

Andrea Ruja
Dr. med.

Plasminogenaktivatoren und Ihre Bedeutung beim nodal- negativen Mammakarzinom

Geboren am 07.08.1974 in Temeschburg, Rumänien
Staatsexamen am 18.10.2000 an der Universität Karls- Ruprecht Heidelberg

Promotionsfach: Gynäkologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h .c. G. Bastert

Bei der Diagnosestellung Mammakarzinom werden zur Festlegung der weiteren adjuvanten Therapie, die so genannten klassischen Prognosefaktoren herangezogen. Jedoch hat man bis heute keine verlässlichen Parameter, die eine Mikrometastasierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sicher ausschließen können.

Um den Patienten die sinnvollste Therapie zukommen zu lassen und insbesondere dem nodal- negativen Patientenkollektiv, das schon eine gute Prognose per se hat, eine Übertherapie zu ersparen, ist die Suche nach neuen Prognosefaktoren sinnvoll.

Eine Metastasierung erfolgt durch die Fähigkeit der Tumorzellen die umgebende Matrix umzubauen und nach Kontakt mit Blutgefäßen in den Extravasat- Raum zu gelangen. Das Plasminogen Aktivator System spielt eine bedeutende Rolle im Prozess der Metastasierung.

Wir bestimmten den Gehalt an uPA, PAI-1 und PAI-2 in 379 Primärtumoren mittels ELISA. Der Medianwert für uPA lag für das Gesamtkollektiv bei 1,26 ng/mg Protein, für PAI-1 bei 13,18 ng/mg Protein und für uPA bei 1,26 ng/mg Protein.

Gleichzeitig wurden die klinischen und histologischen Daten der Patientinnen erhoben. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 33 Monate.

Die Konzentration der Plasminogen Aktivator Faktoren wurden in Bezug auf die rezidivfreie Zeit und das Gesamtüberleben analysiert. Dabei konnte man folgende Trends ausmachen: Patientinnen mit uPA und PAI-1 Werten über dem Median wiesen eine schlechtere Prognose auf, als Patientinnen mit niedrigem Gehalt an uPA und PAI-1 im Tumorgewebe. Hohe PAI-2 Konzentrationen im Tumorgewebe hingegen zeigten den Trend zu einer besseren Prognose.

Von 379 Patientinnen, hatten 187 Frauen keine Lymphknoten- Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose. In diesem Kollektiv der nodal- negativen Patientinnen verteilten sich die Medianwerte folgendermaßen: der Medianwert für uPA lag bei 1,2 ng/mg Protein, für PAI-1 bei 1,8 ng/mg Protein und für PAI-2 bei 12,34 ng/mg Protein.

Die Trends die für das Gesamtkollektiv gefunden wurden, fand man bei dem nodal-negativem Kollektiv wieder. Eine schlechtere Prognose hatten Patientinnen mit uPA und PAI-1 Werte oberhalb des Medianwertes und mit PAI-2 Werte unterhalb des Median. Bei diesen Aussagen handelt es sich um Trends, eine statistische Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden.

Bei dem Vergleich zwischen den Plasminogen Aktivatoren und den klassischen Prognosefaktoren konnte eine statistische Korrelation gefunden werden zwischen allen drei Komponenten uPA ($p < 0,001$), PAI-1 ($p < 0,001$) und PAI-2 ($p = 0,039$) und dem Histologietyp. Duktal- invasive Karzinome zeigten eine höhere Konzentration an Plasminogen Aktivatoren.

PAI-1 zeigte eine signifikante Korrelation mit dem Rezeptorstatus (Östrogen: $p = 0,05$; Progesteron $p = 0,08$) und der S-Phase ($p = 0,048$) und Lymphangiosis carcinomatosa ($p = 0,05$).

Eine erhöhte PAI-2 - Konzentration wurde in kleinen Tumoren, unter 2 cm gefunden. Die Korrelation mit der Tumorgroße war statistisch signifikant. ($p = 0,002$). Des Weiteren fand man eine Korrelation mit dem Grading ($p = 0,032$), den Rezeptoren (Östrogen: $p = 0,05$ und Progesteron: $p = 0,014$) und der Ploidie ($p = 0,014$).

In der vorliegenden Arbeit wurde in der multivariaten Analyse der Einfluss aller Faktoren, der klassischen Prognosefaktoren sowie der Einfluss des Plasminogen Aktivator Systems auf das Gesamtüberleben und dem rezidivfreien Intervall untersucht.

Eine statistische Signifikanz konnte für die klassischen Prognosefaktoren gefunden werden.

Dabei erwies sich der Lymphknotenstatus als der stärkste prognostische Faktor für das Mammakarzinom. Der zweitwichtigste Faktor war die Tumorgroße gefolgt von dem Differenzierungsgrad des Tumors sowie vom Progesteronrezeptorstatus.

Für die Komponenten des Plasminogen Aktivator Systems konnte keine statistische Signifikanz gefunden werden.

Insbesondere für die nodal- negative Patientinnen die, wie in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, durch den fehlenden Lymphknotenbefall eine sehr günstige Prognose aufwiesen, ist die Identifikation von verlässlichen Prognosefaktoren von großer

Bedeutung. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden dass es sich bei den Plasminogen Aktivatoren um Faktoren handelt, die durchaus eine prognostische Aussage beinhalten. Um Prognosefaktoren in den klinischen Alltag einzubringen, bedarf es sicherlich einer längeren Nachbeobachtungszeit.