Plasminogenaktivatoren bei Uterusmalignomen

H.		Kölbl ^a
J.C.		Kirchheimer ^b
G.		Christ ^b
G.		Tatra ^a

^aII. Universitäts-Frauenklinik Wien (Vorstand: Prof. Dr. H. Janisch) ^bInstitut für klin. und exp. Physiologie, Universität Wien

Dr. H. Kölbl, II. Universitäts-Frauenklinik, Spitalgasse 23, A-1090 Wien

Einleitung

Im fibrinolytischen System wird durch die Plasminogenaktivatoren die Bildung von Plasmin aus seiner inaktiven Vorstufe, dem Plasminogen bewirkt. Man unterscheidet den Urokinase-Typ Plasminogenaktivator, eine in Harnwegsepithelien und im juxtaglomerulären Apparat der Niere gefundene und über den Ham abgegebene trypsinähnliche Serinprotease und den hauptsächlich in Endothelzellen synthetisierten Gewebe-Typ Plasminogenaktivator.

Plasminogenaktivatoren werden in der Zelle synthetisiert und abgegeben und bewirken die Umwandlung von Plasminogen in das Plasmin. Dadurch erfolgt einerseits eine Thrombozytenaggregation, andererseits werden die Fibronektinolyse und die Fibrinolyse in Gang gesetzt. Darüberhinaus kommt es durch den Einfluß des Plasmins und Cathepsin B zu einer Umwandlung der von der Zelle gebildeten Prokollagenase in die Kollagenase, die wiederum die Kollagenolyse bewirkt. Als weitere Regelgröße des fibrinolytischen Systems wurde in den letzten Jahren der Plasminogenaktivator-Inhibitor nachgewiesen, welcher sowohl den Urokinase- als auch den Gewebe-Typ Plasminogenaktivator zu hemmen vermag. Der Plasminogenaktivator-Inhibitor kommt in fast allen, besonders aber in Endothelzellen vor und wird durch unterschiedliche Stimuli vermehrt freigesetzt.

In einer Reihe von Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß in Tumorgeweben Plasminogenaktivator in entscheidend höherer Menge nachweisbar ist als im nicht neoplastisch veränderten Gewebe des gleichen Individuums. Diese Untersuchungen befaßten sich mit Malignomen der Brust, des Respirationstraktes, der Prostata und bei Melanomen.

Es lag somit nahe eine qualitative und quantitative Bestimmung der Plasminogenaktivatoren und des Plasminogenaktivator-Inhibitor bei Patientinnen mit Uterusmalignomen anzustellen.

Patientinnen und Methodik

An 33 Patientinnen mit Zervix- (Alter: $\bar{x}$ = 55, Bereich 28–93) und 11 Patientinnen mit Endometriumkarzinom (Alter: $\bar{x}$ = 68, Bereich 54–86) erfolgten Blutabnahmen aus der Vena cubitalis entweder präoperativ oder vor der Strahlentherapie. In beiden Malignomgruppen lagen überwiegend fortgeschrittene Stadien (N. cervicis: IA/1, IB/2, IIA/1, IIB/7, IIIB/13, IB/9- N. endometrii: IA/1, IIA/1, III/4, IV/5) vor. Histologisch fanden sich beim Zervixkarzinom überwiegend Plattenepithel- (29/33), beim Korpuskarzinom zur Gänze Adenokarzinome.

Freie Vorträge 53

Tabelle I. Serumkonzentrationen von tPA, uPA und PAI

Als Vergleichsgruppe diente eine altersentsprechende Gruppe von 85 gesunden Probandinnen. Zur Blutabnahme wurden EDTA beschichtete Röhrchen verwendet. Die durch 15 Minuten lange, bei 4 Grad Celsius und 2.000 g/min Zentrifugierung gewonnenen Seren wurden bis zur Analyse bei -70 Grad Celsius aufbewahrt.

Die Bestimmung des Urokinase-Typ Plasminogen Aktivators (uPA) erfolgte mittels eines kompetitiven Radioimmunoassays, die des Gewebe-Typ Plasminogen Aktivators (tPA) mittels eines sandwich ELISA mit monoklonalen Antikörpern. Plasminogen Aktivator-Inhibitor (PAI) wurde in einem funktionellen Hemmtest bestimmt.

Ergebnisse

Tabelle I zeigt die Serumkonzentrationen von tPA, uPA und PAI der drei Gruppen.

Im Falle des tPA und PAI ergaben sich in beiden Karzinomgruppen keine signifikanten

Unterschiede gegenüber einer altersentsprechenden Kontrollgruppe. Demgegenüber war uPA sowohl bei Zervixkarzinomen als auch bei Endometriumkarzinomen gesichert erhöht.

Darüberhinaus fanden wir für den uPA sowohl beim Zervixkarzinom (11.7 ng/ml) als auch beim Korpuskarzinom (10.9 ng/ml) in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III und IV) höhere Serumkonzentrationen als bei Patientinnen der niederen Stadiengruppen.

Für das Zervixkarzinom ließ sich keine Abhängigkeit der uPA Konzentrationen vom histologischen Karzinomtyp erkennen.

Diskussion

Aus unseren Ergebnissen ergibt sich, daß uPA zum Unterschied von tPA und dem PAI neben einer offenbar lokalen Wirkung am Tumorgeschehen auch eine systemische Bedeutung besitzt und daher dem uPA bei Uterusmalignomen eine klinisch diagnostische Bedeutung zukommen könnte.

Weitere Untersuchungen sind geplant

um die Bedeutung der Plasminogenaktivatoren als Indikator für das Tumorgeschehen bei Frauen mit Uterusmalignomen

vor allem was die Diagnostik von Metastasierung oder Rezidiven betrifft weiter abzugrenzen.