



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Das Lymphsystem und sein spezifischer Wachstumsfaktor
Vascular Endothelial Growth Factor C im Prostata- und
Nierenzellkarzinom**

Autor: Martin Voß
Institut / Klinik: Klinik für Urologie
Doktorvater: Prof. Dr. L. Trojan

Der Wachstumsfaktor Vascular Endothelial Growth Factor C (VEGF-C) induziert die Lymphangiogenese und erhöht die Permeabilität der Lymphgefäße und hat damit einen entscheidenden Einfluss auf die lymphogene Metastasierung von soliden Tumoren.

Diese Studie analysierte das Serum-VEGF-C auf seine Eigenschaften als möglicher Tumormarker des Prostatakarzinoms. Der VEGF-C Spiegel wurde mittels enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in 58 Proben von Patienten mit Prostatakarzinom (PCa) und 61 mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) bestimmt.

Die Analyse zeigte einen nicht signifikanten Anstieg des VEGF-C Spiegels der PCa Proben im Vergleich zu den BPH Proben ($p = 0.4448$). Der VEGF-C Spiegel der PCa Proben wies keine Korrelation zum Tumorgrading, -staging oder dem PSA-Wert auf.

Die immunhistochemische Vorläuferstudie hatte signifikant höhere VEGF-C Werte in den PCa Proben gezeigt. VEGF-C scheint zur luminalen Seite sezerniert zu werden und führt so zu keinem Anstieg im Blut. Das Serum-VEGF-C kann nicht als Tumormarker für das PCa empfohlen werden.

Gegenstand der Dissertation war außerdem die immunhistochemische Quantifizierung der Lymphgefäße sowie von VEGF-C im benignen Nierengewebe und in den drei häufigsten Nierenzellkarzinomen. In die Studie wurden 44 Patienten mit einem klarzelligen Nierenzellkarzinom, 9 mit einem papillären Nierenzellkarzinom und 3 mit einem chromophoben Nierenzellkarzinom eingeschlossen. Die Lymphgefäßdichte (LVD) und die Expression von VEGF-C wurden im Tumor, der Tumorkapsel und im umgebenden Nierengewebe bestimmt.

Die Lymphgefäße des benignen Nierengewebes befanden sich im Stroma der mittleren und größeren Blutgefäße (LVD 2.9 ± 1.9). Einzelne Lymphgefäße finden sich in der Nähe der Glomerula, der Nierenkapsel und im perirenenalen Fettgewebe. Es zeigte sich eine starke VEGF-C Expression im Tubulussystem der Niere. Dieses Verteilungsmuster lässt auf zusätzliche Aufgaben von VEGF-C im Nierengewebe schließen, möglicherweise hat VEGF-C einen modulatorischen Effekt auf die Funktionen der Tubuli. Die Proben der klarzelligen und papillären Nierenzellkarzinom wiesen keine Lymphgefäße auf (LVD 0.2 ± 0.8). Die Proben des chromophoben Nierenzellkarzinoms zeigten vereinzelte, mit Tumorzellen gefüllte Lymphgefäße (LVD $0.0 - 7.7$). Gleichzeitig exprimierten nahezu alle Tumore den Wachstumsfaktor VEGF-C. Bei den klarzelligen Nierenzellkarzinom korrelierte die VEGF-C Expression mit der Tumorgöße ($p = 0.0424$). Dieser Widerspruch könnte sich dadurch erklären, dass die Tumore aus dem VEGF-C produzierenden Tubulussystem entstehen. Die Fähigkeit, VEGF-C zu bilden, könnte während der Tumorgenese erhalten geblieben sein oder sogar einen Selektionsvorteil bieten. Die höchste Lymphgefäßdichte wurde in der tumorumgebenden Kapsel gemessen (LVD 6.9 ± 3.4). Diese Gefäße stellen eine mögliche Eintrittspforte für Tumorzellen dar. Die Lymphgefäßdichte der klarzelligen und papillären Nierenzellkarzinome unterschied sich signifikant ($p = 0.0181$). Die niedrigere Lymphgefäßdichte könnte eine Erklärung für die geringere Metastasierungsrate der papillären Tumore sein.

Zusammenfassend zeigt sich trotz deutlicher VEGF-C Expression der untersuchten Tumore kein Anhalt für eine Lymphangiogenese innerhalb des Tumors. Als Eintritt zur lymphogenen Metastasierung des Nierenzellkarzinoms scheinen die Lymphgefäße der umgebenden Tumorkapsel naheliegend.