

Pathologie 2016 · 37:361–366
 DOI 10.1007/s00292-016-0179-3
 Online publiziert: 4. Juli 2016
 © Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist
 eine Open-Access-Publikation.

Redaktion

K. W. Schmid, Essen



CrossMark

G. Baretton¹ · M. Dietel² · T. Gaiser³ · T. Kirchner⁴ · H. H. Kreipe⁵ · A. Quaas⁶ ·
 C. Röcken⁷ · J. Rüschoff⁸ · A. Tannapfel⁹ · F. Lordick¹⁰ · S. Al-Batran¹¹ · R. Hofheinz¹² ·
 S. Lorenzen¹³ · M. Moehler¹⁴ · P. Thuss-Patience¹⁵

¹ Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, Deutschland

² Institut für Pathologie, Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte, Berlin, Deutschland

³ Pathologisches Institut Mannheim, Mannheim, Deutschland

⁴ Pathologisches Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

⁵ Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

⁶ Institut für Pathologie, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

⁷ Institut für Pathologie, Christian-Albrechts-Universität, Kiel, Deutschland

⁸ Institut für Pathologie Nordhessen u. Targos GmbH, Kassel, Deutschland

⁹ Institut für Pathologie der Ruhr-Universität Bochum am Berufsgenossenschaftlichen
 Universitätsklinikum Bergmannsheil, Georgius Agricola Stiftung Ruhr, Bochum, Deutschland

¹⁰ Universitäres Krebszentrum (UCCL), Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

¹¹ Krankenhaus Nordwest, Frankfurt am Main, Deutschland

¹² Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

¹³ III. Medizinische Klinik, Klinikums rechts der Isar, München, Deutschland

¹⁴ I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

¹⁵ CVK: Campus Virchow-Klinikum, Charité Centrum Tumormedizin CC14, Charité – Universitätsmedizin
 Berlin, Berlin, Deutschland

HER2-Testung beim Magenkarzinom

Ergebnisse eines deutschen Expertentreffens

Eine valide HER2-Testung ist für die optimale Versorgung von Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Magenkrebs und den richtigen Einsatz einer Erstlinienbehandlung essenziell. Voraussetzungen für die präzise Bestimmung des HER2-Status sind die Probenverfügbarkeit, die Probenqualität, die qualitätsgesicherte pathologische Diagnostik sowie der enge Informationsaustausch

Teilnehmer des Expertentreffens am 21. September 2015 in Frankfurt a. M.: *Pathologen*: Baretton GB, Dietel M, Gaiser T, Kirchner T, Kreipe HH, Quaas A, Röcken C, Rüschoff J, Tannapfel A. *Therapeuten*: Lordick F, Al-Batran S, Hofheinz R, Lorenzen S, Moehler M, Thuss-Patience P.

Die Gebühr zur Publikation des vorliegenden Beitrags im Rahmen des Open Choice Programms der Springer-Verlag GmbH wurde freundlicherweise von der Roche Pharma AG übernommen.

zwischen Pathologen und Therapeuten bei der Interpretation des Befundes im Hinblick auf dessen therapeutische Konsequenz.

Während mittlerweile jedes Mammakarzinom routinemäßig auf den HER2-Status getestet wird, wird die HER2-Testung beim Magenkarzinom noch nicht standardmäßig durchgeführt und erfolgt meist nur auf Anforderung durch den Therapeuten. Ein Grund dafür ist sicherlich, dass Trastuzumab im Gegensatz zum Mammakarzinom nur für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und nicht vollständig resektablem/metastasiertem Magenkarzinom zugelassen ist [7]. Daher wird die HER2-Testung erst zu diesem Zeitpunkt relevant für die Therapieentscheidung. Ein weiterer Grund ist das geringere Volumenaufkommen von Magenkarzinomproben, weswegen die Erfahrungen

zur HER2-Testung nicht so intensiv wie beim Mammakarzinom sind. Dies ist vor allem deshalb problematisch, weil das Magenkarzinom besondere histologische Charakteristika aufweist, die spezielle Anforderungen an die Durchführung einer HER2-Diagnostik stellen. Zu nennen ist hier zum einen das Vorliegen einer ausgeprägten intratumoralen Heterogenität in bis zu 30 % der HER2-positiven Fälle und dadurch bedingt eine potenziell nur fokale HER2-Färbung der Tumorzellen, zum anderen die meist inkomplette, basolaterale oder laterale Färbung, bedingt durch einen drüsig-intestinalen Tumortyp [1, 17, 18]. Diese Besonderheiten sind in den immunohistochemischen (IHC)-Testprotokollen und Empfehlungen zur Interpretation der HER2-Färbungen für das Magenkarzinom berücksichtigt worden [17, 18]. Zu hoffen ist, dass durch den Aufbau viszeralonkologischer Zentren und Klini-

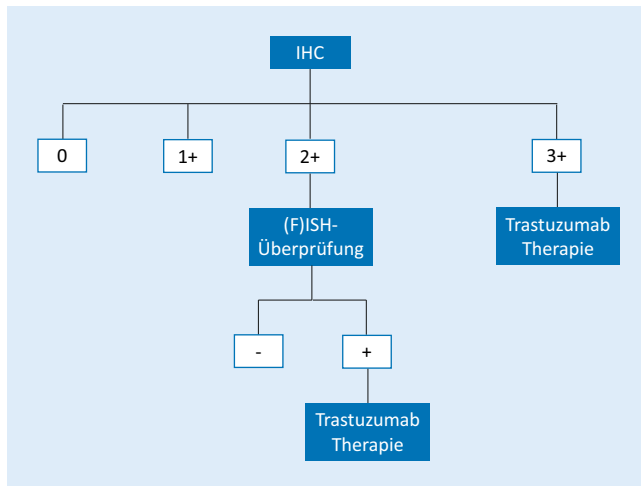


Abb. 1 ◀ HER2-Testalgorithmus beim Adenokarzinom des Magens und des ösophagogastralen Übergangs (modifiziert nach [17])

ken mit dem Behandlungsschwerpunkt Magenkarzinom die in den Leitlinien empfohlene Testung des HER2-Status auch zum Standard für jeden Patienten mit Magenkarzinom wird.

Eine deutsche interdisziplinäre Expertengruppe hat die Herausforderungen in der HER2-Testung beim Magenkarzinom zum Anlass genommen, um essenzielle Aspekte und Fragestellungen für die praktische Anwendung der HER2-Bestimmung in dieser Indikation aus Sicht von Pathologen und Therapeuten zu adressieren. Das Expertentreffen fand am 21.09.2015 in Frankfurt a. M. auf Einladung der Roche Pharma AG statt. Die in diesem Manuskript genannten Empfehlungen wurden von allen Teilnehmern konsentiert und entsprechen deren Meinung und langjährigen Erfahrung.

Welches Magenkarzinom sollte auf HER2 getestet werden?

Konsensus. Es wird befürwortet, dass alle Magenkarzinome, welche in fortgeschrittenen Stadien (lokal/nicht vollständig resektabel oder metastasiert) diagnostiziert werden, unverzüglich auf HER2-Expression untersucht werden.

Prinzipiell wäre es zwar wünschenswert, dass jedes Adenokarzinom des Magens und des ösophagogastralen Übergangs bereits bei der Erstdiagnose auf den HER2-Status getestet wird (sogenannte *Up-front-Testung*), jedoch wurden die Kostenfrage und therapeutische Relevanz kontrovers diskutiert.

Hintergrund/Begründung

Magenkrebs wird in den meisten Fällen erst in einem fortgeschrittenen, metastasierten oder inoperablen Stadium diagnostiziert und ist eine rasch progrediente Erkrankung [11, 13]. HER2 ist bei ~7–34 % aller Magenkarzinome, abhängig von der Lokalisation und dem histologischen Subtyp, überexprimiert und ein prädiktiver Marker für das Ansprechen auf Trastuzumab, die derzeit einzige zugelassene HER2-zielgerichtete Therapieoption für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom in der Erstlinie [1, 3, 5, 8, 15, 18, 20, 21].

Für das metastasierte HER2-überexprimierende Magenkarzinom (definiert als IHC3+ oder IHC2+ und In-situ-Hybridisierung [ISH]+) besteht aufgrund eines nachgewiesenen Überlebensvorteils eine Indikation für den Einsatz von Trastuzumab [1, 14]. Daher soll laut S3-Leitlinie vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie mit Trastuzumab der HER2-Status bestimmt werden [14].

Dem derzeit gültigen Testalgorithmus entsprechend wird als primäres Untersuchungsverfahren eine IHC-Untersuchung zum Nachweis der HER2-Überexpression durchgeführt. In nicht eindeutigen Fällen (IHC2+), in denen zur weiteren Klärung die Analyse des HER2-Genamplifikationsstatus erforderlich ist, wird eine ISH gefordert (s. **Abb. 1**). Je nach Markierung der verwendeten Sonde unterscheidet man zwischen Fluoreszenz-ISH (FISH), Sil-

ber-ISH (SISH) oder Chromogen-ISH (CISH).

Während initial vor allem FISH zur Anwendung kam, werden inzwischen auch die anderen ISH-Verfahren anerkannt. Bei Wahl der ISH-Methode sind SISH oder CISH der FISH leicht überlegen, da hier eine Auswertung des Ergebnisses im Gewebekontext möglich ist [19].

Das in **Tab. 1** dargestellte Bewertungssystem wird für die Beurteilung des IHC-Färbungsmusters empfohlen [17]. Der Test zum Nachweis des HER2-Genamplifikationsstatus wird als positiv gewertet, wenn das Verhältnis von Anzahl der Kopien des HER2-Gens pro Tumorzelle zu Anzahl der Kopien des Chromosoms 17 größer oder gleich 2 ist (HER2/CEP17-Ratio ≥ 2) [7]. Beim Magenkarzinom ist somit weiterhin die Ratio HER2/CEP17 ausschlaggebend; im Falle eines erhöhten Gencounts ($\geq 6,0$) und negativer Ratio ($< 2,0$) sollte entsprechend der aktualisierten Empfehlung beim Mammakarzinom der Tumor als HER2-positiv gewertet werden [24].

Um Patienten einer optimalen Therapie zuführen zu können, befürworten die Experten die unverzügliche, schnelle und qualitätsgesicherte histopathologische Testung des HER2-Status als Grundlage für die medikamentöse Therapieentscheidung im metastasierten Stadium. Die HER2-Testung kann sowohl an Biopsien als auch an Resektaten durchgeführt werden. Die frühzeitige Kenntnis des HER2-Status ist letztlich nicht nur für den Einsatz einer zielgerichteten Therapie entscheidend, sondern auch für die Auswahl des optimalen Chemotherapie-regimes. Wird eine Chemotherapie begonnen, bevor der HER2-Status bekannt ist, kann zu einem späteren Zeitpunkt ein Wechsel des zunächst initiierten Chemotherapie-regimes erforderlich sein.

Unter Beachtung der Kostenaspekte und der therapeutischen Relevanz wurden für die frühzeitige Testung des HER2-Status folgende *Empfehlungen* formuliert: a) Die Testung des HER2-Status sollte im Idealfall als sogenannte *Up-front-Testung* für jedes Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs durchgeführt werden. Sollte dies nicht gewünscht wer-

den, kann die HER2-Testung auch auf Anforderung des einsendenden Therapeuten durchgeführt werden. Prinzipiell ist der Erstlinieneinsatz von Trastuzumab, welcher ein valides HER2-positives Testergebnis voraussetzt, bislang außerhalb klinischer Studien nur in der metastasierten Situation möglich.

- b) Der Pathologe sollte im Falle der „Anforderungslösung“ den Einsender auf die Möglichkeit hinweisen, den HER2-Status up-front (also bei jeder Erstdiagnose eines Magenkarzinoms) mittesten zu können (s. [Infobox 1](#)).
- c) Der Pathologe sollte im Falle der „Up-front-Testung“ zunächst eine IHC-Untersuchung durchführen. Bei nicht eindeutigen Fällen (IHC2+) erfolgt die Bestimmung des HER2-Genamplifikationsstatus mittels ISH entsprechend dem derzeit gültigen Testalgorithmus.

Probenqualität und -menge und deren Einfluss auf die HER2-Testung

Es wurde über die notwendige Anzahl der Biopsien und der Tumorzellen als Minimum für eine robuste HER2-Testung diskutiert.

Konsensus. Anzustreben sind fünf tumortragende Biopsien aus verschiedenen Tumorarealen. Wenn die Anzahl der Biopsien für eine verlässliche HER2-Testung nicht ausreicht und/oder bei nicht eindeutigen Fällen (z. B. IHC2+, nicht auswertbares oder grenzwertiges ISH-Ergebnis), ist eine Rebiopsie zu fordern. Dies gilt auch für Proben, deren Qualität eine valide Bestimmung des HER2-Status nicht zulässt. Bei nicht eindeutigen Fällen sollte nach Möglichkeit auch anderes tumorhaltiges Gewebe (zum Beispiel ergänzend zum Primärtumor ggf. auch Material aus einer Metastase) untersucht werden. Für die Überprüfung von IHC2+-Fällen mittels ISH sollten mindestens 50 Tumorzellen zur Verfügung stehen. Bei HER2-negativen Primärtumoren sollten, falls eine weitere medikamentöse Therapie notwendig wird, zusätzliche aktuelle Tumorproben zur Tes-

Pathologie 2016 · 37:361–366 DOI 10.1007/s00292-016-0179-3
© Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

G. Baretton · M. Dietel · T. Gaiser · T. Kirchner · H. H. Kreipe · A. Quaas · C. Röcken · J. Rüschoff · A. Tannapfel · F. Lordick · S. Al-Batran · R. Hofheinz · S. Lorenzen · M. Moehler · P. Thuss-Patience

HER2-Testung beim Magenkarzinom. Ergebnisse eines deutschen Expertentreffens

Zusammenfassung

Eine valide HER2-Testung ist für die optimale Versorgung von Magenkrebspatienten mit einer HER2-Aktivierung und den richtigen Einsatz einer Erstlinienbehandlung essenziell. Während mittlerweile jedes Mammakarzinom routinemäßig auf den HER2-Status getestet wird, wird die HER2-Testung beim Magenkarzinom noch nicht standardmäßig durchgeführt und erfolgt meist nur auf Anforderung durch den Therapeuten. Eine deutsche interdisziplinäre Expertengruppe hat die Herausforderungen in der HER2-Testung beim Magenkarzinom zum Anlass

genommen, um essenzielle Aspekte und Fragestellungen für die praktische Anwendung der HER2-Bestimmung in dieser Indikation aus Sicht von Pathologen und Therapeuten zu adressieren. Die in diesem Beitrag genannten Empfehlungen wurden von allen Teilnehmern konsentiert und entsprechen deren Meinung und langjährigen Erfahrung.

Schlüsselwörter

HER2-Testung · Magenkarzinom · Konsensus · Qualitätssicherung · Trastuzumab

HER2 testing in gastric cancer. Results of a meeting of German experts

Abstract

Valid HER2 testing is essential for the optimal care of patients with HER2-positive gastric cancer and the correct use of first-line treatment. Although all cases of breast cancer are routinely tested for the HER2 status, HER2 testing in gastric cancer has still not become part of the routine and is usually only done upon request by the therapist. An interdisciplinary group of German experts has taken on the challenges of HER2 testing in gastric cancer as an opportunity to address

essential aspects and questions on the practical use of HER2 testing in this indication from the perspective of pathologists and therapists. The recommendations made in this article reflect the consensus of all participants and correspond to their opinions and long-term experience.

Keywords

HER2 testing · Gastric cancer · Consensus · Quality assurance · Trastuzumab

tung herangezogen werden, wobei auch Metastasen adäquat sein können.

Hintergrund/Begründung

Bei Verdacht auf ein Malignom des Magens oder des ösophagogastralen Übergangs soll laut S3-Leitlinie ein Minimum von acht Biopsien aus allen suspekten Läsionen genommen werden, um eine sichere Diagnosestellung zu gewährleisten [14].

Aus Perspektive des Pathologen ist für die sichere Diagnostik des HER2-Status aber weniger die reine Anzahl der Biopsien relevant, sondern vielmehr deren Qualität und wie viele Biopsien tatsächlich tumortragend sind.

Wegen der hohen intratumoralen Heterogenität von Magenkarzinomen, und der dadurch bedingten fokalen HER2-Färbung in bis zu 30 % der Fälle [1, 17, 18, 23], empfehlen die Experten, Biopsien aus verschiedenen Arealen des Magenkarzinoms zu entnehmen, damit ausreichend repräsentatives Material gewonnen wird und falsch-negative Ergebnisse vermieden werden.

Eine *Rebiopsie* wird in folgenden Fällen empfohlen:

Bei einem HER2-negativen Primärtumor sollte im Falle eines Rezidivs, wenn möglich, vor der Therapieentscheidung eine *Rebiopsie* durchgeführt werden, um einen potenziell vorliegenden HER2-positiven Befund nicht zu übersehen und

Tab. 1 Modifiziertes HER2/neu-Immunoscoreing beim Magenkarzinom [17] (adaptiert nach [10])

Färbeintensität: IHC-Score	Resektatbeurteilung	Biopsiebeurteilung	HER2-Status
0	Keine Reaktivität oder Membranfärbung in <10 % der Tumorzellen	Keine Reaktivität oder Membranfärbung in keiner (oder <5) der Tumorzellen	Negativ
1+	Sehr schwache Membranfärbung in mindestens 10 % der Tumorzellen	Sehr schwache Membranfärbung in Tumorzellgruppen <i>unabhängig vom Prozentsatz (mindestens fünf Tumorzellen)</i>	Negativ
2+	Schwache bis mittelgradige, komplette, <i>basolaterale</i> oder <i>nur laterale</i> Membranfärbung in mindestens 10 % der Tumorzellen	Schwache bis mittelgradige, komplette, <i>basolaterale</i> oder <i>nur laterale</i> Membranfärbung <i>unabhängig vom Prozentsatz (mindestens fünf Tumorzellen)</i>	Grenzwertig (ISH-Überprüfung erforderlich)
3+	Starke komplette, <i>basolaterale</i> oder <i>nur laterale</i> Membranfärbung in mindestens 10 % der Tumorzellen	Starke komplette, <i>basolaterale</i> oder <i>nur laterale</i> Membranfärbung <i>unabhängig vom Prozentsatz (mindestens fünf Tumorzellen)</i>	Positiv

den Patienten einer optimalen Therapieoption zuführen zu können.

In einer aktuellen Untersuchung lag die Wahrscheinlichkeit einer HER2-Positivität in der Rebiopsie eines initial HER2-negativ getesteten Magenkarzinoms am Primärtumor bei 8,7 % und in der Metastase bei 5,7 %. Die Chance auf eine HER2-positive Rebiopsie war vor allem bei zuvor IHC2+/ISH-Befund im Primarius mit 25 % oder in Lebermetastasen mit 17,2 % relativ hoch [16].

Wenn Biopsiematerial nicht ausreichend zur Verfügung steht oder die Qualität der Biopsien minderwertig ist, soll eine eindeutige Rückmeldung vom Pathologen an den Einsender erfolgen, dass der HER2-Befund nicht robust ist (s. **Infobox 1**).

Nach übereinstimmender Erfahrung der Teilnehmer des Expertentreffens sollten mindestens *fünf tumortragende Biopsien* angestrebt werden [9, 22]. Wenn weniger als fünf tumortragende Biopsien vorliegen, besteht das erhöhte Risiko eines falsch-negativen Ergebnisses.

Wenn eine erneute Gastroskopie nicht möglich ist, kann die Untersuchung des HER2-Status auch an anderem tumorhaltigen Material durchgeführt werden (Metastase oder Resektat).

Bei nicht eindeutigen Befunden sollten für die Auswertung der ISH mindes-

tens 50 Tumorzellen vorliegen. Dies ist wie folgt zu begründen: Im Allgemeinen wird der Test mit ISH als positiv gewertet, wenn das Verhältnis von Anzahl der Kopien des HER2-Gens pro Tumorzelle zur Anzahl der Kopien des Chromosoms 17 größer oder gleich 2 (HER2/Cep17-Ratio ≥ 2) ist [1, 7], was auf einer Auszählung von mindestens 20 Zellen basiert. Insbesondere bei grenzwertig negativen Befunden knapp unterhalb des Cut-offs (Ratio: 1,8 bis <2,0) empfiehlt es sich, weitere 20 Tumorzellen im vorhandenen Tumorschnitt auszuwerten. Bleibt der Befund weiterhin grenzwertig negativ, ist gegebenenfalls eine Rebiopsie zu empfehlen (s. oben). In Resektaten kommt insbesondere bei intestinaler Histologie die Untersuchung eines weiteren Tumorblocks infrage.

Anmerkungen zur Verfügbarkeit (Beschaffung) von Tumorblöcken

Aus Sicht der Therapeuten kann die Beschaffung von Proben/Tumorblöcken bei Überweisung eines Patienten eine Herausforderung darstellen. Das betrifft die logistische Koordination (Überweisung § 116b), die Zeitdauer bis der angeforderte Befund verfügbar ist und die Frage der Abrechnung bzw. Kostenübernahme.

Grundsätzlich ist jeder Arzt verpflichtet, die für eine Weiterbehandlung erforderlichen Unterlagen/Befunde dem weiterbehandelnden Arzt zur Verfügung zu stellen. Dazu zählen auch Paraffinblöcke. Dementsprechend ist auch jeder Pathologe verpflichtet, Tumorblöcke bei entsprechender Anforderung durch einen Therapeuten zur Verfügung zu stellen, wenn die Bestimmung des HER2-Status für die Therapieentscheidung relevant ist. Diese Verpflichtung gilt auch für die freie Wahl des Konsiliararztes, d. h. der Patient kann entscheiden, wo die HER2-Testung durchgeführt werden soll. Die Vergütung für den Versand richtet sich dabei nach dem Status des Patienten (ambulant, stationär, privat – entsprechend der jeweils anzuwendenden Gebührenordnung, wie GOÄ, EBM) [6].

Die angeforderten Proben sollten möglichst zeitnah, d. h. innerhalb von 1–2 Tagen zur Testung übersandt werden (s. **Infobox 1**). Zu berücksichtigen ist, dass auch die Nichtverfügbarkeit von Proben zu medizinischen Belastungen und Kosten führt, weil der Patient dann gegebenenfalls zur nochmaligen Probenentnahme erneut gastroskopiert oder biopsiert werden muss.

Falsch-positive und falsch-negative HER2-Testung: Ursachen und Lösungsansätze

Die Problematik der Tumorheterogenität und der Umgang mit diskordanten Befunden zwischen Biopsie und Resektat wurden diskutiert.

Konsensus. Bei diskordanten Befunden zwischen Biopsie und Resektat gilt: Ist der HER2-Status in einer der beiden Probenmaterialien positiv, ist der ganze Fall als positiv zu werten.

Die Beurteilung des HER2-Status kann an dem chirurgischen Resektat und der endoskopischen Biopsie durchgeführt werden. Das Bewertungssystem für die Beurteilung des IHC-Färbungsmusters beim Magenkarzinom bezieht sich auf diese beiden Probenmaterialien, beinhaltet aber eine unterschiedliche Kategorisierung des HER2-Status zwischen Biopsie und Resektat (s. **Tab. 1**). Die Beurteilung der HER2-Überexpression

Infobox 1 HER2-Testung des Magenkarzinoms – Was wünscht sich der Therapeut vom Pathologen?

- Bei Befundübermittlung aktive Nachfrage durch den Pathologen, ob eine HER2-Testung im Hinblick auf die therapeutische Konsequenz gewünscht ist.
- Bei HER2-negativen/kritischen Befunden der Hinweis, dass die Probenqualität/Anzahl an Biopsien für eine sichere HER2-Bestimmung nicht ausreicht und gegebenenfalls vor der Therapieentscheidung eine Rebiopsie durchgeführt werden sollte.
- In Überweisungssituationen unverzügliche Zusendung von angeforderten Tumorblöcken.

im Resektat kann von der Beurteilung der Biopsie abweichen (diskordanter Befund). Eine potenzielle Ursache für diskordante Befunde ist die hohe intratumorale Heterogenität des Magenkarzinoms mit fokaler Ausprägung der HER2-Expression, die in bis zu ca. 30 % der HER2-positiven Fälle zu finden ist.

Für die Bewertung des IHC-Färbungsmusters gelten die folgenden Schwellenwerte:

- Resektate: membranöse Färbung in mindestens 10 % der Tumorzellen,
- Biopsien: membranöse Färbung in ≥ 5 kohäsiven Tumorzellen.

In jedem dieser Fälle (entweder Resektat oder Biopsien), in denen die Beurteilung des HER2-Status nicht eindeutig ist (IHC2+), sollte eine In-situ-Hybridisierung (ISH) durchgeführt werden, um falsch-negative Ergebnisse auszuschließen. Essenziell für die Vermeidung falscher Testergebnisse ist die laborinterne Validierung und Standardisierung der verwendeten Testprotokolle und Reagenzien. Dies gilt in besonderem Maße für sogenannte „lab developed tests“.

Qualitätssicherung in der HER2-Testung des Magenkarzinoms

Es gibt wichtige Unterschiede in der HER2-Testung zwischen dem Mamma- und dem Magenkarzinom. Das betrifft die Besonderheiten des Magenkarzinoms bei der Bewertung der immunhistoche-

mischen Färbung, bedingt durch die hohe intratumorale Heterogenität und die meist inkomplette Membranfärbung. Die einfache Übertragung der immunhistochemischen HER2-Auswertungskriterien vom Mamma- auf das Magenkarzinom mit obligater zirkulärer/kompletter membranöser Färbung hätte beim Magenkarzinom eine hohe falsch-negative Rate zur Folge [2]. Dementsprechend sind die im Vorfeld der ToGA-Studie speziell für das Magenkarzinom definierten Kriterien für eine valide HER2-Testung unbedingt zu beachten [1, 10].

Als etabliertes Qualitätssicherungstool steht in Deutschland die Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuiP®) der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und des Bundesverbandes Deutscher Pathologen zur Verfügung, um die grundlegenden Anforderungen an die HER2-Testung und die Empfehlungen der Leitlinien zu adressieren: QuiP® bietet Pathologien in Deutschland als externe Qualitätssicherungsmaßnahme die Beteiligung an Ringversuchen zur Tumordiagnostik an [12]. Zusätzlich zu den Ringversuchen können Pathologien als interne Qualitätssicherungsmaßnahme den Her2-MONITOR der Medizinischen Hochschule Hannover nutzen, um ihre HER2-Positivitätsraten zu dokumentieren und mit dem Durchschnitt aller Institute des Her2-Monitors zu vergleichen („Benchmarking“) [4]. Die HER2-Positivitätsrate beim HER2-Monitor beträgt auf der Basis von 24 auswertbaren Instituten und 3056 erfassten Fällen im Mittel $20,42 \pm 8,88$ % (Stand: 24.02.2016).

Die Experten empfehlen, dass sich Einrichtungen für Pathologie regelmäßig (mindestens alle zwei Jahre) an Ringversuchen zur HER2-Testung des Magenkarzinoms beteiligen. Therapeuten sollten sich informieren, welche Pathologie-Einrichtungen entsprechend für die HER2-Testung des Magenkarzinoms durch erfolgreiche Teilnahme am Ringversuch HER2-Magenkarzinom zertifiziert sind und ihre Proben für die HER2-Bestimmung vorzugsweise an diese Pathologien schicken.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. G. Baretton

Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland
Gustavo.Baretton@uniklinikum-dresden.de

Danksagung. Wir danken Dr. Barbara Schäfer, Medical Communication Consulting, für die redaktionelle Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts.

Die Gebühr zur Publikation des vorliegenden Beitrags im Rahmen des Open Choice Programms der Springer-Verlag GmbH wurde freundlicherweise von der Roche Pharma AG übernommen.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Diétel, H.H. Kreipe und A. Tanapfel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. G. Baretton gibt an Vorträge und/oder Beratertätigkeiten für die Roche Pharma AG durchzuführen und Unterstützung von Dienstreisen durch die Roche Pharma AG erhalten zu haben. T. Gaiser gibt an Forschungsunterstützung durch die Roche Pharma AG erhalten zu haben und Vorträge und/oder Beratertätigkeiten für die Roche Pharma AG durchzuführen. T. Kirchner gibt an Honorare von Merck, Astra Zeneca, Amgen, MSD, Novartis, Pfizer und Roche Pharma AG erhalten zu haben. A. Quaas und C. Röcken geben an dem Advisory Board der Roche Pharma AG beizuwohnen. J. Rüschoff erhielt Forschungsunterstützung von der Roche Pharma AG und ist im Advisory Board bei Roche Pharma AG, BMS und Merck. F. Lordick erhielt Honorare von Roche Pharma AG, Amgen, Nordic Group, Lilly, Merck Sharp & Dohme und Bristol-Myers-Squibb und führte Vorträge und/oder Beratertätigkeiten für GANYMED Pharmaceuticals, BioNTech und Roche Pharma AG durch. Weiterhin erhielt F. Lordick Forschungsunterstützung von GlaxoSmithKline, Merck Serono, Boehringer Ingelheim und Fresenius Biotech und Unterstützung von Dienstreisen durch Bayer, Roche Pharma AG, Taiho Pharmaceutical. S. Al-Batran erhielt Forschungsunterstützung von Roche Pharma AG und ist im Advisory Board der Roche Pharma AG. R. Hoffheinz erhielt Forschungsunterstützung durch Roche Pharma AG und Unterstützung von Dienstreisen durch Roche Pharma AG, weiterhin führte er Vorträge und/oder Beratertätigkeiten für die Roche Pharma AG durch und ist im Advisory Board der Roche Pharma AG. S. Lorenzen führte Vorträge und/oder Beratertätigkeiten für die Roche Pharma AG durch. M. Moehler erhielt Unterstützung von Dienstreisen durch Roche Pharma AG und führte Vorträge und/oder Beratertätigkeiten für die Roche Pharma AG durch. P. Thuss-Patience führte Vorträge und/oder Beratertätigkeiten für die Roche Pharma AG, Lilly, Teva und Nordic durch und erhielt Studienunterstützung durch GSK/Novartis.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al (2010) 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. *Lancet* 376:687–697
2. Barros-Silva JD, Leitão D, Afonso L et al (2009) Association of ERBB2 gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients. *Br J Cancer* 100:487–493
3. Brien TP, Depowski PL, Sheehan CE et al (1998) Prognostic factors in gastric cancer. *Mod Pathol* 11:870–877
4. Choritz H, Büsche G, Kreipe H, Study Group HER2 Monitor (2011) Quality assessment of HER2 testing by monitoring of positivity rates. *Virchows Arch* 459:283–289
5. Chung HC, Bang YJ, Xu JM et al (2009) Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in gastric cancer (GC): results of the ToGA trial screening programme and recommendations for HER2 testing. *ECCO Abstract* 6511. *Eur J Cancer* 7(Suppl 2):364
6. Bundesverbandes Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (2010) Empfehlungen zur Konsiliar- und Zweitbefundung in der Pathologie des Bundesverbandes Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. In: Mitglieder-Handbuch. Fassung: 1.1.2011, Bd. 10.0., S 1–4
7. Fachinformation Herceptin® i. v. (Stand: Juli 2015)
8. Gravalos C, Jimeno A (2008) HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 19:1523–1529
9. Gullo I, Grillo F, Molinaro L et al (2015) Minimum biopsy set for HER2 evaluation in gastric and gastro-esophageal junction cancer. *Endosc Int Open* 03:E165–E170
10. Hofmann M, Stoss O, Shi D et al (2008) Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 52:797–805
11. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M et al (2006) SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/. Zugegriffen: 20. November 2015
12. Informationen zu QuIP. <http://www.pathologie.de/pathologie/quip/>. Zugegriffen: 25. Jan 2016
13. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF (2006) Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 24:2137–2150
14. Moehler M, Al-Batran S-E, Andus T et al (2011) S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs (AWMF-Regist.-Nr. 032-009-OL). *Z Gastroenterol* 49:461–531
15. Park DI, Yun JW, Park JH et al (2006) HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 51:1371–1379
16. Park SR, Park YS, Ryu MH et al (2016) Extra-gain of HER2-positive cases through HER2 reassessment in primary and metastatic sites in advanced gastric cancer with initially HER2-negative primary tumours: Results of GASTric cancer HER2 reassessment study 1 (GASTHER1). *Eur J Cancer* 53:42–50
17. Rüschoff J, Nagelmeier I, Baretton G et al (2010) Her2 testing in gastric cancer. What is different in comparison to breast cancer? *Pathologie* 31:208–217
18. Rüschoff J, Hanna W, Bilous M et al (2012) HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol* 25:637–650
19. Shipley J (2002) *Methods in Molecular Biology, Volume 204: Molecular Cytogenetics*. In: Yao Shan Fan (Hrsg) *Protocols and Applications*. Humana Press, New York
20. Takehana T, Kunitomo K, Kono K et al (2002) Status of c-erbB-2 in gastric adenocarcinoma: a comparative study of immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization and enzyme-linked immuno-sorbent assay. *Int J Cancer* 98:833–837
21. Tanner M, Hollmen M, Junttila TT et al (2005) 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
22. Tominaga N, Gotoda T, Hara M et al (2015) Five biopsy specimens from the proximal part of the tumor reliably determine HER2 protein expression status in gastric cancer. *Gastric Cancer* 19(2):553–560
23. Warneke V, Behrens HM, Böger C et al (2013) Her2/neu-testing in gastric cancer – evaluating the risk of sampling errors. *Ann Oncol* 24:725–733
24. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG et al (2013) American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 31:3997–4013

Krankheit als Kunst(form) – Moulagen der Medizin

Ausstellung des Museums der Universität Tübingen in Kooperation mit der Universitäts-Hautklinik Tübingen

Im Rahmen des Projekts MAM|MUT präsentiert das Museum der Universität Tübingen MUT in Kooperation mit der Universitäts-Hautklinik Tübingen bis Anfang Oktober 2016 im Schloss Hohentübingen die Sonderausstellung „Krankheit als Kunst(form) – Moulagen der Medizin“.

Moulagen sind Wachsabgüsse von Körperteilen, auf denen sich Krankheitssymptome zeigen. Der Mouleur formte sie direkt von der Haut eines Patienten ab. Die kunstvoll gestalteten Objekte wurden vor allem im Lehrbetrieb eingesetzt und dienten außerdem der medizinischen Forschung. Die Tübinger Moulagen zeigen zum Teil nicht mehr existierende Krankheiten oder Krankheitsstadien in verschiedenen Ausprägungen und einer naturgetreuen Detailfülle. Das Zusammenspiel von Wissenschaft, Kunst und Handwerk in den ehemaligen Lehrmitteln steht im Zentrum der Ausstellung: Die Mouleure werden als Künstler und die Moulagen als Kunstwerke ausgestellt, ihre Ursprünge, Fertigung und Verwendung in Tübingen werden erstmals in einer Ausstellung beleuchtet und mit einer dazugehörigen Publikation gewürdigt. Die Objekte stammen aus der Universitäts-Hautklinik UHK sowie aus dem Deutschen Institut für ärztliche Mission DIFÄM. Das Praxisseminar ist das letzte von drei studentischen Teilprojekten des vom Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg finanzierten Drittmittelprojekts MAM|MUT.

Weitere Informationen:
www.moulagen-ausstellung.de

Edgar Bierende (Tübingen)