Immunologisch relevante Marker beim Ovarialkarzinom

A.G.		Zeimet ^a
M.		Herold ^b
Ch.		Marth ^a
M.		Uhl-Steidl ^a
E.		Müller-Holzner ^a
M.		Widschwendter ^a
G.		Windbichler ^a
A.		Penz-Koza ^a
G.		Daxenbichler ^a
O.		Dapunt ^a

^aUnivers.-Klinik f. Frauenheilk. Innsbruck (Vorst.: Prof. Dr. O. Dapunt) ^bUnivers.-Klinik f. Innere Medizin (Vorst.: Prof. Dr. J. Patsch)

Dr. Alain G. Zeimet, Univers.-Klinik f. Frauenheilk., Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck

Es muß angenommen werden, daß beim Tumorpatienten eine latente antitumorale Abwehrreaktion initiiert wird. In aller Regel bleibt diese jedoch ohne adäquaten Zieffekt. Um eine solche Immunantwort beim Ovarialkarzinom näher zu qualifizieren und zu quantifizieren, wurden in der vorliegenden Studie lösliche Faktoren, die in der immunologischen Kaskade involviert sind, in 116 Patientinnen bestimmt. Als Maß für die Aktivierung des zell-u-lären Immunsystems wurden die lösliche IL-2 Rezeptorfraction, das Neopterin im Harn und im Serum herangezogen. Neben dem vermeintlichen Immunsuppressor IAP (immunsuppressives saures Protein) wurde das tumorassoziierte Zytokin 90-K als einer von den Tumorzellen selbst sezernierter Initiator einer zellulären Immunantwort serologisch bestimmt. Zusätzlich wurde die lösliche Fraktion von CD-44 Standard sowie von den beiden Splice-Varianten CD-44 V6 und V5 im Serum bestimmt. Die genaue Funktion des ubiquitär exprimierten CD-44 Standard und der in normalen Epithelien und vor allem in Tumorzellen sowie in aktivierten Lymphozyten exprimierten Varianten V5 und V6 sind bislang unbekannt. Anhand der CD-44 Variantenexpression scheinen Tumorzellen im Rahmen des Metastasierungsprozesses zirkulierende aktivierte Lymphozyten zu imitieren und so dem Immunsystem des Wirtsorganismus zu entgehen.

Material und Methoden

Prätherapeutisch gewonnene Seren und Überlebensdaten von 116 Ovarialkarzinompatientinnen zwischen 23 und 82 Jahren (Median: 63 Jahre) standen zur Durchführung dieser retrospektiven Studie zur Verfügung. Bei 28 (24%) dieser Patientinnen lag ein klinisches Stadium (FIGO) I, bei 7 (6 %) ein FIGO II, bei 69 (60 %) ein FIGO III und bei 12 (10%) ein FIGO IV vor. Die histopathologische Untersuchung ergab: 59 (51%) seröse, 40 (35%) muzinöse Zystadenokarzinome, 4 (3%) endometrioid, 4 (3%) Klarzell und 9 (8%) entdifferenzierte Karzinome. Grading: Grad I in 9%, Grad II in 54 % und Grad III in 37 % der Fälle.

Das Harnneopterin wurde wie im Detail beschrieben mittels HPLC bestimmt [1]. Die Serummarker-Bestimmung erfolgte nach Vorschrift der respektiven kommerziell verfügbaren Kits: Neopterin (RIA; Henning, Berlin BRD), IL-2 Rezeptor (ELISA; Fa. Immuno-tech S.A. Marseille France), IAP (Mancini Test; Sanko Junyaku Co. LTD. Tokyo). Die Elisa Kits zur CD-44 Standard, CD-44 Varianten V5 und V6-Bestimmung wurden freundlicherweise von der Fa. Bender MedSystems (Wien) zur Verfügung gestellt.

Ergebnisse

Die Prozentsätze an pathologisch erhöhten Markerwerten sind zusammen mit den jeweiligen Grenzwerten in Tabelle 1 aufgelistet. Es konnten signifikante positive Assoziationen zwischen IAP und folgenden Parametern festgestellt werden: Malignitätsgrad ($p < 0,05$); Thrombozytenzahl ($p < 0,001$); FIGO-Stadium ($p < 0,05$); CA-125 ($p < 0,001$); Interleukin-2 Rezeptor ($p < 0,001$); Neopterin im Harn und im Serum ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$). Des weiteren korrelierte der gemessene Interleukin-2 Rezeptor positiv mit dem FIGO-Stadium ($p = 0,05$), dem CA-125 ($p < 0,01$), dem Zytokin 90 K ($p < 0,05$) sowie mit dem Neopterin im Harn und im Serum ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$). Eine weitere positive Assoziation konnte zwischen der CD-44 Variante V5 und V6 ($p < 0,001$) gefunden werden. Inter-essanterweise war die Variante V5 negativ zum Malignitätsgrad ($p < 0,05$) und dem CD-44 Standard ($p < 0,05$) korreliert. In den Überlebensanalysen konnte die seit längerem bekannte Rolle des Harnneopterins als unabhängiger negativer Prognosefaktor bestätigt werden ($p < 0,01$) [2]. In den Kaplan Meier Kurven wiesen alle Patientinnen mit einer IAP-Serumkonzentration über 1.200 $\mu\text{g/ml}$ eine wesentlich schlechtere Prognose bezogen auf das Gesamtüberleben auf als Patientinnen mit niedrigen IAP-Konzentrationen ($p = 0,006$). Der Umstand, daß eine prätherapeutische Serumkonzentration von der CD-44 Variante V5 über 35 ng/ml mit einer im Vergleich zu niedrigeren Werten signifikant günstigeren Prognose einhergeht ($p = 0,017$), muß als präliminäres Ergebnis gewertet werden.

Tabelle 1.

Prävalenz erhöhter Markerwerte bei 116 Ovarialkarzinompatientinnen bezogen auf die angegebenen Grenzwerte

Löslicher Marker

Zytokin 90K

Neopterin (Harn)

Neopterin (Serum)

IL-2 Rez.

IAP

CD44-std

CD44-v5

CD44-v6

Grenzwert

6U/ml

275 $\mu\text{mol/mol}$ 10 nmol/l 4,8 ng/ml 800 $\mu\text{g/ml}$ 450 ng/ml 61 ng/ml 253 ng/ml

% -Markererhöhung

51% 42% 86% 17% 51% 69% 7% 2%

Literatur

Werner ER, Bichler A, Daxenbichler G, Fuchs D, Fuith LC, Hausen A, Hetzel H, Reibenegger G, Wachter H: Determination of Neopterin in Serum and Urine. Clin Chem (1987); 33/2: 62-66.
Marth C, Weger A, Müller-Holzner E, Zeimet AG, Moncayo-Naveda H, Daxenbichler G, Reibenegger G, Fuchs D, Wachter H, Dapunt O: The Prognostic Value of Nuclear Roundness and Neopterin in Ovarian Cancer. Eur J Cancer (1993); 29A: 1863-1868.

106

Zeimet/Herold/Marth/Uhl-Steidl/Müller-
Holzner/Widschwendter/Windbichler/Penz-
Koza/Daxenbichler/Dapunt
Immunologisch relevante Marker beim Ovarialkarzinom