

Immunhistologie

Immunhistochemie in der CUP-Diagnostik



Immunhistochemie in der CUP-Diagnostik

Etwa 4% aller Krebspatienten werden mit Karzinomen vorstellig, deren Primärtumor unbekannt ist. Die Identifikation des Primärtumors solcher CUP (*carcinoma of unknown primary*) ist wegen unterschiedlicher Prognosen und Behandlungsoptionen, insbesondere vor dem Hintergrund neuer zielgerichteter Therapien, von höchster klinischer Relevanz. Trotz der Verfügbarkeit diverser neuer Genexpressions-tests wird die Immunhistochemie nach wie vor als Goldstandard für die CUP-Diagnostik angesehen [1]. Bei der immunhistochemischen Charakterisierung von CUP finden neben Antikörpern gegen Zyto-

keratine vor allem Antikörper gegen zell- oder organspezifische Proteine Verwendung. Patricia L. Kandalajt und Allen M. Gown betonen in einer aktuellen Publikation [1], wie hilfreich hier besonders der Nachweis linienspezifischer nukleärer Transkriptionsfaktoren ist. Im Gegensatz zu vielen zytoplasmatischen oder membranständigen Differenzierungsmarkern sind solche kernständigen **Transkriptionsfaktoren meist in der gesamten Tumorzellpopulation nachweisbar** und ihre Expression ist **weitgehend unabhängig vom Grad der Entdifferenzierung**.

► Tumorspezifische nukleäre Transkriptionsfaktoren, modifiziert nach Kandalajt und Gown [1]

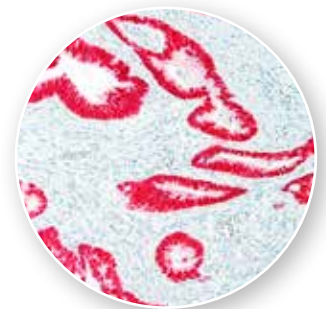
Karzinomtyp	Antikörper gegen	Lokalisation des Signals	Sensitivität	Spezifität	Zusätzliche Reaktivität
Mamma	GATA3	Zellkern	hoch	moderat	Speicheldrüse, Urothel-CA, Adnextumoren der Haut
Kolorektum	CDX2	Zellkern	hoch	hoch	einige Pankreas-, Magen- und Ovarial-CA
Lunge (Adeno) und Schilddrüse inkl. neuroendokrin	TTF-1	Zellkern	hoch	hoch	neuroendocrine CA anderen Ursprungs
Gynäkologische CA	PAX8	Zellkern	sehr hoch	moderat	Nierenzell- und Schilddrüsen-CA
Ovar (serös)	WT1	Zellkern	sehr hoch	hoch	Mesotheliom
Prostata	NKX3-1	Zellkern	sehr hoch	sehr hoch	
Nierenzell	PAX8	Zellkern	moderat	moderat	gyn. und Schilddrüsen-CA
Schilddrüse	PAX8	Zellkern	sehr hoch	moderat	gyn. und Nierenzell-CA
Urothel	GATA3	Zellkern	hoch	moderat	Mamma- und Speicheldrüsen-CA, Adnextumoren der Haut

► CDX2

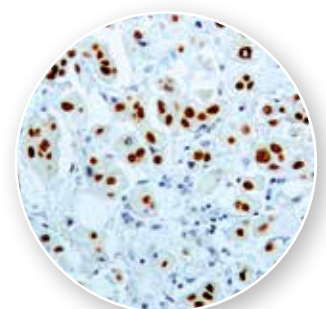
Nahezu 100 % aller kolorektalen Karzinome sind CDX2-positiv. Eine Ausnahme stellen kolorektale Karzinome mit Mikrosatelliten-Instabilität dar, die im Allgemeinen nur eine schwache oder sogar fehlende CDX2-Expression zeigen [2].

► GATA3

Der Transkriptionsfaktor GATA3 ist ein hoch sensibler Marker für Urothel- und Mammakarzinome. Die Sensitivität für Urothelkarzinome beträgt 86 %, für duktales Mammakarzinome 91 % und für lobuläre Mammakarzinome 100 % [3]. Um eine maximale Sensitivität zu erzielen, wird bei Verdacht auf Mammakarzinom der Nachweis aller drei Mamma-spezifischen Marker, also GATA3, GCDPF-15 und Mammaglobin, empfohlen [1]. Die Spezifität von GATA3 für Karzinome von Mamma und Urothel gilt dagegen als moderat, da eine Expression auch in Speicheldrüsenkarzinomen, Adnextumoren der Haut und weiteren Tumorentitäten beobachtet wird [1,4].



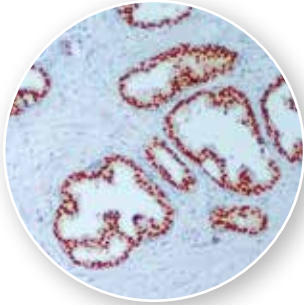
CDX2-Färbung am Kolonkarzinom



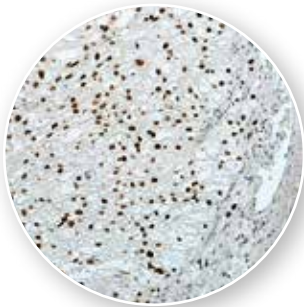
GATA3-Nachweis am Urothelkarzinom

Immunhistologie

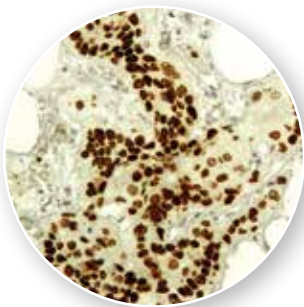
Immunhistochemie in der CUP-Diagnostik



NKX3-1-Färbung
am Prostatakarzinom



Darstellung von PAX8 mit Klon BC12
am Nierenzellkarzinom



SATB2-Nachweis
am Kolonkarzinom

► NKX3-1

Der Tumorsuppressor NKX3-1 gilt als außerordentlich sensibler Marker für Adenokarzinome der Prostata. Mit ca. 99% ist er etwas sensibler als PSA, und auch im entdifferenzierten Zustand (Gleason Score 8-10) wird eine Sensitivität von 95% erzielt. Die Spezifität von NKX3-1 liegt bei nahezu 100% [1]. In einigen Fällen kann der kombinierte Einsatz von Antikörpern gegen PSA und NKX3.1 für den Nachweis von Adenokarzinomen der Prostata hilfreich sein. PSAP (Prostatic Acid Phosphatase) wird dagegen wegen seiner geringeren Spezifität nicht empfohlen [1].

► PAX8

Der Nachweis des Transkriptionsfaktors PAX8 zählt zu den in der CUP-Diagnostik am häufigsten durchgeführten Tests. Er zeichnet sich durch außergewöhnlich hohe Sensitivität für Karzinome von Ovar, Schilddrüse und Niere aus. Die Sensitivität für nicht-muzinöse Ovarialkarzinome beträgt 90 bis 100% und ist damit höher als die von WT1. Geringere Sensitivität (10 bis 40%) wird bei muzinösen Ovarialkarzinomen beobachtet [4]. Da Mammakarzinome negativ für PAX8 sind und häufig ins Ovar metastasieren, wird dieser Marker regelmäßig für die Differenzierung Mamma- versus Ovarialkarzinom eingesetzt [1].

Bei der Abgrenzung TTF-1 positiver Schilddrüsenkarzinomen von TTF-1 positiven pulmonalen Adenokarzinomen hilft die PAX8-Immunhistochemie, da dieses Protein in Adenokarzinomen der Lunge nicht nachweisbar ist [1].

Für den Nachweis metastasierender Nierenzellkarzinome ist PAX8 ein sensibler und robuster Marker, der PAX2 inzwischen weitgehend ersetzt hat [1].

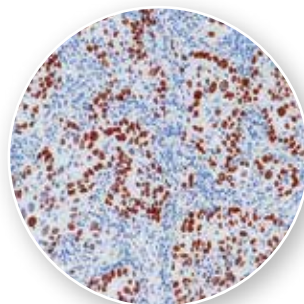
Sinnvoll ist in der PAX8-Immunhistochemie die Verwendung eines monoklonalen Antikörpers, z. B. Klon BC12, da polyklonale weniger spezifisch sind und mit den verwandten Proteinen PAX5 und PAX6 reagieren [1].

► SATB2-Nachweis am Kolonkarzinom

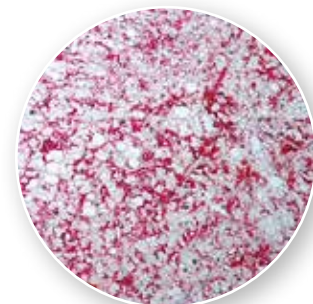
SATB2 ist ein relativ neuer Marker für epitheliale Tumoren kolorektalen Ursprungs. Seine Sensitivität ist der von CDX2 vergleichbar, die Spezifität ist dagegen etwas höher. RCC (Nierenzellkarzinome) sind die einzigen anderen Karzinome, die SATB2 mittelstark bis stark exprimieren (in 25 bis 35% der Fälle) [4].

► TTF-1

Das Gen NKX2-1 kodiert für den Thyroidalen Transkriptionsfaktor TTF-1. Dieser wird nukleär in 70 bis 90% der pulmonalen Adenokarzinome und in 80 bis 100% der Schilddrüsenkarzinome exprimiert [4]. Der TTF-1-Antikörper des Klons 8G7G3/1 reagiert darüber hinaus mit einem mitochondrial lokalisierten Protein in Hepatozyten und davon abgeleiteten Tumoren. Diese im Lichtmikroskop zytoplasmatisch erscheinende Färbung gilt als hilfreich für die Identifikation von Leberzellkarzinomen (HCC).



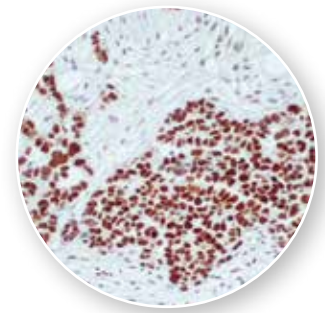
Nukleäre TTF-1-Färbung eines
pulmonalen Adenokarzinoms
mit Klon 8G7G3/1



Granulär zytoplasmatische Färbung eines
Leberzellkarzinoms mit TTF-1-Antikörper
Klon 8G7G3/1

► **WT1**

WT1 ist ein Transkriptionsfaktor, der von mehreren scheinbar nicht miteinander in Beziehung stehenden Tumorarten exprimiert wird. Dazu gehören Mesotheliome, desmoplastische kleinzellige Tumoren, seröse Adenokarzinome des Ovars [4] und muzinöse Mammakarzinome. WT1 ist in mehr als 90% der serösen Ovarialkarzinome positiv, dagegen nur selten in serösen Karzinomen mit Ursprung im Endometrium. Eine gleichmäßige und starke WT1-Expression weist daher bei dieser Differenzialdiagnostik auf ovariellen Ursprung hin [4].



WT1-Nachweis
am Ovarialkarzinom

► **Antikörper von Zytomed Systems gegen nukleäre Transkriptionsfaktoren zur CUP-Diagnostik (Auswahl)**

Bezeichnung	Verdünnung	Verdünnung	Menge	Bestell-Nr.
CDX2 Klon: EPR2764Y Wirt: Kaninchen	gebrauchsfertig	-	6 ml	RBG019
	konzentriert	1:50 – 1:100	0.5 ml	RBK019-05
			1 ml	RBK019
GATA3 Klon: L50-823 Wirt: Maus	gebrauchsfertig	-	6 ml	MSG100
	konzentriert	1:100 – 1:200	0.5 ml	MSK100-05
NKX3-1 Klon: polyklonal Wirt: Kaninchen	gebrauchsfertig	-	6 ml	RBG062
	konzentriert	1:50 – 1:100	0.5 ml	RBK062-05
PAX8 Klon: BC12 Wirt: Maus	gebrauchsfertig	-	6 ml	MSG107
	konzentriert	1:100 – 1:200	0.5 ml	MSK107-05
SATB2 Klon: SATBA4B10 Wirt: Maus	konzentriert	1:50 – 1:100	0,5 ml	MSK101-05
TTF-1 Klon: 8G7G3/1 Wirt: Maus	gebrauchsfertig	-	6 ml	MSG004
	konzentriert	1:200 – 1:500	0.5 ml	MSK004-05
			1 ml	MSK004
TTF-1 Klon: SPT24 Wirt: Maus	gebrauchsfertig	-	6 ml	API3126AA
	konzentriert	1:100 – 1:200	0.1 ml	ACI3126A
			1 ml	ACI3126C
WT1 Klon: BC.6F-H2 Wirt: Maus	gebrauchsfertig	-	6 ml	PM258AA
	konzentriert	1:50 – 1:100	0.1 ml	CM258AK
			0.5 ml	CM258BK
			1 ml	CM258CK

► **Literatur**

- [1] Kandalaft PJ and Gown AW. Practical Applications in Immunohistochemistry: Carcinomas of Unknown Primary Site. Arch Pathol Lab Med 140:508-523, 2016
- [2] Hinoi T *et al.* Loss of CDX2 expression and microsatellite instability are prominent features of large cell minimally differentiated carcinomas of the colon. Am J Pathol 159:2239-2248, 2001
- [3] Liu H *et al.* Immunohistochemical Evaluation of GATA3 Expression in Tumors and Normal Tissues: a Useful Immunomarker for Breast and Urothelial Carcinomas. Am J Clin Pathol 138:57-64, 2012
- [4] Conner JR and Hornick JL. Metastatic Carcinoma of Unknown Primary: Diagnostic Approach Using Immunohistochemistry. Adv Anat Pathol 22:149-167, 2015
- [5] Lin F and Liu H. Immunohistochemistry in Undifferentiated Neoplasm/Tumor of Uncertain Origin. Arch Pathol Lab Med 138:1583-1610, 2014

