

Pathologie 2016 · 37:187–192  
 DOI 10.1007/s00292-016-0152-1  
 Online publiziert: 16. März 2016  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

#### Redaktion

K.W. Schmid, Essen



CrossMark

M. von Laffert<sup>1</sup> · P. Schirmacher<sup>2</sup> · A. Warth<sup>2</sup> · W. Weichert<sup>3</sup> · R. Büttner<sup>4</sup> ·  
 R. M. Huber<sup>5</sup> · J. Wolf<sup>6</sup> · F. Griesinger<sup>7</sup> · M. Dietel<sup>1</sup> · C. Grohé<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Institut für Pathologie, Charité Universitätsmedizin, Campus Mitte, Berlin, Deutschland

<sup>2</sup> Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

<sup>3</sup> Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie, Technische Universität München, München, Deutschland

<sup>4</sup> Institut für Pathologie, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

<sup>5</sup> Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Klinikum der Universität München und Lungentumorzentrum München, München, Deutschland

<sup>6</sup> Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

<sup>7</sup> Klinik für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinik Innere Medizin-Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg, Oldenburg, Deutschland

<sup>8</sup> Klinik für Pneumologie, Evangelische Lungenklinik Berlin, Berlin, Deutschland

# Stellungnahme der DGP und der AG Thorakale Onkologie der AG Onkologie/Deutsche Krebsgesellschaft e. V. zur ALK-Testung beim NSCLC

## Immunhistochemie und/oder FISH?

Alterationen der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) kommen bei ca. 3–4 % der nichtkleinzelligen Lungenkarzinome (NSCLC) vor. Durch die Zulassungen des ALK (MET/ROS1-)Inhibitors Crizotinib (Food and Drug Administration [FDA] 2011, European Medicines Agency [EMA] 2012) sowie des ALK/IGF1-Inhibitors Ceritinib (FDA 2014, EMA 2015; Einsatz bei Tumorprogress unter Crizotinib-Therapie) gehört der Nachweis einer ALK-Aktivierung beim fortgeschrittenen, nicht rein plattenepithelialen NSCLC zum diagnostischen Standard [1–4]. Die in den Zulassungsstudien verwendete Nachweismethode von ALK-Inversionen/-Translokationen stellte die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) dar und gilt bis dato als Goldstandard [5, 6]. Dies spiegelt sich auch im FDA-Zulassungstext des Medi-

kaments wider. Die Medikamentengabe ist in den USA an den Nachweis durch einen spezifischen ALK-FISH-Test von Abbott („companion diagnostic test“) gekoppelt [7].

Auf europäischer Ebene (EMA-Zulassung) wird hingegen (lediglich) der Nachweis eines „fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLCs“ verlangt [8]. Dies ermöglicht methodische Flexibilität, birgt somit aber Chance und Risiko zugleich. So zeigte der Nachweis des ALK-Proteins mithilfe der Immunhistochemie (IHC) zu Beginn erfolgversprechende Ansätze (monozentrisch) [9], die sich allerdings zunächst nicht problemlos in die Breite (multizentrisch) übertragen ließen (falsch-positive oder negative Ergebnisse) [10]. Ursächlich hierfür ist das relativ breite Spektrum an verfügbaren (und auch zur Anwendung kommenden) Antikörpern diverser Anbieter (unterschiedliche Klone, Verdünnungen, Detektionssysteme und Färbeverfahren). Die in der Zwischenzeit durchgeführten

multizentrischen Studien (Methodenvalidierung) beschreiben 2 Klone, welche verlässliche Ergebnisse liefern und somit auch für den diagnostischen Alltag empfohlen werden können [11, 12].

Im Rahmen der European Thoracic Oncology Platform (ETOP) wurde der 5A4-Klon (Novocastra) validiert [11]. Die Auswertung erfolgt mit dem IHC-Score (0–3). Mit diesem Ansatz konnte eine gute Vorauswahl ALK-positiver Tumoren getroffen werden. Von 1281 Fällen waren 80 positiv (48-mal IHC1+, 10-mal IHC2+, 22-mal IHC3+), bei 28 Fällen (35 %) konnte eine ALK-Alteration mittels FISH bestätigt werden. Die Übereinstimmung von IHC und FISH lag bei Score 1 bei 4,2 %, bei Score 2 bei 60,0 % und bei Score 3 bei 90,9 %. Es erscheint notwendig, bei Score 1 und 2 immer eine FISH anzuschließen (Sicherung der Diagnostik), wohingegen eine starke Proteinexpression (Score 3) durchaus als hinreichend aussagekräftig und therapie relevant interpretiert wer-

Diese Stellungnahme erscheint ebenfalls in der Zeitschrift *Pneumologie*, Thieme Verlag, doi:10.1055/s-0042-102626.

**Tab. 1** Mögliche Ergebnisprofile bei eingesetzter validierter ALK-IHC und FISH und ihre Bedeutung

ALK-Ergebnis	Bewertung/Interpretation
IHC-/FISH-	ALK-negativ
IHC-/FISH+ (FISH-Borderline)	Gute Datenlage [15–20, 22, 26, 27, 29] Technisches FISH-Artefakt ALK-negativ
IHC+/FISH- (FISH-Borderline)	Gute Datenlage [10, 23–28] Technisches FISH-Artefakt ALK-positiv
IHC+/FISH+	ALK-positiv
IHC-/FISH+	Schlechte Datenlage [17, 18, 30, 31] Klinisch korrelierte NGS-Ergebnisse ausstehend Fall-Kontroll-Studien fehlen
IHC+/FISH nicht auswertbar (materialbedingt)	ALK-positiv

ALK anaplastische Lymphomkinase, IHC Immunhistochemie, FISH Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, NGS Next Generation Sequencing.

Bei eindeutiger IHC (– klar negativ, + klar positiv) kann ein sogenanntes FISH-Borderline-Ergebnis vernachlässigt werden und die Klassifikation auf Basis der IHC erfolgen. Es erscheint praktikabel, eine eindeutig positive ALK-IHC als ausreichend für die Therapieentscheidung heranzuziehen. Unklar ist, ob IHC-negative Fälle mit eindeutig positiver ALK-FISH-Alteration (nicht im Graubereich) überhaupt von einer Therapie profitieren.

den kann, auch wenn in der beschriebenen Studie bei 2 Fällen mit maximaler ALK-Expression keine Alteration mittels FISH detektiert werden konnte (möglicherweise falsch-negatives FISH-Ergebnis, weitere Erläuterung s. unten).

Den zweiten im Rahmen der europäischen Harmonisierungsstudie validierten Ansatz stellt das D5F3-Optiview-System (Ventana) dar [12]. Der Antikörper wurde an 40 ALK-FISH-positiven Fällen validiert [13]; an 103 Fällen wurde ein entsprechender Interpretationsalgorithmus (sehr gute Reproduzierbarkeit zwischen verschiedenen Auswertern) untersucht [14] und abschließend der verlässliche multizentrische Einsatz nachgewiesen [12]. Der wesentliche Unterschied zum oben genannten Ansatz beim 5A4-Klon besteht in der binären Auswertung (d. h. negativ oder positiv, kein Score). Trotz des vermeintlich einfacheren Auswerteschemas wurden aber auch hier vereinzelt heterogene (schwache) Färbemuster beobachtet (teils biologisch, teils bedingt durch das spezifische Verstärkersystem), welche eine weiterführende Translokationsanalyse (z. B. FISH) erforderlich machten [12].

Viele weitere, teils vergleichende Arbeiten konnten den verlässlichen Einsatz beider Klone bestätigen [15–21]. Eine sehr lesenswerte Übersicht publizierten

Hutarew et al. [20]. Ein ebenfalls vielversprechender, noch nicht multizentrisch validierter Antikörper, der künftig an Bedeutung gewinnen könnte, ist der 1A4-Klon (Origene, Rockville), welcher in ersten Untersuchungen vergleichbare Ergebnisse zum D5F3-Optiview-System lieferte [22].

Die ALK-IHC kann somit verlässlich in der Diagnostik eingesetzt werden. Allerdings muss festgehalten werden, dass bei Kombination von IHC und Translokationsanalysen gelegentlich diskrepante Ergebnisse beobachtet werden (■ **Tab. 1**, ■ **Abb. 1**).

Zur Abbildung noch folgende Erläuterung: Bei fraglicher ALK-Expression (D5F3) sollte eine ALK-FISH durchgeführt werden und die Gesamtbewertung in Abhängigkeit dieser erfolgen. Fraglich-positive Tumoren können mit diesem IHC-Ansatz einerseits im Rahmen eines heterogenen (jedoch biologischen) Färbemusters entstehen, die konsekutive ALK-FISH ist dann positiv, andererseits kann in einzelnen Fällen ein nicht tumortypisches Färbemuster („stippled staining pattern“) vorliegen, welches sich durch das IHC-Verstärkersystem erklärt und keine biologische Positivität darstellt, diese Fälle können/sollten bei Unklarheit zur Absicherung mittels ALK-FISH untersucht werden (das Ergebnis ist negativ). Da die biologische Wertigkeit einer

ALK-Expression (5A4) bei Score 1 und 2 aktuell unklar ist, sollten neben der ALK-FISH ggf. weitere Untersuchungen sowie klinische Daten für eine abschließende Bewertung herangezogen werden.

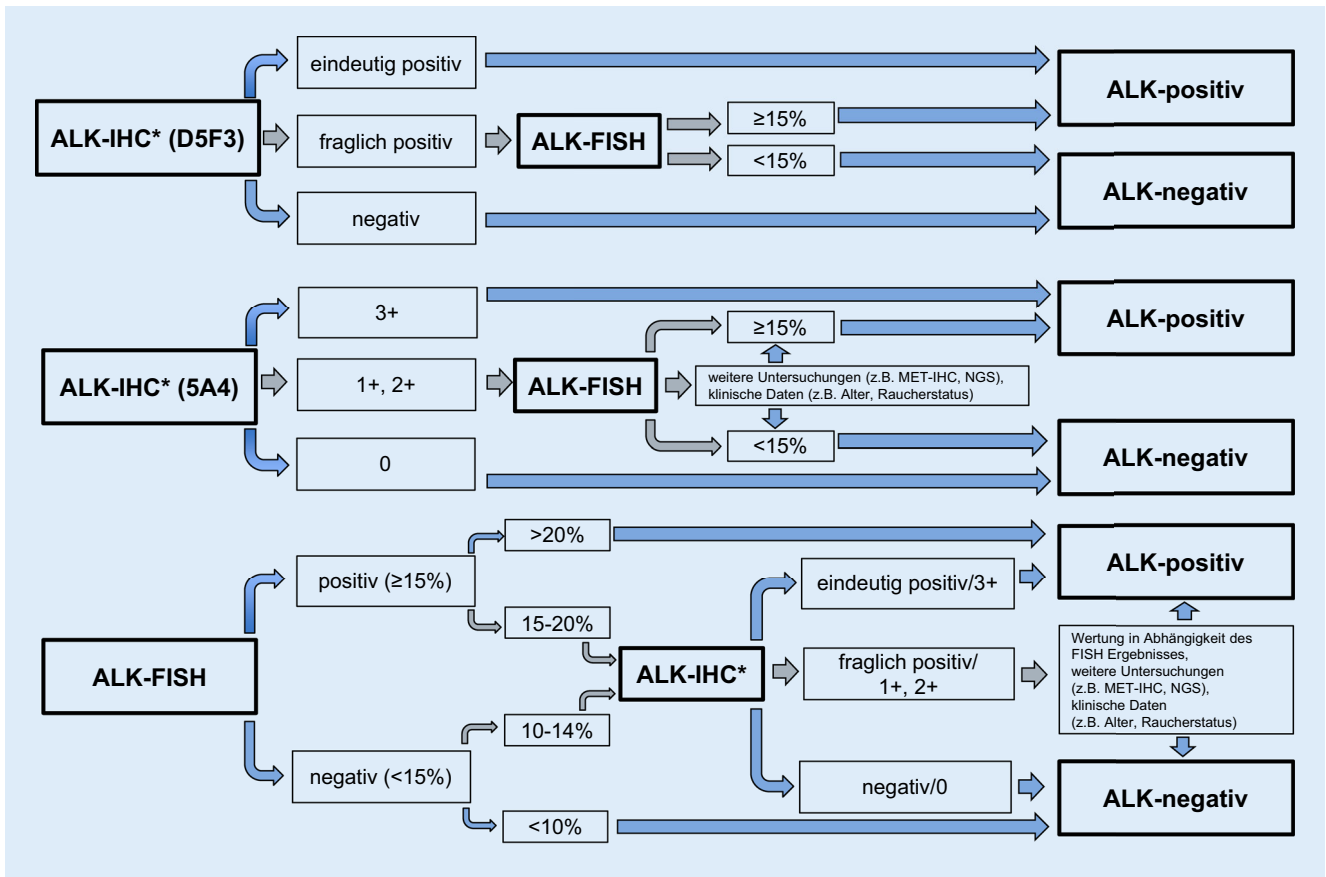
Bemerkung zur FISH-Auswertung: Laut Hersteller sollen 50 Tumorzellen ausgewertet werden, in dann unklaren Fällen, d. h. ALK-positive Muster in 5–25 der Tumorzellen, entsprechend 10–50 %, sollen nochmals 50 Tumorzellen von einer zweiten Person ausgewertet werden. Ein Fall gilt als ALK-positiv wenn die Summe beider Auswertungen mindestens 15 % alterierte Signale aufweist ([http://www.abbottmolecular.com/static/cms\\_workspace/pdfs/US/Vysis\\_ALK\\_FISH\\_Probe\\_Kit\\_PI.pdf](http://www.abbottmolecular.com/static/cms_workspace/pdfs/US/Vysis_ALK_FISH_Probe_Kit_PI.pdf)).

Da die meisten Studien sich auf den 15 %-, „cut-off“ beziehen, findet dieser in

■ **Abb. 1** Verwendung.

So konnten Fallberichte bzw. kleinere Fallserien die ALK-Alteration bei entsprechenden IHC+/FISH--Tumoren mithilfe der reversen Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) oder des Next Generation Sequencing (NGS) bestätigen und das Ansprechen auf ALK-Inhibitoren dokumentieren [23–25]. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass derartige Fälle aufgrund technischer (zumeist nicht biologischer) Gegebenheiten nicht verlässlich mit FISH detektiert werden können, da die Anzahl der positiven ALK-Signale in einem sogenannten Graubereich (um den „cut-off“ von 15 %) liegt [10, 26, 27]. Insbesondere im Rahmen der bioptischen Diagnostik (wenige Tumorzellen) wird diese Konstellation eher beobachtet; hier sollte ein etwaiges eindeutiges Ergebnis einer validierten IHC für die Therapieplanung herangezogen werden [28].

Problematischer hinsichtlich der therapeutischen Konsequenz können hingegen Tumoren mit ALK-IHC-/FISH+-Profil sein. Ähnlich wie bei den oben beschriebenen IHC+/FISH--Tumoren handelt es sich hierbei jedoch zumeist um Fälle, deren FISH-Ergebnis im Bereich der „cut-off“ liegt (z. B. wenige Prozentpunkte oberhalb) [15–20, 22, 26, 27, 29]. Die Überlegung, dass es sich hier um Fälle mit unklarer biologischer Wertigkeit handelt (falsch-positive



**Abb. 1** ▲ Interpretationsalgorithmus der ALK-Testung in Abhängigkeit von der Methodik und vom IHC-Klon (D5F3, 5A4). [i]ALK anaplastische Lymphomkinase, [i]IHC Immunhistochemie, [i]FISH Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, [i]NGS Next Generation Sequencing. [i]\*Bei Einsatz der beiden IHC-Ansätze sollte jeweils das in den Validierungsstudien beschriebene Protokoll bzgl. Verdünnung, Detektions- und Verstärkersystem verwendet werden [11–13]. Es sei darauf verwiesen, dass die ETOP-Gruppe hier auch die Möglichkeiten eines manuellen Färbeansatzes beschreibt

FISH?), unterstreichen die Arbeiten von Ilie et al. [15, 16]. Diese beschreiben 5 Patienten mit knapp über dem „cut-off“ liegenden ALK-FISH-positiven Tumoren; alle Tumoren wiesen mithilfe validierter IHC (D5F3-Optiview) keine Expression des entsprechenden Proteins auf. Lediglich 3 dieser Fälle sprachen (unterschiedlich gut) auf Crizotinib an, diese 3 zeigten interessanterweise eine zusätzliche MET-Überexpression. Die MET-Überexpression bietet in diesem Kontext eine mögliche Erklärung für den ALK-unabhängigen Therapieerfolg des ursprünglich als MET-Inhibitor entwickelten Crizotinib. Zu vergleichbaren Schlussfolgerungen kommen weitere Arbeiten [17, 18], die über falsch-positive FISH-Ergebnisse bei negativer IHC (5A4 Novocastra, D5F3 Optiview Ventana) mit Raten von 13,8% (4/29) und 13,3% (2/15) berichten, abrundend do-

kumentiert durch einen Patienten mit Borderline-positiver ALK-FISH (18% alterierte Signale), negativer IHC und ohne Therapieansprechen [17]. Demgegenüber beschreiben Cabillic et al. [29], dass ca. 25% aller ALK-positiven Fälle nicht erkannt werden würden, falls man sich in der Diagnostik lediglich auf eine der beiden Methoden stützen würde. In dieser Arbeit wurde jedoch keiner der oben beschriebenen validierten IHC-Ansätze verwendet, sodass die Arbeit keine Schlussfolgerungen in Bezug auf die diagnostische Praxis erlaubt und daher nicht entsprechend interpretiert werden sollte.

Aktuell noch schwierig zu beantworten ist die Frage, wie mit den sehr seltenen Fällen umgegangen werden muss, die ein eindeutig positives FISH-Ergebnis (also deutlich oberhalb des „cut-off“) und eine negative IHC aufweisen. Hier

gibt es bisher keine entsprechende klinische Datenlage, auch wenn erste Arbeiten davon ausgehen, dass möglicherweise keine Transkription oder Translation des ALK-Fusions-Gens stattfindet [30–32]. Zukünftige, NGS-basierte, klinische Fallbeobachtungsstudien können helfen, ein diesbezügliches Statement zu formulieren [25, 32, 33].

Insgesamt scheinen die berichteten IHC-/FISH+-Tumoren in Bezug auf den FISH-„cut-off“ überwiegend grenzwertige Fälle darzustellen, bei denen die ALK-Expression zumindest nicht belegt werden kann. Zwar ist es bei alleiniger Anwendung der FISH im Sinne der Zulassungskriterien formal korrekt, diese Fälle als positiv zu werten, es empfiehlt sich jedoch, insbesondere aufgrund der oben beschriebenen klinischen Daten, im Grenzbereich der FISH-Positivität von 10–20% [27] eine zusätzliche validierte

ALK- (und ggf. MET-)IHC durchzuführen (▣ Abb. 1), insbesondere wenn valide therapeutische Alternativen zur ALK-Inhibitor-Therapie bestehen. Umgekehrt spricht die Summe der bisherigen Ergebnisse nicht gegen einen validierten immunhistologischen Ansatz, da der therapeutische Erfolg bei eventuell „verpassten“, grenzwertig FISH-positiven Fällen zumindest fraglich erscheint. Weitere Untersuchungen dieses grenzwertigen Kollektivs sind erforderlich, um eine eventuelle Anpassung des „cut-off“ zu prüfen [25, 32, 33].

Die Datenlage hinsichtlich der fraglich positiven ALK-Expression (Score 1 und 2 beim 5A4-Ansatz) und ihrer biologischen Wertigkeit bleibt zunächst unklar [11, 34, 35]. Ein Teil dieser Fälle (insbesondere Score 2) scheint eine biologische Realität darzustellen. Eine ALK-FISH-Untersuchung ist in diesen Fällen jedoch unerlässlich, es empfiehlt sich ggf. eine weitere Validierung mit NGS-Analysen an dafür spezialisierten Zentren [32, 33], insbesondere falls das FISH-Ergebnis ebenfalls nicht eindeutig sein sollte.

## Zusammenfassung

Zusammenfassend ergibt sich aufgrund der bisherigen Studienlage folgende Stellungnahme (▣ Abb. 1):

- Mit den ALK-Inhibitoren Crizotinib und Ceritinib sind derzeit 2 ALK-Inhibitoren von der EMA zugelassen, deren Einsatz den Nachweis einer ALK-Aktivierung im Tumorgewebe erfordern. Für den diagnostischen Nachweis stehen als validierte Nachweisverfahren FISH und IHC (in einzelnen Zentren zusätzlich NGS-basierte Verfahren) zur Verfügung. Gemäß EMA-Zulassungstext stellt die ALK-IHC ein der FISH zumindest gleichwertiges Nachweisverfahren dar.
- Für die diagnostische ALK-IHC stehen derzeit 2 validierte Antikörper (5A4 und D5F3) zur Verfügung, die gemäß den oben beschriebenen Validierungsstudien (Verdünnung, Detektions- und Verstärkersystem) eingesetzt werden können und ein differenziertes Vorgehen erfordern.

- Bei Einsatz des D5F3-Antikörpers (Optiview, Ventana) ist es vertretbar, zweifelsfrei positive Fälle auch ohne weitere FISH-Analytik als ALK-positiv zu berichten und hiermit eine ALK-Inhibitor-Therapie zu ermöglichen. Bei fraglichen Fällen sollte eine FISH-Analytik angeschlossen werden und der Fall nur bei FISH-Positivität ( $\geq 15\%$ ) als ALK-positiv berichtet werden.
- Bei Einsatz des 5A4-Antikörpers (Novocastra) scheint es gerechtfertigt, 3+-Fälle auch ohne weitere FISH-Analytik als ALK-positiv zu berichten. Bei einem IHC-Score von 2+ und 1+ sollte eine FISH-Analytik nachgeschaltet werden; nur im Falle eines dann positiven FISH-Ergebnisses ist es derzeit vertretbar, den Fall als ALK-positiv zu bezeichnen. Es ist allerdings aktuell unklar, ob z. B. Patienten mit IHC2+/FISH-- Tumoren von einer Therapie profitieren könnten. Somit sollten bei der Bewertung derartiger Fälle insbesondere auch klinische Überlegungen (z. B. Alter, Raucherstatus) und weitere Testergebnisse (z. B. MET-IHC, NGS) berücksichtigt werden.
- Erfolgt die ALK-Testung primär als FISH-Untersuchung, empfiehlt es sich, im Grenzbereich des „cut-off“ ( $15\%; \pm 5\%$ ) eine zusätzliche ALK-Immunhistologie durchzuführen (ggf. auch zusätzliche Durchführung einer MET-IHC oder NGS), um das Ergebnis abzusichern. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass alle Fälle mit einer FISH-Positivität formal korrekt als ALK-positiv berichtet sind.

## Fazit für die Praxis

- Die vorliegenden Ergebnisse etablieren die Immunhistologie als valides diagnostisches Verfahren zur Bestimmung des ALK-Status.
- Weitere qualitätssichernde Maßnahmen sollten die praktische Anwendung begleiten.
- Zukünftige Ringversuche im Rahmen der QuiP (Qualitätssicherungsinitiative Pathologie), welche die diagnostische Verlässlichkeit in der

**Breite sicherstellen, werden neben der validierten IHC und FISH auch die Wertigkeit des NGS prüfen müssen.**

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Dr. M. Diétel**

Institut für Pathologie,  
Charité Universitätsmedizin, Campus Mitte  
Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Deutschland  
manfred.dietel@charite.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. von Laffert, P. Schirmacher, A. Warth, W. Weichert, R. Büttner, R.M. Huber, J. Wolf, F. Griesinger, M. Diétel, C. Grohé geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

## Literatur

1. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S et al (2013) Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase inhibitors: guideline from the college of american pathologists, international association for the study of lung cancer, and association for molecular pathology. Arch Pathol Lab Med 137:828–860
2. Thunnissen E, Bubendorf L, Diétel M, Elmberger G, Kerr K et al (2012) Consensus statement on testing for EML4-ALK in non-small-cell carcinomas of the lung. Virch Arch 461:245–257
3. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T et al (2014) Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 25:1681–1690
4. Sebastian M, Niederle N, Thomas M, Reck M, Schmittl A et al (2014) Molekulargenetische Untersuchungen bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom: praktische Relevanz. Dtsch Med Wochenschr 139:2096–2100
5. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J et al (2011) Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. Lancet Oncol 12:1004–1012
6. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B et al (2010) Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 363:1693–1703
7. FDA (2014) <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm269856.htm>. Zugegriffen: Dezember 2015
8. EMA (2012), CHMP assessmentreport 19.07.2012 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002489/WC500134761.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002489/WC500134761.pdf). Zugegriffen: Dezember 2015
9. Yi ES, Boland JM, Maleszewski JJ, Roden AC, Oliveira AM et al (2011) Correlation of IHC and FISH for ALK gene rearrangement in non-small cell lung

carcinoma: IHC score algorithm for FISH. *J Thorac Oncol* 6:459–465

10. von Laffert M, Warth A, Penzel R, Schirmacher P, Jonigk D et al (2013) Anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement in non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a multi-centre ALK-testing. *Lung Cancer* 81:200–206
11. Blackhall FH, Peters S, Bubendorf L, Dafni U, Kerr KM et al (2014) Prevalence and clinical outcomes for patients with ALK-positive resected stage I to III adenocarcinoma: results from the european thoracic oncology platform Lungscope project. *J Clin Oncol* 32:2780–2787
12. von Laffert M, Warth A, Penzel R, Schirmacher P, Kerr KM et al (2014) Multicenter Immunohistochemical ALK-testing of non-small-cell lung cancer shows high concordance after harmonization of techniques and interpretation criteria. *J Thorac Oncol* 9:1685–1692
13. Nitta H, Tsuta K, Yoshida A, Ho SN, Kelly BD et al (2013) New methods for ALK status diagnosis in non-small-cell lung cancer: an improved ALK immunohistochemical assay and a new, Brightfield, dual ALK IHC-in situ hybridization assay. *J Thorac Oncol* 8:1019–1031
14. Wynes MW, Sholl LM, Dietel M, Schuurin E, Tsao MS et al (2014) An international interpretation study using the ALK IHC antibody D5F3 and a sensitive detection kit demonstrates high concordance between ALK IHC and ALK FISH and between evaluators. *J Thorac Oncol* 9:631–638
15. Ilie MI, Bence C, Hofman V, Long-Mira E, Butori C et al (2015) Discrepancies between FISH and immunohistochemistry for assessment of the ALK status are associated with ALK “borderline”-positive rearrangements or a high copy number: a potential major issue for anti-ALK therapeutic strategies. *Ann Oncol* 26:238–244
16. Ilie M, Hofman P (2015) Reply to the letter to the editor „ALK FISH rearranged and amplified tumor with negative immunohistochemistry: a rare and challenging case concerning ALK status screening in lung cancer“ by Uguen et al. *Ann Oncol* 26:1802
17. Savic S, Diebold J, Zimmermann AK, Jochum W, Baschiera B et al (2015) Screening for ALK in non-small cell lung carcinomas: 5A4 and D5F3 antibodies perform equally well, but combined use with FISH is recommended. *Lung Cancer* 89:104–109
18. Sholl LM, Weremowicz S, Gray SW, Wong KK, Chirieac LR et al (2013) Combined use of ALK Immunohistochemistry and FISH for optimal detection of ALK-rearranged lung Adenocarcinomas. *J Thorac Oncol* 8:322–328
19. Minca EC, Portier BP, Wang Z, Lanigan C, Farver CF et al (2013) ALK status testing in non-small cell lung carcinoma: correlation between ultrasensitive IHC and FISH. *J Mol Diagn* 15:341–346
20. Hutarew G, Hauser-Kronberger C, Strasser F, Llenos IC, Dietze O (2014) Immunohistochemistry as a screening tool for ALK rearrangement in NSCLC: evaluation of five different ALK antibody clones and ALK-FISH. *Histopathology* 65:398–407
21. Cutz JC, Craddock KJ, Torlakovic E, Brandao G, Carter RF (2014) Canadian anaplastic lymphoma kinase study: a model for multicenter standardization and optimization of ALK testing in lung cancer. *J Thorac Oncol* 9:1255–1263
22. Gruber K, Kohlhäufel M, Friedel G, Ott G, Kalla C (2015) A novel, highly sensitive ALK antibody 1A4 facilitates effective screening for ALK rearrangements in lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. *J Thorac Oncol* 10:713–716
23. Peled N, Palmer G, Hirsch FR, Wynes MW, Ilouze M et al (2012) Next-Generation Sequencing Identifies and Immunohistochemistry Confirms a Novel Crizotinib-Sensitive ALK Rearrangement in a Patient with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 7:e14–e16
24. Ren S, Hirsch FR, Varela-Garcia M, Aisner DL, Boyle T et al (2014) Atypical negative ALK break-apart FISH harboring a crizotinib-responsive ALK rearrangement in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 9:e21–e23
25. Pekar-Zlotin M, Hirsch FR, Soussan-Gutman L, Ilouze M, Dvir A et al (2015) Fluorescence in situ hybridization, immunohistochemistry, and next-generation sequencing for detection of EML4-ALK rearrangement in lung cancer. *Oncologist* 20:316–322
26. McLeer-Florin A, Lantuéjoul S (2012) Why technical aspects rather than biology explain cellular heterogeneity in ALK-positive non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 4:240–241
27. von Laffert M, Stenzinger A, Hummel M, Weichert W, Lenze D et al (2015) ALK-FISH Borderline Cases in Non-Small Cell Lung Cancer: Implications for Diagnostics and Clinical Decision Making. *Lung Cancer* 90:465–471
28. Kawahara A, Azuma K, Taira T, Takase Y et al (2015) Heterogeneity of anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement in non-small-cell lung carcinomas: a comparative study between small biopsy and excision samples. *J Thorac Oncol* 10:800–805
29. Cabillic F, Gros A, Dugay F, Begueret H, Mestouroux L et al (2014) Parallel FISH and immunohistochemical studies of ALK status in 3244 non-small-cell lung cancers reveal major discordances. *J Thorac Oncol* 9:295–306
30. Jung Y, Kim P, Jung Y, Keum J, Kim SN et al (2012) Discovery of ALK-PTPN3 gene fusion from human non-small cell lung carcinoma cell line using next generation RNA sequencing. *Genes Chromosomes Cancer* 51:590–597
31. Ali G, Proietti A, Pelliccioni S, Niccoli C, Lupi C et al (2014) ALK rearrangement in a large series of consecutive non-small cell lung cancers: comparison between a new immunohistochemical approach and fluorescence in situ hybridization for the screening of patients eligible for crizotinib treatment. *Arch Pathol Lab Med* 138:1449–1458
32. Gao X, Sholl LM, Nishino M, Heng JC, Jänne PA et al (2015) Clinical implications of variant ALK FISH rearrangement patterns. *J Thorac Oncol* 10:1648–1652
33. Pfarr N, Stenzinger A, Penzel R, Warth A, Dienemann H et al (2016) High-throughput diagnostic profiling of clinically actionable gene fusions in lung cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 55:30–44
34. Selinger CI, Rogers TM, Russell PA, O’Toole S, Yip P et al (2013) Testing for ALK rearrangement in lung adenocarcinoma: a multicenter comparison of immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization. *Mod Pathol* 26:1545–1553
35. Conde E, Suárez-Gauthier A, Benito A, Garrido P, García-Campelo R et al (2014) Accurate identification of ALK positive lung carcinoma patients: novel FDA-cleared automated fluorescence in situ hybridization scanning system and ultrasensitive immunohistochemistry. *PLoS ONE* 9(9):e107200 doi:10.1371/journal.pone.0107200

## Gleiche Mutationen bei schwangerschaftsbedingter Herzschwäche und Herzmuskelerkrankung

Die schwangerschaftsbedingte Herzschwäche (peripartale Kardiomyopathie, PPCM) weist ähnliche klinische Merkmale auf wie die häufig auftretende Herzmuskelerkrankung (idiopathische dilatative Kardiomyopathie, iDCM), die durch Mutationen in zahlreichen Genen verursacht wird. Die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Hilfiger-Kleiner, Klinik für Kardiologie und Angiologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), konnte nun gemeinsam mit Wissenschaftlern von der University of Pennsylvania, USA, zeigen, dass bei etwa 20 % der PPCM-Patientinnen ähnliche Mutationen wie bei der iDCM auftreten. Insgesamt identifizierten die Forscher dabei in 8 Genen Mutationen, die auch charakteristisch für die iDCM sind.

Beide Erkrankungen gehen mit einer ähnlichen Form der Herzschwäche einher. Im Gegensatz zur iDCM ist die Ursache für die PPCM aber bisher unbekannt. PPCM tritt ohne Vorwarnung im letzten Schwangerschaftsmonat oder in den ersten Monaten nach der Geburt auf. Binnen weniger Wochen kann diese Erkrankung zum schweren Herzversagen und sogar zum Tode führen. Eine von 1500 bis 2000 Schwangeren ist betroffen. Rechtzeitig erkannt ist die Herzschildigung der PPCM-Patientinnen in der Regel mit Medikamenten behandelbar. Diese Frauen haben häufig eine schlechtere Prognose als PPCM-Patientinnen ohne genetische Vorbelastung. Daher kann das Wissen um die Mutationen dem Arzt helfen, frühzeitig die richtige Therapie für die Patientin zu wählen.

Ware JS, Li J, Mazaika E. et al. (2016) Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. *N Engl J of Med.* 374:233-241

Quelle: Medizinische Hochschule Hannover

Hier steht eine Anzeige.

