

Hartwig Maisenbacher  
Dr. med.

## **Prognostische Bedeutung von Bone Sialoprotein im Serum von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom**

Geboren am: 26.04.1952 in Pforzheim  
Reifeprüfung am: 25.5.1976 in Pforzheim  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1981 bis SS 1987  
Physikum am 08.04.1983 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Pforzheim  
Staatsexamen am 21.05.1987 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Gynäkologie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. I.J. Diel

Knochenmetastasen findet man am häufigsten beim Mamma-, Prostata-, Schilddrüsen-, Nieren- und Bronchialkarzinom, wobei die höchste Inzidenz bei Patienten mit Mammakarzinom und Prostatakarzinom nachgewiesen wird. Obwohl seltenst kurabel sind ossäre Metastasen prognostisch relativ günstig, so daß eine frühe Diagnose und konsequente Therapie Komplikationen vermeidet und so entscheidend zur Verbesserung der Lebensqualität beiträgt. Ossäre Filiae werden durch bildgebende Verfahren diagnostiziert; der Nachweis ist jedoch immer nur nach stattgefundenener, bereits existenter Metastasierung möglich. Die für das einzelne Organsystem in Frage kommenden Tumormarker sind wenig spezifisch, so daß deren Einsatz für die Prognose einer Knochenabsiedelung nicht gerechtfertigt ist.

Im Hinblick darauf untersuchten wir in der vorliegenden Arbeit in wieweit Bone Sialoprotein (BSP) als Prognosefaktor für eine im weiteren Krankheitsverlauf auftretende ossäre, oder auch viszerale Metastasierung, dienen kann.

Bone Sialoprotein (BSP) hat einen Anteil von 5-10% an den nicht kollagenen Proteinen im Knochen. Es handelt sich um ein phosphoryliertes Glykoprotein mit einer Molekularmasse von ca. 80.000 Dalton. Es findet sich in Osteoblasten und Osteoklasten und an der Bildungslinie der Osteoidmatrix.

Im Rahmen der ossären Metastasierung gewinnt Bone Sialoprotein (BSP) zunehmend an Bedeutung. In Folge von Knochenumbauprozessen wird Bone Sialoprotein (BSP) von Osteoblasten produziert, so daß durch diesen Umbau der Knochensubstanz es zu einer Freisetzung und somit zu einer gesteigerten Konzentration im Serum kommt. Ein weiterer interessanter Aspekt ist der Nachweis, daß Mammakarzinomzellen selbst in der Lage sind, Bone Sialoprotein (BSP) zu sezernieren und über die im Molekül vorhandene RGD-Sequenz an den Osteoklasten binden, dessen Aktivität steigert und es so zu Abbauprozessen, d.h. Knochenmetastasen kommt.

Zur Messung der Serumkonzentration von Bone Sialoprotein (BSP) benutzten wir einen neu entwickelten Radioimmunoassay der Firma Immun-Diagnostik GmbH, Bensheim.

Bei 390 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom wurde präoperativ Blut zur Bestimmung der Serumkonzentration von Bone Sialoprotein (BSP) entnommen. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 23.2 Monaten untersuchten wir, welche Patientinnen Metastasen entwickelten. Die Ergebnisse zeigten eindeutig, daß die Höhe von Bone Sialoprotein (BSP) den weiteren Verlauf der Erkrankung „Mammakarzinom“ bestimmen. Serumkonzentrationen  $\geq 24$  ng/ml waren hochsignifikant für das spätere Auftreten von ossären Metastasen. Ein Zusammenhang mit viszeraler Metastasierung bestand nicht. Schwellenberechnungen bestätigten diesen von uns definierten Wert von 24 ng/ml als kritisch, der auch in der Kaplan-Meyer-Kurve direkt mit dem verkürzten metastasenfrem Intervall korrelierte. Das relative Risiko für Knochenmetastasen bei Überschreiten des Schwellenwertes war mit einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 95% um das 254-fache erhöht.

Die Untersuchung anderer Prognosekriterien wie Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Rezeptorverhalten und S-Phase zeigte lediglich für die Tumorgröße Signifikanz. Faßt man unsere Ergebnisse zusammen, so ist die Serumkonzentration von Bone Sialoprotein (BSP) ein valider Prognoseparameter für das spätere Auftreten von Knochenmetastasen. Mögliche Konsequenz könnte der frühzeitige, bereits adjuvante Einsatz von Bisphosphonaten sein.