

Quantifizierbare Angiogeneseparameter in Assoziation mit der graduellen malignen Transformation und der Prognose oraler Plattenepithelkarzinome

Peer W. Kämmerer¹, Schamiem Schneider², Sasa Kalkan², Jürgen Brieger³, Bernhard Frerich¹

Einleitung: Da die Angiogenese mit dem Prozess der Karzinogenese eng assoziiert ist, war es Ziel der Studie, histologisch quantifizierbare, **klinisch anwendbare Angiogeneseparameter** in Assoziation mit der **Entartungstendenz**, der **Aggressivität** und der **Prognose** oraler Plattenepithelkarzinome (oPEC) zu evaluieren.

Materialien und Methoden: Es wurden:

- (1) 131 histologische Präparate von 49 Leukoplakien (Leu), 33 Leu mit leichten Dysplasien (Leu-SIN1), 13 Leu-SIN2 und 36 aus Leu entstandene oPEC auf Mikrogefäßzahlen (MVD), Gefäßdurchmesser und VEGF-Expression (Abbildung 1a & b) analysiert um den Einfluss der Angiogenese auf die Entartungstendenzen zu berechnen. Anschließend wurden
- (2) bei 50 oPEC die histologisch bestimmte MVD und die CD31-Färbeintensität mit dem Tumorstaging und der Prognose bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 54 Monaten korreliert.

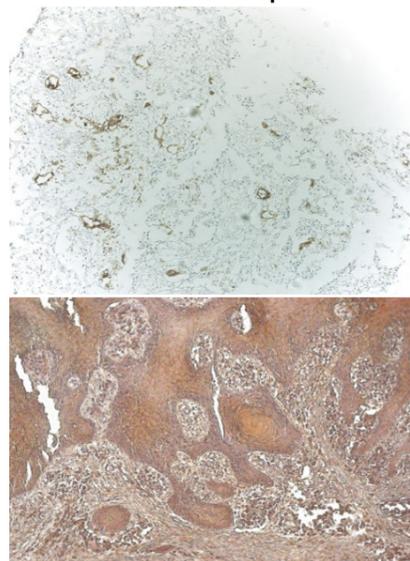


Abbildung 1a: histologischer Schnitt einer Leukoplakie mit leichter Dysplasie (SIN1) nach Immunfärbung auf CD31 zur Evaluation von Mikrogefäßzahlen und Gefäßdurchmessern.

Abbildung 1b: histologischer Schnitt eines aus einer Leukoplakie entstandenen oPECs nach VEGF-Immunfärbung zur quantitativen Evaluation der VEGF-Expression.

Ergebnisse:

- (1) Es zeigten sich bei der MVD signifikante Unterschiede zwischen Leu und Leu-SIN2/oPEC ($p < 0,05$) sowie zwischen Leu-SIN1 und oPEC ($p < 0,05$). Bei oPEC waren die Gefäßdurchmesser signifikant gegenüber Leu erhöht ($p < 0,05$). Die VEGF-Expression stieg signifikant graduell von Leu-SIN1 zu oPEC an (Abbildung 2; $p < 0,05$).
- (2) Signifikant höhere Gefäßzahlen wurden bei T3/T4, N>0 und G3/4-oPECs gesehen (alle $p < 0,05$). Höhere MVD-Werte waren signifikant mit früheren Rezidiven und gehäuften Metastasen und einem verminderten Gesamtüberleben verknüpft (Abbildung 3 & 4; alle $p < 0,05$).

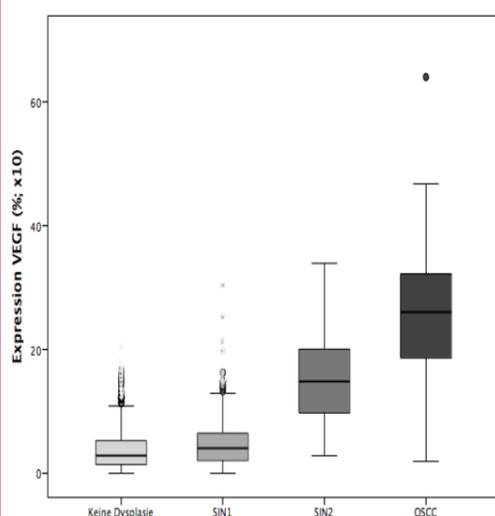


Abbildung 2: Boxplots zur Visualisierung des graduellen Anstiegs der VEGF-Expression in der malignen Entartungskaskade von Leukoplakien zu Leukoplakien mit geringen und schweren Dysplasien bis zu den aus Leukoplakien entstandenen Plattenepithelkarzinomen. Die Unterschiede von SIN1 bis oPEC sind jeweils signifikant.

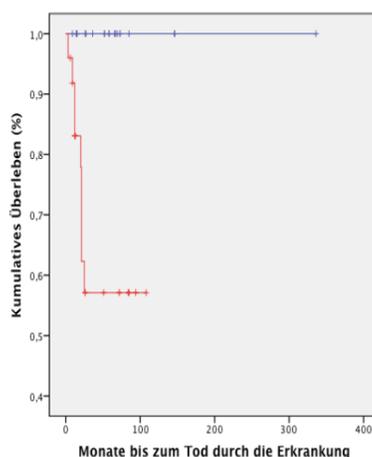


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurve, die zeigt, dass es zu keinen Todesfällen bei <22,5 Gefäßen pro gezähltem Ausschnitt kam.

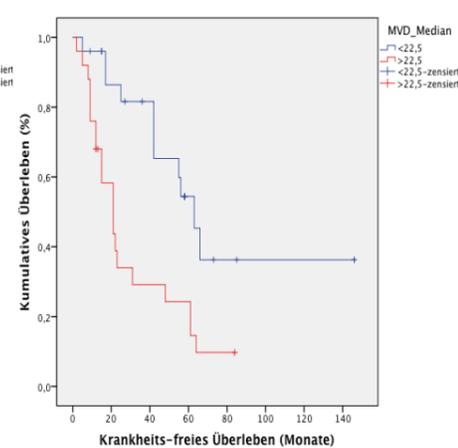


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve, die zeigt, dass die Grenze von <22,5 Gefäßen ebenso die Rezidiv- und Metastasenneigung beeinflusst.

Schlussfolgerung: Es konnte erstmals exemplarisch an der Leukoplakie als präkanzeröse Läsion der wichtige Stellenwert der Angiogenese bei der graduellen malignen Transformation nachgewiesen werden. Bei Manifestation eines oPEC beeinflusst die Angiogenese sowohl das lokale als auch das metastatische Tumorstadium mit einer signifikanten Korrelation zu prognostischen Parametern wobei sich die MVD als klinisch anwendbarer, aussagekräftigster Parameter darstellt.