Gesteigerte Zinkausscheidung bei Patientinnen mit Ovarialtumoren

Studie im Rahmen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie

C.		Marth ^a
E.		Artner-Dworzak ^b
A.		Graf ^c
E.		Kapshammer ^d
H.		Meusburger ^e
U.		Denison ^f
L.C.		Euith ^g
G.		Sliutz ^h
D.		Fuchs ^b
W.		Stummvoll ^d
H.		Concin ^c
M.		Medl ⁱ
G.		Windbichler ^a
S.		Leodolter ^l
A.		Staudach ^c
H.		Salzer ^f
H.		Wachter ^b
O.		Dapunt ^a

^aUnivers.-Klinik f. Frauenheilk. Innsbruck (Vorst.: Prof. Dr. O. Dapunt) ^bInst. f. Med. Chemie u. Biochemie Innsbruck ^cLandesfrauenklinik Salzburg ^dGyn.-geb. Abt. KH Barhmerzigen Schwestern Linz ^eGyn.-geb. Abt. KH Bregenz ^fGyn.-geb. Abt. WilhelminenSpital Wien ^gGyn.-geb. Abt. KH Barmherzigen Brüder Eisenstadt ^hUnivers.-Frauenklinik Wien ⁱGyn.-geb. Abt. KH Lainz

Dr. C. Marth, Univers.-Klinik f. Frauenheilk., Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck

Zink ist ein Spurenelement, das an einer Vielzahl von wichtigen physiologischen Reaktionen beteiligt ist. So hängt die Aktivität von mehr als 200 Enzymen von der Anwesenheit von Zink ab. Auch die Genexpression wird durch zinkhaltige Proteine, sogenannte Transkriptionsfaktoren mit „Zinkfingern“, reguliert. Störungen des Zinkhaushaltes sind eine häufige Begleiterscheinung im Verlauf von malignen Erkrankungen. Bei einer Reihe von bösartigen Erkrankungen konnten erniedrigte Zinkspiegel im Serum gemessen werden. Es wird angenommen, daß endogen freigesetzte Zytokine die tubuläre Rückresorption reduzieren, und dadurch eine vermehrte Ausscheidung von Zink verursachen. Diese Zytokine, wie z. B. das Interferon- γ , sind auch an zahlreichen anderen Prozessen beteiligt und führen z. B. zu einer Aktivierung von Makrophagen und dadurch zu einer gesteigerten Ausscheidung von Neopterin.

In der vorliegenden Arbeit untersucht wird bei 93 Patientinnen mit benignen (n = 62) oder malignen epithelialen (n = 31) Ovarialtumoren präoperativ die Ausscheidung von Zink. Zusätzlich wurden als Parameter der Immunaktivierung Neopterin und als Tumormarker CA-125 gemessen.

Patientinnen und Methoden

Die 93 Patientinnen entstammen einer prospektiven Studie der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie zur Bestimmung der Wertigkeit der Neopterinausscheidung als prognostischer Faktor beim Ovarialkarzinom. Bei den bösartigen Tumoren überwogen die serösen Ovarialkarzinome. Bei den gutartigen Tumoren wurden vor allem Zystenadenome,

Funktionszysten und Dermatoide

diagnostiziert. Im präoperativ gewonnenen Harn wurde Zink mittels Flammen-Absorptions-Spektrophotometrie nachgewiesen. Die Zinkkonzentration wurde auf das Harnkreatinin bezogen, um Unterschiede in der Konzentrierung auszugleichen. Neopterin wurde mittels HPLC bestimmt, und ebenfalls auf das Kreatinin bezogen.

Ergebnisse

Die erhobenen Werte sind in der Tabelle zusammengefaßt:

Ovarial-Karzinome

Benigne Ovarialtumoren

Alter 45(33-59)' 63(55-73)' $p < 0,001$

Zink 1,33 (,94-2,2)' 24%: 2,13(1,4-3,6)' 48% $2 p < 0,001$

(mmol/mol cr)

Neopterin 182(145-232)' 11%' 290(190-419)' 52% $3 p < 0,001$

(μ mol/mol cr)

CA-125(U/ml) 15(9-29) 1 15% 4 315(79-780)' 81% $4 p < 0,001$

1 Die Ergebnisse sind als Median und in Klammer 1. bzw. 3. Quartile angegeben. Der Prozentsatz von Patientinnen, die über dem Grenzwert von 2.17 mmol/mol cr Zink\ 275 μ mol/mol cr Neopterin 3 und 45 U/ml CA-125 4 liegen.

Die Zinkausscheidung wies eine signifikante Korrelation mit der NeopterinKonzentration auf (Spearman Rangkorrelationskoeffizient $r_s = 0,316$, $p < 0,01$). Bei Patientinnen mit fortge-

schrrittenen Stadien präoperativ oder bei solchen mit Rezidiven konnten ebenfalls meist erhöhte Zinkkonzentrationen im Harn gemessen werden.

Die logistische Regression bestätigte Neopterin und das Alter als unabhängige Parameter, welche mit der Zinkkonzentration korrelierten.

Diskussion

Die erhöhte Zinkausscheidung bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen weist auf eine Störung der Nierentubuli hin, die bereits vor dem Einsatz einer nephrotoxischen Chemotherapie präexistent ist. Es ist bekannt, daß eine Reihe von Zytokinen wie Interferon, Tumor Nekrose Faktor oder Interleukin-6, die Zink-Rückresorption vermindern können. Die Korrelation der Zinkausscheidung mit dem Immunaktivierungs-Marker Neopterin bestätigt diese Hypothese. Die Bedeutung eines gesteigerten Zinkverlustes bleibt jedoch noch unbekannt. De Wys und Mitarbeiter beobachteten, daß das Tumorstadium in Zink-defizienten Mäusen verlangsamt wird. Außerdem konnten Allen und Mitarbeiter bei Patienten mit Bronchuskarzinomen einen Zusammenhang zwischen Zinkausscheidung und gestörter Lymphozytenfunktion erkennen. Aufgrund dieser Berichte und der hier vorgelegten Resultate sollte in weiterer Folge die prognostische Relevanz der Zinkausscheidung untersucht

werden. Die laufende Studie der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie wird dazu Gelegenheit geben. Literatur beim Verfasser.

104

Marth/Artner-Dworzak/Graf/Kapshammer/ Meusburger/Denison/Fuith/Sliutz/Fuchs/
Stummvoll/Concin/Medl/Windbichler/Leo-dolter/Staudach/Salzer/Wachter/Dapunt
Gesteigerte Zinkausscheidung tientinnen mit Ovarialtumoren
bei Pa-