

Abb. 1 Relatives Risiko (Hazard ratio) zu überleben bei Trastuzumab behandelten Patienten mit Her2 amplifiziertem Magenkarzinom (FISH+) in Abhängigkeit vom Grad der Her2 Rezeptorüberexpression (IHC0 bis IHC3+). Der Therapieerfolg von Herceptin ist auf die Tumoren mit IHC2+/FISH+ und IHC3+ begrenzt (nach [9]).

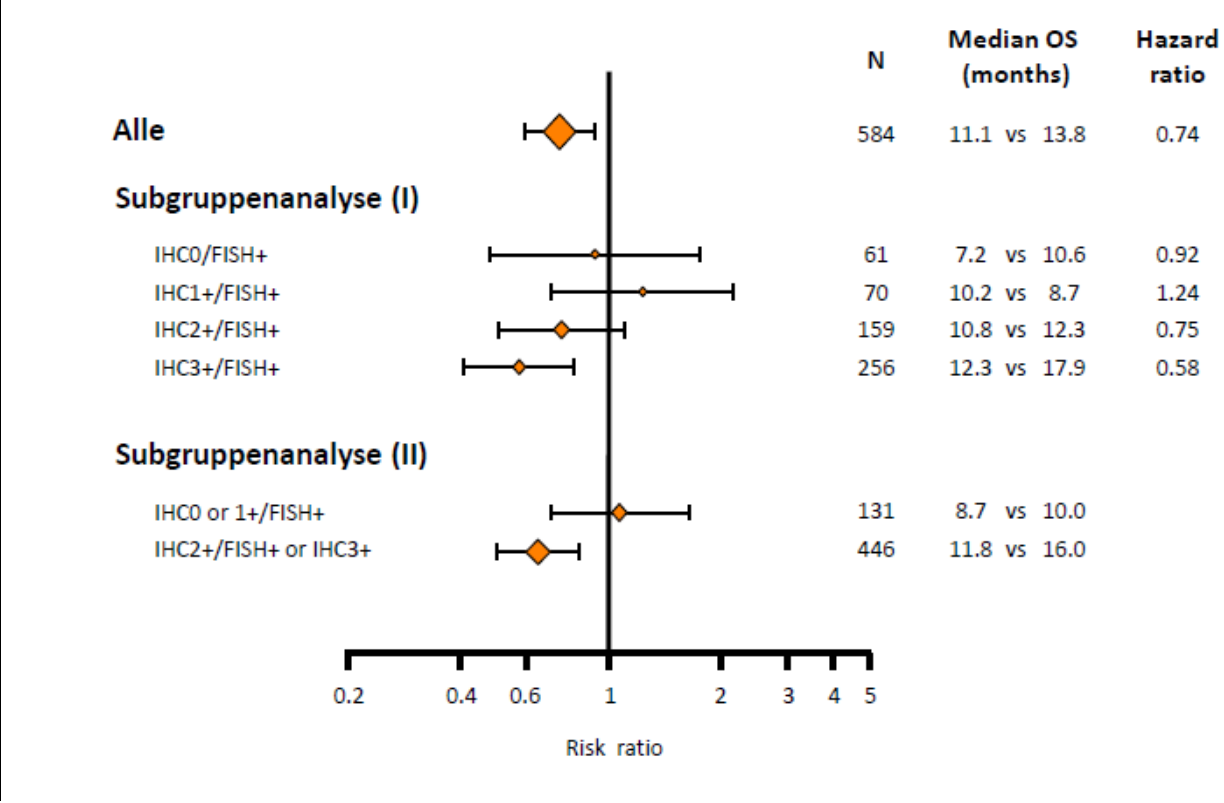


Abb. 2 Her2 Diagnostik beim Magenkarzinom. *IHC-Färbereaktion (a-c):* Kräftige Her2 Überexpression im Adenokarzinom (intestinaler Typ) mit meist nur lateral an den Zell-Zellkontaktstellen (teilweise auch basolateral und ringförmig) ausgeprägter Membranfärbung (**a**: -> 3+, > 2+) bei Her2 Genamplifikation (**b**: Nachweis mittels lichtmikroskopischer dualer Silber in situ Hybridisierung, BDISH; **c**: mittels Fluoreszenz in-situ Hybridisierung, FISH). *Heterogene Her2 Positivität in Biopsie (d-k):* **d**: Drei Biopsiepartikel aus Karzinom vom Mischtyp, fokale IHC 3+ (**g**) mit hoher Genamplifikation (**j**, Ratio=6.5), teilweise IHC2+ (**f**) mit niedriggradiger Amplifikation (**i**, Ratio=2.4) und fehlender Her2 Expression im diffusen siegelringzelligen Anteil (**e**: IHC0, **h**: Ratio=1.2). **k** Fokale Amplifikation in Tumordrüse eines intestinalen Karzinoms (BDISH). *Mindestzahl zu beurteilender Tumorzellen (l.-m):* Auswertbare Tumorzellgruppe sollte mindestens 5 Zellen aufweisen (**l**). Gleicher Focus leicht erkennbar in BDISH Technik (**m**). *Unspezifische Färbungen (n-r):* Unspezifische nukleäre und zytoplasmatische Färbung in Siegelringzellen (4B5 Antikörper, Ventana) ohne spezifische Membranfärbung (**n**), dementsprechend keine Genamplifikation (**o**). *Vergleich 4B5 (Ventana) und HercepTest (DAKO) in intestinaler Metaplasie (obere Bildhälfte) und angrenzender High-grade Dysplasie (untere Bildhälfte) (p.-r):* **p. 4B5:** Kräftige zytoplasmatische und nukleäre Färbung im Bereich der intestinalen Metaplasie (oben), dagegen spezifische kräftige Membranfärbung in angrenzender High-grade Dysplasie (untere Bildhälfte). **q. HercepTest:** Kaum unspezifische Färbung in intestinaler Metaplasie, allerdings auch nur schwache (IHC2+) Färbung in High-grade Dysplasie. **r. BDISH:** Hohe Genamplifikation in High-Grade Dysplasie (rechte Bildhälfte), keine Amplifikation in angrenzender intestinaler Metaplasie (linke Bildhälfte).

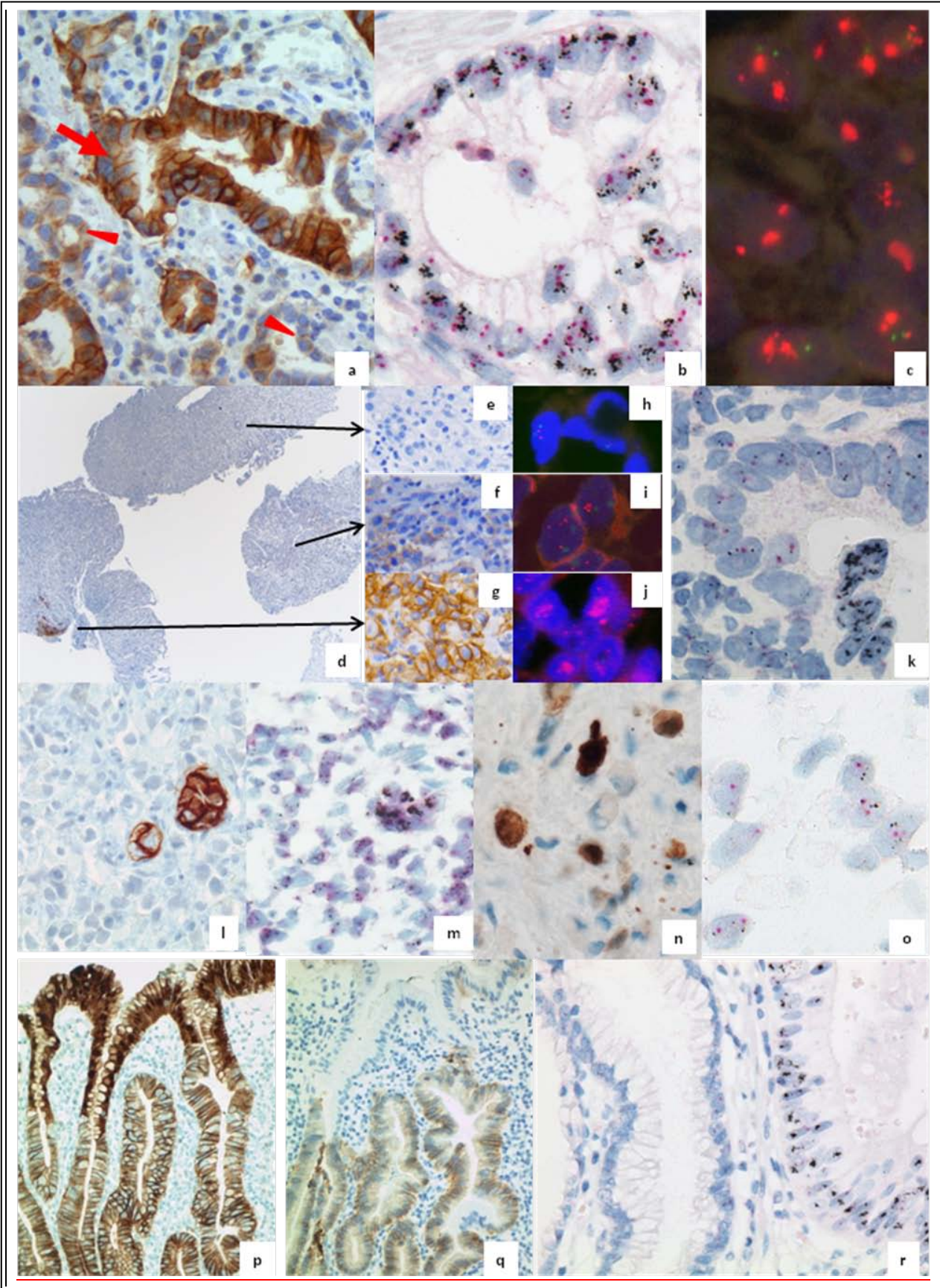


Abb. 3 Her2 Testalgorithmus beim Adenokarzinom des Magens und des ösophagogastralen Überganges (nach Zulassung [3])

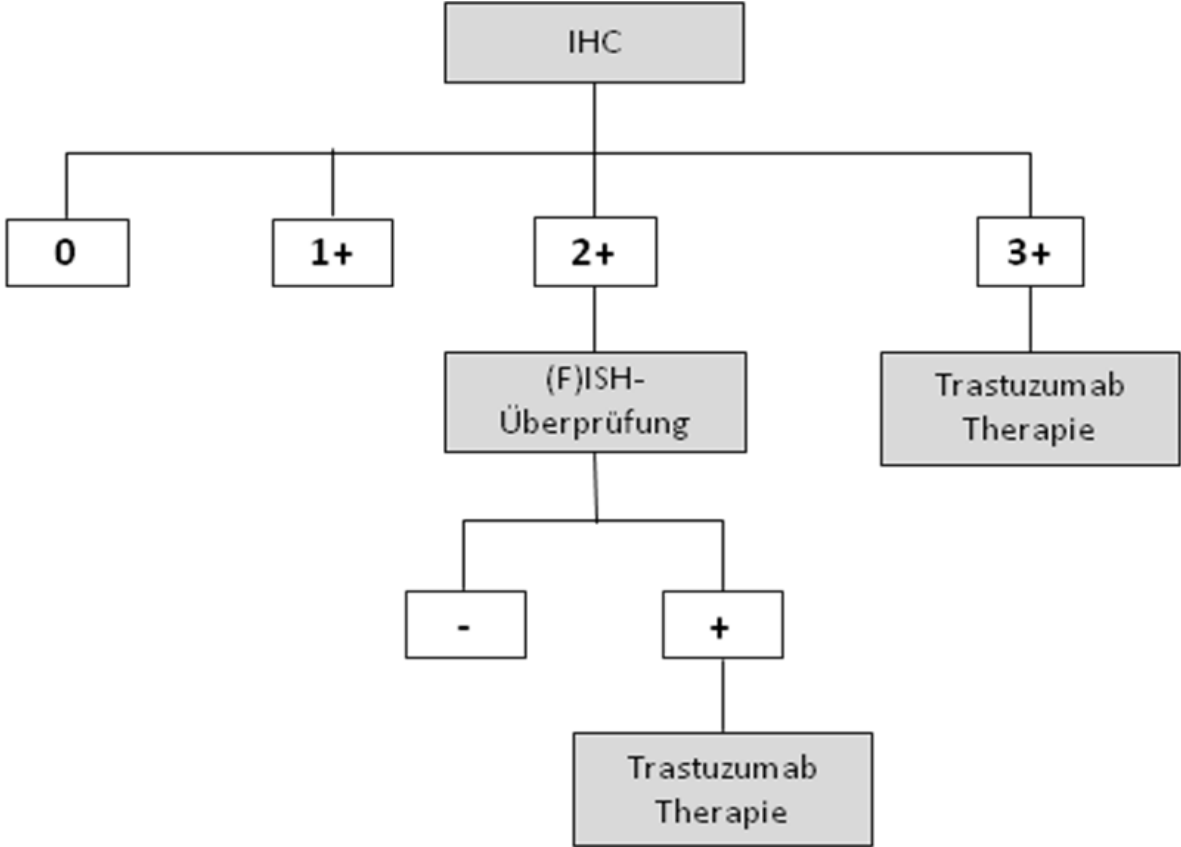


Abb. 4 Praxis des Her2 Immunoscoring: Schrittweises Vorgehen mit zunächst Identifikation des Adenokarzinoms und dann Intensitäts-Scoring unter Berücksichtigung des Vergrößerungsfaktors, ab dem die Membranfärbung eindeutig identifizierbar ist (sog. **Objektivregel**), (Fallbeispiele mit benötigtem Obj. 5x-10x/40x, IM=intestinale Metaplasie, TU=invasiver Karzinomanteil) (mod. n. [7])

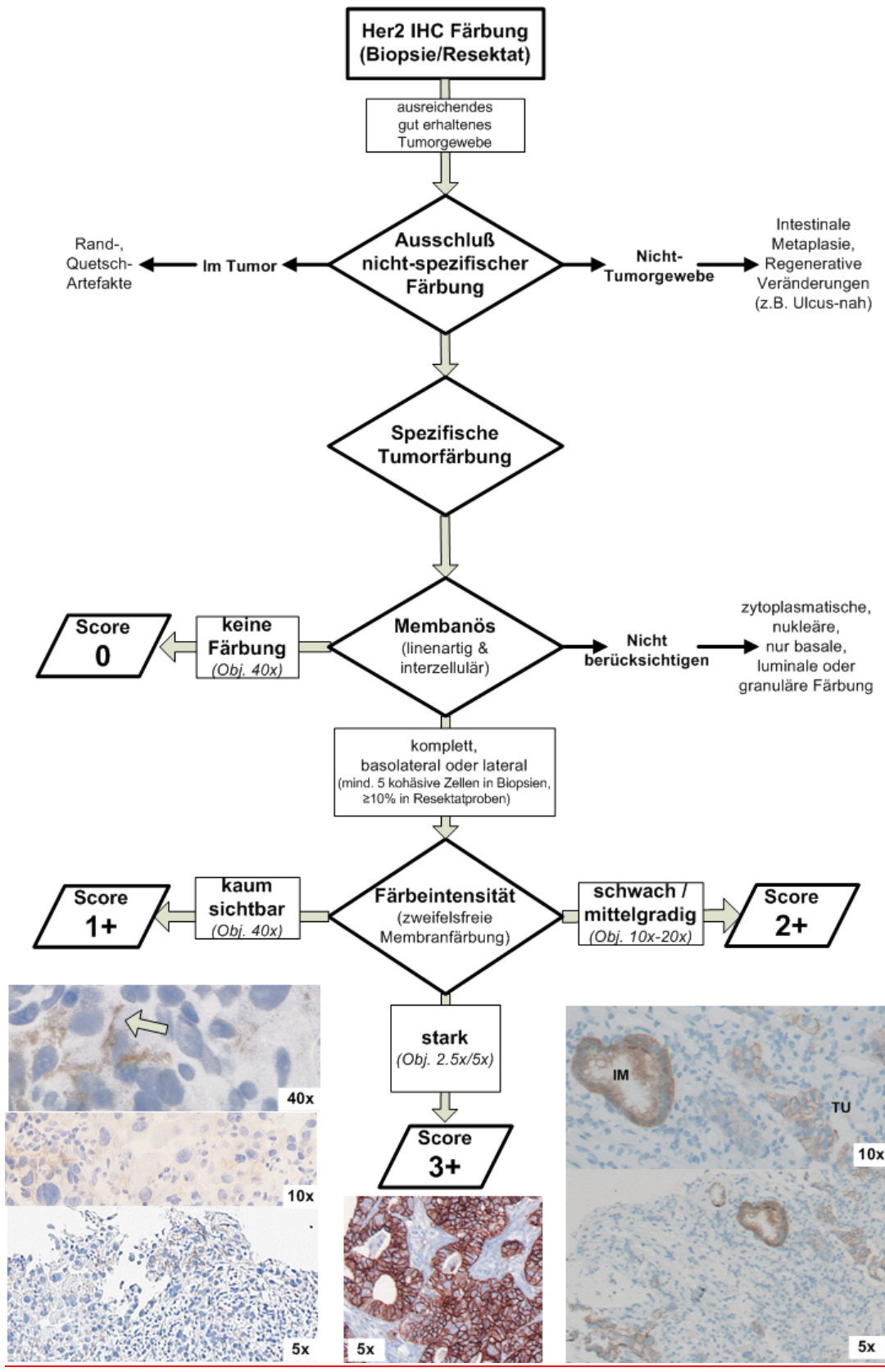
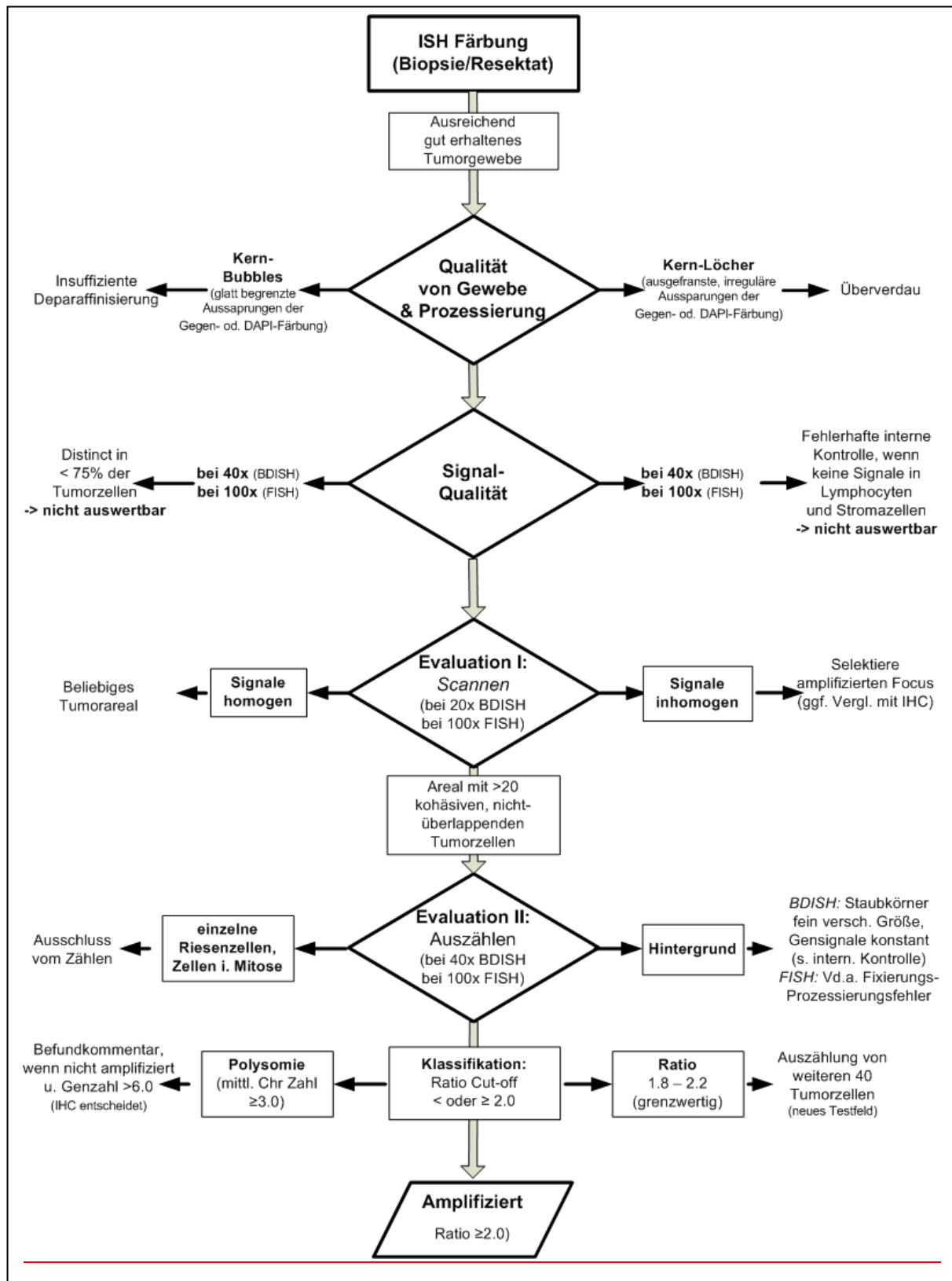


Abb. 5 Praxis der Her2 ISH Auswertung



Tab. 1 Modifiziertes Her2 Immuno-Scoring beim Magenkarzinom (mod. n. [5])

Färbe-Intensität: IHC-Score	Resektat-Beurteilung	Biopsie-Beurteilung	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 mind.10% der Tumorzellen	Sehr schwache Membranfärbung in Tumorzellgruppen unabhängig vom Prozentsatz (mind. 5 Tumorzellen)	Negativ
2+	Schwache bis mittelgradige, komplette, basolaterale oder nur laterale Membranfärbung in mind. 10% der Tumorzellen	Schwache bis mittelgradige, komplette, basolaterale oder nur laterale Membranfärbung unabhängig vom Prozentsatz (mind. 5 Tumorzellen)	Grenzwertig (ISH Überprüfung erforderlich)
3+	Starke komplette, basolaterale oder nur laterale Membranfärbung in mind. 10% der Tumorzellen	Starke komplette, basolaterale oder nur laterale Membranfärbung unabhängig vom Prozentsatz (mind. 5 Tumorzellen)	Positiv

Tab. 2 Her2 Diagnostik beim Magenkarzinom – Unterschiede im Vergleich zum Mammakarzinom. (GC: Gastric Cancer; ÖGÜ-Ca: Karzinom des gastro-ösophagealen Überganges; *) n. ASCO/CAP [10])

		Magenkarzinom	Mammakarzinom
IHC Färbung	Ausmaß (Area Cut-off)	Biopsie ≥5 Zellen Resektat ≥10%	Jeweils ≥10% (≥30%)*)
	Membranfärbung (Zirkulärität)	meist inkomplett (entfällt als Krit. für IHC2+/3+)	Zirkularität Voraussetzung für IHC2+/3+
Her2 Positivität	Tumortyp	bis 30% der intestinalen GC bis 15% bei Mischtyp bis 5% bei diffusem Typ (Siegelringzell-Ca meist neg.)	bis 25% der duktaalen BC (G2/G3); selten oder nie in Sondertypen (z.B. lobulär, medullär) und duktaal G1
	Tumorage	bis 30% der Kardia-/ÖGÜ-Ca bis 15% im Antrum	Keine Beziehung
Patientenselektion	FISH vs. IHC	IHC als Primärtest FISH nur bei IHC2+ FISH pos. ab Ratio ≥2.0	FISH u. IHC gleichwertig FISH pos. ab Ratio ≥2.0 (>2.2)*)

