

Aus der Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin
Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. H.J. Buhr

Die Bedeutung der Angiogenese für den Krankheitsverlauf des kolorektalen Karzinoms

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
aus dem Fachbereich Humanmedizin
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von: **Thomas Sternfeld**
aus Schwäbisch Hall

Referent: **Prof. Dr. med. Norbert Runkel**

1. Korreferent:: **Prof. Dr. med. Martin Zeitz**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Humanmedizin der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 17. 05. 2002

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	3
1.1. Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms.....	3
1.2. Ätiologie des kolorektalen Karzinoms.....	4
1.3. Pathologie des kolorektalen Karzinoms.....	8
1.4. Prognosefaktoren beim kolorektalen Karzinom.....	11
1.5. Angiogenese.....	13
1.6. Gefäßdichte im Tumor.....	19
1.7. Basic Fibroblast Growth Factor.....	20
2. Fragestellung	22
3. Material und Methodik	23
3.1. Krankengut.....	23
3.1.1. Datenerhebung.....	23
3.1.2. Einschlußkriterien.....	24
3.2. Tumorpräparate.....	25
3.3. Antikörper.....	25
3.4. Methoden der Antigenfärbung.....	27
3.5. Blockierung endogener Enzyme.....	29
3.6. Kontrollen.....	30
3.7. Fixierung der Präparate.....	31
3.8. Para- und Deparaffinierung.....	34
3.9. Anfertigung der Tumorschnitte.....	35
3.10. Antigen- Rückgewinnung.....	36
3.11. Antigenfärbung.....	39
3.12. Quantifizierung der intratumoralen Gefäßdichte.....	41
3.13. Auswertung der bFGF- Färbung.....	42
3.14. Statistische Verfahren.....	42
4. Ergebnisse	44
4.1 Patientenkollektiv.....	44
4.2 Tumor.....	45
4.2.1 Lokalisation.....	45
4.2.2 Stadium.....	45
4.2.3 Differenzierung.....	48

4.2.4 Gefäßinvasion.....	48
4.2.5 Lymphgefäßinvasion.....	49
4.2.6.Gefäßdichte.....	49
4.2.7 bFGF-Expression.....	49
4.3 Therapie.....	52
4.4 Fernmetastasierung.....	54
4.5 Lokalrezidiv.....	57
4.6 Tumorereignis.....	60
4.7 5-Jahres-Überlebensrate.....	63
4.8 Gesamtüberlebenszeit.....	65
4.9 Wechselwirkung unterschiedlicher Parameter.....	75
5. Diskussion	77
5.1. Krankengut und Tumore.....	77
5.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung.....	77
5.1.2. Tumor.....	77
5.1.3. Therapie.....	81
5.1.4. Rezidivrate.....	82
5.1.5. Überlebensrate.....	82
5.2. Angiogenese.....	83
5.2.1. Gefäßdichte.....	83
5.2.2. bFGF-Expression.....	92
6. Zusammenfassung.....	95
7. Literaturverzeichnis.....	97
8. Anhang.....	111
8.1. Datenerhebungsbogen.....	111
8.2. Verwendete Antikörper.....	112
8.3. Chemikalien und Geräte.....	113
8.4. Antikörperfärbung.....	115
8.5. Statistische Analyse.....	116
8.6. Anfertigung Tumorpräparate	118
8.7. Reproduzierbarkeitsprüfung zur Gefäßdichtebestimmung.....	118
Danksagung.....	119
Lebenslauf.....	120

Übersicht

Die prognostische Bedeutung von Gefäßdichte und Expression des basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) wird anhand von 146 kolorektalen Karzinomen von Patienten, die kurativ operiert wurden, untersucht. Die Tumorschnitte wurden mit Antikörper JC70 und anti-bFGF-Antikörper immunhistochemisch gefärbt und die Gefäßdichte ermittelt. Gefäßdichte wie auch Expression von bFGF stellen sich als unabhängig von Geschlecht, Tumorstadium, Tumorrezidiv und Gesamtüberlebenszeit heraus. Unter den Patienten mit Tumorrezidiv ist die Gesamtüberlebenszeit in der Gruppe mit hoher Gefäßdichte signifikant kürzer als in der mit niedriger Gefäßdichte. Eine multivariate Analyse weist der Gefäßdichte eine unabhängige prognostische Bedeutung für die Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit Tumorrezidiv aus. Aus den Ergebnissen wird gefolgert, daß die Gefäßdichte zwar den zeitlichen Ablauf der Tumorrezidiventstehung beeinflusst, jedoch läßt sich aus ihrer immunhistochemischen Ermittlung kein Prognosefaktor für den klinischen Alltag ableiten.

Abstract

The prognostic relevance of vascular density and expression of the basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) in colorectal cancer has been studied, examining 146 patients treated surgically for cure. Tumor sections were immunostained with JC70 and an monoclonal anti-bFGF-antibody, and the vessel density determined. Both, vessel density and bFGF-Expression were found to be independent of sex, stage of disease, tumor recurrence, and overall survival. Overall survival in the subgroup of patients with tumor recurrence was significantly shorter with tumors of greater than those of less vessel density. Multivariate analysis shows microvessel count to be an independent prognostic factor for the overall survival rate of patients with tumor recurrence; and a significant difference in the relapse-free survival rates between the hypovascular and the hypervascular groups. The findings suggest that microvessel density of the primary tumor determines the speed of tumor recurrence when metastatic disease has been triggered by other mechanism. Although tumor vascularization can be linked to the aggressiveness of colorectal cancer, it has no value as a new prognostic marker in clinical practice.

Lebenslauf

Name: Thomas Sternfeld

Geburtsdatum: 5. September 1970 **Geburtsort:** Schwäbisch Hall

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Familienstand: Ledig

Seit 05/2002 **Assistenzarzt**
Medizinische Poliklinik,
Ludwig Maximilian Universität München

01/2002 – 04/2002 **Stipendium der European AIDS Clinical Society am
Royal Free Hospital London, University College London**

01/2001 - 12/2001 **Assistenzarzt,**
II Innere Abt., Schwerpunkt Infektiologie /HIV,
Auguste-Viktoria-Krankenhaus, Berlin

06/1999 – 12/2001 **Arzt im Praktikum,**
Auguste-Viktoria-Krankenhaus Berlin

05/1999 **Ärztliche Prüfung**

1998- 1999 **Praktisches Jahr:**

- Hôpital Cantonal, Fribourg, Französische Schweiz
- Northern General Hospital, Sheffield, England
- Krankenhaus am Urban, Berlin

1992-1999 **Studium der Humanmedizin,** Freien Universität Berlin

- II Staatsexamen 1998
- I Staatsexamen 1996
- Ärztliche Vorprüfung 1995
- Famulaturen: 1994/95 Berlin, Republik Südafrika

1990/1991 **Zivildienst,** Arbeiter-Samariter-Bund, Würzburg

1981-1990

Gymnasium, Möckmühl

- 1990 Abitur

1977-1981

Grundschule, Jagsthausen