

Prognostisches Potential von CD44 als Tumorstammzellmarker für die kombinierte Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinoms

Jütz M⁹, Linge A^{1,9,10}, von Neubeck C^{1,9}, Lohaus F^{1,9,10}, Tinhofer I², Budach V², Gkika E³, Stuschke M³, Balermias P⁴, Rödel C⁴, Avlar M⁵, Grosu A-L⁵, Abdollahi A⁶, Debus J⁶, Bayer C⁷, Belka C⁷, Pigorsch S⁷, Combs SE⁷, Mönnich D⁸, Zips D⁸, Löck S⁹, Gudziol V¹¹, Lauer G¹², Baretton GB^{13,14}, Baumann M^{1,9,10,15}, Krause M^{1,9,10,15} für die DTK-ROG

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg und Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) mit den Partnerstandorten: ¹Dresden, ²Berlin, ³Essen, ⁴Frankfurt, ⁵Freiburg, ⁶Heidelberg, ⁷München, ⁸Tübingen, ⁹OncoRay – Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie, Dresden; Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden; ¹⁰Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden; ¹¹Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden; ¹²Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden; ¹³Institut für Pathologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden; ¹⁴Tumor- und Normalgewebesbank, Universitäts Krebszentrum (UCC), Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden; ¹⁵Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf, Institut für Radioonkologie

Motivation

Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen erhalten standardmäßig eine primäre oder postoperative Radiochemotherapie. Dabei zeigen Patienten mit der gleichen Tumorentität und analogem Staging und Grading nicht selten einen sehr unterschiedlichen klinischen Verlauf bezüglich Überleben, Metastasierung und Ansprechen auf die Standardtherapie [1]. Deshalb ist es wichtig geeignete klinische Parameter und biologische Eigenschaften des Tumorgewebes zur besseren Prognoseschätzung und individuellen Therapieoptimierung zu finden.

Fragestellung

In diesem Projekt soll untersucht werden, inwieweit CD44 als potentieller Tumorstammzellmarker in Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach postoperativer Radiochemotherapie eine prognostische Rolle spielt. Darüber hinaus soll die CD44-Expression getrennt für die Patientenkollektive mit HPV16 DNA-positiven und -negativen Tumoren analysiert werden.

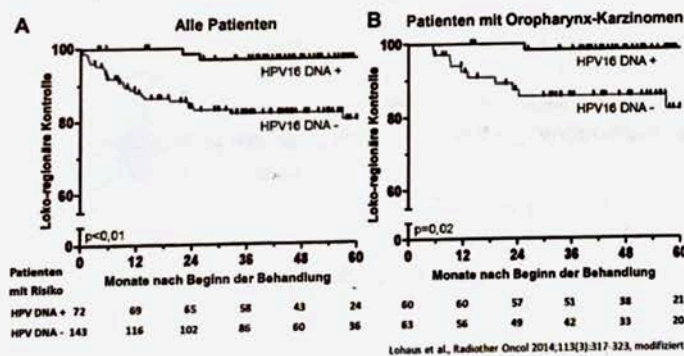


Abb. 1: Kaplan-Meier Analyse zum Einfluss des HPV16 DNA Status auf die loko-regionäre Tumorkontrolle. Patienten mit HPV16 DNA-positiven Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen haben eine signifikant bessere lokale Tumorkontrolle als Patienten mit HPV16 DNA-negativen Plattenepithelkarzinomen.

Material und Methoden

Patientenkollektiv und Tumormaterial

- 195 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oro- und Hypopharynx [2]
- Patienten von acht Partnerstandorten des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung
- postoperative Cisplatin-haltige Radiochemotherapie im Zeitraum von 2004 – 2012
- klinisches Patienten-Follow-up: mindestens 24 Monate

Tissue Microarrays (TMAs)

- semi-automatischer Gewebe-Mikro-Arrayer
- Transfer von 1 mm dicken Gewebezylindern (Spenderblock) → Empfängerblock
- Ziel: Effiziente und auf den Tumor fokussierte simultane Auswertung der einzelnen Gewebeproben

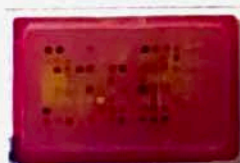


Abb. 2: TMA-Empfängerblock TMA-Block mit 109 Gewebezylindern von 36 Plattenepithelkarzinomen

Immunhistochemische Auswertung

- monoklonaler Maus anti-Human CD44-Antikörper (Klon DF 1485, Dako)
- semiquantitative Auswertung durch zwei unabhängige Untersucher unter Berücksichtigung der Färbintensität (negativ, +, ++, +++)



Abb. 3: Färbintensitäten (A) Karzinom ohne nachweisbare CD44-Expression (negativ); (B-D) unterschiedliche Färbintensitäten von CD44-positiven Karzinomen (B, +; C, ++; D, +++).

Ergebnisse

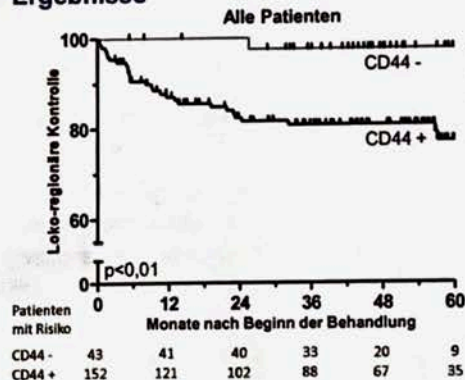


Abb. 4: Kaplan-Meier Analyse zum Einfluss der CD44 Protein-expression auf die loko-regionäre Tumorkontrolle aller Patienten. Patienten mit CD44 positiven Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen haben eine signifikant schlechtere loko-regionäre Tumorkontrolle als Patienten mit CD44 negativen Tumoren (p=0,008).

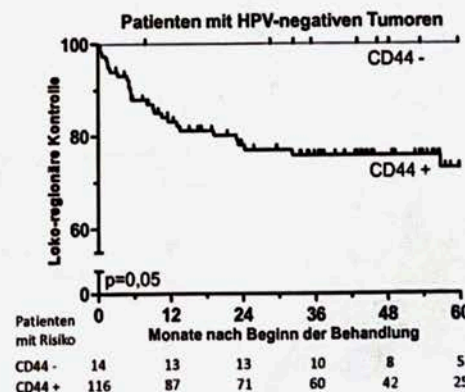


Abb. 5: Kaplan-Meier Analyse zum Einfluss der CD44 Protein-expression auf die loko-regionäre Tumorkontrolle von Patienten mit HPV16 DNA-negativen Tumoren. Patienten der Subgruppe mit HPV16 DNA negativen und CD44 negativen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen zeigen einen statistischen Trend für eine bessere loko-regionäre Tumorkontrolle im Vergleich zu Patienten mit HPV16 DNA negativen und CD44 positiven Tumoren (p = 0,05).

Schlussfolgerungen

- Die Überexpression von CD44 in lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen ist mit einer schlechten loko-regionären Kontrolle nach postoperativer Radiochemotherapie assoziiert.
- CD44 stellt zusätzlich zum HPV-Status möglicherweise einen weiteren Stratifizierungsparameter zur Individualisierung der postoperativen Radiochemotherapie in Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen dar.

Literatur

- [1] Baumann M, Krause M. CD44: A Cancer Stem Cell-Related Biomarker with Predictive Potential for Radiotherapy. Clin Cancer Res 2010;16(21):5091-3.
- [2] Lohaus L, Linge A, Tinhofer I, Budach V et al. HPV16 DNA status is a strong prognosticator of loco-regional control after postoperative radiochemotherapy of locally advanced oropharyngeal carcinoma. Results from a multicentre explorative study of the German Cancer Consortium Radiation Oncology Group (DKTK-ROG). Radiother Oncol 2014;113(3):317-323.