

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 Überlebenschance 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 Überlebenschance beim Nierenzellkarzinom. Die 5-Jahresüberlebenschance bezogen auf das Tumorstadium wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Die 5-Jahresüberlebenschance 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 Überlebenschance 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 Überlebenschance 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-Jahresüberlebenschance 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 Überlebenschance, 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.