

6. Zusammenfassung

- Grundlage der vorliegenden Arbeit bilden 146 Tumorpräparate sowie die dokumentierten Krankheitsverläufe von Patienten mit einem kolorektalem Karzinom, die zwischen 1982 und 1993 im Universitätsklinikum Benjamin Franklin Berlin operiert und nachbetreut wurden. Es handelt sich dabei um Patienten, bei denen eine kurativer Resektion durchgeführt wurde.
- Das untersuchte Patientenkollektiv kann als repräsentativ für Patienten mit einem kolorektalen Karzinom nach kurativer Resektion des Primärtumors angesehen werden, wobei allerdings der Anteil der Rektumkarzinome etwas höher liegt als in der Literatur beschriebenen größeren Kollektiven.
- Die vorliegende Arbeit unterscheidet sich von der aktuellen Literatur durch eine detaillierte Untersuchung der beschriebenen Unterkollektive und durch eine parallele Analyse des Angiogenesefaktors bFGF und der Gefäßdichte. In der Mehrzahl der Arbeiten aus der Literatur wird der Gefäßdichte eine prognostische Bedeutung zugeschrieben. Allerdings unterscheiden sich diese Arbeiten erheblich hinsichtlich der Merkmale des Krankheitsverlaufes, die durch die Höhe der Gefäßdichte nachweisbar beeinflusst werden. Die intratumorale Gefäßdichte wird immunhistochemisch bestimmt und die Tumorzellen hinsichtlich einer Expression des Angiogenesefaktors *basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF) untersucht. Der Einfluß der immunhistochemisch gewonnenen Daten auf den Krankheitsverlauf wird analysiert und mit den aus den Krankenakten und pathologischen Befunden entnommenen tumor- bzw. patientenspezifischen Faktoren verglichen.
- Die Gefäßdichte liegt zwischen 29 und 171 Gefäße pro Gesichtsfeld ($= 0.781 \text{ mm}^2$) und hat einen Mittelwert von 75. Für die weiteren Berechnungen werden die Tumore beim Mittelwert in zwei Gruppen, eine mit hoher (> 75) und eine mit niedriger (≤ 75) Gefäßdichte, unterteilt.
- Die Höhe der intratumoralen Gefäßdichte erweist sich als unabhängig von patienten- und tumorspezifischen Faktoren. Sie hat keinen Einfluß auf Rezidiv- und 5-Jahres-Überlebensrate. Betrachtet man das Gesamtkollektiv der Patienten,

so ist ein Einfluß der Gefäßdichte auf die Gesamtüberlebenszeit sowie auf die tumorrezidivfreie Überlebenszeit nicht nachweisbar. Der Einfluß der etablierten Prognosefaktoren kann bestätigt werden.

- Anders verhält es sich bei der Betrachtung jenes Unterkollektivs der Patienten, bei denen tatsächlich ein Lokalrezidiv oder eine Fernmetastasierung aufgetreten ist. Hier weist die Gefäßdichte einen signifikanten Einfluß auf die tumorrezidivfreien Überlebenszeit aus und zwar unabhängig vom Ort der Rezidivmanifestation.
- Es besteht ein hochsignifikanter Einfluß der Gefäßdichte auf die Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit einem Tumorrezidiv sowie von jenen, die im Beobachtungszeitraum verstorben sind. Dieser Effekt erweist sich in der multivariaten Analyse als unabhängig von dem anderen tumor- bzw. patientenspezifischer Faktoren, wobei für diese Unterkollektive die klassischen Prognosefaktoren weitgehend ihre prognostische Bedeutung verlieren.
- In 17% der untersuchten Tumore kann eine Expression des Angiogenesefaktors *basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF) in Tumorzellen nachgewiesen werden. Die Expression ist dabei unabhängig von der Gefäßdichte und den anderen tumor- und patientenspezifischen Faktoren. Ein Nachweis einer bFGF- Expression beim kolorektale Karzinom hat keine prognostische Bedeutung für den weiteren Krankheitsverlauf. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit den bisher vorliegenden Arbeiten zum bFGF-Nachweis in kolorektalen Tumorzellen.
- Es wird gefolgert, daß die Gefäßdichte tatsächlich Ausdruck eines tumorspezifischen Malignitätspotentials ist, welches den zeitlichen Ablauf der Tumorrezidiventstehung beeinflusst, falls durch andere Faktoren diese eingeleitet wurde. Dabei ist die Expression von bFGF, als einem von mehreren Angiogenesefaktoren der komplexen Regulation der Gefäßneubildung, für den Krankheitsverlauf von untergeordneter Bedeutung. Eine Verwendung der immunhistochemisch bestimmten Gefäßdichte als Prognosefaktor für den klinischen Alltag läßt sich aus den gewonnenen Ergebnissen nicht ableiten.