablierte und insbesondere landesweite Screening von u.a. bereits Magenfrühkarzinomen in Japan zurückzuführen.

Klinisch-pathologische Parameter

Die in Tab. 3+4 aufgeführten klinisch-pathologische Faktoren stehen in engem Zusammenhang mit der Prognose des Magenkarzinoms. Beispielhaft sei zunächst das pT-Stadium in unserem Kollektiv genannt, welches annähernd den Daten vom RKI im Zeitraum von 2011 bis 2012 entspricht (pT1/2 31% & pT3/4 69% vs. pT1/2 32-34% & pT3/4 66-68%).¹² Eine fortgeschrittene Tumordinvasion ist mit einer signifikanten Verkürzung des OS vergesellschaftet und zeigte sich repräsentativ auch in unserem Kollektiv.²⁹⁰ Hierbei lag die mittlere 1-, 3-, und 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei Vorliegen des fusionierten pT1/2-Stadiums noch bei 78,9%, 70,7% und 67,2% und sank entsprechend bei einem Karzinom im pT3/4-Stadium auf 69,5%, 40,8% bzw. 36,7% ($p=0,007$) ab. Zur Vervollständigung des TNM-Status und ebenfalls von nachgewiesener Signifikanz einer prognostisch negativen Bedeutung sind die Ausmaße des Lymphknotenbefalls und das Vorliegen von Fernmetastasen zu erwähnen.^{113,114,290,292} Bei negativem Lymphknotenstatus liegt die 1-, 3-, und 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei 78,7%, 66,8%, und 64,5% und reduziert sich bei fusioniertem Lymphknotenmetastasenachweis auf 69,1%, 41,4 und 33,7% ($p=0,007$). Ohne eine Fernmetastasierung sind die 1-, 3-, und 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei 76,7%, 55,5% und 50,9% taxiert und sinken bei Vorliegen einer Fernmetastasierung auf 57,1%, 27,2% und 18,1% ($p=0,026$) ab. Darüber hinaus konnten wir die in vorangegangenen Studien bereits aufgezeigte prognostische Bedeutung der Lymphgefäß- ($p=0,009$) und Veneninfiltration ($p=0,034$) sowie der R-Klassifikation ($p<0,001$) bestätigen, die kollektiv signifikant mit einem schlechteren OS korrelieren.^{113,114,291-294} Weiterführend zeigten der diffuse Typ nach Laurén ($p=0,215$) und eine proximale Tumorklassifikation ($p=0,094$) eine negativ prognostische Tendenz bezüglich des Überlebens, welches durch die Ergebnisse von Warneke et al. als auch Isobe et al. bestätigt bzw. darüber hinaus als signifikant eingestuft wurden.^{290,291} Vermutlich konnte aufgrund des numerisch deutlich kleineren Kollektivs im Vergleich mit o.g. Studiendesigns diese Signifikanz in unserem Falle nicht reproduziert werden. In Hinblick auf den Tumordifferenzierungsgrad und dem UICC-Stadium wurden hingegen in unserer Kohorte ebenfalls ein signifikant verkürztes Überleben für schlecht-differenzierte Tumore (G3, $p=0,032$) sowie ein fortgeschrittenes Tumorstadium (UICC III/IV, $p=0,007$) ermittelt.^{290,291} In der multivariaten Analyse konnten wir demonstrieren, dass die Lymphknotenmetastasierung ($p=0,011$) als stärkster sowie die R-Klassifikation ($p=0,022$) als zweitstärkste und somit als einzige unabhängige prognostische Faktoren gelten. Beispielhaft wurden durch die Arbeitsgruppen von Setälä et al. mit 321 finnischen Patienten von 1996 bzw. von Nakajima et al. 128 Patienten von 1999 ebenso der Lymphknotenstatus ($p<0,001$) sowie von Siewert et al. mit 1654 Patienten von 1989 der Lymphknoten- ($p<0,0001$) als auch R-Status ($p<0,0001$) als unabhängige negative prognostische Faktoren beim Magenkarzinom eingeordnet.^{113,195,292}

Methoden

Zur Validierung der Färbereaktion wurden bei jedem immunhistochemischen Färbegang, wie von den Herstellern der jeweiligen Kaninchen-Antikörper Santa Cruz Biotechnology (c-MET) bzw. Epitomics® (HER2) empfohlen, positive als auch negative Gewebekontrollen mitgeführt und vor der Interpretation des Patientengewebes beurteilt. Dabei wurden einerseits auf eine ordnungsgemäß hell- bis dunkelblaue Zellkernverfärbung nach Hämatoxylin-Gegenfärbung geachtet, sowie andererseits eine fehlende spezifische Färbung der Positivkontrolle bzw. eine positive Färbung der negativen Gewebekontrolle als ungültig gewertet und der Vorgang entsprechend wiederholt. Bei der Silber-in-situ-Hybridisierung (SISH) von der Firma Ventana wurde u.a. insbesondere auf klare, bezüglich der Intensität ausgewogene Signale geachtet. Im Sinne der Qualitätskontrolle dienten im untersuchten Gewebeschnitt vorliegende Lymphozyten als interne Positivkontrolle der Effizienz der Vorbehandlung, der Hybridisierung sowie des Färbedurchgangs, indem ohne 1-2 rote (CEN-17 PNA Sonde) bzw. 1-2 schwarze Signale (HER2-DNA-Sonde) auf ein Assay-Versagen hingewiesen und als ungültig eingestuft wurde. Darüber hinaus musste die Morphologie der Zellkerne intakt sein. Durch die unter 3.3.2 erläuterten Schritte wurde versucht eine möglichst genaue und objektive Bewertung der immunhistochemischen Färbereaktion von HER2 und c-MET zu erreichen. Dabei sollte der Zeitpunkt der lichtmikroskopischen Auswertung auf Anraten der Firma Ventana bei einer 15-25°C stabilen Antigenfixierung der Patientenproben innerhalb von 4-6 Monaten nach Anfertigen der Schnitte erfolgen. In unserem Fall geschah die durchgehende Analyse nach einem Monat, um die individuell-subjektive Interpretationsschwankung bezüglich der Färbeintensität und prozentualen Verteilung so gering wie möglich zu halten. Kritisch zu erwähnen ist, dass die lichtmikroskopische Auswertung im Gegensatz zu vergleichbaren Studien mit zumeist zwei voneinander unabhängigen, erfahrenen Pathologen plus gegebenenfalls der Rolle eines weiteren, neutralen Beobachters bei Ungleichheiten bzw. differenten Meinungen, von mir als Doktoranden durchgeführt wurde.^{187,285,295} Rücksprachen bei grenzwertigen Ergebnissen sind mit einer Pathologin (Prof. Dr. D. Jechorek) des hiesigen Instituts erfolgt. Jedoch ist im Vergleich zu weiteren Forschungsgruppen mit einer mindestens doppelt pathologisch-fachärztlichen Kontrolle der Gewebeschnitte, in unseren Betrachtungen eine mögliche qualitative Diskrepanz und individuelle Interpretationsfehlerquelle bei Zusammenschau der Ergebnisse zu berücksichtigen.

In Hinsicht auf das c-MET-Auswertungsschema verhält es sich gegensätzlich zu HER2, für das bereits ein Flussdiagramm entsprechend des 2010 modifizierten HER2 Immuno-Scorings nach Rüschoff et al. beim Magenkarzinom etabliert wurde.^{230,296} Für den c-MET-Rezeptor herrscht eine erhebliche Diversität bezüglich der Verifizierung der Expressionsstärke, da einige Studien nicht zwischen membranöser und zytoplasmatischer Expression unterscheiden bzw. nur den prozentualer Anteil der

Färbungsreaktion und/oder die Färbeintensität berücksichtigen.^{187,285,295} Daraufhin kamen wir zu der Entscheidung, c-MET angelehnt an dem im Journal of Surgical Oncology 2012 publizierten Schema von Li et al. auszuwerten, da eine Berücksichtigung von Färbeintensität und prozentuale Tumorzellbeteiligung in einem entsprechenden Immunreaktiven Score mündend erfolgte, wie bereits von Remmele et al. 1986 bei Untersuchungen des Mamma-Karzinoms erstmalig beschrieben.^{285,297} Bei Anwendung dieses Procederes ist mit größerer Wahrscheinlichkeit ein repräsentativeres Ergebnis zu erwarten, da vergleichbar zur HER2-Diagnostik mehrere Faktoren involviert und etwaige Fehlinterpretationen von nur isolierter Färbungsstärke bzw. Tumoranteile relativiert bzw. durch den IRS korrigiert werden. Außerdem ist unserer Meinung nach der Fokus auf eine membranöse Färbungsreaktion zu legen, da wie in der Einleitung bereits angemerkt, c-MET als Rezeptortyrosinkinase nach aktuellem Kenntnisstand vorrangig membranständig ist und demzufolge eine höhere Aussagekraft im Bereich der Membran im Kontrast zum Zytoplasma mit darin eher zu vermutenden Aktivität durch den c-MET-spezifischen Liganden HGF zu erwarten ist.^{174,175} Aufgrund der bis 2014 noch vorhandenen Hoffnung eines Rilotumumab-Therapieerfolgs bei c-MET-exprimierenden Patienten, sollten sich nach Ansicht und Wunsch um die Arbeitsgruppe von Kelly et al. ebenfalls einheitliche Kriterien zur Entwicklung eines dann weltweiten c-MET-Scores organisieren.²⁹⁸ Dabei wurde als c-MET positiv eine Färbeintensität $\geq 1+$ und einer prozentualen Tumoranteil $\geq 50\%$ definiert.²⁹⁸ Die Hoffnung besteht weiterhin, dass trotz des Scheiterns von Rilotumumab die Etablierung eines einheitlichen immunhistochemischen c-MET-Scores mit ggf. c-MET-Genamplifikation folgt, um eine Minimierung der bisher vertretenen Varianz und dann besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse für weiterführende klinische Studien und den potenziellen Einsatz von Rezeptortyrosinkinasen zu erzielen.

HER2-Expression und klinisch-pathologische Korrelationen bzw. Prognose

Der HER2-Antikörper Trastuzumab in Kombination mit Capecitabine plus Cisplatin oder Fluorouracil plus Cisplatin hat sich bereits seit Veröffentlichung der ToGA-Studie 2010 durch das erwiesene signifikant verlängerte OS als neue standardisierte Option beim fortgeschrittenen Magen- bzw. gastroösophagealen Karzinom bei vorhandener HER2-Überexpression etabliert.¹¹⁰ In unserem Kollektiv resultierten 122 Patienten (91%) als HER2-negativ und 12 Personen (9%) als HER2-positiv. Das entspricht dem ungefähren Intervall, welches seit 2010 mit der Etablierung des modifizierten HER2-Immuno-Scorings nach Rüschoff et al. im Durchschnitt vorzufinden ist.²⁹⁶ Dazu zählen beispielhaft die Ergebnisse von Warneke et al. (8,1%), Kim et al. (8,3%), Loberg et al. (11%), Mrklic et al. (13,6%), Ananiev et al. (14%) und Liu et al. (14,9%), um nur einige zu nennen.^{224,229,244,299–301} Jedoch bestehen bezüglich der HER2-Expression trotz allem erhebliche Schwankungen und variieren je nach

Literaturangaben. Angaben von 8-91% zeigen eine große Diskrepanz auf, welche auf die intratumorale Heterogenität der HER2-Genamplifikation zurückzuführen sein kann, wofür wiederum die chromosomale Instabilität als Hauptursache vermutet wird.^{98,110,138,222-232} Grundsätzlich war bei unserem Kollektiv in der deskriptiv univariaten Analyse bis auf das statistisch signifikante Korrelat zwischen HER2-positiv und dem gut bis mäßig differenziertem Tumorgewebe (G1/2 75% vs. G3 25%, $p=0,016$), keine weitere Signifikanz im Zusammenhang mit den ausgewiesenen klinisch-pathologischen Parametern feststellbar, was in vergleichbaren Studiendesigns von beispielhaft Ananiev et al., Marx et al. sowie Nakajima et al. in den 90er Jahren bis heute ebenfalls beschrieben wurde.^{195,224,302} Zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich des Gradings kam auch die Forschungsgemeinschaft um Lee et al. (G1/2 68,8% vs. G3 31,2%).³⁰³ Der Grund für die annähernd selektive HER2-Überexpression bei gut bis mäßig differenzierten Karzinomen liegt aktuell weiter im Verborgenen, wird aber im Zusammenhang mit der HER2-präferierten Expression beim Magenkarzinom vom intestinalen Typ nach Laurén (intestinal 81,8% vs. diffus 9,1%) sowie im Bereich des gastroösophagealen Übergangs (63,6%) gesehen.²²⁴ Tendenziell entspricht dies dem Konsens der aktuellen Forschungen, vor allem die Daten von Lee et al. in Bezug auf den intestinalen vs. diffusen Typen (79,3% vs. 20,7%) unterstreichen dies.^{223,231-235,300,303} Die Bedeutung von HER2 als prognostischer Marker beim Magenkarzinom wird, wie in der Einleitung bereits angemerkt, kontrovers diskutiert. Meinungen über HER2 als ein starker negativer prognostischer Faktor bis hin zu keiner möglichen Assoziation zur Prognose sind in der Fachwelt verteten.^{224,233,236-240} Insbesondere die Arbeitsgruppen von Yu et al. mit einer Patientenstärke von 1143, Lee et al. mit einer ähnlich großen Kohorte von 841 Patienten sowie Marx et al. mit 166 eingeschlossenen Magenkarzinomen konnten jeweils keine statistischen Zusammenhang zwischen HER2 und der Prognose beim Magenkarzinom finden.³⁰²⁻³⁰⁴ In unserem Fall wurde diesbezüglich ebenso keine Assoziation bzw. ein marginaler Überlebensvorteil der HER2-exprimierenden Patienten aufgezeigt (Median-OS HER2 neg. 38 Monate, SD: $\pm 14,11$; 95%KI: 10,35-65,65; Median-OS HER2 pos. $>0,5$; $p=0,305$). Kritisch zu ergänzen ist, dass bei unserem HER2-exprimierenden Kollektiv im Zuge des möglicherweise zu kurzen Follow-ups bisher nur 5 Patienten verstorben sind, daraus eine Verzerrung des Kaplan-Meier-Kurvenverlaufs resultiert, die Darstellung nur eingeschränkt beurteilbar wird und allgemein eine Beeinflussung der statistischen Stärke bei einer überschaubaren Kollektivstärke ($n=12$) zu erwarten ist. Darüber hinaus ist zu vermuten, dass eine konsekutive Einleitung der adjuvanten Chemotherapie mit Trastuzumab in der onkologischen Nachsorge vereinzelt bei bereits erfolgtem HER2-Nachweis und pM1-Status im Rahmen der klinischen Diagnostik am pathologischen Institut seit 2010 durchgeführt wurde. Leider lagen uns hierzu die entsprechenden Daten nicht vor, so dass der o.g. Überlebensvorteil der HER2-positiven Patienten darauf entsprechend ebenso begründet sein kann.

Eine eigenständige prognostische Bedeutung von HER2 beim Magenkarzinom ist also bislang weiterhin nicht gesichert. Warum ein Patient mit metastasiertem Magenkarzinom von der Therapie mit Trastuzumab profitiert, bleibt weiterhin zu klären.^{110,296}

c-MET-Expression und klinisch-pathologische Korrelationen bzw. Prognose

Die genaue Wirkweise von c-MET mit seinem spezifischen Liganden HGF ist als solches noch nicht vollends verstanden, doch ist beispielsweise bereits ein Zusammenhang für Nierenzell-, Pankreas-, Lungen-, Mamma-, Schilddrüsen- und kolorektale Karzinome sowie bei Leukämien, Lymphomen und dem malignen Melanom nachgewiesen worden.^{176–185} Seit 1988 wird c-MET durch Giordano et al. ebenso an der Mitwirkung der Magenkarzinomentstehung in Verbindung gebracht.¹⁸⁶ Nach unseren Untersuchungen resultierten 71 Patienten (53%) als c-MET low- und 63 Personen (47%) als c-MET high-exprimierend. Diese Ergebnisse werden der Varianz von Angaben zur Inzidenzrate der c-MET-Überexpression von 26-82% (Median 59%) gerecht.¹⁸⁷ Es bleibt aber zu betonen, dass in der zum Beispiel 2013 durchgeführten Metaanalyse von Yu et al. unter den 9 eingeschlossenen Studien, die eine c-MET-Expression ebenfalls wie in unserer Arbeit immunhistochemisch evaluiert haben, allein 5 differente Auswertmethoden Anwendungen fanden.¹⁸⁷ Somit werden jegliche Interpretationen der Ergebnisse nur eingeschränkt beurteilbar bleiben und zukünftig ggf. durch die von Kelly et al. anvisierte Etablierung einheitlicher Score-Kriterien verbessert werden können.²⁹⁸ Im Gegensatz zur nicht eindeutig prognostischen Aussagekraft von HER2, wird c-MET als negativer prognostischer Marker betrachtet und mit verstärkter Lymphknotenmetastasierung sowie Tumorinvasionstiefe und verringertem OS in Verbindung gebracht.^{190–197} Betrachtet man unsere deskriptiv univariaten Ergebnisse ist die c-MET-Überexpression mit einer fortgeschrittenen Tumorinvasion (pT3/4 63,3%) und Lymphgefäßinfiltration (L1 59,1 %) sowie geringerem Differenzierungsgrad (G2/3 94,8%) und dem intestinalen Typ nach Laurén (83,6%) assoziiert. Insbesondere die überdurchschnittliche Affinität zum intestinalen Typ lässt die Frage offen, ob prätherapeutisch eine weitere Subgruppen-Selektionierung erforderlich gewesen wäre, so dass die frustrierten Resultate der Studien mit c-MET-gerichteten TKI-Hemmern hätten vermieden werden können. Eine Veneninfiltration sowie Fernmetastasierung war bei c-MET high ebenso eher unwahrscheinlich, aber statistisch nicht signifikant (V0 63,2% vs. V1 36,8%, p=0,585; M0 88,7% vs. M1 11,3%, p=0,128). Diese Tendenzen wurden ebenso von den Forschungsgruppen um Ma et al. (pT3/4 74,3%; G2/3 88,4%), Kurokawa et al. (pT3/4 86,8%; G3 78,9%), Noguchi et al. (V0 80%), Lee et al. (M0 91,4%; intestinaler Typ 63,5%), Li et al. (pT3/4 78,7%; M0 79,8%) und Nakajima et al. (pT2/3/4 54,6%; L1 51,4%) beschrieben.^{194–196,285,305} Zwar wird die c-MET-Expression aufgrund der überwiegend publizierten negativ prognostischen Tendenz mit dem diffusen Typ nach Laurén assoziiert, der bekanntermaßen eine

höhere Tumoraggressivität ausstrahlt, doch spiegelt sich bei genauerer Betrachtung mittels Überlebenszeitanalysen diese Tatsache auch beim intestinalen Typ mit einem Überlebensnachteil für hochexprimierende c-MET Tumoren wider (c-MET low 71 Monate vs. c-MET high 31 Monate; $p=0,315$).^{195,306} Bezogen auf den Lymphknotenstatus konnten wir eine Verstärkung dessen nicht in unseren Resultaten reproduzieren, sondern wurde für c-MET high annähernd ein Gleichgewicht erreicht (pN0 51,7% vs. pN1-3 48,3%). Im Vergleich hierzu haben Lee et al. 2012 ebenso fast identische Zahlen aufgezeigt (pN0 51,9% vs. pN1-3 48,1%).²⁹⁵ Bei Betrachtung der Überlebenszeitkurven und Isolierung des Lymphknotenmetastasierungsstatus ist jedoch eine statistische Tendenz der pN1- (c-MET low 71 Monate vs. c-MET high 32 Monate; $p=0,241$) sowie ein signifikanter Unterschied der pN2-Gruppen (c-MET low $>0,5$ vs. c-MET high 23 Monate; $p=0,005$) zum Nachteil der c-MET high-exprimierenden Patienten zu erkennen. Trotz deskriptiv nicht verstärkter Lymphknotenmetastasierung ist somit mithilfe der Kaplan-Meier-Analyse ein Überlebensnachteil der Patienten mit c-MET-Überexpression und Lymphknotenmetastasierung nachvollziehbar. Auch hinsichtlich der c-MET high-Patienten ohne Fernmetastasierung ist eine erheblich schlechtere Prognose bei 52-monatiger Differenz im medianen OS im Vergleich zum c-MET low-Status darstellbar (c-MET low 82 Monate vs. c-MET high 31 Monate; $p=0,267$). Gleiches gilt bei Gegenüberstellung der Überlebenszeitanalysen des fortgeschrittenen Tumorstadiums (UICC III/IV) mit einem tendenziell 6-monatigen Überlebensnachteil der c-MET high-exprimierenden Patienten (c-MET low 28 Monate vs. c-MET high 22 Monate; $p=0,434$). Widmen wir uns isoliert der c-MET-Expression, korrelierte dabei eine Überexpression mit einem kürzeren Gesamtüberleben der Patienten (c-MET low 56 Monate vs. c-MET high 32 Monate; $p=0,839$) und bestätigt hiermit die o.g. Ausführung einer Assoziation zum verringerten OS.¹⁹⁰⁻¹⁹⁷ In der multivariaten Analyse stellt die c-MET-Expression in unseren Ergebnissen wie auch beispielhaft bei Mönig et al. bzw. Lee et al. jedoch keinen unabhängigen Prognosefaktor dar.^{295,307} Diese Resultate implizieren, dass c-MET als Rezeptortyrosinkinase zwar über die PI3K/Akt- und MAPK-Signalwege die Progression des Magenkarzinoms unterhält, jedoch als unabhängiger Faktor zur Einschätzung der Prognose von Tumorpatienten nicht geeignet ist. Hinzu kommt, dass c-MET aufgrund des Abbruchs der Phase-III-RILOMET-1-Studie im November 2014, bedingt durch zunehmende Sterbezahlen im experimentellen Arm (Rilotumumab+ECX) im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (ECX), als mögliches therapeutisches Ziel im Bereich des Magenkarzinoms ins Hintertreffen geraten ist.^{198,199} Ein weitere Rückschlag war zu verzeichnen, indem auch positive Phase II-Studien wie z.B. im Falle von Tivantinib keine Übersetzung in Phase III fanden und somit gegenwärtig der c-MET-gerichtete Therapieversuch als gescheitert angesehen werden muss.³⁰⁸ Gegensätzlich verhält es sich beispielsweise mit dem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, bei dem sich die c-MET-Inhibitoren-Therapie bereits im fortgeschrittenen Tumorstadium als Option etabliert hat.¹⁸⁵

Korrelation c-MET vs. HER2

Ein positiver Nachweis beider Expressionsmuster war in 8 von 134 Fällen (5,97%; $p=0,135$) gegeben. Deskriptiv ist das mit den Resultaten von Kurokawa, Y. et al. bei insgesamt 6 HER2/c-MET-positiven aus 153 Patienten (3,9%), Fuse et al. (15 positiv/293 Pat.; 5%) bzw. Nakajima et al. (10 positiv/128 Pat.; 7,8%) vergleichbar, wohingegen Liu et al. immunhistochemisch nur 3 Überlappungen bei einer Kollektivgröße von 172 chinesischen Patienten (1,7%) publizierte.^{195,301,305} Bei detaillierter Analyse entsprechender Gen-Amplifikationsraten zwischen c-MET und HER2 wies die Arbeitsgruppe um Loberg et al. sogar nur eine einzige Co-Expression von 305 Proben nach.²⁹⁹ Solche Diskrepanzen sind auf mögliche Subpopulationen innerhalb der einzelnen Magenkarzinomstadien zurückzuführen und dementsprechend über ausgedehnte Genamplifikationsanalysen genauer zu verifizieren.²⁹⁹ Somit ist insgesamt keine Korrelation zwischen HER2 und c-MET von uns und o.g. Kollegen beschrieben.¹⁹⁵ Trotzdem konnten Ha et al. ($p=0,006$) sowie Nakajima et al. ($p=0,0021$) für Gruppen mit simultanen Auftreten von c-MET und HER2 ein signifikant schlechteres Überleben nachweisen.^{195,309} Im Gegensatz hierzu wurde in unserem Kollektiv eher ein vergleichbares OS erzielt.

6. Zusammenfassung

Das Magenkarzinom stellt weltweit die 4. häufigste maligne Erkrankung dar und geht nach wie vor bei einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 28-39% mit einer schlechten Prognose einher.^{3,12,14} Zur weiteren Aufklärung dessen beschäftigt sich ein Teil der aktuellen Forschung mit der Frage, inwiefern Rezeptortyrosinkinasen als unabhängige prognostische Faktoren und ggf. therapeutische Ansatzpunkte dienen könnten. Das Ziel unserer Studie war dementsprechend zu eruieren, ob eine Überexpression von c-MET bzw. HER2 eine Auswirkung auf die klinisch-pathologischen Parameter bzw. die Prognose des Magenkarzinoms zeigen und ob eine direkte Korrelation untereinander besteht. Hierfür wurden 134 Magenresektate zwischen 2007-2012 retrospektiv auf die c-MET- und HER2-Expression mithilfe des immunhistochemischen Verfahrens (IHC) überprüft. Der HER2-Status IHC2+ wurde zusätzlich durch die Silber-in-situ-Hybridisierung (SISH) verifiziert. Die statistische Datenanalyse erfolgte auf Grundlage der im Rahmen der prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie QCGC'07/09 aquirierten Parameter. Der humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor HER2 wurde vermehrt beim Adenokarzinom vom intestinalen Typ, einer proximalen Lokalisation sowie bei gut bis mäßig differenzierten Tumoren nachgewiesen. Eine signifikante Beeinflussung auf das Gesamtüberleben konnte nicht nachgewiesen werden. Die Expression des transmembranen Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptors c-MET korrelierte verstärkt mit einer fortgeschrittenen Tumorinvasion und Lymphgefäßinfiltration, einem mäßigen bis schlechten Differenzierungsgrad beim intestinalen Typ nach Laurén und ging mit einer verkürzten Überlebenszeit der Patienten einher. In der multivariaten Analyse stellten jeweils die HER2- als auch c-MET-Überexpression keine unabhängigen Prognosefaktoren beim Magenkarzinom dar. Auch untereinander konnte keine direkte Korrelation zwischen HER2 und c-MET aufgezeigt werden. Insgesamt bleiben insbesondere die Ergebnisse in Hinblick auf c-MET kritisch zu hinterfragen, da sich im Gegensatz zum bereits etablierten HER2 Immuno-Scoring nach Rüschoff et al. beim Magenkarzinom noch kein vergleichbares immunhistochemisches c-MET-Auswertungsschema durchgesetzt hat.²⁹⁶ Die Arbeitsgruppe um Kelly et al. hat 2012 diesbezüglich eine Variante hervorgebracht, um einheitliche Kriterien zur Entwicklung eines dann möglichen weltweiten c-MET-Scores zu organisieren.²⁹⁸ Dabei wurde als c-MET positiv eine Färbeintensität $\geq 1+$ und einer prozentualen Tumoranteil $\geq 50\%$ definiert.²⁹⁸ Die Hoffnung besteht weiterhin, dass trotz Scheiterns des monoklonalen Tyrosinkinaseinhibitors Rilotumumab die Etablierung eines einheitlichen immunhistochemischen c-MET-Scores mit ggf. integrierter c-MET-Genamplifikation eine Minimierung der bisher vertretenen Varianz und dann besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erzielen, um als klinisches Ziel perspektivisch einen histopathologisch fundierten therapeutischen Angriffspunkt zu gewährleisten.

7. Literaturverzeichnis

1. Bosman, F.T., Carneiro, F., Hruban, R. H. & Theise, N.D.: WHO classification of tumours of the digestive system. 4th. pp. 41-58. International Agency for Research on Cancer. Lyon 2010.
2. Schwartz, G.K.: Invasion and metastases in gastric cancer: in vitro and in vivo models with clinical correlations. *Semin Oncol.* 23. 316–324 (1996).
3. Ferlay, J., Shin, H.-R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C. & Parkin, D.M.: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer.* 127. 2893–2917 (2010).
4. Parkin, D.M.: The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int. J. Cancer.* 118. 3030–3044 (2006).
5. Muñoz, N., Correa, P., Cuello, C. & Duque, E.: Histologic types of gastric carcinoma in high- and low-risk areas. *Int. J. Cancer.* 3. 809–818 (1968).
6. McMichael, A.J., McCall, M.G., Hartshorne, J.M. & Woodings, T.L.: Patterns of gastrointestinal cancer in European migrants to Australia: the role of dietary change. *Int. J. Cancer.* 25. 431–437 (1980).
7. Stewart, B.W. & Kleihues, P.: World cancer report. pp. 12-19. IARC Press. Lyon 2003.
8. Curado, M.P.: Cancer incidence in five continents. International Agency for Research on Cancer. pp. 1-2. Lyon 2008.
9. Crew, K.D. & Neugut, A.I.: Epidemiology of gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 12. 354–362 (2006).
10. Martel, C. de, Forman, D. & Plummer, M.: Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 42. 219–240 (2013).
11. Anderson, W.F., Camargo, M.C., Fraumeni, J.F., Correa, P., Rosenberg, P.S. & Rabkin, C.S.: Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *JAMA.* 303. 1723–1728 (2010).
12. Robert-Koch-Institut: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2011/2012. 10th. pp. 32-35. Robert Koch-Institut. Berlin 2015.
13. Kelley, J.R. & Duggan, J.M.: Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Journal of Clinical Epidemiology.* 56. 1–9 (2003).
14. GEKID: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und –mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). p. 7. Lübeck 2016.

15. IARC: Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. 61. 177–240 (1994).
16. Correa, P. & Piazuelo, M.B.: *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Adenocarcinoma. *US Gastroenterol Hepatol Rev.* 7. 59–64 (2011).
17. Parsonnet, J., Friedman, G.D., Vandersteen, D.P., Chang, Y., Vogelman, J.H., Orentreich, N. & Sibley, R.K.: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 325. 1127–1131 (1991).
18. Eslick, G.D., Lim, L.L., Byles, J.E., Xia, H.H. & Talley, N.J.: Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 94. 2373–2379 (1999).
19. Uemura, N., Okamoto, S. & Yamamoto, S.: *H. pylori* infection and the development of gastric cancer. *Keio J Med.* 51 Suppl 2. 63–68 (2002).
20. Miehle, S., Hackelsberger, A., Meining, A., Arnim, U. von, Muller, P., Ochsenkuhn, T., Lehn, N., Malfertheiner, P., Stolte, M. & Bayerdorffer, E.: Histological diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis is predictive of a high risk of gastric carcinoma. *Int. J. Cancer.* 73. 837–839 (1997).
21. Parsonnet, J.: The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 9 Suppl 2. 45–51 (1995).
22. Feldman, R.A.: Epidemiologic observations and open questions about disease and infection caused by *Helicobacter pylori*. Achtman M, Serbaum S. *Helicobacter pylori: Molecular and Cellular Biology.* Wyomndham: Horizon Scientific. 29–51 (2001).
23. Suzuki, H., Nishizawa, T., Tsugawa, H., Mogami, S. & Hibi, T.: Roles of oxidative stress in stomach disorders. *J Clin Biochem Nutr.* 50. 35–39 (2012).
24. Correa, P. & Piazuelo, M.B.: The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis.* 13. 2–9 (2012).
25. Bouvard, V., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Freeman, C., Galichet, L. & Coglianò, V.: A review of human carcinogens-Part B: biological agents. *The Lancet. Oncology.* 10. 321–322 (2009).
26. Brenner, H., Rothenbacher, D. & Arndt, V.: Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol. Biol.* 472. 467–477 (2009).
27. Forman, D. & Burley, V.J.: Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 20. 633–649 (2006).

28. Kamangar, F., Dawsey, S.M., Blaser, M.J., Perez-Perez, G.I., Pietinen, P., Newschaffer, C.J., Abnet, C.C., Albanes, D., Virtamo, J. & Taylor, P.R.: Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. *J Natl Cancer Inst.* 98. 1445–1452 (2006).
29. Helicobacter and Cancer Collaborative Group: Gastric cancer and *Helicobacter pylori*. A combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut.* 49. 347–353 (2001).
30. Ma, J.-l., Zhang, L., Brown, L.M., Li, J.-y., Shen, L., Pan, K.-f., Liu, W.-d., Hu, Y., Han, Z.-X., Crystal-Mansour, S., Pee, D., Blot, W.J., Fraumeni, J.F., You, W.-c. & Gail, M.H.: Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst.* 104. 488–492 (2012).
31. Leung, W.K., Lin, S.-R., Ching, J Y L, To, K.-F., Ng, E K W, Chan, F K L, Lau, J Y W & Sung, J J Y: Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut.* 53. 1244–1249 (2004).
32. Moehler, M., Al-Batran, S.-E., Andus, T., Anthuber, M., Arends, J., Arnold, D., Aust, D., Baier, P., Baretton, G., Bernhardt, J., Boeing, H., Böhle, E., Bokemeyer, C., Bornschein, J., Budach, W., Burmester, E., Caca, K., Diemer, W.A., Dietrich, C.F., Ebert, M., Eickhoff, A., Ell, C., Fahlke, J., Feussner, H., Fietkau, R., Fischbach, W., Fleig, W., Flentje, M., Gabbert, H.E., Galle, P.R., Geissler, M., Gockel, I., Graeven, U., Grenacher, L., Gross, S., Hartmann, J.T., Heike, M., Heinemann, V., Herbst, B., Herrmann, T., Höcht, S., Hofheinz, R.D., Höfler, H., Höhler, T., Hölscher, A.H., Horneber, M., Hübner, J., Izbicki, J.R., Jakobs, R., Jenssen, C., Kanzler, S., Keller, M., Kiesslich, R., Klautke, G., Körber, J., Krause, B.J., Kuhn, C., Kullmann, F., Lang, H., Link, H., Lordick, F., Ludwig, K., Lutz, M., Mahlberg, R., Malfertheiner, P., Merkel, S., Messmann, H., Meyer, H.-J., Mönig, S., Piso, P., Pistorius, S., Porschen, R., Rabenstein, T., Reichardt, P., Ridwelski, K., Röcken, C., Roetzer, I., Rohr, P., Schepp, W., Schlag, P.M., Schmid, R.M., Schmidberger, H., Schmiegel, W.-H., Schmoll, H.-J., Schuch, G., Schuhmacher, C., Schütte, K., Schwenk, W., Selgrad, M., Sandler, A., Seraphin, J., Seufferlein, T., Stahl, M., Stein, H., Stoll, C., Stuschke, M., Tannapfel, A., Tholen, R., Thuss-Patience, P., Treml, K., Vanhoef, U., Vieth, M., Vogelsang, H., Wagner, D., Wedding, U., Weimann, A., Wilke, H. & Wittekind, C.: S3-Leitlinie "Magenkarzinom" - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. *Z Gastroenterol.* 49. 461–531 (2011).
33. Kamangar, F., Sheikhattari, P. & Mohebtash, M.: *Helicobacter pylori* and its effects on human health and disease. *Arch Iran Med.* 14. 192–199 (2011).
34. Islami, F. & Kamangar, F.: *Helicobacter pylori* and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila).* 1. 329–338 (2008).

35. Ye, W., Held, M., Lagergren, J., Engstrand, L., Blot, W.J., McLaughlin, J.K. & Nyren, O.: Helicobacter pylori infection and gastric atrophy: risk of adenocarcinoma and squamous-cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *J Natl Cancer Inst.* 96. 388–396 (2004).
36. Correa, P.: Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 52. 6735–6740 (1992).
37. Srivastava, A. & Lauwers, G.Y.: Gastric epithelial dysplasia: the Western perspective. *Dig Liver Dis.* 40. 641–649 (2008).
38. Sarbia, M., Becker, K.F. & Hofler, H.: Pathology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol.* 31. 465–475 (2004).
39. Noffsinger, A. & Waxman, I.: Preinvasive neoplasia in the stomach: diagnosis and treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 5. 1018–1023 (2007).
40. Lauwers, G.Y. & Srivastava, A.: Gastric preneoplastic lesions and epithelial dysplasia. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 36. 813-29 (2007).
41. Meyer, H.-J.: Klinische Aspekte der Vorläuferläsionen des oberen Gastrointestinaltrakts. *Der Pathologe.* 32 Suppl 2. 202–205 (2011).
42. Günter Klöppel, Wolfgang Remmele, Hans H. Kreipe: Pathologie - Verdauungstrakt und Peritoneum. 3rd. pp. 251-280. Springer. Berlin 2013.
43. Dixon, M.F., Genta, R.M., Yardley, J.H. & Correa, P.: Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am. J. Surg. Pathol.* 20. 1161–1181 (1996).
44. de Vries, A C, Haringsma, J. & Kuipers, E.J.: The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to Helicobacter pylori infection. *Helicobacter.* 12. 1–15 (2007).
45. Meining, A., Morgner, A., Miehke, S., Bayerdorffer, E. & Stolte, M.: Atrophy-metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence in the stomach: a reality or merely an hypothesis? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 15. 983–998 (2001).
46. Miehke, S., Hackelsberger, A., Meining, A., Hatz, R., Lehn, N., Malfertheiner, P., Stolte, M. & Bayerdorffer, E.: Severe expression of corpus gastritis is characteristic in gastric cancer patients infected with Helicobacter pylori. *British journal of cancer.* 78. 263–266 (1998).

47. de Vries, Annemarie C, van Grieken, Nicole C T, Looman, Caspar W N, Casparie, M.K., Vries, E. de, Meijer, G.A. & Kuipers, E.J.: Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*. 134. 945–952 (2008).
48. Hattori, T.: Development of adenocarcinomas in the stomach. *Cancer*. 57. 1528–1534 (1986).
49. O'Shaughnessy, J.A., Kelloff, G.J., Gordon, G.B., Dannenberg, A.J., Hong, W.K., Fabian, C.J., Sigman, C.C., Bertagnolli, M.M., Stratton, S.P., Lam, S., Nelson, W.G., Meyskens, F.L., Alberts, D.S., Follen, M., Rustgi, A.K., Papadimitrakopoulou, V., Scardino, P.T., Gazdar, A.F., Wattenberg, L.W., Sporn, M.B., Sakr, W.A., Lippman, S.M. & Von Hoff, Daniel D: Treatment and prevention of intraepithelial neoplasia: an important target for accelerated new agent development. *Clin. Cancer Res*. 8. 314–346 (2002).
50. Kushima, R. & Vieth, M.: Das tubuläre Magenadenom. Mit Darstellung der Japanischen Kriterien unter Berücksichtigung des "pyloric gland adenoma". *Der Pathologe*. 31. 177–181 (2010).
51. Schlemper, R.J., Riddell, R.H., Kato, Y., Borchard, F., Cooper, H.S., Dawsey, S.M., Dixon, M.F., Fenoglio-Preiser, C.M., Flejou, J.F., Geboes, K., Hattori, T., Hirota, T., Itabashi, M., Iwafuchi, M., Iwashita, A., Kim, Y.I., Kirchner, T., Klimpfinger, M., Koike, M., Lauwers, G.Y., Lewin, K.J., Oberhuber, G., Offner, F., Price, A.B., Rubio, C.A., Shimizu, M., Shimoda, T., Sipponen, P., Solcia, E., Stolte, M., Watanabe, H. & Yamabe, H.: The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*. 47. 251–255 (2000).
52. Aaltonen, L.A. & Hamilton, S.R.: Pathology and genetics of tumours of the digestive system. pp. 35-66. IARC Press. Lyon, Oxford 2000.
53. La Vecchia, C., Negri, E., Franceschi, S. & Gentile, A.: Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer*. 70. 50–55 (1992).
54. Zanghieri, G., Di Gregorio, C., Sacchetti, C., Fante, R., Sassatelli, R., Cannizzo, G., Carriero, A. & Ponz de Leon, M: Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer*. 66. 2047–2051 (1990).
55. La Vecchia, C., Lucchini, F., Negri, E., Boyle, P., Maisonneuve, P. & Levi, F.: Trends of cancer mortality in Europe, 1955-1989: I, Digestive sites. *Eur. J. Cancer*. 28. 132–235 (1992).
56. Lynch, H.T., Smyrk, T.C., Watson, P., Lanspa, S.J., Lynch, J.F., Lynch, P.M., Cavalieri, R.J. & Boland, C.R.: Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology*. 104. 1535–1549 (1993).

57. Kinzler, K.W. & Vogelstein, B.: Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*. 87. 159–170 (1996).
58. Leach, F.S., Polyak, K., Burrell, M., Johnson, K.A., Hill, D., Dunlop, M.G., Wyllie, A.H., Peltomaki, P., de la Chapelle, A., Hamilton, S.R., Kinzler, K.W. & Vogelstein, B.: Expression of the human mismatch repair gene hMSH2 in normal and neoplastic tissues. *Cancer Res*. 56. 235–240 (1996).
59. Fenoglio-Preiser, C.M., Noffsinger, A.E., Belli, J. & Stemmermann, G.N.: Pathologic and phenotypic features of gastric cancer. *Semin Oncol*. 23. 292–306 (1996).
60. Varley, J.M., McGown, G., Thorncroft, M., Tricker, K.J., Teare, M.D., Santibanez-Koref, M.F., Martin, J., Birch, J.M. & Evans, D.G.: An extended Li-Fraumeni kindred with gastric carcinoma and a codon 175 mutation in TP53. *J Med Genet*. 32. 942–945 (1995).
61. Palli, D., Galli, M., Caporaso, N.E., Cipriani, F., Decarli, A., Saieva, C., Fraumeni, J F Jr & Buiatti, E.: Family history and risk of stomach cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 3. 15–18 (1994).
62. Wang, Z., Liu, L., Ji, J., Zhang, J., Yan, M., Zhang, J., Liu, B., Zhu, Z. & Yu, Y.: ABO blood group system and gastric cancer: a case-control study and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 13. 13308–13321 (2012).
63. Haenszel, W., Kurihara, M., Locke, F.B., Shimuzu, K. & Segi, M.: Stomach cancer in Japan. *J Natl Cancer Inst*. 56. 265–274 (1976).
64. Aird, I., Bentall, H.H. & Roberts, J.A.F.: A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Br Med J*. 1. 799–801 (1953).
65. Guilford, P., Hopkins, J., Harraway, J., McLeod, M., McLeod, N., Harawira, P., Taite, H., Scoular, R., Miller, A. & Reeve, A.E.: E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature*. 392. 402–405 (1998).
66. Guilford, P.J., Hopkins, J.B., Grady, W.M., Markowitz, S.D., Willis, J., Lynch, H., Rajput, A., Wiesner, G.L., Lindor, N.M., Burgart, L.J., Toro, T.T., Lee, D., Limacher, J.M., Shaw, D.W., Findlay, M.P. & Reeve, A.E.: E-cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. *Hum Mutat*. 14. 249–255 (1999).
67. Gayther, S.A., Goringe, K.L., Ramus, S.J., Huntsman, D., Roviello, F., Grehan, N., Machado, J.C., Pinto, E., Seruca, R., Halling, K., MacLeod, P., Powell, S.M., Jackson, C.E., Ponder, B.A. & Caldas, C.: Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res*. 58. 4086–4089 (1998).
68. Friedenson, B.: BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *MedGenMed*. 7. 60 (2005).

69. Ekstrom, A.M., Serafini, M., Nyren, O., Hansson, L.E., Ye, W. & Wolk, A.: Dietary antioxidant intake and the risk of cardia cancer and noncardia cancer of the intestinal and diffuse types: a population-based case-control study in Sweden. *Int. J. Cancer.* 87. 133–140 (2000).
70. Buiatti, E., Palli, D., Decarli, A., Amadori, D., Avellini, C., Bianchi, S., Bonaguri, C., Cipriani, F., Cocco, P. & Giacosa, A.: A case-control study of gastric cancer and diet in Italy: II. Association with nutrients. *Int. J. Cancer.* 45. 896–901 (1990).
71. Shikata, K., Kiyohara, Y., Kubo, M., Yonemoto, K., Ninomiya, T., Shiota, T., Tanizaki, Y., Doi, Y., Tanaka, K., Oishi, Y., Matsumoto, T. & Iida, M.: A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int. J. Cancer.* 119. 196–201 (2006).
72. González, C.A., Jakszyn, P., Pera, G., Agudo, A., Bingham, S., Palli, D., Ferrari, P., Boeing, H., del Giudice, G., Plebani, M., Carneiro, F., Nesi, G., Berrino, F., Sacerdote, C., Tumino, R., Panico, S., Berglund, G., Simán, H., Nyrén, O., Hallmans, G., Martinez, C., Dorronsoro, M., Barricarte, A., Navarro, C., Quirós, J.R., Allen, N., Key, T.J., Day, N.E., Linseisen, J., Nagel, G., Bergmann, M.M., Overvad, K., Jensen, M.K., Tjonneland, A., Olsen, A., Bueno-De-Mesquita, H.B., Ocke, M., Peeters, Petra H M, Numans, M.E., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M.-C., Trichopoulou, A., Psaltopoulou, T., Roukos, D., Lund, E., Hemon, B., Kaaks, R., Norat, T. & Riboli, E.: Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 98. 345–354 (2006).
73. Vannella, L., Lahner, E., Osborn, J. & Annibale, B.: Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 37. 375–382 (2013).
74. Hsing, A.W., Hansson, L.E., McLaughlin, J.K., Nyren, O., Blot, W.J., Ekblom, A. & Fraumeni, J.F.Jr.: Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer.* 71. 745–750 (1993).
75. Shinozaki-Ushiku, A., Kunita, A. & Fukayama, M.: Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (review). *Int. J. Oncol.* 46. 1421–1434 (2015).
76. Gore, R.M.: Gastric cancer. Clinical and pathologic features. *Radiol Clin North Am.* 35. 295–310 (1997).
77. Pereyra, L., Gomez, E.J., Mella, J.M., Casas, G., Bugari, G., Cimmino, D., Pedreira, S. & Boerr, L.A.: Diffuse gastric cancer associated with Menetrier's disease. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 41. 142–145 (2011).
78. Vandenberg, K.M., Ghillebert, G.L., Rutgeerts, L.J., Geboes, K.R., Rutgeerts, P.J., Verbanck, J.J. & Tanghe, W.R.: Hypertrophic lymphocytic gastritis with a gastric carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 10. 797–801 (1998).

79. Ladeiras-Lopes, R., Pereira, A.K., Nogueira, A., Pinheiro-Torres, T., Pinto, I., Santos-Pereira, R. & Lunet, N.: Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 19. 689–701 (2008).
80. Nishino, Y., Inoue, M., Tsuji, I., Wakai, K., Nagata, C., Mizoue, T., Tanaka, K. & Tsugane, S.: Tobacco smoking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 36. 800–807 (2006).
81. González, C.A., Pera, G., Agudo, A., Palli, D., Krogh, V., Vineis, P., Tumino, R., Panico, S., Berglund, G., Simán, H., Nyrén, O., Agren, A., Martinez, C., Dorronsoro, M., Barricarte, A., Tormo, M.J., Quiros, J.R., Allen, N., Bingham, S., Day, N., Miller, A., Nagel, G., Boeing, H., Overvad, K., Tjonneland, A., Bueno-De-Mesquita, H.B., Boshuizen, H.C., Peeters, P., Numans, M., Clavel-Chapelon, F., Helen, I., Agapitos, E., Lund, E., Fahey, M., Saracci, R., Kaaks, R. & Riboli, E.: Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int. J. Cancer*. 107. 629–634 (2003).
82. Brenner, H., Arndt, V., Bode, G., Stegmaier, C., Ziegler, H. & Stümer, T.: Risk of gastric cancer among smokers infected with *Helicobacter pylori*. *Int. J. Cancer*. 98. 446–449 (2002).
83. Yang, P., Zhou, Y., Chen, B., Wan, H.-W., Jia, G.-Q., Bai, H.-L. & Wu, X.-T.: Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur. J. Cancer*. 45. 2867–2873 (2009).
84. Dicken, B.J., Bigam, D.L., Cass, C., Mackey, J.R., Joy, A.A. & Hamilton, S.M.: Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg.* 241. 27–39 (2005).
85. Wilke, H., Stahl, M., Meyer, H.-J. & Arnold, D., H.-J. Schmolz, K. Höffken & K. Possinger: *Kompendium Internistische Onkologie*. pp. 3737–3768. Springer. Berlin, Heidelberg 2006.
86. Müller, M.: *Chirurgie für Studium und Praxis. Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen 2014/15*. 12th. Med. Verl.- und Informationsdienste. Breisach am Rhein 2014.
87. C. Wittekind: *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*. 8th. pp. 69-73. Wiley-VCH-Verl. Weinheim 2010.
88. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 14. 101–112 (2011).
89. Inokuchi, K., Inutsuka, S., Furusawa, M., Soejima, K. & Ikeda, T.: Development of superficial carcinoma of the stomach. Report of late recurrence. *Ann Surg.* 164. 145–151 (1966).

90. Borrmann, R., H. Borchardt, R. Borrmann, E. Christeller, A. Dietrich, W. Fischer, E. von Gierke, G. Hauser, C. Kaiserling, M. Koch, W. Koch, G.E. Konjetzny, O. Lubarsch, E. Mayer, H. Merkel, S. Obern-Dorfer, E. Petri, L. Pick, O. Römer, H. Siegmund & O. Stoerk: Verdauungsschlauch. pp. 812–1054. Springer. Vienna 1926.
91. Nagayo, T.: Histogenesis and Precursors of Human Gastric Cancer. Research and Practice. pp. 7-16. Springer. Berlin, Heidelberg 1986.
92. Hu, B., El Hajj, N., Sittler, S., Lammert, N., Barnes, R. & Meloni-Ehrig, A.: Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. Journal of gastrointestinal oncology. 3. 251–261 (2012).
93. Laurén, P.: 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 (1965).
94. Parsonnet, J., Vandersteen, D., Goates, J., Sibley, R.K., Pritikin, J. & Chang, Y.: Helicobacter pylori infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. J Natl Cancer Inst. 83. 640–643 (1991).
95. Berlth, F., Bollschweiler, E., Drebber, U., Hoelscher, A.H. & Moenig, S.: Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value. World J. Gastroenterol. 20. 5679–5684 (2014).
96. Becker, K., Mueller, J.D., Schulmacher, C., Ott, K., Fink, U., Busch, R., Böttcher, K., Siewert, J.R. & Höfler, H.: Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. Cancer. 98. 1521–1530 (2003).
97. Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 513. 202–209 (2014).
98. Lordick, F., Gockel, I. & Wittekind, C.: Magenkarzinom: Neue molekulare Konzepte. Deutsches Ärzteblatt. 4-7 (2015).
99. Hartgrink, H.H., Van de Velde, C J H, Putter, H., Bonenkamp, J.J., Klein Kranenbarg, E., Songun, I., Welvaart, K., van Krieken, J H J M, Meijer, S., Plukker, J T M, van Elk, P J, Obertop, H., Gouma, D.J., van Lanschot, J J B, Taat, C.W., de Graaf, P W, von Meyenfeldt, M F, Tilanus, H. & Sasako, M.: Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. J. Clin. Oncol. 22. 2069–2077 (2004).

100. Grundmann, R.T., Hölscher, A.H., Bembenek, A., Bollschweiler, E., Drognitz, O., Feuerbach, S., Gastinger, I., Hermanek, P., Hopt, U.T., Hünerbein, M., Illerhaus, G., Junginger, T., Kraus, M., Meining, A., Merkel, S., Meyer, H.J., Mönig, S.P., Piso, P., Roder, J., Rödel, C., Tannapfel, A., Wittkeind, C. & Woeste, G.: Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms-Workflow. *Zentralblatt für Chirurgie*. 134. 362–374 (2009).
101. Vashist, Y.K., Duprée, A. & Mönig, S.P.: Chirurgische Therapie von Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs. *Der Onkologe*. 5. 380-388 (2013).
102. Cunningham, D., Allum, W.H., Stenning, S.P., Thompson, J.N., van de Velde, Cornelis J H, Nicolson, M., Scarffe, J.H., Lofts, F.J., Falk, S.J., Iveson, T.J., Smith, D.B., Langley, R.E., Verma, M., Weeden, S., Chua, Y.J. & MAGIC Trial Participants: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* 355. 11–20 (2006).
103. Wilke, H., Muro, K., van Cutsem, E., Oh, S.-C., Bodoky, G., Shimada, Y., Hironaka, S., Sugimoto, N., Lipatov, O., Kim, T.-Y., Cunningham, D., Rougier, P., Komatsu, Y., Ajani, J., Emig, M., Carlesi, R., Ferry, D., Chandrawansa, K., Schwartz, J.D. & Ohtsu, A.: Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. 15. 1224–1235 (2014).
104. Schulz, C., Kullmann, F., Kunzmann, V., Fuchs, M., Geissler, M., Vehling-Kaiser, U., Stauder, H., Wein, A., Al-Batran, S.-E., Kubin, T., Schäfer, C., Stintzing, S., Giessen, C., Modest, D.P., Ridwelski, K. & Heinemann, V.: NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma-Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors. *Int. J. Cancer*. 137. 678–685 (2015).
105. Al-Batran, S.-E., Hofheinz, R.D., Pauligk, C., Kopp, H.-G., Haag, G.M., Luley, K.B., Meiler, J., Homann, N., Lorenzen, S., Schmalenberg, H., Probst, S., Koenigsmann, M., Egger, M., Prasnikar, N., Caca, K., Trojan, J., Martens, U.M., Block, A., Fischbach, W., Mahlberg, R., Clemens, M., Illerhaus, G., Zirlik, K., Behringer, D.M., Schmiegel, W., Pohl, M., Heike, M., Ronellenfitch, U., Schuler, M., Bechstein, W.O., Königsrainer, A., Gaiser, T., Schirmacher, P., Hozaeel, W., Reichart, A., Goetze, T.O., Sievert, M., Jäger, E., Mönig, S. & Tannapfel, A.: Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO). Results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *The Lancet. Oncology*. 17. 1697–1708 (2016).
106. Glehen, O., Schreiber, V., Cotte, E., Sayag-Beaujard, A.C., Osinsky, D., Freyer, G., Francois, Y., Vignal, J. & Gilly, F.N.: Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg*. 139. 20–26 (2004).

107. Hall, J.J., Loggie, B.W., Shen, P., Beamer, S., Douglas Case, L., McQuellon, R., Geisinger, K.R. & Levine, E.A.: Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 8. 454–463 (2004).
108. Lordick, F. & Schulze, T.: Molekulare Prognosefaktoren und neue systemische Therapien bei Magenkarzinomen. *Der Onkologe.* 14. 389–395 (2008).
109. Orditura, M., Galizia, G., Sforza, V., Gambardella, V., Fabozzi, A., Laterza, M.M., Androozzi, F., Ventriglia, J., Savastano, B., Mabilia, A., Lieto, E., Ciardiello, F. & Vita, F. de: Treatment of gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 20. 1635–1649 (2014).
110. Bang, Y.-J., van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H.C., Shen, L., Sawaki, A., Lordick, F., Ohtsu, A., Satoh, T., Aprile, G., Kulikov, E., Hill, J., Lehle, M. & Rüschoff, J.: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA). A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet.* 376. 687–697 (2010).
111. Meyer, H.-J. & Wilke, H.: Treatment strategies in gastric cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 108. 698-705 (2011).
112. Mackenzie, M., Spithoff, K. & Jonker, D.: Systemic therapy for advanced gastric cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 18. e202-209 (2011).
113. Siewert, J.R., Bottcher, K., Stein, H.J. & Roder, J.D.: Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg.* 228. 449–461 (1998).
114. Lazar, D., Taban, S., Sporea, I., Dema, A., Cornianu, M., Lazar, E., Goldis, A. & Vernic, C.: Gastric cancer: correlation between clinicopathological factors and survival of patients (III). *Rom J Morphol Embryol.* 50. 369–379 (2009).
115. Krebs, E.G.: The phosphorylation of proteins: a major mechanism for biological regulation. Fourteenth Sir Frederick Gowland Hopkins memorial lecture. *Biochemical Society transactions.* 13. 813–820 (1985).
116. Schaaf, C.P. & Zschocke, J.: *Basiswissen Humangenetik.* 2nd. pp. 85-90. Springer. Berlin, Heidelberg 2013.
117. Robinson, D.R., Wu, Y.M. & Lin, S.F.: The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene.* 19. 5548–5557 (2000).
118. Manning, G., Whyte, D.B., Martinez, R., Hunter, T. & Sudarsanam, S.: The protein kinase complement of the human genome. *Science (New York).* 298. 1912–1934 (2002).

119. Deng, N., Goh, L.K., Wang, H., Das, K., Tao, J., Tan, I.B., Zhang, S., Lee, M., Wu, J., Lim, K.H., Lei, Z., Goh, G., Lim, Q.-Y., Tan, A.L.-K., Sin Poh, D.Y., Riahi, S., Bell, S., Shi, M.M., Linnartz, R., Zhu, F., Yeoh, K.G., Toh, H.C., Yong, W.P., Cheong, H.C., Rha, S.Y., Boussioutas, A., Grabsch, H., Rozen, S. & Tan, P.: A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. *Gut*. 61. 673–684 (2012).
120. Blume-Jensen, P., Claesson-Welsh, L., Siegbahn, A., Zsebo, K.M., Westermark, B. & Heldin, C.H.: Activation of the human c-kit product by ligand-induced dimerization mediates circular actin reorganization and chemotaxis. *The EMBO Journal*. 10. 4121–4128 (1991).
121. Hudis, C.A.: Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N. Engl. J. Med.* 357. 39–51 (2007).
122. Ullrich, A. & Schlessinger, J.: Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell*. 61. 203–212 (1990).
123. Heldin, C.H.: Dimerization of cell surface receptors in signal transduction. *Cell*. 80. 213–223 (1995).
124. Hubbard, S.R., Mohammadi, M. & Schlessinger, J.: Autoregulatory mechanisms in protein-tyrosine kinases. *The Journal of biological chemistry*. 273. 11987–11990 (1998).
125. Weiss, A. & Schlessinger, J.: Switching signals on or off by receptor dimerization. *Cell*. 94. 277–280 (1998).
126. Tzahar, E., Waterman, H., Chen, X., Levkowitz, G., Karunakaran, D., Lavi, S., Ratzkin, B.J. & Yarden, Y.: A hierarchical network of interreceptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/neuregulin and epidermal growth factor. *Molecular and cellular biology*. 16. 5276–5287 (1996).
127. Pinkas-Kramarski, R., Soussan, L., Waterman, H., Levkowitz, G., Alroy, I., Klapper, L., Lavi, S., Seger, R., Ratzkin, B.J., Sela, M. & Yarden, Y.: Diversification of Neu differentiation factor and epidermal growth factor signaling by combinatorial receptor interactions. *The EMBO Journal*. 15. 2452–2467 (1996).
128. Worthylake, R., Opresko, L.K. & Wiley, H.S.: ErbB-2 amplification inhibits down-regulation and induces constitutive activation of both ErbB-2 and epidermal growth factor receptors. *The Journal of biological chemistry*. 274. 8865–8874 (1999).
129. Gherardi, E., Birchmeier, W., Birchmeier, C. & Vande Woude, G.: Targeting MET in cancer: rationale and progress. *Nature reviews. Cancer*. 12. 89–103 (2012).
130. Birchmeier, C., Birchmeier, W., Gherardi, E. & Vande Woude, George F: Met, metastasis, motility and more. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 4. 915–925 (2003).

131. Hynes, N.E. & Lane, H.A.: ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nature reviews. Cancer.* 5. 341–354 (2005).
132. Seger, R. & Krebs, E.G.: The MAPK signaling cascade. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 9. 726–735 (1995).
133. Arbabi, S. & Maier, R.V.: Mitogen-activated protein kinases. *Critical care medicine.* 30. 74-79 (2002).
134. Yarden, Y. & Sliwkowski, M.X.: Untangling the ErbB signalling network. *Nature reviews. Molecular cell biology.* 2. 127–137 (2001).
135. Hack, S.P., Bruey, J.-M. & Koeppen, H.: HGF/MET-directed therapeutics in gastroesophageal cancer: a review of clinical and biomarker development. *Oncotarget.* 5. 2866–2880 (2014).
136. Marmor, M.D., Skaria, K.B. & Yarden, Y.: Signal transduction and oncogenesis by ErbB/HER receptors. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 58. 903–913 (2004).
137. Blume-Jensen, P. & Hunter, T.: Oncogenic kinase signalling. *Nature.* 411. 355–365 (2001).
138. Sukawa, Y., Yamamoto, H., Nosho, K., Ito, M., Igarashi, H., Naito, T., Mitsuhashi, K., Matsunaga, Y., Takahashi, T., Mikami, M., Adachi, Y., Suzuki, H. & Shinomura, Y.: HER2 expression and PI3K-Akt pathway alterations in gastric cancer. *Digestion.* 89. 12–17 (2014).
139. Bonzheim, I. & Fend, F.: Prädiktive Biomarker tumorrelevanter Signalwege in der molekularen Pathologie. *Der Pathologe.* 35. 93–105 (2014).
140. McCubrey, J.A., Steelman, L.S., Chappell, W.H., Abrams, S.L., Wong, E.W.T., Chang, F., Lehmann, B., Terrian, D.M., Milella, M., Tafuri, A., Stivala, F., Libra, M., Basecke, J., Evangelisti, C., Martelli, A.M. & Franklin, R.A.: Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochimica et biophysica acta.* 1773. 1263–1284 (2007).
141. Yu, S., Yang, M. & Nam, K.T.: Mouse models of gastric carcinogenesis. *J Gastric Cancer.* 14. 67–86 (2014).
142. Polivka, J. & Janku, F.: Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Pharmacology & therapeutics.* 142. 164–175 (2014).
143. Porter, A.C. & Vaillancourt, R.R.: Tyrosine kinase receptor-activated signal transduction pathways which lead to oncogenesis. *Oncogene.* 17. 1343–1352 (1998).

144. Prigent, S.A. & Gullick, W.J.: Identification of c-erbB-3 binding sites for phosphatidylinositol 3'-kinase and SHC using an EGF receptor/c-erbB-3 chimera. *The EMBO Journal*. 13. 2831–2841 (1994).
145. Tapia, O., Riquelme, I., Leal, P., Sandoval, A., Aedo, S., Weber, H., Letelier, P., Bellolio, E., Villaseca, M., Garcia, P. & Roa, J.C.: The PI3K/AKT/mTOR pathway is activated in gastric cancer with potential prognostic and predictive significance. *Virchows Arch*. 465. 25–33 (2014).
146. Pelicci, G., Giordano, S., Zhen, Z., Salcini, A.E., Lanfrancone, L., Bardelli, A., Panayotou, G., Waterfield, M.D., Ponzetto, C. & Pelicci, P.G.: The mitogenic and mitogenetic responses to HGF are amplified by the Shc adaptor protein. *Oncogene*. 10. 1631–1638 (1995).
147. Ponzetto, C., Zhen, Z., Audero, E., Maina, F., Bardelli, A., Basile, M.L., Giordano, S., Narsimhan, R. & Comoglio, P.: Specific uncoupling of GRB2 from the Met receptor. Differential effects on transformation and motility. *The Journal of biological chemistry*. 271. 14119–14123 (1996).
148. Cooper, C.S., Park, M., Blair, D.G., Tainsky, M.A., Huebner, K., Croce, C.M. & Vande Woude, G.F.: Molecular cloning of a new transforming gene from a chemically transformed human cell line. *Nature*. 311. 29–33 (1984).
149. Bottaro, D.P., Rubin, J.S., Faletto, D.L., Chan, A.M., Kmiecik, T.E., Vande Woude, G F & Aaronson, S.A.: Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. *Science (New York)*. 251. 802–804 (1991).
150. Giordano, S., Ponzetto, C., Di Renzo, M F, Cooper, C.S. & Comoglio, P.M.: Tyrosine kinase receptor indistinguishable from the c-met protein. *Nature*. 339. 155–156 (1989).
151. Naldini, L., Weidner, K.M., Vigna, E., Gaudino, G., Bardelli, A., Ponzetto, C., Narsimhan, R.P., Hartmann, G., Zarnegar, R. & Michalopoulos, G.K.: Scatter factor and hepatocyte growth factor are indistinguishable ligands for the MET receptor. *The EMBO Journal*. 10. 2867–2878 (1991).
152. Weidner, K.M., Arakaki, N., Hartmann, G., Vandekerckhove, J., Weingart, S., Rieder, H., Fonatsch, C., Tsubouchi, H., Hishida, T. & Daikuhara, Y.: Evidence for the identity of human scatter factor and human hepatocyte growth factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 88. 7001–7005 (1991).
153. Di Renzo, M F, Narsimhan, R.P., Olivero, M., Bretti, S., Giordano, S., Medico, E., Gaglia, P., Zara, P. & Comoglio, P.M.: Expression of the Met/HGF receptor in normal and neoplastic human tissues. *Oncogene*. 6. 1997–2003 (1991).

154. Sonnenberg, E., Meyer, D., Weidner, K.M. & Birchmeier, C.: Scatter factor/hepatocyte growth factor and its receptor, the c-met tyrosine kinase, can mediate a signal exchange between mesenchyme and epithelia during mouse development. *The Journal of cell biology*. 123. 223–235 (1993).
155. Weidner, K.M., Di Cesare, S., Sachs, M., Brinkmann, V., Behrens, J. & Birchmeier, W.: Interaction between Gab1 and the c-Met receptor tyrosine kinase is responsible for epithelial morphogenesis. *Nature*. 384. 173–176 (1996).
156. Montesano, R., Matsumoto, K., Nakamura, T. & Orci, L.: Identification of a fibroblast-derived epithelial morphogen as hepatocyte growth factor. *Cell*. 67. 901–908 (1991).
157. Corso, S., Comoglio, P.M. & Giordano, S.: Cancer therapy: can the challenge be MET? *Trends in molecular medicine*. 11. 284–292 (2005).
158. Rubin, J.S., Chan, A.M., Bottaro, D.P., Burgess, W.H., Taylor, W.G., Cech, A.C., Hirschfield, D.W., Wong, J., Miki, T. & Finch, P.W.: A broad-spectrum human lung fibroblast-derived mitogen is a variant of hepatocyte growth factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 88. 415–419 (1991).
159. Bussolino, F., Di Renzo, M F, Ziche, M., Bocchietto, E., Olivero, M., Naldini, L., Gaudino, G., Tamagnone, L., Coffey, A. & Comoglio, P.M.: Hepatocyte growth factor is a potent angiogenic factor which stimulates endothelial cell motility and growth. *The Journal of cell biology*. 119. 629–641 (1992).
160. Maina, F., Hilton, M.C., Ponzetto, C., Davies, A.M. & Klein, R.: Met receptor signaling is required for sensory nerve development and HGF promotes axonal growth and survival of sensory neurons. *Genes & Development*. 11. 3341–3350 (1997).
161. Stoker, M., Gherardi, E., Perryman, M. & Gray, J.: Scatter factor is a fibroblast-derived modulator of epithelial cell mobility. *Nature*. 327. 239–242 (1987).
162. Nusrat, A., Parkos, C.A., Bacarra, A.E., Godowski, P.J., Delp-Archer, C., Rosen, E.M. & Madara, J.L.: Hepatocyte growth factor/scatter factor effects on epithelia. Regulation of intercellular junctions in transformed and nontransformed cell lines, basolateral polarization of c-met receptor in transformed and natural intestinal epithelia, and induction of rapid wound repair in a transformed model epithelium. *The Journal of clinical investigation*. 93. 2056–2065 (1994).
163. Igawa, T., Matsumoto, K., Kanda, S., Saito, Y. & Nakamura, T.: Hepatocyte growth factor may function as a renotropic factor for regeneration in rats with acute renal injury. *The American journal of physiology*. 265. 61-69 (1993).

164. Lindroos, P.M., Zarnegar, R. & Michalopoulos, G.K.: Hepatocyte growth factor (hepatopoietin A) rapidly increases in plasma before DNA synthesis and liver regeneration stimulated by partial hepatectomy and carbon tetrachloride administration. *Hepatology*. 13. 743–750 (1991).
165. Yanagita, K., Matsumoto, K., Sekiguchi, K., Ishibashi, H., Niho, Y. & Nakamura, T.: Hepatocyte growth factor may act as a pulmotrophic factor on lung regeneration after acute lung injury. *The Journal of biological chemistry*. 268. 21212–21217 (1993).
166. Nakamura, T., Mizuno, S., Matsumoto, K., Sawa, Y. & Matsuda, H.: Myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by endogenous and exogenous HGF. *The Journal of clinical investigation*. 106. 1511–1519 (2000).
167. Montesano, R., Soriano, J.V., Malinda, K.M., Ponce, M.L., Bafico, A., Kleinman, H.K., Bottaro, D.P. & Aaronson, S.A.: Differential effects of hepatocyte growth factor isoforms on epithelial and endothelial tubulogenesis. *Cell growth & differentiation : the molecular biology journal of the American Association for Cancer Research*. 9. 355–365 (1998).
168. Mizuno, K., Higuchi, O., Ihle, J.N. & Nakamura, T.: Hepatocyte growth factor stimulates growth of hematopoietic progenitor cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 194. 178–186 (1993).
169. Uehara, Y., Minowa, O., Mori, C., Shiota, K., Kuno, J., Noda, T. & Kitamura, N.: Placental defect and embryonic lethality in mice lacking hepatocyte growth factor/scatter factor. *Nature*. 373. 702–705 (1995).
170. Takayama, H., La Rochelle, W J, Anver, M., Bockman, D.E. & Merlino, G.: Scatter factor/hepatocyte growth factor as a regulator of skeletal muscle and neural crest development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 93. 5866–5871 (1996).
171. Bladt, F., Riethmacher, D., Isenmann, S., Aguzzi, A. & Birchmeier, C.: Essential role for the c-met receptor in the migration of myogenic precursor cells into the limb bud. *Nature*. 376. 768–771 (1995).
172. Schmidt, C., Bladt, F., Goedecke, S., Brinkmann, V., Zschiesche, W., Sharpe, M., Gherardi, E. & Birchmeier, C.: Scatter factor/hepatocyte growth factor is essential for liver development. *Nature*. 373. 699–702 (1995).
173. Otonkoski, T., Beattie, G.M., Rubin, J.S., Lopez, A.D., Baird, A. & Hayek, A.: Hepatocyte growth factor/scatter factor has insulinotropic activity in human fetal pancreatic cells. *Diabetes*. 43. 947–953 (1994).

174. Rong, S., Segal, S., Anver, M., Resau, J.H. & Vande Woude, G F: Invasiveness and metastasis of NIH 3T3 cells induced by Met-hepatocyte growth factor/scatter factor autocrine stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 91. 4731–4735 (1994).
175. Tamagnone, L. & Comoglio, P.M.: Control of invasive growth by hepatocyte growth factor (HGF) and related scatter factors. *Cytokine & growth factor reviews*. 8. 129–142 (1997).
176. Di Renzo, M.F., Olivero, M., Giacomini, A., Porte, H., Chastre, E., Mirossay, L., Nordlinger, B., Bretti, S., Bottardi, S. & Giordano, S.: Overexpression and amplification of the met/HGF receptor gene during the progression of colorectal cancer. *Clin. Cancer Res*. 1. 147–154 (1995).
177. Fischer, J., Palmedo, G., Knobloch, R. von, Bugert, P., Prayer-Galetti, T., Pagano, F. & Kovacs, G.: Duplication and overexpression of the mutant allele of the MET proto-oncogene in multiple hereditary papillary renal cell tumours. *Oncogene*. 17. 733–739 (1998).
178. Jucker, M., Gunther, A., Gradl, G., Fonatsch, C., Krueger, G., Diehl, V. & Tesch, H.: The Met/hepatocyte growth factor receptor (HGFR) gene is overexpressed in some cases of human leukemia and lymphoma. *Leukemia research*. 18. 7–16 (1994).
179. Kiehne, K., Herzig, K.H. & Folsch, U.R.: c-met expression in pancreatic cancer and effects of hepatocyte growth factor on pancreatic cancer cell growth. *Pancreas*. 15. 35–40 (1997).
180. Otsuka, T., Takayama, H., Sharp, R., Celli, G., LaRochelle, W.J., Bottaro, D.P., Ellmore, N., Vieira, W., Owens, J.W., Anver, M. & Merlino, G.: c-Met autocrine activation induces development of malignant melanoma and acquisition of the metastatic phenotype. *Cancer Res*. 58. 5157–5167 (1998).
181. Ramirez, R., Hsu, D., Patel, A., Fenton, C., Dinauer, C., Tuttle, R.M. & Francis, G.L.: Overexpression of hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF) and the HGF/SF receptor (cMET) are associated with a high risk of metastasis and recurrence for children and young adults with papillary thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology*. 53. 635–644 (2000).
182. Tsarfaty, I., Alvord, W.G., Resau, J.H., Altstock, R.T., Lidereau, R., Bieche, I., Bertrand, F., Horev, J., Klabansky, R.L., Keydar, I. & Vande Woude, G F: Alteration of Met protooncogene product expression and prognosis in breast carcinomas. *Analytical and quantitative cytology and histology / the International Academy of Cytology [and] American Society of Cytology*. 21. 397–408 (1999).
183. Tuck, A.B., Park, M., Sterns, E.E., Boag, A. & Elliott, B.E.: Coexpression of hepatocyte growth factor and receptor (Met) in human breast carcinoma. *Am J Pathol*. 148. 225–232 (1996).

184. Pons, E., Uphoff, C.C. & Drexler, H.G.: Expression of hepatocyte growth factor and its receptor c-met in human leukemia-lymphoma cell lines. *Leukemia research*. 22. 797–804 (1998).
185. Sierra, J.R. & Tsao, M.-S.: c-MET as a potential therapeutic target and biomarker in cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 3. 21-35 (2011).
186. Giordano, S., Di Renzo, M F, Ferracini, R., Chiadò-Piat, L. & Comoglio, P.M.: p145, a protein with associated tyrosine kinase activity in a human gastric carcinoma cell line. *Molecular and cellular biology*. 8. 3510–3517 (1988).
187. Yu, S., Yu, Y., Zhao, N., Cui, J., Li, W. & Liu, T.: C-Met as a prognostic marker in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 8. e79137 (2013).
188. Kuniyasu, H., Yasui, W., Kitadai, Y., Yokozaki, H., Ito, H. & Tahara, E.: Frequent amplification of the c-met gene in scirrhous type stomach cancer. *Biochemical and biophysical research communications*. 189. 227–232 (1992).
189. Kuniyasu, H., Yasui, W., Yokozaki, H., Kitadai, Y. & Tahara, E.: Aberrant expression of c-met mRNA in human gastric carcinomas. *Int. J. Cancer*. 55. 72–75 (1993).
190. Lennerz, J.K., Kwak, E.L., Ackerman, A., Michael, M., Fox, S.B., Bergethon, K., Lauwers, G.Y., Christensen, J.G., Wilner, K.D., Haber, D.A., Salgia, R., Bang, Y.-J., Clark, J.W., Solomon, B.J. & Iafrate, A.J.: MET amplification identifies a small and aggressive subgroup of esophagogastric adenocarcinoma with evidence of responsiveness to crizotinib. *J. Clin. Oncol*. 29. 4803–4810 (2011).
191. Ha, S.Y., Lee, J., Kang, S.Y., Do, I.-G., Ahn, S., Park, J.O., Kang, W.K., Choi, M.-G., Sohn, T.S., Bae, J.M., Kim, S., Kim, M., Kim, S., Park, C.K., Ignatius Ou, S.-H. & Kim, K.-M.: MET overexpression assessed by new interpretation method predicts gene amplification and poor survival in advanced gastric carcinomas. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 26. 1632–1641 (2013).
192. Graziano, F., Galluccio, N., Lorenzini, P., Ruzzo, A., Canestrari, E., D'Emidio, S., Catalano, V., Sisti, V., Ligorio, C., Andreoni, F., Rulli, E., Di Oto, E., Fiorentini, G., Zingaretti, C., Nictolis, M. de, Cappuzzo, F. & Magnani, M.: Genetic activation of the MET pathway and prognosis of patients with high-risk, radically resected gastric cancer. *J. Clin. Oncol*. 29. 4789–4795 (2011).
193. Fuse, N., Kuboki, Y., Kuwata, T., Nishina, T., Kadowaki, S., Shinozaki, E., Machida, N., Yuki, S., Ooki, A., Kajiura, S., Kimura, T., Yamanaka, T., Shitara, K., Nagatsuma, A., Yoshino, T., Ochiai, A. & Ohtsu, A.: Prognostic impact of HER2, EGFR, and c-MET status on overall survival of advanced gastric cancer patients. *Gastric Cancer* (2015).

194. Noguchi, E., Saito, N., Kobayashi, M. & Kameoka, S.: Clinical significance of hepatocyte growth factor/c-Met expression in the assessment of gastric cancer progression. *Molecular medicine reports*. 11. 3423–3431 (2015).
195. Nakajima, M., Sawada, H., Yamada, Y., Watanabe, A., Tatsumi, M., Yamashita, J., Matsuda, M., Sakaguchi, T., Hirao, T. & Nakano, H.: The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas. *Cancer*. 85. 1894–1902 (1999).
196. Ma, J., Ma, J., Meng, Q., Zhao, Z.-S. & Xu, W.-j.: Prognostic value and clinical pathology of MACC-1 and c-MET expression in gastric carcinoma. *Pathol. Oncol. Res*. 19. 821–832 (2013).
197. Christensen, J.G., Burrows, J. & Salgia, R.: c-Met as a target for human cancer and characterization of inhibitors for therapeutic intervention. *Cancer letters*. 225. 1–26 (2005).
198. Iveson, T., Donehower, R.C., Davidenko, I., Tjulandin, S., Deptala, A., Harrison, M., Nirni, S., Lakshmaiah, K., Thomas, A., Jiang, Y., Zhu, M., Tang, R., Anderson, A., Dubey, S., Oliner, K.S. & Loh, E.: Rilotumumab in combination with epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line treatment for gastric or oesophagogastric junction adenocarcinoma. An open-label, dose de-escalation phase 1b study and a double-blind, randomised phase 2 study. *The Lancet. Oncology*. 15. 1007–1018 (2014).
199. Doshi, S., Gislekog, P.O., Zhang, Y., Zhu, M., Oliner, K.S., Loh, E. & Perez Ruixo, J.J.: Rilotumumab exposure-response relationship in patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Clin. Cancer Res*. 21. 2453–2461 (2015).
200. Aprile, G., Leone, F., Giampieri, R., Casagrande, M., Marino, D., Faloppi, L., Cascinu, S., Fasola, G. & Scartozzi, M.: Tracking the 2015 Gastrointestinal Cancers Symposium: bridging cancer biology to clinical gastrointestinal oncology. *OncoTargets and therapy*. 8. 1149–1156 (2015).
201. Shah, M.A., Wainberg, Z.A., Catenacci, Daniel V T, Hochster, H.S., Ford, J., Kunz, P., Lee, F.-C., Kallender, H., Cecchi, F., Rabe, D.C., Keer, H., Martin, A.-M., Liu, Y., Gagnon, R., Bonate, P., Liu, L., Gilmer, T. & Bottaro, D.P.: Phase II study evaluating 2 dosing schedules of oral foretinib (GSK1363089), cMET/VEGFR2 inhibitor, in patients with metastatic gastric cancer. *PLoS ONE*. 8. e54014 (2013).
202. Schechter, A.L., Stern, D.F., Vaidyanathan, L., Decker, S.J., Drebin, J.A., Greene, M.I. & Weinberg, R.A.: The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature*. 312. 513–516 (1984).
203. Bargmann, C.I. & Weinberg, R.A.: Oncogenic activation of the neu-encoded receptor protein by point mutation and deletion. *The EMBO Journal*. 7. 2043–2052 (1988).
204. Popescu, N.C., King, C.R. & Kraus, M.H.: Localization of the human erbB-2 gene on normal and rearranged chromosomes 17 to bands q12-21.32. *Genomics*. 4. 362–366 (1989).

205. Coussens, L., Yang-Feng, T.L., Liao, Y.C., Chen, E., Gray, A., McGrath, J., Seeburg, P.H., Libermann, T.A., Schlessinger, J. & Francke, U.: Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science (New York)*. 230. 1132–1139 (1985).
206. Lupu, R., Cardillo, M., Harris, L., Hijazi, M. & Rosenberg, K.: Interaction between erbB-receptors and heregulin in breast cancer tumor progression and drug resistance. *Seminars in cancer biology*. 6. 135–145 (1995).
207. Yarden, Y.: The EGFR family and its ligands in human cancer. signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur. J. Cancer*. 37 Suppl 4. 3-8 (2001).
208. Hynes, N.E. & Stern, D.F.: The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. *Biochimica et biophysica acta*. 1198. 165–184 (1994).
209. Klapper, L.N., Glathe, S., Vaisman, N., Hynes, N.E., Andrews, G.C., Sela, M. & Yarden, Y.: The ErbB-2/HER2 oncoprotein of human carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 96. 4995–5000 (1999).
210. Cho, H.-S., Mason, K., Ramyar, K.X., Stanley, A.M., Gabelli, S.B., Denney, D.W. & Leahy, D.J.: Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature*. 421. 756–760 (2003).
211. Carraway, K L 3rd & Cantley, L.C.: A neu acquaintance for erbB3 and erbB4: a role for receptor heterodimerization in growth signaling. *Cell*. 78. 5–8 (1994).
212. Graus-Porta, D., Beerli, R.R., Daly, J.M. & Hynes, N.E.: ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. *The EMBO Journal*. 16. 1647–1655 (1997).
213. Fukushige, S., Matsubara, K., Yoshida, M., Sasaki, M., Suzuki, T., Semba, K., Toyoshima, K. & Yamamoto, T.: Localization of a novel v-erbB-related gene, c-erbB-2, on human chromosome 17 and its amplification in a gastric cancer cell line. *Molecular and cellular biology*. 6. 955–958 (1986).
214. Schechter, A.L., Hung, M.C., Vaidyanathan, L., Weinberg, R.A., Yang-Feng, T.L., Francke, U., Ullrich, A. & Coussens, L.: The neu gene: an erbB-homologous gene distinct from and unlinked to the gene encoding the EGF receptor. *Science (New York, N.Y.)*. 229. 976–978 (1985).

215. Yamamoto, T., Ikawa, S., Akiyama, T., Semba, K., Nomura, N., Miyajima, N., Saito, T. & Toyoshima, K.: Similarity of protein encoded by the human c-erb-B-2 gene to epidermal growth factor receptor. *Nature*. 319. 230–234 (1986).
216. Sundaresan, S., Penuel, E. & Sliwkowski, M.X.: The biology of human epidermal growth factor receptor 2. *Current oncology reports*. 1. 16–22 (1999).
217. Press, M.F., Cordon-Cardo, C. & Slamon, D.J.: Expression of the HER-2/neu proto-oncogene in normal human adult and fetal tissues. *Oncogene*. 5. 953–962 (1990).
218. Quirke, P., Pickles, A., Tuzi, N.L., Mohamdee, O. & Gullick, W.J.: Pattern of expression of c-erbB-2 oncoprotein in human fetuses. *British journal of cancer*. 60. 64–69 (1989).
219. Ross, J.S., Slodkowska, E.A., Symmans, W.F., Pusztai, L., Ravdin, P.M. & Hortobagyi, G.N.: The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *The oncologist*. 14. 320–368 (2009).
220. Sakai, K., Mori, S., Kawamoto, T., Taniguchi, S., Kobori, O., Morioka, Y., Kuroki, T. & Kano, K.: Expression of epidermal growth factor receptors on normal human gastric epithelia and gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst*. 77. 1047–1052 (1986).
221. Houldsworth, J., Cordon-Cardo, C., Ladanyi, M., Kelsen, D.P. & Chaganti, R.S.: Gene amplification in gastric and esophageal adenocarcinomas. *Cancer Res*. 50. 6417–6422 (1990).
222. Yano, T., Doi, T., Ohtsu, A., Boku, N., Hashizume, K., Nakanishi, M. & Ochiai, A.: Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. *Oncol. Rep*. 15. 65–71 (2006).
223. Jaehne, J., Urmacher, C., Thaler, H.T., Friedlander-Klar, H., Cordon-Cardo, C. & Meyer, H.J.: Expression of Her2/neu oncogene product p185 in correlation to clinicopathological and prognostic factors of gastric carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 118. 474–479 (1992).
224. Ananiev, J., Gulubova, M., Manolova, I. & Tchernev, G.: Prognostic significance of HER2/neu expression in gastric cancer. *Wiener klinische Wochenschrift*. 123. 450–454 (2011).
225. Asioli, S., Maletta, F., Di Verdun Cantogno, L., Satolli, M.A., Schena, M., Pecchioni, C., Botta, C., Chiusa, L., Molinaro, L., Conti, L., Viale, G., Ingravallo, G., Maiorano, E. & Sapino, A.: Approaching heterogeneity of human epidermal growth factor receptor 2 in surgical specimens of gastric cancer. *Hum Pathol*. 43. 2070–2079 (2012).

226. Kim, M.A., Lee, H.-J., Yang, H.-K., Bang, Y.-J. & Kim, W.H.: Heterogeneous amplification of ERBB2 in primary lesions is responsible for the discordant ERBB2 status of primary and metastatic lesions in gastric carcinoma. *Histopathology*. 59. 822–831 (2011).
227. Fassan, M., Ludwig, K., Pizzi, M., Castoro, C., Guzzardo, V., Balistreri, M., Zaninotto, G., Ruol, A., Giacomelli, L., Ancona, E. & Rugge, M.: Human epithelial growth factor receptor 2 (HER2) status in primary and metastatic esophagogastric junction adenocarcinomas. *Hum Pathol*. 43. 1206–1212 (2012).
228. Sheffield, B.S., Garratt, J., Kalloger, S.E., Li-Chang, H.H., Torlakovic, E.E., Gilks, C.B. & Schaeffer, D.F.: HER2/neu testing in gastric cancer by immunohistochemistry: assessment of interlaboratory variation. *Arch Pathol Lab Med*. 138. 1495–1502 (2014).
229. Warneke, V.S., Behrens, H.-M., Böger, C., Becker, T., Lordick, F., Ebert, M.P.A. & Röcken, C.: Her2/neu testing in gastric cancer: evaluating the risk of sampling errors. *Ann. Oncol*. 24. 725–733 (2013).
230. Hofmann, M., Stoss, O., Shi, D., Buttner, R., van de Vijver, M, Kim, W., Ochiai, A., Ruschoff, J. & Henkel, T.: Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*. 52. 797–805 (2008).
231. Tanner, M., Hollmen, M., Junttila, T.T., Kapanen, A.I., Tammola, S., Soini, Y., Helin, H., Salo, J., Joensuu, H., Sihvo, E., Elenius, K. & Isola, J.: Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann. Oncol*. 16. 273–278 (2005).
232. Gravalos, C. & Jimeno, A.: HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann. Oncol*. 19. 1523–1529 (2008).
233. Janjigian, Y.Y., Werner, D., Pauligk, C., Steinmetz, K., Kelsen, D.P., Jäger, E., Altmannsberger, H.-M., Robinson, E., Tafe, L.J., Tang, L.H., Shah, M.A. & Al-Batran, S.-E.: Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. *Ann. Oncol*. 23. 2656–2662 (2012).
234. Hede, K.: Gastric cancer: trastuzumab trial results spur search for other targets. *J Natl Cancer Inst*. 101. 1306–1307 (2009).
235. Moelans, C.B., van Diest, Paul J., Milne, Anya N. A. & Offerhaus, G. Johan A.: HER-2/neu Testing and Therapy in Gastroesophageal Adenocarcinoma. Article ID 674182. *Pathology Research International*. 1–10 (2011).

236. Kolodziejczyk, P., Yao, T., Oya, M., Nakamura, S., Utsunomiya, T., Ishikawa, T. & Tsuneyoshi, M.: Long-term follow-up study of patients with gastric adenomas with malignant transformation. An immunohistochemical and histochemical analysis. *Cancer*. 74. 2896–2907 (1994).
237. Uchino, S., Tsuda, H., Maruyama, K., Kinoshita, T., Sasako, M., Saito, T., Kobayashi, M. & Hirohashi, S.: Overexpression of c-erbB-2 protein in gastric cancer. Its correlation with long-term survival of patients. *Cancer*. 72. 3179–3184 (1993).
238. Chariyalertsak, S., Sugano, K., Ohkura, H. & Mori, Y.: Comparison of c-erbB-2 oncoprotein expression in tissue and serum of patients with stomach cancer. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 15. 294–303 (1994).
239. Tateishi, M., Toda, T., Minamisono, Y. & Nagasaki, S.: Clinicopathological significance of c-erbB-2 protein expression in human gastric carcinoma. *J Surg Oncol*. 49. 209–212 (1992).
240. Lohrisch, C. & Piccart, M.: HER2/neu as a predictive factor in breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2. 129-35 (2001).
241. Mizutani, T., Onda, M., Tokunaga, A., Yamanaka, N. & Sugisaki, Y.: Relationship of C-erbB-2 protein expression and gene amplification to invasion and metastasis in human gastric cancer. *Cancer*. 72. 2083–2088 (1993).
242. Garcia, I., Vizoso, F., Martin, A., Sanz, L., Abdel-Lah, O., Raigoso, P. & Garcia-Muniz, J.L.: Clinical significance of the epidermal growth factor receptor and HER2 receptor in resectable gastric cancer. *Annals of surgical oncology*. 10. 234–241 (2003).
243. Begnami, M.D., Fukuda, E., Fregnani, Jose H T G, Nonogaki, S., Montagnini, A.L., da Costa, Wilson L Jr & Soares, F.A.: Prognostic implications of altered human epidermal growth factor receptors (HERs) in gastric carcinomas: HER2 and HER3 are predictors of poor outcome. *J. Clin. Oncol*. 29. 3030–3036 (2011).
244. Kim, K.C., Koh, Y.W., Chang, H.-M., Kim, T.H., Yook, J.H., Kim, B.S., Jang, S.J. & Park, Y.S.: Evaluation of HER2 protein expression in gastric carcinomas: comparative analysis of 1,414 cases of whole-tissue sections and 595 cases of tissue microarrays. *Annals of surgical oncology*. 18. 2833–2840 (2011).
245. Baykara, M., Benekli, M., Ekinci, O., Irkkan, S.C., Karaca, H., Demirci, U., Akinci, M.B., Unal, O.U., Dane, F., Turkoz, F.P., Balakan, O., Eser, E.P., Ozturk, S.C., Ozkan, M., Oksuzoglu, B., Sevinc, A., Demir, N., Harputluoglu, H., Yalcin, B., Coskun, U., Uner, A., Ozet, A. & Buyukberber, S.: Clinical Significance of HER2 Overexpression in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancers. *J Gastrointest Surg*. 19(9). 1565–1571 (2015).

246. Wang, Y., He, L. & Cheng, Y.: An independent survival prognostic role for human epidermal growth factor receptor 2 in gastric cancer: evidence from a meta-analysis. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* (2017).
247. Schuell, B., Gruenberger, T., Scheithauer, W., Zielinski, C. & Wrba, F.: HER 2/neu protein expression in colorectal cancer. *BMC Cancer*. 6. 123 (2006).
248. Eltze, E., Wulfing, C., Struensee, D. von, Piechota, H., Buerger, H. & Hertle, L.: Cox-2 and Her2/neu co-expression in invasive bladder cancer. *Int. J. Oncol.* 26. 1525–1531 (2005).
249. Jorda, M., Morales, A., Ghorab, Z., Fernandez, G., Nadji, M. & Block, N.: Her2 expression in prostatic cancer: a comparison with mammary carcinoma. *The Journal of urology*. 168. 1412–1414 (2002).
250. Hetzel, D.J., Wilson, T.O., Keeney, G.L., Roche, P.C., Cha, S.S. & Podratz, K.C.: HER-2/neu expression: a major prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 47. 179–185 (1992).
251. Yamanaka, Y., Friess, H., Kobrin, M.S., Buchler, M., Kunz, J., Beger, H.G. & Korc, M.: Overexpression of HER2/neu oncogene in human pancreatic carcinoma. *Hum Pathol*. 24. 1127–1134 (1993).
252. Reichelt, U., Duesedau, P., Tsourlakis, M.C., Quaas, A., Link, B.C., Schurr, P.G., Kaifi, J.T., Gros, S.J., Yekebas, E.F., Marx, A., Simon, R., Izbicki, J.R. & Sauter, G.: Frequent homogeneous HER-2 amplification in primary and metastatic adenocarcinoma of the esophagus. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 20. 120–129 (2007).
253. McKenzie, S.J., DeSombre, K.A., Bast, B.S., Hollis, D.R., Whitaker, R.S., Berchuck, A., Boyer, C.M. & Bast, R C Jr: Serum levels of HER-2 neu (C-erbB-2) correlate with overexpression of p185neu in human ovarian cancer. *Cancer*. 71. 3942–3946 (1993).
254. Hirashima, N., Takahashi, W., Yoshii, S., Yamane, T. & Ooi, A.: Protein overexpression and gene amplification of c-erb B-2 in pulmonary carcinomas: a comparative immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 14. 556–562 (2001).
255. Slamon, D.J., Godolphin, W., Jones, L.A., Holt, J.A., Wong, S.G., Keith, D.E., Levin, W.J., Stuart, S.G., Udove, J. & Ullrich, A.: Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science (New York, N.Y.)*. 244. 707–712 (1989).
256. Asaoka, Y., Ikenoue, T. & Koike, K.: New targeted therapies for gastric cancer. *Expert opinion on investigational drugs*. 20. 595–604 (2011).

257. Sliwkowski, M.X., Lofgren, J.A., Lewis, G.D., Hotaling, T.E., Fendly, B.M. & Fox, J.A.: Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol.* 26. 60–70 (1999).
258. Cuello, M., Ettenberg, S.A., Clark, A.S., Keane, M.M., Posner, R.H., Nau, M.M., Dennis, P.A. & Lipkowitz, S.: Down-regulation of the erbB-2 receptor by trastuzumab (herceptin) enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in breast and ovarian cancer cell lines that overexpress erbB-2. *Cancer Res.* 61. 4892–4900 (2001).
259. Palyi-Krekk, Z., Barok, M., Isola, J., Tammi, M., Szollosi, J. & Nagy, P.: Hyaluronan-induced masking of ErbB2 and CD44-enhanced trastuzumab internalisation in trastuzumab resistant breast cancer. *Eur. J. Cancer.* 43. 2423–2433 (2007).
260. Ramsauer, V.P., Carraway, Coralie A Carothers, Salas, Pedro J I & Carraway, K.L.: Muc4/sialomucin complex, the intramembrane ErbB2 ligand, translocates ErbB2 to the apical surface in polarized epithelial cells. *The Journal of biological chemistry.* 278. 30142–30147 (2003).
261. Fabi, A., Metro, G., Di Benedetto, A., Nistico, C., Vici, P., Melucci, E., Antoniani, B., Perracchio, L., Sperduti, I., Milella, M., Cognetti, F. & Mottolese, M.: Clinical significance of PTEN and p-Akt co-expression in HER2-positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab-based therapies. *Oncology.* 78. 141–149 (2010).
262. Kataoka, Y., Mukohara, T., Shimada, H., Saijo, N., Hirai, M. & Minami, H.: Association between gain-of-function mutations in PIK3CA and resistance to HER2-targeted agents in HER2-amplified breast cancer cell lines. *Ann. Oncol.* 21. 255–262 (2010).
263. Brugge, J., Hung, M.-C. & Mills, G.B.: A new mutational AKTivation in the PI3K pathway. *Cancer cell.* 12. 104–107 (2007).
264. Coughlin, C.M., Johnston, D.S., Strahs, A., Burczynski, M.E., Bacus, S., Hill, J., Feingold, J.M., Zacharchuk, C. & Berkenblit, A.: Approaches and limitations of phosphatidylinositol-3-kinase pathway activation status as a predictive biomarker in the clinical development of targeted therapy. *Breast cancer research and treatment.* 124. 1–11 (2010).
265. Berns, K., Horlings, H.M., Hennessy, B.T., Madiredjo, M., Hijmans, E.M., Beelen, K., Linn, S.C., Gonzalez-Angulo, A.M., Stemke-Hale, K., Hauptmann, M., Beijersbergen, R.L., Mills, G.B., van de Vijver, Marc J & Bernardis, R.: A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer cell.* 12. 395–402 (2007).

266. Nahta, R., Yuan, Linda X H, Zhang, B., Kobayashi, R. & Esteva, F.J.: Insulin-like growth factor-I receptor/human epidermal growth factor receptor 2 heterodimerization contributes to trastuzumab resistance of breast cancer cells. *Cancer Res.* 65. 11118–11128 (2005).
267. Shattuck, D.L., Miller, J.K., Carraway, Kermit L 3rd & Sweeney, C.: Met receptor contributes to trastuzumab resistance of Her2-overexpressing breast cancer cells. *Cancer Res.* 68. 1471–1477 (2008).
268. Ohtsu, A., Shah, M.A., van Cutsem, E., Rha, S.Y., Sawaki, A., Park, S.R., Lim, H.Y., Yamada, Y., Wu, J., Langer, B., Starnawski, M. & Kang, Y.-K.: Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J. Clin. Oncol.* 29. 3968–3976 (2011).
269. Lordick, F., Kang, Y.-K., Chung, H.-C., Salman, P., Oh, S.C., Bodoky, G., Kurteva, G., Volovat, C., Moiseyenko, V.M., Gorbunova, V., Park, J.O., Sawaki, A., Celik, I., Gotte, H., Melezinkova, H. & Moehler, M.: Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet. Oncology.* 14. 490–499 (2013).
270. Lordick, F. & Hoffmeister, A.: Therapie des Magenkarzinoms. *Der Internist.* 55. 15-6, 18-22 (2014).
271. Pauletti, G., Godolphin, W., Press, M.F. & Slamon, D.J.: Detection and quantitation of HER-2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using fluorescence in situ hybridization. *Oncogene.* 13. 63–72 (1996).
272. Jacobs, T.W., Gown, A.M., Yaziji, H., Barnes, M.J. & Schnitt, S.J.: Comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry for the evaluation of HER-2/neu in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 17. 1974–1982 (1999).
273. Lemoine, N.R., Jain, S., Silvestre, F., Lopes, C., Hughes, C.M., McLelland, E., Gullick, W.J. & Filipe, M.I.: Amplification and overexpression of the EGF receptor and c-erbB-2 proto-oncogenes in human stomach cancer. *British journal of cancer.* 64. 79–83 (1991).
274. Kameda, T., Yasui, W., Yoshida, K., Tsujino, T., Nakayama, H., Ito, M., Ito, H. & Tahara, E.: Expression of ERBB2 in human gastric carcinomas: relationship between p185ERBB2 expression and the gene amplification. *Cancer Res.* 50. 8002–8009 (1990).
275. Gasljevic, G., Lamovec, J., Contreras, J.A., Zadnik, V., Blas, M. & Gasparov, S.: HER2 in gastric cancer: an immunohistochemical study on tissue microarrays and the corresponding whole-tissue sections with a supplemental fish study. *Pathol. Oncol. Res.* 19. 855–865 (2013).

276. Chen, M., Li, Y., Ming, Z., Biao, A. & Zheng, L.X.: Comparison of HER2 status by fluorescence in situ hybridisation and immunohistochemistry in gastric cancer. *Contemporary oncology* (Poznan, Poland). 18. 95–99 (2014).
277. Al-Batran, S.-E., Hartmann, J.T., Probst, S., Schmalenberg, H., Hollerbach, S., Hofheinz, R., Rethwisch, V., Seipelt, G., Homann, N., Wilhelm, G., Schuch, G., Stoehlmacher, J., Derigs, H.G., Hegewisch-Becker, S., Grossmann, J., Pauligk, C., Atmaca, A., Bokemeyer, C., Knuth, A. & Jäger, E.: Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J. Clin. Oncol.* 26. 1435–1442 (2008).
278. Rüschoff, J., Dietel, M., Baretton, G., Arbogast, S., Walch, A., Monges, G., Chenard, M.-P., Penault-Llorca, F., Nagelmeier, I., Schlake, W., Höfler, H. & Kreipe, H.H.: HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch.* 457. 299–307 (2010).
279. Ridwelski, K., Gastinger, I., Ptok, H., Meyer, F., Dralle, H. & Lippert, H.: Chirurgische Therapie des Magenkarzinoms. *Multizentrische Beobachtungsstudien. Der Chirurg.* 84. 46–52 (2013).
280. Bottcher, K., Siewert, J.R., Roder, J.D., Busch, R., Hermanek, P. & Meyer, H.J.: Risk of surgical therapy of stomach cancer in Germany. Results of the German 1992 Stomach Cancer Study. *Der Chirurg.* 65. 298–306 (1994).
281. Meyer, L., Steinert, R., Nowak, L., Gellert, K., Ludwig, K., Saeger, D., Gastinger, I. & Lippert, H.: Prospektive Multizenterstudie zur Chirurgie des Magenkarzinoms-Ein Beitrag zur klinischen Versorgungsforschung. *Zentralblatt für Chirurgie.* 130. 97–105 (2005).
282. Meyer, L., Ridwelski, K., Meyer, F., Gastinger, I. & Lippert, H.: Qualitätssicherungsstudie zum Magenkarzinom in Deutschland. *Onkologe.* 14. 396–402 (2008).
283. Steinert, R., Gastinger, I., Ridwelski, K., Ptok, H., Wolff, S., Meyer, F., Otto, R. & Lippert, H.: Multizentrische Ergebnisse der chirurgischen Therapie der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs. *Zentralblatt für Chirurgie.* 138. 403–409 (2013).
284. Remmele, W. & Stegner, H.E.: Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Der Pathologe.* 8. 138–140 (1987).
285. Li, Y., Chen, C.-Q., He, Y.-L., Cai, S.-R., Yang, D.-J., He, W.-L., Xu, J.-B. & Zan, W.-H.: Abnormal expression of E-cadherin in tumor cells is associated with poor prognosis of gastric carcinoma. *J Surg Oncol.* 106. 304–310 (2012).

286. Hofmann, M., Stoss, O., Shi, D., Buttner, R., van de Vijver, M, Kim, W., Ochiai, A., Ruschoff, J. & Henkel, T.: Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*. 52. 797–805 (2008).
287. Wolff, A.C., Hammond, M.E.H., Schwartz, J.N., Hagerty, K.L., Allred, D.C., Cote, R.J., Dowsett, M., Fitzgibbons, P.L., Hanna, W.M., Langer, A., McShane, L.M., Paik, S., Pegram, M.D., Perez, E.A., Press, M.F., Rhodes, A., Sturgeon, C., Taube, S.E., Tubbs, R., Vance, G.H., van de Vijver, M., Wheeler, T.M. & Hayes, D.F.: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 25. 118–145 (2007).
288. Precht, M. & Kraft, R.: *Bio-Statistik I*. 5th. Oldenbourg. München 1992.
289. Deutscher Ärzteverlag GmbH & Ärzteblatt, R.D.: Überlebenszeitanalyse. *Dtsch Arztebl Int.* 108(10). 163-169 (2011).
290. Warneke, V.S., Behrens, H.-M., Hartmann, J.T., Held, H., Becker, T., Schwarz, N.T. & Rocken, C.: Cohort study based on the seventh edition of the TNM classification for gastric cancer: proposal of a new staging system. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 29. 2364–2371 (2011).
291. Isobe, Y., Nashimoto, A., Akazawa, K., Oda, I., Hayashi, K., Miyashiro, I., Katai, H., Tsujitani, S., Kodera, Y., Seto, Y. & Kaminishi, M.: Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 14. 301–316 (2011).
292. Setälä, L.P., Kosma, V.M., Marin, S., Lipponen, P.K., Eskelinen, M.J., Syrjänen, K.J. & Alhava, E.M.: Prognostic factors in gastric cancer: the value of vascular invasion, mitotic rate and lymphoplasmacytic infiltration. *British journal of cancer*. 74. 766–772 (1996).
293. Gabbert, H.E., Meier, S., Gerharz, C.D. & Hommel, G.: Incidence and prognostic significance of vascular invasion in 529 gastric-cancer patients. *International journal of cancer*. 49. 203–207 (1991).
294. Warneke, V.S., Behrens, H.-M., Haag, J., Balschun, K., Böger, C., Becker, T., Ebert, M.P.A., Lordick, F. & Röcken, C.: Prognostic and putative predictive biomarkers of gastric cancer for personalized medicine. *Diagn. Mol. Pathol.* 22. 127–137 (2013).
295. Lee, H.E., Kim, M.A., Lee, H.S., Jung, E.-J., Yang, H.-K., Lee, B.L., Bang, Y.-J. & Kim, W.H.: MET in gastric carcinomas: comparison between protein expression and gene copy number and impact on clinical outcome. *British journal of cancer*. 107. 325–333 (2012).

296. Rüschoff, J., Nagelmeier, I., Baretton, G., Dietel, M., Höfler, H., Schildhaus, H.U., Büttner, R., Schlake, W., Stoss, O. & Kreipe, H.H.: Her2-Diagnostik beim Magenkarzinom. Was ist anders im Vergleich zum Mammakarzinom? *Der Pathologe*. 31. 208–217 (2010).
297. Remmele, W., Hildebrand, U., Hienz, H.A., Klein, P.J., Vierbuchen, M., Behnken, L.J., Heicke, B. & Scheidt, E.: Comparative histological, histochemical, immunohistochemical and biochemical studies on oestrogen receptors, lectin receptors, and Barr bodies in human breast cancer. *Virchows Archiv. Pathological anatomy and histopathology*. 409. 127–147 (1986).
298. Kelly S. Oliner, Rui Tang, Abraham Anderson, Yun Lan, Timothy Iveson, Ross C. Donehower, Yizhou Jiang, Sarita Dubey, Elwyn Loh, Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, Southampton General Hospital, Southampton, United Kingdom, Johns Hopkins Cancer Center, Baltimore, MD & Amgen Inc., South San Francisco, CA: Evaluation of MET pathway biomarkers in a phase II study of rilotumumab (R, AMG 102) or placebo (P) in combination with epirubicin, cisplatin, and capecitabine (ECX) in patients (pts) with locally advanced or metastatic gastric (G) or esophagogastric junction (EGJ) cancer. ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol*. 30. Abstract 4005 (2012).
299. Loberg, R.D., Tang, R. & Oliner, K.S.: Prevalence of MET and HER2 biomarkers in stage IV gastric cancer. ASCO Annual Meeting. Abstract 4048 (2014).
300. Mrklic, I., Bendic, A., Kunac, N., Bezic, J., Forempoher, G., Durdov, M.G., Karaman, I., Prusac, I.K., Pisac, V.P., Vilovic, K. & Tomic, S.: Her-2/neu assessment for gastric carcinoma: validation of scoring system. *Hepatogastroenterology*. 59. 300–303 (2012).
301. Liu, Y.J., Shen, D., Yin, X., Gavine, P., Zhang, T., Su, X., Zhan, P., Xu, Y., Lv, J., Qian, J., Liu, C., Sun, Y., Qian, Z., Zhang, J., Gu, Y. & Ni, X.: HER2, MET and FGFR2 oncogenic driver alterations define distinct molecular segments for targeted therapies in gastric carcinoma. *British journal of cancer*. 110. 1169–1178 (2014).
302. Marx, A.H., Tharun, L., Muth, J., Dancau, A.-M., Simon, R., Yekebas, E., Kaifi, J.T., Mirlacher, M., Brummendorf, T.H., Bokemeyer, C., Izbicki, J.R. & Sauter, G.: HER-2 amplification is highly homogenous in gastric cancer. *Human pathology*. 40. 769–777 (2009).
303. Lee, K.E., Lee, H.-J., Kim, Y.H., Yu, H.J., Yang, H.-K., Kim, W.-H., Lee, K.U., Choe, K.J. & Kim, J.-P.: Prognostic Significance of p53, nm23, PCNA and c-erbB-2 in Gastric Cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol*. 33. 173–179 (2003).
304. Yu, G.Z., Chen, Y. & Wang, J.J.: Overexpression of Grb2/HER2 signaling in Chinese gastric cancer: their relationship with clinicopathological parameters and prognostic significance. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 135. 1331–1339 (2009).

305. Kurokawa, Y., Matsuura, N., Kawabata, R., Nishikawa, K., Ebisui, C., Yokoyama, Y., Shaker, M.N., Hamakawa, T., Takahashi, T., Takiguchi, S., Mori, M. & Doki, Y.: Prognostic impact of major receptor tyrosine kinase expression in gastric cancer. *Annals of surgical oncology*. 21 Suppl 4. 584-590 (2014).
306. Lee, J., Seo, J.W., Jun, H.J., Ki, C.-S., Park, S.H., Park, Y.S., Lim, H.Y., Choi, M.G., Bae, J.M., Sohn, T.S., Noh, J.H., Kim, S., Jang, H.-L., Kim, J.-Y., Kim, K.-M., Kang, W.K. & Park, J.O.: Impact of MET amplification on gastric cancer: possible roles as a novel prognostic marker and a potential therapeutic target. *Oncol. Rep.* 25. 1517–1524 (2011).
307. Mönig, S.P., Baldus, S., Lübke, T., Nolden, B., Grass, G. & Hölscher, A.H.: Bedeutung des c-met Onkogen für die Progression und Prognose des Magenkarzinoms. *Z Gastroenterol.* 5. 43 (2005).
308. Kang, Y.-K., Muro, K., Ryu, M.-H., Yasui, H., Nishina, T., Ryoo, B.-Y., Kamiya, Y., Akinaga, S. & Boku, N.: A phase II trial of a selective c-Met inhibitor tivantinib (ARQ 197) monotherapy as a second- or third-line therapy in the patients with metastatic gastric cancer. *Investigational new drugs*. 32. 355–361 (2014).
309. Ha, S.Y., Lee, J., Jang, J., Hong, J.Y., Do, I.-G., Park, S.H., Park, J.O., Choi, M.-G., Sohn, T.S., Bae, J.M., Kim, S., Kim, M., Park, C.K., Kang, W.K. & Kim, K.-M.: HER2-positive gastric cancer with concomitant MET and/or EGFR overexpression: a distinct subset of patients for dual inhibition therapy. *Int. J. Cancer*. 136. 1629–1635 (2015).

Danksagung

Die Danksagung ist in der Online-Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Die c-MET- und HER2-Expressionen beim Magenkarzinom und deren Korrelation mit klinisch-pathologischen Parametern

in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- & Gefäßchirurgie, im Institut für Pathologie sowie dem AN-Institut mit der Unterstützung durch Frau Prof. Dr. D. Jechorek, Herrn Dr. P. Stübs und Herrn R. Otto

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 26.11.2017

F. Dittmar

Curriculum Vitae

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Qualitätssicherungserfassung
„Magenkarzinom, Kardiakarzinom,
Gastrointestinale Stromatumoren
(Primärtumor)“

AN-Institut für Qualitätssicherung in der operativen
Medizin gGmbH
an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
(Prof. H. Lippert; Prof. I. Gastinger)
Konvent der leitenden Krankenhauschirurgen

Klinikstempel:

Rückfragen und Auskünfte:

Frau Sabine Rhode

sabine.rhode@med.ovgu.de

Tel.: 0391-6714068

www.aninstitut.de

Prof. Dr. med. K. Ridwelski
Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie
Klinikum Magdeburg
Birkenallee 34
39130 Magdeburg
Tel.: 0391-7914201
Fax: 0391-7914203

Einverständniserklärung

Patientenaufnahmenummer:

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

Erfassung aller Patienten mit einem Magentumor am Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin gGmbH Magdeburg

Ich bin durch das Merkblatt „Erfassung aller Patienten mit einem Magentumor“ sowie durch ein ausführliches Aufklärungsgespräch mit meinem behandelnden Arzt

Dr. _____

ausreichend über die Ziele der allgemeinen Datenerfassung bei Patienten mit einer bösartigen Tumorerkrankung des Magens informiert worden.

Ich habe alle auftretenden Fragen mit meinem mich behandelnden Arzt besprechen können und habe jetzt keine weitere Frage.

Ich bin damit einverstanden, dass mein Name sowie der meines Hausarztes an die oben genannte Einrichtung übermittelt werden. Weiterhin bin ich mit der Erhebung der Nachsorgedaten (Follow-up) durch das Institut für Qualitätssicherung in der Operativen Medizin gGmbH Magdeburg und einem Datenabgleich mit den Tumorzentren/-registern einverstanden. Dabei werden diese Angaben dort vertraulich behandelt und dürfen nicht an andere als die oben genannten Einrichtungen weiter gegeben werden.

Ich kann jederzeit meine Einverständniserklärung auch ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Unterschrift Patient

Erfassungsblatt für das Follow-up

Patientenaufnahmenummer:

Kliniknummer:

Name, Vorname

Geburtsdatum:

Postleitzahl / Wohnort des Patienten:

Straße des Patienten:

Telefonnummer des Patienten:

Name des Hausarztes:

Postleitzahl / Wohnort des Hausarztes:

Straße des Hausarztes:

Telefonnummer des Hausarztes:

Aufklärung über Nachsorge durch Studienzentrale:

ja

nein

1. Patienteninitialen:	<input type="text"/>	2. Geburtsdatum:	<input type="text"/>
3. Kliniknummer	<input type="text"/>	4. Geschlecht	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich
5. Patientenaufnahmenr.	<input type="text"/>	6. Körpergröße (cm)	<input type="text"/>
7. Aufnahme datum	<input type="text"/>	8. Körpergewicht (kg)	<input type="text"/>
9. Operationsdatum	<input type="text"/>	11. Teilnahme andere Studie	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
10. Entlassungsdatum	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Gastroenterologe stationär	
Einweiser:	<input type="checkbox"/> Allgemeinmediziner	<input type="checkbox"/> Onkologe stationär	
	<input type="checkbox"/> Gastroenterologe ambulant	<input type="checkbox"/> andere chirurgische Einrichtung stationär	
	<input type="checkbox"/> Onkologe ambulant	<input type="checkbox"/> Notfall	
	<input type="checkbox"/> Chirurg ambulant	<input type="checkbox"/> Selbsteinweiser	
	<input type="checkbox"/> Sonstiges	<input type="checkbox"/> klinischer Verdacht Magentumor	
Einweisungsgrund:	<input type="checkbox"/> gesichertes Magenkarzinom		
	<input type="checkbox"/> unspezifische abdominelle Beschwerden		
	<input type="checkbox"/> Tumorsuche (Kachexie, Leistungsknick, Gewichtsverlust)		
	<input type="checkbox"/> Zufallsbefund (bei anderweitigem stationären Aufenthalt)		
	<input type="checkbox"/> zur Operation nach neoadjuvanter Therapie		
	<input type="checkbox"/> Ersteinweisung (Diagnostik und neoadjuvante Therapie in anderer Einrichtung)		
	Wenn ja, in welcher Einrichtung: <input type="text"/>		
	<input type="checkbox"/> Zweiteinweisung (Diagnostik bereits in eigener Einrichtung erfolgt)		

Präoperative Befunde

12. Symptome/Befunde bei Aufnahme		
<input type="checkbox"/> Oberbauch- /retrosternale Schmerzen		
<input type="checkbox"/> Völlegefühl	<input type="checkbox"/> Dysphagie	<input type="checkbox"/> Erbrechen
<input type="checkbox"/> Magenstenose	<input type="checkbox"/> Blutung/Anämie	<input type="checkbox"/> Foetor ex ore
<input type="checkbox"/> Peritonitis	<input type="checkbox"/> Tumor unklarer Dignität	<input type="checkbox"/> unklare Beschwerden
<input type="checkbox"/> Magenperforation		<input type="checkbox"/> sonstige Gründe <input type="text"/>
		(Klartext)
Zeitraum vom Auftreten der ersten Beschwerden bis zur Sicherung der Diagnose <input type="text"/> Monate <input type="text"/> <input type="text"/> Wochen		

13. Präoperative Diagnostik		
<input type="checkbox"/> Gastroskopie	<input type="checkbox"/> Sonographie (Abdomen)	<input type="checkbox"/> Rö-Thorax
<input type="checkbox"/> MRT	<input type="checkbox"/> CT	<input type="checkbox"/> Magenröntgen
<input type="checkbox"/> Tumormarker	<input type="checkbox"/> Skelettszintigraphie	<input type="checkbox"/> sonstige <input type="text"/>
		(Klartext)
Endoluminale Sonographie	<input type="checkbox"/> uT1	<input type="checkbox"/> uT2
<input type="checkbox"/> Nicht durchgeführt		<input type="checkbox"/> uT3 <input type="checkbox"/> uT4
Lymphknotenbefall	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Aszites	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Diskrepanz zum Endoskopiebefund (hinsichtlich intramuralem Wachstum)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

14. Andere Primärtumoren

Tumorerkrankung in der Anamnese nein ja Falls ja, Lokalisation: _____
 Synchroner Primärtumor nein ja Falls ja, Lokalisation: _____

15. Histologische Tumordiagnose präoperativ

Anzahl entnommener Gewebeprobe(n) Karzinom histologisch gesichert
 keine Histologie GIST schwere Dysplasie Karzinom histologisch nicht gesichert
 Laurén Klassifikation
 Keine Klassifikation intestinaler Typ diffuser Typ Mischtyp

16. Tumorlokalisation

Kardioösophagealer Übergang Fundus Korpus Antrum u. Pylorus
 Typ I (oberhalb des oralen Endes der Magenschleimhautfalten)
 Typ II (direkt in Höhe der Kardia)
 Typ III (unterhalb des oralen Endes der Magenschleimhautfalten)
 Vorderwand Hinterwand Kleine Kurvatur Große Kurvatur
 GIST (nur intestinaler Befall) Klartext: _____

17. Fernmetastasierung (präoperativ bekannt)

Keine Fernmetastasierung Leber Lunge Ovar
 Peritonealkarzinose Skelett Haut/Weichteile
 nicht regionäre Lymphknoten Gehirn Sonstige _____
 (Klartext)

18. ASA-Klassifikation

ASA I ASA II ASA III ASA IV

19. Risikofaktoren

keine kardiovaskulär pulmonal
 renal hepatogen Adipositas
 Diabetes mellitus (insulinpflichtig) Diabetes mellitus (nicht insulinpflichtig) Nikotinabusus
 Alkoholabusus Varicosis andere Risikofaktoren _____

20. Grund für nichtoperatives Vorgehen

nicht sicher mögliche R-Resektion disseminiertes Tumorleiden
 Ablehnung der Operation durch Patienten
 Verlegung in andere chir. Abteilung Narkoseunfähigkeit
 neoadjuvante Therapie, Ausführende Einrichtung: _____

Präoperative Maßnahmen**21. Neoadjuvante Tumortherapie**

keine neoadjuvante Therapie Radio-Chemotherapie Radiotherapie Chemotherapie

Chemotherapie: Protokoll:

Radiotherapie:

Ausführende Einrichtung:

Ausführende Einrichtung:

Arzt

Arzt

Einrichtung

Einrichtung

Ort

Ort

Therapiedauer, geplant: Wochen

Bestrahlungsdosis, gesamt, geplant: Gy

Therapiedauer, tatsächlich: Wochen

Bestrahlungsdosis, gesamt, tatsächlich: Gy

Ansprechen: ja nein

Ansprechen: ja nein

Nebenwirkungen:

Nebenwirkungen:

	Max. Toxizitätsgrad (nach NCI)						Max. Toxizitätsgrad (nach NCI)				
	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4
Übelkeit / Erbrechen						Übelkeit / Erbrechen					
Diarrhoe						Diarrhoe					
Stomatitis						Stomatitis					
Leukopenie						Leukopenie					
Thrombopenie						Thrombopenie					
Andere, speziell:						Andere, speziell:					
Therapieabbruch: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> bei Progress <input type="checkbox"/> Nebenwirkungen, Welche? <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Patientenwunsch <input type="checkbox"/> schnelles Ansprechen <input type="checkbox"/> Sonstiges						Therapieabbruch: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> bei Progress <input type="checkbox"/> Nebenwirkungen, Welche? <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Patientenwunsch <input type="checkbox"/> schnelles Ansprechen <input type="checkbox"/> Sonstiges					

23. Antibiotikaapplikation

- a) keine
 b) Antibiotikaphylaxe (maximal über 24 Stunden; ½ Stunde vor OP begonnen)

	Medikament (Wirkstoffname)	Anzahl/Tag	Dosierung	Dauer (d)
1.				
2.				
3.				

- c) Antibiotikatherapie präoperativ begonnen und postoperativ weitergeführt (> 24 Stunden)

	Medikament (Wirkstoffname)	Anzahl/Tag	Dosierung	Dauer (d)
1.				
2.				
3.				

- d) Antibiotikatherapie wegen spezieller Komplikationen postoperativ begonnen
 e) Antibiotikatherapie wegen allgemeiner Komplikationen postoperativ begonnen

	Medikament (Wirkstoffname)	Anzahl/Tag	Dosierung	Dauer (d)
1.				
2.				
3.				

Operationsverfahren

24. Dringlichkeit

- keine Operation elektiv Notfall

25. Präoperativ geplantes Vorgehen (Intention d. OP)

kurative OP palliative OP

26. Operativer Zugang

Laparotomie laparoskopisch assistiert
 Endoskopisch Konversion laparoskopisch auf offenes Verfahren

27. Operationsverfahren

explorative Laparoskopie explorative Laparotomie

Lokale Verfahren

Endoskopische Mukosaresektion Lasertherapie Thermokoagulation Stent
 Endoskopische Submukosadissektion

Nichtresezierende Verfahren

Jejunalsonde, operativ Gastrostomie operativ Gastrojejunostomie
 Jejunalsonde, endoskopisch PEG

Resezierende Verfahren

lokale Magenvollwandresektion
 Kombinierte endoskopisch-laparoskopische Magenwandresektion
 Distale Magenresektion (3/4) mit Gastroduodenostomie (Billroth I)
 Distale Magenresektion (3/4) mit Gastrojejunostomie (Billroth II)
 Kardiaresektion Subtotale Gastrektomie (4/5) Totale Gastrektomie
 Transhiatal erweiterte Gastrektomie Transthorakal erweiterte Gastrektomie (2-Höhlen-Eingriff)
 Thorakoabdominale Ösophagusresektion (Ivor Lewis-OP) Restgastrektomie
 sonstige: _____

28. Rekonstruktion

<input type="checkbox"/> Dünndarminterposition (Longmire)	<input type="checkbox"/> Omega-Schlinge ohne Pouch
<input type="checkbox"/> Y-Roux ohne Pouch	<input type="checkbox"/> Omega-Schlinge mit Pouch
<input type="checkbox"/> Y-Roux mit Pouch (z. B. Siewert/Peiper)	<input type="checkbox"/> Merendino-OP
<input type="checkbox"/> Magenschlauch/Magenhochzug transhiatal	<input type="checkbox"/> Koloninterponat
<input type="checkbox"/> Magenschlauch/Magenhochzug thorakoabdominal	<input type="checkbox"/> sonstige: _____

29. Multiviszzerale Resektion

<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> Zwerchfell	<input type="checkbox"/> Leber	<input type="checkbox"/> Pankreas links
<input type="checkbox"/> Niere	<input type="checkbox"/> Milz	<input type="checkbox"/> Kolon	<input type="checkbox"/> Dünndarm
<input type="checkbox"/> Bauchwand	<input type="checkbox"/> Whipple OP	<input type="checkbox"/> sonstige: _____	

30. Begleiteingriffe

Tumorunabhängige Begleiteingriffe nein ja Klartext: _____

31. Ösophagusanastomose

keine Handnaht Stapler

32. Operationsdauer

__|__ Stunden __|__|__ Minuten

33. Lymphadenektomie (LAE)

	systematische LAE	einzelne LK	nein
LAE Kompartiment I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAE Kompartiment II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAE Kompartiment III	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAE paraösophageal oberhalb des Zwerchfells	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

34. Intraoperative Komplikationen

<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> Tumorperforation iatrogen	<input type="checkbox"/> Blutungen (> 2 EK)
<input type="checkbox"/> Milzverletzung	<input type="checkbox"/> Darmverletzung <small>(z.B. A. colica media)</small>	<input type="checkbox"/> Verletzung von Nachbarorganen <small>(Leber, Pankreas)</small>
<input type="checkbox"/> Gallengangsverletzung	<input type="checkbox"/> Sonstige: _____	

35. R-Klassifikation durch Chirurgen am OP-Ende

	<input type="checkbox"/> R0	<input type="checkbox"/> R2
Intraoperativ detektierte Fernmetastasierung: <small>(präoperativ bekannte Fernmetastasierung bitte in Punkt 17 angeben!)</small>	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> Leber
		<input type="checkbox"/> Peritonealkarzinose <input type="checkbox"/> Ovar
		<input type="checkbox"/> nicht regionäre Lymphknoten
intraoperativer Schnellschnitt:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Resektionsränder	<input type="checkbox"/> tumorfrei	<input type="checkbox"/> tumorinfiltriert
Nachresektion	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Postoperativer Verlauf**36. Komplikationen - allgemein**

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> keine | <input type="checkbox"/> Pneumonie | <input type="checkbox"/> pulmonal (Pleuraerguß, Atelektase) |
| <input type="checkbox"/> Fieber (>38 °C, > 2Tage) | <input type="checkbox"/> Harnwegsinfekt | <input type="checkbox"/> renal |
| <input type="checkbox"/> kardial | <input type="checkbox"/> Thrombose | <input type="checkbox"/> Lungenembolie |
| <input type="checkbox"/> Multiorganversagen | <input type="checkbox"/> sonstige: _____ | |

37. Komplikationen – speziell

- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> keine | <input type="checkbox"/> Wundinfektion Laparotomie | <input type="checkbox"/> aseptische Wundheilungsstörung |
| <input type="checkbox"/> Platzbauch | <input type="checkbox"/> Pleuraempyem | <input type="checkbox"/> Mediastinitis |
| <input type="checkbox"/> Anastomoseninsuffizienz
<small>(operationspflichtig)</small> | <input type="checkbox"/> Anastomoseninsuffizienz
<small>(nicht operationspflichtig)</small> | <input type="checkbox"/> Duodenalstumpf-Insuffizienz |
| <input type="checkbox"/> Intraabdominaler Abszeß | <input type="checkbox"/> Peritonitis diffusa | <input type="checkbox"/> Sepsis |
| <input type="checkbox"/> mechanischer Ileus | <input type="checkbox"/> paralytischer Ileus | <input type="checkbox"/> andere Passagestörung |
| <input type="checkbox"/> Lymphfistel/Lymphozele | <input type="checkbox"/> Pankreasfistel | <input type="checkbox"/> Pankreatitis |
| <input type="checkbox"/> Gallefistel | <input type="checkbox"/> Gallengangsleckage | <input type="checkbox"/> operationspflichtige Nachblutung |
| <input type="checkbox"/> Dumping-Syndrom | <input type="checkbox"/> Syndrom der Zu- oder abführenden Schlinge | <input type="checkbox"/> Sonstige: _____ |

38. Anzahl der Relaparotomien

| | |

Abgangsart**39. Therapie**

- | | | |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> keine (Infusion; Analgesie) | <input type="checkbox"/> palliative Therapie, keine OP
<small>(z.B. PEG-Anlage, Jejunalfistel)</small> | <input type="checkbox"/> nur Diagnostik |
| <input type="checkbox"/> Operation ohne Tumorresektion
<small>(Gastroenterostomie)</small> | <input type="checkbox"/> Tumorresektion R1/R2 | <input type="checkbox"/> Tumorresektion R0 |

40. Geplantes weiteres Vorgehen

- | | | |
|--|---|-------|
| <input type="checkbox"/> Tumornachsorge | Ausführende Einrichtung: | |
| <input type="checkbox"/> Operation | Arzt | _____ |
| <input type="checkbox"/> adjuvante Therapie | Einrichtung | _____ |
| <input type="checkbox"/> palliative Therapie | Ort | _____ |
| <input type="checkbox"/> neoadjuvante Therapie | | |
| Therapieempfehlung: | <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Jawelche | _____ |
| <input type="checkbox"/> best supportive care | | |

41. Abgangsart

- | | | |
|-------------------------------------|---|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Entlassung | <input type="checkbox"/> Verlegung
In welche Einrichtung ? _____ | <input type="checkbox"/> Tod |
|-------------------------------------|---|------------------------------|

42. Tod

am

| | | postoperativen Tag

43. Sektion ja nein**44. Todesursache (Totenschein, Sektionsbericht)**

- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> chirurgische Komplikation | <input type="checkbox"/> allgemeine Komplikation | <input type="checkbox"/> vorbestehender Zustand |
|--|--|---|

52. Zahl der untersuchten Lymphknoten

Kompartiment I	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> LK	<input type="checkbox"/> kein LK untersucht	<input type="checkbox"/> Anz. LK unbekannt
Kompartiment II	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> LK	<input type="checkbox"/> kein LK untersucht	<input type="checkbox"/> Anz. LK unbekannt
Kompartiment III	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> LK	<input type="checkbox"/> kein LK untersucht	<input type="checkbox"/> Anz. LK unbekannt
Gesamt (I-III)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> LK	<input type="checkbox"/> kein LK untersucht	<input type="checkbox"/> Anz. LK unbekannt
Paraösophageale Lymphknoten <small>(oberhalb des Zwerchfells)</small>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> LK	<input type="checkbox"/> kein LK untersucht	<input type="checkbox"/> Anz. LK unbekannt

53. Zahl der befallenen Lymphknoten

Kompartiment I	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> LK	<input type="checkbox"/> Anz. LK unbekannt
Kompartiment II	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> LK	<input type="checkbox"/> Anz. LK unbekannt
Kompartiment III	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> LK	<input type="checkbox"/> Anz. LK unbekannt
Gesamt (I-III)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> LK	<input type="checkbox"/> Anz. LK unbekannt
Paraösophageale Lymphknoten <small>(oberhalb des Zwerchfells)</small>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> LK	<input type="checkbox"/> Anz. LK unbekannt

54. pN-Kategorie (UICC-Klassifikation 2010)

<input type="checkbox"/> keine Angaben	<input type="checkbox"/> pNX	<input type="checkbox"/> pN0	
<input type="checkbox"/> pN1	<input type="checkbox"/> pN2	<input type="checkbox"/> pN3a	<input type="checkbox"/> pN3b

Tumore des Kardioösophagealen Übergangs mit Ösophagusinfiltration**54.1 pN-Kategorie** (UICC-Klassifikation 2010)

<input type="checkbox"/> keine Angaben	<input type="checkbox"/> pNX	<input type="checkbox"/> pN0	
<input type="checkbox"/> pN1	<input type="checkbox"/> pN2	<input type="checkbox"/> pN3a	<input type="checkbox"/> pN3b

55. Mikrometastasen / isolierte Tumorzellen in Lymphknoten

Mikrometastasen	<input type="checkbox"/> nachgewiesen	<input type="checkbox"/> keine nachgewiesen	<input type="checkbox"/> nicht untersucht
Isolierte Tumorzellen	<input type="checkbox"/> nachgewiesen	<input type="checkbox"/> keine nachgewiesen	<input type="checkbox"/> nicht untersucht

56. M-Kategorie (UICC-Klassifikation 2010)

<input type="checkbox"/> keine Angaben	<input type="checkbox"/> M0	<input type="checkbox"/> M1
--	-----------------------------	-----------------------------

Tumore des Kardioösophagealen Übergangs mit Ösophagusinfiltration**56.1 M-Kategorie** (UICC-Klassifikation 2010)

<input type="checkbox"/> keine Angaben	<input type="checkbox"/> M0	<input type="checkbox"/> M1
--	-----------------------------	-----------------------------

57. Histologie am Resektionsrand

oraler Resektionsrand	<input type="checkbox"/> nicht untersucht	<input type="checkbox"/> tumorfrei	<input type="checkbox"/> tumorbefallen
aboraler Resektionsrand	<input type="checkbox"/> nicht untersucht	<input type="checkbox"/> tumorfrei	<input type="checkbox"/> tumorbefallen
seitlicher Resektionsrand	<input type="checkbox"/> nicht untersucht	<input type="checkbox"/> tumorfrei	<input type="checkbox"/> tumorbefallen
Resektionsrand an Nachbarorganen	<input type="checkbox"/> nicht untersucht	<input type="checkbox"/> tumorfrei	<input type="checkbox"/> tumorbefallen
Resektionsrand an Fernmetastasen	<input type="checkbox"/> nicht untersucht	<input type="checkbox"/> tumorfrei	<input type="checkbox"/> tumorbefallen

58. R-Klassifikation

<input type="checkbox"/> keine Angaben	<input type="checkbox"/> R0	<input type="checkbox"/> R1	<input type="checkbox"/> R2	<input type="checkbox"/> RX
--	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------

59. L-Klassifikation

<input type="checkbox"/> nicht untersucht	<input type="checkbox"/> L0	<input type="checkbox"/> L1
---	-----------------------------	-----------------------------

60. V-Klassifikation nicht untersucht V0 V1**61. Stadium (UICC)** (UICC-Klassifikation 2010) keine Angaben Stadium 0 Stadium IA Stadium IB Stadium IIA Stadium IIB Stadium IIIA Stadium IIIB Stadium IIIC Stadium IV**Tumore des Kardioösophagealen Übergangs mit Ösophagusinfiltration****61.1 Stadium (UICC)** (UICC-Klassifikation 2010) keine Angaben Stadium 0 Stadium IA Stadium IB Stadium IIA Stadium IIB Stadium IIIA Stadium IIIB Stadium IIIC Stadium IV

Datum _____

Unterschrift/Stempel _____