

Immunhistochemie: eine Brille um klarer zu sehen?

A. Tiab, M. Abdou, S. Fournier, Zentralinstitut (ZIWS), Spital Wallis, Sitten

Es handelt sich um eine leicht zugängliche Methode, kaum belastend, die einen wichtigen Schritt in der diagnostischen Vorgehensweise darstellt. Mit ihr lassen sich spezifische Proteine und ihre zelluläre Lokalisierung in einem Gewebeschnitt erkennen, der zuvor mit Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet wurde. Wir verwenden eine indirekte immunhistochemische Methode, die eine Verstärkung der erhaltenen Signalintensität nach Markieren mit einer Antigen-Antikörperreaktion ermöglicht. Die Methode besteht aus dem Nachweis eines Antigens durch Fixierung eines Primärantikörpers, dann eines Sekundärantikörpers, der mit einem trägen Polymer gekoppelt ist, das Enzyme trägt. Dieser Komplex wird anschliessend mit einem Detektionssystem nachgewiesen, dessen Hydrolyse einen braunen Niederschlag produziert. Die Strukturen, die den Primärantikörper fixiert haben, sind also mit dieser Färbung leicht aufzufinden. Es wird eine Gegenfärbung mit Hämatoxylin vorgenommen, die die Kerne und das Zytoplasma blau färbt. Alle Strukturen erscheinen, und das mikroskopische Erfassen der interessierenden Zonen wird erleichtert.

Die Bedeutung ist vielfältig

- diagnostisch, da sie die Identifikation und Klassifikation von undifferenzierten Tumoren* erleichtert, dank Markern für die epitheliale Differenzierung (Keratine, Cytokeratine, EMA), sowie für die muskuläre (Actin, Desmin, Caldesmon, Myogenin), vaskuläre (CD34, CD31), lymphozytäre (CD45, CD3, CD20, CD79A), neuroendokrine (CD56, Chromogranin, Synaptophysin) und nervale Differenzierung (S100, GFAP).
- Orientierung in Richtung einer Ursachenforschung oder eines Primärtumors bei Metastasen, einer unbekanntem Eintrittspforte und im Rahmen einer umfangreichen Differentialdiagnose bei schlecht differenzierten oder undifferenzierten Tumoren (TTF1 bei bestimmten Lungen- und Schilddrüsentumoren).
- Nachweis von infektiösen Erregern (CMV, Herpes, HPV, EBV).
- Hormonsekretionen (Thyreoglobulin, Gastrin, Somatostatin).
- Prognostisch für Antikörper gegen nukleäre Proteine, die bei der Zellproliferation exprimiert werden. Ein Beispiel ist der polyvalente Proliferationsmarker Mib-1(Ki67), der Bestandteil der meisten Panels ist, da er eine bedeutende Hilfe bei Dysplasieläsionen darstellt (alle anatomischen Bereiche zusammengenommen).
- Therapeutisch oder onkogen wie bei Hormonrezeptoren (Östrogene und Progesteron) und Her-2.
- Andere werden zum indirekten Nachweis einer Chromosomenanomalie verwendet wie MDM2-Antikörper (gut differenziertes und entdifferenziertes Liposarkom), WT1-Antikörper Klon C19 (desmoplastischer Rundzelltumor) und FLI-1-Antikörper (Ewing-Sarkom).

Grenzen der Immunhistochemie

Es ist wichtig sich der Grenzen der Spezifität und Sensitivität jedes Antikörpers bewusst zu werden. Manche Antikörper zielen gelegentlich auf mehrere Zelltypen ab und die Expression oder die Positivität zeigt sich auf verschiedenen Zellebenen (Zytoplasma, Zytoplasmaraumen, Kern). Diese Expression hängt manchmal mit Feinheiten der Textur der Immunmarkierung zusammen (gekörnt, gepunktet, etc.). Allerdings erlauben - in Korrelation zur Morphologie des Tumors - die immunhistochemischen Marker in vielen Fällen die Bestimmung der Differenzierungslinien der Zellen und führen häufig zur Diagnose, insbesondere bei metastatischen Prozessen. Einige Beispiele:

Brustkrebs

Die Immunhistochemie hat einiges erheblich leichter gemacht, insbesondere die Auswertung der Biopsien von Brustgewebe. Die Marker der myoepithelialen Basalschicht (Actin und p63), der nicht atypischen epithelialen Hyperplasie (Keratine 5/6) und das Zelladhäsionsprotein (E-Cadherin) werden am häufigsten verwendet. Mit ihnen kann man sich, in Korrelation mit der Morphologie, Grösse und der Architektur der Läsion, mehr oder weniger zu sicheren Diagnosen hinbewegen und einen Tumor als invasiv oder in situ qualifizieren, einen histologischen Subtyp feststellen (duktal/lobulär) und zwischen dem potenziell gutartigen und bösartigen bei bestimmten komplexen Läsionen unterscheiden.

Die Hormonrezeptoren (Östrogen und Progesteron) und das Onkogen Her-2 haben eine unmittelbare therapeutische Auswirkung. Mit ihnen lässt sich die onkologische Behandlung optimieren, zum Beispiel eine Behandlung mit Herceptin® im Falle einer immunhistochemischen Überexpression des Proteins des Onkogens Her-2. Diese Überexpression zeigt sich in einer starken Markierung im Bereich der Zellmembran (Abbildung 1).

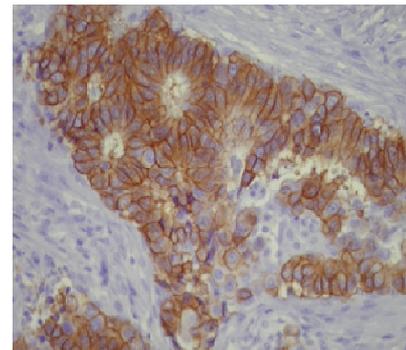


Abb. 1: Überexpression von Her2, die sich durch eine starke Markierung im Bereich der Zellmembran

Prostatakarzinom

Wie beim Brustkrebs und vor allem bei Nadelbiopsien erleichterte der Nachweis einer epithelialen Basalschicht (Ker 903 und p63) und die Expression der Racemase (P504s) in den Herden einer hochgradigen Dysplasie und eines invasiven Karzinoms das Ablesen und macht eine Stratifizierung der Patienten, für die eine medizinische und/oder chirurgische Behandlung in Frage kommen, möglich. Das Bild zeigt auf einem histologischen Standardschnitt (Abbildung 2) einer Prostatabiopsie einen Herd mit Verdacht auf Adenokarzinom. Die immunhistochemische Untersuchung mit dem Antikörper p63 (Abbildung 3) zeigt das Vorhandensein von myoepithelialen Zellen (braun gefärbt) in den normalen Drüsen und das Fehlen einer Markierung in den karzinomatösen Drüsen, wodurch sich die Diagnose eines Adenokarzinoms der Prostata bestätigen lässt.

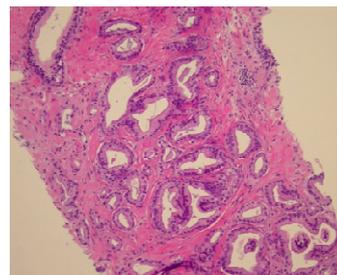


Abb. 2: histologischer Standardschnitt mit suspekten karzinomatösen Prostatastrahlen

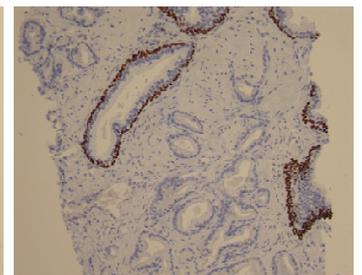


Abb. 3: immunhistochemische Untersuchung mit Antikörper p63

Lymphome

Der Subtyp eines Lymphoms kann nicht ohne Immunhistochemie bestimmt werden. Für das Mantelzelllymphom wird zum Beispiel folgendes Panel verwendet: CD5, Cyclin D1, CD43 und Mib-1.

Schlussfolgerung

Die Immunhistochemie ist derzeit unerlässlich für verschiedene histologische Klassifikationen von Tumoren. Sie schliesst molekularbiologische Daten bezüglich genetischer Profile zur prognostischen Vorhersage ein.

Literatur

[1] Bahrami A et al. Undifferentiated tumor: true identity by immunohistochemistry. Arch Pathol Lab Med, 2008 Mar;132(3):326-48. doi: 10.1043/1543-2165(2008)132

Kontaktpersonen

Dr. med. Amine Tiab
Dr. med. Mohamed Abdou
Sabine Fournier

amine.tiab@hopitalvs.ch
mohamed.abdou@hopitalvs.ch
sabine.fournier@hopitalvs.ch