



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Analyse der angiogenen Faktoren VEGF, bFGF und der  
Kollagenasen MMP-2 und MMP-9 im Serum von Patienten mit Kopf-  
Hals-Karzinom**

Autor: Joachim Schwalb  
Institut / Klinik: Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. F. Riedel

Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs sind heute die sechsthäufigste Malignom-erkrankung weltweit. Verbesserte Techniken in der Chirurgie, der Radiatio und der Chemotherapie konnten zwar die lokale Kontrolle verbessern, während sich Morbidität und Mortalität in den letzten 30 Jahren nur wenig verändert haben. Daher ist Früherkennung und Prävention das effektivste Mittel gegen diese Krankheit. Da bei den meisten Kopf-Hals-Karzinomen Frühsymptome fehlen, sind spezifische und sensitive Biomarker notwendig. Die Angiogenese gilt als Grundprinzip für Tumorwachstum und Metastasierung. Es konnte für eine Vielzahl von menschlichen Tumoren die Relevanz der Tumorangiogenese für den klinischen Verlauf der Tumorerkrankung belegt werden.

In dieser Arbeit untersuchten wir die Konzentrationen der angiogenen Faktoren VEGF, bFGF sowie der Matrix-Metalloproteinasen MMP-2 und MMP-9 im Serum von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom (n= 71) und verglichen diese mit Serumproben von gesunden Kontrollpatienten (n=47). Die Serumkonzentrationen wurden durch ELISA Assay ermittelt und bezüglich ihrer Konzentration und klinisch pathologischen Merkmalen (Tumorlokalisierung, histologischem Grading, T- Stadium, Lymphknotenmetastasen) korreliert. Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom zeigten signifikant erhöhte Serumkonzentrationen ( $p < 0.001$ ) für VEGF (Range: "unterhalb der Nachweisgrenze" - 937,1 pg/ml; Mittelwert: 144,5 pg/ml) gegenüber Kontrollpatienten ("unterhalb der Nachweisgrenze" - 168,1 pg/ml; Mittelwert: 32,7 pg/ml). Der Vergleich der VEGF-Serumkonzentrationen mit der Lokalisation ( $p = 0.9109$ ), dem T-Stadium ( $p = 0.5988$ ) sowie zwischen positiven und negativen Lymphknotenstatus ( $p = 0.7675$ ) war nicht signifikant. Auch ein beobachtetes Anwachsen der VEGF-Serumkonzentrationen bei sinkender histologischer Differenzierung war ohne statistische Signifikanz ( $p = 0.1478$ ).

Die bFGF-Level im Serum der Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom (4 - 39,4 ng/ml; Mittelwert: 13,9 ng/ml) und der Kontrollpatienten (3,7 - 12,2 ng/ml; Mittelwert: 5,3 ng/ml) zeigten keinen signifikanten Unterschied ( $p > 0,05$ ).

Ebenso ergab der Vergleich zwischen den Konzentrationen von MMP-2 bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom (232 - 1306 ng/ml; Mittelwert: 786 ng/ml) zu gesunden Kontrollpatienten (302 - 1434 ng/ml; Mittelwert: 884 ng/ml) keinen signifikanten Unterschied ( $p > 0.05$ ).

Die Serumkonzentrationen von MMP-9 bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom (39 - 1547 ng/ml; Mittelwert: 417 ng/ml) waren signifikant höher ( $p < 0.001$ ), als die der gesunden Kontrollpatienten (30 - 537 ng/ml; Mittelwert: 189 ng/ml). Ebenso war die Konzentration von MMP-9 im Serum von Tumorpatienten im fortgeschrittenen Stadium (T3- und T4-Tumoren) im Vergleich zum frühen Stadium (T1- und T2-Tumoren) signifikant höher ( $p = 0.0449$ ). Die erhöhten MMP-9 Serumkonzentrationen waren statistisch unabhängig von der Tumorlokalisierung ( $p = 0.488$ ), dem Halslymphknotenstatus ( $p = 0.2041$ ) und des histologischen Differenzierungsgrades ( $p = 0.189$ ).

Die in dieser Arbeit ermittelten Daten zeigen, dass VEGF und MMP-9, nicht aber bFGF und MMP-2 ein nützlicher Marker zur klinischen Überwachung von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom sein können.