

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. P. Fornara)
und dem Institut für Pathologie
(Direktor: Prof. Dr. med. S. Hauptmann)
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg



Der Einfluss der Angiogenese auf die Prognose des lokal begrenzten Nierenzellkarzinoms

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Hans Christoph Alexander Drunkenmölle
geboren am 14.02.1971 in Halle/Saale

Betreuer: Prof. Dr. med. H. Heynemann

Gutachter

1. Prof. Dr. Schnorr, Berlin
2. Prof. Dr. Marsch, Halle
3. Prof. Dr. Heynemann, Halle

20.12.2006

urn:nbn:de:gbv:3-000011300

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000011300>]

Kurzreferat

Bei einem Drittel aller kurativ behandelten, lokal begrenzten Nierenzellkarzinome kommt es zu einer Progression der Erkrankung. Bisherige Prognosefaktoren sind nicht in der Lage, den Krankheitsverlauf exakt vorherzusagen. Die Mikrogefäßdichte und andere, neue Prognoseparameter werden deshalb auf ihre prognostische Wertigkeit untersucht..

Ziel dieser Arbeit war es, die prognostische Bedeutung der Mikrogefäßdichte zu ermitteln und dabei zwei Messmethoden zu deren Bestimmung zu vergleichen.

Dazu wurden die Daten von 70 Patienten mit einem histologisch gesicherten Nierenzellkarzinom analysiert. Ein besonderer Schwerpunkt kam dabei dem klarzelligen Nierenzellkarzinom zu. Zur Bestimmung der Mikrogefäßdichte wurden die Tumorgefäße im histologischen Präparat mit einem Antikörper gegen CD31 immunhistochemisch markiert.

Die Analyse der Mikrogefäßdichte erfolgte anschließend manuell sowie computergestützt.

Die histologischen und klinischen Daten wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik analysiert und nach ihrer prognostischen Wertigkeit beurteilt. Die manuelle und die computergestützte Bestimmung der Mikrogefäßdichte lieferten vergleichbare Ergebnisse.

Bezogen auf den Kerngrad nach Fuhrman konnte eine Abnahme der Tumorgefäßdichte mit abnehmender Differenzierung gezeigt werden. Mit der computergestützten Bildanalyse wurde nachgewiesen, dass Nierenzellkarzinome im Stadium pT2 schlechter vaskularisiert sind, als die im Stadium pT1a und pT1b. Primär metastasierte Nierenzellkarzinome hatten eine deutlich niedrigere Tumorgefäßdichte als sekundär oder nicht metastasierte Karzinome.

Patienten deren Karzinome eine hohe Mikrogefäßdichte aufwiesen und die im Krankheitsverlauf sekundäre Metastasen entwickelten, hatten ein verlängertes rezidivfreies Intervall und eine längere Überlebenszeit. Der Unterschied in der 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit gut bzw. schlecht vaskularisierten Nierenzellkarzinomen war nur unwesentlich. Allerdings überlebten Patienten mit gut vaskularisierten Karzinomen innerhalb der 5 Jahre deutlich länger als Patienten mit schlecht vaskularisierten Tumoren. Patienten mit gut vaskularisierten Nierenzellkarzinomen hatten insgesamt eine bessere Prognose. Als Prognosefaktor in der klinischen Routine ist die Mikrogefäßdichte noch nicht geeignet.

Drunkenmölle, Alexander: Der Einfluss der Angiogenese auf die Prognose des lokal begrenzten Nierenzellkarzinoms. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 73 Seiten, 2006

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Das Nierenzellkarzinom	1
1.2.	Angiogenese	2
1.3.	Nachweismethoden der Mikrogefäßdichte und Methoden der Bildanalyse	6
2.	Aufgabenstellung	7
3.	Material und Methode	8
3.1.	Patientenanzahl und Untersuchungszeitraum	8
3.2.	Morphologie	8
3.3.	Grading	9
3.4.	TNM-Stadium	9
3.5.	Die Bestimmung der Mikrogefäßdichte	11
3.6.	Statistische Methoden	13
4.	Ergebnisse	15
4.1.	Histomorphologisches Erscheinungsbild und klinische Befunde	15
4.1.1.	Alter und Geschlecht	15
4.1.2.	Die Gesamtheit der Nierenzellkarzinome	16
4.1.3.	TNM-Stadium	16
4.1.4.	Kerngrading	18
4.1.5.	Metastasierung und Überleben	19
4.1.6.	Bilaterale Nierenzellkarzinome und multiple, primäre Neoplasien	21
4.2.	Die Ergebnisse der manuellen Auszählung	21
4.2.1.	Das T-Stadium	22
4.2.2.	Das Grading	24
4.2.3.	Primäre und sekundäre Metastasierung	25
4.2.4.	Progress und Gesamtüberleben	27
4.3.	Die Ergebnisse der computergestützten Auszählung	28
4.3.1.	Das T-Stadium	29
4.3.2.	Das Grading	31
4.3.3.	Primäre und sekundäre Metastasierung	32
4.3.4.	Progress und Gesamtüberleben	34
4.4.	Vergleich zwischen manueller und computergestützter Bildanalyse	35
4.5.	Überlebenswahrscheinlichkeit	37

5.	Diskussion	42
5.1.	Epidemiologische Faktoren, TNM-Stadium und histologisches Erscheinungsbild	42
5.2.	Die Mikrogefäßdichte als Prognoseparameter	45
5.3.	Die Bedeutung der Neoangiogenese für die Tumoroxygenierung	48
6.	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	52
7.	Literaturverzeichnis	57
8.	Anhang	71
9.	Thesen	72

Abkürzungsverzeichnis

BPH	Benigne Prostatahyperplasie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
comp.	computergestützt
EDV	elektronische Datenverarbeitung
HIF	hypoxia-inducible factor
kum.	kumulativ
man.	manuell
MW	Mittelwert
prim.	primär
Prog.	Progress
sek.	sekundär
SDx	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TUR	transurethrale Resektion
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VEGF	vascular endothelial growth factor
VHL	von Hippel-Lindau

1. Einleitung

1.1. Das Nierenzellkarzinom

Das Nierenzellkarzinom zählt mit nur 1 - 2 % aller Malignome zu den eher seltenen Krebserkrankungen (Jadvapour 1984, Fischer 1999). In der Niere ist es mit 85 % der häufigste maligne Tumor (Ruckle et al.1993). Weitere histologische Differenzierungen sind das Transitionalzellkarzinom, Nephroblastome, Sarkome und Metastasen anderer Karzinome (Boeckmann et al.1993). Bei den urogenitalen Tumoren liegt es an dritter Stelle nach dem Prostata- und dem Harnblasenkarzinom.

Die Inzidenz der Erkrankung lag 1970 bei 3-7 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner. Für das Jahr 2000 wird die Zahl von Neuerkrankungen für Frauen mit 13 pro 100 000 Einwohner und für Männer mit 20 pro 100 000 Einwohner angegeben (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland 2004). Eine dänische Studie konnte eine Verdopplung der Inzidenz seit 1940 nachweisen (Mellempgaard et al.1993). In den USA steigt die Inzidenz jährlich um 3 % an (McLaughlin 2000). Weltweit wird aus Skandinavien von der höchsten Inzidenz berichtet, von der niedrigsten aus Japan. Der Tumor ist in Nordeuropa und Nordamerika häufiger als in Südeuropa und Südamerika.

Die Anzahl zufällig entdeckter Nierentumoren hat in den letzten Jahren ständig zugenommen. Sie stieg zwischen 1980 und 1990 von etwa 17 % auf bis zu 50 % an (Bretheau et al.1995). Dies ist besonders auf die zunehmende Verbreitung und Weiterentwicklung bildgebender Verfahren, wie Sonographie und Computertomographie zurückzuführen. Aus Japan, wo die Sonographie als Routinevorsorgeuntersuchung etabliert ist, werden Zufallsbefunde von bis zu 70 % berichtet (Yamaguchi et al. 1995). Im Gegensatz dazu liegt die Rate der Zufallsbefunden in Irland , wo die Sonographie wesentlich seltener eingesetzt wird , bei nur 15 % (Sweeney et al. 1996). Die inzidentell entdeckten Tumoren weisen ein niedrigeres Stadium und einen höheren Differenzierungsgrad, als die symptomatischen Neoplasien auf (Nakano et al.1992). Symptomlose Tumoren werden im Rahmen der Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen (26%), von Leber (22%)-, Prostata (15%)- und Hauterkrankungen (4%) sowie bei Vorsorgeuntersuchungen (23 %) diagnostiziert.

Der Beginn der Erkrankung wird bei symptomatischen Befunden mit 59,9 Jahren und bei den symptomlosen mit 59,8 Jahren angegeben (Bretheau et al. 1995).

Die Fünfjahres-Überlebenszeit, die seit 1960 von 40 % auf 60 % anstieg (McLaughlin 2000), ist bei Patienten mit zufällig entdeckten Nierentumoren 85 % im Gegensatz zu 53 % bei Patienten mit symptomatischen Tumoren (Sweeney et al.1996).

Die steigende Anzahl von Zufallsbefunden führt zu einer wachsenden Anzahl von Nierentumoren in früheren Stadien (Roriguez-Rubio et al.1996). So kommt dem lokal begrenzten Nierentumor eine zunehmend größere Bedeutung zu.

Die Therapie des lokal begrenzten Nierenzellkarzinoms besteht in der radikalen Tumornephrektomie mit lokaler Lymphadenektomie. Ein organerhaltendes Vorgehen führt bei elektiver Indikation (gesunde Gegenniere) bei Tumoren bis 4 cm Durchmesser (Stadium T1a) zu onkologisch vergleichbaren Ergebnissen, entsprechend den Leitlinien der DGU und der Deutschen Krebsgesellschaft (Deutsche Krebsgesellschaft 2002). 30% der so therapierten Patienten haben jedoch einen progredienten Krankheitsverlauf (Sevinc et al 2000).

Prognostische Faktoren sind wesentlich, um den Krankheitsverlauf radikal tumornephrektomierter Patienten abschätzen zu können.

1.2. Angiogenese

Als Neoangiogenese wird der Vorgang bezeichnet, bei dem neue Blutgefäße entstehen. Diesem kommt sowohl unter physiologischen Bedingungen, wie auch beim Wachstum maligner Tumoren eine besondere Bedeutung zu. Er konnte bereits 1960 im Tierversuch demonstriert werden (Warren 1966).

Die Angiogeneseforschung steht vor der Anwendung in der Klinik. Die vom Tumor aktivierte Endothelzelle hat sich dabei als sekundärer therapeutischer Ansatzpunkt in der Therapie maligner Erkrankungen gezeigt. Angiogeneseinhibitoren können mit Chemo- oder Strahlentherapie kombiniert werden. Kombinationstherapien mit Angiogeneseinhibitoren sind denkbar und sind heute in Studienprotokollen bereits in der Anwendung (Folkman et al. 2001).

Die Forschungsergebnisse zeigen aber auch die bedeutende Rolle der Modulation der Mikrogefäßdichte in der Entstehung und Entwicklung natürlicher Prozesse, wie auch im Verlauf benigner Erkrankungen. Die besondere Bedeutung neu entstehender Gefäßstrukturen bei reparativen Prozessen und benignen Neoplasien konnte zum Beispiel für die Wund- und Frakturheilung (Folkman et al.1993, Brown et al. 2002), Neoangiogenese nach Apoplexia cerebri (Manoonkitiwongsa et al. 2001), Adenomyosis uteri (Schindl et al. 2001), intraepitheliale Neoplasien der Vulva (Saravanamuthu et al. 2003) sowie für die noduläre Prostatahyperplasie (Shih et al. 2003) gezeigt werden. Für die BPH wurde weiterhin

nachgewiesen, dass Finasterid zum Rückgang periurethraler Mikrogefäße und damit zur Verminderung des Blutverlustes bei TUR führt (Hochberg et al. 2002).

Reproduktive Vorgänge wie Ovulation, Menstruation und Plazentawachstum sind ebenfalls angiogeneseabhängig (Folkman 1992).

Nach Folkmans Theorie benötigt jeder Tumor ab einer Größe von 2-3 mm³ eigene Blutgefäße (Folkman 1971). Eine Veränderung im Verhältnis von positiven und negativen Regulatoren wird als Beginn des Prozesses der Gefäßneubildung angesehen (Folkman 1995). Zu den am häufigsten nachgewiesenen Promotoren der Angiogenese gehören der basic fibroblast growth factor (bFGF) und der vascular endothelial growth factor (VEGF). Zu den Inhibitoren gehören z.B. Angiostatin, Metalloproteinaseinhibitoren und Interferon alpha. Auch ein Zusammenhang zwischen Angiogenese und Metastasierung konnte gefunden werden (Liotta 1991).

Die internationale Angiogeneseforschung verfolgt gegenwärtig drei Schwerpunkte:

- 1.) Quantifizierung der Angiogenese zum Einsatz in der Diagnostik und zur Prognosebeurteilung (Vermeulen et. al. 2002)
- 2.) Stimulierung der Angiogenese bei Reparationsvorgängen (Brown et al. 2002)
- 3.) Inhibierung der Angiogenese beim Wachstum maligner Tumoren (Zieche et. al. 2004)

Für einige Tumorentitäten, wie z.B. das Mammakarzinom ist die Bedeutung der Neoangiogenese als Prognosefaktor bereits gut untersucht. So ist in einigen Arbeiten bei Patientinnen mit Mammakarzinom eine hohe Mikrogefäßdichte sowohl mit einer erhöhten Metastasierungsrate, als auch mit einer schlechteren Prognose hinsichtlich der postoperativen Überlebenszeit verbunden (Weidner et al. 1991, Tsutsui et al.2003).

Weitere Untersuchungen für die diesen Zusammenhang nachgewiesen werden konnte, sind in Tabelle 1 (Seite 4) aufgeführt.

Demgegenüber stehen aber auch aktuell Untersuchungen, die für eine Reihe von Karzinomen keine prognostische Signifikanz der Mikrogefäßdichte nachweisen konnten. Diese sind in Tabelle 2 (Seite 5) dargestellt.

Tab. 1: Nachgewiesene prognostische Wertigkeit der Neoangiogenese

Prostatakarzinom	Weidner et al. 1993, Strohmeyer et al. 2000, Bono et al. 2002
Urothelkarzinom	Chaudhary et al.1999
Adenokarzinom der Harnblase	El-Sobky et al. 2002a
Plattenepithelkarzinom der Harnblase	El-Sobky et al. 2002b
Endometriumkarzinom	Kaku et al. 1997
Zervixkarzinom	Cooper et al.1998, Gasinska et al. 2002, Cantu de Leon et al. 2003
Ovarialkarzinom	Hollingsworth et al.1995
malignes Melanom	Zamolo et. al. 2001
Magenkarzinom	Erenoglu et al.2000
kolorektale Karzinome	Sternfeld et al. 1999, Li et al. 2003
Ösophaguskarzinom	Nakagawa 2001
Pankreaskarzinom	Niedergethmann et al.2000
primäres Leberzellkarzinom	Poon et al. 2002
Adenokarzinom der Gallenblase	Giatromanolaki et al. 2002
Plasmozytom	Rajkumar et al.2000, Kumar et al. 2003
nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	O'Byrne et al. 2000, Meert et al. 2002
Plattenepihelkarzinom der Mundhöhle	Lopez-Graniel et al. 2001
Mesotheliom	Edwards et al. 2001
Hirntumoren	Leon 1996

Auch für das Nierenzellkarzinom finden sich hinsichtlich der prognostischen Bedeutung der Angiogenese unterschiedliche Angaben. Während teilweise eine prognostische Bedeutung vollständig verneint wird (MacLennan 1995, Gelb et al. 1997, Ou et al. 1998), konnte einerseits für eine hohe Mikrogefäßdichte im Tumor eine schlechtere Prognose bezüglich der Überlebenszeit nachgewiesen werden (Yoshino 1995, Nativ et al.1998, Sabo et al. 2001). Andererseits wird aber auch eine bessere Prognose für gut vaskularisierte Tumoren berichtet (Herbst et al.1998).

Die Bedeutung der Mikrogefäßdichte für die prognostische Beurteilung von Metastasierung und rezidivfreiem Überleben ist bis zum heutigen Zeitpunkt nicht geklärt.

Tab.2 : Keine prognostische Wertigkeit der Neoangiogenese

Hodentumoren	Jones et al.2000
Prostatakarzinom	Moul 1999
Urothelkarzinom der Harnblase	Reiher et al. 2002, Offersen et al. 2002
Endometriumkarzinom	Ozulysal et al. 2003
Mammakarzinom	Fridman et al. 2000, Ludovini et al. 2003
nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	Offersen et al. 2001, Tanaka et al. 2003
malignes Melanom	Jonjic et al. 2003, Massi et al. 2002
Rectumkarzinom	Galindo-Gallego et al.2001
Kolonkarzinom	Pietra et al.2000
papilläres Schilddrüsenkarzinom	Akslen 2000
Larynxkarzinom	Hagedorn 2000

1.3. Nachweismethoden der Mikrogefäßdichte und Methoden der Bildanalyse

Die manuelle oder computergestützte Auszählung immunhistochemisch markierter Gefäßstrukturen ist heute die Standardmethode zur Bestimmung der Mikrogefäßdichte. Dazu werden im histologischen Präparat zunächst die Endothelzellen mit Antikörpern immunhistochemisch markiert. Anschließend erfolgt die Auszählung der markierten Strukturen im Gebiet mit der höchsten Tumorgefäßdichte („hot-spot“) (Weidner 1995). Antikörper gegen CD31 gehören heute zu den Standardantikörpern, die zur immunhistochemischen Darstellung von Gefäßstrukturen verwendet werden. So können CD31-Antikörper auch zur Bestimmung der Mikrogefäßdichte bei Nierentumoren eingesetzt werden (Wechsel et. al. 2000, Song et. al. 2001, Chang et. al. 2001, Kinouchi et. al. 2003). Zur Bestimmung der Mikrogefäßdichte beim Nierenzellkarzinom sind aber auch Antikörper gegen das CD34-Antigen (Joo et. al. 2004, Rioux-Leclercq et. al. 2001, Sabo et. al. 2001) geeignet. Gelegentlich kommen auch Antikörper gegen das von-Willebrand-Faktor-assoziierte Antigen (Faktor VIII-RAG) zum Einsatz (Dekel Y et. al. 2002). Vergleichende Studien zur Sensitivität der eingesetzten immunhistochemischen Marker finden für den CD34-Antikörper die höchste Sensitivität (Bialas M et. al. 2003, de la Taille et. al. 2000). Demgegenüber konnte nachgewiesen werden, dass CD31-Antikörper deutlich mehr Mikrogefäße markieren als Antikörper gegen das von-Willebrand-Faktor-assoziierte Antigen (Vermeulen et. al. 1995, Schmidt et. al. 1995).

Am immunhistochemisch gefärbten Präparat erfolgte die Bestimmung der Mikrogefäßdichte in modifizierter Form nach den Kriterien von Weidner (Weidner et. al. 1991 und 1993) unter Berücksichtigung der „hot-spots“ (Weidner et. al. 1995). Eine weitere, aber selten eingesetzte Methode zur Bestimmung der Mikrogefäßdichte ist der „Chalkley count“. Hier erfolgt eine relative Bestimmung der Mikrogefäßdichte durch Zählung der Schnittpunkte eines Messrasters mit den markierten Endothelstrukturen (Chalkley 1943).

Neuere Methoden wie das Scannen des gesamten, immunhistochemisch markierten Präparates mit anschließender computergestützter Analyse der Mikrogefäßdichte (Chantrain et. al. 2003) werden noch nicht in der Routine eingesetzt.

Bildgebende Verfahren zur nichtinvasiven Bestimmung der Mikrogefäßdichte in-vivo liefern Ergebnisse, die mit denen der Bestimmung am immunhistochemischen Präparat vergleichbar sind. So wurde die Magnetresonanztomographie des Mammakarzinoms (van Dijke et. al. 1996) zur Darstellung der Mikrogefäßdichte verwendet.

In den meisten Studien wird die manuelle Auszählung der Tumorgefäßdichte durchgeführt (Weidner 1995, Vermeulen et. al. 1995, Wechsel et. al. 2000, Nakayama et. al. 2001, Kionuchi et. al. 2003, Wendum et. al. 2003, Vermeulen et. al. 2002). Studien zum Vergleich der manuellen mit der computergestützten Bildanalyse bei der Bestimmung der Mikrogefäßdichte konnten eine signifikante Übereinstimmung der Ergebnisse beider Analysemethoden nachweisen (Fox et. al. 1995, Cruz et. al. 2001). Individuelle Unterschiede in der Anzahl der detektierten Mikrogefäße pro Standardfläche sind in Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers vorzufinden (Vermeulen et. al. 1997) und betragen bis zu 30 % (Hansen et. al. 1998).

2. Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Ermittlung des Stellenwertes der Mikrogefäßdichte von Nierenzellkarzinomen hinsichtlich der Prognoseabschätzung. Zusätzlich werden zur Prognosebeurteilung Stadium und histologischer Befund wie auch Überlebenszeit und das Metastasierungsintervall erfasst.

Folgende Schwerpunkte stehen dabei im Vordergrund:

1. Qualitative Markierung der einzelnen Gefäße eines Tumors durch immunhistochemische Darstellung der Endothelzellen mit einem Antikörper gegen CD 31 (Wechsel et. al. 2000)
2. Quantitative Bestimmung von Angiogeneseparametern durch Einsatz eines computergestützten Bildanalysverfahrens und der Vergleich der erhobenen Daten mit den Ergebnissen der manuellen Auszählung der Tumorgefäße am Lichtmikroskop (Vergrößerung 200x)
3. Untersuchung von 70 Nierenzellkarzinomen bezüglich weiterer biologischer Eigenschaften: Zelltyp und Kerngrading nach Fuhrman
4. Der Zusammenhang zwischen Mikrogefäßdichte, rezidivfreiem Überleben und dem Intervall bis zum Auftreten einer eventuellen Metastasierung

3. Material und Methode

3.1. Patientenanzahl und Untersuchungszeitraum

Das Krankengut der Arbeit umfasst die im Zeitraum 1991 bis 1995 an der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg nephrektomierten Patienten mit dem histologischen Nachweis eines lokal begrenzten Nierenzellkarzinoms.

Nach der Fixierung der Präparate in vierprozentiger Formalinlösung wurden diese in Paraffin eingebettet. Alle Präparate wurden entsprechend dem aktuellen TNM-System der UICC von 2003 (Wittekind et. al. 2003) nachbefundet.

Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ergab sich aus dem Geburtsdatum und dem Operationsdatum. Zur Ermittlung der Überlebenszeit wurden die Daten des Follow-up verwendet.

Alle 70 Nierentumoren wurden unter Berücksichtigung des histologischen Zelltyps und des Kerngradings nach Fuhrmann (Fuhrman et. al. 1982) sowie der aktuell verbindlichen TNM-Stadieneinteilung (UICC 2003) nachklassifiziert. Um eine möglichst homogene Gruppe von Nierentumoren für die statistische Analyse zu haben, stützte sich die Auswertung auf die Gruppe der hellzelligen Tumoren (n=61).

3.2. Morphologie

Die Klassifizierung der Nierentumoren entsprechend den histologischen Eigenschaften erfolgt gegenwärtig nach Kriterien welche erstmals von Mostofi (Mostofi, Davis 1981) aufgestellt und dann durch Thoenes und Störkel (Thoenes et.al.1986, Störkel, Jakobi 1989) weiterentwickelt wurden. Der vorliegenden Arbeit liegt die 2004 vom American Registry of Pathology (Murphy et. al. 2004) herausgegebene Einteilung der Nierentumoren zugrunde. Histologisch werden klarzellige, papilläre und chromophobe Nierenzellkarzinome unterschieden.

Tab.3: Histologisches Erscheinungsbild

Histologie	Schnittfläche	Zytoplasma	Kern	Charakteristika
klarzellig	Gelb bis grauweiß	hell, klar	klein	kompaktes Wachstumsmuster, selten zystisch
Papillär	Bunt	Typ1:basophil kleine Zellen Typ2:eosinophil große Zellen	Typ1: klein Typ2: groß	häufig Blutungen und Nekrosen, Makrophagen mit Lipideinlagerungen
Chromophob	Braun	opak, feinretikulär	voluminös, zentral	solides Wachstumsmuster, kräftige Hale'sche Reaktion

3.3. Grading

Bei der Beurteilung des Gratings nach Fuhrman (Fuhrman et. al. 1982) wird der nukleäre Atypiegrad (leicht, mäßig, schwer) sowie der histologische Differenzierungsgrad bzw. der Verlust charakteristischer histologischer Merkmale beurteilt. Dabei werden Kerngrößen und -formen, Kern-Plasma-Relationen, Mitoseraten und Chromasiegrade beurteilt.

Tab.4.: Grading (Fuhrman)

Grad	Kerngröße	Kernform	Chromatin	Nukleolen
1	<10 µm	rund	dicht	unauffällig
2	15 µm	rund	fein granulär	klein
3	20 µm	rund/oval	grob granulär	prominent

3.4. TNM-Stadium

Die Festlegung des TNM-Stadiums erfolgte nach dem im Jahre 2003 aktualisierten TNM-System (UICC 2003). Dazu mussten alle Tumoren nachbefundet werden. Der wesentliche Unterschied zur Version von 1997 ist die Festlegung der Tumorgöße von bis zu 4 cm für das T1a-Stadium und 4-7 cm im Stadium T1b. Einige Autoren (Minervini et al.2005, Salama et al.2005) haben der neuen TNM-Version bereits eine signifikant bessere Korrelation zwischen Tumorstadium und Überlebenszeit bescheinigt.

T-Stadium(Primärtumorausdehnung)

- T1a Tumor ist im größten Durchmesser 4 cm oder weniger groß, begrenzt auf die Niere
- T1b Tumor ist im größten Durchmesser größer als 4 cm und kleiner als 7 cm, begrenzt auf die Niere
- T2 Tumor ist im größten Durchmesser mehr als 7 cm groß, begrenzt auf die Niere
- T3a Tumor infiltriert perirenales Gewebe oder die Nebenniere, aber nicht jenseits der Gerotaschen Faszie und makroskopisch nicht in Gefäße
- T3b Tumor breitet sich in die Vena renalis oder in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells aus
- T3c Tumor breitet sich in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells aus
- T4 Tumor wächst über die Gerotasche Faszie hinaus

N-Stadium (Lymphknotenbefall)

- N0 kein Befall regionärer Lymphknoten
- N1 Metastase in solitärem Lymphknoten, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
- N2 Metastase in solitärem Lymphknoten mehr als 2cm aber weniger als 5 cm groß oder Metastasen in multiplen Lymphknoten, aber keine mehr als 5 cm groß
- N3 Metastase in Lymphknoten mehr als 5 cm in größter Ausdehnung

M-Stadium (Fernmetastasen)

- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

3.5. Die Bestimmung der Mikrogefäßdichte

Die mit dem CD31-Antikörper (Clone JC-70A, Fa. Dako, Glostrup, Dänemark) immunhistochemisch angefärbten Präparate wurde zunächst mit Hilfe eines computergestützten Bildanalyseprogramms hinsichtlich ihrer Mikrogefäßdichte untersucht. In gleicher Sitzung erfolgte die manuelle Auszählung der Mikrogefäße im Tumor am Lichtmikroskop. Für die computergestützte Bildanalyse kam das Programm analySIS V 3.0 der Firma soft imaging system Münster, Deutschland zum Einsatz. Es wurde ein Standard-PC mit einer an ein Lichtmikroskop angeschlossenen Videokamera verwendet. Dasselbe Mikroskop wurde auch zur manuellen Auszählung eingesetzt.

Bei der computergestützten Bildanalyse wird das Abbild des immunhistochemisch gefärbten Präparates mit einer Videokamera in den Bildspeicher des Analyseprogramms übertragen. Der Untersucher wählt hier das zu messende Areal aus, das entsprechend den Kriterien von Weidner (1995) das Areal mit der höchsten Tumorgefäßdichte ist. Dieses wird dann in den Bildspeicher übernommen. Im ersten Meßabschritt erfolgt die Festlegung der Meßfeldgröße anhand der Vergrößerungsdaten am Mikroskop. Die Größe des Messfeldes betrug in der vorliegenden Arbeit 0,17 mm². Die Bildübertragung erfolgt in Realfarben, d.h. es tritt durch die Übertragung keine Veränderung von Farben oder Kontrasten auf.

Die immunhistochemische Reaktion der Endothelzellen mit dem CD31-Antikörper ergibt eine sehr kontrastreiche, intensiv rote Anfärbung der markierten Gefäße, so dass sich am Computerbildschirm gute Farbkontraste ergeben.

Vor der Analyse der einzelnen Mikrogefäße werden diese farblich detektiert. Dieses geschieht mit Hilfe eines Farbschwellwertfilters. Die farbige Detektierung der Mikrogefäße ist in Abb.1 (Seite 12) dargestellt. So können Schwellenwerte hinsichtlich der immunhistochemischen Positivität der Endothelstrukturen für jedes einzelne Präparat gesetzt werden.

Kontrastunterschiede zwischen den einzelnen Präparaten werden auf diese Weise ausgeglichen.

Die im Analyseprogramm zahlreich vorhandenen Funktionen zur Kontrastverbesserung (Lichtfilter, Raster, Trennschärferegler) wurden nicht eingesetzt, da sie nicht zu einer verbesserten Detektierung der Endothelstrukturen führten. Die Untersuchung erfolgte immer unter standardisierten Bedingungen.

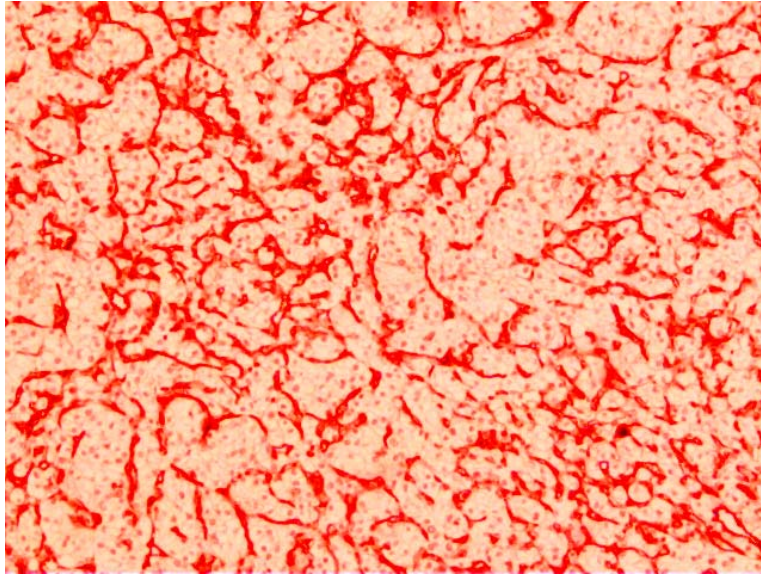


Abb. 1 : Die Abbildung zeigt ein Computerbild, nachdem die immunhistochemisch markierten Gefäße vom Analyseprogramm mit Hilfe eines Farbschwellwertfilters rot markiert sind. Ein rotes Areal wird bei der Messung als ein Tumorgefäß erkannt.

Ausgehend von der mittleren Größe einer Endothelzelle von $10\ \mu\text{m}$ wird ein Größenfilter gesetzt, welcher Artefakte (z.B. Zellkerne) ausschließen soll. Analog zum Messraster erfolgt die Detektierung von Kantenschnittpunkten nur an 2 der 4 Meßfensterkanten.

Nun werden die Meßgrößen nach folgenden Kriterien definiert: Anzahl der Partikel, Flächenanteil der Partikel, mittlere Fläche eines Partikels und mittlerer Durchmesser eines Partikels.

Nach Durchführung der Messung wird am selben Bildausschnitt die manuelle Messung durchgeführt. Die manuelle Auszählung erfolgt bei 200facher Vergrößerung (Objektiv 20x, Okular 10x) auf einer Meßfeldgröße von $0,25\ \text{mm}^2$. Diese Schritte wurden am jeweiligen Präparat zehn mal wiederholt. Bei einer Meßfeldgröße von $0,25\ \text{mm}^2$ waren 10 auswertbare, repräsentative Areale in allen Schnitten einstellbar. Deshalb wurde die Anzahl der Messungen pro Tumor auf 10 festgelegt. Schwankungen der Tumorgefäßdichte werden so ausgeglichen. Das Analyseprogramm bietet bereits die Möglichkeit der Mittelwertberechnung für jedes Präparat.

Die Bestimmung der Mikrogefäßdichte am immunhistochemisch gefärbten Präparat erfolgt in modifizierter Form nach den von Weidner (Weidner et al. 1991, 1993) inaugurierten Kriterien.

Die Einhaltung dieser Kriterien ist besonders für die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wichtig. Die Kriterien von Weidner (1995) bedeuten im Einzelnen:

1. Alle histologischen Präparate eines Tumors werden untersucht, und ein Präparat mit einem repräsentativen Tumoranteil wird ausgewählt.
2. Vom Paraffinblock dieses Tumoranteils wird ein ca. 5µm dickes Präparat angefertigt, welches zur immunhistochemischen Aufarbeitung gelangt.
3. Das Präparat wird mit einem Endothelmarker (hier anti-CD 31, auch CD34, anti-Faktor VIII u.a.) immunhistochemisch angefärbt, um die Mikrogefäßdichte sichtbar zu machen. Der CD31-Antikörper hat sich wegen seiner hohen Sensitivität und guten Kontrastgebung bewährt. Nur Präparate, welche eine intensive Kontrastierung der Mikrogefäße zeigen werden in die Untersuchung einbezogen.

Deshalb wird ein hoher Qualitätsstandard beim Anfärben der Präparate gefordert.

4. Das immunhistochemische Präparat wird zunächst bei niedriger Vergrößerung (ca. 40fach) durchgemustert und jeweils das Tumoreal mit der höchsten Mikrogefäßdichte (sog. „hot-spot“) bestimmt. Es sollten möglichst keine Degenerations- oder Sklerosezonen, Nekrosen oder Blutungen im Untersuchungsfeld enthalten sein. Nicht tumortragendes Nierengewebe kann zur Beurteilung der Färbequalität herangezogen werden.
5. Alle Mikrogefäße innerhalb des „hot-spots“ werden bei 200facher Vergrößerung und somit auf einer Fläche von mindestens 0,74 mm² bestimmt. Jede rot kontrastierte Endothelzelle und jedes Endothelzell-„Nest“, welches klar von anderen Endothelstrukturen abgrenzbar war, wurde als einzelnes Mikrogefäß gezählt. Ein Gefäßlumen war für die Bestimmung nicht erforderlich.

3.6. Statistische Methoden

Es kamen insgesamt die Daten von 70 Patienten mit lokal begrenztem Nierenzellkarzinom zur Auswertung. Für die bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurde jedoch die Gruppe der 61 klarzelligen Karzinome ausgewählt. Die Patientendaten wurden EDV-gerecht verschlüsselt, erfasst und an einem PC mit dem Statistikprogramm SPSS Version 11.0 bearbeitet. Bei der Analyse der untersuchten Parameter entstanden meist sehr kleine Gruppen. Deshalb erfolgte die Beurteilung der Daten mit den Mitteln der deskriptiven Statistik. Auf eine statistische Bewertung im Sinne einer Signifikanz wurde weitgehend verzichtet.

Zur Beschreibung der Verteilung der quantitativen Merkmale wurden statistische Messzahlen berechnet:

- der arithmetische Mittelwert
- die Standardabweichung
- Minimal- und Maximalwert zur Charakterisierung der Streuung
- Konfidenzintervalle der Mittelwerte
- Graphische Darstellung mit Boxplots

Für die qualitativen Merkmale wurden die Häufigkeiten der Werte in Histogrammen dargestellt.

Die qualitativen Merkmale wurden mit der Kontingenztafelmethode und dem parameterfreien Chi²-Test ausgewertet. Die Nullhypothese H_0 geht von der Gleichverteilung der Merkmale in den einzelnen Gruppen aus. Bei Überschreitung des Tafelwertes durch den errechneten Chi²-Wert muss die Nullhypothese abgelehnt werden, es bestehen signifikante Unterschiede in den Häufigkeitsverteilungen zwischen den Gruppen. Für alle Berechnungen wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit alpha mit 5 % festgelegt. Die Freiheitsgrade berechnen sich zu $FG(k-1)(m-1)$, wobei k die Anzahl der Spalten und m die Anzahl der Zeilen der Kontingenztafel sind. Im Falle der Ablehnung der Nullhypothese gibt der Kontingenzkoeffizient Hinweise auf die Stärke des Zusammenhangs.

Zum Vergleich der Mittelwerte von Messwerten für einzelne Gruppen wurden zunächst mit dem F-Test geprüft, ob die Varianzen gleich sind. War dies der Fall, so wurden Mittelwertvergleiche mit dem t-Test nach Student durchgeführt. Bei Inhomogenität der Varianzen wurden die Mittelwerte mit dem t-Test nach Welch verglichen. Beide Tests setzen die Normverteilung der Messwerte voraus, die ggf. überprüft werden muss. Die Nullhypothese bedeutet in beiden Fällen die Gleichheit der Mittelwerte. Bei Überschreitung des Grenzwertes durch die Prüfgröße wird die Nullhypothese abgelehnt, es bestehen signifikante Unterschiede. Zur Untersuchung der Vergleichbarkeit der beiden verwendeten Meßmethoden wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt (Sachs 1992).

Ziel der Arbeit war zusätzlich die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen den klinischen und histologischen Daten der Patienten und der Überlebenszeit. Für diese Aufgabenstellung wurde die Life-Table-Analyse verwendet. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die statistische Bewertung erfolgte mit dem log-rank Test.

4. Ergebnisse

4.1. Histomorphologisches Erscheinungsbild und klinische Befunde

Nierentumoren sind in Abhängigkeit vom Tumorstadium in ihrem histologischen Erscheinungsbild sehr inhomogen. Während T1-Tumoren eine gleichmäßige Ausprägung eines histologische Typs und Wachstumsmusters mit eher guter bis mäßiger Kerndifferenzierung zeigen, sind T3- und T4-Tumoren oft regressiv verändert und zeigen Nekrosezonen. Zum heterogenen Erscheinungsbild gehört die unregelmäßige Verteilung meist mittel bis schlecht differenzierter Tumorzellen. Um eine möglichst homogene Gruppe von Tumoren im histologischen Erscheinungsbild zu haben, wurden deshalb nur Tumoren der Stadien T1 und T2 ausgewertet und nach einer allgemeinen Übersicht nur noch die klarzelligen Nierenzellkarzinome betrachtet. Es handelt sich dabei um 61 Nierentumoren, die im Zeitraum 1991 bis 1995 an der Urologischen Universitätsklinik und Poliklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg entfernt worden sind.

4.1.1. Alter und Geschlecht

Unter den vorliegenden 70 Patienten, die im Untersuchungszeitraum an einem T1/T2-Nierentumor erkrankten, befinden sich 26 Frauen und 44 Männer. Das entspricht einem Geschlechterverhältnis von Frauen zu Männern von 1:1,7. Der Altergipfel zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Am häufigsten erkrankten Patienten im 54. und im 60. Lebensjahr. Die Altersspanne reichte vom 25 bis zum 75. Lebensjahr. Die Häufigkeit der Erkrankung bezogen auf die einzelnen Altersgruppen ist in Abbildung 2 graphisch dargestellt.

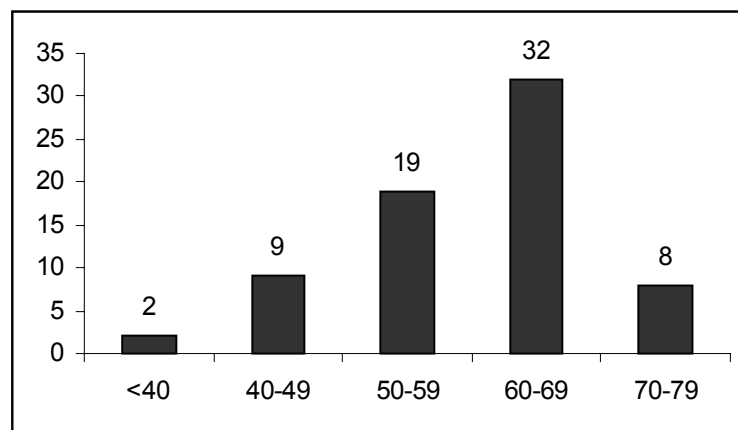


Abb.2 Die Häufigkeit der Erkrankung bezogen auf die einzelnen Altersgruppen

4.1.2. Die Gesamtheit der Nierenzellkarzinome

Die untersuchten Nierenzellkarzinome wurden nach ihrem histologischen Erscheinungsbild differenziert. Die Ergebnisse sind in Abb.3 dargestellt.

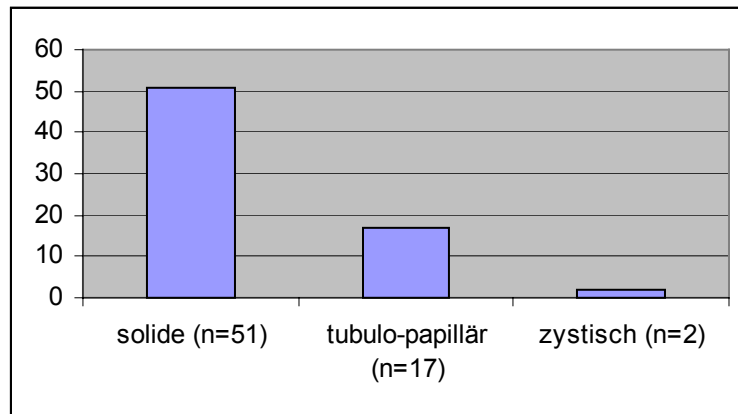


Abb.3 Verteilung der histologischen Befunde

Die weiteren Auswertungen beziehen sich nur noch auf die hellzelligen Karzinome

4.1.3. TNM-Stadium

Eingeteilt nach der TNM-Klassifikation ergibt sich für die Größe und Ausdehnung des Primärtumors folgende Verteilung: Stadium pT1a 25 Patienten (41 %), Stadium pT1b 11 Patienten (18 %) und pT2 25 Patienten (41 %). Die Ergebnisse sind in Abb.4 graphisch dargestellt.

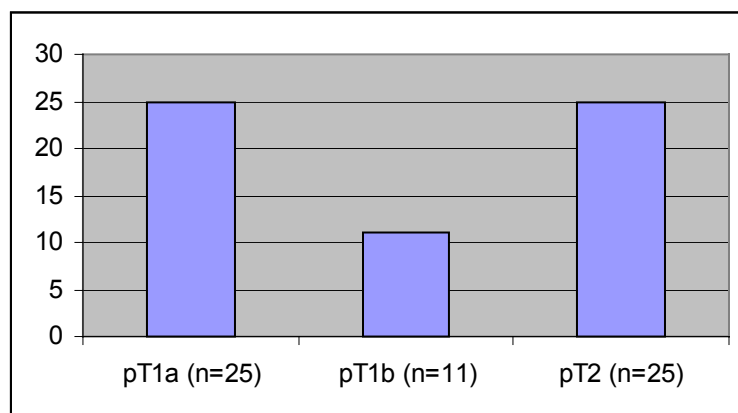


Abb.4 Verteilung der Häufigkeit für das T-Stadium

Eine primäre Lymphknotenmetastasierung zum Operationszeitpunkt lag nur in 2 Fällen vor:
Die Verteilung der Lymphknotenmetastasierung ist in Abb.5 dargestellt.

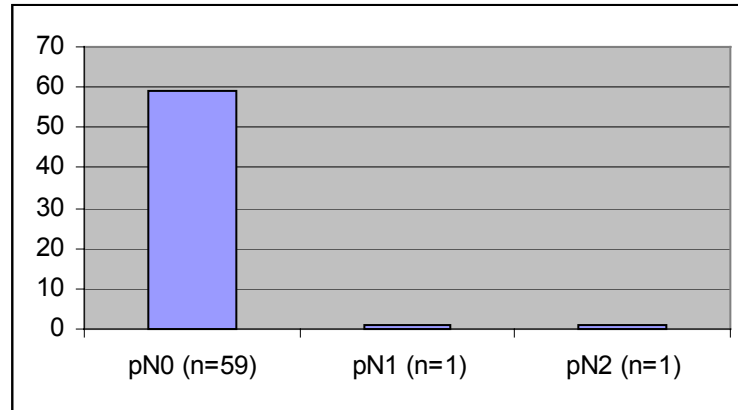


Abb.5 Verteilung der Häufigkeit für das N-Stadium

Eine primäre Organmetastasierung war in der präoperativen Diagnostik in 2 Fällen nachweisbar gewesen. Die Verteilung der Metastasierung ist in Abb.6 dargestellt.

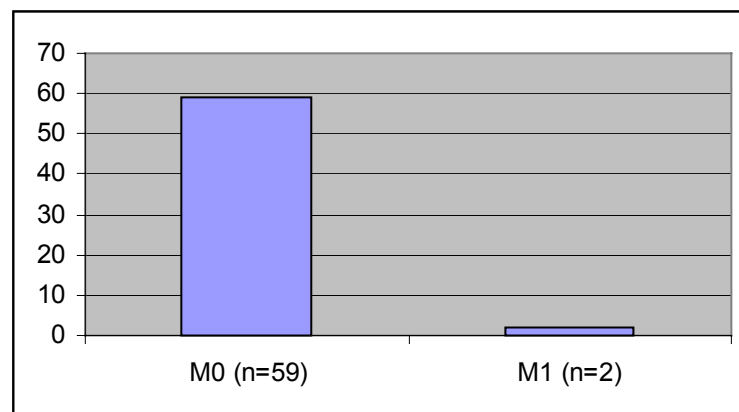


Abb.6: Verteilung der Häufigkeit für das M-Stadium

4.1.4. Das Kerngrading

Die Verteilung des Kern-Gradings ist in Abb.7 dargestellt:

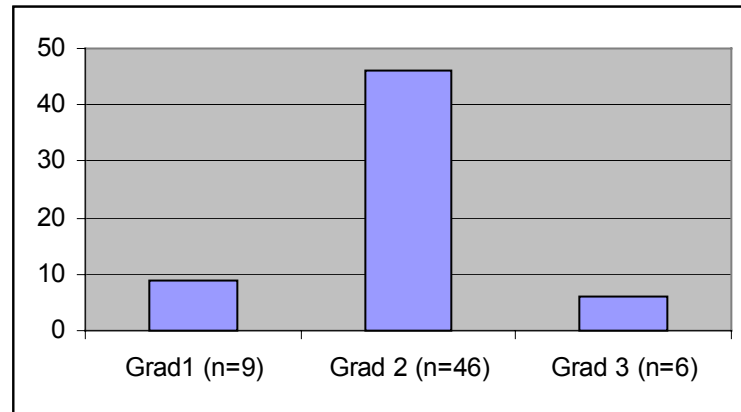
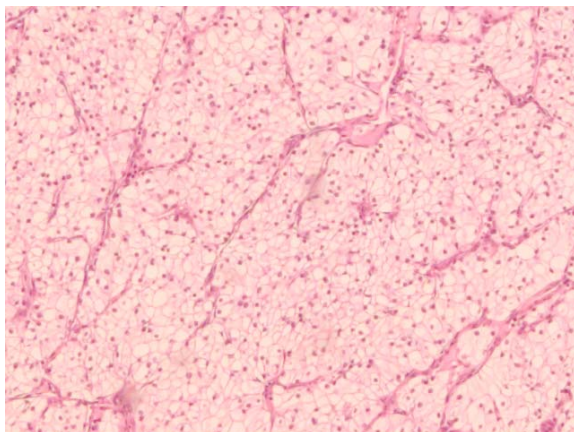
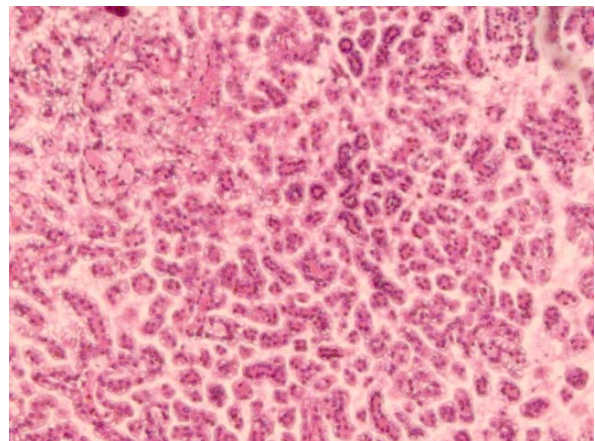


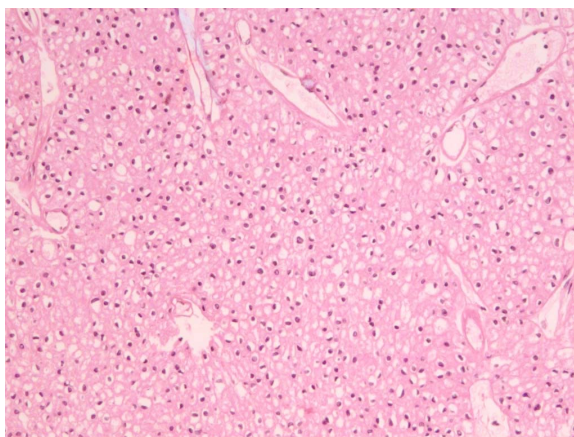
Abb.7: Die Verteilung des Kern-Gradings



a)



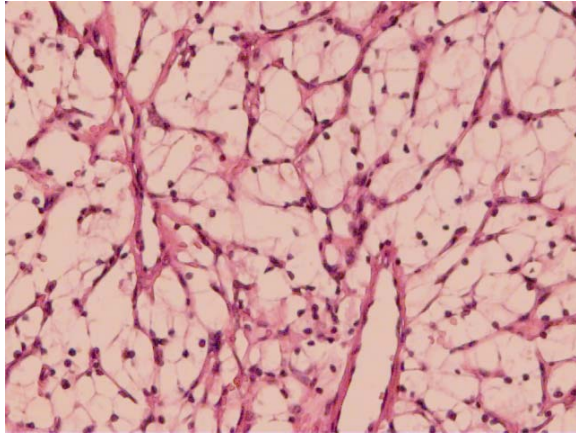
b)



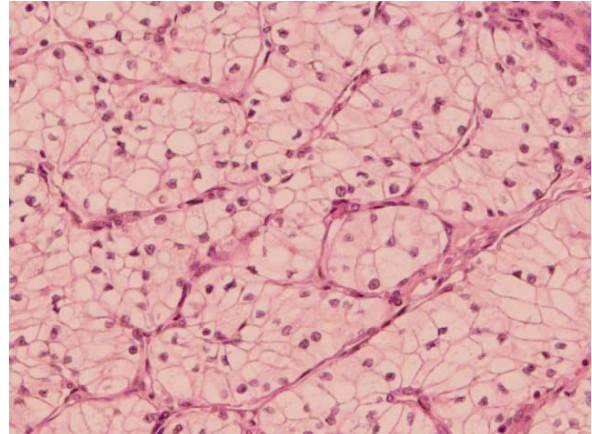
c)

Abb.8 Histologisches Bild eines Nierenzellkarzinoms (HE-Präparat, Vergrößerung 100x)

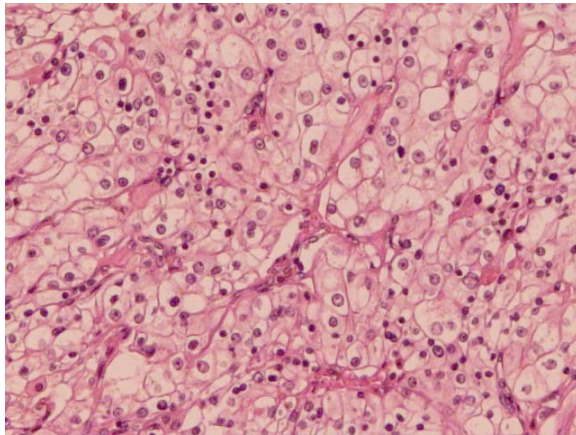
a) klarzelliger Tumor, b) papillärer Tumor, c) chromophober Tumor



a)



b)



c)

Abb.9 Histologisches Bild eines Nierenzellkarzinoms (HE-Präparat, Vergrößerung 100x)

a) gut differenzierter Tumor (G1), b) mäßig differenzierter Tumor (G2), c) schlecht differenzierter Tumor (G3)

4.1.5. Metastasierung und Überleben

Die klinischen Daten der 70 Patienten wurden zum Operationszeitpunkt erfasst. Die Nachbeobachtung erfolgte mit Hilfe der Befunde die in der Nierentumordispensaire-sprechstunde der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie erhoben wurden.

Befanden sich die Patienten nicht in der klinikeigenen Nachsorge, wurden Fragebögen an die nachbetreuenden, niedergelassenen Urologen versendet.

Die Nachbetreuungszeit lag zwischen 0,03 und 113 Monaten und betrug im Mittel 60,2 Monate.

Eine Patientin verstarb am 1. postoperativen Tag nach einem intraoperativen Hirninfarkt. Bei 2 Patienten waren zum Operationszeitpunkt bereits Metastasen nachweisbar. Im ersten Fall handelte es sich dabei um Knochen und Lebermetastasen, im zweiten Fall um Pleura-,

Lungen- und Lebermetastasen. Beide Patienten hatten lokale Lymphknotenmetastasen. Sie verstarben 6 Monate bzw. 6 Wochen nach OP. Bis zu diesem Zeitpunkt hatte der erste Patient noch Hirnmetastasen, der zweite Knochenmetastasen entwickelt.

10 Patienten, die zum Operationszeitpunkt noch nicht metastasiert waren, entwickelten im Nachbeobachtungszeitraum Fernmetastasen. Diese traten in einem Intervall von einem 2 Monaten bis zu 5 Jahren und 10 Monaten auf. Das mittlere Intervall war ca. 3,5 Jahre (30,5 Monate). Die Verteilung der Metastasierung ist in Abb.10 dargestellt.

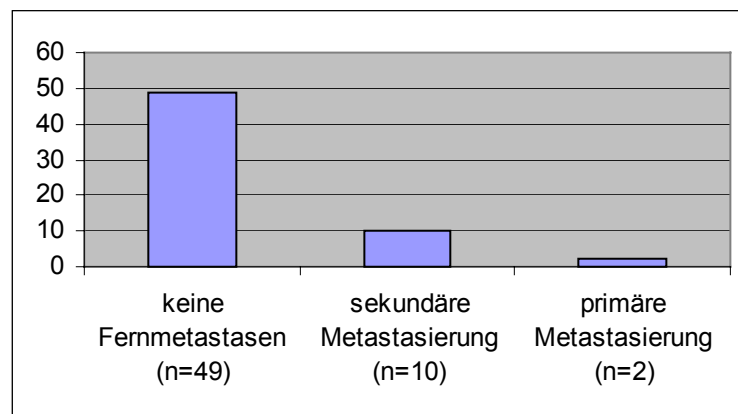


Abb.10: Verteilung der Metastasierung

5 Patienten entwickelten multiple Metastasen wobei die Lokalisationen Lunge, Leber, Gehirn, Knochen, Nebenniere und Lymphknoten waren. 2 Patienten hatten ein lokales Rezidiv. In 2 Fällen traten Hirnmetastasen und in je einem Fall Leber- und Lungenmetastasen auf.

7 dieser Patienten verstarben durchschnittlich 33,5 Monate nach Diagnosestellung (Intervall 4 Monate bis 5 Jahre 1 Monat) und 7,3 Monate nach Erstmanifestation einer sekundären Metastasierung (Intervall 3 Monate bis 22 Monate). Insgesamt ergibt sich für die Mortalität im Untersuchungszeitraum folgende Verteilung:

Perioperativ verstorben	1 Patient
Primär metastasiert, verstorben	2 Patienten
Sekundär metastasiert, verstorben	7 Patienten
Nicht tumorbezogen verstorben	9 Patienten
	19 Patienten

4.1.6. Bilaterale Nierenzellkarzinome und multiple, primäre Neoplasien

In ihrer Krankengeschichte hatten 2 Patienten (2,8 %) bilaterale Nierentumoren. Ein Patient hatte 3 Jahre und 10 Monate vor Diagnosestellung bereits eine Tumornephrektomie der Gegenseite. Im jetzigen Fall war eine Tumorenukleation erfolgt. Der Patient ist 9 Jahre nach der postoperativ ohne Anhalt für Rezidiv oder Metastase.

Im zweiten Fall handelt es sich um synchrone Nierenzellkarzinome. Die Patientin wurde zweizeitig operiert. Wegen einer Nachblutung musste die Restniere 9 Tage nach Heminephrektomie entfernt werden. Die Patientin verstarb 7 Monate nach dem Ersteingriff.

Weiterhin wiesen 11 Patienten eine oder mehrere maligne Neoplasien unabhängig vom Nierenzellkarzinom auf. Es handelte sich dabei um Prostatakarzinome (n=3), colorektale Karzinome (n=2), maligne Melanome (n=2), Mamma-Karzinome (n=2) sowie ein Gallenblasenkarzinom und einen Patienten mit multiplen malignen Neoplasien.

Dabei traten 2 Prostatakarzinome, ein Rektumkarzinom und das Gallenblasenkarzinom synchron auf.

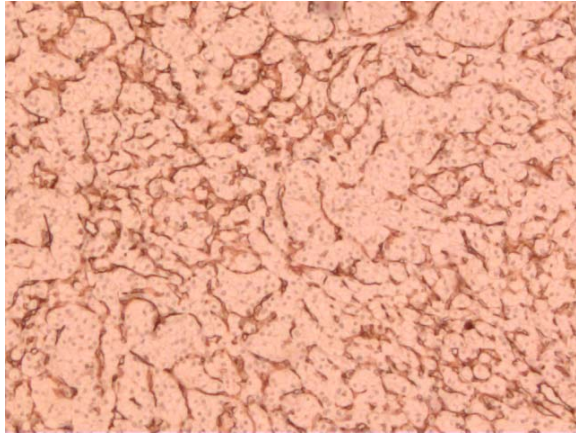
4.2. Ergebnisse der manuellen Auszählung

Um eine Auszählung der Gefäßstrukturen am Lichtmikroskop und am Computer möglich zu machen, wurden die Endothelzellen immunhistochemisch mit dem Antikörper CD31 markiert. Diese Markierung ergab eine intensive Rotfärbung. Die immunhistochemischen Ergebnisse waren bei allen Präparaten von gleich hoher Qualität.

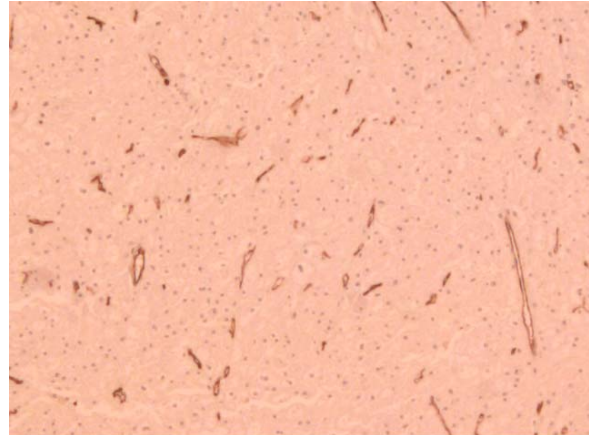
Obwohl bereits bei der Konzeption der Arbeit nur T1- und T2-Karzinome ausgewählt wurden, um eine morphologisch möglichst vergleichbare Tumorgesamtheit zu haben, wiesen auch die analysierten Präparate eine Heterogenität in der Verteilung der Tumorgefäße auf. Neben eindeutig vitalen Tumoranteilen fanden sich Areale mit Blutungen, Nekrosen und regressiven, bindegewebigen Strukturen. Diese Gebiete wurden bei der Auszählung nicht berücksichtigt. Auch das nicht regressiv veränderte Karzinomgewebe zeigte in der Gefäßverteilung deutliche Unterschiede. Es wurde immer das Areal mit der höchsten Gefäßdichte („hot-spot“) ausgewertet.

Auch zwischen klarzelligen, papillären und chromophoben Karzinomen konnten große Unterschiede in der Vaskularisation nachgewiesen werden. In der Gesamtheit der klarzelligen Karzinome hatte der am schlechtesten vaskularisierte Tumor durchschnittlich 13,6 Gefäße pro Tumorstandardfläche, der am besten vaskularisierte 180 Gefäße. Es ergab sich ein Mittelwert

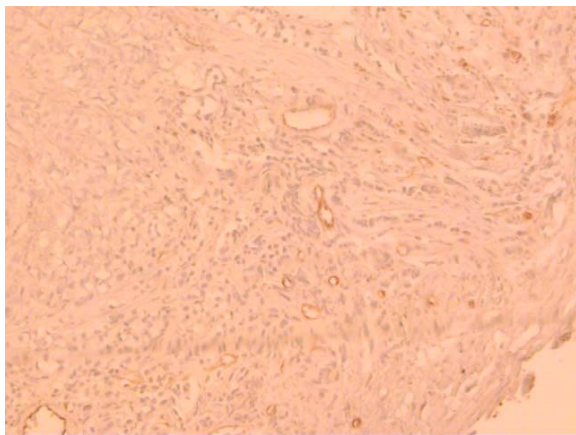
von 84 Gefäßen pro Flächeneinheit. Bei der Gesamtheit aller untersuchter Karzinome lag in den oben genannten Grenzen der Mittelwert bei 78 Gefäßen pro Flächeneinheit.



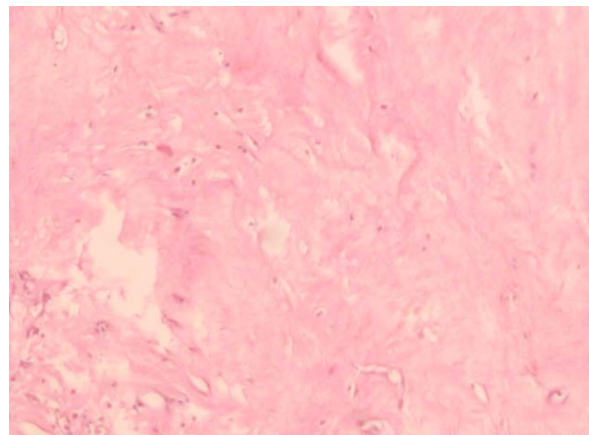
a)



b)



c)



d)

Abb.11 a-c: immunhistochemisches Bild eines Nierenzellkarzinoms nach Markierung mit dem Antikörper CD-31 (Vergrößerung 100x): a) gut vaskularisierter Tumor, b) mäßig vaskularisierter Tumor, c) schlecht vaskularisierter Tumor, d) intratumorale Degenerationszone (HE-Färbung, Vergrößerung 100x)

4.2.1. T-Stadium

Die Mikrogefäßdichte war bei klarzelligem Tumoren des Stadiums pT1a niedriger als bei Tumoren des Stadiums pT1b. Während ein pT1a-Tumor im Mittelwert 78,8 Gefäße pro Standardfläche hatte, konnten für Tumoren des Stadiums pT1b 108,15 Gefäße nachgewiesen werden. Die Mikrogefäßdichte im Stadium pT2 lag bei 73,2 Gefäßen pro

Tumorstandardfläche. Wurden papilläre und chromophobe Karzinome mit einbezogen, so bestätigte sich der Trend. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tab.5: Ergebnisse der manuellen Auszählung für die einzelnen Tumorstadien

Stadium	N	Mittelwert	SDx	Minimum	Maximum
pT1a	25	78,8	13,8	33,0	172,0
pT1b	11	108,15	39,8	25,0	149,5
pT2	25	78,5	44,1	13,6	180,9
Gesamt	61	83,9	42,2	13,6	180,9

Die abnehmende Mikrovaskularisation mit zunehmendem Tumorstadium anhand der Mittelwerte der Tumorgefäße pro Standardfläche ist für die Stadien pT1a, pT1b und pT2 in Abbildung 12 als Boxplot graphisch dargestellt. Bei den Fällen 15 und 51, die als Punkt markiert sind, handelt es sich um Ausreißer, d.h. um mehr als 1,5 Kastenlängen vom 25. Perzentil entfernt liegende Werte.

Der Unterschied in der Mikrogefäßdichte der 3 Ausbreitungsstadien war statistisch nicht signifikant ($p=0,109$).

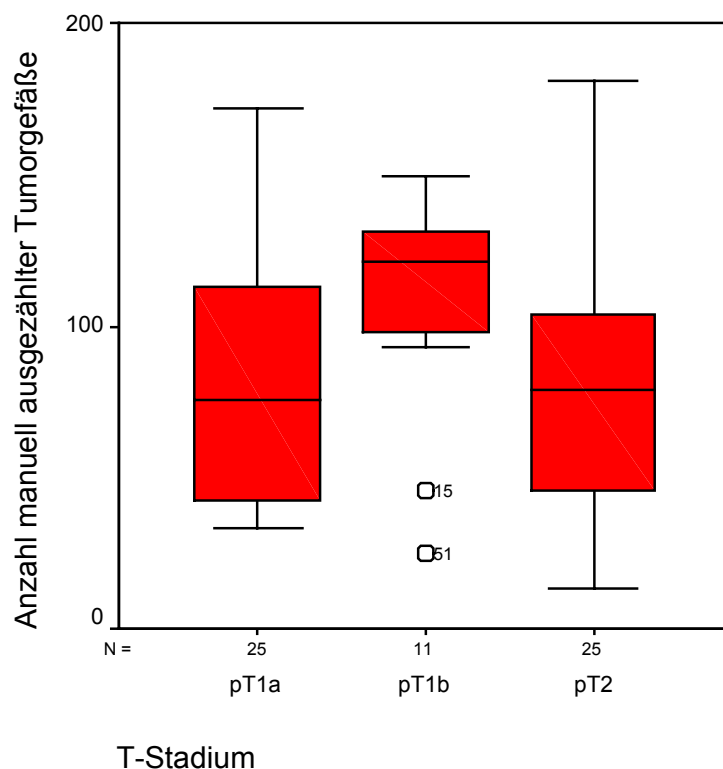


Abb. 12: Graphische Darstellung der Mikrogefäßdichte für das T-Stadium

4.2.2. Grading

Die Mikrogefäßdichte pro Tumorstandardfläche der klarzelligen Nierenzellkarzinome zeigt eine deutliche Abnahme von Gefäßstrukturen mit abnehmender Differenzierung.

Der Mittelwert der Tumorgefäßdichte der Nierenzellkarzinome im Stadium G1 lag bei 97,7 Gefäßen pro Flächeneinheit. Er verringerte sich für Karzinome im Stadium G2 auf 84,9 Gefäße pro Flächeneinheit. Im Stadium G3 waren im Mittel nur noch 56,1 Gefäße pro Tumorstandardfläche nachweisbar. Für die Gesamtheit aller Karzinome zeigten sich übereinstimmende Ergebnisse. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tab.6: Ergebnisse der manuellen Auszählung für das Grading

Grad	n	Mittelwert	SDx	Minimum	Maximum
1	9	97,7	40,1	34,3	147,0
2	46	84,9	42,1	14,8	180,9
3	6	56,1	39,6	13,6	112,9
gesamt	61	83,9	42,7	13,6	180,9

Die Abnahme der Mikrogefäßdichte mit abnehmender Kerndifferenzierung wird durch die graphische Darstellung der Mittelwerte der ausgezählten Gefäße pro Tumorstandardfläche für die Differenzierungsgrade G1, G2 und G3 in Abbildung 13 (Seite 25) veranschaulicht. Auf eine weitere statistische Auswertung der für das Grading ermittelten Parameter wurde wegen der geringen Fallzahlen in den Stadien G1 und G3 verzichtet.

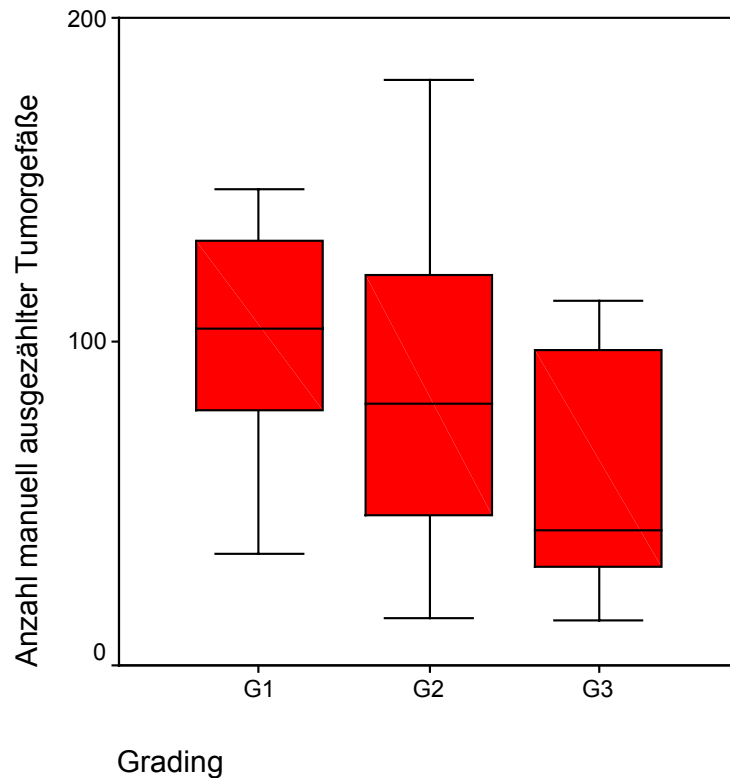


Abb. 13: Graphische Darstellung der Mikrogefäßdichte für klarzellige Nierenzellkarzinome abhängig vom Differenzierungsgrad

4.2.3. Primäre und sekundäre Metastasierung

Primär metastasierte Nierenzellkarzinome hatten im Mittel 30,3 Gefäße pro Tumorstandardfläche. Deutlich höher lag der Mittelwert der Gefäßdichte für sekundär metastasierte Karzinome (100,2 Gefäße pro Flächenanteil). Der Mittelwert für nicht metastasierte Karzinome betrug 82,8 Gefäße pro Flächenanteil. Dieser Zusammenhang war auch für die Gesamtheit aller Karzinome nachweisbar.

Die Ergebnisse der manuellen Bestimmung der Mikrogefäßdichte bezogen auf die Metastasierung sind in Tabelle 7 (Seite 26) dargestellt.

Tab.7: Ergebnisse der manuellen Auszählung für die Metastasierung

Metastisierung	n	Mittelwert	SDx	Minimum	Maximum
Keine	49	82,8	41,0	14,8	172,0
Primär	2	30,3	23,6	13,6	47,0
Sekundär	10	100,2	43,4	25,0	180,9
gesamt	61	83,9	42,2	13,6	180,9

Die Ergebnisse der Auszählung der TumorgefäÙe in Bezug auf die Metastasierung werden durch die graphische Darstellung der Mittelwerte der TumorgefäÙdichte in Abbildung 14 veranschaulicht.

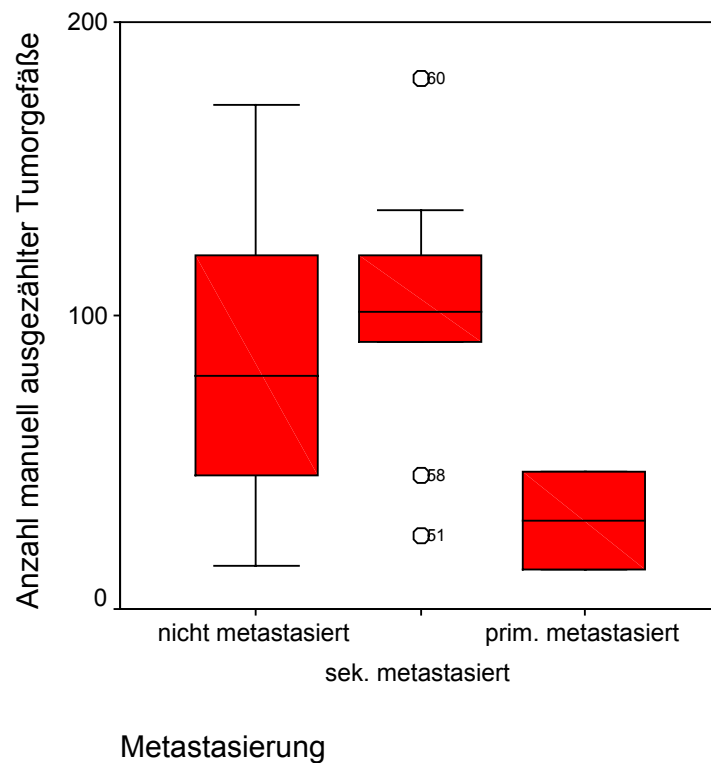


Abb. 14: die graphische Darstellung der MikrogefäÙdichte für die Metastasierung (bei den mit Zahlen markierten Punkten handelt es sich um Ausreißer: mehr als 1,5 Kastenlängen vom 75. Perzentil (No. 60) bzw. 25. Perzentil (No. 51 und 58) gelegene Werte)

4.2.4. Progress und Gesamtüberleben

Um den Einfluss der Metastasierung auf das Überleben zu untersuchen, wurden die Faktoren Progress und Gesamtüberleben untersucht, wobei eine progrediente Erkrankung durch eine Metastasierung gekennzeichnet war.

Beim Vergleich der Mittelwerte der Mikrovaskularisation der klarzelligen Nierenzellkarzinome war eine besonders hohe Gefäßkonzentration bei den Patienten nachweisbar, die eine progrediente Erkrankung aufwiesen und zum Ende des Untersuchungszeitraumes noch am Leben waren. Hier beträgt die Mikrovaskularisationsdichte 129,1 Gefäße pro Flächeneinheit. Der Anteil von Patienten mit Metastasen, die im Beobachtungszeitraum nicht überlebten, hatte die niedrigste Gefäßkonzentration (75,0 Gefäße/Fläche). Diese Ergebnisse stimmen mit denen der Analyse der Gesamtheit aller Nierentumoren überein. Die Analyse der Mikrogefäßdichte bezüglich Progress und Überleben hat eine große Menge Daten ergeben, von denen jedoch nur einige eine wesentliche Aussage ergeben. Zur besseren Übersicht sind deshalb die wesentlichen Ergebnisse in Tabelle 6 zusammengestellt. Die ausführlichen Ergebnisse befinden sich im Anhang (Seite 71).

Tab.6: Progress und Gesamtüberleben

	Progress nein	Progress ja
Überleben ja	78,0 (n=39)	129,1 (n=3)
Überleben nein	101,6 (n=10)	75,0 (n=9)

Der Unterschied der Mikrogefäßdichte der Nierentumoren bezogen auf das Überleben unter Berücksichtigung der Metastasierung wurde wegen der kleinen Fallzahlen statistisch nicht bewertet.

Die Ergebnisse der Auszählung der Tumorgefäße in Bezug auf das Überleben werden durch die graphische Darstellung der Mittelwerte der Tumorgefäßdichte in Abbildung 15 (Seite 28) veranschaulicht.

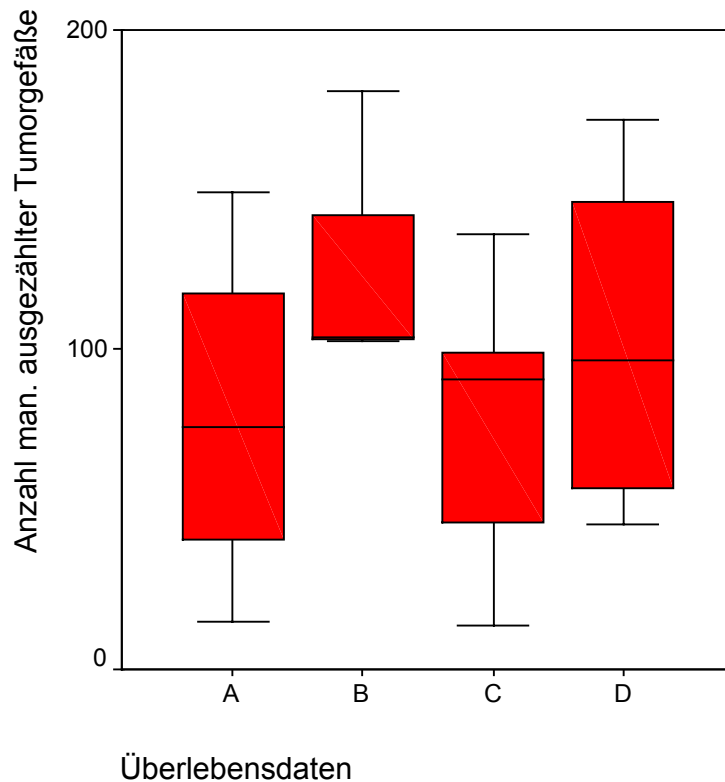


Abb.15: Graphische Darstellung der Überlebensdaten: A) Überleben ohne Progress; B) Überleben im Progress; C) im Progress verstorben; D) ohne Progress verstorben

4.3. Ergebnisse der computergestützten Auszählung

Zur computergestützten Analyse der Mikrogefäßdichte wird das Abbild des immun-histochemisch gefärbten Präparates mit einer Videokamera in den Bildspeicher des Analyseprogramms übertragen. Die intensive Rotfärbung der markierten Strukturen gibt am Computerbildschirm einen guten Kontrast. Mit Hilfe eines Farbschwellwertfilters werden diese Strukturen dann farbig detektiert. Da für jedes Präparat neue Schwellenwerte gesetzt werden, können Kontrastunterschiede zwischen den Präparaten ausgeglichen werden. Das Bildanalyseprogramm *analySIS* bietet eine Vielzahl von Parametern an, die erfasst werden können. In der vorliegenden Untersuchung wurde die absolute Anzahl von Gefäßen pro Messraster, der Flächenanteil (prozentualer Anteil von Gefäßstrukturen an der Fläche des Messrasters), die mittlere Fläche einer detektierten Gefäßstruktur sowie der Durchmesser einer detektierten Gefäßstruktur erfasst.

Da die Parameter „mittlere Fläche“ und „Durchmesser der Gefäßstruktur“ für die einzelnen statistischen Fragestellungen nur eine geringe Schwankung der Ergebnisse zeigten und insgesamt statistisch keine Beziehung zu den untersuchten klinischen Fragestellungen hatten, wird zur besseren Übersicht im Weiteren auf die Darstellung der Ergebnisse dieser

Messungen verzichtet. Es werden nur die Ergebnisse für die absolute Anzahl von Gefäßstrukturen pro Flächeneinheit und den prozentualen Anteil der Gefäßstrukturen dargestellt. Für die Gesamtheit aller Tumore fand sich in der Gruppe der papillären Karzinome eine mittlere Gefäßdichte von 54,5 Gefäßen pro Tumorstandardfläche bei einem Flächenanteil von 1,8 % und bei den chromophoben Karzinomen von 69,9 Gefäßen pro Tumorstandardfläche bei einem Flächenanteil von 6,2 %.

Große Unterschiede konnten in der Vaskularisation zwischen den einzelnen klarzelligen Karzinomen nachgewiesen werden. Der am schlechtesten vaskularisierte Tumor hatte durchschnittlich 17,1 Gefäße pro Tumorstandardfläche, der am besten vaskularisierte hatte 268 Gefäße. Es ergab sich ein Mittelwert von 125 Gefäßen pro Flächeneinheit der damit deutlich höher als der der papillären und der chromophoben Karzinome ist. Der prozentuale Flächenanteil der Tumorgefäße lag bei klarzelligen Karzinomen zwischen 0,74 % und 13,3 % und betrug im Mittel 5,8 %.

4.3.1. Das T-Stadium

Die computergestützt ermittelte Mikrogefäßdichte war bei den hellzelligen Tumoren der Stadien pT1a und pT1b etwa gleich. Während ein pT1a-Tumor im Mittelwert 132,3 Gefäße pro Standardfläche hatte, konnten für Tumoren des Stadiums pT1b 131,1 Gefäße nachgewiesen werden. Die mittlere Gefäßdichte von Tumoren des Stadiums pT2 lag mit 115,4 Gefäßen pro Tumorstandardfläche niedriger als in den Stadien pT1a und pT1b. Der prozentuale Flächenanteil lag bei pT1a-Tumoren bei 4,9 %, bei pT1b-Tumoren bei 7,9 % und pT2-Tumoren bei 5,9 %. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 (Seite 30) zusammengefasst.

Die abnehmende Mikrovaskularisation mit zunehmendem Tumorstadium anhand der computergestützt ermittelten Mittelwerte der Tumorgefäße pro Standardfläche ist für die Stadien pT1 und pT2 in Abbildung 16 (Seite 30) graphisch dargestellt.

Der ermittelte Unterschied der Mikrogefäßdichte der beiden Ausbreitungsstadien war für beide Parameter nicht signifikant ($p=0,412$ für die Anzahl und $p=0,920$ für den Flächenanteil). Für die Gesamtheit aller Karzinome zeigte sich ein entsprechendes Ergebnis.

Tab.9: Ergebnisse der computergestützten Analyse für das Tumorstadium

Meßgröße	Stadium	N	Mittelwert	SDx	Minimum	Maximum
Anzahl	pT1a	25	132,3	59,0	35,8	268,0
	pT1b	11	131,0	55,6	34,2	225,7
	pT2	25	115,4	61,4	17,1	231,1
	gesamt	61	125,2	59,2	17,1	268,0
Flächenanteil	pT1a	25	4,9	3,0	1,15	12,02
	PT1b	11	7,9	3,3	0,87	12,04
	pT2	25	5,9	3,9	0,74	13,26
	gesamt	61	5,4	3,6	0,74	13,26

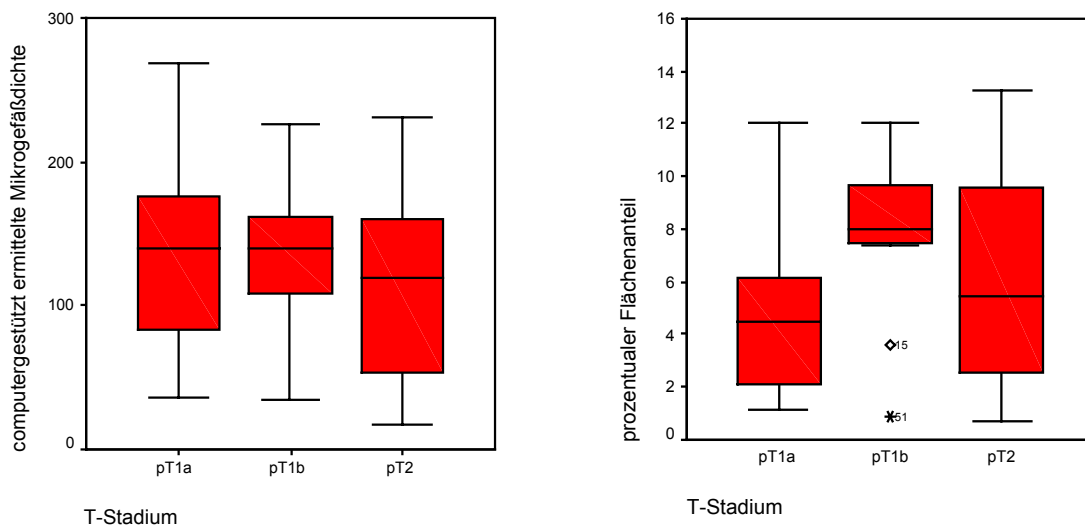


Abb. 16: Graphische Darstellung der Mikrogefäßdichte und des prozentualen Flächeninhalts für das T-Stadium (bei den mit Zahlen markierten Punkten handelt es sich um Ausreißer, s.S.24)

4.3.2. Grading

Die Anzahl der Tumorgefäße pro Tumorstandardfläche der klarzelligen Nierenzellkarzinome bezogen auf das Grading zeigt eine deutliche Abnahme von Gefäßstrukturen mit zunehmendem Kerngrad.

Für den prozentualen Flächenanteil fand sich nur ein leichter Rückgang der Mikrogefäßdichte von G2 zu G3. Der Mittelwert der Tumorgefäßdichte der gut differenzierten Nierenzellkarzinome lag bei 159,9 Gefäßen pro Flächeneinheit. Er verringerte sich für mäßig differenzierte Karzinome im Stadium G2 auf 125,6 Gefäße pro Flächeneinheit. Bei schlecht differenzierten Nierenzellkarzinomen waren im Mittel nur noch 69,9 Gefäße pro Tumorstandardfläche nachweisbar. Der prozentuale Flächenanteil betrug 5,9 % (G1), 6,1 % (G2) bzw. 3,9 % (G3). Die Ergebnisse gleichen in ihrem Trend der Gesamtheit aller Karzinome und sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tab.10: Die Ergebnisse der computergestützten Analyse für das Grading

Meßwert	Grad	n	Mittelwert	SDx	Minimum	Maximum
Anzahl	1	9	159,9	56,4	84,0	268,0
	2	46	125,6	56,5	17,1	231,1
	3	6	69,9	48,7	19,9	151,5
	Gesamt	61	125,2	59,2	17,1	268,0
Flächenanteil	1	9	5,9	2,5	1,15	10,02
	2	46	6,1	3,8	0,87	13,26
	3	6	3,9	2,7	0,74	8,61
	gesamt	61	5,8	3,6	0,74	13,26

Die Abnahme der Anzahl der Tumorgefäße mit abnehmender Kerndifferenzierung wird durch die graphische Darstellung der Mittelwerte der ausgezählten Gefäße pro Tumorstandardfläche des prozentualen Flächenanteils für die Tumorstadien G1, G2 und G3 in Abbildung 17 (Seite 32) veranschaulicht.

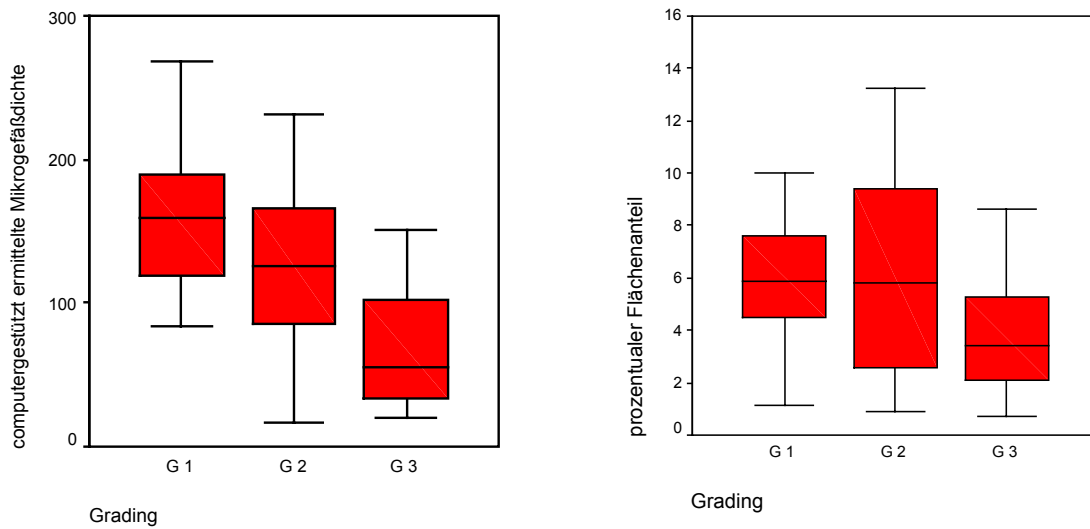


Abb.17: Graphische Darstellung der computergestützt ermittelten Tumorgefäßdichte und des prozentuale Flächenanteils bezogen auf das Grading

4.3.3. Primäre und sekundäre Metastasierung

Beim Vergleich der computergestützt ermittelten Anzahl der Tumorgefäße pro Tumorstandardfläche für metastasierte und nichtmetastasierte, klarzellige Nierenzellkarzinome findet sich die höchste Gefäßdichte für sekundär metastasierte Karzinome. Für diese beträgt der Mittelwert 136,4 Gefäße pro Flächeneinheit. Demgegenüber liegt der Mittelwert für nicht metastasierte Karzinome bei 125,8 Gefäßen pro Flächeneinheit und für primär metastasiert bei 53,1 Gefäßen. Der Flächenanteil beträgt 6,8 % (sekundär metastasierte), 5,8 % (nicht metastasierte) und 2,4 % (primär metastasierte). Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 (Seite 33) zusammengefasst und entsprechen dem Trend der Ergebnisse der Gesamtheit der Karzinome.

Tab.11: Die Ergebnisse der computergestützten Analyse für die Metastasierung

Meßwert	Metastasierung	n	Mittelwert	SDx	Minimum	Maximum
Anzahl	keine	49	125,8	59,5	17,1	268,0
	sekundär	10	136,4	54,2	34,2	189,2
	primär	2	53,1	46,8	19,9	86,2
	gesamt	61	125,2	59,2	17,1	268,0
Flächenanteil	keine	49	5,8	3,6	0,89	13,3
	sekundär	10	6,7	3,6	0,87	13,0
	primär	2	2,3	2,3	0,74	4,0
	gesamt	61	5,8	3,6	0,74	13,3

Die Ergebnisse der computergestützten Auszählung der Tumorgefäße in Bezug auf die Metastasierung werden durch die graphische Darstellung der Mittelwerte der Tumorgefäßdichte in Abbildung 18 veranschaulicht.

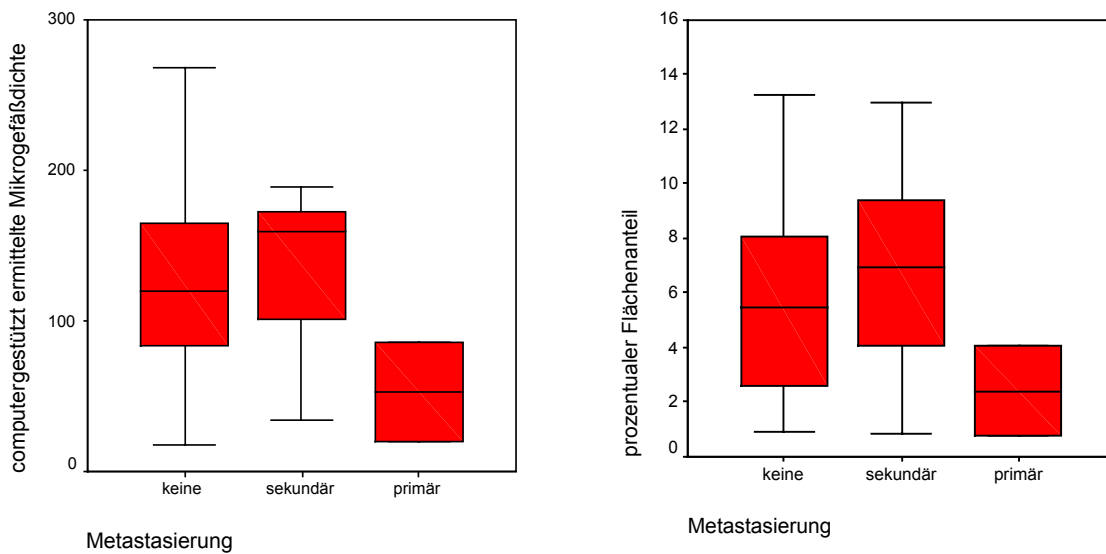


Abb.18: Graphische Darstellung der computerermittelten Tumorgefäßdichte und des prozentualen Flächeninhalts bezogen auf die Metastasierung

4.3.4. Progress und Gesamtüberleben

Beim Vergleich der Mittelwerte der Mikrogefäßdichte und des prozentualen Flächenanteils der hellzelligen Nierenzellkarzinome bezogen auf das Überleben war eine besonders hohe Gefäßanzahl und eine besonders hoher prozentualer Flächenanteil bei Patienten mit einer progredienten Erkrankung nachweisbar, die zum Ende des Untersuchungszeitraumes noch am Leben waren. Hier beträgt die Gefäßkonzentration im Mittel 168,7 Gefäße, der prozentuale Anteil 10,0 % pro Tumorstandardfläche. Der Anteil Patienten mit progredienten Nierenzellkarzinomen, die im Beobachtungszeitraum verstarben, hatte die niedrigste Gefäßkonzentration (Anzahl: 107,2 Gefäße/Fläche, Flächenanteil 4,7 %). Zur besseren Übersicht sind die einzelnen Ergebnisse in Tabelle 12a,b zusammengestellt. Die ausführlichen Ergebnisse befinden sich im Anhang (Seite 71). Die Werte entsprechen wiederum denen der Gesamtheit aller Nierenzellkarzinome.

Tab.12a: Progress und Gesamtüberleben (Anzahl)

	Progress nein	Progress ja
Überleben ja	126,9 (n=39)	168,7 (n=3)
Überleben nein	121,6 (n=10)	107,1 (n=9)

Tab.12b: Progress und Gesamtüberleben (prozentualer Flächenanteil)

	Progress nein	Progress ja
Überleben ja	5,5 (n=39)	10,0 (n=3)
Überleben nein	7,2 (n=10)	4,7 (n=9)

Die Ergebnisse der computergestützten Auszählung der Tumorgefäße und der Flächenanteil in Bezug auf das Überleben werden durch die graphische Darstellung in Abbildung 19 veranschaulicht.

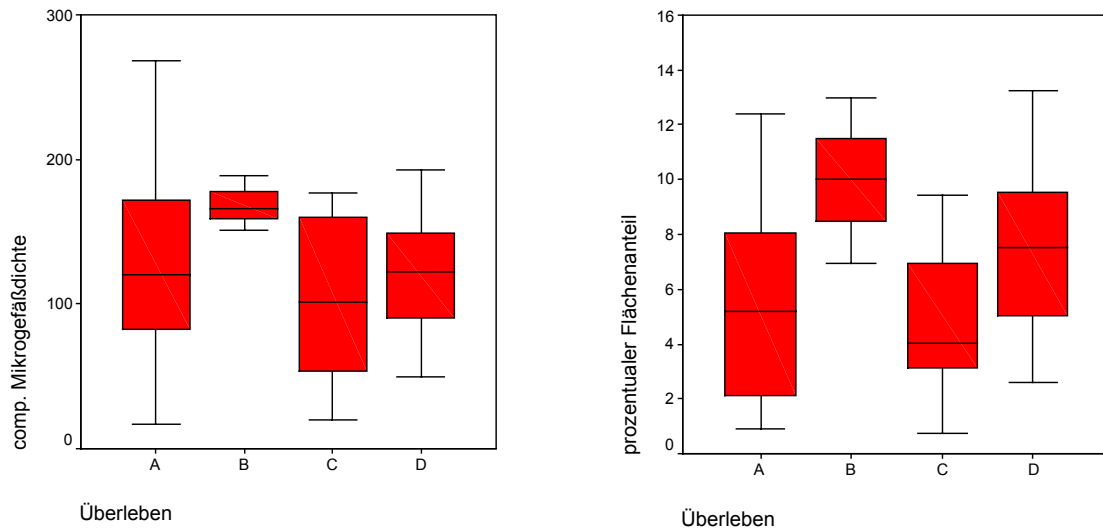


Abb. 19: Graphische Darstellung der Überlebensdaten: A) Überleben ohne Progress; B) Überleben im Progress; C) im Progress verstorben; D) ohne Progress verstorben

4.4. Vergleich zwischen manueller und computergestützter Bildanalyse

Da die morphologischen Unterschiede zwischen den einzelnen histologischen Untergruppen der Nierenzellkarzinome für den Vergleich der beiden verwendeten Analysemethoden keine Rolle spielen, wird hier die Gesamtheit aller Karzinome für die Auswertung verwendet. Die manuelle Bestimmung der Mikrogefäßdichte am Lichtmikroskop und die computergestützte Auszählung der Tumorgefäße liefern quantitativ zwar nicht die gleichen Ergebnisse, sind aber von ihrer tendenziellen Aussage vergleichbar. Der Korrelationskoeffizient wurde mit 0,7 ermittelt. Der lineare Zusammenhang der Ergebnisse für die manuelle und die computergestützte Auszählung ist in Abbildung 20 (Seite 36) dargestellt.

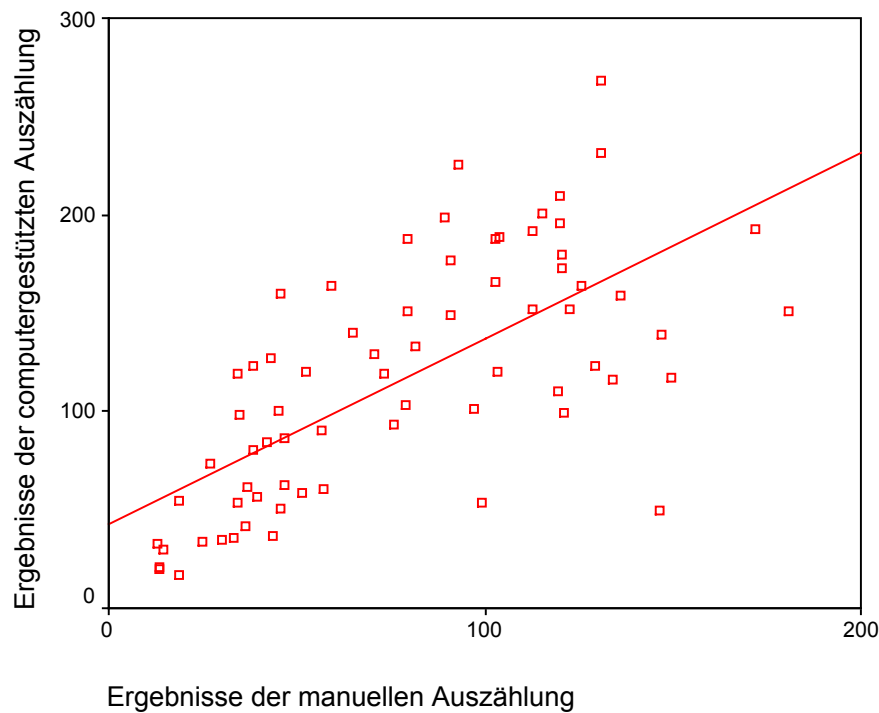


Abb. 20 : Der lineare Zusammenhang der Mittelwerte der Mikrogefäßdichte für die Ergebnisse der manuellen und der computergestützten Auszählung

Für das Tumorstadium konnte mit beiden Meßmethoden kein eindeutiger Zusammenhang zur Mikrovaskularisation nachgewiesen werden.

Die Abnahme der Mikrogefäßdichte konnte für die manuelle und computergestützte Auszählung sowie für den prozentualen Flächenanteil bei abnehmender Differenzierung ebenso wie bei primärer Matastasierung gefunden werden. Ebenfalls übereinstimmend für alle Parameter fand sich eine erniedrigte Mikrogefäßdichte bei Karzinomen von Patienten die nach Metastasierung verstorben waren.

Übereinstimmend konnte eine erhöhte Gefäßdichte bei sekundär metastasierten Karzinomen nachgewiesen werden, insbesondere dann, wenn die Patienten zum Ende des Beobachtungszeitraumes aber noch am Leben waren.

4.5. Überlebenswahrscheinlichkeit

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise wurden nur die klarzelligen Nierenzellkarzinome ausgewertet. Die Nachbeobachtungszeit lag zwischen 0,03 und 113 Monaten und betrug im Mittel 60,2 Monate. Eine Patientin verstarb am 1. postoperativen Tag nach einem intraoperativen Hirninfarkt. Das rezidivfreie Intervall für alle Patienten mit sekundärer Metastasierung lag im Mittel bei 30,6 Monaten. Dabei lag das rezidivfreie Intervall für Patienten die im Progress verstarben bei 17,8 Monaten. Diese Patienten verstarben 6 Monate nach Diagnose des Rezidivs (Nachbeobachtungszeit: 24 Monate im Mittel). Für alle anderen sekundär Metastasierten fand sich ein rezidivfreies Intervall von 49,2 Monaten, die Nachbeobachtungszeit war hier 75,2 Monate. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode untersucht. Wie auch bei den vorangegangenen Untersuchungen wurde zunächst die Gesamtheit aller Nierenzellkarzinome analysiert. Alle Patienten mit einem papillären Nierenzellkarzinom überlebten mehr als 5 Jahre (ein Patient verstarb 6,5 Jahre nach OP). In der Gruppe der Patienten mit chromophoben Karzinomen war die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit 75% (ein Patient verstarb 1,8 Monate nach OP). Beide Patienten verstarben unabhängig von Ihrer Tumorerkrankung. Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit klarzelligen Karzinomen lag bei 73 %. Die Ergebnisse sind in Abb. 21 dargestellt.

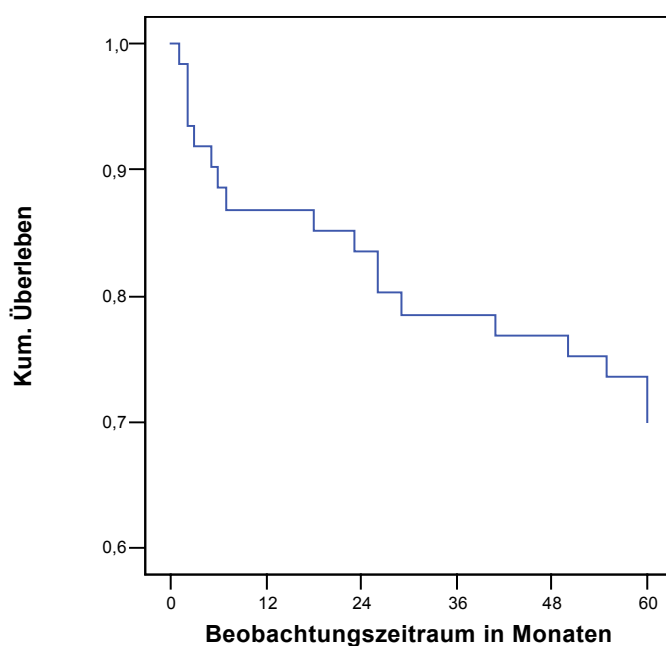


Abb.: 21: Überlebenswahrscheinlichkeit klarzelliger Nierenzellkarzinome

Nach den Ergebnissen der manuellen Auszählung wurden die Tumoren in zwei Gruppen unterteilt, wobei die mittlere Gefäßdichte größer bzw. kleiner als 75 Gefäße pro Tumorstandardfläche war. Diese Unterteilung wurde gewählt, um 2 möglichst gleich große Gruppen zu bekommen.

Für Patienten mit Tumoren mit einer Gefäßdichte von weniger als 75 Gefäßen pro Tumorstandardfläche fand sich eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 73 %. Bei einer mittleren Gefäßdichte von mehr als 75 Gefäßen pro Tumorstandardfläche betrug die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit 74 %. In der Gruppe mit niedriger Tumorgefäßdichte hatten 2 Patienten eine primäre Metastasierung und 2 Patienten eine sekundäre Metastasierung als Ausdruck einer progredienten Erkrankung. In der Gruppe mit hoher Tumorgefäßdichte waren es dagegen 8 Patienten, die einen Progress aufwiesen. In diese Gruppe fielen auch diejenigen Patienten, die am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben waren. Es verstarben 4 (niedrige Tumorgefäßdichte) bzw. 5 (hohe Tumorgefäßdichte) Patienten im Progress. Bei den Ergebnissen der computergestützten Auszählung war die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit für gering vaskularisierte Tumoren (<120 Gefäße pro Standardfläche) 72 % und für stark vaskularisierte Tumoren (≥ 120 Gefäße pro Tumorstandardfläche) 75 %. Patienten mit stark vaskularisierten Tumoren leben aber im entsprechenden Zeitraum deutlich länger.

Das rezidivfreie Intervall lag für alle Patienten mit sekundärer Metastasierung bei 30,6 Monaten. Dabei hatten bei der computergestützten Auszählung Patienten mit Nierenzellkarzinomen mit einer hohen Tumorgefäßdichte ein rezidivfreies Intervall von 39,2 Monaten. Bei niedriger Tumorgefäßdichte lag das rezidivfreie Intervall in diesen Fällen bei 10,4 Monaten. Diese Unterschiede waren bei der manuellen Auszählung nicht nachweisbar. Die Ergebnisse sind in Abbildung 22 (Seite 39) graphisch dargestellt.

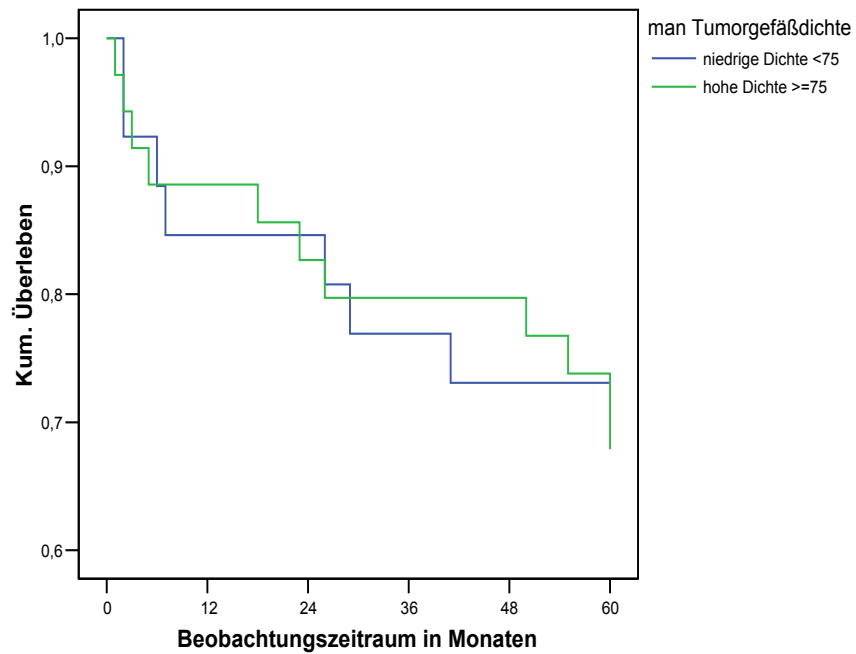


Abb.22a: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Mikrogefäßdichte (manuell)

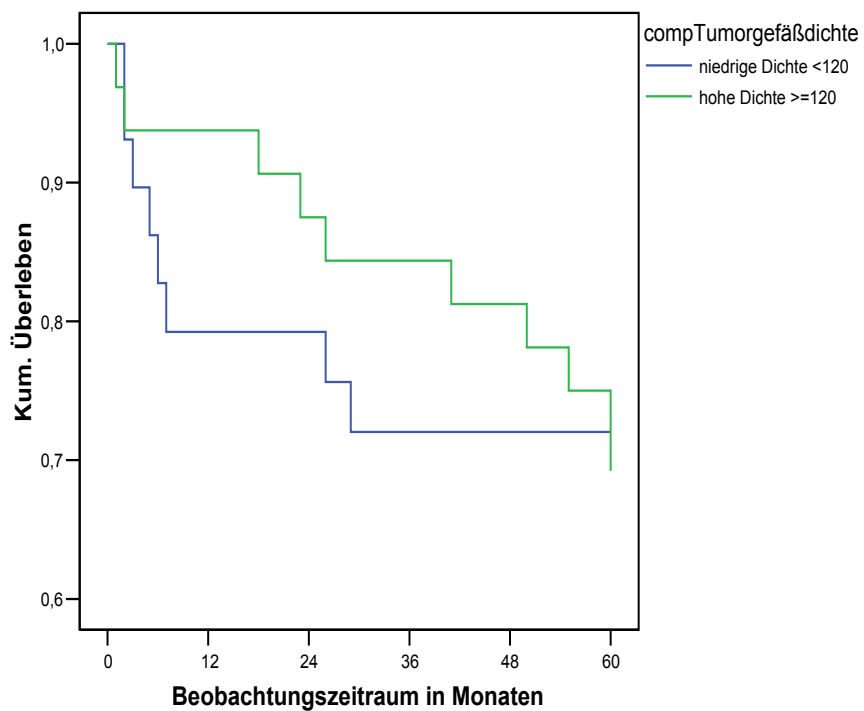


Abb.22b: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Mikrogefäßdichte (comp.)

Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde auch in Abhängigkeit vom Tumorstadium untersucht. Im Untersuchungszeitraum war die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit für Tumoren im Stadium pT1a 80 % verglichen mit 63 % für Tumoren im Stadium pT1b und 72 % im Stadium pT2. In den Stadien T1a und T1b fanden sich je 2 Patienten mit einer sekundären Metastasierung als Zeichen eines Progresses. Im Stadium T2 hatten dagegen 6 Patienten eine sekundäre und 2 Patienten eine primäre Metastasierung. Die Ergebnisse sind in Abbildung 23 dargestellt.

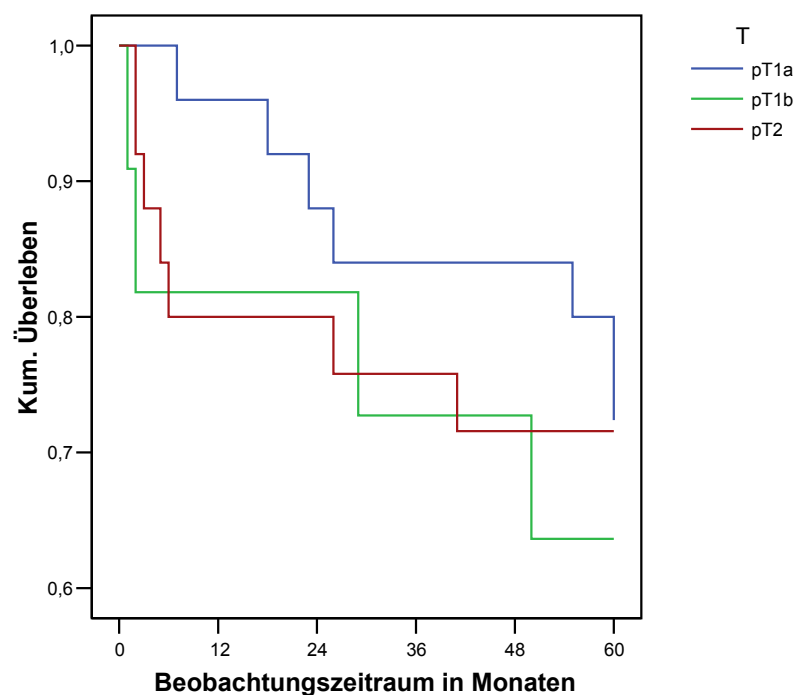


Abb.23: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit im Differenzierungsgrad G1 betrug 66 %, G2 75 % und G3 66 %. Dabei konnte gezeigt werden, dass gut und mäßig differenzierte Nierenzellkarzinome ein deutlich verbessertes rezidivfreies Überleben hatten. Unter den Patienten mit gut differenzierten Nierentumoren erlitten 3 eine sekundäre Metastasierung als Zeichen einer progredienten Erkrankung, gegenüber 6 bei mäßiger und 1 bei schlechter Differenzierung. Bei mäßiger und schlechter Tumordifferenzierung trat je ein mal eine primäre Metastasierung auf. Die Ergebnisse sind in Abb. 24 (Seite 41) dargestellt.

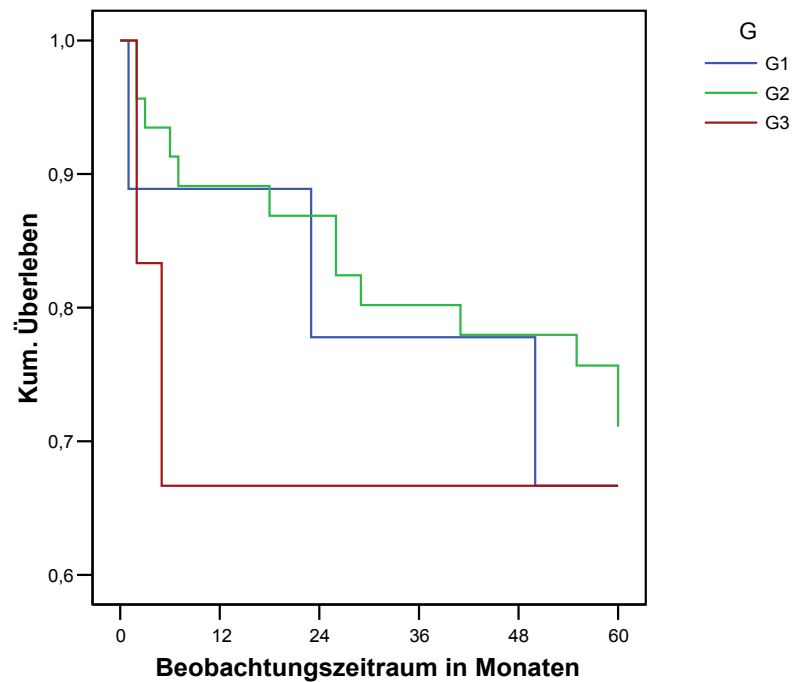


Abb.24: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Grading

Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse für die klarzelligen Tumoren entsprechen in ihrer Aussage den Analysen der Überlebenszeit für die Gesamtheit aller Nierenzellkarzinome. Die Unterschiede der einzelnen Ergebnisse waren für alle untersuchten Parameter nicht signifikant. Aus diesem Grund wurde auf eine Cox-Regressions-Analyse zur Bestimmung unabhängiger Prognosefaktoren verzichtet.

5. Diskussion

5.1. Epidemiologische Faktoren, TNM-Stadium und histologisches Erscheinungsbild

Im vorliegenden Patientenkollektiv beträgt das Geschlechterverhältnis von Männern zu Frauen 1,69 : 1. Das entspricht in etwa dem aus der Literatur bekannten Verteilungsmuster (Boeckmann und Jakse 1993). Der Altersgipfel zum Erkrankungszeitpunkt lag zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Maxima fanden sich im 50. und 54. Lebensjahr. Die Erkrankungsalter reichte vom 25. bis zum 75. Lebensjahr.

Als etablierte Prognoseparameter beim Nierenzellkarzinom sind heute die Tumorgroße (Hofmockel et. al. 1995, Onodera et. al. 2000, Fiacarra et. al. 2003), der Differenzierungsgrad (Usubutun et. al. 1998, Frank et. al. 2002, Erdogan et. al. 2004), der histologische Zelltyp (Amin et. a. 2002, Cheville et. al. 2003) sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen (Usubutun et. al. 1998, Onodera et. al. 2000) oder Lymphknotenmetastasen (Ficarra et. al. 2002, Leibovich et. al. 2003) zum Diagnosezeitpunkt akzeptiert. Das Tumorstadium, das Grading, der histologische Zelltyp und das Patientenalter fließen in den von Störkel entwickelten Prognosescore (Mainz-Prognose-Score) ein und machen eine Einschätzung der individuellen Prognose des Patienten möglich (Störkel et. al. 1989). Ein hohes Tumorstadium, schlechte Differenzierung sowie klarzellige Nierenzellkarzinome sind hier mit einer schlechteren Prognose des Patienten verbunden.

So werden bei Patienten mit lokal begrenzten Nierenzellkarzinomen mit Hilfe der etablierten Prognoseparameter und unter Berücksichtigung neuer prognostischer Faktoren wie der Angiogenese prognostische Aussagen höherer Validität möglich.

Studien zum Vergleich der manuellen mit der computergestützten Bildanalyse bei der Bestimmung der Mikrogefäßdichte konnten eine signifikante Übereinstimmung der Ergebnisse beider Analysemethoden nachweisen (Fox et. al. 1995, Cruz et. al. 2001). Individuelle Unterschiede in der Anzahl der detektierten Mikrogefäße pro Standardfläche sind in Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers vorzufinden (Vermeulen et. al. 1997) und betragen bis zu 30 % (Hansen et. al. 1998). Diese Fehlerquellen wurden in der vorliegenden Arbeit vermieden, da die Auszählung der Tumorgefäße am Lichtmikroskop und die computergestützte Analyse der Mikrogefäßdichte nur vom Verfasser der Arbeit nach entsprechender Einarbeitung in die Methode durchgeführt wurden.

Bei der manuellen Auszählung der Tumorgefäße der Nierenzellkarzinome wurden im Mittel 312 Gefäße pro mm² detektiert, wobei das Minimum bei 51,6 Gefäßen pro mm² und das Maximum bei 723,6 Gefäßen pro mm² lag. Für die computergestützte Analyse der Mikrogefäßdichte betrug der Mittelwert 678 Gefäße pro mm² mit einem Minimum von 99,1 Gefäßen pro mm² und einem Maximum von 1554 Gefäßen pro mm². Im Vergleich mit anderen malignen Tumoren ist das Nierenzellkarzinom ein Tumor mit einer sehr hohen Neovaskularisation (Mattern et. al. 1996). Für die Tumorgefäßdichte bei Nierenzellkarzinomen, bei denen die Auszählung manuell erfolgte werden Mittelwerte von 265 Gefäßen pro mm² mit einem Minimum von 21 Gefäßen pro mm² und einem Maximum von 673 Gefäßen pro mm² (Oda et. al. 2003) bzw. 410 Gefäßen pro mm² mit einem Minimum von 167 Gefäßen pro mm² und einem Maximum von 653 Gefäßen pro mm² (Wechsel et. al. 2000) angegeben. Wurde die Bestimmung der Mikrovaskularisationsdichte mit Hilfe der computergestützten Bildanalyse durchgeführt, ergaben sich wesentlich höhere Werte. Der Mittelwert lag dann bei 642 Gefäßen pro mm² mit einem Minimum von 68 Gefäßen pro mm² und einem Maximum von 1239 Gefäßen pro mm² (Herbst et. al. 1998). Auch in der vorliegenden Arbeit war die Anzahl der computergestützt ermittelten Tumorgefäße (MW= 687) pro Standardfläche im Mittel höher als die der manuellen Auszählung (MW=312). Folgende methodische Unterschiede müssen als mögliche Ursachen genannt werden:

1. Trotz guter Kontrastierung der Präparate erscheinen große Tumorgefäße bei der computergestützten Bildanalyse häufig nicht als einzelnes, homogen kontrastiertes Gefäß sondern als mehrere endotheliale Anteile.
2. Die Verwendung der CD31-Antikörpers zur Markierung von Endothelzellen schließt die Detektierung von Artefakten wie Zellkernen und Makrophagen als vermeintliche Endothelbestandteile durch das Analyseprogramm nicht aus.
3. Unterschiede in der absoluten Anzahl entdeckter Gefäßstrukturen können durch verschiedene Antikörper, unterschiedliche automatische Bildanalysemethoden und die Variabilität der Ergebnisse zwischen den Untersuchern erklärt werden.

Der ermittelte Korrelationskoeffizient von 0,7 zeigt, dass mit den beiden Analyseverfahren vergleichbare Ergebnisse ermittelt wurden.

Trotz der unterschiedlichen Antikörper und der verschiedenen Analysemethoden die zur Bestimmung der Mikrogefäßdichte zum Einsatz kamen, sind die Ergebnisse der Mikrogefäßdichtebestimmung der einzelnen Autoren zwar nicht in ihrer absoluten Anzahl jedoch aber in der Tendenz mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vergleichbar.

In der vorliegenden Arbeit konnte für die klarzelligen Nierenzellkarzinome kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Ausbreitungsstadium und Mikrovakularisation nachgewiesen werden. Während bei der manuellen Auszählung keinerlei Tendenz abzulesen war, zeigte sich bei der computergestützten Bildanalyse für die Stadien pT1a (132,36 Gefäße pro Standardfläche) und pT1b (131,1 Gefäße pro Tumorstandardfläche) eine höhere Mikrogefäßdichte als im Stadium pT2 (115,5 Gefäße pro Tumorstandardfläche). Die abnehmende Mikrogefäßdichte von Nierenzellkarzinomen mit zunehmendem Tumorstadium ist mehrfach beschrieben worden (Herbst et. al. 1998, Kinouchi et. al. 2003). Aus der abnehmenden Mikrogefäßdichte mit zunehmendem Tumorstadium kann indirekt geschlossen werden, dass eine geringere Mikrogefäßdichte mit einer schlechteren Prognose verbunden ist. Die Tumorausbreitung, die durch das T-Stadium definiert wird, ist auch beim lokal begrenzten Nierentumor ein entscheidender Faktor für die Einschätzung der Prognose eines Nierenzellkarzinoms.

Bezogen auf den Kerngrad nach Fuhrman (Fuhrman et. al. 1982) ergab die manuelle und die computergestützte Analyse der Mikrogefäßdichte der Nierenzellkarzinome eine eindeutige Abnahme der Tumorgefäße mit abnehmender Differenzierung. So hatten gut differenzierte Tumoren 97,7 bzw. 159,9 Gefäße pro Tumorstandardfläche, mäßig differenzierte 84,9 bzw. 125,6 Gefäße pro Tumorstandardfläche und schlecht differenzierte 56,1 bzw. 69,9 Gefäße pro Tumorstandardfläche. Auf eine statistische Bewertung muss wegen der kleinen Anzahl gut und schlecht differenzierter Tumoren wiederum verzichtet werden. Für den prozentualen Flächenanteil ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen.

Insgesamt konnte eine Abnahme der Mikrogefäßdichte bei abnehmender Differenzierung nachgewiesen werden. Da schlechte Differenzierung und höheres Tumorstadium als negative Prognoseparameter bereits etabliert sind (Erdogan et. al. 2004, Ficarra et. al. 2002, Frank et. al. 2002) kann hier für den Differenzierungsgrad eine negative prognostische Vorhersage für eine niedrige Tumorgefäßdichte angenommen werden. Weiterhin finden sich diese Aussagen analog zum Mainz-Prognose-Score, der eine zunehmend schlechte Prognose für ein fortgeschrittenes Tumorstadium und eine abnehmende Differenzierung ausweist. Die abnehmende Mikrogefäßdichte mit abnehmender Kerndifferenzierung ist bereits in der Literatur beschrieben worden (Herbst et. al. 1998, Mac Lennan und Bostwick 1995). Die Aussagen über den Zusammenhang zwischen den klarzelligen Nierenzellkarzinomen und der Mikrogefäßdichte stimmen in der Tendenz mit den Ergebnissen unter Berücksichtigung der papillären und chromophoben Nierenzellkarzinome überein.

5.2. Die Mikrogefäßdichte als Prognoseparameter

Neben den histomorphologischen Befunden wie Tumorstadium, Differenzierungsgrad und Zelltyp ist vor allem die Metastasierung und das rezidivfreie Intervall entscheidend für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes und der Prognose des Patienten. Die Überlebensdaten werden für die Einschätzung der prognostischen Wertigkeit der Mikrogefäßdichte herangezogen.

Die Nachbeobachtungszeit lag im Mittel bei 60,2 Monaten. Das rezidivfreie Intervall für alle Patienten mit sekundärer Metastasierung lag im Mittel bei 30,6 Monaten. Dabei lag das rezidivfreie Intervall für Patienten die im Progress verstarben bei 17,8 Monaten. Diese Patienten verstarben 6 Monate nach Diagnose des Rezidivs (Nachbeobachtungszeit: 24 Monate im Mittel). Für alle anderen, sekundär metastasierten Patienten fand sich ein rezidivfreies Intervall von 49,2 Monaten, die Nachbeobachtungszeit lag hier bei 75,2 Monaten. Hinsichtlich der Metastasierung wurde fand sich, dass die beiden klarzelligen Nierenzellkarzinome mit primären Metastasen sowohl in der manuellen als auch in der computergestützten Auszählung eine deutlich niedrigere Mikrogefäßdichte hatten (30,3 bzw. 53,0 Gefäße pro Tumorstandardfläche) als sekundär (100,2 bzw. 136,4 Gefäße pro Tumorstandardfläche) und nicht metastasierte (82,8 bzw. 125,2 Gefäße pro Tumorstandardfläche) Nierenzellkarzinome. Wenn auch insgesamt nur 2 primär metastasierte Nierenzellkarzinome auftraten, so kann auch hier ein Trend, dass ein aggressives Tumorwachstum mit einer erniedrigten Tumorgefäßdichte einhergeht, aufgezeigt werden. Der prozentuale Flächenanteil war mit 2,4 % bei den primär metastasierten Karzinomen ebenfalls deutlich niedriger als bei nicht metastasierten (5,8 %) und sekundär metastasierten (6,7 %). Dieses Ergebnis entspricht im Trend der Analyse der Mikrogefäßdichte unter Berücksichtigung der papillären und chromophoben Nierenzellkarzinome. In der Literatur finden sich Arbeiten, die für nicht metastasierte Karzinome eine höhere Mikrogefäßdichte finden konnten als für metastasierte (Herbst et. al. 1998).

Es wurden die Daten von überlebenden Patienten mit und ohne Metastasen sowie die von verstorbenen Patienten mit und ohne Metastasen untersucht. Dabei fiel insbesondere auf, dass Patienten, die am Ende des Beobachtungszeitraumes lebten, aber sekundär Metastasen im Sinne einer progredienten Erkrankung entwickelt hatten, eine deutlich höhere Mikrogefäßdichte hatten (comp. 168,7 man. 129 Gefäße pro Tumorstandardfläche) als Patienten der 3 anderen Gruppen. (126,9/77,9; 107,1/75,0 bzw. 115,0/87,1). Diese Patienten

hatten darüber hinaus ein deutlich längeres rezidivfreies Intervall sowie nach Diagnose des Progresses ein deutlich verlängertes Überleben, als Patienten, die im Progress verstarben. Daraus kann eine günstigere Prognose für Nierenzellkarzinome mit einer hohen Mikrogefäßdichte abgeleitet werden. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich in der betreffenden Gruppe um nur 3 Fälle handelt. Auf Grund unterschiedlicher Ergebnisse der manuellen und der computergestützten Analyse lassen sich keine weiteren Aussagen treffen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde analog zum bisherigen Vorgehen zunächst in Bezug auf das histologische Erscheinungsbild untersucht. Dabei kam ebenfalls die Kaplan-Meier-Methode zum Einsatz.

Alle Patienten mit einem papillären Nierenzellkarzinome überlebten mehr als 5 Jahre (ein Patient verstarb 6,5 Jahre nach OP). Ein Patient in der Gruppe der chromophoben Karzinome verstarb 1,8 Monate nach OP (5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit: 75%). Beide Patienten verstarben unabhängig von ihrer Tumorerkrankung. Für klarzellige Nierenzellkarzinome war eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 73 % nachweisbar. Entsprechend dem von Stoerkel entwickelten Mainz-Prognose-Score konnte gezeigt werden, dass hellzellige Nierenzellkarzinome mit einer schlechteren Prognose verbunden sind.

Eine eindeutige statistische Bewertung kann wegen der kleinen Fallzahlen der papillären und der chromophoben Karzinome nicht erfolgen. Eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit für nicht klarzellige Nierenzellkarzinome ist mehrfach beschrieben worden (Amin et. al. 2002, Cheville et. al. 2003, Beck et. al. 2004). Die weiteren Untersuchungen wurden nur für die klarzelligen Nierenzellkarzinome durchgeführt.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit für eine hohe bzw. niedrige Tumorgefäßdichte wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Für die Ergebnisse der computergestützten Analyse der Mikrogefäßdichte betrug in der Gruppe der schlecht vaskularisierten Tumoren die durchschnittliche Anzahl weniger als 120 Gefäße pro Tumorstandardfläche, in der Gruppe der gut vaskularisierten mehr als 120 Gefäße pro Tumorstandardfläche. Bei der manuellen Analyse wurde die Gruppenunterteilung bei 75 Gefäßen pro Tumorstandardfläche vorgenommen. Für die unterschiedliche Gruppeneinteilung wurde jeweils der Mittelwert zwischen Minimum und Maximum der einzelnen Analysemethoden verwendet, da die Gruppen jeweils etwa gleich groß sein sollten. Bei der manuellen Analyse betrug die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit bei den gering vaskularisierten Nierenzellkarzinomen 73 %, bei den stark vaskularisierten Nierenzellkarzinomen 74 %. In der computergestützten Analyse ergibt sich für gering vaskularisierte Tumoren eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 72 % und für stark vaskularisierte 75 %. Hier fand sich im Verlauf der

Kaplan-Meier-Kurve jedoch ein deutlich verlängertes Überleben im Beobachtungszeitraum für Patienten mit gut vaskularisierten Nierenzellkarzinomen. Es war nach 5 Jahren zwar ein gleich hoher Anteil von Patienten verstorben, in der Gruppe der gut vaskularisierten Karzinome überlebten die einzelnen Patienten aber deutlich länger. Das rezidivfreie Intervall war in der computergestützten Auszählung für Patienten mit sekundär metastasierten und stark vaskularisierten Nierenzellkarzinomen 39,2 Monate gegenüber 10,4 Monate bei Patienten mit gering vaskularisierten Nierenzellkarzinomen. Für die manuelle Analyse war dieser Unterschied nicht nachweisbar. Insgesamt zeigt sich aber ein deutlicher Vorteil in der Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit gut vaskularisierten, klarzelligen Nierenzellkarzinomen. In der Literatur ist dieser Zusammenhang bereits beschrieben worden (Nativ et. al. 1998, Song et. al. 2001). Das Ausbreitungsstadium ist ein anerkannter Parameter zur Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit beim Nierenzellkarzinom. Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit bezogen auf das Tumorstadium wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit für Nierenzellkarzinome im Stadium pT1a betrug 80 %, im Stadium pT1b 63 % und im Stadium pT2 72 %. Wenn auch wegen der zum Teil geringen Anzahl von Fällen in den einzelnen Gruppen keine eindeutige Tendenz abzulesen ist, so kann aus diesem Ergebnis dennoch geschlossen werden, dass ein höheres Tumorstadium mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht, insbesondere wenn pT1a und pT2 Tumoren miteinander verglichen werden. In der Literatur besteht Einigkeit über die Tatsache, dass ein zunehmendes Tumorstadium mit einer abnehmenden Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden ist (Onodera et. al. 2000, Frank et. al. 2002, Fiacarra et. al. 2002). Dieser Fakt ist auch im Mainz-Prognose-Score berücksichtigt.

Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit für gut differenzierte Nierenzellkarzinome lag bei 66%, gegenüber 75% für mäßig differenzierte und 66 % für schlecht differenzierte Nierenzellkarzinome. Hier lässt sich wiederum kein eindeutiger Trend ablesen, es konnte aber gezeigt werden, dass für schlecht differenzierte Tumoren eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit, insbesondere verglichen mit der großen Gruppe der mäßig vaskularisierten Karzinome, besteht. Diese Tatsache konnte bereits durch verschiedene Studien nachgewiesen werden (Onodera et. al. 2000, Frank et. al. 2002, Fiacarra et. al. 2003) und befindet sich wiederum in Übereinstimmung mit dem Mainz-Prognose-Score.

Da wegen der zum Teil kleinen Fallzahlen der einzelnen Gruppen eine statistische Bewertung in den meisten Fällen nicht möglich war, wurde auf eine Multivarianzanalyse zum Nachweis unabhängiger Prognosefaktoren verzichtet.

5.3. Die Bedeutung der Neoangiogenese für die Tumoroxygenierung

In den letzten Jahren hat die Untersuchung der Rolle der Tumoroxygenierung beim Wachstum maligner Tumoren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Da eine ausreichende Gefäßversorgung die Voraussetzung für eine gute Sauerstoffversorgung des Gewebes ist, besteht hier ein enger Zusammenhang zur Angiogeneseforschung. Ab einer Größe von 2-3 mm³ benötigt jeder Tumor eigene Blutgefäße (Folkman 1971). Dieser erste Schritt der Initiation der Angiogenese, auch angiogenic switch genannt, ist entscheidend für die Tumorprogression und sichert eine adäquate Sauerstoffversorgung. Ein schnelles Tumorstadium ist dann begleitet von einer sich relativ verminderten Mikrogefäßdichte, was zu chronischer Hypoxie und zur Bildung von nekrotischen Arealen im Tumor führt. Diese hypoxischen und nekrotischen Anteile des Tumors weisen eine erhöhte Expression angiogenetischer Wachstumsfaktoren, wie z.B. vascular endothelial growth factor VEGF auf. Weiterhin kommt es zur Migration von Makrophagen, welche ebenfalls potente angiogenetische Cytokine und Wachstumsfaktoren freisetzen (Schlueter et. al. 2005). Zumindest zu Beginn eines aggressiven Tumorstadiums muss also eine inadäquate Gefäßversorgung als Zeichen der Überschreitung der vaskulären Kapazität als Hauptursache einer schlechten Oxygenierung des Tumorgewebes angesehen werden (Hemmerlein et. al. 2001). Der Grad der Hypoxie ist in denjenigen Zellen am größten, die am weitesten vom nächstgelegenen Tumorgefäß entfernt sind (Semenza 2003). Hypoxie führt im Tumorgewebe zu einer erhöhten Aktivität von Hypoxia-inducible Factor-1 (HIF-1) und hier vor allem dessen sauerstoffregulierter α -Untereinheit (HIF-1 α). Die wesentliche Rolle von HIF-1 α beim Tumorstadium besteht in der Aktivierung und Regulierung von Zellzyklusmediatoren, welche entweder das Sauerstoffangebot erhöhen oder eine metabolische Anpassung an das niedrige Sauerstoffangebot erlauben. Zu diesen Substanzen gehören u.a. Erythropoetin, Transferrin, Transferrin-Rezeptor, Ceruloplasmin, VEGF sowie verschiedene Glucose-Transportproteine und glycolytische Enzyme. Die meisten dieser Stoffe sind Promotoren des Tumorstadiums (Zhong et. al. 1999). Die HIF-1 α -Aktivität korreliert deutlich mit dem Tumorstadium und der Neoangiogenese. (Jiang et. al. 1997, Maxwell et. al. 1997). Eine Ausschüttung von HIF-1 α kann bereits 2 min. nach Beginn der Hypoxie experimentell gemessen werden (Vordermark und Brown 2003). In der Literatur sind darüber hinaus auch Hypoxie-Antwortmechanismen beschrieben, die Hif-1 α unabhängig sind (Fujita et. al. 2002, Ameri et. al. 2004).

Gesundes Gewebe zeigt keine Aktivität von HIF-1 α , diese kann lediglich in prämaligen, malignen und metastatischen Läsionen nachgewiesen werden (Zhong et. al. 1999). Die Unterdrückung von HIF-1 α in gesunden und normoxischen Zellen wird u.a. durch das von Hippel-Lindau-(VHL-)Gen reguliert (Sowter et. al. 2001). Die Mutation dieses Gens, welches als Tumorsuppressorgen eine bedeutende Funktion in der körpereigenen Tumorabwehr hat und im wesentlichen die HIF-1 α -Aktivität reguliert, ist besonders häufig beim klarzelligen Nierenzellkarzinom zu finden. In Nierentumoren, die eine solche Mutation aufwiesen, treten besonders hohe Aktivitäten von HIF-1 α auf (Maxwell et. a. 1999, Ebbinghaus und Gordon 2004). Diese können schon in sehr frühen Stadien des Nierentumorwachstums nachgewiesen werden (Mandriota et. al. 2002). VHL-Mutation und HIF-1 α -Expression korrelieren beim klarzelligen Nierenzellkarzinom mit einer erhöhten VEGF-Produktion und sind somit Zeichen eines aggressiveren Tumorphänotyps (Na et. al. 2003). Kürzlich konnte gezeigt werden, dass HIF-1 α ein unabhängiger Prognoseparameter beim klarzelligen Nierenzellkarzinom ist, wobei eine hohe Aktivität von HIF-1 α mit einer schlechten Prognose des Patienten korreliert (Lidgren et. al. 2005).

In der vorliegenden Arbeit konnte eine verminderte intratumorale Mikrogefäßdichte am deutlichsten bei zunehmender Entdifferenzierung des Tumors nachgewiesen werden. Übereinstimmend damit zeigten aber auch primär metastasierte Nierenzellkarzinome und Tumore von Patienten, die an ihrer Metastasierung verstarben eine vergleichsweise niedrige Mikrogefäßdichte. Da Differenzierungsgrad und Metastasierung als negative Prognoseparameter akzeptiert sind (Erdogan et. al. 2004, Ficarra et. al. 2002, Frank et. al. 2002) und für eine intratumorale Hypoxie mit daraus folgender Aktivierung von HIF-1 α ebenfalls ein negativer prognostischer Vorhersagewert nachgewiesen werden konnte, kann ein Zusammenhang zwischen niedriger Tumorgefäßdichte und intratumoraler Hypoxie, zumindest beim lokal begrenzten Nierentumor, hier bestätigt werden. Das wird unterstützt von der Tatsache, dass in schlecht differenzierten Tumoren höhere HIF-1 α -Konzentrationen nachgewiesen werden konnten (Bos et. al. 2001).

Das Tumorwachstum muss jedoch als dynamischer Prozess gesehen werden. Anders ist der in vielen Studien nachgewiesene Zusammenhang zwischen Hypoxie, erhöhter HIF-1 α -Aktivität und erhöhter Mikrogefäßdichte (Turner et. al. 2002, Kuwai et. al. 2003, Bos et. al. 2005) nicht zu erklären. Es muss gefolgert werden, dass am Anfang des Tumorwachstums die Hypoxie und als deren Ursache eine niedrige Tumorgefäßversorgung steht.

Diesen Prozesscharakter zugrunde gelegt, können auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit interpretiert werden. Es wird deutlich warum G3-Tumoren schlechter vaskularisiert sind. Hier findet in den frühen Stadien des Tumorwachstums, wozu auch die untersuchten T1- und T2-Tumoren gehören, die Aktivierung der Mediatoren der Tumorprogression und der Angiogenese statt, welche letztlich für die Aggressivität des Tumorphänotyps und damit für die Prognose des Patienten verantwortlich sind.

Eine schlechtere Prognose für Karzinome mit ausgeprägter intratumoraler Hypoxie, welche durch hohe HIF-1 α -Konzentrationen gekennzeichnet ist, konnte mehrfach nachgewiesen werden (Bos et. al. 2001, Na et. al. 2003, Theodoropoulos et. al. 2004). Neben den bereits beschriebenen Zusammenhängen ist dieses insgesamt auf die Aktivierung des anaeroben Stoffwechsels in schlecht sauerstoffversorgten Zellen zurückzuführen (Warburg-Effekt). Da nicht alle Zellen zu den entsprechenden Anpassungsvorgängen in der Lage sind, kommt es zur Selektion besonders aggressiv wachsender Tumorzellklone. Diese zeichnen sich häufig durch Chemo- und Strahlentherapieresistenz aus (Vaupel und Mayer 2005). Die beschriebenen Abläufe werden u.a. durch HIF-1 α kontrolliert, dessen Aktivität wiederum von dem von Hippel-Lindau-Gen geregelt wird. Da dieses Gen besonders in klarzelligen Nierenzellkarzinomen häufig durch Mutation nicht funktionsfähig ist, liegt hier eine Erklärung für die Chemo- und Strahlentherapieresistenz des Nierenzellkarzinoms vor. Die medikamentöse Beeinflussung der beschriebenen Vorgänge ist ein vielversprechender Ansatzpunkt für zukünftige Therapieprotokolle. Ein weiterer Ansatzpunkt ist die HIF-1 α vermittelte Aktivierung von VEGF. Mehrere Substanzgruppen, welche einzeln oder in Kombination angewendet werden können sind derzeit Gegenstand der klinischen Forschung. Dazu gehören monoklonale Antikörper, Taxane der zweiten Generation, Nonapeptide und Immunmodulatoren (Amato 2005). Weitere experimentelle Untersuchungen und klinische Studien sind jedoch nötig, um den Zusammenhang zwischen Hypoxie, Angiogenese und Tumorprogression besser zu verstehen und die Wirksamkeit der therapeutischen Substanzen nachzuweisen.

Die Bedeutung der Mikrogefäßdichte für die Prognose des lokal begrenzten und insbesondere des klarzelligen Nierenzellkarzinoms ist zum jetzigen Zeitpunkt im Detail immer noch ungeklärt. Nach radikaler Tumornephrektomie, die unverändert die Standardtherapie des lokal begrenzten Nierenzellkarzinoms darstellt (Leitlinie DGU 2004), kommt es in 30 % der Fälle zu einer Progression der Erkrankung. Da durch Chemo- und Strahlentherapieresistenz in diesen Fällen nur begrenzte kurative Therapieoptionen bestehen, kommt der Einschätzung der

individuellen Prognose des Patienten zum Operationszeitpunkt eine bedeutende Rolle zu. Eine patientenadaptierte, kurzfristige Nachsorge sowie individuelle Therapiestrategien werden so möglich. Analog zu den etablierten Kenntnissen über Prognosefaktoren konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass ein höheres Tumorstadium, ein schlechterer Differenzierungsgrad und eine primäre Metastasierung eine negative Prognose für den Patienten haben. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine schlechte Differenzierung sowie eine primäre Metastasierung mit einer erniedrigten Tumorgefäßdichte verbunden ist. Dieser Zusammenhang konnte in der Literatur mehrfach nachgewiesen werden (Nativ et. al. 1998, Herbst et. al. 1998 Song et. al. 2001). Durch den Zusammenhang zwischen schlechter Differenzierung und niedriger Tumorgefäßdichte kann zumindest indirekt eine prognostische Bedeutung der Mikrogefäßdichte angenommen werden. In der Kaplan-Meier-Analyse fanden sich zunächst keine Unterschiede in den 5-Jahresüberlebensraten von Patienten mit gut bzw. schlecht vaskularisierten Nierenzellkarzinomen. Es fiel aber auf, dass innerhalb dieser 5 Jahre Patienten mit gut vaskularisierten Tumoren länger lebten als diejenigen mit schlecht vaskularisierten. Wegen der niedrigen Fallzahlen wurden diese Zusammenhänge statistisch nicht weiter untersucht. Es konnte aber dennoch nachgewiesen werden, dass eine niedrige Mikrogefäßdichte mit einer schlechteren Prognose für den Patienten verbunden ist.

Die Zusammenhänge zwischen Stadium, Differenzierung, Histologie und der Prognose des Patienten, stimmen mit der Wertigkeit der Parameter im Mainz-Prognose-Score überein. Dieser bildet eine gute Grundlage zur Abschätzung der individuellen Prognose des Patienten. Eine Erweiterung dieses Vorhersagesystems durch neue Prognosefaktoren, wie z.B. der Mikrogefäßdichte würden Aussagen mit noch höherer Validität möglich machen. Zum jetzigen Zeitpunkt sind die Aussagen über die prognostische Relevanz der Neoangiogenese jedoch noch nicht geeignet, die Mikrogefäßdichte zu einem Teil eines Prognose-Scores zu machen. Es sollten Untersuchungen mit größeren Patientenkollektiven durchgeführt werden. Als Prognosefaktor zur Anwendung in der klinischen Routine ist die Mikrogefäßdichte zum jetzigen Zeitpunkt nicht geeignet.

6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Ein Drittel aller primär unter kurativem Ansatz operierten Patienten mit Nierenzellkarzinom zeigen im weiteren Krankheitsverlauf einen Progress der Erkrankung. Um diese Patienten frühzeitig zu erkennen, sind verlässliche Prognosefaktoren nötig. Die bisher etablierten Prognoseparameter sind dafür noch nicht ausreichend. Die Bedeutung neuer Parameter, wie z.B. der Mikrogefäßdichte, ist noch nicht endgültig geklärt.

Es wurden 70 Patienten mit Nierenzellkarzinom untersucht, die im Zeitraum 1991 bis 1995 an der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg operiert wurden. Alle Präparate wurden entsprechend dem aktuellen TNM-System der UICC von 2003 nachbefundet. Da das klarzellige Nierenzellkarzinom die mit 75 % aller Nierenzellkarzinome größte und zugleich homogene Gruppe darstellt, wurde der Schwerpunkt der Auswertung auf diese Karzinome gesetzt.

Die Tumorgefäße wurden mit dem Antikörper JC-70A gegen das CD31-Antigen immunhistochemisch markiert. Die Auszählung der Mikrogefäßdichte erfolgte manuell sowie computergestützt mit dem Programm analySIS V 3.0. Mit beiden Analyseverfahren wurden vergleichbare Ergebnisse ermittelt.

Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Mikrogefäßdichte und Ausbreitungsstadium wurde nicht gefunden. Lediglich mit der computergestützten Bildanalyse konnte gezeigt werden, dass Nierenzellkarzinome im Stadium pT2 schlechter vaskularisiert sind, als die im Stadium pT1a und pT1b. Bezogen auf den Kerngrad nach Fuhrman wurde eine Abnahme der Tumorgefäßdichte mit abnehmender Differenzierung nachgewiesen.

Die Patienten wurden im Mittel 60,2 Monate nachbeobachtet. Das rezidivfreie Intervall für sekundär metastasierte Patienten lag im Mittel bei 30,6 Monaten. Primär metastasierte Nierenzellkarzinome hatten eine deutlich niedrigere Tumorgefäßdichte als sekundär oder nicht metastasierte Karzinome.

Eine besonders hohe Mikrogefäßdichte wurde in Karzinomen von Patienten gefunden, die sekundäre Metastasen entwickelten hatten und am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben waren. Diese Patienten hatten auch ein längeres rezidivfreies Intervall, als diejenigen, die im Progress verstarben.

Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit war bei Patienten mit klarzelligen Nierenzellkarzinomen niedriger als bei denen mit papillären und chromophoben.

Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit gut bzw. schlecht vaskularisierten Nierenzellkarzinomen unterschied sich nur unwesentlich. Allerdings überlebten Patienten mit

gut vaskularisierten Karzinomen innerhalb der 5 Jahre deutlich länger als Patienten mit schlecht vaskularisierten Tumoren. Für Patienten im Tumorstadium pT1a wurde eine deutlich höhere 5-Jahresüberlebenschance gefunden, als für Patienten im Stadium pT2. Die Ergebnisse für das Stadium pT1b lassen sich nicht in diesen Trend einordnen. Patienten mit mäßig differenzierten Tumoren hatten eine höhere 5-Jahresüberlebenschance als diejenigen mit schlecht differenzierten Karzinomen. Für gut differenzierte Karzinome ließ sich dieser Trend nicht nachweisen.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit kann geschlossen werden, dass eine hohe Tumorgefäßdichte mit einer besseren Prognose für den Patienten verbunden ist. Dieser Zusammenhang ist in der Literatur bereits beschrieben worden. Er steht jedoch im Widerspruch zur Grundannahme der Angiogeneseforschung, dass jedes Tumorstadium abhängig von der Bildung neuer Gefäße ist und eine gute Tumorkolonisation somit immer eine schlechtere Prognose bedeutet. Solange dieser Zusammenhang nicht endgültig geklärt ist, kann die Mikrogefäßdichte nicht als Prognoseparameter angesehen werden.

7. Literaturverzeichnis

Akslen LA, Livolsi VA: Increased angiogenesis in papillary thyroid carcinoma but lack of prognostic importance. *Hum Pathol* 31(4) (2000) 439-42

Amato RJ.: Renal cell carcinoma: review of novel single-agent therapeutics and combination regimens. *Ann Oncol* 16(1) (2005) 7-15

Ameri K, Lewis CE, Raida M, Sowter H, Hai T, Harris AL. : Anoxic induction of ATF-4 through HIF-1-independent pathways of protein stabilization in human cancer cells. *Blood* 103(5) (2004) 1876-82

Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de-Peralta Venturina M, Deshpande A, Menon M.: Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol* 26(3) (2002) 281-91

Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg): Krebs in Deutschland. Saarbrücken, 2004, S. 72-75

Beck SD, Patel MI, Snyder ME. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol (United States)* 11(1) (2004) 71-7

Benhamou S, Lenfant MH, Ory-Paoletti C, Flamant R: Risk factors in Renal cell carcinoma in a french case control study. *Int.-J-Cancer* 55(1) (1993) 32-6

Bialas M, Okon K, Czopek J.: Assessing microvessel density in gastric carcinoma: a comparison of three markers. *Pol J Pathol* 54(4) (2003) 249-52

Boeckmann W, Jakse G: Nierenzellkarzinome. In: Rübber H (Hrsg.): Uroonkologie. Springer, Berlin , Heidelberg , New York , 1993 , S.21-50

Bono AV, Celato N, Cova V, Salvatore M, Chinetti S, Novario R.: Microvessel density in prostate carcinoma. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 5(2) (2002) 123-7

Bos R, Zhong H, Hanrahan CF, Mommers EC, Semenza GL, Pinedo HM, Abeloff MD, Simons JW, van Diest PJ, van der Wall E.: Levels of hypoxia-inducible factor-1 alpha during breast carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 93(4) (2001) 309-14

Bos R, van Diest PJ, de Jong JS, van der Groep P, van der Valk P, van der Wall E.: Hypoxia-inducible factor-1 alpha is associated with angiogenesis and expression of bFGF, PDGF-BB, and EGFR in invasive breast cancer. *Histopathology* 46(1) (2005) 31-6

Bretheau D, Lechevallier E, Eghazarian C, Grisoni V, Coulange C : Prognostic Significance of Incidental Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 27 (1995) 319-323

Brown NJ, Smyth EA, Cross SS, Reed MW.: Angiogenesis induction and regression in human surgical wounds. *Wound Repair Regen* 10(4) (2002) 245-51

Cantu De Leon D, Lopez-Graniel C, Frias Mendivil M, Chanona Vilchis G, Gomez C, De La Garza Salazar J. : Significance of microvascular density (MVD) in cervical cancer recurrence. *Int J Gynecol Cancer* 13(6) (2003) 856-62.

Chalkley HW.: Method for quantitative morphologic analysis of tissues. *J Natl Cancer Inst* 4 (1943) 47-53

Chang SG, Jeon SH, Lee SJ, Choi JM, Kim YW.: Clinical significance of urinary vascular endothelial growth factor and microvessel density in patients with renal cell carcinoma. *Urology* 58(6) (2001) 904-8

Chantrain CF, DeClerck YA, Groshen S, McNamara G.: Computerized quantification of tissue vascularization using high-resolution slide scanning of whole tumor sections. *J Histochem Cytochem* 51(2) (2003) 151-8

Chaudhary R, Bromley M, Clarke NW, Betts CD, Barnard RJ, Ryder WD, Kumar S: Prognostic relevance of micro-vessel density in cancer of the urinary bladder. *Anticancer Res* 19(4C) (1999) 3479-84

Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML.: Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 27(5) (2003) 612-24

Cooper RA, Wilks DP, Logue JP, Davidson SE, Hunter RD, Roberts SA, West CM: High tumor angiogenesis is associated with poorer survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *Clin Cancer Res* 4(11) (1998) 2795-800

Cruz D, Valenti C, Dias A, Seixas M, Schmitt F. : Microvessel density counting in breast cancer. Slides vs. digital images. *Anal Quant Cytol Histol* 23(1) (2001) 15-20

Dekel Y, Koren R, Kugel V, Livne PM, Gal R.: Significance of angiogenesis and microvascular invasion in renal cell carcinoma. *Pathol Oncol Res.* 8(2) (2002) 129-32

de la Taille A, Katz AE, Bagiella E, Buttyan R, Sharir S, Olsson CA, Burchardt T, Ennis RD, Rubin MA.: Microvessel density as a predictor of PSA recurrence after radical prostatectomy. A comparison of CD34 and CD31. *Am J Clin Pathol* 113(4) (2000) 555-62

Dt. Krebsgesellschaft: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Auflage 2002

Ebbinghaus SW, Gordon MS.: Renal cell carcinoma: rationale and development of therapeutic inhibitors of angiogenesis. *Hematol Oncol Clin North Am* 18(5)(2004) 1143-59

Edwards JG, Cox G, Andi A, Jones JL, Walker RA, Waller DA, O'Byrne KJ.: Angiogenesis is an independent prognostic factor in malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 85(6) (2001) 863-8

El-Sobky E, Gomha M, El-Baz M, Abol-Enein H, Shaaban AA.: Prognostic significance of tumour angiogenesis in schistosoma-associated adenocarcinoma of the urinary bladder. *BJU Int* 89(1) (2002) 126-32

Elsobky E, El-Baz M, Gomha M, Abol-Enein H, Shaaban AA.: Prognostic value of angiogenesis in schistosoma-associated squamous cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology* 60(1) (2002) 69-73

Erdogan F, Demirel A, Polat O.: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Int J Clin Pract* 58(4) (2004) 333-6

Erenoglu C, Akin ML, Uluutku H, Tezcan L, Yildirim S, Batkin A: Angiogenesis predicts poor prognosis in gastric carcinoma. *Dig Surg* 17(6) (2000) 581-586

Ficarra V, Righetti R, Pilloni S, D'amico A, Maffei N, Novella G, Zanolla L, Malossini G, Mobilio G.: Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *Eur Urol* 41(2) (2002) 190-8

Ficarra V, Prayer-Galetti T, Novella G, Bratti E, Maffei N, Dal Bianco M, Artibani W, Pagano F.: Incidental detection beyond pathological factors as prognostic predictor of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 43(6)(2003) 663-9

Fischer CG: Etiology, pathogenesis and therapy of renal cell carcinoma. *Radiologe* 39(5) (1999) 343-9

Folkman J.: Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 285(21) (1971) 1182-6

Folkman J, Shing Y.: Angiogenesis. *J Biol Chem* 267(16) (1992) 10931-4

Folkman J.: Diagnostic and therapeutic applications of angiogenesis research. *C R Acad Sci III* 316(9) (1993) 909-18

Folkman J, Browder T, Palmblad J.: Angiogenesis research: guidelines for translation to clinical application. *Thromb Haemost* 86(1) (2001) 23-33.

Fox SB, Leek RD, Weekes MP, Whitehouse RM, Gatter KC, Harris AL.: Quantitation and prognostic value of breast cancer angiogenesis: comparison of microvessel density, Chalkley count, and computer image analysis. *J Pathol* 177(3) (1995) 275-83

Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H.: An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis:the SSIGN score. *J Urol* 168(6) (2002) 2395-400

Fridman V, Humblet C, Bonjean K, Boniver J: Assessment of tumor angiogenesis in invasive breast carcinomas: absence of correlation with prognosis and pathological factors. *Virchows Arch* 437(6) (2000) 611-7

Fujita Y, Mimata H, Nasu N, Nomura T, Nomura Y, Nakagawa M.: Involvement of adrenomedullin induced by hypoxia in angiogenesis in human renal cell carcinoma. *Int J Urol* 9(6) (2002) 285-95

Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C.: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 6(7)(1982) 655-63.

Galindo-Gallego M, Fernandez-Acenero MJ, Sanz-Ortega J, Aljama A, Lopez-Elzaurdia C: Prognostic significance of microvascular counts in rectal carcinoma. *Pathol Res Pract* 196(9) (2000) 607-12

Gasinska A, Urbanski K, Adamczyk A, Pudelek J, Lind BK, Brahme A.: Prognostic significance of intratumour microvessel density and haemoglobin level in carcinoma of the uterine cervix. *Acta Oncol* 41(5) (2002) 437-43

Gelb AB, Sudilovsky D, Wu CD, Weiss LM, Medeiros LJ: Appraisal of intratumoral microvessel density, MIB-1 score, DNA content, and p53 protein expression as prognostic indicators in patients with locally confined renal cell carcinoma. *Cancer* 80(9) (1997) 1768-75

Giatromanolaki A, Sivridis E, Koukourakis MI, Polychronidis A, Simopoulos C.: Prognostic role of angiogenesis in operable carcinoma of the gallbladder. *Am J Clin Oncol* 25(1) (2002) 38-41

Hagedorn HG, Nerlich AG: Microvessel density and endothelial basement membrane composition in laryngeal squamous cell carcinomas. *Acta Otolaryngol* 120(7) (2000) 891-8

Hansen S, Grabau DA, Rose C, Bak M, Sorensen FB.: Angiogenesis in breast cancer: a comparative study of the observer variability of methods for determining microvessel density. *Lab Invest* 78(12) (1998) 1563-73

Hemmerlein B, Kugler A, Ozisik R, Ringert RH, Radzun HJ, Thelen P.: Vascular endothelial growth factor expression, angiogenesis, and necrosis in renal cell carcinomas. *Virchows Arch* 439(5) (2001) 645-52.

Herbst C, Kosmehl H, Stiller KJ, Berndt A, Eiselt M, Schubert J, Katenkamp D.: Evaluation of microvessel density by computerised image analysis in human renal cell carcinoma. Correlation to pT category, nuclear grade, proliferative activity and occurrence of metastasis. *J Cancer Res Clin Oncol* 124(3-4) (1998) 141-7

Hochberg DA, Basillote JB, Armenakas NA, Vasovic L, Shevchuk M, Pareek G, Fracchia JA.: Decreased suburethral prostatic microvessel density in finasteride treated prostates: a possible mechanism for reduced bleeding in benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 167(4) (2002) 1731-3

Hofmockel G, Tsatalpas P, Muller H, Dammrich J, Poot M, Maurer-Schultze B, Muller-Hermelink HK, Frohmuller HG, Bassukas ID.: Significance of conventional and new prognostic factors for locally confined renal cell carcinoma. *Cancer* 76(2)(1995) 296-306

Hollingsworth HC, Kohn EC, Steinberg SM, Rothenberg ML, Merino MJ: Tumor angiogenesis in advanced stage ovarian carcinoma. *Am J Pathol* 147(1) (1995) 33-41

Jadvapour N: Surgical Management of Renal Cancer. In : Jadvapour N (Hrsg.): *Cancer of the Kidney*. Thieme , New York , 1984 , S.69-80

Jiang BH, Agani F, Passaniti A, Semenza GL.: V-SRC induces expression of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and transcription of genes encoding vascular endothelial growth factor and enolase 1: involvement of HIF-1 in tumor progression. *Cancer Res* 57(23) (1997) 5328-35.

Jones A, Fujiyama C, Turner K, Fuggle S, Cranston D, Turley H, Valtola R, Bicknell R, Harris AL: Angiogenesis and lymphangiogenesis in stage 1 germ cell tumours of the testis. *BJU Int* 86(1) (2000) 80-6

Jonjic N, Zamolo G, Stifter S, Fuckar D, Gruber F, Sasso F, Rizzardi C, Melato M.: Cytomorphological variations, proliferation and angiogenesis in the prognosis of cutaneous melanoma. *Clin Exp Dermatol* 28(3)(2003) 310-4

Joo HJ, Oh DK, Kim YS, Lee KB, Kim SJ.: Increased expression of caveolin-1 and microvessel density correlates with metastasis and poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *BJU Int* 93(3) (2004) 291-6

Kaku T, Kamura T, Kinukawa N, Kobayashi H, Sakai K, Tsuruchi N, Saito T, Kawauchi S, Tsuneyoshi M, Nakano H: Angiogenesis in endometrial carcinoma. *Cancer* 80(4) (1997) 741-7

Kessler OJ, Livne PM, Servadio C: Bilateral asynchronous renal cell carcinoma. Treatment approach. *Isr-J-Med-Sci* 29(11) (1993) 721-5

Kinouchi T, Mano M, Matsuoka I, Kodama S, Aoki T, Okamoto M, Yamamura H, Usami M, Takahashi K.: Immature tumor angiogenesis in high-grade and high-stage renal cell carcinoma. *Urology* 62(4) (2003) 765-70

Kumar S, Witzig TE, Greipp PR, Rajkumar SV.: Bone marrow angiogenesis and circulating plasma cells in multiple myeloma. *Br J Haematol* 122(2) (2003) 272-4

Kuwai T, Kitadai Y, Tanaka S, Onogawa S, Matsutani N, Kaio E, Ito M, Chayama K.: Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha is associated with tumor vascularization in human colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 105(2) (2003) 176-81

Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, Weaver AL, Parker AS, Zincke H.: Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 97(7) (2003) 1663-71

Leon SP, Folkerth RD, Black PM: Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. *Cancer* 77(2) (1996) 362-72

Li C, Gardy R, Seon BK, Duff SE, Abdalla S, Renehan A, O'Dwyer ST, Haboubi N, Kumar S.: Both high intratumoral microvessel density determined using CD105 antibody and elevated plasma levels of CD105 in colorectal cancer patients correlate with poor prognosis. *Br J Cancer* 88(9) (2003) 1424-31

Lidgren A, Hedberg Y, Grankvist K, Rasmuson T, Vasko J, Ljungberg B.: The expression of hypoxia-inducible factor 1alpha is a favorable independent prognostic factor in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 11(3) (2005) 1129-35

Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG.: Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 64(2) (1991) 327-36

Lopez-Graniel CM, Tamez de Leon D, Meneses-Garcia A, Gomez-Ruiz C, Frias-Mendivil M, Granados-Garcia M, Barrera-Franco JL.: Tumor angiogenesis as a prognostic factor in oral cavity carcinomas. *J Exp Clin Cancer Res* 20(4) (2001) 463-8

Ludovini V, Sidoni A, Pistola L, Bellezza G, De Angelis V, Gori S, Mosconi AM, Bisagni G, Cherubini R, Bian AR, Rodino C, Sabbatini R, Mazzocchi B, Bucciarelli E, Tonato M, Colozza M.: Evaluation of the prognostic role of vascular endothelial growth factor and microvessel density in stages I and II breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 81(2) (2003) 159-68

MacLennan GT, Bostwick DG: Microvessel density in renal cell carcinoma: lack of prognostic significance. *Urology* 46(1) (1995) 27-30

Malek RS, Omess PJ, Benson RC Jr, Zinke H: Renal cell carcinoma in vonHippel-Lindau Syndrome. *Am-J-Med* 82 (1987) 236-240

Mandriota SJ, Turner KJ, Davies DR, Murray PG, Morgan NV, Sowter HM, Wykoff CC, Maher ER, Harris AL, Ratcliffe PJ, Maxwell PH.: HIF activation identifies early lesions in VHL kidneys: evidence for site-specific tumor suppressor function in the nephron. *Cancer Cell* 1(5) (2002) 459-68

Manoonkitiwongsa PS, Jackson-Friedman C, McMillan PJ, Schultz RL, Lyden PD.: Angiogenesis after stroke is correlated with increased numbers of macrophages:the clean-up hypothesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 21(10) (2001) 1223-31.

Massi D, Franchi A, Borgognoni L, Paglierani M, Reali UM, Santucci M.: Tumor angiogenesis as a prognostic factor in thick cutaneous malignant melanoma. A quantitative morphologic analysis. *Virchows Arch* 440(1) (2002) 22-8

Mattern, J, Volm M: Microvessel density and vaskular endothelial growth factor expression in tumors of different lokalization. *Oncol. Rep* 3 (1996) 465-468

Maxwell PH, Dachs GU, Gleadle JM, Nicholls LG, Harris AL, Stratford IJ, Hankinson O, Pugh CW, Ratcliffe PJ.: Hypoxia-inducible factor-1 modulates gene expression in solid tumors and influences both angiogenesis and tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(15) (1997) 8104-9.

Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, Wykoff CC, Pugh CW, Maher ER, Ratcliffe PJ.: The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 399(6733) (1999) 271-5

McLaughlin JK, Lipworth L: Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Oncol* 27(2) (2000) 115-23

Meert AP, Paesmans M, Martin B, Delmotte P, Berghmans T, Verdebout JM, Lafitte JJ, Mascaux C, Sculier JP. : The role of microvessel density on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 87(7) (2002) 694-701

Mellemgaard A, Carstensen B, Nogaard N, Knudsen JB, Olsen JH : Trends in the Incidence of Cancer of the Kidney, Pelvis, Uterus and Bladder in Denmark 1984-88. *Scand J Urol Nephrol* 27 (1993) 327-332

Minervini A, Di Cristofano C, Collecchi P, Salinitri G, Selli C, Bevilacqua G, Minervini R, Cavazzana A.: Intracapsular clear cell renal carcinoma: ploidy status improves the prognostic value of the 2002 TNM classification. *J Urol* 174(2005) 1203-7

Mostofi FK: Histological typing of the kidney tumors. International Histological Classification of Tumors No 25. Geneva: World Health Organisation, 1981

Moul JW: Angiogenesis, p53, bcl-2 and Ki-67 in the progression of prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur Urol* 35(5-6) (1999) 399-407

Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ: Tumors of the Kidney, Bladder and related urinary Structures. American Registry of Pathology, Washington, 2004, S.123-130

Na X, Wu G, Ryan CK, Schoen SR, di'Santagnese PA, Messing EM.: Overproduction of vascular endothelial growth factor related to von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas. *J Urol* 170(2 Pt 1) (2003) 588-92

Nakagawa S, Nishimaki T, Suzuki T, Kanda T, Kuwabara S, Hatakeyama K: Tumor angiogenesis as an independent prognostic factor after extended radical esophagectomy for invasive squamous cell carcinoma of the esophagus. *Surgery* 129(3) (2001) 302-8

Nakano E, Iwasaki A, Seguchi T et al.: Incidentally diagnosed renal cell carcinomas. *Eur Urol* 21 (1992) 294-8

Nakayama K, Kanzaki A, Takebayashi Y, Toi M, Bando H, Nabei T, Miyazaki K, Fukumoto M.: Different features of angiogenesis between ovarian and breast carcinoma. *Cancer Lett* 170(2) (2001) 161-7

Nativ O, Sabo E, Reiss A, Wald M, Madjar S, Moskovitz B: Clinical significance of tumor angiogenesis in patients with localized renal cell carcinoma. *Urology* 51(5) (1998) 693-6

Niedergethmann M, Hildenbrand R, Wolf G, Verbeke CS, Richter A, Post S: Angiogenesis and cathepsin expression are prognostic factors in pancreatic adenocarcinoma after curative resection. *Int J Pancreatol* 28(1) (2000) 31-9

Oda T, Takahashi A, Miyao N, Yanase M, Masumori N, Itoh N, Sato MA, Kon S, Tsukamoto T.: Cell proliferation, apoptosis, angiogenesis and growth rate of incidentally found renal cell carcinoma. *Int J Urol* 10(1) (2003) 13-8

O'Byrne KJ, Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Cox G, Turley H, Steward WP, Gatter K, Harris AL: Vascular endothelial growth factor, platelet-derived endothelial cell growth factor and angiogenesis in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 82(8) (2000) 1427-32

Offersen BV, Pfeiffer P, Hamilton-Dutoit S, Overgaard J: Patterns of angiogenesis in nonsmall-cell lung carcinoma. *Cancer* 91(8) (2001) 1500-9

Offersen BV, Knap MM, Marcussen N, Horsman MR, Hamilton-Dutoit S, Overgaard J.: Intense inflammation in bladder carcinoma is associated with angiogenesis and indicates good prognosis. *Br J Cancer* 87(12) (2002) 1422-30

Onodera Y, Matsuda N, Ohta M, Goto R, Fujii N, Yamada Y, Ikeuchi T, Kai Y.: Prognostic significance of tumor grade for renal cell carcinoma. *Int J Urol* 7(1) (2000) 4-9

Ou YC, Chen JT, Yang CR, Horng YY, Kao YL, Cheng CL: Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive renal cell carcinoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 61(8) (1998) 441-7

Ozuysal S, Bilgin T, Ozan H, Kara HF, Ozturk H, Ercan I.: Angiogenesis in endometrial carcinoma: correlation with survival and clinicopathologic risk factors. *Gynecol Obstet Invest* 55(3) (2003) 173-7

Pietra N, Sarli L, Caruana P, Cabras A, Costi R, Gobbi S, Bordi C, Peracchia A: Is tumour angiogenesis a prognostic factor in patients with colorectal cancer and no involved nodes? *Eur J Surg* 166(7) (2000) 552-6

Poon RT, Ng IO, Lau C, Yu WC, Yang ZF, Fan ST, Wong J.: Tumor microvessel density as a predictor of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 20(7) (2002) Apr 1; 1775-85

Rajkumar SV, Leong T, Roche PC, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lust JA, Witzig TE, Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR: Prognostic value of bone marrow angiogenesis in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 6(8) (2000) 3111-6

Reiher F, Ozer O, Pins M, Jovanovic BD, Eggener S, Campbell SC.: p53 and microvessel density in primary resection specimens of superficial bladder cancer. *J Urol* 167(3) (2002) 1469-74

Rioux-Leclercq N, Epstein JI, Bansard JY, Turlin B, Patard JJ, Manunta A, Chan T, Ramee MP, Lobel B, Moulinoux JP.: Clinical significance of cell proliferation, microvessel density, and CD44 adhesion molecule expression in renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 32(11) (2001) 1209-15

Rodriguez-Rubio FI, Diez-Caballero F, Martin-Marquina A, Abad JI, Berian JM.: Incidentally detected renal cell carcinoma. *Br J Urol* 78(1) (1996) 29-32

Ruckle HC, Torres VE, Richardson RL, Zinke H: Renal Tumors. *Curr-Opin-Nephrol-Hypertens* 2(2) (1993) 201-10

Sabo E, Boltenko A, Sova Y, Stein A, Kleinhaus S, Resnick MB.: Microscopic analysis and significance of vascular architectural complexity in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 7(3) (2001) 533-7

Sachs L: *Angewandte Statistik*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1992

Salama ME, Guru K, Stricker H, Peterson E, Peabody J, Menon M, Amin MB, De Peralta-Venturina M.: pT1 substaging in renal cell carcinoma: validation of the 2002 TNM staging modification of malignant renal epithelial tumors. *J Urol* 173(2005) 1492-5

Saravanamuthu J, Reid WM, George DS, Crow JC, Rolfe KJ, MacLean AB, Perrett CW.: The role of angiogenesis in vulvar cancer, vulvar intraepithelial neoplasia, and vulvar lichen sclerosus as determined by microvessel density analysis. *Gynecol Oncol* 89(2) (2003) 251-8

Schindl M, Birner P, Obermair A, Kiesel L, Wenzl R.: Increased microvessel density in adenomyosis uteri. *Fertil Steril* 75(1) (2001) 131-5

Schlueter C, Hauke S, Loeschke S, Wenk HH, Bullerdiek J.: HMGA1 proteins in human atherosclerotic plaques. *Pathol Res Pract* 201(2) (2005) 101-7

Schmidt D, von Hochstetter AR.: The use of CD31 and collagen IV as vascular markers. A study of 56 vascular lesions. *Pathol Res Pract* 191(5) (1995) 410-4

Semenza GL.: Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 3(10) (2003) 721-32

Sevinc M, Kirkali Z, Yorukoglu K, Mungan U, Sade M.: Prognostic significance of microvascular invasion in localized renal cell carcinoma. *Eur Urol* 38(6) (2000) 728-33

Shih SJ, Dall'Era MA, Westphal JR, Yang J, Sweep CG, Gandour-Edwards R, Evans CP.: Elements regulating angiogenesis and correlative microvessel density in benign hyperplastic and malignant prostate tissue. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 6(2) (2003) 131-7

Song KH, Song J, Jeong GB, Kim JM, Jung SH, Song J.: Vascular endothelial growth factor - its relation to neovascularization and their significance as prognostic factors in renal cell carcinoma. *Yonsei Med J* 42(5) (2001) 539-46

Sowter HM, Ratcliffe PJ, Watson P, Greenberg AH, Harris AL.: HIF-1-dependent regulation of hypoxic induction of the cell death factors BNIP3 and NIX in human tumors. *Cancer Res* 61(18) (2001) 6669-73

Sternfeld T, Foss HD, Kruschewski M, Runkel N: The prognostic significance of tumor vascularization in patients with localized colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 14(6) (1999) 272-6

Störkel S, Jakobi GH : Systematik, Histogenese und Prognose der Nierenzellkarzinome und des renalen Onkozytoms. *Verh Dtsch Ges Path* 73 (1989) 321-338

Störkel S. , Thoenes W., Jacobi GH . Lippold, R.: Prognostic parameters in renal cell carcinoma - a new approach. *Eur Urol* 16(6) (1989) 416-422

Strohmeyer D, Rossing C, Strauss F, Bauerfeind A, Kaufmann O, Loening S: Tumor angiogenesis is associated with progression after radical prostatectomy in pT2/pT3 prostate cancer. *Prostate* 42(1) (2000) 26-33

Sweeney JP, Thornhill JA, Grainger R, McDermott TED, Buttler MR: Incidentally detected renal cell carcinoma: pathological features, survival trends and implications for treatment. *Br J Urol* 78 (1996) 351-353

Tanaka F, Oyanagi H, Takenaka K, Ishikawa S, Yanagihara K, Miyahara R, Kawano Y, Li M, Otake Y, Wada H.: Glomeruloid microvascular proliferation is superior to intratumoral microvessel density as a prognostic marker in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 63(20) (2003) 6791-4

Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ: Histopathology of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas):the basic cytological and histo-pathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract* 181 (1986) 125-143

Theodoropoulos VE, Lazaris ACh, Sofras F, Gerzelis I, Tsoukala V, Ghikonti I, Manikas K, Kastriotis I.: Hypoxia-inducible factor 1 alpha expression correlates with angiogenesis and unfavorable prognosis in bladder cancer. *Eur Urol* 46(2) (2004) 200-8

Tsutsui S, Kume M, Era S.: Prognostic value of microvessel density in invasive ductal carcinoma of the breast. *Breast Cancer* 10(4) (2003) 312-9

Turner KJ, Moore JW, Jones A, Taylor CF, Cuthbert-Heavens D, Han C, Leek RD, Gatter KC, Maxwell PH, Ratcliffe PJ, Cranston D, Harris AL.: Expression of hypoxia-inducible factors in human renal cancer: relationship to angiogenesis and to the von Hippel-Lindau gene mutation. *Cancer Res* 62(10) (2002) 2957-61

Usubutun A, Ayhan A, Uygur MC, Ozen H, Toklu C, Ruacan S.: Prognostic factors in renal cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 17(1) (1998) 77-81

van Dijke CF, Brasch RC, Roberts TP, Weidner N, Mathur A, Shames DM, Mann JS, Demsar F, Lang P, Schwickert HC.: Mammary carcinoma model: correlation of macromolecular contrast-enhanced MR imaging characterizations of tumor microvasculature and histologic capillary density. *Radiology* 198(3) (1996) 813-8

Vaupel P, Mayer A.: Hypoxia and anemia: effects on tumor biology and treatment resistance. *Transfus Clin Biol* 12(1) (2005) 5-10

Vermeulen PB, Verhoeven D, Fierens H, Hubens G, Goovaerts G, Van Marck E, De Bruijn EA, Van Oosterom AT, Dirix LY.: Microvessel quantification in primary colorectal carcinoma: an immunohistochemical study. *Br J Cancer* 71(2) (1995) 340-3

Vermeulen PB, Libura M, Libura J, O'Neill PJ, van Dam P, Van Marck E, Van Oosterom AT, Dirix LY.: Influence of investigator experience and microscopic field size on microvessel density in node-negative breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 42(2) (1997) 165-72

Vermeulen PB, Gasparini G, Fox SB, Colpaert C, Marson LP, Gion M, Belien JA, de Waal RM, Van Marck E, Magnani E, Weidner N, Harris AL, Dirix LY.: Second international consensus on the methodology and criteria of evaluation of angiogenesis quantification in solid human tumours. *Eur J Cancer* 38(12) (2002) 1564-79

Vordermark D, Brown JM.: Endogenous markers of tumor hypoxia predictors of clinical radiation resistance? *Strahlenther Onkol* 179(12) (2003) 801-11

Warburg OH: The Metabolism of Tumors. Constable & Co. Ltd., London., 1930, S.11-25

Warren BA, Shubik P.: The growth of the blood supply to melanoma transplants in the hamster cheek pouch. *Lab Invest* 15(2) (1966) 464-78

Wechsel HW, Feil G, Bichler KH, Beiter T, Gleichmann R.: Serologic angiogenesis factors and microvascular density in renal cell carcinoma: two independent parameters. *Anticancer Res* 20(6D) (2000) 5117-20

Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J.: Tumor angiogenesis and metastasis- correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 324(1) (1991) 1-8

Weidner N, Carroll PR, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J.: Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 143(2) (1993) 401-9

Weidner N.: Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density within breast carcinoma and other solid tumors. *Breast Cancer Res Treat* 36(2) (1995) 169-80

Wendum D, Boelle PY, Rigau V, Sebbagh N, Olschwang S, Mourra N, Parc R, Trugnan G, Masliah J, Flejou JF.: Mucinous colon carcinomas with microsatellite instability have a lower microvessel density and lower vascular endothelial growth factor expression. *Virchows Arch.* 442(2) (2003) 111-7

Wittekind Ch, Meyer HJ, Boots F (Hrsg.): TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Springer. New York, Berlin, Heidelberg (usw.), 1.Auflage. 2003

Yamaguchi K, Tominaga T, Nishimura Y: Clinical study on incidental renal cell carcinoma. *Hinyokika-Kijo* 41 (1995) 93-9

Yoshino S, Kato M, Okada K: Prognostic significance of microvessel count in low stage renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2(3) (1995)156-60

Zamolo G, Gruber F, Cabrijan L, Micovic V, Iternicka Z, Jonjic N.:

Influence of tumor thickness and vascularity on survival in cutaneous melanoma. *Acta Med Okayama* 55(5) (2001) 289-93

Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, Lim M, Hilton DA, Zagzag D, Buechler P, Isaacs WB, Semenza GL, Simons JW.: Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha in common human cancers and their metastases. *Cancer Res* 59(22) (1999) 5830-5.

Ziche M, Donnini S, Morbidelli L.: Development of new drugs in angiogenesis. *Curr Drug Targets* 5(5) (2004) 485-93.

8. Anhang

Ausführliche Ergebnisse der manuellen Auszählung bezüglich Progress und Gesamtüberleben

	n	Mittelwert	SDx	Minimum	Maximum
Gesamtüberleben ja Progress nein	39	78,0	39,0	14,8	149,5
Gesamtüberleben ja Progress ja	3	129,1	44,8	102,8	180,9
Gesamtüberleben nein Progress ja	9	75,0	43,4	13,6	136,0
Gesamtüberleben nein Progress nein	10	101,6	45,5	45,3	172,0
gesamt	61	83,9	42,2	13,6	180,9

Ausführliche Ergebnisse der comp. Auszählung bezüglich Progress und Gesamtüberleben

Messwert	Überlebensstatus	n	Mittelwert	SDx	Minimum	Maximum
Anzahl	lebend, nicht metastasiert	39	126,9	62,6	17,10	268,0
	lebend, metastasiert	3	168,7	19,4	150,6	189,2
	verstorben, metastasiert	9	107,1	62,2	19,9	176,5
	verstorben, nicht metastasiert	10	121,6	47,8	49,8	192,3
	gesamt	61	125,2	59,2	17,10	268,0
Flächenanteil	lebend, nicht metastasiert	39	5,5	3,6	0,89	12,4
	lebend, metastasiert	3	10,0	3,0	6,95	12,99
	verstorben, metastasiert	9	4,7	3,0	0,74	9,4
	verstorben, nicht metastasiert	10	7,2	3,2	2,6	13,3
	gesamt	61	5,8	3,6	0,74	13,26

9. Thesen

1. Da ein Drittel aller lokal begrenzten Nierenzellkarzinome nach kurativer Therapie einen progredienten Verlauf zeigen, ist die Abschätzung der individuellen Prognose des Patienten besonders wichtig.
2. Klassische Prognoseparameter sind nicht in jedem Fall in der Lage einen Progress vorauszusagen.
3. Es wurden 70 Patienten mit histologisch nachgewiesenem Nierenzellkarzinom untersucht, die im Zeitraum 1991 bis 1995 operiert wurden.
4. Die Beurteilung der Präparate erfolgte nach dem Aktuellen TNM-System der UICC von 2003.
5. Der Schwerpunkt der Auswertung lag auf den klarzelligen Nierenzellkarzinomen, da diese die größte und zugleich homogene Gruppe bilden.
6. Die Tumorgefäße wurden mit einem Antikörper gegen das CD31-Antigen immunhistochemisch markiert.
7. Die computergestützte und die manuelle Bestimmung der Mikrogefäßdichte lieferten vergleichbare Ergebnisse.
8. Mit der computergestützten Bildanalyse konnte gezeigt werden, dass Nierenzellkarzinome im Stadium pT2 schlechter vaskularisiert sind, als die im Stadium pT1a und pT1b.
9. Eine Abnahme der Tumorgefäßdichte mit abnehmender Differenzierung konnte nachgewiesen werden.
10. Die Patienten wurden im Mittel 60,2 Monate nachbeobachtet.
11. Das rezidivfreie Intervall für sekundär metastasierte Patienten lag bei 30,6 Monaten.

12. Eine deutlich niedrigere Tumorgefäßdichte war für primär metastasierte Nierenzellkarzinome, verglichen mit sekundär oder nicht metastasierten, nachweisbar.
13. Eine besonders hohe Mikrogefäßdichte wurde in Karzinomen von Patienten gefunden, die sekundäre Metastasen entwickelten hatten und am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben waren.
14. Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit war bei Patienten mit klarzelligen Nierenzellkarzinomen niedriger als bei denen mit papillären und chromophoben.
15. Ein Unterschied in der 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit gut bzw. schlecht vaskularisierten Nierenzellkarzinomen war nicht nachweisbar.
16. Patienten mit gut vaskularisierten Nierenzellkarzinomen überlebten innerhalb der 5 Jahre deutlich länger.
17. Patienten im Tumorstadium pT1a hatten eine deutlich höhere 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit als Patienten im Stadium pT2.
18. Patienten mit mäßig differenzierten Tumoren hatten eine höhere 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit als diejenigen mit schlecht differenzierten Karzinomen.
19. Eine hohe Tumorgefäßdichte ist mit einer besseren Prognose verbunden.
20. Als Prognoseparameter ist die Mikrogefäßdichte noch nicht geeignet.

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name : Alexander Drunkenmölle
Wohnort : Bundenbacher Weg 17
13086 Berlin
Geburtstag und -ort : 14.02.71 Halle
Familienstand : verheiratet, 1 Kind
Nationalität : deutsch

Schulbildung

09.1977-08.1987 Polytechnische Oberschule
09.1987-08.1989 Erweiterte Oberschule (Abschluss: Abitur)

Berufsausbildung

09.90-08.91 Vorpraktikum zum Medizinstudium in der Klinik für Innere
Medizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
09.91-04.98 Medizinstudium an der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

Berufliche Tätigkeit

06.98-12.99 Arzt im Praktikum Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie
MLU Halle
12.99-03.02 Assistenzarzt Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie MLU
Halle-Wittenberg seit 01.09.2000 als Stationsarzt
04.02-03.03 Chirurgie DRK-Krankenhaus Köpenick / Berlin
04.03-03.05 Assistenzarzt Klinik für Urologie Klinikum im Friedrichshain /
Berlin
03.05 Facharzt für Urologie
04.05-03.06 ohne festes Arbeitsverhältnis
seit 01.04.06 Niederlassung in einer urologischen Facharztpraxis in Berlin

Berlin, 07.05.2006

Selbstständigkeitserklärung

Die vorliegende Arbeit wurde selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen angefertigt.

An der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wurde die Arbeit an der Universitäts-Klinik und Poliklinik für Urologie von Herrn Prof. Dr. med. H. Heynemann sowie am Institut für Pathologie von Herrn Prof. Dr. med. S. Hauptmann betreut.

Die Arbeit wurde in gleicher oder ähnlicher Form an keiner anderen Stelle zum Zwecke eines Promotionsverfahrens eingereicht.

Berlin, 07.05.2006

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herr Prof. Dr. med. Heynemann für die Vergabe des interessanten Themas und die ständige Betreuung während der Fertigstellung dieser Arbeit.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Fornara für die freundliche Unterstützung und die Vermittlung klinischer Aspekte.

Ein weiterer besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Hauptmann für die unkomplizierte Zusammenarbeit bei der Herstellung und Auswertung der histologischen Präparate.

Mein Dank gebührt Herrn OA Dr. med. Bilkenroth vom Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für die praktische Unterstützung bei der Bearbeitung der pathologischen Aspekte.

Ein großer Dank gilt Herrn B. Schicke der mich als erfahrener Medizinstatistiker bei der statistischen Auswertung der Daten betreut hat.