

## Rolle des Pathologen in der Immuntherapie des Krebses

M. Abdou, C. Bénérière, Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sitten

### Einleitung

Die Immuntherapie ist eine neue Behandlung, welche die Versorgung der Krebspatienten tiefgreifend verändert hat und immer mehr Patienten betrifft. Die Entdeckung der Immunproteine CTLA-4 und PD-1, auch «Checkpoint» genannt, hat die Entwicklung von Molekülen ermöglicht, welche gegen den immunitären Hemmungsmechanismus dieser Proteine gerichtet sind. Die Tumorzellen verfügen über Mechanismen, mit denen die Immunzellen, insbesondere die T-Lymphozyten, inaktiviert werden. Zum Beispiel bewirkt die Bindung des Proteins PD-L1, das sich auf der Oberfläche der Tumorzellen befindet, mit dem Rezeptor PD-1 der T-Lymphozyten die Inaktivierung dieser Lymphozyten. Durch die Blockierung des Rezeptors PD-1 oder des Proteins PD-L1 (Abbildung 1) durch entsprechende hemmende Moleküle wird die Inaktivierung der T-Lymphozyten aufgehoben, und die Reaktivierung des Immunsystems ermöglicht so einen effizienteren Kampf gegen die Tumorzellen. Die Wirkung der gegen diese Proteine gerichteten Medikamente ist nicht universell. Das Erstlinien- oder Zweitlinien-Antwortpotential auf die Immuntherapie muss vor dem Beginn der Behandlung evaluiert werden, um die «antwortenden» Patienten auszuwählen. Dazu erfasst der Pathologe die prädiktiven Biomarker mit Hilfe einer Immunmarkierung Anti-PD-L1, die benutzt wird, um die Expression von PD-L1 durch Tumorzellen und Immunzellen sichtbar zu machen. Bei den ersten klinischen Versuchen der Immuntherapie Anti-PD-L1 sind mehrere Antikörper-Klone mit einer konditionellen Validierung jedes dieser Klone für ein spezifisches Medikament benutzt worden, die nicht dasselbe immunhistochemische Ergebnis geliefert haben. Andere Studien haben ebenfalls die notwendige Schwelle positiver Tumorzellen ermittelt, um diejenigen Kandidaten auszuwählen, welche auf die Behandlung «antworten». Später sind komparative Doppelblindstudien verfasst worden, welche die verschiedenen Klone untersucht und die Reproduzierbarkeit zwischen den Beobachtern evaluiert haben. Diese Studien haben die Standardisierung der Analyse und des Ergebnisberichts ermöglicht.

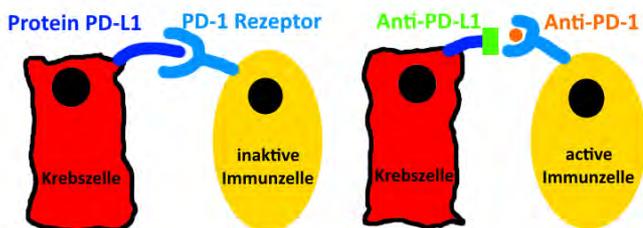


Abb. 1 : Wirkungsmechanismus des Proteinhemmers des Immun-Checkpoints

### Technische Aspekte

Die immunhistochemische Suche nach der Expression von PD-L1 kann auf kleinen Biopsien, mit gepuffertem Formol fixierten chirurgischen Exhäresen oder zytologischen Entnahmen erfolgen. Die Analyse auf relativ grossen operativen Teilen stellt im Allgemeinen kein Problem dar, ausser im Fall einer stark ausgebreiteten Tumornekrose. Es kommt hingegen manchmal vor, dass kleine Biopsien nicht genügend Tumorzellen für ein zuverlässiges Ergebnis enthalten (<100 Tumorzellen). Manchmal ist dies begründet durch die Markierung zu einem späteren Zeitpunkt nach der Diagnose. Um über möglichst viel Tumorgewebe für

eine allfällige Analyse von PD-L1 zu erhalten, werden beim ursprünglichen histologischen Diagnoseverfahren nicht kolorierte, gebrauchsfertige Schnitte des Tumorgewebes in Reserve gehalten.

Die Technik der Immunhistochemie basiert auf der Reaktion zwischen einem Antigen auf der Membran der Zellen und einem spezifischen Antikörper. Dieser wird an ein Nachweissystem gebunden, das bei der Interaktion Antigen-Antikörper sichtbar wird, und so die Färbung der positiven Zellen ermöglicht, welche mittels Mikroskopie beobachtet werden können (Abbildung 2). Die Markierung PD-L1 gilt in einer Zelle als positiv, wenn sie eine - auch unvollständige - Markierung der Membran aufweist.

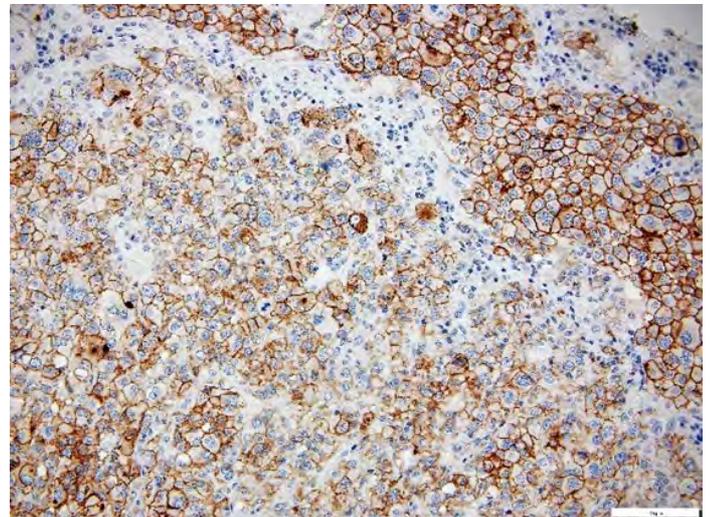


Abb. 2 : PD-L1 positiv in über 80 % der Tumorzellen (Blasenkarzinom)

### Wie kann die Expression von PD-L1 gemessen werden?

Zur Messung der Expression von PD-L1 werden zwei Scores benutzt. Der TPS (tumour proportion score) gibt den Prozentsatz der positiven Tumorzellen im Verhältnis zum Total der lebensfähigen Tumorzellen an. Unabhängig von der Expression der Tumorzellen kann auch die Expression in den Immunzellen angegeben werden. Der CPS (combined positive score) schliesst in den Zähler ebenfalls die positiven Immunzellen (Lymphozyten und Makrophage) ein (1). Der CPS-Score ist auf 100 begrenzt und die Positivitätsschwelle, die den Beginn einer Behandlung erlaubt, variiert je nach Pathologie zwischen 1 und 20.

### Grenzen der Technik

Das Ergebnis der Expression von PD-L1 erfolgt mit einem Vorbehalt, wenn die Zahl der lebensfähigen Tumorzellen unter 100 liegt, wenn eine ausgebreitete Tumornekrose vorliegt oder wenn die Analyse auf Schnitten erfolgt, die länger als sechs Monate in Reserve gehalten wurden.

### Literatur

[1] Arch Pathol Lab Med, 2019 Mar;143(3):330-337.

### Kontaktpersonen

Dr. med. Mohamed Abdou  
Dr. med. Charles Bénérière

mohamed.abdou@hopitalvs.ch  
charles.beniere@hopitalvs.ch