

Neuron-Spezifische-Enolase (NSE) – Ein Marker für das metastasierende Seminom – Ein Methodenvergleich

Neuronspecific Enolase (NSE) – A Tumor Marker in Metastatic Seminoma – A Comparison of Methods

G. M. Oremek¹, W. Boeckmann², U. B. Seiffert¹, D. Jonas²

Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt

¹ Klinisch-chemisches Zentrallaboratorium, Zentrum der Inneren Medizin

² Abteilung für Urologie, Zentrum der Chirurgie

Zusammenfassung:

Bei 70 Patienten mit einem metastasierenden Seminom wurde die neuronspezifische Enolase (NSE) im Serum bestimmt und mit den anerkannten Tumormarkern Alpha-Fetoprotein (AFP) und humanem Choriongonadotropin (HCG) verglichen. Erhöhte NSE-Konzentrationen wurden bei 40 Patienten (58%) gemessen. Nach der durchgeführten Chemotherapie beobachteten wir einen Abfall der NSE-Aktivität in den Normbereich. Die Bestimmungen von NSE wurden mit radioimmunologischen und fluorometrischen DELFIA®-Verfahren durchgeführt.

Schlüsselwörter:

Neuronspezifische-Enolase – Seminom – immunologische Methoden

Summary:

In serum from 70 patients with metastatic seminoma neuronspecific enolase (NSE) was determined and compared to the established tumor markers alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (HCG). Markedly increased serum NSE activity was measured in 40 of 70 patients (58%). After successful chemotherapy a fall in serum NSE activity to within the normal range was observed. NSE was determined with radio-immunologic and fluoroimmunometric methods.

Keywords:

Neuronspecific Enolase – seminoma – immunologic Methods

Einleitung

Der Einsatz von etablierten Tumormarkern in der Labordiagnostik Alpha-Fetoprotein (AFP) und Choriongonadotropin (HCG), bei Hodenkarzinomen ist beschrieben [1–4]. Bei dem Seminom des Hodens sind beide Tumormarker wenig aussagekräftig. Auf der Suche nach einem geeigneten Marker für das metastasierende Seminom wurde die neuronspezifische Enolase (NSE) untersucht. Neuronspezifische Enolase (NSE) ist ein Isoenzym der Enolase. Die Enolasen stellen eine Gruppe dimerer Enzyme dar, die die glykolytische Umwandlung von 2-Phosphoglycerat in Phosphoenolpyruvat katalysieren. Aufgrund ihrer verschiedenen Untereinheiten kann zwischen 3 verschiedenen Typen α , β , γ unterschieden werden; wobei die γ -Form als neuronspezifische Enolase (NSE) bezeichnet wird mit einem Molekulargewicht von 39.000 D.

Material und Methoden

Die Bestimmung der neuronspezifischen Enolase erfolgte mit neuen fluorometrischen Delfia®-NSE-Testverfahren und radioimmunologisch.

Methode 1 – Fluoreszenz-Verfahren: Die Bestimmung der NSE im Serum erfolgte unter Verwendung des DELFIA®-NSE-Testkits (Pharmacia-LKB). Bei der Methode handelt es sich um einen zweiseitigen fluorometrischen Festphasenassay, dessen beiden monoklonalen anti-NSE-Antikörper gegen unterschiedliche Epitope der NSE gerichtet sind. Zu Beginn der Reaktion erfolgt die Bindung der in der Probe vorliegenden NSE an den Festphasenantikörper (AK1). Ein in freier Lösung vorliegender Europium-markierter anti-NSE-Antikörper (Zweitantikörper, AK2) vermag an die zuvor gebildeten AK1-NSE-Komplexe zu bin-

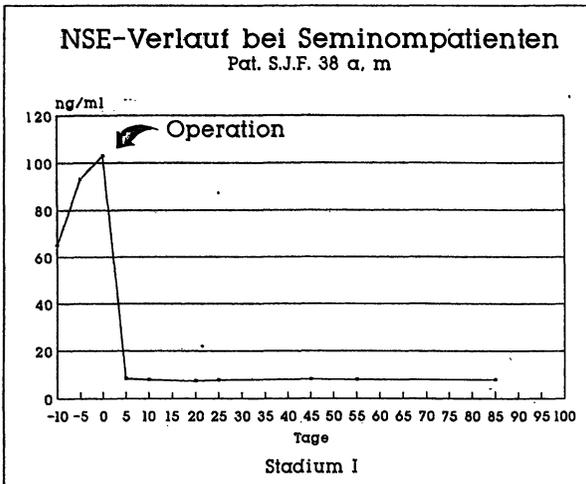


Abbildung 1

den. Nach 60 Minuten Inkubation werden zunächst die im Überschuß vorliegenden Zweitantikörper entfernt. Anschließend erfolgt die Zugabe einer Enhancer-Lösung, die das Europium vom Zweitantikörper löst und in einen Chelatkomplex überführt. Die intensive Fluoreszenz des Europium-Chelatkomplexes ist der in der Probe vorliegenden NSE-Konzentration direkt proportional. Die Bestimmung der NSE-Konzentration erfolgte im frischen Serum am 1230 Arcus-Fluorometer.

Methode 2 – Radioimmunologisches Verfahren: Die Bestimmung erfolgte mit dem NSE-RIA (Pharmacia-LKB) mittels eines double antibody Radioimmunoassay [5]. AFP wurde mit dem Enzymun-Test am ES-600, das β -HCG wurde mit dem EIA (Roche) bestimmt. 70 Patienten mit einem histologisch gesicherten Seminom stellen das betrachtete Patientenkollektiv dar.

Ergebnisse

Methodenvergleich: Die mit der Fluoreszenz-Methode erhaltenen Werte der NSE-Aktivität im Serum zeigen eine

sehr gute Korrelation zu den mit der radiochemischen Methode erhaltenen Meßwerten. Der Korrelationskoeffizient beträgt $r = 0,95$ und die Gleichung der linearen Regression lautet $y = 0,69x + 4,3$. Das Fluoreszenz-Verfahren mittels des DELFIA®-Testkits erwies sich als eine sehr praktikable Methode, die der radiochemischen seitens der Kosten, des Zeitaufwandes und der Entsorgung überlegen ist. Die AFP-Konzentration von den 70 Seminom-Patienten lag im Normbereich mit Mittelwerten von $\bar{x} = 9,5 + 1,8$ ng/ml. β HCG war bei 10 % der Patienten ($n = 7$) erhöht $\bar{x} = 45,9 + 19,6$ IU/l. Bei 58 % der Seminom-Patienten ($n = 40$) wurden erhöhte NSE-Konzentrationen gemessen mit einem $\bar{x} = 38,0 + 4,1$ μ g/l. Als Beispiel wird in Abbildung 1 der Verlauf der NSE-Konzentration bei einem 38 Jahre alten Patienten dargestellt. Nach 6 Monaten erfolgloser konservativer Therapie durch den Hausarzt bei NSE-Werten um 103 μ g/l und β HCG-Werten um 85 IU/l wurde der Patient durch Semikastratio rechts von einem reinen Seminom, Stadium pT1 befreit. Der postoperative Abfall der Tumormarkerkonzentration – β HCG-Werte um 7,5 IU/l und NSE-Werte unter 10 μ g/l – ist positiv zu werten. Der Patient wird weiter überwacht. NSE erwies sich als brauchbarer Tumormarker bei Therapie und Verlaufskontrolle von metastasierenden Seminom.

Literatur:

1. Mann, K.: Tumormarker bei Hodenkarzinom. Urologe (A) (1990) 29: 77–86
2. Mann, K., Bechtel, U., Gokel, J.M., Golz, R., Schubert, E., Siddle, K.: Aktueller Stand der Tumormarker bei Hodenkarzinom. In: Schmoll, Weißbach (Hrsg.) Diagnostik und Therapie von Hodentumoren. Springer Berlin-Heidelberg (1988) S. 61
3. Kramer, W., Oremek, G., Nickel, R., Seiffert, U.B., Jonas, D.: Therapie und Verlauf von 5 Patienten mit β -HCG positivem Seminom des Hodens. In: Schmoll, Weißbach (Hrsg.) Diagnostik und Therapie von Hodentumoren. Springer Berlin-Heidelberg (1988) S. 440
4. Dahlmann, N.: Serummarker bei Hodentumoren. Urologe (B) (1992) 32: 17–20
5. Kuzmits, R., Scherthner, G., Krisch, K.: Serum neuron-specific enolase: A marker for response to therapy in seminoma. Cancer 60: 1017–1021 (1987)

Anschrift des Verfassers:

Dr. Gerhard Oremek
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt
Klinisch-Chemisches Zentrallaboratorium des Zentrums
der Inneren Medizin
Theodor-Stern-Kai 7
6000 Frankfurt am Main