

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.

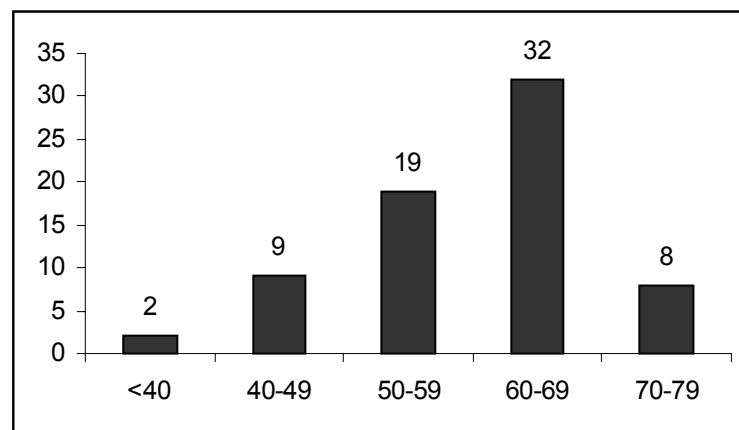


Abb.2 Die Häufigkeit der Erkrankung bezogen auf die einzelnen Altersgruppen

4.1.2. Die Gesamtheit der Nierenzellkarzinome

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

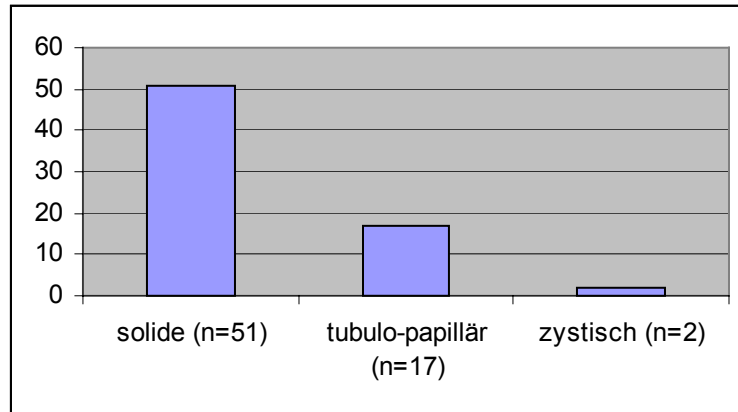


Abb.3 Verteilung der histologischen Befunde

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.

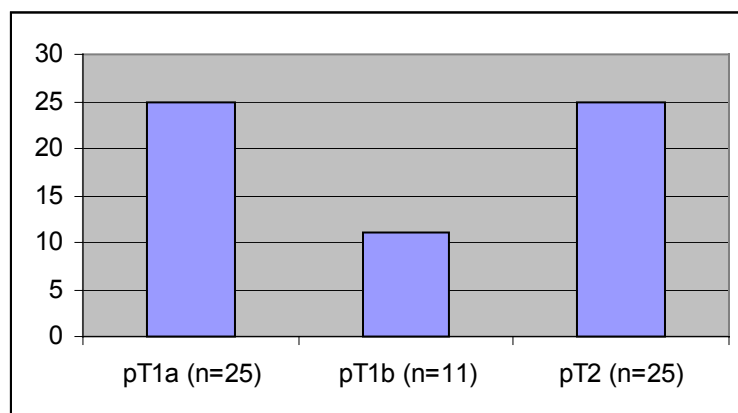


Abb.4 Verteilung der Häufigkeit für das T-Stadium

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

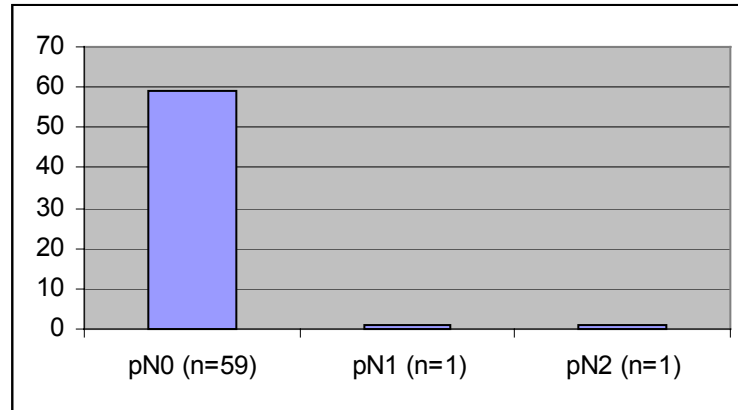


Abb.5 Verteilung der Häufigkeit für das N-Stadium

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

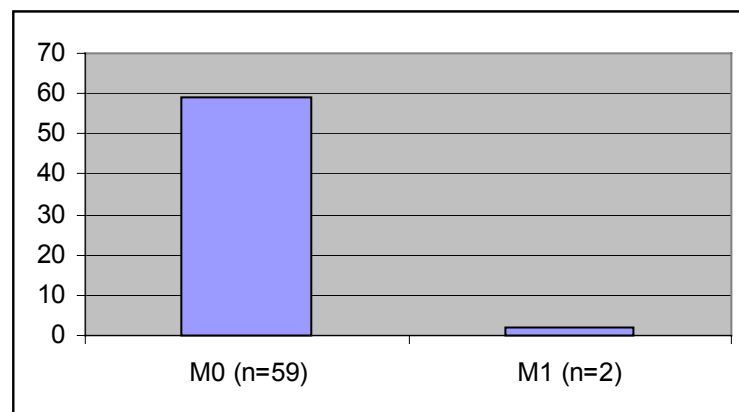


Abb.6: Verteilung der Häufigkeit für das M-Stadium

4.1.4. Das Kerngrading

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

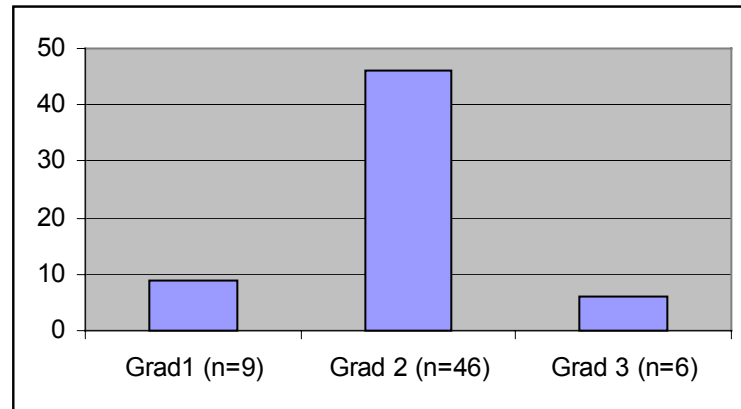
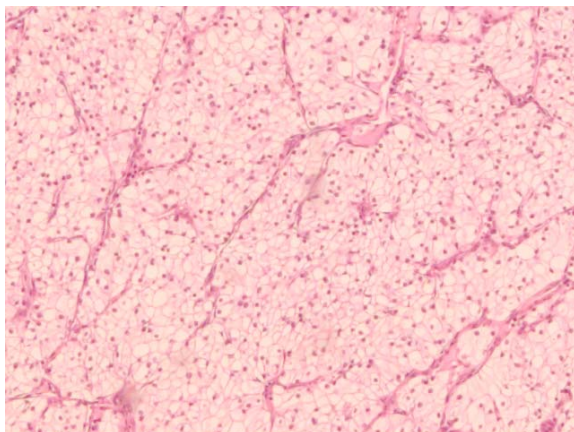
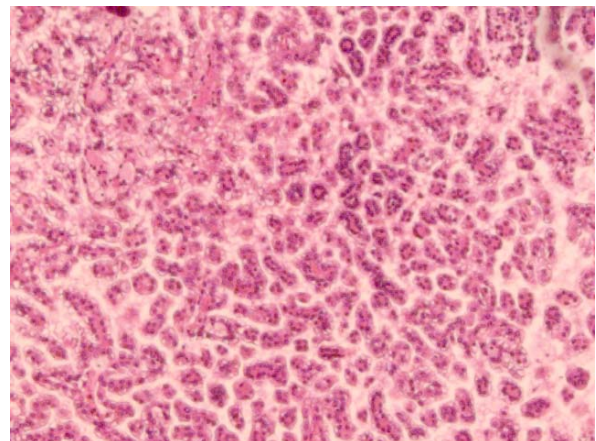


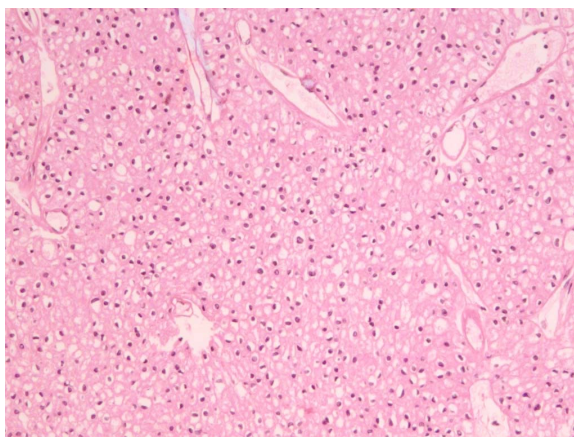
Abb.7: Die Verteilung des Kern-Gradings



a)



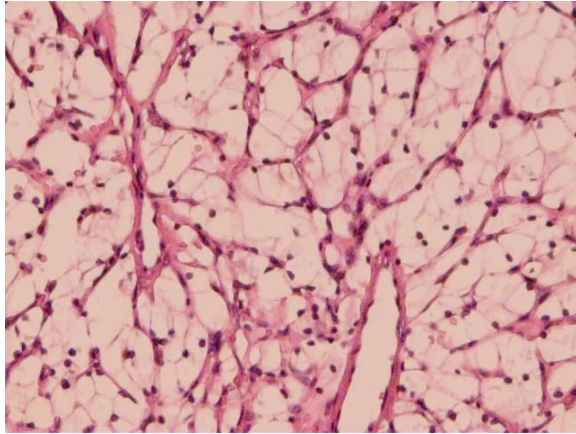
b)



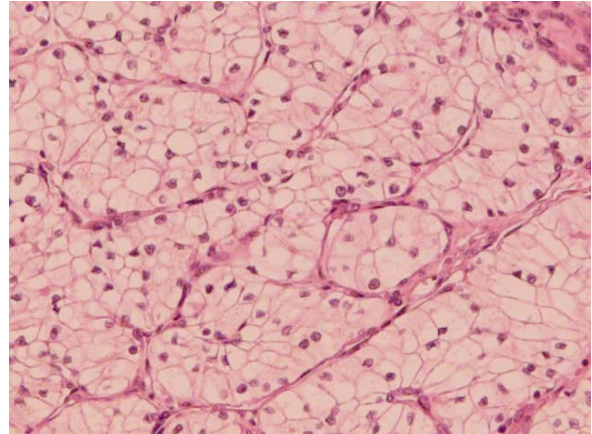
c)

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

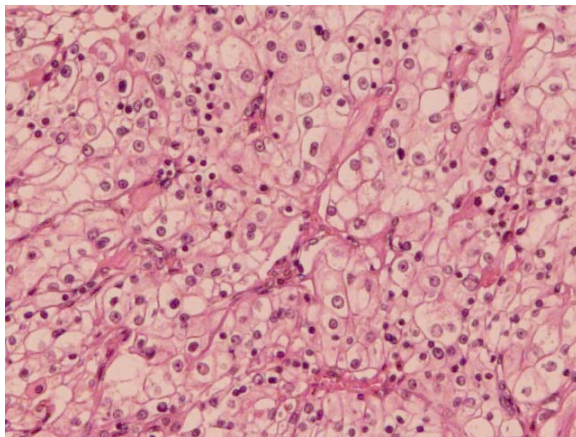
a) klarzelliger Tumor, b) papillärer Tumor, c) chromophober Tumor



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.

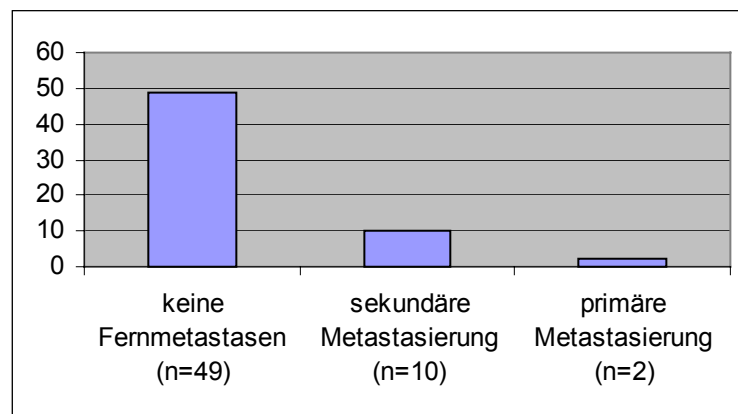


Abb.10: Verteilung der Metastasierung

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.

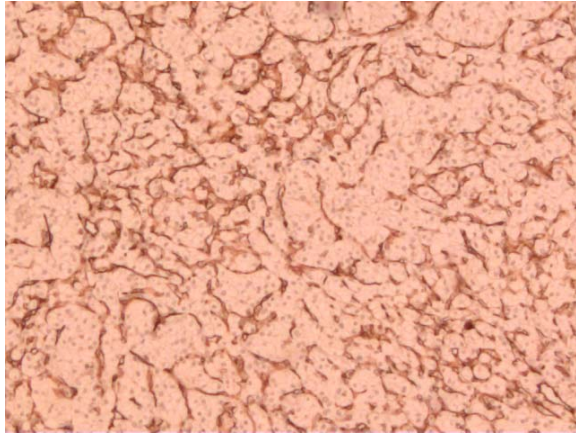
4.2. Ergebnisse der manuellen Auszählung

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.

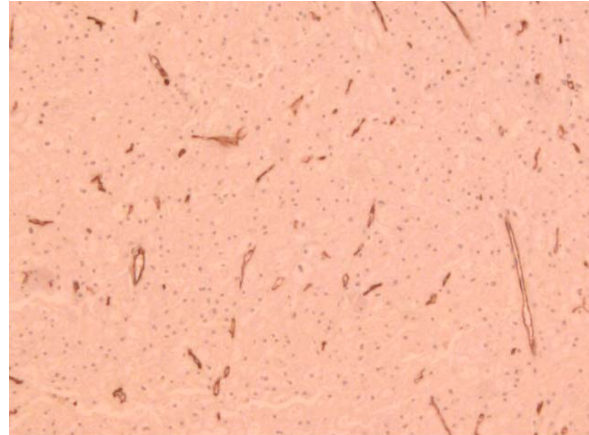
Obwohl bereits bei der Konzeption der Arbeit nur T1- und T2-Karzinome ausgewählt wurden, um eine morphologisch möglichst vergleichbare Tumorgesamtheit zu haben, wiesen auch die analysierten Präparate eine Heterogenität in der Verteilung der Tumorgefäße auf. Neben eindeutig vitalen Tumoranteilen fanden 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

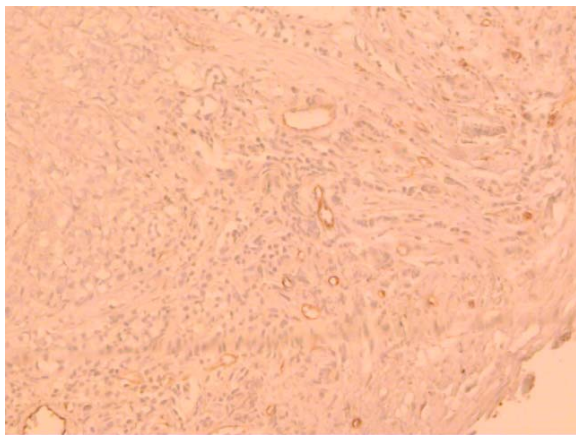
von 84 Gefäßen pro Flächeneinheit. Bei der Gesamtheit aller untersuchter Karzinome lag in den oben genannten Grenzen der Mittelwert bei 78 Gefäßen pro Flächeneinheit.



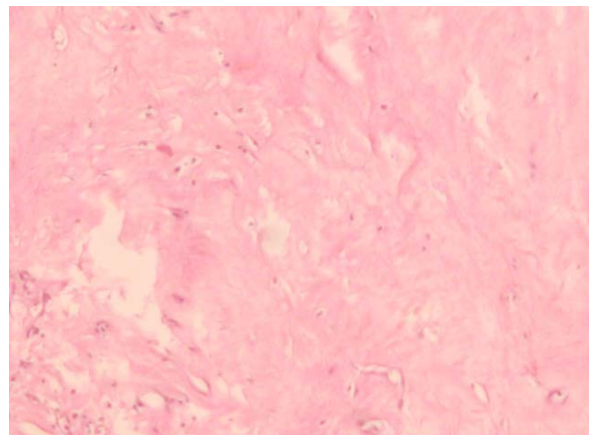
a)



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 Mikrovascularisation 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 entfernte liegende Werte.

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

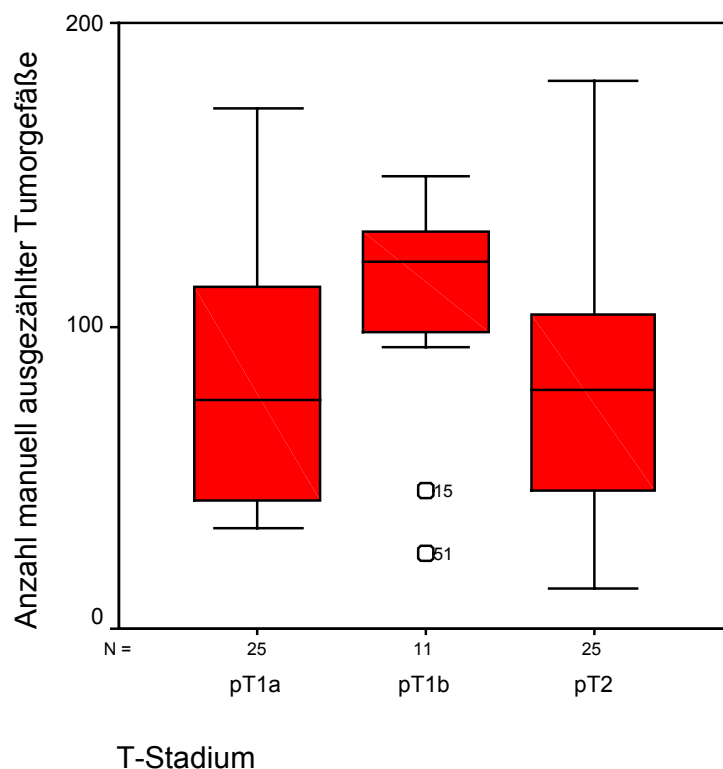


Abb. 12: Graphische Darstellung der Mikrogefäßdichte für das T-Stadium

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.

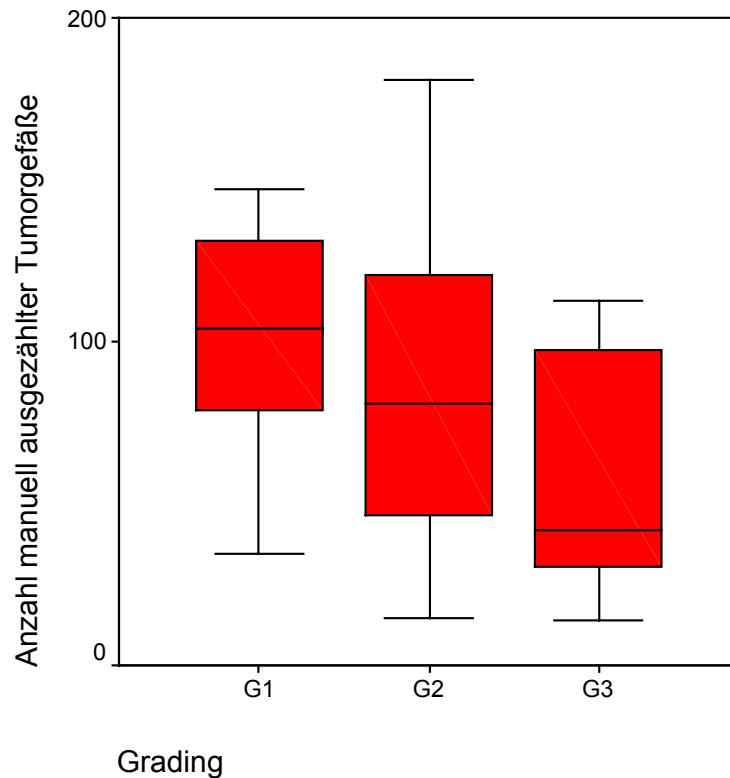


Abb. 13: Graphische Darstellung der Mikrogefäßdichte für klarzellige Nierenzellkarzinome abhängig vom Differenzierungsgrad

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.

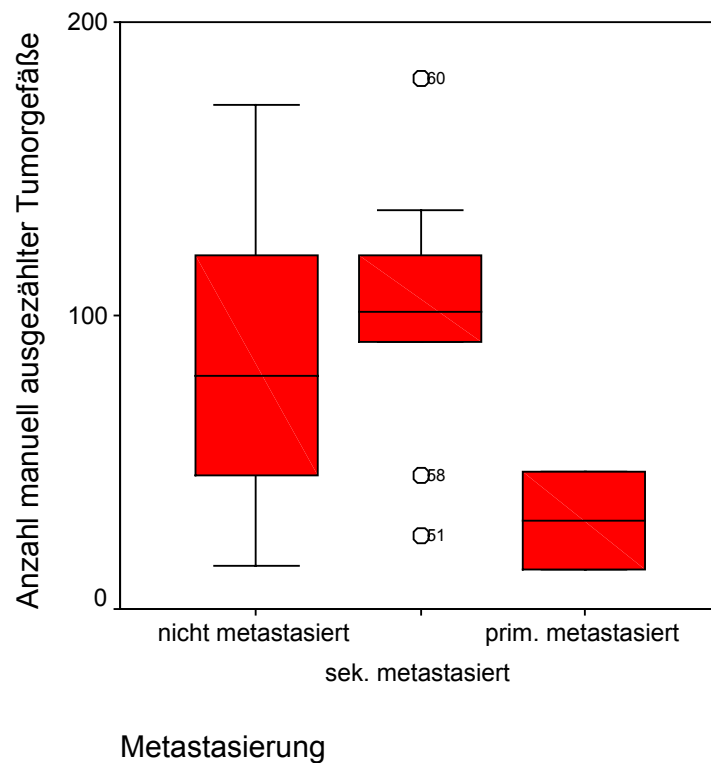


Abb. 14: die graphische Darstellung der MikrogefäÙdichte für die Metastasierung (bei den mit Zahlen markierten Punkten handelt es sich um Ausreißer: mehr als 1,5 Kastenlängen vom 75. Perzentil (No. 60) bzw. 25. Perzentil (No. 51 und 58) gelegene Werte)

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.

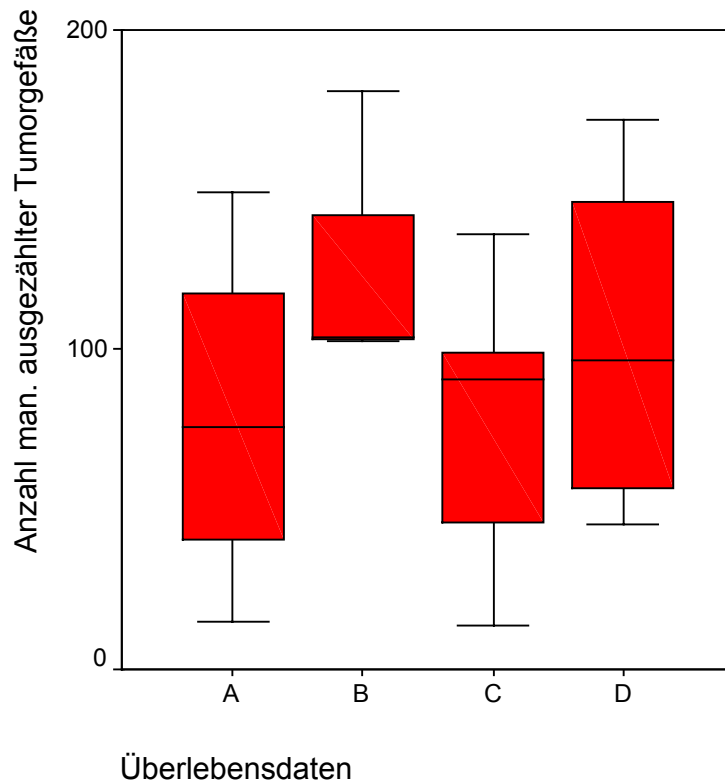


Abb.15: Graphische Darstellung der Überlebensdaten: A) Überleben ohne Progress; B) Überleben im Progress; C) im Progress verstorben; D) ohne Progress verstorben

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

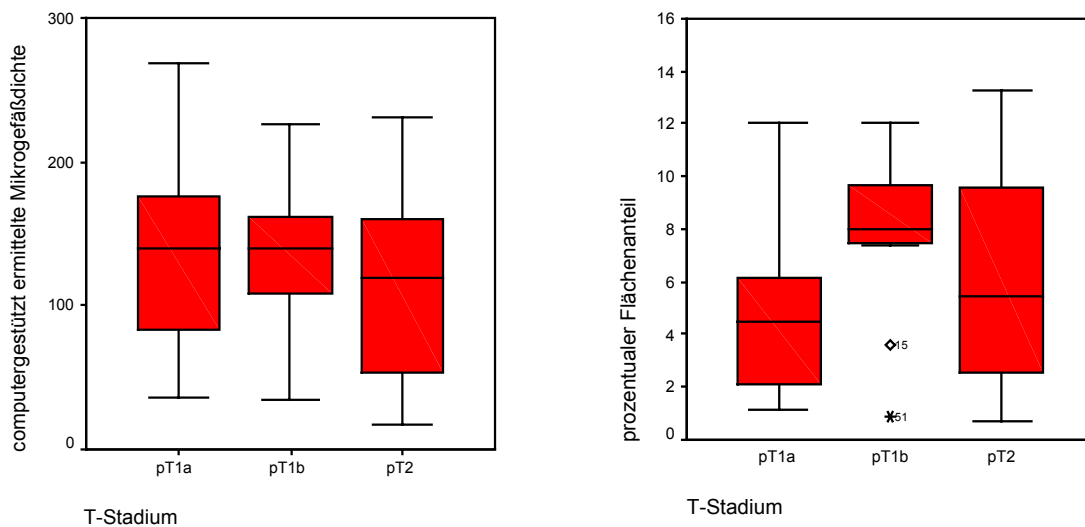


Abb. 16: Graphische Darstellung der Mikrogefäßdichte und des prozentualen Flächeninhalts für das T-Stadium (bei den mit Zahlen markierten Punkten handelt es sich um Ausreißer, s.S.24)

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.

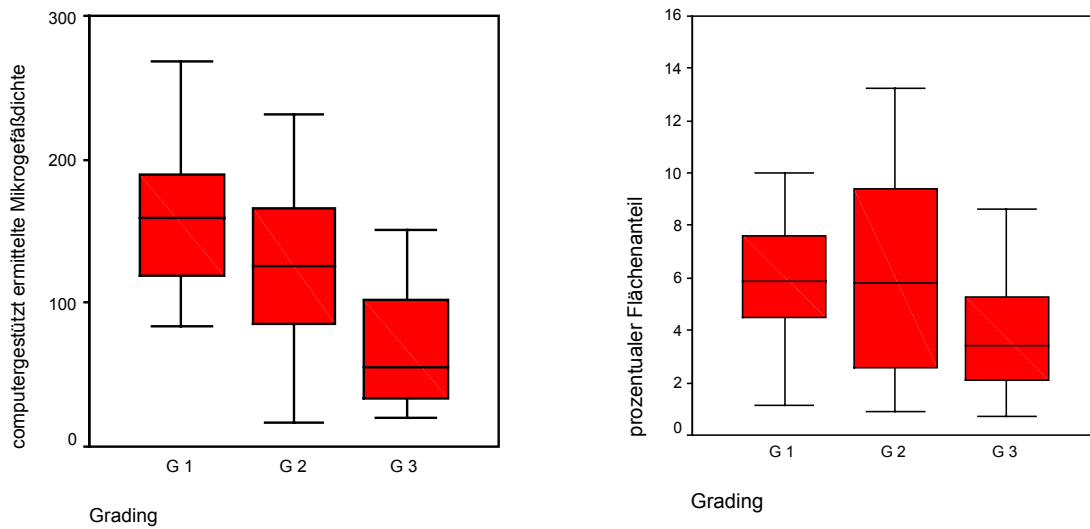


Abb.17: Graphische Darstellung der computergestützt ermittelten Tumorgefäßdichte und des prozentuale Flächenanteils bezogen auf das Grading

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.

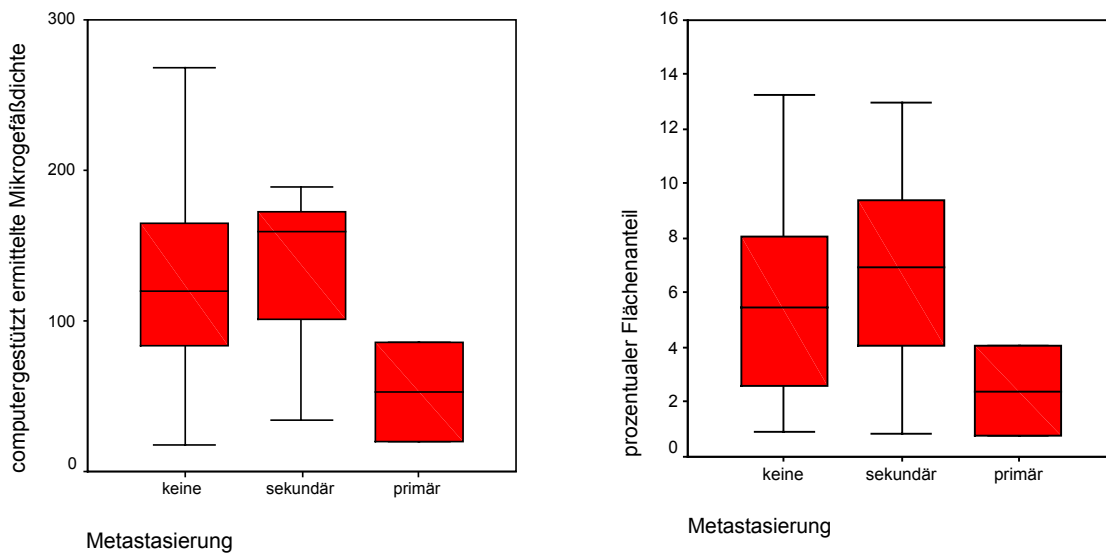


Abb.18: Graphische Darstellung der computerermittelten Tumorgefäßdichte und des prozentualen Flächeninhalts bezogen auf die Metastasierung

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.

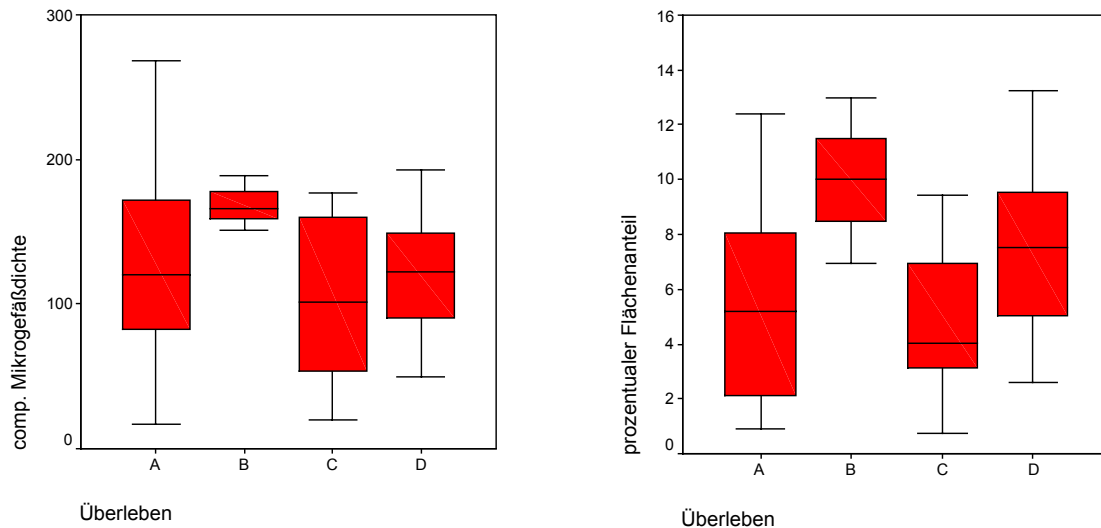


Abb. 19: Graphische Darstellung der Überlebensdaten: A) Überleben ohne Progress; B) Überleben im Progress; C) im Progress verstorben; D) ohne Progress verstorben

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.

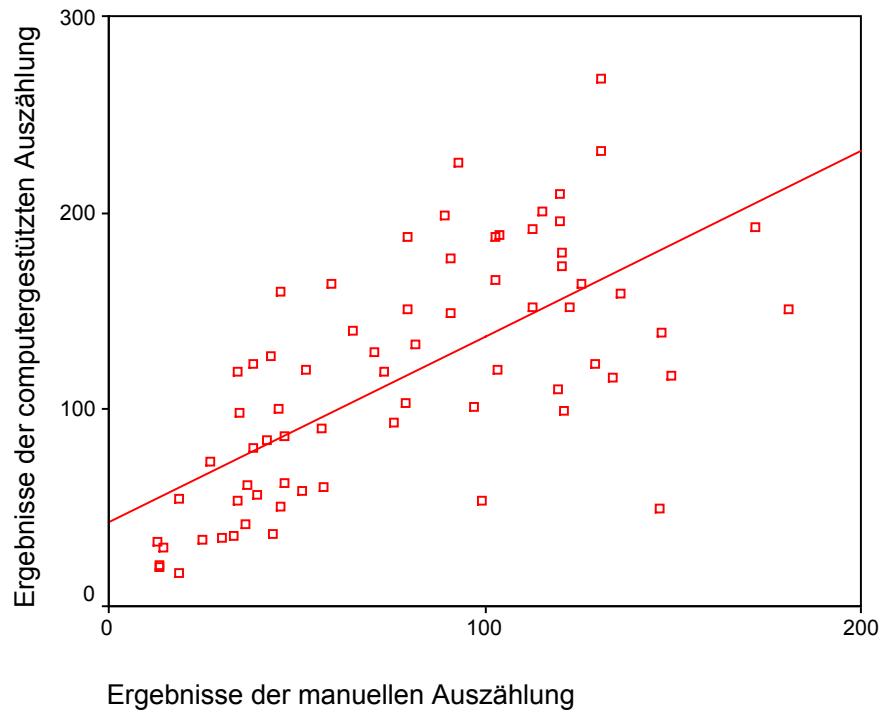


Abb. 20 : Der lineare Zusammenhang der Mittelwerte der Mikrogefäßdichte für die Ergebnisse der manuellen und der computergestützten Auszählung

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.

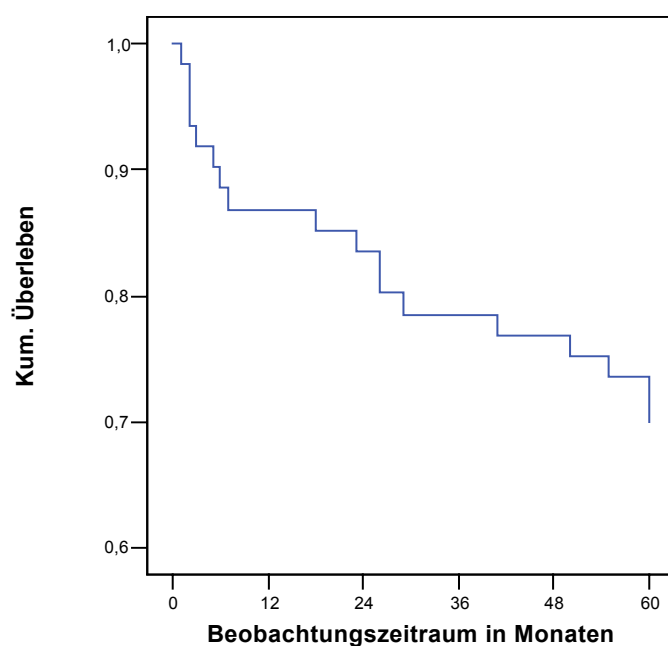


Abb.: 21: Überlebenswahrscheinlichkeit klarzelliger Nierenzellkarzinome

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 progrediente 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.

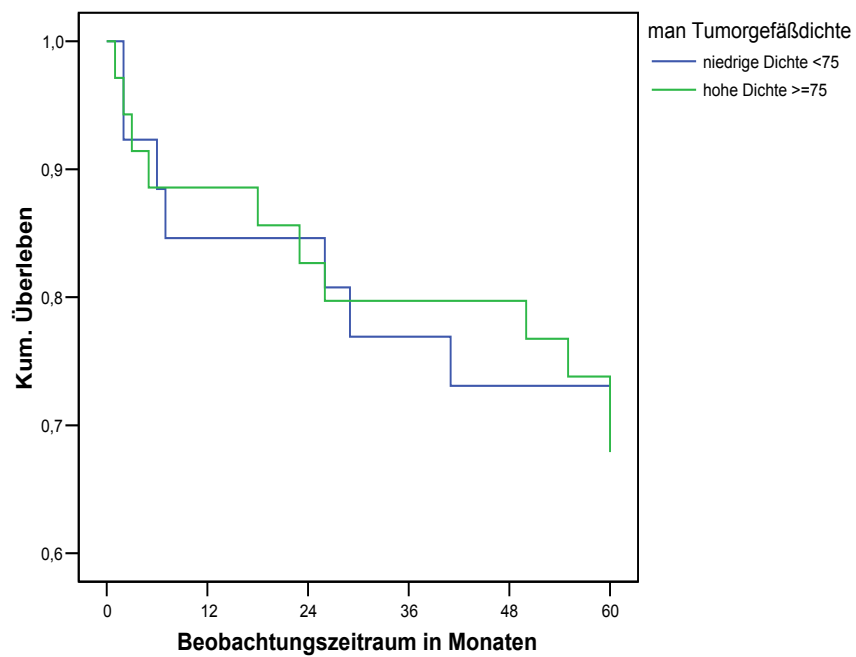


Abb.22a: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Mikrogefäßdichte (manuell)

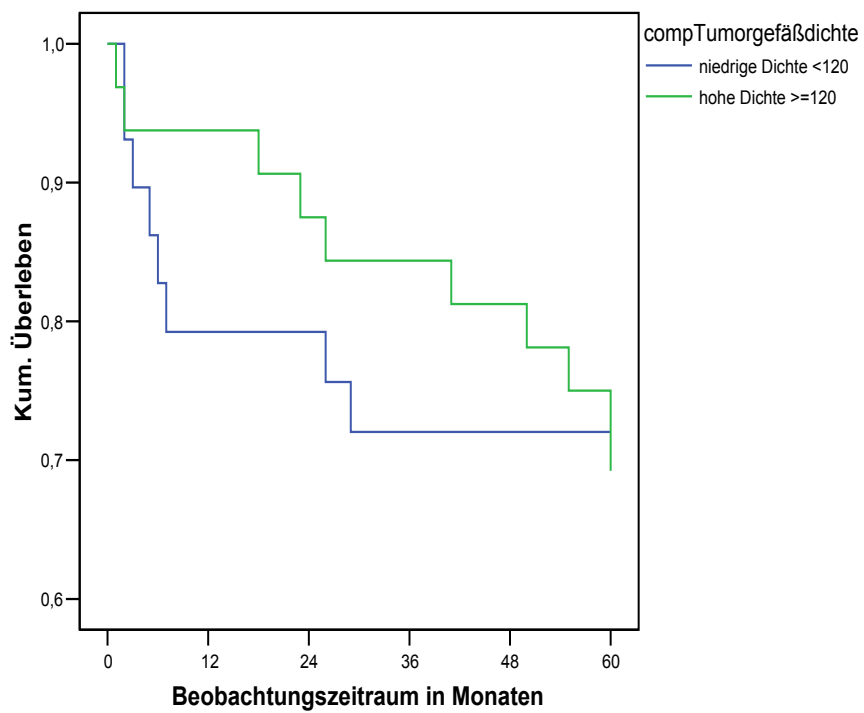


Abb.22b: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Mikrogefäßdichte (comp.)

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.

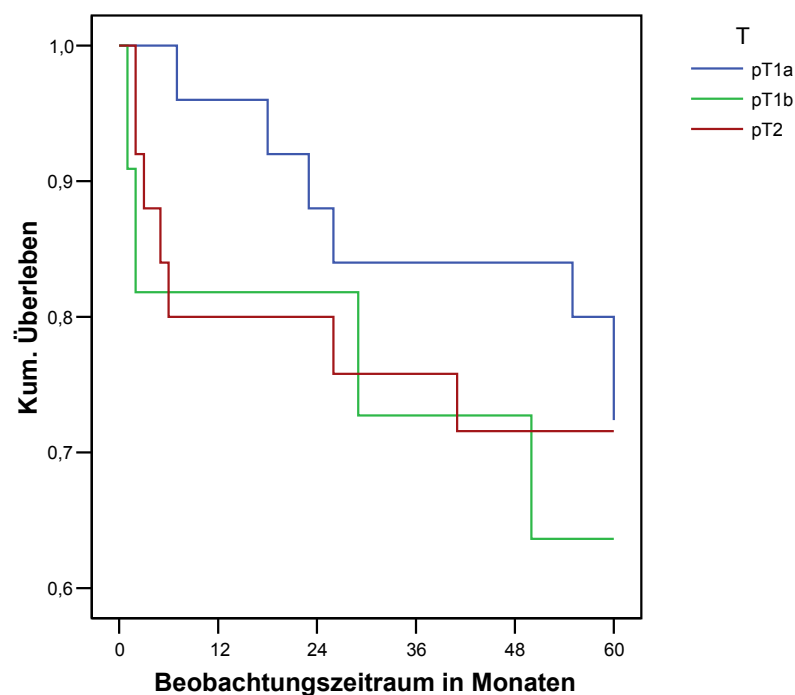


Abb.23: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Tumorstadium

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.

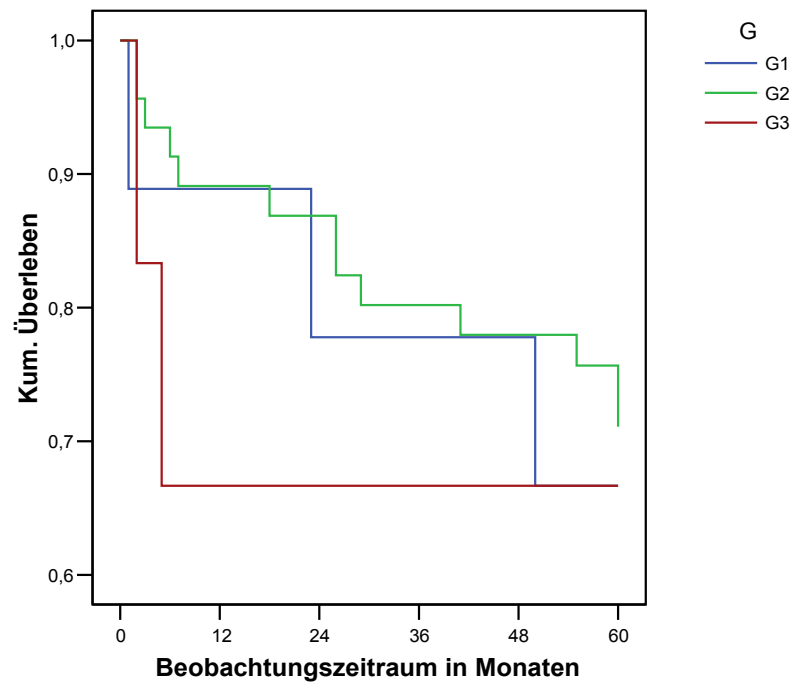


Abb.24: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Grading

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.