

Gastroenterologie 2012 · 7:8–13  
 DOI 10.1007/s11377-011-0611-4  
 Online publiziert: 6. Januar 2012  
 © Springer-Verlag 2012

**Redaktion**

R.M. Schmid, München  
 J. F. Riemann, Ludwigshafen

S. Belle · M.P. Ebert

II. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Mannheim

# ErbB2: Zielstruktur für die Therapie beim Magenkarzinom

antibodies · Antineoplastic combined chemotherapy protocols

**Trotz sinkender Inzidenz des Magenkarzinoms ist seine Therapie im klinischen Alltag eine Herausforderung. Bei den meisten Patienten wird es erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Zwar ist nach einer Vielzahl klinischer Studien inzwischen eine wirksame palliative Chemotherapie möglich, doch bleibt die Mortalität bei fortgeschrittenem Magenkarzinom trotz effektiver moderner Chemotherapiekombinationen nach wie vor hoch. Daher besteht weiterhin ein großer Bedarf an neuen Therapien.**

## Palliative Therapie

Das Magenkarzinom hat eine hohe Mortalität, das 5-Jahres-Überleben liegt in den fortgeschrittenen Stadien unter 30% [13]. In Europa wird die Mehrzahl der Patienten in einem nicht mehr operablen Tumorstadium diagnostiziert. Durch eine Chemotherapie sind ein verlängertes Gesamtüberleben und ein verlängertes Zeitintervall bis zur Progression erreichbar. Die Kombinationschemotherapie zeigt einen Vorteil im Gesamtüberleben, im Ansprechen und in der Zeit bis zur Progression, die Hazard-Ratio (HR) für die Kombinationschemotherapie gegenüber der Monotherapie ist 0,82, das 95%-Konfidenzintervall (CI) 0,74–0,90 [24]. Durch eine Vielzahl von gut konzipierten klinischen Studien ist es gelungen moderne, besser verträgliche Chemotherapieprotokolle zu etablieren, die eine patienten-

adaptierte Therapie ermöglichen [2, 8]. In **Tab. 1** sind die großen Phase-III-Studien aufgeführt. Allerdings besteht bei einem medianen Gesamtüberleben von 11–13,9 Monaten mit moderner Kombinationschemotherapie die Notwendigkeit für eine Innovation der Therapie des Magenkarzinoms [2, 8].

## HER2 und die Biologie des Magenkarzinoms

Das ErbB2-Protein („human epidermal growth factor receptor 2“; HER2) ist ein transmembranöser Tyrosinkinase-rezeptor aus der Familie der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren (EGFR), die aus 4 Untergruppen besteht (HER1–HER4). Bindet ein Ligand an den extrazellulären Teil des EGFR, so führt das zu einer Homo- oder Heterodimerisierung und dadurch zu Aktivierung der Signalkaskade [17]. Die EGFR-Aktivierung beeinflusst die Tumorbiologie und hat Einfluss auf Proliferation, Apoptose, Differenzierung, Adhäsion und Migration der Zellen.

Das Gen für das HER2-Protein liegt auf Chromosom 17q21 und wirkt in der Tumorgenese als Onkogen [1, 21]. Mit Trastuzumab als erster zugelassener monoklonaler Antikörper, der HER2 bindet, gibt es bereits eine Therapie beim Magenkarzinom.

Bei In-vitro-Versuchen konnte anhand der Magenkarzinomzelllinie N87, die eine Amplifikation von HER2/neu aufweist, eine Inhibition von Wachstum durch Trastuzumab gezeigt werden. Die Hemmung des Zellwachstums bestand in dem gleichen Ausmaß wie bei der Mammarkarzinomzelllinie SKBR-3 [9, 22]. Im Xenograftmodell mit NCI-N87-Zellen führte die Gabe von Trastuzumab in vivo zu einem verminderten Wachstum und zu gesteigerter Apoptose [25]. Beim Vergleich von zwei HER2-überexprimierenden und HER2/neu-amplifizierten Xenografttumormodellen (NCI-N87 und 4-1ST) mit zwei HER2-negativen Modellen (GXF97 und MKN-45) konnte mit Trastuzumab eine selektive Inhibition des Tumorwachstums bei den HER2-positiven Modellen erreicht werden. Die Kom-

**Tab. 1** Phase-III-Studien in der Erstlinientherapie

Therapie	n	PFS (Monate)	OS (Monate)	Literatur
ECF	263	6,2	9,9	Cunningham et al. [8]
ECX	250	6,7	9,9	Cunningham et al. [8]
EOF	245	6,5	9,3	Cunningham et al. [8]
EOX	244	7,0	11,2	Cunningham et al. [8]
DCF	227	5,6 (TTP)	9,2	Van Cutsem et al. [23]
CLF	51	6,1	9,7	Lutz et al. [15]
FLO	112	5,8	10,7	Al-Batran et al. [2]

E Epirubicin, C Cisplatin, D Docetaxel, F 5-Fluorouracil, L Folinsäure, O Oxaliplatin, X Xeloda.  
 n Patientenzahl, PFS progression free survival; OS overall survival, TTP time to progression.

bination von Trastuzumab und einer Chemotherapie mit Capecitabin und Cisplatin zeigte eine noch höhere Inhibition [9].

## HER2-Protein-Expression und HER2-Gen-Amplifikation

Eine HER2-Protein-Überexpression oder HER2-Amplifikation besteht bei 16–23% der Magenkarzinome [3, 6, 18]. Im Rahmen der ToGA-Studie wurden 3883 Patienten in 24 Ländern auf eine HER2-Überexpression hin untersucht. Die Definition einer Überexpression war ein immunhistochemischer Färbungsscore (IHC) von 3<sup>+</sup> und/oder eine HER2-Amplifikation mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH). Nach diesen Kriterien waren 21,1% der Patienten HER2-positiv [3]. Beim Mammakarzinom wird ein anderes Farbe-Scoringssystem verwendet, der Anteil der HER2-Expression und der HER2-Gen-Amplifikation ist ähnlich (20–25%; [20, 21]). Beim Vergleich zwischen Europa (23,6%) und Asien (23,5%) findet sich kein Unterschied in der Rate der HER2-positiven Karzinome.

Es zeigt sich jedoch ein unterschiedliches Färbeverhalten in Abhängigkeit der Tumorlokalisation mit einem höheren positiven Anteil beim Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (33,2%) gegenüber dem Magenkarzinom (20,9%;  $p < 0,001$ ). Es besteht eine Korrelation zwischen der histologischen Klassifikation und der Rate an HER2-positiven Tumoren [5, 14]. Aufgeschlüsselt nach der Lauren-Klassifikation waren beim intestinalen Typ 32,3%, beim diffusen Typ 6,1% und beim gemischten Typ 20,4% der Tumoren HER2-positiv [3]. Das veränderte HER2-Scoring-System zeigte eine Übereinstimmung von 87,5% zwischen den Ergebnissen von IHC und FISH. Der Vergleich von Probeexzistat und Resektat ergab eine identische Rate an amplifiziertem HER2-neu [16].

Die Unterschiede im Färbeverhalten zwischen Magenkarzinom und Mammakarzinom sowie die unterschiedliche Wertigkeit der Amplifikation haben zur Entwicklung einer magenkarzinom-spezifischen HER2-Diagnostik geführt. Immunhistochemisch zeigt sich beim

Gastroenterologie 2012 · 7:8–13 DOI 10.1007/s11377-011-0611-4  
© Springer-Verlag 2012

S. Belle · M.P. Ebert

## ErbB2: Zielstruktur für die Therapie beim Magenkarzinom

### Zusammenfassung

Trotz einer effektiven Chemotherapie mit modernen Chemotherapiekombinationen ist die Mortalität beim fortgeschrittenen Magenkarzinom hoch. Es besteht ein großer Bedarf an neuen Therapien. An Magenkarzinommodellen konnte in vivo und in vitro gezeigt werden, dass der gegen HER2 gerichtete monoklonale Antikörper Trastuzumab in der Monotherapie und in der Kombinationschemotherapie das Tumorwachstum hemmen kann. In klinischen Phase-II-Studien zeigte sich durch die Kombination von Trastuzumab und Cisplatin ein Ansprechen bei guter Verträglichkeit. In der randomisierten Phase-III-ToGA-Studie mit Patienten, die an einem HER2-exprimierenden Adenokarzinom des

Magens oder des gastroösophagealen Übergangs litten, wurde die Kombinationschemotherapie mit 5-FU oder Capecitabin und Cisplatin plus/minus Trastuzumab verglichen. Es zeigte sich ein Überlebensvorteil für selektierte Patienten, die Trastuzumab zusätzlich erhalten hatten. Aufgrund der Studienergebnisse wurde daraufhin Trastuzumab als erstes Medikament gegen die Zielstruktur HER2 beim Magenkarzinom zugelassen.

### Schlüsselwörter

Magenkarzinom · ErbB2-Protein · Antineoplastische Wirkstoffe · Monoklonale Antikörper · Kombinationschemotherapie

## ErbB2: a therapeutic target in gastric cancer

### Abstract

Most patients with gastric cancer present at an inoperable advanced stage. Although there is a proven benefit for chemotherapy in advanced gastric cancer, mortality remains high and new forms of treatment with acceptable toxicity are needed. Trastuzumab, a monoclonal antibody against HER2, monotherapy and in combination with chemotherapy showed antitumor activity in human gastric cancer models in vitro and in vivo. In clinical phase II trials the combination of trastuzumab and cisplatin showed a response with good tolerance. The phase III ToGA trial compared randomized combination chemotherapy proto-

cols with fluorouracil or capecitabine and cisplatin plus or minus trastuzumab in patients with an adenocarcinoma of the gastric or gastro-oesophageal junction expressing HER2. The trial showed a benefit in overall survival in selected patients for the addition of trastuzumab to chemotherapy. The trial led to the approval of trastuzumab by the European Medicines Agency (EMA). Trastuzumab is the first approved biological agent targeting HER2 in gastric cancer.

### Keywords

Stomach neoplasms · Receptor, erbB-2 · Antineoplastic agents · Monoclonal

drüsig-differenzierten Magenkarzinom eine an den Zell-Zell-Kontakten ausgebildete Membranfärbung [12]. Da es innerhalb eines Magenkarzinoms zu einer heterogenen Verteilung des HER2-Proteins kommt, wird für eine Biopsie eine Membranfärbung von einem Zellverband gefordert. In einem Ringversuch mit deutschen und französischen Pathologen konnte gezeigt werden, dass die Übereinstimmung bei < 5 gefärbten Zellen deutlich abnahm, so dass eine Mindestzellzahl von 5 verbundenen Zellen gefordert wird [19]. Beim Mammakarzinom ist die durch FISH gemessene HER2-Gen-Amplifikation der IHC

gleichwertig, beim Magenkarzinom ist die IHC das relevantere Testverfahren. Patienten mit einer HER2-Überexpression profitieren mehr von der Therapie mit Trastuzumab als IHC-0/FISH-positiven Patienten [4]. Die Messung der HER2-Gen-Amplifikation wird nur zur Bestätigung beim IHC-HER2-Score 2<sup>+</sup> eingesetzt.

In **Tab. 2** ist das von der EMA empfohlene Bewertungssystem des IHC-Färbungsmusters dargestellt. In einer vergleichenden Studie an 166 Magenkarzinomen konnte gezeigt werden, dass es zwischen dem Goldstandard FISH und der Silberin-situ-Hybridisierung (SISH) in 96,4%

Tab. 2 HER2/neu-Klassifikation des Magenkarzinoms, mod. nach European Medicines Agency (EMA)			
Score	Färbemuster Resektat	Färbemuster Biopsie	Beurteilung der HER2-Überexpression
0	Keine Reaktivität oder Membranreaktivität bei < 10% der Tumorzellen	Keine Reaktivität oder Membranreaktivität in keinerlei Tumorzellen	Negativ
1+	Schwache/kaum wahrnehmbare Membranreaktivität bei ≥ 10% der Tumorzellen; die Zellen sind nur an Teilen ihrer Membran reaktiv	Tumorzellencluster mit einer schwachen/kaum wahrnehmbaren Membranreaktivität unabhängig vom Prozentsatz gefärbter Tumorzellen	Negativ
2+	Schwache bis mäßige vollständige oder basolaterale Membranreaktivität bei ≥ 10% der Tumorzellen	Tumorzellencluster mit einer schwachen bis mäßigen vollständigen basolateralen oder lateralen Membranreaktivität unabhängig vom Prozentsatz gefärbter Tumorzellen	Nicht eindeutig
3+	Starke vollständige, basolaterale oder laterale Membranreaktivität in ≥ 10% der Tumorzellen	Tumorzellencluster mit einer starken vollständigen, basolateralen oder lateralen Membranreaktivität, unabhängig vom Prozentsatz gefärbter Tumorzellen	Positiv

der Fälle eine Übereinstimmung gibt [10]. Das SISH-Verfahren kann lichtmikroskopisch ausgewertet werden und hat den Vorteil, dass IHC und In-situ-Hybridisierung parallel betrachtet werden können. Es wird von der EMA als Präferenz angegeben.

### Prognostische Bedeutung von HER2

Die Frage nach der prognostischen Bedeutung der HER2-Überexpression und -Amplifikation ist bei diskordanten Studienergebnissen noch nicht abschließend beantwortet. So konnte in zwei neueren Studien eine signifikante Korrelation zwischen der HER2-Amplifikation und einem verringerten Gesamtüberleben etabliert werden [5, 22]. Die Überexpression von HER2 korrelierte bei 102 untersuchten Magenkarzinomen mit einer schlechten Prognose, wohingegen in einer großen Studie mit 924 Magenkarzinomproben immunhistochemisch keine Korrelation mit dem klinischen Verlauf etabliert werden konnte [11, 26]

### Klinische Studien

#### Phase-II-Studie

In einer als Abstract publizierten Phase-II-Studie wurden 24 Patienten mit HER2-exprimierendem Magenkarzinom behandelt. Ausgewertet wurden 17 Patienten, bei denen durch die Kombination von Trastuzumab und Cisplatin ein Ansprechen von 34% bei einer guten Verträglichkeit gezeigt werden konnte [7].

#### ToGA-Studie

Die erste randomisierte multizentrische klinische Phase-III-Studie mit Trastuzumab beim HER2-exprimierenden Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs war die ToGA-Studie („Trastuzumab for HER2-positive metastatic gastric cancer,“), die 2010 publiziert wurde [4]. Als Therapie wurden Cisplatin und Capecitabin oder Cisplatin und 5-Fluoruracil (5-FU) mit und ohne Trastuzumab verglichen. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen und nichtoperablen Adenokarzinom, einem Rezidiv oder einem metastasierten Adenokarzinom. Ausschlusskriterien waren eine vorherige Chemotherapie in der metastasierten Situation, ein ECOG (Performancestatus nach der Eastern Cooperative Oncology Group) von > 2, obere gastrointestinale Blutung, Ruhedyspnoe oder Gehirnmetsasen. Ein weiteres Ausschlusskriterium war eine kardiale Vorerkrankung: konkret Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Funktion < 50%, Myokardinfarkt, unkontrollierter Bluthochdruck (systolischer Blutdruck > 180 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 100 mmHg), eine medikamentös behandelte Angina pectoris, eine symptomatische Herzklappenerkrankung und ein hohes Risiko für Arrhythmien.

Die Studie rekrutierte Patienten an 122 Zentren in 24 Ländern in Asien, Amerika und Europa. Insgesamt wurden zwischen 2005 und 2008 594 Patienten randomisiert; 584 Patienten haben eine Behandlung bekommen und ihre Daten

wurden ausgewertet. Der Hauptteil der behandelten Patienten hatte einen guten Performancestatus mit einem ECOG von ≤ 1 (91% im Trastuzumab-Arm und 90% im alleinigen Chemotherapiearm). Insgesamt waren die Patienten mit einem mittleren Alter von < 60 Jahren jung für ein Magenkarzinom. Bei Einschluss in die Studie waren 97% der Patienten im metastasierten Stadium. Die Mehrzahl der Patienten (76%) hatte eine hohe HER2-Expression, immunhistochemisch entweder HER2 2+ oder 3+.

### » Die ToGA-Studie führte zur Zulassung von Trastuzumab durch die EMA

In der Auswertung zeigte sich ein von 11,1 Monaten auf 13,8 Monate verlängertes Gesamtüberleben mit einer Hazard-Ratio von 0,74 (95%-CI 0,60–0,01; p=0,0046). Das mediane progressionsfreie Überleben lag im Trastuzumab-Arm bei 6,7 Monaten gegenüber 5,5 Monaten im Chemotherapiearm. Auch die Tumoransprechrate, die Zeit zur Progression und die Dauer des Ansprechens waren im Trastuzumab-Arm gegenüber dem Chemotherapiearm signifikant verlängert.

Die Gesamtrate an Nebenwirkungen („any adverse events“) war mit 99% und 98% in beiden Gruppen gleich groß, bei den Grad-3- und Grad-4-Nebenwirkungen zeigte sich im Trastuzumab-Arm nur bei der Diarrhö mit 9% eine höhere Rate (gegenüber 4% in dem alleinigen Chemotherapiearm). Auch die Rate an „serious adverse events“ war nicht signifikant unterschiedlich.

Hier steht eine Anzeige.



### Weiterführende Informationen

www.ema.europa.eu  
www.dgvs.de/2095.php  
www.gastric.de

In der im Studienkonzept angelegten Analyse der Daten in Abhängigkeit der Proteinexpression und der Genamplifikation wurden 2 Subgruppen definiert:

- Patienten, die stark HER2-positiv waren, definiert als Her2<sup>+</sup> und FISH-positiv oder HER2-3<sup>+</sup>;
- Patienten, die schwach HER2-positiv waren, definiert als HER2-0- und FISH-positiv oder HER2-1- und FISH-positiv.

In der stark HER2-positiven Gruppe zeigte sich gegenüber der schwach-positiven Gruppe ein auf 16 Monate (vs. 11,8 Monate) verlängertes Gesamtüberleben (HR 0,65; 95%-CI 0,51–0,83).

Zwei Gruppen wiesen keine Verlängerung des Gesamtüberlebens auf: die Gruppe der Patienten mit ECOG 2 (HR 0,96; 95%-CI 0,51–1,79) sowie die Gruppe von Patienten mit nicht messbaren Tumormassen (HR 1,78; 95%-CI 0,87–3,66) und mit lokal fortgeschrittenem Tumorstadium (HR 1,20; 95%-CI 0,29–4,97).

Die Studie führte zur Zulassung von Trastuzumab durch die EMA. Die Zulassung gilt für das HER2-überexprimierende metastasierte Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs als Erstlinientherapie, in Verbindung mit den in der ToGA-Studie untersuchten Chemotherapiekombinationen. Die HER2-Überexpression ist definiert als IHC 2<sup>+</sup> und SISH- oder FISH-positiv oder IHC 3<sup>+</sup>.

### Fazit für die Praxis

- Die Therapie mit Trastuzumab beim Magenkarzinom ist ein großer Schritt in Richtung der selektiven Therapie des Magenkarzinoms und zeigt, dass ein besseres Verständnis der Tumorbiologie zu einer effektiven Therapie führt.
- Der Anteil der Patienten mit Magenkarzinom, für die ein Vorteil für die Therapie mit Trastuzumab gezeigt werden konnte, ist genau definiert.

Bei allen Patienten mit einem metastasierten Magenkarzinom (IHC 2<sup>+</sup> und SISH- oder FISH-positiv bzw. IHC 3<sup>+</sup>) sollte eine Therapie mit Trastuzumab evaluiert werden.

- Es muss bedacht werden, dass ein Nutzen der Therapie für Patienten mit relevanter kardialer Erkrankung oder einem ECOG > 2 nicht belegt ist, da diese Patienten von der ToGA-Studie ausgeschlossen waren. Für ECOG-2-Patienten konnte kein Überlebensvorteil gezeigt werden.

### Korrespondenzadresse



**Dr. S. Belle**  
II. Medizinische Klinik,  
Universitätsklinikum Mannheim  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3,  
68167 Mannheim  
sebastian.belle@umm.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Akiyama T, Sudo C, Ogawara H et al (1986) The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science* 232: 1644–1646
2. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S et al (2008) 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
3. Bang Y, Chung H, Xu J et al (2009) Pathological features of advanced gastric cancer (GC): relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *ASCO* 27: 4556 (Meeting Abstracts)
4. Bang Y-J, 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
5. Begnami MD, Fukuda E, Fregnani JHTG et al (2011) 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
6. Boers JE, Meeuwissen H, Methorst N (2011) HER2 status in gastro-oesophageal adenocarcinomas assessed by two rabbit monoclonal antibodies (SP3 and 4B5) and two in situ hybridization methods (FISH and SISH). *Histopathology* 58: 383–394

7. Cortés-Funes H, Rivera F, Ales I et al (2007) Phase II of trastuzumab and cisplatin in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC) with HER2/neu overexpression/amplification. *ASCO* 25: 4613 (Meeting Abstracts)
8. Cunningham D, Starling N, Rao S et al (2008) Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophago-gastric cancer. *N Engl J Med* 358: 36–46
9. Fujimoto-Ouchi K, Sekiguchi F, Yasuno H et al (2007) Antitumor activity of trastuzumab in combination with chemotherapy in human gastric cancer xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 59: 795–805
10. García-García E, Gómez-Martín C, Angulo B et al (2011) Hybridization for human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: a comparison of fluorescence in-situ hybridization with a novel fully automated dual-colour silver in-situ hybridization method. *Histopathology* 59: 8–17
11. Grabsch H, Sivakumar S, Gray S et al (2010) HER2 expression in gastric cancer: rare, heterogeneous and of no prognostic value – conclusions from 924 cases of two independent series. *Cell Oncol* 32: 57–65
12. 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
13. Jemal A, Bray F, Center MM et al (2011) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61: 69–90
14. Kim MA, Jung EJ, Lee HS et al (2007) Evaluation of HER-2 gene status in gastric carcinoma using immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization, and real-time quantitative polymerase chain reaction. *Hum Pathol* 38: 1386–1393
15. Lutz MP, Wilke H, Wagener DJT et al (2007) Weekly infusional high-dose fluorouracil (HD-FU), HD-FU plus folinic acid (HD-FU/FA), or HD-FU/FA plus biweekly cisplatin in advanced gastric cancer: randomized phase II trial 40953 of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group and the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 25: 2580–2585
16. Marx AH, Tharun L, Muth J et al (2009) HER-2 amplification is highly homogenous in gastric cancer. *Hum Pathol* 40: 769–777
17. Muthuswamy SK, Gilman M, Brugge JS (1999) Controlled dimerization of ErbB receptors provides evidence for differential signaling by homo- and heterodimers. *Mol Cell Biol* 19: 6845–6857
18. Park DJ, 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
19. Rüschoff J, Dietel M, Baretton G et al (2010) HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch* 457: 299–307
20. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al (1987) Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235: 177–182
21. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA et al (1989) Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 244: 707–712
22. Tanner M, Hollmén M, Junttila T 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

23. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al (2006) Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 24: 4991–4997
24. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W et al (2010) Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD004064
25. Yamashita-Kashima Y, Iijima S, Yorozu K et al (2011) Pertuzumab in combination with trastuzumab shows significantly enhanced antitumor activity in HER2-positive human gastric cancer xenograft models. *Clin Cancer Res* 17: 5060–5070
26. Zhang XL, Yang YS, Xu DP et al (2009) Comparative study on overexpression of HER2/neu and HER3 in gastric cancer. *World J Surg* 33: 2112–2118

## Welchen Einfluss haben nationale Therapiepraktiken auf die zukünftige HCV-assozierte Morbidität und Mortalität?

Im Falle der Hepatitis C sind Screening und Therapiezugang in vielen Ländern Europas sehr unterschiedlich. Basierend auf epidemiologischen Daten und Berichten zur kompetitiven und HCC-(Hepatozelluläres Karzinom) Mortalität wurde auf der EASL-2011-Tagung in Berlin das Ergebnis eines Markov-Modells der HCV-Progression für Frankreich, Belgien, Deutschland, Italien, Spanien und Großbritannien vorgestellt [1]. Das Modell prognostiziert die jeweilige HCV-assozierte Morbidität und Mortalität bis 2025 unter Berücksichtigung der HCV-Prävalenz, des HCV-Screenings, der Genotypverteilung, des Alkoholkonsums, sowie von Therapiepraktiken und -erfolg.

Verglichen mit einem Szenario ohne Therapiemöglichkeit, wird die gegenwärtige HCV-Therapie die HCV-bedingte Mortalität in Europa bis 2025 um 13 % senken (entsprechend 65.600 Todesfällen). Der Effekt wird am größten in Frankreich (24 %) und am geringsten in Italien (9 %) ausfallen, in den anderen Ländern ist der Einfluss der gegenwärtigen HCV-Therapie moderat (Belgien 12 %, Deutschland 20 %, Großbritannien 11 %, Spanien 12 %). Auch die Zirrhoseinzidenz wird bis 2025 über alle Länder summiert um 21 % sinken (entsprechend 130.500 Zirrhosen), mit ähnlichen Unterschieden in den einzelnen Ländern.

Werden im Jahr 2012 alle bislang unbehandelten Patienten (HCV-G1) und 70 % der HCV-Therapie-Nonresponder zusätzlich mit einem HCV-Proteaseinhibitor behandelt, so würde die HCV-Mortalität um weitere 15 % sinken (angenommene SVR 75 % bei naiven und 51 % bei Nonrespondern). Dieser Effekt wäre am stärksten in Spanien und Großbritannien (19 %), am niedrigsten in Italien (13 %) und moderat in Frankreich (14 %), Deutschland (16 %) und Belgien (14 %).

### Fazit

Derartige Berechnungen sind sinnvoll, um den Kostenträgern aufzuzeigen, wie kosteneffektiv eine erfolgreiche Behandlung der Hepatitis C sein kann. Allerdings ist die Annahme, durch Proteasehemmer die Mortalität um weitere 15 % zu senken, sehr optimistisch, da von einer Behandlung aller naiven Patienten

ausgegangen wird. Auch eine Berechnung von Davis et al. [2] kommt zu dem Ergebnis, dass die Senkung der HCV-assozierten Mortalitätsraten trotz hoher SVR erst dann deutlich wird, wenn möglichst viele Patienten behandelt werden. Allgemein gilt, dass mehrere Erfolgsfaktoren für eine Senkung der HCV-Mortalität zusammenkommen müssen, wie Screeningverfahren und eine Verbesserung der Verfügbarkeit der antiviralen Therapie. Insbesondere in Ballungsgebieten mit hoher HCV-Prävalenz, wie etwa in Berlin mit 2 – 3 % [3], kommt diesen Faktoren eine wichtige Rolle zu.

### Literatur

1. Deuffic-Burban S et al., EASL 2011, Abstract no. 122
2. Davis GL et al., *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):513-21
3. Schlosser, B et al., *Hepatology* 2009. 50(4):670A

### Quelle:

*Diese Informationen wurden von PD Dr. Markus Cornberg (Hannover) zusammengestellt; den vollständigen Text und weitere Kongressberichte zu Hepatitis-Infektionen und anderen hepatischen Erkrankungen finden Sie auf [www.hepatitis-akademie.de](http://www.hepatitis-akademie.de), dem Portal der Hepatitis-Akademie.*