Metallothionein-Expression in normalen Endometrium und Karzinomen des Uterus, des Ovars und der Mamma

K. W.		Schmid
A.		Hittmair
M.		Tötsch
E.	Elisabeth	Midler
A.		Zaimet
T.		Tauscher
M.	Martina	Dünser
D.		Öfner

Pathologisches Institut der Universität Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. G. Mikuz)
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. O. Dapunt) I.
 Chirurgische Universitätsklinik Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. F. Gschnitzer)

Univ. Doz. Dr. K. W. Schmid, Pathologisches Institut der Universität Innsbruck, Müllerstraße 44, A-6020 Innsbruck

Überexpression von Metallothioneinen (MT), einer Gruppe strukturell ähnlicher, niedermolekularer Proteine mit einer hohen Affinität für divalente Schwermetallionen wie Zink, Kupfer und anderer Gruppe II-Metalle, wurde in verschiedenen Karzinomzelllinien mit einer Resistenz gegen Zytostatika wie Adriamycin (ADR) oder Cisplatin (DDP) gefunden [1]. Die MT-Synthese wird durch Schwermetallionen, und verschiedene endogene Faktoren wie Glukokortikoide, Interferon, Interleukin-1 und Vitamin D3 angeregt [2]. Daneben wurde bei Ratten eine Gestagenabhängigkeit der MT-Expression an einer Endometriumszelllinie gezeigt. Wir untersuchten immunhistochemisch normale humane Endometrien (12 Fälle, unterschiedliche Zyklustage), Adenokarzinome des Corpus uteri (4 Fälle) und der Cervix uteri (3 Fälle), Adenokarzinome des Ovars (10 Fälle) und Mammakarzinome (27 Fälle mit bekanntem Östrogenrezeptorstatus und klinischem Verlauf) mit einem monoklonalen Antikörper gegen MT-(I und II-Isoformen) mit einer indirekten Immunperoxidase-methode. Der MT-Antikörper wurde uns von Dr. B. Jasani, University of Wales College of Medicine, Cardiff/UK, zur Verfügung gestellt [3].

Vorträge zum 4. Hauptthema

Tabelle 1

Rezeptorstatus	Klinischer Verlauf	n	-	+	+++	++
ER-positiv	Tumorfrei	8	7	1	-	-
Metastasen/Tod	5	3	2	-	-	-
ER-negativ	Tumorfrei	8	3	5	-	-
Metastasen/Tod	6	-	-	2	4	-

- = Negativ; + = einzelne Zellen positiv; ++ = fokal positiv; +++ = Majorität des Tumors positiv.

Das normale Endometrium zeigte immunhistochemisch herdförmig eine starke MT-Expression im Drüsenepithel in der Sekretionsphase, während das Drüsenepithel in der Proliferationsphase

negativ war. Am Ende der Proliferationsphase fanden sich im Stroma jedoch bereits MT-positive Gefäßendothelien. Von den Adenokarzinomen des Corpus uteri waren alle 4 Fälle herdförmig MT-positiv, die Cervixkarzinome waren durchwegs negativ. Von den 10 untersuchten Ovarialkarzinomen waren lediglich 3 mittelgradig oder gering differenzierte Karzinome und eine Netzmetastase MT-positiv, während alle hochdifferenzierten Karzinome negativ waren. Die MT-Expression in den 27 Mammakarzinomen wurde mit dem Östrogenrezeptor-status und dem klinischen Verlauf korreliert. Diese Ergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt. Die mögliche Assoziation der MT-Expression mit einer Zytostatikaresistenz und dem Rezeptorstatus bei Mammakarzinomen wurde bisher noch nicht untersucht. Unsere Ergebnisse beim Mammakarzinom mit einer ausgeprägten MT-Positivität bei ER-negativen Fällen deuten möglicherweise auf einen weiteren Regulationsmechanismus der MT-Synthese. In wie weit die MT-Expression auch mit einer weiteren Beobachtung bei ER-negativen Mammakarzinomen, der Überexpression des Glutathion S-Transferase Isoenzym, steht, bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß der hier verwendete Antikörper gegen MT möglicherweise als Tumor- und/oder Differenzierungsmarker bei Adenokarzinomen des Ovars und des Uterus eingesetzt werden kann. Sowohl diese Verwendungsmöglichkeiten als auch der Zusammenhang mit der Prognose und dem Rezeptorstatus bei Mammakarzinomen bedarf jedoch weiterer Untersuchungen.

Literatur

Kelley, S. M.; Basu, A.; Teicher, B. A. et al.: Overexpression of metallothionein confers resistance to anticancer drugs. *Science* 241: 1813–1815 (1988).

Hamer, D. H.: Metallothionein. *Ann Rev. Biochem.* 55: 913–951 (1986).

Evering

W. E.; Haywood

S.; Elmes

M.; Jasani

B.; Trafford

J.: Histochemical and immunocytochemical evaluation of copper and metallothionein in the liver and kidney of copper-loaded rats. *J. Pathol.* 760: 305–312 (1990).