

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