

Hjalmar Douglas Johannes Friese

Dr. med. dent.

## **Der Urokinasetyp-Plasminogenaktivator Inhibitor 2(PAI-2) beim primären Mammakarzinom der Frau**

Geboren am 11.01.1962 in Stuttgart

Reifeprüfung am 18.05.1982 in Schwäbisch Gmünd

Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom WS 1990 bis SS 1996

Physikum am 01.10.1993 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Staatsexamen am 20.08.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Mund-Zahn-Kieferheilkunde

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

Für die Invasivität und die Fähigkeit eines Tumors zur Metastasierung spielen tumorzellassoziierte Proteasen eine wichtige Rolle. Sie ermöglichen den Ab- und Umbau der peritumoralen extrazellulären Matrix und fördern das invasive Wachstum. Das Plasminogen-Aktivatorsystem ist ein proteolytisches Enzymsystem, welches über verschiedene Inhibitoren (Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 und 2 (PAI-1, 2),  $\alpha_2$ -Antiplasmin und  $\alpha_2$ -Makroglobulin) reguliert wird. Erhöhte uPA- und PAI-1-Konzentrationen werden in der Literatur mit einer schlechteren Prognose bezüglich Gesamtüberleben und rezidivfreiem Intervall in Zusammenhang gebracht. PAI-2 scheint eine eher protektive Funktion zu haben. In der vorliegenden Arbeit wurde ein aus einer vorangegangenen Arbeit entwickelter ELISA zur Bestimmung von PAI-2 in Mammakarzinom-Zytosolen durch einen kommerziellen ELISA-Kit ersetzt. Beide Tests waren bezüglich ihrer Aussage äquivalent. In dieser Arbeit

wurden die Tumorzytosole ohne Zusatz von Detergenz hergestellt. Als Cut off-Werte wurden die Mediane der Parameter des PA-Systems verwendet.

Die statistische Auswertung zwischen dem PA-System mit Schwerpunkt auf PAI-2 und den klinisch histologischen Daten der Patientinnen zeigte folgende Zusammenhänge auf: es bestand eine Korrelation zwischen uPA und PAI-1, jedoch nicht zwischen uPA und PAI-2. Die Plasminogeninhibitoren zeigten untereinander ebenfalls keine Korrelation. Tumorzytosole postmenopausaler Patientinnen wiesen signifikant höhere PAI-2-Werte auf als die prämenopausaler. Duktal-infiltrierende Karzinome zeigten gegenüber den lobulär-invasiven signifikant höhere PAI-2-Werte. Kleinere Tumore (< 20 mm), wie auch Tumore mit aneuploider Stammzelllinie wiesen signifikant höhere PAI-2-Werte auf als Karzinome mit diploider Stammzelllinie.

Der relativ kurze Beobachtungszeitraum und die geringe Anzahl der Ereignisse ließen eine signifikante Auftrennung des Patientinnenkollektivs bezüglich PAI-2 in Gruppen unterschiedlicher Prognose nicht zu. Der Verlauf der Kaplan-Maier-Kurven lag bei allen Patientinnenkollektiven (Gesamt-, Lk-negativ, Lk-positiv) mit Werten > PAI-2-Median bezüglich OS und DFS über denen des Kollektivs PAI-2 < Median. Im Gesamtkollektiv zeigte die Gegenüberstellung niedriger PAI-1-Konzentration versus Restkonstellation einen Trend für ein günstigeres OS. Für das Gesamt-, Lk+- und Lk- Kollektiv zeigten die Kaplan-Maier-Kurven für hohe versus niedrige PAI-1-Werte keine signifikanten Unterschiede bezüglich OS und DFS. Gleiches galt auch für den Prognosefaktor uPA.

Einzig der klassische Prognosefaktor „Lymphknotenstatus“ war in der Lage, das Kollektiv signifikant bezüglich OS und DFS zu trennen. Um eine endgültige Aussage über eine eventuelle prognostische Relevanz von PAI-2 machen zu können, sind ein längerer Beobachtungszeitraum und ein größeres Patientinnenkollektiv notwendig. Diese Arbeit unterstützt die These, daß hohe PAI-2-Konzentrationen in Mammakarzinom Zytosolen einen protektiven Faktor darstellen könnten.