

Yao-Lung, Kuo

Dr. med.

**Plasminogenaktivatoren und ihre Bedeutung beim Mammakarzinom
Tumorinvasion und -proliferation der Primärtumoren und Lymphknoten-Metastasen**

Geboren am 10.07.1972 in Tainan/Taiwan

Reifeprüfung am 1990 in Buenos Aires/Argentinien

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1993 bis WS 1999

Physikum am 04.09.1995 an der Universität Würzburg

Klinisches Studium in den Universitäten Würzburg, Bonn, Heidelberg

Praktisches Jahr in St. Josefs-Krankenhaus, Heidelberg

Staatsexamen am 10.11.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde

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

Das Ziel der Krebsforschung konzentriert sich einerseits auf die Prävention und auf der anderen Seite auf die Früherkennung von Rezidiven bzw. Metastasen. Außer den klassischen Prognoseparametern wie Lymphknotenstatus, Tumorgröße, Hormonrezeptorstatus und histopathologischem Grading werden zusätzliche prognostische Kriterien benötigt, um eine Vorhersage über die Wahrscheinlichkeit eines erneuerten Auftretens von malignen Zellen zu ermöglichen.

Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Arbeit war die Bedeutung von Tumorinvasion und -proliferation des Plasminogenaktivator-Systems beim Mammakarzinom und dessen Lymphknotenmetastasen.

In dieser prospektiven Studie wurden 379 Patientinnen mit Mammakarzinom hinsichtlich der Bedeutung des PA-Systems untersucht. Aus den Tumorproben wurde die Konzentration von uPA, PAI-1 und PAI-2 mittels ELISA bestimmt. Hohe und niedrige Konzentrationen der Parameter wurden anhand der Trennung durch den Median ermittelt. Die Werte betragen für uPA 1.26 ng/mg Protein, für PAI-1 13.18 ng/mg Protein und für PAI-2 1.8 ng/mg Protein. Die Werte wurden daraufhin mit erhobenen klinischen Daten bezüglich der Überlebenszeit und der rezidivfreien Zeit, nach einer medianen Follow-up-Zeit von 33 Monaten, analysiert. Die

Ergebnisse zeigen einen schwachen Trend folgende Prognose: Patientinnen mit uPA- und PAI-1-Werten oberhalb und PAI-2-Werten unterhalb der medianen Konzentration weisen einen schlechteren Krankheitsverlauf gegenüber der Kontrollgruppe auf.

Um die Bedeutung der Lymphknotenmetastasen bezüglich der Prognosefähigkeit des PA-Systems zu erfassen, wurden bei einem Kollektiv mit 179 nodalpositiven Patientinnen und 25 Lymphknotenproben die PA-Werte mittels ELISA bestimmt. Die medianen Konzentrationen der Komponenten des PA-Systems ergaben: uPA 1.41 ng/mg Protein, PAI-1 13.43 ng/mg Protein und für PAI-2 1.83 ng/mg Protein. Es wurde auch in dieser Subgruppe ein schwacher Trend für den Krankheitsverlauf festgestellt.

Für die Konzentrationen der 25 Proben aus den Lymphknoten-Metastasen wurden schwächere mediane Werte im Vergleich zu den Primärtumoren festgestellt: Für uPA eine ca. 5-fach niedrigere Konzentration (0.16 vs. 0.82 ng/mg Protein), eine PAI-1-Konzentrationsverminderung um das ca. 3,5 fache (4.09 vs. 14.21 ng/mg Protein) und bei PAI-2 ein ca. 2-fach geringerer Konzentration (1.52 vs. 3.19 ng/mg Protein).

Die Komponenten des PA-Systems wurden auf ihre Korrelation hin mit den klassischen Prognosefaktoren mittels Wilcoxon-Tests untersucht. Es zeigte sich, daß zwischen den PA-Werten und dem Histologietyp und dem Hormonrezeptorstatus eine statistische Signifikanz bestand. Bei PAI-1 wurde weiter zwischen 2 Prognosefaktoren, der S-Phasen-Fraktion und Lymphangiosis carcinomatosa, ein schwacher Zusammenhang festgestellt. Die Subgruppe PAI-2 zeigte noch Zusammenhänge mit Tumorgröße, Differenzierungsgrad und Ploidie.

Die prognostische Aussagekraft der klinisch etablierten und neuen Prognosefaktoren wurde hier mittels univariater Analyse untersucht. Es wurde die prognostische Relevanz der klassischen Prognoseparameter, wie Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Hormonrezeptorstatus, Grading und Vorhandensein der Lymphangiosis carcinomatosa bestätigt.

Die prognostische Bedeutung der jeweiligen Prognosefaktoren und der 3 Komponenten des PA-Systems wurde in der multivariaten Analyse untersucht. Es ergaben sich 4 statistisch signifikante Parameter. Die Rangfolge lautet: Lymphknotenstatus, Tumorgröße, Differenzierungsgrad und Progesteronrezeptorstatus.

Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß in dieser Arbeit eine Aussage über die prognostische Relevanz des PA-Systems gemacht wird. Wie weit diese Feststellung in Hinblick der Benefiz gegenüber anderen Prognosefaktoren und eventuell mit der Einführung in den klinischen Alltag zu bewerten ist oder eine individuell differenzierte Therapieentscheidung empfehlen zu können, muß noch durch eine längere Beobachtung bestätigt werden.