

Dorothea Ksoll-Rudek  
Dr. med.

## **Prognostische Wertigkeit der Silberfärbung Nukleolus organisierender Regionen (AgNOR) bei superficiellem Blasenkarzinom**

Geboren am 19.11.1969 in Cosel/Polen  
(Staats-)Examen am 17.06.1994 an der Schlesischen Medizinischen Hochschule in  
Katowice/Polen

Promotionsfach: Urologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. G.Staehler

**Einleitung:** Die Therapie der Wahl, der superficiellen Harnblasenkarzinome ist die lokale, transurethrale Elektroresektion des Tumors. Diese Therapie ermöglicht, im Gegensatz zur radikalen Zystektomie, den Erhalt einer hohen Lebensqualität. Ca. 70-80% so behandelten Patienten entwickeln jedoch in Verlauf der Zeit ein lokales Rezidiv. In 20% der Fälle weisen die Rezidive bereits ein undifferenziertes und wandinfiltrierendes Wachstum auf. Die Suche nach weiteren prognostischen Parametern, die eine bessere Abschätzung des Aggressionspotentials des Tumors ermöglichen, ist somit von enormer Bedeutung. Eine objektive und quantitative Einschätzung der Proliferationsaktivität der Zellen bietet die Silberfärbung Nukleolus organisierender Regionen (AgNOR). Bereits in einigen Studien konnte bei verschiedenen Tumoren eine Korrelation zwischen AgNOR-Merkmalen und der Prognose gezeigt werden. Die prognostische Relevanz der AgNOR-Bestimmung bei superficiellem Blasenkarzinom ist jedoch unklar.

Die Zielsetzung unserer Arbeit war die Analyse der prognostischen Relevanz der AgNOR-Methode bei Patienten mit oberflächlichem Blasenkarzinom in Bezug auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben, sowie die Überprüfung der Wertigkeit dieser Methode für die Routinediagnostik.

**Material und Methode:** Die Bestimmung der AgNORs erfolgte an Tumorproben von 32 Patienten, die wegen eines primären, superficiellen Harnblasenkarzinomes in dem Zeitraum vom 1970 bis 1995 in der Urologischen Klinik Heidelberg mittels transurethralen Elektroresektion behandelt wurden. Die AgNOR-Färbung erfolgte an Parafinschnitten nach der Methode von Ploton. Mittels computergestützten Analysesystemen wurde die mittlere Gesamtsumme aller Pixel (MSUMP), mittlere Gesamtfläche der AgNORs (MSUMA), mittlere Anzahl der AgNORs pro Nukleus (MNONOR), mittlere Fläche eines AgNOR (MAVAR = MSUMA/MNONOR) und der mittlere AgNOR-Quotient (MQNOR = MNONOR/MAVAR) bestimmt. Von allen Patienten wurden retrospektiv klinische und histopathologische Daten erhoben. Die Korrelation der AgNOR-Merkmale mit den klinischen und histopathologischen Daten wurde, in Abhängigkeit des Skalenniveaus, mittels Korrelationsanalyse nach Kruskal-Wallis berechnet. Die Verteilung der Überlebenszeiten wurde nach der Methode von Kaplan und Meier geschätzt. Die Unterschiede zwischen zwei Überlebenskurven wurden mit Hilfe des „log-rank“ Tests (Mantel-Haenszel Test) geprüft.

**Ergebnisse:** In unsere Studie wurden 32 Patienten eingeschlossen. Darunter waren es 24 Männer (75%) und 8 Frauen (25%). Das mittlere Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Primäroperation bei 73 (43-83) Jahren. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 58 (5-147)

Monate. Während der Nachbeobachtungszeit wurden bei 15 Patienten (43%) lokale Rezidive des Blasenkarzinomes diagnostiziert. In 6 Fällen (40%) handelte sich bereits um eine Progression des Tumorstadiums. Die mittleren Werte für die Anzahl der AgNORs pro Tumorzelle (MNONOR) lagen bei 4,39. Die mittlere Gesamtsumme aller Pixel (MSUMP) lag bei 419,47. Die mittlere Fläche der einzelnen AgNOR-Arealen (MAVAR) betrug  $0,9\mu\text{m}^2$  und die mittlere Gesamtfläche der AgNORs (MSUMA) bei  $1,01\mu\text{m}^2$ . Der mittlere AgNOR-Quotient (MQNOR) betrug für alle untersuchten Tumoren  $20,73 \text{ n}/\mu\text{m}^2$ . Es konnte keine statistisch relevante Korrelation zwischen den AgNOR-Merkmalen und den klinischen sowie histopathologischen Parametern gezeigt werden. Von allen untersuchten AgNOR-Merkmalen zeigte sich der mittlere AgNOR-Quotient (MQNOR) als prognostisch hochsignifikant für das rezidivfreie Überleben ( $p=0,03$ ). Keiner der untersuchten AgNOR-Merkmale hatte eine prognostische Bedeutung in Bezug auf das gesamte Überleben.

**Schlussfolgerung:** Unsere Ergebnisse zeigten, dass das AgNOR-Quotient neben den bereits etablierten histopathologischen Prognosefaktoren, eine wichtige Rolle in der weiteren Subklassifizierung und der Therapieplanung der superfiziellen Blasenkarzinomen spielen könnte. Die präsentierte Untersuchungstechnik ist auf Grund der Durchführbarkeit und Unkompliziertheit gut für die Routinediagnostik geeignet. Es gibt jedoch eine Vielzahl von Faktoren, die das Ergebnis der AgNOR-Methode beeinflussen können. Eine Standardisierung der Methode ist daher dringend erforderlich.