

Angiogenese im direkten Tumormikromilieu ist ein potentieller Stimulus für lymphatische Metastasierung bei Plattenepithelkarzinomen des Larynx

O. Kanaan¹, A. Schlüter¹, P. Weller¹, L. Heusgen², P. Haßkamp¹, S. Brandau¹, S. Lang¹

¹Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Essen, Prof. Dr. S. Lang

²HNO-Klinik, Städtisches Klinikum München, Klinikum Schwabing, Prof. Dr. W. Wagner

Einleitung

Disseminierte Tumorzellen sind bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches oft Ursache für Rezidive und Metastasen.

Die Pathomechanismen sind zum jetzigen Zeitpunkt weitestgehend unbekannt. Eine pro-angiogene Tumormikroumgebung könnte die lymphatische Metastasierung fördern.

In dieser Studie haben wir die möglichen Korrelationen zwischen Biomarkern der Angiogenese im Primärtumor und dem Ausmaß der lymphatischen Metastasierung, Tumorgroße und der mittleren Überlebenszeit in einer Kohorte von Patienten (n=97) mit Larynxkarzinomen untersucht.

Material und Methoden

Tissue-Microarrays (TMA) von 97 Patienten mit Larynxkarzinomen wurden mit folgenden Markern analysiert:

VEGF (Marker der Angiogenese¹)

CD 31 (Kapillarmarker²)

N Stadium	Anzahl	T Stadium	Anzahl
N0	67	T1	21
N1	9	T2	29
N2	20	T3	24
N3	1	T4	23
Total	97	Total	97

Ergebnisse:

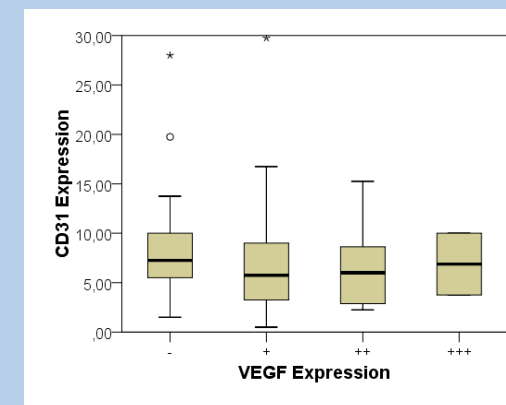
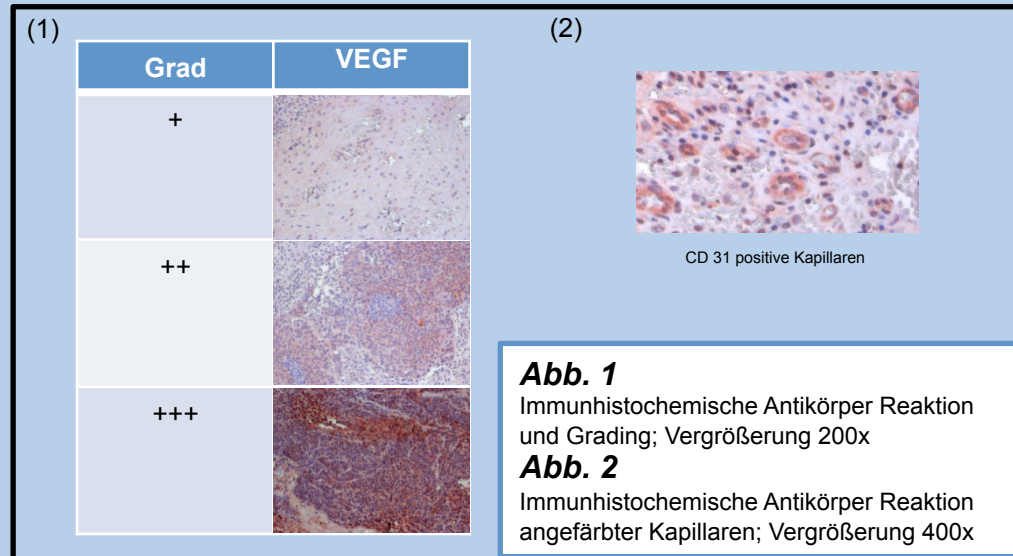


Abb. 2 Keine direkte Assoziation zwischen CD 31 positiven Kapillaren und VEGF

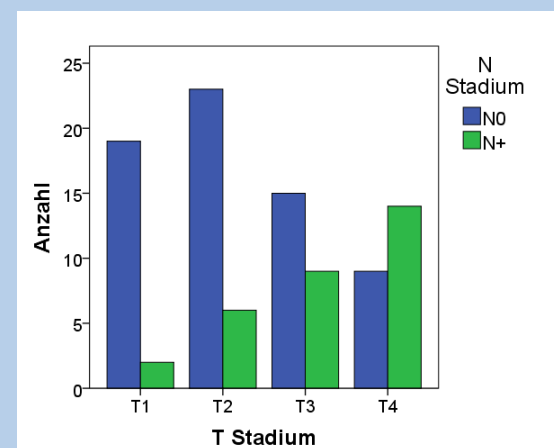


Abb. 3

- hohes T-Stadium + positives N-Stadium = schlechte Prognose
- N-Stadium und T-Stadium korrelieren statistisch signifikant miteinander (Chi-Quadrat Test $p = 0,001$)

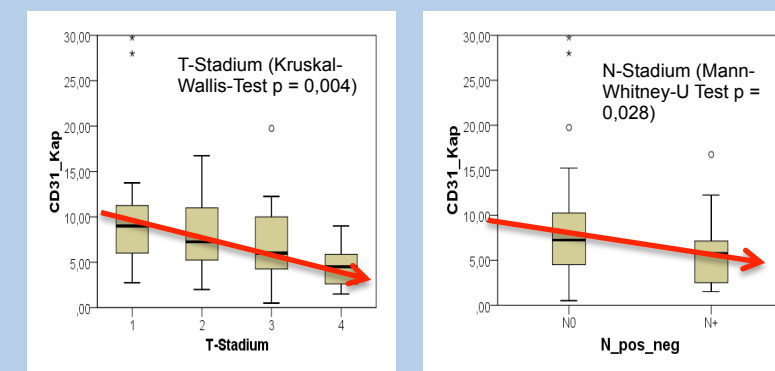


Abb. 4 Statistisch signifikante Korrelation von CD 31 mit. Eine hohe Anzahl von CD 31 positiven Kapillaren korreliert signifikant mit einem niedrigen T-Stadium und einem negativen N-Stadium

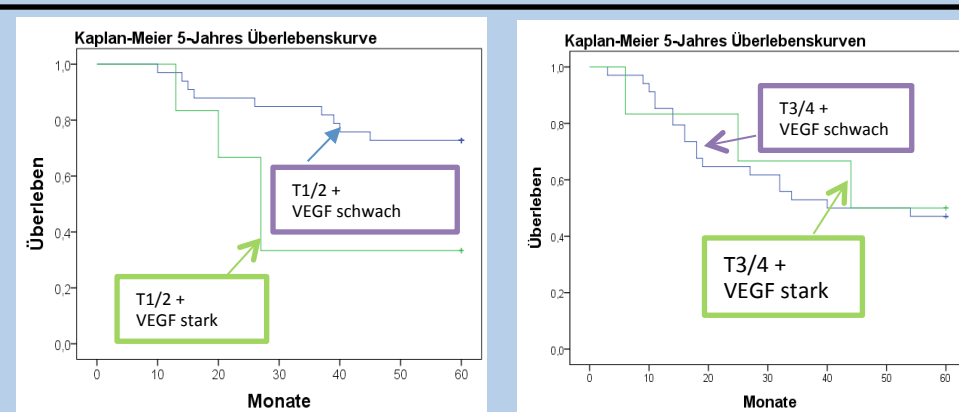


Abb. 5

- Starke VEGF Expression korreliert statistisch signifikant ($p = 0,032$) mit dem schlechten Überleben von Patienten mit niedrigem T-Stadium (T1+T2)
- Nicht aber bei Patienten mit hohem T-Stadium (T3+T4) ($p = 0,864$)
- Überleben vergleichbar mit Patienten mit hohem T-Stadium

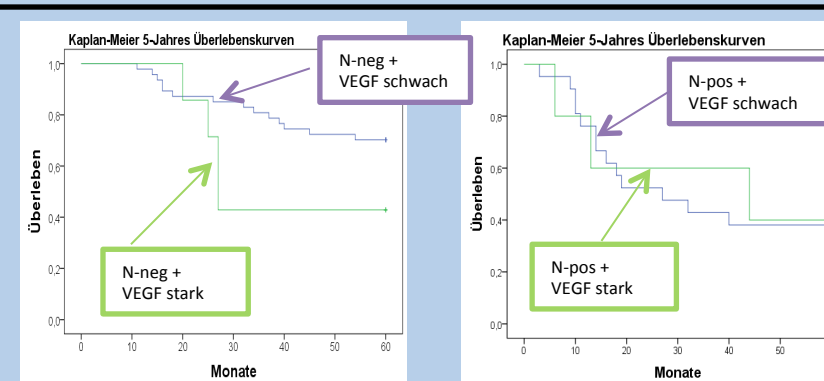


Abb. 6

- Starke VEGF Expression ist assoziiert mit schlechtem Überleben bei N0 Patienten ($p = 0,116$)
- Nicht aber bei Patienten mit Stadium N1-3 ($p = 0,927$)
- Überleben vergleichbar mit Patienten positivem N-Stadium

Zusammenfassung:

CD 31 ist vermehrt bei Patienten mit niedrigem T-Stadium und negativem N-Stadium zu finden.

VEGF ist bei Patienten mit niedrigem T-Stadium und negativem N-Stadium ein schlechter prognostischer Marker.

Diskussion

Unsere Ergebnisse deuten auf eine Verbindung zwischen einem hohen Aufkommen von pro-angiogenetischen Biomarkern im Tumor und der lymphatischen Metastasierungsrate hin. Das erhöhte Aufkommen von VEGF und CD31 stellt einen negativen prognostischen Faktor für Patienten mit Larynxkarzinomen und einem positiven Lymphknotenstatus darstellen. Unserer Auffassung nach bereitet die Angiogenese (hohe CD31-positive Kapillardichte und hohe Expression von VEGF) in frühen und noch nicht metastasierten Larynxkarzinomen den Tumor auf die Metastasierung in späteren Stadien vor.

Literatur

- 1)Neuchrist C, Quint C, Pammer A, Burian M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and microvessel density in squamous cell carcinomas of the larynx: an immunohistochemical study. Acta Otolaryngol 1999;119:732–8. eng.
- 2)Yla-Herttuala S, Rissanen TT, Vajanto I, Hartikainen J. Vascular endothelial growth factors: biology and current status of clinical applications in cardiovascular medicine. J Am Coll Cardiol 2007;49:1015–26. eng.