

# Die Bedeutung von C<sub>1</sub>-Inaktivator, $\alpha_1$ -Antichymotrypsin und Inter- $\alpha$ -Trypsin-Inhibitor in der Diagnostik und Nachsorge maligner Tumore

G. Wintzer, O. Koch, G. Uhlenbruck

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Köln-Lindenthal (Direktor: Professor Dr. Dr. H. Pichlmaier)  
und der Medizinischen Universitätsklinik Köln-Lindenthal (Direktor: Professor Dr. R. Gross)

## Zusammenfassung:

*Der C<sub>1</sub>-Inaktivator, das  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin und der Inter- $\alpha$ -Trypsin-Inhibitor wurden im Plasma von Karzinomträgern bestimmt. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe und zu einem Kollektiv gutartiger Erkrankungen fanden sich beim C<sub>1</sub>-Inaktivator und beim  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin präoperativ signifikante Konzentrationserhöhungen. Im Einzelfall waren aufgrund der großen Streubreite der Werte keine diagnostischen Aussagen möglich. Der Inter- $\alpha$ -Trypsin-Inhibitor zeigte keine signifikanten Konzentrationsunterschiede. Bei radikal operativ entfernten Malignomen fielen postoperativ die Konzentrationen von C<sub>1</sub>-Inaktivator und  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin, wogegen die Titer bei unvollständig resezierten oder palliativ behandelten Tumoren anstiegen. Die beiden Akute-Phase-Proteine C<sub>1</sub>-Inaktivator und  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin sind zur frühzeitigen Rezidivdeckung in der Behandlung maligner Tumore geeignet.*

## Schlüsselwörter:

*C<sub>1</sub>-Inaktivator –  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin – Inter- $\alpha$ -Trypsin-Inhibitor – Diagnose – Therapiekontrolle maligner Tumore.*

## Summary:

*C<sub>1</sub>-Inaktivator,  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin and Inter- $\alpha$ -Trypsin Inhibitor were quantified in plasma of patients with malignant diseases. There was a significant rise in concentration of C<sub>1</sub>-Inaktivator and  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin with the malignant tumors in comparison with a group of patients with benign diseases and normal healthy controls. However could be elaborated, because of unspecificity no useful diagnostical value issue. Inter- $\alpha$ -Trypsin Inhibitor showed no significant difference in concentration levels. Radically operated tumors revealed decreasing levels, postoperatively, of C<sub>1</sub>-Inaktivator and  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin, whereas titers increased with partially resected or palliatively treated tumors. The two Acute Phase Proteins C<sub>1</sub>-Inaktivator and  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin are therefore suitable for the early relapse-monitoring in cancer therapy.*

## Key words:

*C<sub>1</sub>-Inaktivator –  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin – Inter- $\alpha$ -Trypsin Inhibitor – Diagnosis – Therapy monitoring of neoplasmas.*

## Einführung

Unter den physiologischen Plasmaproteinen zeigen besonders die Gruppe der Akute-Phase-Proteine deutliche Konzentrationsanstiege beim Vorhandensein einer malignen Erkrankung (1–3). Diese Titererhöhungen finden sich aber auch bei anderen gutartigen Erkrankungen und bei ungewöhnlichen hyperergenen physiologischen Belastungen (4, 5). Wesentlich für das Zustandekommen einer Akute-Phase-Reaktion sind über-

geordnete Prozesse wie Entzündung, Nekrose und Blutung. Hierbei werden offenbar Mediatoren aus dem traumatisierten Gewebe freigesetzt, welche intrahepatisch und lymphozytär die Synthese von Akute-Phase-Proteinen induzieren. Neben dem Abfall der Immunglobuline (IgG, IgM, IgE) und der Konzentrationsverminderung des Albumins und des Präalbumins als Zeichen kataboler Stoffwechsellaagen, stellt die persistierende

Akute-Phase-Reaktion die wichtigste tumorbegleitende Auswirkung auf den intravasalen Serumproteinpool dar (Abb. 1). In unserer Untersuchung bemühten wir uns, die Beziehungen der beiden Akute-Phase-Proteine  $C_1$ -Inaktivator und  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin zum malignen Prozeß aufzuzeigen. Der Inter- $\alpha$ -Trypsin-Inhibitor wurde als nicht Akute-Phase-Protein in die Untersuchung aufgenommen, um sein Konzentrationsverhalten gegenüber der malignen Erkrankung erstmalig zu bestimmen.

## Material und Methoden

Die Titer der drei Serumglykoproteine wurden im (EDTA) Plasma nach der Methode der radialen Immundiffusion (6) auf LC Partigen Immundiffusionsplatten (Behringwerke, Marburg) bestimmt. Die Tumorsplasmen entstammten einem Kollektiv von 115 Malignomkranken; den größten Anteil mit 48% stellten dabei Patienten mit kolorektalen Karzinomen. Die gutartigen Erkrankungen wurden größtenteils durch akut oder chronisch entzündliche Prozesse repräsentiert. Die Verteilung der beiden Gruppen wird in Abb. 2 und 3 verdeutlicht. Als Kontrollkollektiv dienten 26 gesunde Normalpersonen verschiedenen Alters.

## Ergebnisse

### Diagnostische Wertigkeit von $C_1$ -Inaktivator, $\alpha_1$ -Antichymotrypsin und Inter- $\alpha$ -Trypsin-Inhibitor

Bei der präoperativen, prätherapeutischen Bestimmung von  $C_1$ -Inaktivator und  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin finden sich für beide Proteine innerhalb der Gruppe der Patienten mit malignen Erkrankungen signifikante Konzentrationserhöhungen im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit gutartigen Erkrankungen ( $C_1$ -Inaktivator:  $P < 0.025$ ,  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin:  $P < 0.0025$ ) und im

Vergleich zum Kollektiv gesunder Kontrollpersonen ( $C_1$ -Inaktivator:  $P < 0.0005$ ,  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin:  $P < 0.0005$ ). Die statistisch breite Streuung der einzelnen Ergebnisse erlaubt keine Anwendung der Bestimmung in der Diagnostik einer malignen Erkrankung. Der Inter- $\alpha$ -Trypsin-Inhibitor, dem kein Charakter eines Akute-Phase-Proteins zukommt, verteilt sich innerhalb der Gruppen relativ homogen und läßt keine signifikanten Konzentrationsunterschiede erkennen (siehe Abb. 4).

Die differentialdiagnostische Aussagekraft der Bestimmung von  $C_1$ -Inaktivator und  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin wurde am Beispiel gut- und bösartiger kolorektaler Erkrankungen ermittelt. Es wurden 33 Fälle mit kolorektalen Karzinomen mit einem Kollektiv benigner Erkrankungen des Kolon und Rektum entzündlichen Charakters (M. Crohn, Colitis Ulcerosa) und nicht entzündlicher Erkrankungen wie kolorektale Adenome verglichen. Die Konzentrationsunterschiede (siehe Abb. 5) sind jedoch nicht so eindeutig, daß ihnen eine differentialdiagnostische Aussage zukommen könnte.

### Bedeutung von $C_1$ -Inaktivator und $\alpha_1$ -Antichymotrypsin in der Verlaufskontrolle maligner Erkrankungen

Ausgeprägte tumorbegleitende Konzentrationsänderungen der beiden Proteine  $C_1$ -Inaktivator und  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin finden sich bei der vergleichenden prä- und postoperativen Bestimmung der Titerhöhe über einen Zeitraum von 3 bis 5 Monaten. So zeigten Tumorpasienten, bei denen eine radikale Entfernung des Tumors chirurgisch vorgenommen werden konnte, zum Zeitpunkt des ersten klinischen Nachsorgetermins nach ca. 3 Monaten fallende Konzentrationen der beiden Proteine (Tab. 1). Titerveränderungen unter 3% wurden im Rahmen des Meßfehlers der Methode als indifferent

Abb. 1:

Einfluß des malignen Tumors auf das intravasale Glykoproteinmuster

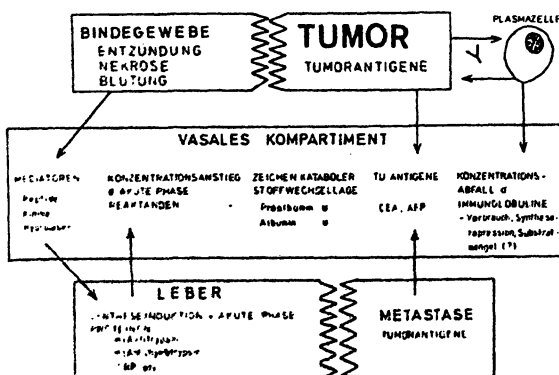
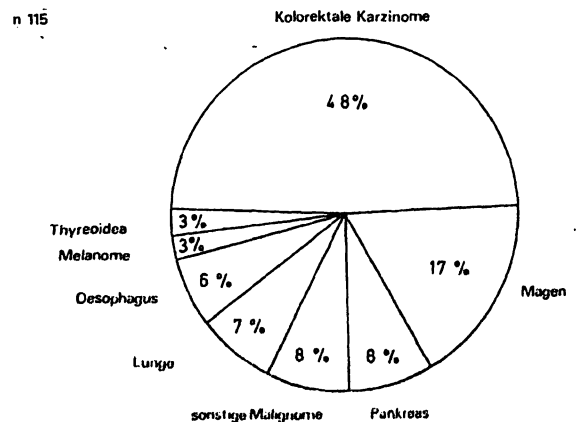


Abb. 2:

Häufigkeitsverteilung der malignen Tumore im untersuchten Krankengut



betrachtet. Ein Abfall der Titerhöhe fand sich beim  $C_1$ -Inactivator in 85% der untersuchten Fälle, beim  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin fielen die Konzentrationen in 91% der Fälle.

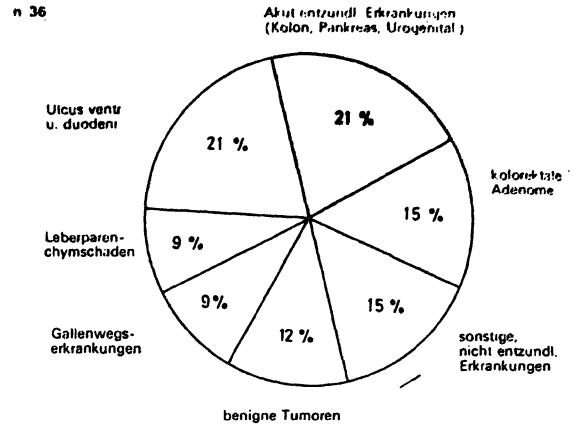
Im Gegensatz hierzu fanden sich bei Tumoren, die nur teilweise resezierbar waren oder palliativ behandelt werden mußten, bereits zum ersten Nachsorgetermin ansteigende Konzentrationswerte (Tab.2). Der  $C_1$ -Inactivator zeigte in 79% der Fälle Anstiege, das  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin stieg sogar in allen untersuchten Fällen an. Die Zahl ansteigender Titer innerhalb der Gruppe der radikal operierten Karzinome geht möglicherweise zum Teil zu Lasten okkulten Metastasenwachstums, welches für uns bislang klinisch nicht zu ermitteln war.

Zytostatisch behandelte Patienten wurden in beide Gruppen nicht aufgenommen, da gezeigt werden konnte, daß abfallende Titer während dieser Therapie im wesentlichen ein Korrelat der eingeschränkten hepatischen und lymphozytären Synthese sind und nicht der Tumorremission zugeordnet werden können. Die Tumorbestrahlung scheint einen weitaus geringeren Einfluß zu haben.

In der konsequent durchgeführten Nachsorge chirurgisch behandelter Tumore ist die Bestimmung der beiden Akute-Phase-Proteine  $C_1$ -Inactivator und  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin zur frühzeitigen Rezidiv- und Metastasenaufdeckung geeignet. Operativ radikal entfernte Malignome weisen in der postoperativen Phase einen

Abb. 3:

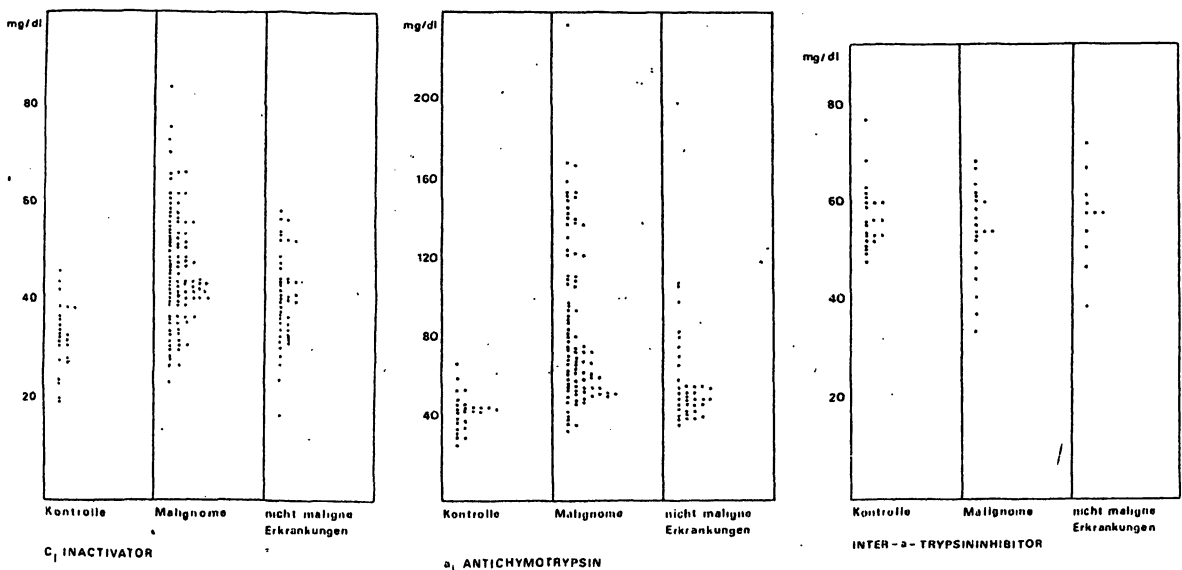
Häufigkeitsverteilung der Erkrankungstypen im Kollektiv gutartiger Erkrankungen



abfallenden Titer auf, der sich in der folgenden Zeit auf einem niedrigen Konzentrationsniveau einpendelt. Entwickelt sich postoperativ ein Rezidiv, so findet man dazu korrelierend ansteigende Konzentrationen. Ebenso lassen sich auch in Fällen, die keiner radikal chirurgischen Therapie zugänglich waren, ansteigende Titerwerte aufzeigen (Abb. 6 und 7). Unmittelbar postoperativ kommt es in allen untersuchten Fällen aufgrund der ausgedehnten Gewebetraumatisierung zu einer erhebli-

Abb. 4:

Konzentrationsverhalten des  $C_1$ -Inactivator,  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin und Inter- $\alpha$ -Trypsin-Inhibitor im Plasma von Patienten mit benignen und malignen Erkrankungen



chen Akute-Phase-Reaktion, die aber nach ca. 20 bis 30 Tagen abgeklungen ist, so daß nach diesem Zeitraum die Titer der beiden Proteine erstmalig prognostisch interpretierbar sind.

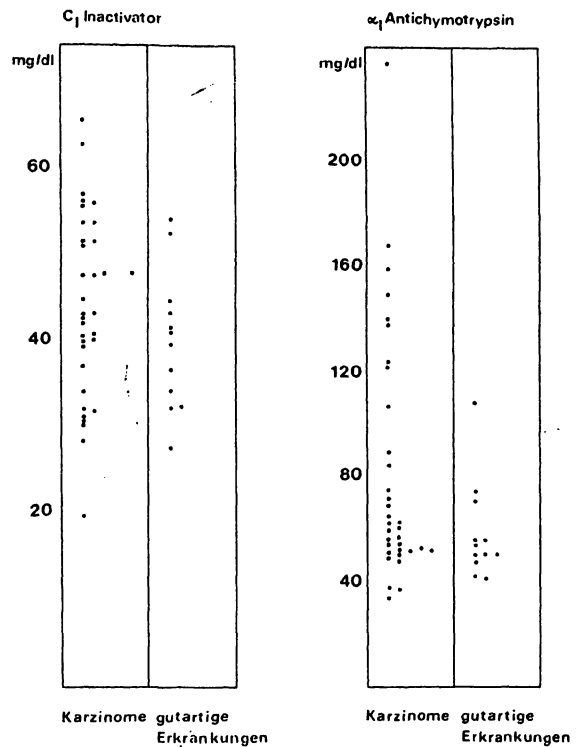
Beim  $C_1$ -Inaktivator fand sich in den Fällen 1444 und 1227 nach der Akuten Phase-Reaktion zunächst ein Konzentrationsabfall unter die präoperativen Titer, ein beginnendes Rezidivwachstum ließ die Werte aber wieder ansteigen. Am Beispiel des Falles 1004 wird deutlich, daß schon ab dem 100. postoperativen Tag wegen der erhöht bleibenden Konzentrationswerte eine Metastasierung vermutet werden konnte, welche aber erst am 600. postoperativen Tag durch einen raschen Anstieg der Transaminasen auch klinisch als Lebermetastase diagnostiziert wurde. Trotz fehlender präoperativer Werte zeigten die beiden Krankheitsverläufe 1841 und 1823 anhand von postoperativen Bestimmungen die Möglichkeit auf, auch in diesen Fällen die Entwicklung eines Rezidivs vorzeitig erkennen zu können. Die Konzentrationsverläufe von  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin entsprachen in den wesentlichen Tendenzen den Titerverläufen von  $C_1$ -Inaktivator.

## Diskussion

Die Bestimmung von physiologischen Serumglykoproteinen in der onkologischen Diagnostik bietet nur geringe Vorteile gegenüber der konventionellen klinisch-laborchemischen Tumordiagnostik, die sich lediglich auf unspezifische Parameter (BKS, Konzentrationsabfall des Hämoglobin als Zeichen okkultur Blutungen, Aktivitätsanstieg der Laktatdehydrogenase als Aus-

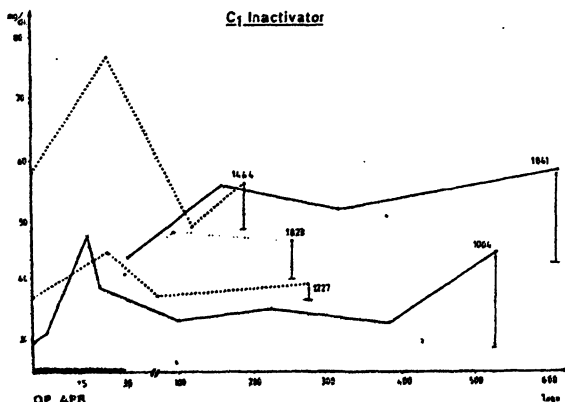
## Abb. 5:

Konzentrationen des  $C_1$ -Inaktivator und  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin bei kolorektalen Erkrankungen



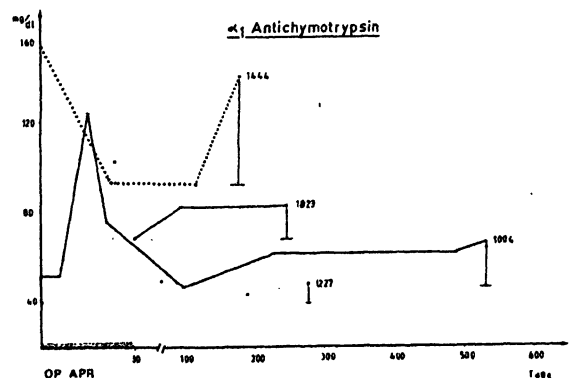
## Abb. 6:

Titerverläufe des  $C_1$ -Inaktivator bei rezidivierenden oder metastasierenden malignen Tumoren



## Abb. 7:

Titerverläufe des  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin bei rezidivierenden oder metastasierenden malignen Tumoren



druck gesteigerter anaerober Prozesse) stützt. Als Screening-Test zur Erfassung der gut therapierbaren Tumorstadien haben jedoch alle diese Parameter versagt.

Für den  $C_1$ -Inaktivator konnten wir die von Bach-Mortensson et al. beschriebene Tumorspezifität dieses Proteins nicht bestätigen (7). Unsere Ergebnisse entsprachen vielmehr denen von Astrup et al. (8), die Titererhöhungen des  $C_1$ -Inaktivator auch bei vielen nichtneoplastischen Erkrankungen nachwiesen.

Die Bedeutung der Bestimmung von Akute-Phase-Proteinen, aufgezeigt am Beispiel des  $C_1$ -Inaktivators und des  $\alpha_1$ -Antichymotrypsins, liegt in der Nachsorge und Therapiekontrolle von chirurgisch behandelten malignen Tumoren. Vor allem das  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin erwies sich als ein sehr sensibler Krankheitsparameter,

dessen Titerverläufe ein gutes Korrelat zum Tumorverlauf darstellen (9). Wir schlagen den Einsatz der Bestimmung von Akute-Phase-Proteinen bei jenen Tumorverläufen vor, bei denen aufgrund histotypischer Eigenschaften des Tumorgewebes keine „spezifischen“ Antigene im Serum klinisch bestimmbar sind (z. B. Melanome, Sarkome, u. a.). Eine weitere Einsatzmöglichkeit sehen wir in der kombinierten Bestimmung von Akute-Phase-Proteinen und dem Carcinoembryonalen Antigen (CEA) bei chirurgisch behandelten Frühstadien kolorektaler Tumoren (DUKESA, B), da in diesen Fällen der CEA-Titer zumeist unauffällig ist und keine Einschätzung der Operationswertigkeit erlaubt.

Es muß beachtet werden, daß die Bestimmung von physiologischen Serumglykoproteinen bei der Rezidiv-aufdeckung ein unspezifisches Vorgehen ist, und daß gleichzeitig auftretende akut-entzündliche Erkrankungen durch eine Titererhöhung Rezidivwachstum vortäuschen können. Diese Begleiterkrankungen sind aber auch mit anderen klinischen Zusatzuntersuchungen erfassbar, so daß die Titererhöhung dadurch nachträglich „spezifiziert“ werden kann. Weitere Untersuchungen werden klären, inwieweit eine gezielte Glykoproteinemusterdiagnostik oder eine kombinierte Bestimmung von Akute-Phase-Proteinen und Tumorantigenen (z. B. CEA, AFP) eine erhöhte Tumorcharakteristik erbringen kann.

(Die Untersuchungen wurden in großzügiger und dankenswerter Weise von Herrn Dr. rer. nat. S. Baudner von den Behringwerken, Marburg, unterstützt.)

Tab. 1:

Konzentrationsänderungen des  $C_1$ -Inaktivator und  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin bei radikal operierten Malignomen oder bei Malignomen mit Tumorremission

$C_1$ IA (n. 33)	3-10 %	11-20 %	21-30 %	> 30 %	Gesamt
Abfall	5	11	5	7	28
Anstieg	2		2		4
indiff.	1				1

$\alpha_1$ X (n. 33)	3-20 %	21-40 %	41-60 %	> 60 %	Gesamt
Abfall	8	10	10	2	30
Anstieg	2				2
indiff.	1				1

Tab. 2:

Konzentrationsänderung des  $C_1$ -Inaktivator und  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin bei primär inoperablen, rezidivierenden oder metastasierenden Malignomen

$C_1$ IA (n. 25)	3-10 %	11-20 %	21-30 %	> 30 %	Gesamt
Abfall	2		1		3
Anstieg	4	3	2	10	19
indiff.	2				2

$\alpha_1$ X (n. 25)	3-20 %	21-40 %	41-60 %	> 60 %	Gesamt
Abfall					
Anstieg	9	4	3	9	25
indiff.					

## Schrifttum:

1. SNYDER, S., ASHWELL, G.: Quantitation of Specific Serum Glycoproteins in Malignancy. Clin. Chim. Acta 34, 449-455 (1971).
2. BRADLEY, W. P., BLASCO, A. P., WEISS, J. F., ALEXANDER, J. C., SILVERMAN, N. A., CHRETIEN, P. B.: Correlations among serum protein-bound carbohydrates, serum glycoproteins, lymphocyte reactivity, and tumor burden in cancer patients Cancer 40, 2264-2272 (1977).
3. BACCHUS, H.: Serum glycoproteins and malignant neoplastic disorders. Crit. Rev. Clin. Sci. 8, Issue 4, 333-362 (1978).
4. GARNOT, K.: Plasma Protein Pattern in Acute Infectious Diseases. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 34, 75-81 (1974).
5. LIESEN, P. H.: Metabolische Adaptationen an akute und chronische Ausdauerbeanspruchungen (insbesondere beim älteren Menschen). Habilitationsschrift, Köln (1977).
6. MANCINI, G., CARBONARA, A. O., HEREMANS, J. F.: Immunochemical quantitations of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry 2, 235-254 (1965).
7. BACH-MORTENSSON, N., OSTHER, K., STROYER, I.:  $C_1$  Esterase Inactivators and  $C_4$  in malignant diseases The Lancet, Sept. 13, 499-500 (1975).
8. ASTRUP, J., COLSTRUP, H., FRANDSEN, B.: Complement  $C_1$  Inactivator in the serum of patient with malignant diseases. Acta Radiol. Ther. Phys. Biol. 16, 394-400 (1977).
9. KELLY, U. L., COOPER, E. H., ALEXANDER, C., STONES, J.: The Assessment of Antichymotrypsin in Cancer Monitoring. Biomed. 28, 209-215 (1978).

## Anschriften der Autoren:

Dr. med. G. Wintzer  
Chirurgische Universitätsklinik Köln-Lindenthal  
Josef-Stelzmann-Straße 9  
D-5000 Köln 41  
Professor Dr. med. G. Uhlenbruck  
cand. med. O. Koch  
Medizinische Universitätsklinik Köln-Lindenthal  
Abteilung für Immunbiologie  
Kerpener Straße 15  
D-5000 Köln 41