

Porgeir Porgeirsson

## BYRJANDI DREIFKRABBAMEIN Í MAGA. HUGLEIÐING AF GEFNU TILFNI

### ÁGRIP

Fjallað er um byrjandi dreifkrabbamein í maga (carcinoma diffusum incipiens) með hliðsjón af sjúkdómstífla á FSA og rannsóknum síðari tíma. Leitast er við að skýra vaxtarhegðun á grundvelli vefjagerðar og myndunarferils. Hugmyndir um meint staðbundið (in situ) stig eru teknar til endurskoðunar og bráð íferð meðal annars rakin til vanbúinnar grunnhimnu. Vakín er athygli á tímalengd byrjunarskeiðsins (mánuðir, ár) og ofanefnt sjúkdómstífla tilfært því til staðfestingar. Misræmi á frumþroskun og byggingarlagi meinsins er stutt erfðafræðilegum rökum og ennfremur vísað til kenninga um að frymishimnum sé áfátt. Lögð er áhersla á óvanalega fjölbreytni æxlisfrumnanna og því haldið fram að það geti gefið vísbendingu um sérstakan verkunarmáta krabbameinsvakans.

### INNGANGUR

Tilfni þessarar umræðu er tilfelli af magakrabbameini, sem kom til aðgerðar á Fjórðungssjúkrahúsinu á Akureyri árið 1989 eftir magaspeglun og sýnatöku, og reyndist vera byrjunarkrabbamein af sigðfrumugerð (signethrings-). Við eftirgrennslan og endurskoðun vefjasýna kom í ljós, að æxlið hafði verið til staðar tveimur árum og 11 mánuðum áður, en haldist lítið breytt allan tímann og raunar vart verið greinanlegt við endurteknar magaspeglanir.

Enn er margt á huldu um myndunarferil sigðfrumukrabbameins og hugsanlega sérstöðu þess, og því þótti ástæða til frekari könnunar á málavöxtum.

### DREIFKRABBAMEIN OG GARNAFRUMUKRABBAMEIN

Samkvæmt vefjaflokkunarkerfi

Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar (1977, 1990) er sigðfrumukrabbamein ein af fjórum gerðum kirtilkrabbameins í maga. Laurén (1965) greindi hins vegar tvær aðalgerðir, (þ.e. garnafrumukrabbamein (carcinoma intestinale) og dreifkrabbamein (carcinoma diffusum) – með sigðfrumukrabbamein að uppistöðu (1).

Gagnger munur er á þessum tveim gerðum í ýmsum greinum, bæði vefrænum og klínískum. Dreifkrabbameinið er algengara hjá yngra fólki en garnafrumukrabbamein. Það er jafnari skipting milli kynja í dreifkrabbameini. Nýgengi þess hefur haldist nokkuð stöðugt, meðan garnafrumukrabbameinum hefur fækkað. Fylgni við garnafrumuúmyndun (metaplasia intestinalis) og magabólgur er í lágmarki. Horfur eru að öðru jöfnu lakari.

Afmörkun þess er óglögg, eitifrumuviðbrögð eru hverfandi og vöxturinn sérlega ágengur og gjarnan djúpsækinn. Dreifkrabbameinið er talið þroskalítið, en slímmyndun er þó venjulega ríkuleg (sbr. sigðfrumuformið). Garnafrumuþroskahneigð er algeng í báðum gerðunum, þó algengari í garnafrumugerðinni, og illkynja taugaseytilfrumur koma ósjaldan fyrir, einkum í dreifkrabbameininu.

### VEFJAGERÐ DREIFKRABBAMEINS

Frumugerðin er í flestum tilvikum einkennandi fyrir dreifkrabbameinið. Sigðfruman er þó ekki ævinlega ríkjandi frumuþáttur, og stundum gætir hennar ekki. Getur þá útlitið svarað til ósérgreinds krabbameins (carcinoma indifferensium) samkvæmt flokkunarkerfi AHS. Þegar á allt er lítið, er það vaxtarlag æxlisins ekki síður en frumugerðin, sem er einkennandi. Dreifkrabbamein hefur tilhneigingu til að breiðast ört út, æxlisfrumurnar eru gjarnan tvístraðar, og er engu líkara en sambandsleysi ríki milli þeirra. Frumurnar virðast þannig lítt hæfar til að

tengjast innbyrðis eða stofna til samfelldra eininga í líkingu við kirtla. Engu að síður geta dreifkrabbameinsfrumur myndað slím í ríkum mæli, og gefur það til kynna vissa þroskun, sem segja má að sé í litlu samræmi við vaxtarformið (2). Sérstaða dreifkrabbameins, hvað vefjagerð varðar, er því einkum fólgin í því að saman fara formlaust tvístrað vaxtarlag og þroskavænleg frumugerð.

### UM STAÐHÆTTI Í MAGASLÍMHÚÐ

Áður en lengra er haldið er rétt að víkja að staðháttum í eðlilegri magaslímhúð, sérstaklega að því frumubelti þar sem hvers konar vaxtartruflanir, þar með talin rangvöxtur (dysplasia) og krabbamein, eru talin eiga upptök sín (3,4). Það hefur lengi verið þekkt, að slímhúð magans endurnýjast ekki frá kirtilbotnum, heldur frá kirtilhálsunum, þar sem svonefndar stofnfrumur eru staðsettar (5). Það má minna á, að endurnýjun er örúst á útþekju, en aftur hægari á djúplægari frumugerðum, svo sem slímhálsfrumum og kirtilfrumum. Þegar stofnfrumur skipta sér og afkvæmisfrumur fara á kreik, er um tvær leiðir að velja, þ.e. grunnleið til yfirborðs eða djúpleið til kirtillags, meðan þroskabrautirnar eru fleiri í samræmi við fjölbreytta frumugerð slímhúðarinnar. Svipuðu máli gegnir um rangvaxnar frumur, þær fara eftir mörkuðum leiðum og taka út þroska eftir upplagi, í vissu samræmi við það sem slímhúðinni er áskapað.

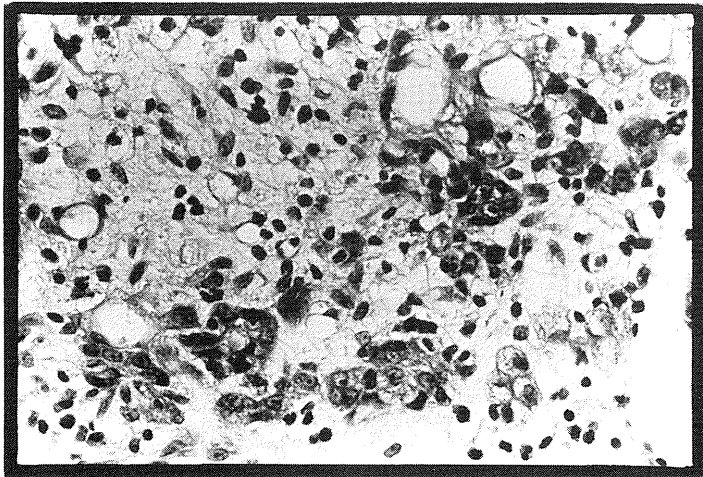
### MYNDUNARFERILL OG FRUMUGERÐ

Þegar alminnstu dreifkrabbamein eru tekin til rannsóknar, kemur í ljós að æxlisfrumurnar

skipa sér upphaflega í þyrpingu umhverfis og út frá kirtilhálsunum – sem er raunar gömul eftirtekt (6) – og mynda þar jafnvel eins konar belti eða lag í stoðþynnu (lamina propria) samsíða yfirborði slímhúðarinnar (7). Jafnframt finnst venjulega slæðingur af æxlisfrumum grynna í slímhúðinni, það er í námunda við yfirborðið, og ennfremur dýpra í grynna hluta kirtillagsins. Þekjan í kirtilhálsunum reynist jafnsnemma vera aðþrengd eða úr lagi færð, og er oft engu líkara en hálsarnir séu að gliðna sundur eða leysast upp (8,9). Við frekari athugun sést, að æxlisfrumur í umhverfi kirtilhálsa eru yfirleitt ekki af sigðfrumugerð, heldur er um að ræða smávaxnar eða miðlungi stórar frumur, hnattlaga eða teningslaga með hlutfallslega stóra kjarna og slímsnautt frymi (7,10). Kjarnaskiptingar geta verið alltfjar, og má hafa fyrir satt, að hér séu á ferðinni sérstakar stofnfrumur æxlisins er viðhalda vexti þess, meðan afkvæmisfrumur þeirra, fleiri eða færri, komast til nokkurs þroska með slímmyndun og slímsöfnun (nema fyrir hendi sé ósérgreint krabbamein). Samtímis því sem frumurnar þroskast, færast þær um set eða dreifa sér og kjarnaskiptingum fer fækkandi (sjá mynd).

### NÁNAR UM FRUMUGERÐ

Það eru gömul og ný sannindi, að frumur magakrabbameina geta verið fjölbreytilegar útlits (11,12). Rafsjáathuganir hafa staðfest mismunandi formgerðir sigðfrumunnar, stundum raunar samfara aukinni þroskun, og loks hrörnun (13). Þegar frumugerð æxlanna er rannsökuð með ónæmis- og



*Myndin sýnir belti (skálægt) af æxlis-stofnfrumum ásamt slæðingi af misvel þroskuðum sigðfrumum, einkum yfirborðsmegin við beltið. (HE-litun, stækkun 500x).*

lífefnafræðilegum aðferðum, vekur enn athygli, hversu fjölskrúðugt þetta samfélag getur verið, meðfram vegna tilkomu aðgreindra frumukvísla (cell-lines). Á þetta sérstaklega við um dreifkrabbameinið (14-17). Þannig getur sigðfruman fylgt þroskabraut dokkfrumu – þótt stuðulformið sé henni ofviða. Hún getur líkt eftir slímhálfrumu, eða kirtilfrumum í fjarhluta magans (antrum). Einnig er garnafrumuþroskahneigð alvanaleg, svo að fram koma bikarfrumuform og jafnvel aðrar formlíkingar, bæði af smágirnis- og ristilslímútoga. Hlutdeild æxlisfrumna af taugainnseytisgerð er og stundum umtalsverð (18,19). Ýmis efnisatvik auka enn á fjölbreytnina, svo sem tilkoma estrógen-prógesteron viðtaka (20), afhjúpun fósturmarka (21,22) o.fl. Ekki má heldur gleyma því, að frumublendingar koma margoft fyrir, sumir hverjir af maga- og þarmagerð. Þá benda rannsóknir til, að grunnlægar æxlisfrumur séu oftast en ekki af dokkfrumugerð, en djúplægar frumur sverji sig einkum í ætt slímhálfrumna (14,15). Þetta mun sérstaklega eiga við, þegar greinileg lagskipting er fyrir hendi og magafrumugerðir ríkjandi í æxlinu.

#### VAXTARHEGÐUN

Staðbundið dreifkrabbamein hefur aldrei ásannast (23,24) og er yfirleitt látið að því liggja, að meint forstígr krabbameinsins sé óvenju skammvinnt og æxlið vaxi eiginlega ífarandi frá byrjun. Þetta vitni um sérlega lága þroskagráðu og mikla illkynjun. Svo virðist raunar sem leitinn að staðbundnum breytingum hafi beinst að sjálfu sigðfrumuforminu (25), meðan væntanlega væri nærtækara að hyggja að þroskalitlum frumuformum af stofnfrumuformum. Það hefur verið gert í þessari athugun, en ótvíræðar staðbundnar breytingar hafa ekki komið í leitimar.

Stofnfrumur mynda ekki samfellt lag í eðlilegri magaslímhúð, því að þær eru staðsettar innan um dokk-, slímhál- og veggfrumur á ýmsum þroskaskleiðum (26). Í slíku umhverfi eru þær torgreindari en ella, helst er að kjarnadeilingar eða algjört slímleysi gefi þær til kynna. Það er heldur ekki gefið, að stofnfrumur skeri sig endilega úr aðliggjandi frumum, þótt þær séu rangvaxnar. Að vísu hefði mátt ætla, að þær legðu fljótlega leið sína upp eftir innra borði

dokkarinnar, þ.e. innan vébanda grunnhimnu, jafnframt því sem þær þroskuðust að vissu marki. Þær fetuðu með því móti í fótspor eðlilegra dokkfrumna, eins og mun gerast á myndunarferli garnafrumuþroskameina. En því er ekki að heilsa, jafnvel þótt dokkfrumugerð sé ríkjandi í æxlinu. Sömuleiðis hefði mátt ætla, að rangvaxnar frumur af slímhálfrumugerð leituðu niður í kirtillagið (innan grunnhimnu), en á því ber ekki heldur. Það mun því vera mála sannast, að dreifkrabbameinsfrumur vaxi ífarandi því sem næst rakleiðis út í stoðvefnum. Á meintu staðbundnu stigi gefist hvorki tóm til útbreiðslu til yfirborðsins né til kirtillagsins.

Vaxtarhraði dreifkrabbameina er þó engu að síður mismunandi, og eru góðar heimildir fyrir því, að byrjunarskeið slíkra æxla geti staðið yfir mánuðum og jafnvel árum saman (27-29). Glögg lagskipting samfara lágmarkshlutdeild æxlisstofnfrumna og ríkjandi sigðfrumuþroskun virðist þá geta hægt á vextinum.

#### HIMNUTENGD VANDKVÆÐI

Meðal auðkenna sigðfrumunnar er eins og áður greinir ríkuleg slímmyndun samfara teppu í slímlosun. Sömuleiðis blasir við getuleysi til frumutenginga, og þar með til myndunar á æxliskirtlum. Hvort tveggja virðist mega rekja til truflunar á himnutengdri starfsemi. Þannig er slímlosun meðal annars háð skipan frymisnetsins, og náin sambúð frumna grundvallast á virkum tengibúnaði (15).

Því mun vera þannig háttáð, að þekjufrumur, hvort heldur eru í eðlilegum vef eða æxlisvef, komast til meiri eða minni þroska í samræmi við arfborið upplag, tiltölulega óháð umhverfisáhrifum. Á hinn bóginn eru viss boðefni af frumstæðum bandvefsuppruna talin mikilsráðandi um vefræna byggingu, en fyrirbærin, þ.e. frumuþroskun og vefræn uppbygging, lúta þar að auki stjórn mismunandi gena (30,31). Dreifkrabbamein hafa því skilyrði til að ná frumulegum þroska, þótt þau séu ekki uppnæm fyrir þroskavænlegum ytri áhrifum, en um það má kenna skorti á viðeigandi himnuviðtökum.

Sérstaka athygli vekur, að garnafrumuþroskamein hneigjast fremur til innvaxtar í blóðæðar en dreifkrabbamein og meinverpast oftast til lifrar snemma á ferlinum

(32,33). Þetta gæti stafað af því, að þroskans vegna séu garnafrumukrabbameinin yfirleitt gædd virkari grunnhimnu (lamínin-) viðtökum (34) og því líklegri til að geta unnið á slíkum himnum. Jafnframt má hugsa sér, að hæfni til uppbyggingar eigin grunnhimnu sé bundin sömu skilyrðum. Vanhæfni birtist hins vegar á upphafsskeiði dreifkrabbameins, þegar engu er líkara en kirtilhálsar missi fótfestuna og gliðni sundur. Má í því sambandi vel ímynda sér, að rangvaxnar frumur af dreifðri gerð glati fljótlega hæfileikanum til að viðhalda grunnhimnu. Slíkt getur stuðlað að ífarandi vexti með sérstökum hætti, og fyrr en ella, sé miðað við viðtekinn íferðarmáta fyrir atbeina íferðarfrumukvísla og fyrir áhrif prótínkljúfandi efnahvata, fyrst og fremst.

### UM UPPRUNA OG ORSAKATENGSL

Það er ríkjandi skoðun núorðið, að garnafrumukrabbamein séu yfirleitt sprottin upp úr slímhúð af óbreyttri magagerð á sama hátt og dreifkrabbamein og því ekki annað sýnna en rekja megi báðar gerðirnar til samskonar upprunafrumu (35-37). Þetta kann að auka líkurnar á því, að meginorsök eða orsakabættir þessara æxlisgerða séu mismunandi, eða að ferill slíkra þátta í líkamanum sé sinn með hvoru móti. Sérstök fjölbreytni dreifkrabbameinsfrumna m.t.t. frumukvísla talar sínu máli og vitnar trúlega um gagntæka og upphaflega brenglun á þeim frumæxlisgenum (proto-oncogenum), sem hafa það hlutverk að beina stofnfrumum inn á markaðar þroskabrautir.

Formgerð sigðfrumunnar eins og hún kemur fyrir sjónir við smásjárskoðun er sérstakt athugunarefni. Svo vill til, að fruma sem tekið hefur ummyndun (transformatio) í ræktunarföskva minnir um margt á sigðfrumu, einkum hvað varðar heildarform og innra skipulag. Hafa stoðgrindarprótín verið sérstaklega könnuð undir slíkum kringumstæðum (þ.e. hjá frumum ummynduðum af öndunarsamfrymisveiru) (38). Fannst þá veruleg fosfórun á einu styrktarefnanna, vinkúlíni, sem er einskonar tengiliður aktínþráða frumunnar og frymishimnu. Leiddi það til truflunar á starfsemi þessa efnis, svo að losnaði um þræðina, slaknaði á útlínunum frumunnar, og hún varð hnattlaga.

Þótt athuganir af þessu tagi verði ekki

beinlínis heimfærðar upp á sigðfrumuna, form hennar og tilurð, má hafa þær til marks um, að formgerð illkynja frumna endurspeglar ekki aðeins upprunavef og þroskagráðu, heldur getur í völdum tilvikum gefið vísbendingu um verkunarmáta krabbameinsvakans.

### NIÐURSTÖÐUR

Dreifkrabbamein skv. skilgreiningu Lauréns, hefur sérstöðu meðal kirtilkrabbameina í maga, og birtist hún m.a. í sérstæðum myndunarferli og vaxtarhegðun.

Frumur dreifkrabbameins eru ekki endilega frábrugðnar aðlægum stofnfrumum á meintu staðbundnu (in situ) stigi, sem meðal annars þess vegna er torgreint, enda stendur það vafalítið stutt yfir.

Upphafleg íferð dreifkrabbameins er með sérstöku móti, eins og upplausnarástand kirtilhálsa ber með sér, enda má gera ráð fyrir að myndun grunnhimnu fari fljótlega úrskeiðis, auk þess sem íferðarfrumukvíslir eru væntanlega snemma á ferðinni.

Greinileg lagskipting byrjandi dreifkrabbameins samfara ríkjandi sigðfrumuþroskun, dregur hugsanlega úr vaxtarhraða æxlisins, enda heimildir fyrir því að byrjunarskeið slíkra æxla geti dregist á langinn (mánuðir, ár). Umrætt tilfelli á FSA var sérstakt að því leyti að hafa tekið litlum sem engum breytingum í tæplega þrjú ár.

Kenna má veiklaðri himnustarfsemi um hið (annars) tvístraða og jafnframt kirtilsnauða vaxtarlag dreifkrabbameinsins. Sama gildir um formgerð sigðfrumunnar og hneigð hennar til slímteppu.

Misræmið, sem gjarnan er á þroskastigi dreifkrabbameinsfrumna og byggingarlagi æxlanna, má rekja til himnudevandkvæða, auk þess sem fyrirbærið á við almenn erfðafræðileg rök að styðjast.

Ætla má að grunnhimnuviðtök dreifkrabbameinsfrumna séu ófullkomin og geti það lengi vel dregið úr hæfni þeirra til innvaxtar í blóðæðar, að minnsta kosti í þeim mæli sem gerist meðal garnafrumukrabbameina.

Margbreytileiki dreifkrabbameinsfrumna, bæði hvað viðvíkur formgerð og efnagerð, getur bent til röskunar á starfsemi þeirra

frumæxlisgena, sem fitja upp á þroskun, eða beina stofnfrumum inn á ákveðnar þroskabrautir, svo að upp spretta fjölbreyttari frumgerðir en í garnafrumukrabbameinum.

## ÞAKKIR

Jóhanni Heiðari Jóhannssyni lækni á Rannsóknastofu Háskólans eru færðar sérstakar þakkir fyrir margvíslegar ábendingar í sambandi við gerð þessarar greinar.

## HEIMILDIR

- Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
- Ming S-C. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer* 1977; 39: 2475-85.
- Stark MB. Histogenetic variation and undifferentiated germinal cells of gastric mucosa. *Surg Gynecol* 1957; 104: 416-24.
- Markert CL. Neoplasia: A disease of cell differentiation. *Cancer Res* 1968; 28: 1908-14.
- Bizzozero G. Über die schlauch-förmigen Drüsen des Magendarm kanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem oberflächlichen Epithel der Schleimhaut. *Arch Mikr Anat* 1893; 42: 82-152.
- Konjetzny GE. Der oberflächliche Schleimhautkrebs des Magens. *Chirurg* 1940; 12: 192-202.
- Hattori T, Hosokawa Y, Fukuda M, et al. Analysis of DNA ploidy patterns of gastric carcinomas of Japanese. *Cancer* 1984; 54: 1591-7.
- Ewing J. The beginnings of gastric cancer. *Am J Surg* 1936; 31: 204-5.
- Taki K, Kuwabara N. Studies on histogenesis of the gastric carcinoma using minute cancers. *Path Res Pract* 1981; 172: 176-90.
- Raiford TS. Mucoid carcinoma of the gastro-intestinal tract. So-called colloid cancer. *Surg Gynecol Obst* 1932; 15: 409-17.
- Aschoff L. Lehrbuch der pathologischen Anatomie 1919; II: 844. Quoted by Quensel U. *Beitr Path Anat Allg Path* 1921; 69: 474-88.
- Hamperl H. Über argyrophile Zellen. *Virchows Archiv* 1952; 321: 482-507.
- Yamashiro K, Suzuki H, Nagayo T. Electron microscopic study of signet-ring cells in diffuse carcinoma of the human stomach. *Virchows Arch. A Path Anat Histol* 1977; 374: 275-84.
- Tatematsu M, Furihata C, Katsuyama T, et al. Gastric and intestinal phenotypic expressions of human signet ring cell carcinomas revealed by their biochemistry, mucin histochemistry and ultrastructure. *Cancer Res* 1986; 46: 4866-72.
- Fiocca R, Villani L, Tenti P, et al. Characterization of four main cell types in gastric cancer: Foveolar, mucopeptic, intestinal columnar and goblet cells. An histopathologic, histochemical and ultrastructural study of »early« and »advanced« tumors. *Path Res Pract* 1987; 182: 308-25.
- Sugihara H, Hattori T, Fukuda M, Fujita S. Cell proliferation and differentiation in intramucosal and advanced signet ring cell carcinomas of the human stomach. *Virchows Arch A, Pathol Anat* 1987; 411: 117-27.
- Osborn M, Mazzoleni G, Santini D, Marrano D, Martinelli G, Weber K. Villin, intestinal brush border hydrolases and keratin polypeptides in intestinal metaplasia and gastric cancer; an immunohistologic study emphasizing the different degrees of intestinal and gastric differentiation in signet ring cell carcinomas. *Virchows Archiv A, Pathol Anat* 1988; 413: 303-12.
- Hamperl H. 1927; 266: 509. Quoted by Azzopardi (sjá 19).
- Azzopardi JG, Pollock DJ. Argentaffin and argyrophil cells in gastric carcinoma. *Path Bact* 1963; 86: 443-51.
- Tokunaga A, Nishi K, Matsukura N, et al. Estrogen and progesterone receptors in gastric cancer. *Cancer* 1986; 57: 1376-9.
- Hirsch-Marie H, Loissillier F, Touboul JP, Burtin P. Immunochemical study and cellular localization of human pepsinogens during ontogenesis and in gastric cancers. *Lab Invest* 1976; 34: 623-32.
- Bara J. Étude immunohistologique de la différenciation cellulaire dans les cancers gastro-intestinaux humains. *C R Soc Biol* 1980; 174: 756-66.
- Jass JR. A classification of gastric dysplasia. *Histopathology* 1983; 7: 181-93.
- Ming S-C, Bajtai A, Correa P, et al. Gastric dysplasia. Significance and pathologic criteria. *Cancer* 1984; 54: 1794-1801.
- Johansen AY. Early gastric cancer. A contribution to the pathology and to gastric cancer histogenesis. Kaupmannahöfn: Paul Petri Bogtryk/Offset A/S, 1981; 177-94.
- Rubin W. The normal human gastric epithelia. A fine structural study. *Lab Invest* 1968; 19: 598-626.
- Fujita S. Biology of early gastric carcinoma. *Path Res Pract* 1978; 163: 297-309.
- Tsukuma H, Mishima T, Oshima A. Prospective study of »early« gastric cancer. *Int J Cancer* 1983; 31: 421-6.
- Eckardt VF, Willems D, Kanzler G, Remmele W, Bettendorf U, Paulus W. Eighty months persistence of poorly differentiated early gastric cancer. *Gastroenterology* 1984; 87: 719-24.
- Sakakura T, Nishizuka Y. Mesenchyme-dependent morphogenesis and epithelium-specific cytodifferentiation in mouse mammary gland. *Science* 1976; 194: 1439-41.
- Spooner BS, Cohen HI, Faubion J. Development of the embryonic mammalian pancreas: The relationship between morphogenesis and cytodifferentiation. *Develop Biol* 1977; 61: 119-30.
- Saphir O, Parker ML. Linitis plastica type of carcinoma. *Surg Gynecol Obst* 1943; 76: 206-13.
- Esaki Y, Hirayama R, Hirokawa K. A comparison of patterns of metastasis in gastric cancer by histologic type and age. *Cancer* 1990; 65: 2086-90.
- Terranova VP, Rao CN, Kalebic T, Margulies IM, Liotta LA. Laminin receptor on human breast carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1983; 80: 444-8.
- Planteydt HT, Willighagen RGJ. Enzyme histochemistry of gastric carcinoma. *J Path Bact* 1965; 90: 393-8.
- Ming S-C, Goldman H, Freiman, DG. Intestinal metaplasia and histogenesis of carcinoma in human stomach. *Cancer* 1967; 20: 1418-29.
- Hattori T. Development of adenocarcinoma in the stomach. *Cancer* 1986; 57: 1528-34.
- Hunter T. The proteins of oncogenes. *Scientific American* 1984; 251: 70-9.