

Stefan Hans Bruno Thron

Dr. med. dent.

Expression und Bedeutung des Urokinasetyp-Plasminogenaktivators (uPA), des Plasminogenaktivator-Inhibitors 1 (PAI-1) und des Plasminogenaktivator-Inhibitors 2 (PAI-2) beim primären Mammakarzinom

Geboren am 14.07.1969 in Mannheim

Reifeprüfung am 25.04.1989 in Mannheim

Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom SS 1991 bis WS 1997

Physikum am 07.10.1994 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Staatsexamen am 06.08.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Bastert

Für die Invasivität eines Tumors und die Fähigkeit zur Metastasierung spielen extrazelluläre proteolytische Enzyme eine wichtige Rolle. Neben lysosomalen Proteasen wie Kathepsin B und D sowie Kollagenasen spielen das Plasminogenaktivator-System eine wichtige Rolle. Durch den An- und Abbau von peritumorale Matrix fördern sie den Anschluß an das Blutsystem und ermöglichen den Tumorzellen die Gewebeinvasion und die hämatogene Metastasierung. Das Plasminogenaktivator-System besteht aus uPA (Urokinasetyp-Plasminogenaktivator) und dessen Inhibitoren PAI-1 und PAI-2 (Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1 und Typ 2). Den zentralen Schritt bei der proteolytischen Kaskade bildet die Aktivierung des Proenzym Plasminogen zu Plasmin durch uPA. Die Inhibitoren PAI-1 und PAI-2 hemmen uPA und tragen damit zu einer gesteuerten Tumorausbreitung bei.

Verschiedene Untersuchungen beim primären Mammakarzinom messen dem Plasminogenaktivator-System eine prognostische Bedeutung zu. Erhöhte Werte von uPA und PAI-1 waren mit einem verkürzten rezidivfreien Intervall und einem verkürzten Gesamtüberleben korreliert.

In dieser Studie wurde der Gehalt an uPA-, PAI-1- und PAI-2-Antigen im Zytosol von 232 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom mittels monoklonaler Antikörper und der ELISA-Technik gemessen. Als Vergleichskollektiv dienten 10 Patientinnen mit benignen Tumoren (Fibroadenome und fibrozystische Mastopathien). Der mediane Gehalt an uPA-Antigen (Median: 0,99 ng/mg Protein; Bereich: 0-33) war in Primärtumoren höher als in benignen Tumoren (Median 0,0 ng/mg Protein, Bereich: 0-0,57). Auch der mediane Gehalt von PAI-1 war bei Malignomen (Median: 13,63 ng/mg Protein, Bereich: 0-297,72) höher als bei den benignen Gewebeproben (Median: 0,42 ng/mg Protein, Bereich: 0-5,2); ebenso war der mediane PAI-2 Gehalt in der malignen Gruppe (Median: 2,4084 ng/mg Protein, Bereich 0-959,76) höher als in der benignen Gruppe (Median: 0,0 ng/mg Protein, Bereich: 0-1,54). Ein Vergleich des Antigengehaltes in der Gruppe der Primärtumoren mit der benignen Gruppe unter Verwendung des Wilcoxon-Rangsummentests ergab für alle drei Parameter des PA-Systems einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,001$).

Zwischen uPA, PAI-1 und den etablierten Prognosefaktoren wie Lymphknotenstatus, Hormonrezeptoren, S-Phase und Lymphangiosis Carcinomatosa konnte keine Korrelation gefunden werden. Signifikante Unterschiede bestanden bei PAI-1 mit dem Differenzierungsgrad ($p=0,034$), zwischen uPA und der Ploidie ($p=0,04$), sowie zwischen PAI-2 und dem Menopausenstatus ($P=0,047$) und der Ploidie ($p=0,025$). Ein inverser Zusammenhang bestand zwischen der Tumorgröße und PAI-1 ($p=0,011$).

Bei einer mittleren Beobachtungszeit von 26 Monaten (Bereich: 3-48) trat bei 44 Patientinnen ein Rezidiv oder eine Metastase auf, 20 Patientinnen verstarben. Bei der Berechnung des ereignisfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode und des log-rank-Tests spiegeln sich Trends wieder, die den Studienergebnissen anderer Autoren entsprechen: sowohl ein hoher Gehalt von uPA, als auch ein hoher Gehalt von PAI-1 waren mit einem kürzeren ereignisfreien Intervall und mit einer kürzeren Gesamtüberlebenszeit verbunden.

Die Bedeutung des Plasminogenaktivator-Systems dürfte vor allem bei den Subgruppen liegen. Allen voran bilden beim primärem Mammakarzinom die nodalnegativen Patientinnen solch ein Kollektiv, wo es sehr wichtig wäre das individuelle Risiko bezüglich des Wiederauftretens eines Rezidivs oder einer Metastase richtig einschätzen zu können. Patientinnen mit erhöhtem Risiko könnten dann unterstützend eine Radiatio und eine adjuvante

Chemotherapie erhalten. Zukünftige Untersuchungen des PA-Systems sollten dahingehend ausgerichtet sein.