

A sugárkezelés hatására létrejött érdenzítás-változás a terápia eredményességének prediktora mesopharynxrák esetében

Lövey József¹, Lukits Júlia², Remenár Éva³, Koronczay Krisztina¹,
Kásler Miklós³, Németh György¹, Tímár József²

Országos Onkológiai Intézet, ¹Sugarterápiás, ²Tumor Progressziós,

³Fej-nyak Sebészeti Osztály, Budapest

Célkitűzések: Prospektív tanulmány keretében vizsgáltuk az érdenzítás (mikrovaszkuláris denzitás, MVD) és a sugárkezelésre létrejött érdenzítás-változás jelentőségét egyedüli sugárkezeléssel ellátott, helyileg előrehaladott szájgaratrákban szenvedő betegeknél. **Beteganyag és módszerek:** Harmincöt, laphámkarcinóma szövettanú szájgaratrákban szenvedő betegről a sugárkezelés előtt és 20 Gy dózis elérése után biopsziát vettünk a primer tumorból. Meghatároztuk a szövettani grade-et, a mitotikus aktivitási indexet (MAI) és az MVD értékét mind a két mintában. A kapott eredményeket összevetettük a daganat kiterjedésével, a sugárkezelésre adott objektív válasszal, valamint a progressziómentes és teljes túléléssel. **Eredmények:** Azt találtuk, hogy a grade, a MAI és az MVD nincs összefüggésben a primer tumor kiterjedésével, vagy a nyirokcsomóáttétek kialakulásával. Az objektív válaszarányt a betegség stádiuma és a 20 Gy dózis utáni mintában mért MVD befolyásolta szignifikánsan. A kezelés előtti MVD nem volt befolyással a túlélésre, míg a 20 Gy utáni alacsony MVD esetén a teljes túlélés szignifikánsan jobb volt, a progressziómentes túlélésben pedig hasonló irányú statisztikai trend mutatkozott. **Következtetések:** Tanulmányunkban kimutattuk, hogy a sugárkezelés hatására a daganatokban létrejött érdenzítás-csökkenés a kezelésre adott válasz és a túlélés prediktora. Ez az eredmény összhangban van azon preklinikai kutatások eredményeivel, melyek kimutatták, hogy a sugárkezelés endothelsejtek elleni hatása a sugárhatás fontos tényezője. A sugárkezelés hatására létrejött érdenzítás meghatározása a terápiás válasz korai predikciója révén alkalmas lehet azon betegek kiválasztására, akiknél intenzívebb kezelés jobb terápiás eredményt hozhat. *Magyar Onkológia 49:307–313, 2005*

In this prospective study we have evaluated the predictive role of intratumoral microvessel density (MVD) for the therapeutic response and progression of inoperable oropharyngeal cancer (OPCC) treated with radiotherapy. Thirty-five OPCC patients were enrolled in this study. Biopsies from the primary tumor were taken before and after 20 Gy irradiation. Pathological factors such as histological grade, mitotic activity index and MVD were determined in both samples. Correlations of these factors with response to therapy, progression-free and overall survival were analyzed after a follow-up period of a minimum of 50 months. Objective response and survival was independent of the pretreatment MVD of OPCC. On the other hand, objective response was significantly affected by stage and low post-treatment MVD. Response to irradiation, and therapy-induced low postirradiation MVD were significant indicators of better overall and progression-free survival. We have shown in this small exploratory study that the anti-angiogenic effect of irradiation has a predictive value of the success of radiotherapy in locally advanced OPCC and can be used to select a radioresistant patient population which might require a more aggressive protocol. *Lövey J, Lukits J, Remenár É, Koronczay K, Kásler M, Németh G, Tímár J. Radiation-induced alterations in microvessel density as predictor of treatment efficiency in oropharyngeal cancer. Hungarian Oncology 49:307–313, 2005*



Közlésre érkezett: 2005. augusztus 10.
Elfogadva: 2005. november 24.

Levelezési cím: Dr. Lövey József, Országos Onkológiai Intézet, Sugarterápiás Osztály,
1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. Tel.: 1-224-8600, Fax: 1-224-8620, E-mail: lovey@oncol.hu

A tanulmány elvégzését az Oktatási Minisztérium támogatta (NKFP 1/48/2001).

Bevezetés

A szájgarat laphámrákja gyakori daganat (5). Annak ellenére, hogy az anatómiai régió nem kiterjedt és jól körülhatárolt, a sugárkezelés eredményességében mégis jelentős egyéni különbség tapasztalható azonos stádiumú és lokalizációjú betegség esetén is. Számos tényezőt lehet ezért a

1. táblázat.
A betegek fő adatai

Sor-szám	Kor	Nem	Kiindulás	Stádium	T	N	Grade	MAI kezdetben/ 20 Gy után	Hemoglobin kezdetben/ 20 Gy után
1	48	F	1	4	4	1	1	8/8	13,0/11,8
2	48	F	1	3	2	1	1	6/7	12,0/12,2
3	44	F	1	4	2	3	2	5/4	13,2/12,3
4	50	F	2	3	2	1	1	10/11	13,4/13,2
5	54	F	1	4	2	2	3	12/10	13,8/11,8
6	57	F	1	3	2	1	2	12/13	14,2/13,6
7	51	F	1	3	2	1	1	4/6	11,2/10,5
8	65	F	1	4	1	2	3	13/11	12,1/12,3
9	49	F	1	4	2	2	3	14/15	13,9/13,1
10	40	F	1	4	4	0	2	4/6	12,8/11,6
11	48	F	3	3	3	0	1	12/9	13,8/10,4
12	52	F	3	3	2	1	1	2/7	13,1/11,8
13	49	F	1	3	3	0	2	14/10	13,8/12,2
14	73	F	3	3	2	1	1	11/13	16,7/12,1
15	54	F	1	3	2	1	2	14/12	10,8/9,8
16	53	F	1	4	4	0	2	2/3	14,2/11,6
17	51	F	1	3	1	1	1	2/5	13,4/13,3
18	58	F	1	3	3	1	2	2/7	11,9/11,2
19	51	F	1	3	2	1	2	5/7	14,3/12,8
20	63	F	4	4	4	0	1	2/3	12,4/12,6
21	53	N	1	3	3	1	3	18/17	13,5/11,9
22	58	F	1	3	2	1	3	14/15	12,2/11,8
23	57	F	3	3	3	1	1	6/8	12,5/12,5
24	57	F	1	3	3	0	3	16/16	14,0/13,5
25	52	F	1	4	1	3	2	8/10	12,3/11,5
26	66	N	3	4	3	2	1	6/5	14,6/13,8
27	51	F	1	3	2	1	2	10/11	14,9/13,5
28	51	F	1	3	3	1	3	7/8	14,4/12,8
29	47	F	1	3	1	2	2	1/3	13,8/12,3
30	44	F	1	4	3	3	2	5/7	13,6/13,1
31	63	F	2	4	4	0	1	3/5	15,2/14,4
32	48	F	3	4	4	1	1	17/15	13,7/12,5
33	55	F	3	3	3	1	2	8/6	13,1/12,0
34	50	F	1	4	2	3	2	6/8	14,5/14,1
35	50	F	2	3	3	1	2	5/8	13,8/12,4

N: nő, F: férfi; Kiindulás: 1: tonsilla és garatívek; 2: lágyszájpad; 3: nyelvgyök; 4: garatfal;
MAI: mitotikus aktivitási index

jelenségért okolni, mint a daganatok eltérő mértékű hypoxiája, proliferatív kapacitása, repopulációs képessége, valamint számos egyéb, genetikai tényező (2, 16, 29, 30). A daganatok növekedése szempontjából az érellátás, a vaszkularizáció alapvetően fontos (7). Az angiogenezis és prognózis kapcsolatát széles körben, számos daganatfélésegen tanulmányozták. A fej-nyaki daganatok esetében sok és sokszínű adat áll rendelkezésre az érdenizítés szerepéről.

Néhány tanulmány azt találta, hogy a magasabb érdenizítés jobb prognózissal jár és kedvezőbb terápiás hatást jelez, míg mások nem találtak összefüggést a terápiás hatás és az érdenizítés között (3, 10, 25, 35). Megint mások pont ellentétben, fordított összefüggést találtak az érdenizítés és a prognózis között (22). Az utóbbi időben publikált preklinikai tanulmányokban azt találták, hogy az ionizáló sugárzás hatása elsődlegesen nem a klonogén sejtek pusztításán, hanem az endothelsejteken létrejött hatáson keresztül érvényesül (9, 21). Ennek megfelelően az várható, hogy a sugárzás hatására létrejött angiogenezis/vaszkularitásváltozás és a sugárkezelés eredményessége között klinikai körülmények között is lehet összefüggés.

Jelen tanulmányunkban sugárkezeléssel ellátott, helyileg előrehaladott szájgaratrakos betegeknél a primer érdenizítés, a sugárkezelés hatására létrejött érdenizítés-változás, és különböző klinikopatológiai tényezők jelentőségét vizsgáltuk a terápiás válasszal és a túléléssel kapcsolatban.

Anyag és módszerek

Betegek

A vizsgálatba bevont betegeket fej-nyaksebészek, sugárterápiás és klinikai onkológus szakorvosok vizsgálták meg először. Azok közül a betegek közül, akiknél a bizottság egyedüli sugárkezelést tartott indokoltnak, azon betegeket vontuk be a vizsgálatba, akiknél a szájgarat szövettanilag igazolt planocelluláris karcinómája állt fenn, a várható túlélési idő legalább fél év volt, nem volt távoli áttét, és a betegek a tájékoztatás alapján a vizsgálatban való részvételbe írásos beleegyezésüket adták. A szükséges kivizsgálás fizikális vizsgálatot, rutin laboratóriumi vizsgálatokat, mellkasröntgent, metszetképalkotó vizsgálatot (lehetőség szerint MR-vizsgálatot) foglalt magában. Szükség szerint a stádium pontos meghatározásához endoszkópiát, csontröntgent, ultrahang-vezérelt aspirációs citológiát vettünk igénybe. A vizsgálatot az Országos Onkológiai Intézet Etikai Bizottsága engedélyezte.

Harmincöt, 1998-1999. év folyamán az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás osztályán kezelt beteget vontunk be a vizsgálatba. A medián életkor 51 év (40-73), a nő-férfi arány 2/33 volt. A sugárkezelés medián dózisa 66 Gy (60-70), a kezelés medián időtartama 56 nap (46-71) volt. Huszonegy beteg (60%) III., 14 (40%) IV. stádiumba tartozott (1. táblázat).

Sugárkezelés

A perkután sugárkezelést 6 MV lineáris gyorsító fotonnal végeztük, két oldalsó és illesztett anteroposterior mezőkből a felső, illetve alsó nyaki régió kezelésére. A tervezett dózis 66-70 Gy volt a középvonalra dozírozva. A gerincvelő megengedett maximális terhelése 46 Gy volt. A hátsó nyirokcsomóláncot szükség szerint elektron boosttal egészítettük ki. A kezelés során a betegeket sugárterapeuta és fej-nyaksebész rendszeresen ellenőrizte. A terápiás választ a WHO kritériumai szerint osztályoztuk. A komplett remisszió (CR) a betegség teljes visszafejlődését jelenti, minden lokalizációban, fizikális és metszetképalkotási eljárásokkal, a részleges remisszió a betegség legalább 50%-os visszafejlődése minden lokalizációban, amely legalább három hónapig tart, az állandó állapot (SD) a betegség kevesebb, mint 50%-os csökkenése és kevesebb, mint 25%-os növekedése közötti tartomány, a progresszív betegség (PD) pedig a betegség 25%-nál nagyobb növekedése bármely lokalizációban, vagy új manifesztáció megjelenése. A kezelés utáni kontrollvizsgálat két független orvos által végzett fizikális vizsgálatból, metszetképalkotási kontrollvizsgálatból, és szükség esetén kiegészítő vizsgálatokból állt. Az első kontroll 8 héttel a kezelés befejezése után történt, majd két évig 3 havonta, ezt követően a beteg állapotától függően individuális időközönként.

Szövettani feldolgozás

A daganatból biopsziás mintát a kezelés megkezdése előtt, majd minden betegnél 20 Gy dózis elérése után közvetlenül vettünk (többszörös excíziós próbabiopszia az élő szövetből). Paraffinos beágyazás és H&E-festés után meghatároztuk a daganat grade-jét és a mitóizsszámot 10 nagy nagyítású látótérben.

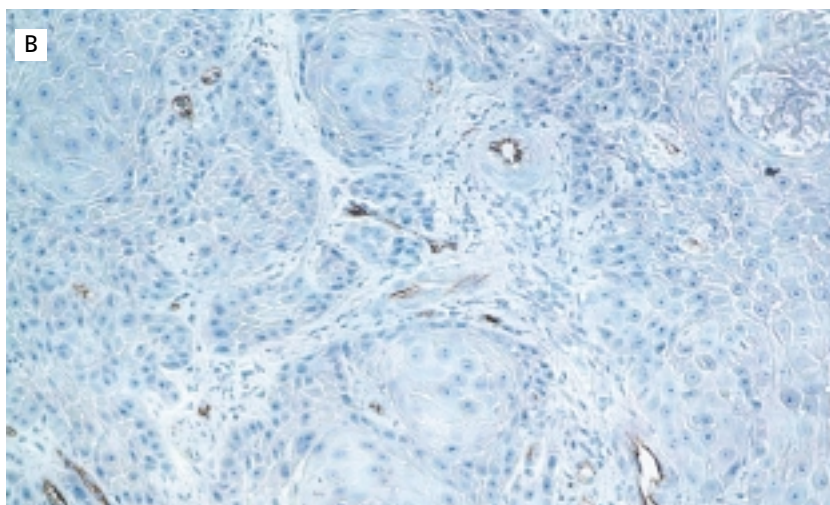
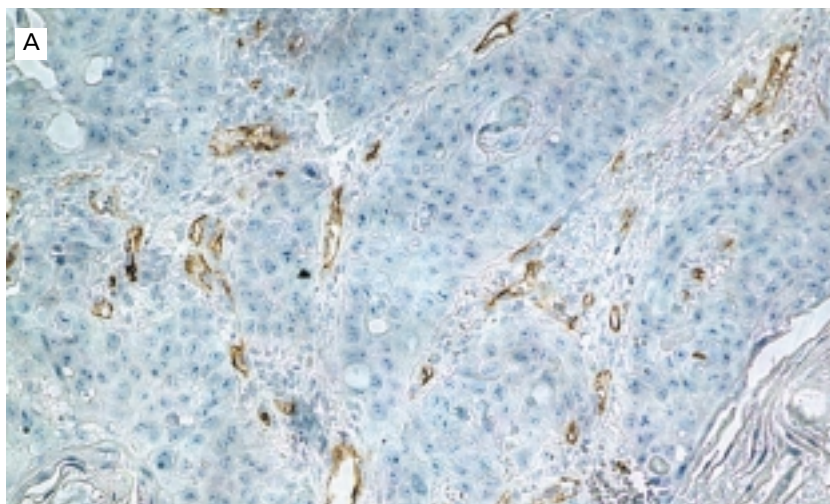
Mikrovaszkuláris denzitás

A szövettani metszeteket xylol segítségével depa-
raffináltuk, majd felszálló alkohol-sorral dehid-
ráltuk. Ezután 3%-os hidrogén-peroxidba mártot-
tuk, az endogén peroxidáz reakció gátlása érde-
kében. Citrátpufferben (pH 6,0, 10 mM) végzett
mikrohullámú előkészítés (750 W, 15 perc) és
PBS-ben történt mosás után a metszeteket 3%-os
bovin sérum albuminban blokkoltuk 30 percig.
Ezután a metszeteket 1:50 hígításban monokloná-
lis egér anti-humán CD34 antitesttel (DAKO,
Glostrup, Dánia) inkubáltuk 1 óráig. PBS-sel tör-
tént mosás után a metszeteket a szekunder anti-
testtel és streptavidin-peroxidázzal inkubáltuk 15
percig, melyhez LSAB2 reagenst (DAKO) adtunk.
A reakciót AEC kromogénnel ábrázoltuk, a sejt-
magokat Hemalaunnal festettük. Az érdenzitást
számítógép-asszisztált morfolometriával számol-
tuk, a CUE2 számítógépes program segítségével.
Az érdenzitást a nemzetközi konszenzusnak
megfelelően legalább 5 „hot spotban” határoztuk
meg (32).

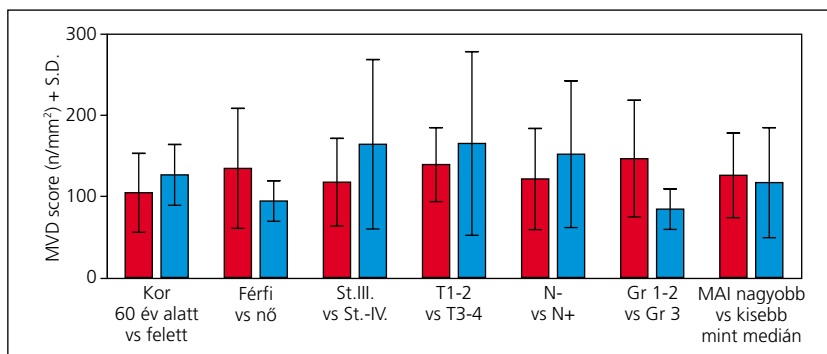
Statisztikai feldolgozás

A statisztikai számításokat SPSS 9.0 programmal
végeztük. A túlélést Kaplan-Meier-eljárással be-
csültuk meg. A csoportokat log-rank-teszt segítsé-
gével hasonlítottuk össze. A különböző klinikai
és patológiai faktorok összevetésére Chi-négyzet
próbát, t-tesztet és ANOVA-t használtunk.

1. ábra. Immunhisztokémiai jelölés CD34-ellenes antitesttel. A vizsgált
szájgaratdaganatok jellegzetesen vaszkularizált tumoroknak bizonyultak (A).
Bizonyos daganatok megtartották eredeti erezettségüket, míg más esetekben a
sugárkezelés hatására a mikrovaszkuláris denzitás csökkent (B).



2. ábra. MVD értékek és különböző klinikai és patológiai faktorok összevetése.
A különbségek egyike sem szignifikáns statisztikailag.



Eredmények

Objektív válasz és túlélés

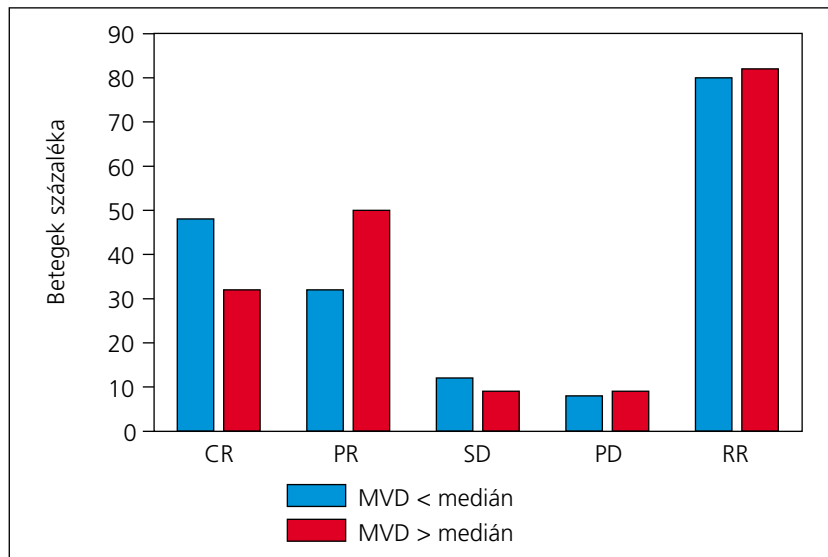
A sugárkezelés befejezése után 8 héttel 14 betegnél (40%) komplett, 10 betegnél (28,6%) részleges remissziót, 4 betegnél (11,4%) változatlan állapotot és 7 betegnél (20%) progressziót észlel-

2. táblázat. A kezelésre adott válasz és a progressziómentes és teljes túlélés összefüggése, Kaplan-Meier-analízis és log-rank-teszt alkalmazásával

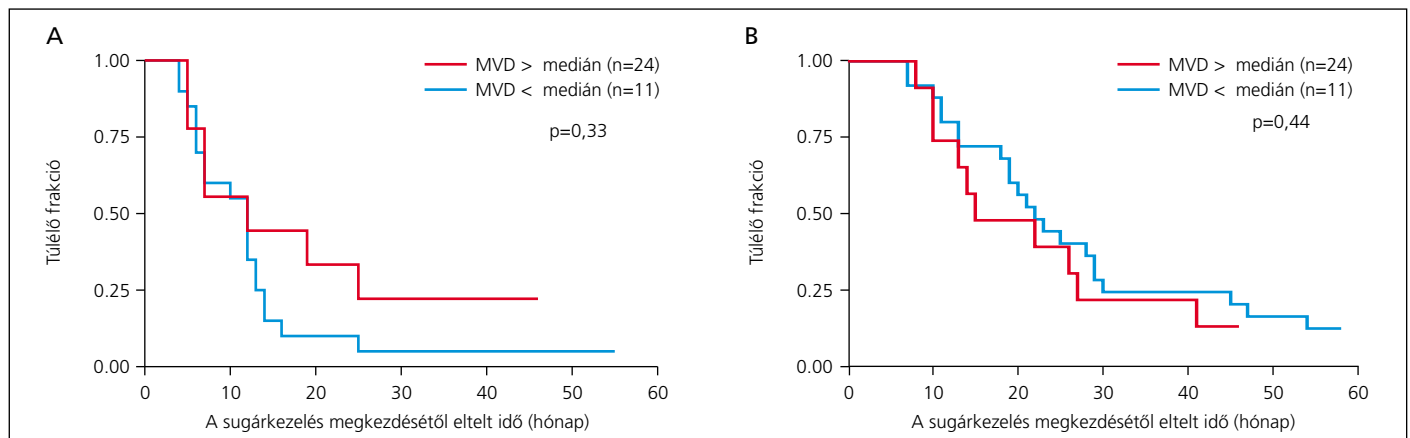
	Progressziómentes túlélés (log-rank p-értékek)	Teljes túlélés (log-rank p-értékek)
CR vs. PR+SD+PD	0,01	0,033
CR+PR vs. SD+PD	0,01	0,025

CR: komplett remisszió, PR: részleges remisszió, SD: állandó betegség, PD: progresszív betegség

3. ábra. Objektív válaszarány összehasonlítása a sugárkezelés előtti MVD tükrében. A betegeket az MVD medián értéke alapján osztottuk két csoportba. A válaszarány gyakorlatilag megegyezik a két csoportban. CR: komplett remisszió, PR: részleges remisszió, SD: állandó betegség, PD: progresszív betegség, RR: válaszarány (CR + PR), MVD: mikrovaszkuláris denzitás



4. ábra. A progressziómentes (A) és teljes túlélés (B) Kaplan-Meier görbéi, a kezelés előtti MVD értéke alapján. A betegeket két csoportba osztottuk aszerint, hogy a sugárkezelés előtti MVD a medián értéke alatt vagy felett helyezkedett el. MVD: mikrovaszkuláris denzitás



tünk. A medián követési idő 59 (24-67) hónap volt. 5 évnél 4 (11,5%) beteg volt életben, hárman tünetmentesen, egy beteg pedig izolált lokális recidívával. A becült medián teljes túlélés 13 hónap (95% CI: 8,1-17,9), a progressziómentes 6 (95% CI: 4-8) hónap volt.

Mikrovaszkuláris denzitás

A szájgaratdaganatok a kezelés előtt erősen vaszkularizáltak bizonyultak (1.A ábra). A sugárkezelés hatására egyes daganatok mikrovaszkuláris denzitása csökkent (1.B ábra), míg mások megtartották eredeti vaszkularizáltságukat. Nem találtunk statisztikailag szignifikáns összefüggést a primer MVD és a fontosabb klinikopatológiai paraméterek között, mint a beteg kora, neme, a betegség stádiuma, a primer tumor nagysága, nyirokcsomóáttétek, hisztológiai grade, mitotikus aktivitás (2. ábra). A távoli áttétek ritka előfordulása miatt a vaszkularitás szerepét a disszeminációban nem tudtuk vizsgálni.

A medián mikrovaszkuláris denzitás a kezelés előtt $1,09 \times 10^4/\text{mm}^2$ (S.E.M.: $0,13 \times 10^4/\text{mm}^2$) volt, mely 20 Gy leadását követően $0,825 \times 10^4/\text{mm}^2$ (S.E.M.: $0,1 \times 10^4/\text{mm}^2$) értékre csökkent, ami megközelítette a statisztikailag szignifikáns szintet ($p=0,052$).

Klinikopatológiai faktorok, a válasz aránya és a túlélés összefüggései

Az objektív választ legerősebben a stádium ($p=0,02$), a UICC szerinti T ($p=0,02$) és N stádium ($p=0,05$) befolyásolták. A besugárzás előtti medián hemoglobín-érték a normális tartományba esett (13,8 g/l, 11,8-14,6) és ennek megfelelően nem befolyásolta a válaszarányt. A mitotikus aktivitás ($p=0,38$), a grade ($p=0,42$) és a válasz között sem volt kimutatható összefüggés.

Beteganyagunkon sem a stádium (III. vs. IV.), sem a T vagy N (N- vs. N+) nem volt statisztikailag szignifikáns hatással a progressziómentes ($p=0,09$; 0,09; 0,33), sem a teljes túlélésre ($p=0,07$; 0,49; 0,78). Ezzel szemben a kezelésre adott válasz mind a progressziómentes, mind a

teljes túlélésre statisztikailag kifejezetten szignifikáns hatással volt (2. táblázat). A kiindulási és 20 Gy-nél mért MAI nem mutatott szignifikáns összefüggést sem a progressziómentes ($p=0,17$; $0,42$), sem a teljes túléléssel ($p=0,55$; $0,17$).

Kezelés előtt mért MVD, terápiás válasz és túlélés

A statisztikai analízishez a medián alatti és feletti MVD-érték szerint két csoportra osztottuk a betegeket. A számítások szerint nem volt szignifikáns különbség a terápiás válaszban az alacsony, illetve magas kezdeti MVD-értéket mutató daganatok esetében ($p=0,21$) (3. ábra). Hasonlóan nem találtunk összefüggést a progressziómentes ($p=0,33$) és a teljes túlélés ($p=0,44$) tekintetében a kezelés előtti MVD-értékek alapján (4. ábra).

Posztirradiációs MVD, a terápiás válasz és a túlélés

A betegeket ez esetben is a medián MVD alapján osztottuk két csoportba. A terápiás válasz azoknál a betegnél, akiknél a 20 Gy leadását követően mért MVD alacsony volt, szignifikánsan jobbnak bizonyult ($p=0,04$), mint azoknál, akiknél magas MVD értéket találtunk (5. ábra). Az alacsony posztirradiációs MVD és kedvezőbb progressziómentes túlélés közötti összefüggésre statisztikai trendet találtunk ($p=0,053$), míg a teljes túlélés szignifikánsan jobbnak bizonyult ($p=0,012$) (6. ábra).

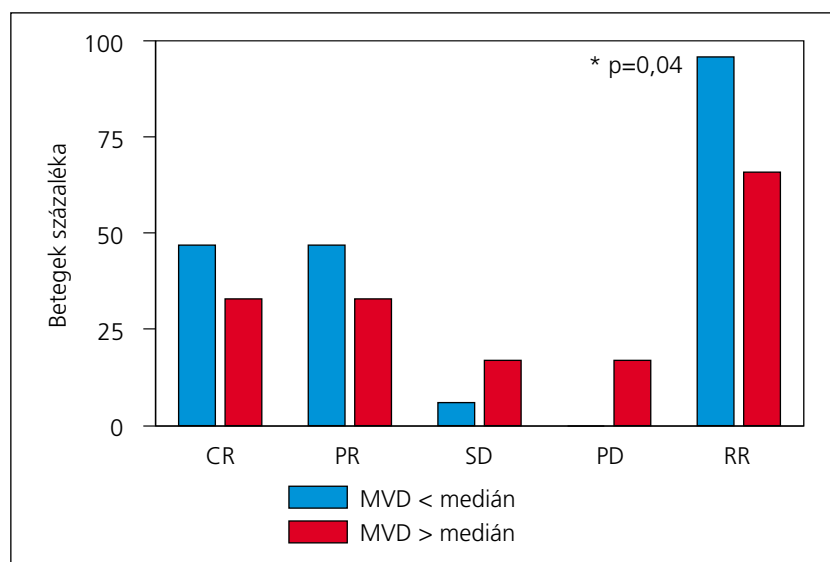
Megbeszélés

A daganatok növekedésének elengedhetetlen feltétele azok érellátása (7, 8). Ennek megfelelően a vaszkularitást számos daganatféléseben prognosztikai tényezőként tartják számon (34). Kimutatták, hogy az MVD összefüggést mutathat a daganat kiterjedésével, a terápiás válasszal, vagy a túléléssel (1, 14, 23, 24, 26, 31.). Mindamellet a vaszkuláris denzitás az idő folyamán változhat is. A daganatok gyors fejlődésével párhuzamosan az elmaradó érújdonképződés miatt mintegy „felhí-

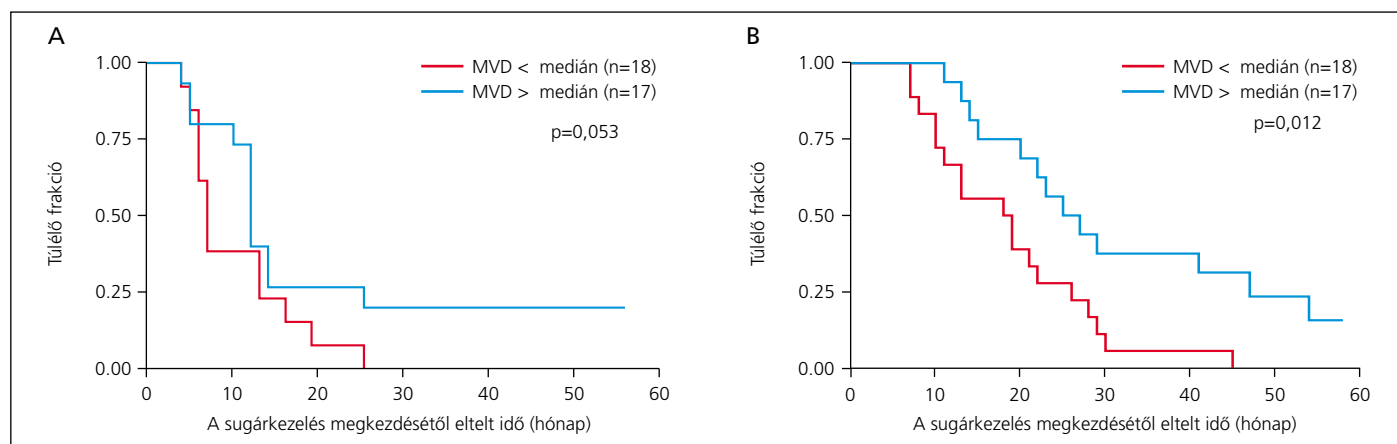
gulva” az MVD csökkenhet, de a daganat angiogenetikus fenotípusa is megváltozhat és ez is a vaszkularitás változásához vezethet. Továbbá, a különböző kezelések hatására is jelentősen változhat a daganatok érellátása. Ezeknek a hatásoknak prognosztikai, vagy prediktív jelentősége is lehet. Tanulmányunkban szájgaratrákos betegek daganatának MVD-értékeit vizsgáltuk a sugárkezelés előtt és után (20 Gy-nél, két hét kezelés után). Azt találtuk, hogy a kiindulási MVD és a daganat kiterjedése között nincs kapcsolat. A kezelés előtti MVD és a fej-nyaki daganatok progressziója közötti összefüggés megítélése ellentmondásos az irodalomban. Gasparini (10) egyenes összefüggést talált a kezelés előtti MVD és a fej-nyaki daganatok nyirokcsomó- és távoli áttétei között, míg Ravi (25), Dray (3) és Gleich (12) nem talált semmilyen kapcsolatot. Egy korábbi vizsgálatunkban mi is úgy találtuk, hogy a vaszkularizá-

5. ábra. Objektív válaszarány összehasonlítása a sugárkezelést követő (20 Gy után mért) MVD tükrében. A betegeket az MVD medián értéke alapján osztottuk két csoportba. A válaszarány szignifikánsan különbözik a két csoportban.

CR: komplett remisszió, PR: részleges remisszió, SD: állandó betegség, PD: progresszív betegség, RR: válaszarány (CR + PR), MVD: mikrovaskuláris denzitás



6. ábra. A progressziómentes (A) és teljes túlélés (B) Kaplan-Meier görbéi, a sugárkezelést követő (20 Gy-nél mért) MVD értéke alapján. A betegeket két csoportba osztottuk aszerint, hogy a sugárkezelés utáni MVD a medián értéke alatt vagy felett helyezkedett el. MVD: mikrovaskuláris denzitás



ció nem kritikus tényező a gége- és algaratdaganatok progressziójában mutatkozó különbségek tekintetében (20). Ugyanakkor a vaszkularizáció esetleg számos mechanizmus révén befolyásolhatja a terápiás választ és túlélést. Lehetséges, hogy a gazdagon vaszkularizált daganatok jobban oxigenizáltak, a kemoterápiás szerek is jobban eljutnak a daganatsejtekig, tehát jobban reagálnak a kezelésekre. Ezzel szemben elképzelhető, hogy a dús érhalózat miatt könnyebben disszeminálnak, ami jelentősen befolyásolhatja a prognózist. Ez az ellentmondás jól tükröződik a szakirodalomban is. Egyes szerzők nem találtak összefüggést az MVD, a terápiás válasz és a túlélés között (3, 10, 12, 13, 36). Mások kimutatták, hogy a magas MVD kedvezőbb válaszaránytal és túléléssel jár (10, 15, 25), megint mások ennek pont az ellenkezőjét találták (22). Giatromanolaki és munkatársai pedig arra a következtetésre jutottak, hogy sem a magas, sem az alacsony, hanem az intermediér MVD-érték a jó prognózis jele (11). Ezen adatok alapján ki lehet jelenteni, hogy a fejnyaki daganatok kezelés előtti mikrovaszkuláris denzitásának prognosztikai értéke bizonytalan. Nemrég Kaanders azt javasolta, hogy az MVD-vel szemben a teljes tumor vaszkuláris denzitása (VD) hatékonyabb prediktív faktor, de tanulmányukban csak a loko-regionális kontrollal találtak összefüggést, a túléléssel nem (17). A besugárzás erekre gyakorolt és anti-angiogén hatását már számos kísérleti modellben vizsgálták (18, 27, 28, 33). Nemrég Garcia-Barros arról számolt be egy in vivo preklinikai modell kapcsán, hogy a bélhámsejtek sugárterápiára adott választ elsősorban nem a klonogén sejtek pusztulása, hanem az endothelsejtek apoptózisa alakítja ki (9). Vizsgálatunkban mi is a besugárzás vaszkularitásra gyakorolt hatását vizsgáltuk. Azt találtuk, hogy a sugárkezelés hatására (20 Gy után) létrejött alacsony MVD szignifikáns összefüggést mutat a kedvezőbb terápiás válasszal és a túléléssel is. Eredményeinket támogatja Kourkourakis korábbi megfigyelése, mely szerint azon daganatok prognózisa rosszabb, melyek a kezelése során megőrzik angiogenetikus potenciáljukat (19). A különféle kezelésekre létrejött MVD-változásokról már közöltek megfigyeléseket, mint például tamoxifennel kezelt méhnyakrákok, illetve kemoterápiás kezeléssel ellátott fejnyaki daganatok esetében (4, 6). Érdekes módon a fejnyaki daganatok kemoterápiája során az MVD-csökkenés rövidebb túléléssel járt együtt. Eredményeink jelentősége abban rejlik, hogy klinikai körülmények között, prospektív tanulmány keretében tudtuk alátámasztani, hogy a sugárzás endothelsejtek elleni hatásának komoly szerepe lehet a daganatellenes sugárhatás létrejöttében. További fontos eredmény, hogy a kezelés korai szakaszában kimutatható, hogy melyek azok a daganatok, melyek nem reagálnak kellőképpen a besugárzásra, így ezen esetekben nagyobb sikerrel kecsgethető, aktívabb kezelési formát lehet választani és ezzel a terápiás eredmények javíthatóak. Ennek bizonyítására további, nagyobb beteganyagot felölelő vizsgálatok elvégzésre van szükség.

Irodalom

- Chaudhary R, Bromley M, Clarke NW, et al. Prognostic relevance of micro-vessel density in cancer of the urinary bladder. *Anticancer Res* 19:3479-3484, 1999
- Dietz A, Vanselow B, Rudat V, et al. Prognostic impact of reoxygenation in advanced cancer of the head and neck during the initial course of chemoradiation of radiotherapy alone. *Head Neck* 25:5-58, 2003
- Dray TG, Hardin NJ, Sofferan RA. Angiogenesis as a prognostic marker in early head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104:724-729, 1995
- Dunphy F, Stack B, Boyd JH, et al. Microvessel density in advanced head and neck squamous cell carcinoma before and after chemotherapy. *Anticancer Res* 22:1755-1758, 2002
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC CancerBase 2000
- Ferradina G, Raneletti FO, Larocca LM, et al. Tamoxifen modulates the expression of Ki67, apoptosis, and microvessel density in cervical cancer. *Clin Cancer Res* 7:2656-2661, 2001
- Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 29(6 Suppl 16):15-18, 2002
- Fox SB. Tumor angiogenesis and prognosis. *Histopathology* 3:294-301, 1997
- Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* 300:1155-1159, 2003
- Gasparini G, Weidner N, Maluta S, et al. Intratumoral microvessel density and p53 protein: correlation with metastasis in head-and-neck squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer* 55:739-744, 1993
- Giatromanolaki A, Kourkourakis MI, Georgoulas V, et al. Angiogenesis vs. response after combined chemoradiotherapy of squamous cell head and neck cancer. *Int J Cancer* 80:810-817, 1999
- Gleich LL, Biddinger PW, Duperier FD, Gluckman JL. Tumor angiogenesis as a prognostic indicator in T2-T4 oral cavity squamous cell carcinoma: a clinical-pathologic correlation. *Head Neck* 19:276-280, 1997
- Hegde PU, Brenski AC, Caldarelli DD, et al. Tumor angiogenesis and p53 mutations: prognosis in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124:80-85, 1998
- Hironaka S, Hasebe T, Kamijo T, et al. Biopsy specimen microvessel density is a useful prognostic marker in patients with T(2-4)M(0) esophageal cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 8:124-130, 2002
- Ito Y, Kamijo T, Yokose T, et al. Microvessel density predicts the radiosensitivity of metastatic head and neck squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes. *Int J Oncol* 19:1127-1132, 2001
- Jeffries S, Foulkes WD. Genetic mechanisms in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 37:115-126, 2001
- Kaanders JHAM, Wiffels KIEM, Marres HAM, et al. Pimonidazole binding and tumor vascularity predict for treatment outcome in head and neck cancer. *Cancer Res* 62:7066-7074, 2002
- Kardamakis D, Hadjimichael C, Ginopoulos P, Papaioannou S. Effects of paclitaxel in combination with ionizing radiation on angiogenesis in the chick embryo chorioallantoic membrane. A radiobiological study. *Strahlenther Onkol* 180:152-156, 2004
- Kourkourakis MI, Giatromanolaki A, Fountzilias G, et al. Angiogenesis, thymidin phosphorylase and resistance of squamous cell head and neck cancer to cytotoxic and radiation therapy. *Clin Cancer Res* 6:381-389, 2000
- Lukits J, Timár J, Juhász A, et al. Progression difference between cancers of the larynx and hypopharynx is not due to tumor size and vascularization. *Otolaryngol Head Neck Surg* 125:18-22, 2001
- Paris F, Fuks Z, Kang A, et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science* 293:293-297, 2001
- Pignataro L, Carboni N, Midolo V, et al. Clinical relevance of microvessel density in laryngeal squamous

- cell carcinomas. *Int J Cancer* 92:666-670, 2001
23. Poon RT, Ng IO, Lau C, et al. Tumor microvessel density as a predictor of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 20:1775-1785, 2002
 24. Pruneri G, Pozoni M, Ferreri AJ, et al. Microvessel density, a surrogate marker of angiogenesis, is significantly related to survival in multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 118:817-820, 2002
 25. Ravi D, Ramadas K, Mathew BS, et al. Apoptosis, angiogenesis and proliferation: trifunctional measure of tumour response to radiotherapy for oral cancer. *Oral Oncol* 37:165-171, 2001
 26. Rioux-Leclercq N, Epstein JI, Bansard JY, et al. Clinical significance of cell proliferation, microvessel density, and CD44 adhesion molecule expression in renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 32:1209-1215, 2001
 27. Schultze-Mosgau S, Grabenbauer GG, Wehrhan F, et al. Histomorphological structural changes of head and neck blood vessels after pre- or postoperative radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 178:299-306, 2002
 28. Schultze-Mosgau S, Rodel F, Keilholz L, et al. Vascularization of free myocutaneous gracilis flaps in replacement transplantation after preoperative radiotherapy. An experimental study. *Strahlenther Onkol* 176:498-505, 2000
 29. Struikmans H, Kal HB, Hordijk GJ, et al. Proliferative capacity in head and neck cancer. *Head Neck* 23:484-491, 2001
 30. Trotti A, Klotch D, Endicott J, et al. Postoperative accelerated radiotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: long term results of a prospective trial. *Head Neck* 20:119-123, 1998
 31. Ushijama C, Tsukamoto S, Yamazuki K, et al. High vascularity in the peripheral region of non-small cell lung cancer tissue is associated with tumor progression. *Lung Cancer* 34:233-241, 2001
 32. Vermeulen PB, Gasparini G, Fox SB. Second international consensus on the methodology and criteria of evaluation of angiogenesis quantification in solid human tumours. *Eur J Cancer* 38:1564-1579, 2002
 33. Wehrhan F, Grabenbauer GG, Rodel F, et al. Exogenous modulation of TGF-beta(1) influences TGF-betaR-III-associated vascularization during wound healing in irradiated tissue. *Strahlenther Onkol* 180:526-533, 2004
 34. Weidner N. Intratumoral microvessel density as a prognostic factor in cancer. *Am J Pathol* 147:9-19, 1995
 35. Zang SC, Mixamoto S, Kamijo T, et al. Intratumor microvessel density in biopsy specimens predicts local response of hypopharyngeal cancer to radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 33:613-619, 2003
 36. Zatterstrom UK, Brun E, Willen R, et al. Tumor angiogenesis and prognosis in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 17:312-318, 1995