

Journal für

# Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

## Angiogenesefaktoren beim

## Nierenzellkarzinom

Bichler K-H, Feil G, Wechsel HW

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 1999; 6 (3) (Ausgabe*

*für Österreich), 7-13*

Homepage:

[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# ANGIOGENESEFAKTOREN BEIM NIERENZELLKARZINOM

## Summary

Therapeutic options are limited for advanced renal cell carcinoma (RCC). In the future innovative antiangiogenic therapy might become a therapeutic option. Therefore, the pathophysiologic procession of angiogenesis upon which it is based take on considerable importance. The expression of angiogenic factors in RCC was identified. Goal of this study was to demonstrate serologic elevation of angiogenic factors in RCC and to determine its correlation with tumor volume. An additional goal was to investigate the prognostic potential of the angiogenic factors.

The following angiogenic factors were determined serologically in 39 healthy blood donors and 40 RCC patients: basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (vEGF) and angiogenin. Each factor was correlated individually with

tumor volume as calculated, and an analysis of survival chances was carried out for each factor.

The serologic results were as follows (mean  $\pm$  SD): bFGF of healthy persons: 1.78 pg/ml  $\pm$  1.65; bFGF in RCC patients: 13.4 pg/ml  $\pm$  9.1 ( $p < 0.0001$ ); vEGF of healthy persons: 218.3 pg/ml  $\pm$  135.9; vEGF in RCC patients: 500 pg/ml  $\pm$  438 ( $p = 0.0002$ ); angiogenin in healthy subjects: 283.7 ng/ml  $\pm$  55.2; angiogenin in RCC patients: 433 ng/ml  $\pm$  137 ( $p < 0.0001$ ). No correlation with tumor volume was found ( $r = 0.01$  (bFGF);  $-0.1$  (vEGF);  $0.6$  (angiogenin)). An increased chance of survival was found for patients with normal or even merely slightly elevated angiogenesis factors compared to a high elevation.

Angiogenesis factors in the serum of RCC patients were significantly elevated in comparison to those of normal persons, irrespective of tumor volume. However, some of these factors were prognostically useful.

Faktor wurde mit der errechneten Tumorlast (Tumolvolumen) korreliert, weiterhin wurde für jeden Faktor eine Überlebensanalyse durchgeführt.

Serologisch zeigten sich folgende Ergebnisse (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung): bFGF-Gesund = 1,78 pg/ml  $\pm$  1,65 vs. bFGF-NZK = 13,4 pg/ml  $\pm$  9,1 ( $p < 0,0001$ ); vEGF-Gesund = 218,3 pg/ml  $\pm$  135,9 vs. vEGF-NZK = 500 pg/ml  $\pm$  438 ( $p = 0,0002$ ); Angiogenin-Gesund = 283,7 ng/ml  $\pm$  55,2 vs. Angiogenin-NZK = 433 ng/ml  $\pm$  137 ( $p < 0,0001$ ). Eine Korrelation zur Tumorlast lag nicht vor ( $r = 0,01$  (bFGF);  $-0,1$  (vEGF);  $0,6$  (Angiogenin)). Es fand sich ein Überlebensvorteil von Patienten mit normalen oder nur leicht erhöhten Angiogenesefaktoren gegenüber einer starken Erhöhung.

Unabhängig von der Tumorlast fanden sich signifikant erhöhte Angiogenesefaktoren im Serum von NZK-Patienten gegenüber Normalpersonen. Eine prognostische Relevanz kommt diesen Faktoren zu.

## ZUSAMMENFASSUNG

Wegen der eingeschränkten Therapiesituation beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (NZK) kommt der innovativen antiangiogenetischen Therapieoption und damit auch den zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozessen der Angiogenese wahrscheinlich erhebliche Bedeutung zu. Die Expression angiogenetischer Faktoren wurde für das NZK beschrieben. Ziel der vorliegen-

den Studie war der Nachweis der serologischen Erhöhung der angiogenetischen Faktoren beim NZK und die Korrelation zur Tumorlast. Weiterhin sollte die prognostische Potenz der angiogenetischen Faktoren untersucht werden.

Die angiogenetischen Faktoren basischer Fibroblastenwachstumsfaktor (bFGF), vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vEGF) und Angiogenin wurden serologisch bestimmt bei  $n = 39$  gesunden Blutspendern und  $n = 40$  NZK-Patienten. Jeder einzelne

## EINLEITUNG

Die Metastasierung des Nierenzellkarzinoms stellt den behandelnden Urologen vor erhebliche Probleme [1]. Bei fehlenden suffizienten therapeutischen Optionen [2, 3] wird als derzeitiger, wenn auch wenig erfolgversprechender Standard die Immunchemotherapie gesehen [4]. Bei dieser eingeschränkten Therapiesituation waren die

Untersuchungen von Folkman und Ingber [5] von großem Interesse. Diese zeigten, daß durch Substanzen wie Endostatin die Gefäßversorgung von Tumoren so beeinflußt werden kann, daß das Krebswachstum in eine Art Ruhezustand versetzt wird. Zur Erklärung ist hier zu erwähnen, daß es bei der Tumorprogression ebenso wie bei der Metastasierung zu Gefäßneubildungen kommt. Die Gefäßneubildung ist vergleichbar der reparativer Vorgänge, z. B. bei der Wundheilung. Hier spielen verschiedene Wachstumsfaktoren eine Rolle. Normalerweise stehen Wachstumsfaktoren und ihre Inhibitoren im Gleichgewicht. Nach Verletzungen werden vermehrt Wachstumsfaktoren ausgeschüttet, die dann durch Gefäßeinsprossung zur Hypervaskularisation und damit zur Reparatur beitragen. Für diese Gefäßneubildung spielen insbesondere die Endothelzellen der Kapillaren und die Basalmembran eine erhebliche Rolle. Die Endothelzellen sind als Ursprung neuer Kapillarzellen zu sehen. Diese Kapillareinsprossung wird als Angiogenese bezeichnet, die freigesetzten Faktoren als Angiogenesefaktoren bzw. die hemmenden Substanzen als Angiogeneseinhibitoren. Dieser auch physiologisch ablaufende Prozeß wird durch Tumorzellen imitiert. Dabei werden die Angiogenesefaktoren aus der Tumorzelle selbst freigesetzt, z. T. stammen sie auch indirekt aus der Basalmembran durch Proteolyse. Hierzu gehören der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (vEGF) und der basische Fibroblasten-Wachstumsfaktor (bFGF) sowie das Angiogenin [6–9]. Neben diesen, die Angio-

genese fördernden Substanzen existieren Antagonisten, die das Gefäßwachstum hemmen (z. B. das Endostatin). Die derzeit interessanteste Therapieoption speziell beim metastasierenden Nierenzellkarzinom ist die Angiogenesehemmung [6, 10–13].

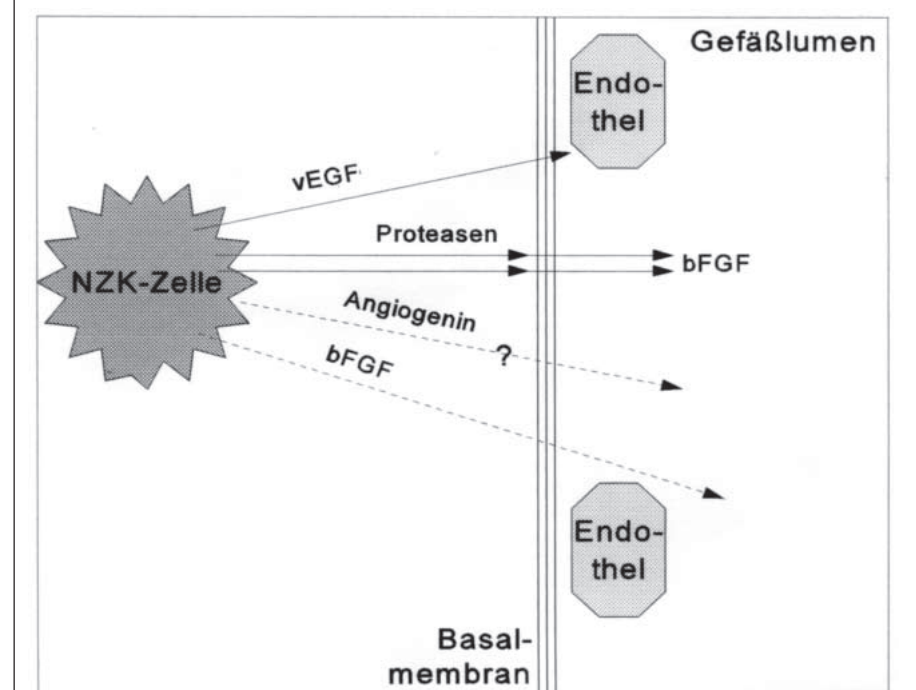
Gesichert ist bis heute, daß das Nierenzellkarzinom verschiedene angiogenetische Faktoren direkt oder indirekt durch Freisetzung aus der Basalmembran [9] exprimiert. Die wichtigsten Faktoren sind vEGF und bFGF. Weiterhin spielt möglicherweise Angiogenin eine Rolle [14] (Abb. 1).

Fragestellung unserer hier vorliegenden Untersuchungen war, ob die angiogenetisch wirksamen Faktoren mit der Tumorlast korrelieren, und ob sich alle oder einer der angiogenetischen Faktoren als prognostische Parameter eignen.

## PATIENTEN UND METHODEN

Die angiogenetisch wirksamen Faktoren (vEGF, bFGF, Angiogenin) wurden im Serum bestimmt. Verwendet wurde ein ELISA (Quantikine™: R&D Systems Europe, Abingdon, UK). Zur Überprüfung der angiogenetischen Faktoren wurden bei 40 Patienten mit histologisch verifiziertem klarzelligem Nierenzellkarzinom sowie bei 39 gesunden Blutspendern alle 3 Faktoren bestimmt. Die Blutentnahme erfolgte präoperativ, nach histologischer Bestätigung der Diagnose Nierenzellkarzinom erfolgte das Staging. Das T-Stadium wurde pathohistologisch festgelegt, ebenso das Lymphknotenstadium. Eine Fernmetastasierung wurde mit radiologischen Methoden (s.u.) ausge-

Abbildung 1: Direkte und indirekte Freisetzung von Angiogenesefaktoren durch die Nierenkarzinomzelle und ihr wichtigster Wirkort (soweit bekannt).



schlossen bzw. bestätigt.

Zur Bestimmung der Tumorlast wurde das Volumen des Primärtumors in der Niere ermittelt. Bei allen Patienten mit Metastasen wurden zusätzlich die Weichteilmetastasen mittels Computertomographie vermessen. Die Weichteilmetastasenvermessung geschah in 3 Ebenen, für jede Läsion wurde gemäß der Näherungsformel Länge x Breite x Höhe x 0,55 das ungefähre Tumolvolumen und in der Addition der einzelnen Läsionen inklusive des Primärtumors die Tumormasse des einzelnen Patienten errechnet. Eine Metastasierung in die Knochen wurde mittels Skelettszintigraphie und ggf. Zielaufnahmen ausgeschlossen.

Jeder einzelne Angiogenesefaktor wurde mit der errechneten Tumorlast des Nierenzellkarzinoms korreliert. Nach Logarithmierung der Faktoren-ergebnisse zur Varianzstabilisierung wurde der Student's t-Test zur Berechnung einer möglichen Signifikanz gewählt. Abhängig von allen Faktoren wurde eine Überlebensanalyse (Kaplan-

Meier) durchgeführt. Alle statistischen Analysen erfolgten mit dem Programm JMP der Statistical Discovery Software Inc., Carry, USA.

## ERGEBNISSE

Untersucht wurden 39 gesunde Blutspender und 40 Patienten mit histologisch verifiziertem, klarzelligem Nierenzellkarzinom. Der Beobachtungszeitraum lag vom 1. Januar 1992 bis zum 30. Okt. 1998. Die epidemiologischen Angaben zu beiden Gruppen zeigt Tabelle 1, ebenso wie die Ergebnisse für die Angiogenesefaktoren einschließlich der Standardabweichung (SD). Für alle drei Angiogenesefaktoren zeigte sich zwischen Gesunden und Trägern eines Nierenzellkarzinoms ein hochsignifikanter Unterschied: für bFGF war der Unterschied  $p < 0,0001$ , für vEGF  $p = 0,0002$  und für Angiogenin  $p < 0,0001$ . Der Vergleich der untersuchten Angiogenesefaktoren zwischen lokalisierten Nierenzellkarzinompatienten ( $pT \leq 3a$   $pN0$   $cM0$ ) und fortgeschrit-

tenen Nierenzellkarzinompatienten ( $pT > 3a$   $N0$   $M0$  oder  $pTx$   $NX$   $M1$ ) zeigte in keinem Fall einen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Tumorlast für die 20 Patienten mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom und 20 Patienten mit lokal fortgeschrittenem ( $pT \geq 3b$ ) und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom gibt Tabelle 1 wider. Die Korrelation zwischen den drei Angiogenesefaktoren und der Tumorlast, unterteilt nach lokalisierten und fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen, zeigt Tabelle 2.

Von den 40 Patienten mit Nierenzellkarzinom starben innerhalb des Beobachtungszeitraumes neun Patienten. 31 Patienten überlebten im Durchschnitt mindestens  $25 \pm 14$  Monate. Zur Abschätzung des Einflusses der Angiogenesefaktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeit wurden zwei Gruppen von Patienten für jeden Angiogenesefaktor gebildet. In einer Gruppe wurden alle Patienten mit einer Erhöhung des Angiogenesefaktors auf maximal das Doppelte des im Normal-

Tabelle 1: Epidemiologische Daten, Angiogenesefaktoren und Tumorlast innerhalb der Vergleichsgruppen

|                                       | Gesunde            | Nierenzellkarzinompatienten |                      |                |
|---------------------------------------|--------------------|-----------------------------|----------------------|----------------|
|                                       |                    | gesamt                      | lokalisiert          | fortgeschr.    |
| n                                     | 39                 | 40                          | 20                   | 20             |
| Männer:Frauen                         | 30:9               | 32:8                        |                      |                |
| Alter (Jahre)                         | 39                 | 58,7                        |                      |                |
| Altersrange (Jahre)                   | 21–62              | 29–89                       |                      |                |
| bFGF (pg/ml) $\pm$ SD                 | 1,8 $\pm$ 1,7 (s.) | 13,4 $\pm$ 9,1              | 12 $\pm$ 2,4 (n.s.)  | 14,5 $\pm$ 2,9 |
| vEGF (pg/ml) $\pm$ SD                 | 218 $\pm$ 136 (s.) | 500 $\pm$ 438               | 390 $\pm$ 373 (n.s.) | 617 $\pm$ 508  |
| Angiogenin (ng/ml) $\pm$ SD           | 284 $\pm$ 55 (s.)  | 433 $\pm$ 137               | 390 $\pm$ 72 (n.s.)  | 455 $\pm$ 163  |
| Tumorlast (cm <sup>3</sup> ) $\pm$ SD | 0                  | 108 $\pm$ 318               | 40,1 $\pm$ 39 (n.s.) | 202 $\pm$ 484  |

SD = Standardabweichung, n.s. = statistisch nicht signifikant, s. = signifikant

kollektiv (Normalgruppe) definierten Normwertes (Durchschnitt, 95 % Perzentile) der Gruppe gegenübergestellt, in der der betreffende Angiogenesefaktor um mehr als das Doppelte (Pathologische Gruppe) erhöht war. Die Berechnung der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier zeigt Abbildung 2 in Abhängigkeit von den drei Angiogenesefaktoren. Dabei fand sich für jeden bestimmten Faktor ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit normalen gegenüber der Gruppe mit pathologisch erhöhten Angiogenesefaktoren (bFGF  $p < 0,001$ ; vEGF  $p = 0,001$ ; Angiogenin  $p < 0,05$ ). Eine Überprüfung des Überlebens innerhalb des Kollektives zeigte einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ) für lokalisierte gegenüber fortgeschrittenen Nierenzellkarzinompatienten (Abb. 3).

Tabelle 2: Korrelation (r) der Tumorlast mit den Angiogenesefaktoren

|                    | Tumorlast (cm <sup>3</sup> ) Nierenzellkarzinom |                 |        |
|--------------------|---|-----------------|--------|
|                    | lokalisiert                                     | fortgeschritten | gesamt |
| r=                 |   |                 |        |
| bFGF (pg/ml)       | 0,04  | 0,05            | 0,01   |
| vEGF (pg/ml)       | 0,1   | 0,004           | -0,1   |
| Angiogenin (ng/ml) | -0,2  | 0,7             | 0,6    |

Expression angiogenetischer Faktoren [6, 10, 14]. Die potentesten angiogenetischen Faktoren sind der basische Fibroblastenwachstumsfaktor (bFGF), der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (vEGF) und Angiogenin [10]. Während vEGF und Angiogenin überwiegend direkt durch das Karzinom exprimiert werden, wird bFGF vorwiegend durch Proteolyse aus der Basalmembran freigesetzt [6, 9, 14] (Abb. 1).

Nachdem Immuntherapie und Chemotherapie bzw. eine Kombination leider nicht die gewünschten therapeutischen Erfolge zeigten, zielt man jetzt auf die Antiangiogenese [5, 11, 15]. Speziell mit der Entwicklung antiangiogenetischer Faktoren ist zumindest tierexperimentell eine

Karzinomentwicklung umzukehren, und gleiches deutet sich unter bestimmten Prämissen auch für den Menschen an [15, 16]. Damit sind weitergehende Überlegungen und Untersuchungen

## DISKUSSION

Wesentlich für das Wachstum und die Metastasierung des Nierenzellkarzinoms ist die

Abbildung 3: Überlebenskurven von Patienten mit Nierenzellkarzinom (n = 40) in Abhängigkeit vom Stadium des Nierenzellkarzinoms ( $p < 0,001$ )

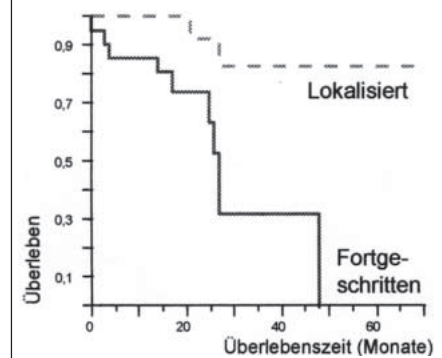
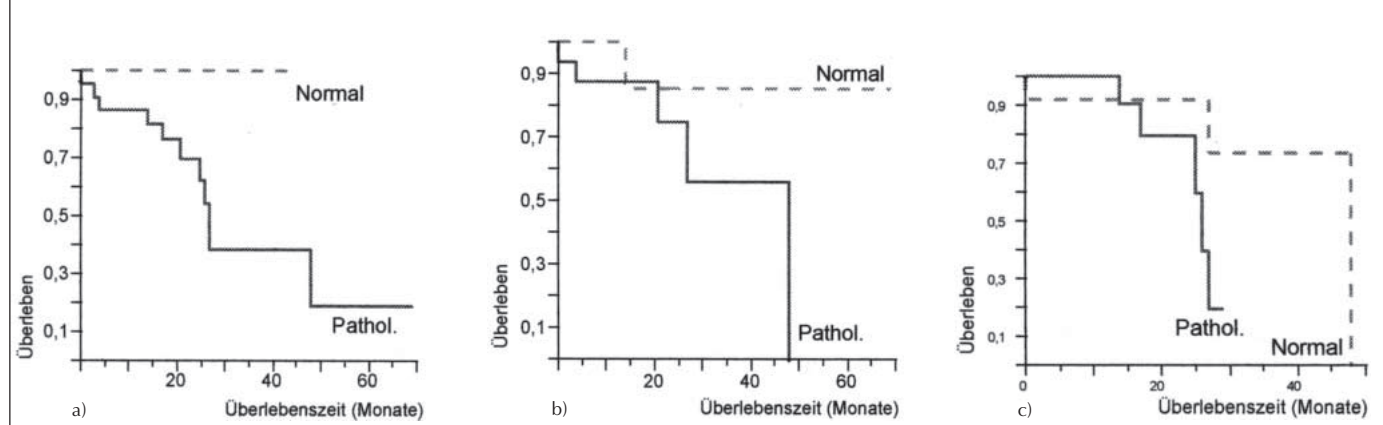


Abbildung 2: Überlebenskurven der Patienten mit Nierenzellkarzinom (n = 40) in Abhängigkeit von den Angiogenesefaktoren: a) bFGF ( $p < 0,001$ ), b) vEGF ( $p = 0,001$ ), c) Angiogenin ( $p < 0,05$ )



zur Expression angiogenetisch wirksamer Faktoren, z. B. in Hinblick auf die prognostische Potenz dieser Faktoren, von erheblichem klinischem Interesse [1, 13, 17].

In den vorliegenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß zwischen der Expression der drei o.g., die Angiogenese stimulierenden Faktoren eine hochsignifikante Differenz zwischen Gesunden und an Nierenzellkarzinom Erkrankten vorliegt. Diese Ergebnisse bestätigen die Literaturdaten [18, 19]: Für die vermehrte Angiogenese-Expression beim Nierenzellkarzinom ist die Tatsache des aktiven Tumorzustands von Bedeutung, nicht jedoch die Frage der Tumorausdehnung und Metastasierung. So scheinen für die einzelnen Faktoren zwischen lokalisierten Tumoren (pT1–pT3a N0 M0) und fortgeschrittenen Tumoren (pT  $\geq$  3b Nx Mx) und/oder einer Metastasierung keine Unterschiede zu bestehen. Tendentiell finden sich für die Faktoren vEGF und Angiogenin erhöhte Werte im fortgeschrittenen Stadium (Tab. 1), eine sichere Aussage ist aufgrund der geringen Fallzahl jedoch nicht möglich. Die Differenzen zwischen allen drei untersuchten angiogenetisch wirksamen Faktoren waren nicht signifikant.

Ein zweiter möglicher Einflußfaktor auf die Angiogenese besteht im mechanistischen Modell in Form der sog. Tumormasse. Die Tumormasse, definiert als das Gesamtvolumen malignen Gewebes, wurde mit den drei Angiogenesefaktoren korreliert. Eine Korrelation fand sich jedoch nicht.

Eine mögliche Erklärung findet

sich darin, daß innerhalb des Tumors aktive neben inaktiven Arealen vorliegen [20]. Einerseits ist die Ruhephase von Tumorzellen (Dormancy) beschrieben worden [18], die auch innerhalb vitalen Tumorgewebes zu einer fehlenden Expression von Angiogenesefaktoren führen sollte, als auch die Tatsache von durch Nekrose inaktiv gewordenen Tumoralen. So finden sich gerade bei den hypervaskularisierten Nierenzellkarzinomen (Hypervaskularisation als Zeichen der stattgefundenen Angiogenese) häufig zentral nekrotische Areale, die nicht mehr in der Lage sein dürften, Angiogenesefaktoren auszuschütten. Mit zunehmender Tumormasse zeigen sich vermehrt inaktive Areale, so daß hier eine Korrelation zu den exprimierten Faktoren nicht zu erwarten war und auch nicht bestätigt wurde.

Weiterhin muß berücksichtigt werden, daß die serologischen Angiogenesefaktoren immer eine „Mischung“ aus physiologisch vorhandenen Angiogenesefaktoren und durch das Nierenzellkarzinom direkt und indirekt freigesetzten Angiogenesefaktoren darstellt. So sind auch im Rahmen eines Tumorgeschehens vermehrt Reparaturvorgänge in nekrotischen Arealen zu erwarten, die mit einer vermehrten Angiogenesefaktorenexpression auch durch das gesunde Gewebe einhergehen. Diese sind unabhängig von der Ausdehnung des Tumorzustands. Weiterhin finden sich speziell im Rahmen der Infiltration in benachbartes Gewebe und bei der Invasion in Gefäße im Rahmen der Metastasierung proteolytische Aktivitäten, die zu einer vermehrten Freisetzung vor allem von bFGF führen. Die

Aggressionstendenz jedoch scheint unabhängig vom Tumorzustand zu sein und damit läßt sich ebenfalls keine Korrelation der Angiogenesefaktoren zum Tumorzustand herstellen.

Zusammengefaßt findet sich in erster Linie durch die tumorbiologische Inhomogenität des hypervaskularisierten Nierenzellkarzinoms [20] eine fehlende Korrelation der angiogenetischen Faktoren mit der Tumormasse.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit beim Nierenzellkarzinom hängt wesentlich vom Stadium zum Zeitpunkt des therapeutischen Einsetzens ab. Bei einer Unterteilung in lokalisierte und fortgeschrittene Karzinome bestätigen die eigenen Überlebensdaten die Literatur (Abb. 3) [4].

Mit einer Ausnahme überlebten alle Patienten mit einem lokalisierten Karzinom, hingegen zeigte sich eine deutliche Absterberate der Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom in einem Zeitraum von weniger als 50 Monaten. Zur Überprüfung des prognostischen Wertes der drei Angiogenesefaktoren wurden für jeden Angiogenesefaktor zwei Gruppen gebildet: Patienten mit einem auf maximal das Doppelte der im Normkollektiv definierten Normwertes erhöhten Angiogenesefaktor gegenüber Patienten mit einem über das Doppelte erhöhten Normwert. So zeigte sich sowohl für bFGF, vEGF und Angiogenin ein deutlicher Überlebensvorteil für die als „normal“ bezeichnete Patientengruppe (max. 2-fach erhöhter Angiogenesewert des Normkollektivs) gegenüber der als „pathologisch“ bezeichneten

Gruppe (Abb. 2a–c). Somit könnten diesen Faktoren tatsächlich ein prognostischer Wert zukommen [19], der jedoch in prospektiv randomisierten Studien weitergehend überprüft werden muß.

Zusammengefaßt kommt speziell den Angiogenesefaktoren zunächst eine prognostische Rolle zu. Inwieweit durch eine Beeinflussung beispielsweise dieser Faktoren eine Tumordivertion verzögert oder aufgehalten werden kann, ist derzeit die Zielvorgabe klinisch-experimenteller Studien. Da hierbei der Bestimmung der Angiogenesefaktoren eine flankierende Rolle zukommt, ist ihre Bestimmung bzw. das Wissen um deren Konzentration von Bedeutung.

#### Literatur:

1. Bichler KH, Wechsel HW. The problematic nature of metastasized renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 1999; 19: 1463–6.
2. Strohmaier WL. New Treatment Modalities - The Urologist's View. *Anticancer Res* 1999; 19: 1605–10.
3. Bokemeyer C, Hartmann T. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 1999; 19: 1541–4.
4. Bukowski RM, Novick AC. Clinical practice guidelines: renal cell carcinoma. *Cleveland Clin J Med* 1997; 64 (Suppl. 1): S14–S144.
5. Folkman J, Ingber D. Inhibition of angiogenesis. *Semin Cancer Biol* 1992; 3: 89–96.
6. Wechsel HW, Bichler KH, Feil G, Loeser W, Lahme S, Petri E. Renal Cell Carcinoma: Relevance of Angiogenetic Factors. *Anticancer Res* 1999; 19: 1537–40.
7. Petri E, Wechsel HW, Bichler KH. Untersuchungen zur Angiogenese-Induktion beim Nierenzellkarzinom (NZK). *Urologe A* 1996; 35 (suppl 1): 142.
8. Petri E, Feil G, Wechsel HW, Bichler KH. Gerinnungsanomalien beim Nierenzellkarzinom und deren physiologische Bedeutung für Angiogeneseregulation und Zelladhäsionsverhalten. *Urologe A* 1997; 36 (suppl 1): 97.



#### Prof. Dr. med. Karl Horst Bichler

Geboren 1933 in Amberg, Oberpfalz. Von 1957 bis 1963 Medizinstudium an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster mit Promotion. Von 1964 bis 1966 Medizinalpraktikant an verschiedenen Kliniken in Hannover (u.a. Medizinische Hochschule) sowie einjährige Tätigkeit am Pathologischen Institut Hannover. Von 1966 bis 1970 Facharzt Ausbildung in

Urologie im Friederikenstift Hannover und an der Urologischen Universitätsklinik Marburg. Sportärztliche Ausbildung und Erwerb der Zusatzbezeichnung „Sportmedizin“. Habilitation im Fach Urologie 1971 an der Medizinischen Fakultät der Universität Marburg. 1972 Ernennung zum Professor H2 an der Urologischen Universitätsklinik Marburg. 1974 Berufung auf eine Professorenstelle H3 an der Urologischen Universitätsklinik Marburg. 1975 Annahme des Rufes als Professor H4 der Universität Tübingen; Direktor der Urologischen Abteilung der Universität Tübingen.

Mitgliedschaften und Funktionen in Fachgesellschaften: DGU, AUA, Südwestdt. Ges. f. Urologie, Fellow of EBU, Präsident der International Society of Endoscopy v. 1994 bis 1996, ESHO (Europ. Society of Hyperthermic Oncology), ISU (International Society of Urology).

Wissenschaftliche Arbeitsgebiete: Urolithiasis (Pathogenese, op. Techniken), Endo-Urologie (Diagnostik, op. Verfahren), Onkologie (Blasenkarzinom: op. Techniken, Hyperthermie, Pathogenese; Nierentumoren: radikalen Op.-Techniken, Tumorummunologie; Prostatakarzinom: Endokrinologie, Hyperthermie), Benigne Prostatahyperplasie (Endo-urologische Therapie, lokale Hyperthermie, Laserbehandlung), Infertilität, Traumatologie, Sportmedizin, Begutachtung

#### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. K. H. Bichler  
Urologische Klinik der Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
D-72076 Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3

9. Wechsel HW, Feil G, Bichler KH, Lahme S, Wilbert D. Establishment of a new model for human basement membrane proteolysis by renal cell carcinoma (RCC) cells in vitro. *J Urol* 1998; 159 (suppl): 191.
10. Strohmeyer D. Pathophysiology of tumourangiogenesis and its relevance in renal cell cancer. *Anticancer Res* 1999; 19: 1557–62.
11. Marshall E. The power of the front page of The New York Times. *Science* 1998; 280: 967–97.
13. Saphir A. Angiogenesis: The unifying concept in cancer? *Cancer Inst* 1997; 89: 1658–9.
14. Wechsel HW, Bichler KH, Feil G, Michels A. Angiogenese des Nierenzellkarzinoms: ein Überblick. *T&E Urologie* 1998; 10: 195–8.
15. Harris AL. Are angiostatin and endostatin cures of cancer? *Lancet* 1998; 351: 1598–9.

16. Nelson NJ. Inhibitors of angiogenesis enter phase III testing. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 960–2.
17. Phillips P. Cancer experts offer healthy dose of skepticism toward hype over antiangiogenesis agents. *JAMA* 1998; 272: 1936–7.
18. Engers R, Gabbert HE. Basismechanismen der Metastasierung. *Onkologe* 1998; 4: 682–8.
19. Gelb AB. Renal cell carcinoma: current prognostic factors. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997; 80: 981–6.
20. Feil G, Mittermueller B, Bichler KH, Wunderer A, Wechsel HW, Nelde HJ, Krause F. DNA Cytophotometry in Renal Cell Carcinoma: A Significant Prognostic Factor? *Anticancer Res* 1999; 19: 1483–6.

Eingelangt am: 23. 02. 99,  
angenommen am: 04. 05. 99

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)