Die Bedeutung der Neovaskularisation in der histologischen Diagnose von Ovarialtumoren

P.		Riss
H.		Brustmann
Z.		Maly
S.		Naudé

Abt. f. Gynäkol. u. Geburtsh. (Vorst.: Prof. Dr. P. Riss) u. Abt. f. Path. (Vorst.: Prim. Dr. S. Naudé) LKH Mödling

Prof. Dr. P. Riss, Abt. f. Gynäkol. u. Geburtsh. LKH Mödling, Weyprechtgasse 12, A-2340 Mödling

Die Neovaskularisation ist ein wichtiger Faktor bei der Ausbreitung von malignen Tumoren. Sie repräsentiert das Potential des Tumors an Größe zuzunehmen, in das umgebende Gewebe hineinzuwachsen, andere Organe zu infiltrieren und schließlich Metastasen zu setzen [7].

Wir untersuchten, ob durch einfache histologische Untersuchung die Blutgefäße in gutartigen und bösartigen Ovarialtumoren ausreichend erfasst werden können und ob Parameter der Vaskularisierung in der Differentialdiagnose von Ovarialtumoren eingesetzt werden können.

Methode

Wir untersuchten Schnitte von 14 gutartigen Kystadenomen (10 serös, 4 muzinös) und 18 bösartigen Kystadenokarzinomen (14 serös, 1 muzinös, 1 endometroid, 1 Klar-Zell, 1 undifferenziert, keine „border-line“ Tumore). Zur Identifizierung der Blutgefäße erfolgte eine histochemische Färbung des Faktors VIII. Als Chromogen verwendeten wir New Fuchsin in 2N HCl, die Gegenfärbung erfolgte mit Haemalaun.

Nach der Durchsicht des Schnittes bestimmten wir den Bereich mit der höchsten Dichte an Blutgefäßen (sogenannter „hot spot“) [6]. Die Blutgefäße waren an der roten Färbung der Endothelzellen erkennbar. Wir zählten die Gesamtzahl an Blutgefäßen in einem $\times 100$ Gesichtsfeld aus. Blutgefäße waren als deutliche rote Punkte oder Bereiche erkennbar, der Nachweis eines Lumen war nicht Bedingung. Das Zählergebnis wurde als Gesamtzahl an Blutgefäßen pro Gesichtsfeld angegeben.

Abbildung 1 zeigt ein papilläres seröses Kystadenokarzinom (Vergrößerung $\times 100$) und Abbildung 2 ein Klar-Zell-Kystadenokarzinom (Vergrößerung $\times 100$) mit besonders ausgeprägter Neovaskularisation. Die Blutgefäße sind als angefärbte Punkte bzw. Bereiche erkennbar.

Ergebnisse

Auf Grund des Phänomens der Angiogenese unterscheiden man-die Autoren bei der Tumorentwicklung ein prävasculäres und ein vasculäres Stadium [2]. Für Melanome der Haut beispielsweise konnte gezeigt werden, daß die vasculäre Phase charakterisiert ist durch rasches Tumorstadium. Blutungen und Metastasenbildung [4].

Die Angiogenesefaktoren sind nicht nur für das lokale Wachstum mit Infiltration des umgebenden Gewebes von Bedeutung, sondern erleichtern dem Tumor auch das Setzen von Fernmetastasen. Tumorzellen werden verschleppt und können am Ort der Metastasierung mit Hilfe der von ihnen gebildeten Angiogenesefaktoren die Bildung von neuen Blutgefäßen induzieren [8].

Der Nachweis der Tumorstadium hat klinische Bedeutung. In der Gynäkologie können heute Adnextumore mittels vaginaler Farb-Doppler Sonographie dargestellt und untersucht werden. Dabei stellt sich die Frage nach den Zusammenhängen zwischen Vascularität eines Adnextumors und den Flußbildern der Doppler Untersuchung. Möglicherweise sind die muskulären Komponenten in der Wand von neu gebildeten Blutgefäßen verantwortlich für die Flußmuster. Wir selbst beobachteten, daß gutartige Ovarialtumore, im Gegensatz zu bösartigen, eine deutliche Einkerbung (sogenannter „diastolic notch“) der diastolischen Flußkurve zeigen [3].

Zusammenfassend können wir feststellen, daß bösartige Tumore wesentlich mehr Blutgefäße aufweisen als gutartige. Die Methode des einfachen Auszählens der Blutgefäße erlaubt bei Kystadenomen eine Differenzierung zwischen benignen und malignen Tumoren. In den von uns untersuchten Tumoren fanden sich überhaupt keine Überschneidungen. Die verstärkte Neovaskularisation bildet die Grundlage für die erfolgreiche diagnostische Erfassung von Ovarialtumoren mit dem vaginalen Farb-Doppler-Ultraschall.

Literatur

Folkman J, Klagsbrun M: Angiogenesis factors. Science 1987; 235: 442-447. Folkman J, Watson K, Ingber D, et al: Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. Nature 1989; 339: 58-61.

Maly Z, Riss P, Deutinger J: Localization of blood vessels and qualitative assessment of blood flow in ovarian tumors. Obstet Gynecol (in press).

Srivastava A, Laidler P, Davies RP, Horgan K, Hughes LE: The prognostic significance of tumor vascularity in intermediate-thickness (0.76-4.00 mm thick) skin melanoma: a quantitative histologic study. Am J Pathol 1988; 133: 419-423.

Thornton S, Mueller S, Levine E: Human endothelial cells: Use of heparin in cloning and long-term serial cultivation. Science 1983; 222: 623-625.

Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J: Tumor angiogenesis and metastasis – Correlation in invasive breast carcinoma. New England Journal of Medicine 1991; 324: 1-8.

Weidner N: Tumor angiogenesis: review of current applications in tumor prognostication. Seminars in Diagnostic Pathology 1993; 10: 302-313.

Weiss L: Biophysical aspects of the metastatic cascade, in Weiss L (ed): Fundamental Aspects of Metastasis, Amsterdam. N. Holland, 1976, pp 51-70.