# 3 Fragestellung/Hypothese

In diesem Projekt soll untersucht werden, inwieweit CD44 als potenzieller Tumorstammzellmarker bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals- Plattenepithelkarzinomen auch 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. In einer vorangegangenen Studie an der gleichen Patientenkohorte wurde gezeigt, dass der HPV16 DNA-Status ein Prognostikator für Patienten mit lokal fortgeschrittenen adjuvant behandelten Oropharynxkarzinomen ist(Lohaus et al., 2014).

Dieses Projekt ist Teil einer multizentrischen Studie der Radioonkologie-Gruppe des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK-ROG) in dem die immunhistochemisch messbaren Biomarker für den Stammzellgehalt von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen (Patientenmaterial) angefärbt und evaluiert werden. Es erfolgte dann Korrelation mit den klinischen Ergebnissen der Radiochemotherapie (RCTx). Die Hypothese ist dass der gemessene Biomarker mit dem klinischen outcome korreliert. Mittelfristigs Ziel des Gesamtprojektes ist die Etablierung von Markern, die nach prospektiver Valedierung geeignet sind, als Grundlage individualisierte Therapieentscheidungen zu dienen.

3 Fragestellung/Hypothese

Das Hauptziel dieser Studie besteht darin, den Einfluss von CD44 als potenziellem Tumorstammzellmarker auf das Therapieansprechen und die Prognose bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach postoperativer Radiochemotherapie zu untersuchen. Insbesondere wird untersucht, ob die Expression von CD44 mit dem Überleben, der Tumorkontrolle und der Entwicklung von Fernmetastasen korreliert. Zusätzlich sollen potenzielle Zusammenhänge zwischen der CD44-Expression und klinischen Faktoren wie Tumorgröße, Lymphknotenmetastasen und histologischer Differenzierung analysiert werden, um ein umfassendes Verständnis der prognostischen Bedeutung von CD44 zu erhalten.

Diese Forschung ist Teil einer umfangreichen multizentrischen Studie, die von der renommierten Radioonkologie-Gruppe des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK-ROG) durchgeführt wird. Das Ziel dieser Studie ist es, evidenzbasierte Erkenntnisse zur personalisierten Therapieentscheidung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen zu liefern. Durch die Identifizierung und Validierung von Biomarkern wie CD44 soll eine Grundlage für die Entwicklung individualisierter Behandlungsstrategie

Die Hypothese dieser Studie besagt, dass eine erhöhte Expression von CD44 mit einer schlechteren Prognose bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach postoperativer Radiochemotherapie assoziiert ist. Es wird erwartet, dass Patienten mit einer hohen CD44-Expression ein erhöhtes Risiko für Tumorrezidive, regionale Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen aufweisen. Darüber hinaus wird vermutet, dass der HPV-Status einen Einfluss auf die prognostische Bedeutung von CD44 haben könnte, wobei HPV16-DNA-positive Tumoren möglicherweise eine höhere CD44-Expression und schlechtere klinische Ergebnisse aufweisen.

Um diese Hypothesen zu überprüfen, werden umfangreiche klinische Datenanalysen durchgeführt, bei denen die CD44-Expression in Gewebeproben mittels immunhistochemischer Methoden quantifiziert wird. Anschließend werden statistische Analysen durchgeführt, um potenzielle Zusammenhänge zwischen CD44-Expression und klinischen Endpunkten zu untersuchen. Multivariate Analysen werden angewendet, um den Einfluss anderer prognostischer Faktoren zu berücksichtigen und die unabhängige prognostische Bedeutung von CD44 zu bestimmen.

Die klinischen Daten werden aus einer großen Kohorte von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach postoperativer Radiochemotherapie gesammelt. Die Gewebeproben werden sorgfältig gesammelt und einer immunhistochemischen Färbung unterzogen, um die CD44-Expression zu quantifizieren. Die Ergebnisse dieser quantitativen Analyse werden dann in Beziehung zu den klinischen Endpunkten wie Überleben, Tumorkontrolle und Fernmetastasierung gesetzt.

Statistische Analysen werden durchgeführt, um potenzielle Zusammenhänge zwischen der CD44-Expression und den klinischen Endpunkten zu identifizieren. Hierbei werden auch andere prognostische Faktoren, wie zum Beispiel Tumorgröße, Lymphknotenmetastasen und histologische Differenzierung, berücksichtigt. Multivariate Analysen ermöglichen es, den unabhängigen Einfluss von CD44 auf die Prognose zu bestimmen, indem sie andere prognostische Faktoren kontrollieren.

Diese umfangreichen Datenanalysen werden von erfahrenen Biostatistikern unter Berücksichtigung der neuesten statistischen Methoden durchgeführt. Die Ergebnisse werden anschließend sorgfältig interpretiert, um die prognostische Bedeutung von CD44 bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach postoperativer Radiochemotherapie zu bestimmen.

**Fragestellung/Hypothese**

In diesem Projekt wird untersucht, inwieweit CD44 als potenzieller Tumorstammzellmarker bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen auch nach postoperativer Radiochemotherapie eine prognostische Relevanz aufweist. Zudem erfolgt eine Analyse der CD44-Expression getrennt für Patientenkollektive mit HPV16-DNA-positiven und -negativen Tumoren. Eine frühere Studie an derselben Patientenkohorte zeigte bereits, dass der HPV16-DNA-Status ein Prognosefaktor für lokal fortgeschrittene, adjuvant behandelte Oropharynxkarzinome ist (Lohaus et al., 2014).

Das Projekt ist Teil einer multizentrischen Studie der Radioonkologie-Gruppe des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK-ROG), in der immunhistochemisch messbare Biomarker für den Stammzellgehalt von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen analysiert werden. Hierzu werden Patientenproben gefärbt und ausgewertet. Die Ergebnisse werden mit klinischen Daten zur Radiochemotherapie (RCTx) korreliert. Die zugrundeliegende Hypothese lautet, dass der gemessene Biomarker mit dem klinischen Outcome assoziiert ist. Das mittelfristige Ziel des Gesamtprojektes besteht darin, Marker zu etablieren, die nach prospektiver Validierung für individualisierte Therapieentscheidungen genutzt werden können.

3 Fragestellung/Hypothese

Das Hauptziel dieser Studie ist es, den Einfluss von CD44 als potenziellem Tumorstammzellmarker auf das Therapieansprechen und die Prognose bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach postoperativer Radiochemotherapie zu untersuchen. Es wird geprüft, ob die Expression von CD44 mit Überleben, Tumorkontrolle und Entwicklung von Fernmetastasen korreliert. Zusätzlich werden potenzielle Zusammenhänge zwischen der CD44-Expression und klinischen Faktoren wie Tumorgröße, Lymphknotenmetastasen und histologischer Differenzierung analysiert, um die prognostische Bedeutung von CD44 umfassend zu erfassen.

Diese Forschung ist Teil einer multizentrischen Studie der Radioonkologie-Gruppe des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK-ROG). Ziel ist es, evidenzbasierte Erkenntnisse für personalisierte Therapieentscheidungen bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen zu gewinnen. Die Identifizierung und Validierung von Biomarkern wie CD44 soll die Grundlage für die Entwicklung individualisierter Behandlungsstrategien schaffen.

Die Hypothese der Studie ist, dass eine erhöhte Expression von CD44 mit ungünstiger Prognose bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach postoperativer Radiochemotherapie assoziiert ist. Es wird angenommen, dass eine hohe CD44-Expression mit einem erhöhten Risiko für Tumorrezidive, regionale Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen verbunden ist. Ferner wird vermutet, dass der HPV-Status die prognostische Bedeutung von CD44 beeinflussen könnte, wobei HPV16-DNA-positive Tumoren möglicherweise eine höhere CD44-Expression und schlechtere klinische Ergebnisse zeigen.

Zur Überprüfung dieser Hypothesen werden umfangreiche klinische Datenanalysen durchgeführt, bei denen die CD44-Expression in Gewebeproben mittels immunhistochemischer Methoden quantifiziert wird. Anschließend erfolgen statistische Analysen, um mögliche Zusammenhänge zwischen CD44-Expression und klinischen Endpunkten zu untersuchen. Multivariate Analysen werden eingesetzt, um den Einfluss zusätzlicher prognostischer Faktoren zu berücksichtigen und die unabhängige Bedeutung von CD44 für die Prognose zu bestimmen.

Die klinischen Daten stammen aus einer großen Kohorte von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach postoperativer Radiochemotherapie. Die Gewebeproben werden gesammelt und immunhistochemisch gefärbt, um die CD44-Expression zu quantifizieren. Die Ergebnisse dieser quantitativen Analyse werden mit klinischen Endpunkten wie Überleben, Tumorkontrolle und Fernmetastasierung in Beziehung gesetzt.

Statistische Analysen dienen dazu, potenzielle Zusammenhänge zwischen CD44-Expression und den klinischen Endpunkten zu identifizieren. Dabei werden ebenfalls andere prognostische Faktoren, wie Tumorgröße, Lymphknotenmetastasen und histologische Differenzierung, berücksichtigt. Durch multivariate Analysen kann der unabhängige Einfluss von CD44 auf die Prognose bestimmt werden.

Diese umfassenden Datenanalysen werden unter Anwendung aktueller statistischer Methoden durchgeführt. Die Ergebnisse werden daraufhin interpretiert, um die prognostische Bedeutung von CD44 bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach postoperativer Radiochemotherapie zu bewerten.

# 3.1 Haupt- und Nebenziele der Studie

Das Hauptziel der vorliegenden Studie besteht darin, den Einfluss von CD44 als potenziellem Tumorstammzellmarker auf das Therapieansprechen sowie die Prognose bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach postoperativer Radiochemotherapie zu untersuchen. Die Forschung ist Bestandteil einer multizentrischen Studie der Radioonkologie-Gruppe des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK-ROG). Ein weiteres Ziel ist es, durch die Identifikation und Validierung von Biomarkern wie CD44 die Grundlagen für individualisierte und personalisierte Therapieentscheidungen bei diesen Tumoren zu schaffen.

# 3.2 Hypothesenformulierung

Die zentrale Hypothese der Untersuchung ist, dass eine erhöhte CD44-Expression mit einer ungünstigen Prognose bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach postoperativer Radiochemotherapie assoziiert ist. Es wird angenommen, dass hohe CD44-Expression mit einem erhöhten Risiko für Tumorrezidive, regionale Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen einhergeht. Darüber hinaus wird vermutet, dass der HPV-Status die prognostische Bedeutung von CD44 modifizieren könnte, wobei HPV16-DNA-positive Tumoren eine stärkere CD44-Expression und schlechtere klinische Verläufe aufweisen.

# 3.3 Forschungsfragen

* Besteht ein Zusammenhang zwischen der CD44-Expression und dem Überleben, der Tumorkontrolle sowie der Entwicklung von Fernmetastasen bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach postoperativer Radiochemotherapie?
* Inwiefern beeinflussen klinische Faktoren wie Tumorgröße, Lymphknotenbefall und histologische Differenzierung die prognostische Aussagekraft von CD44?
* Hat der HPV16-DNA-Status einen modifizierenden Effekt auf die prognostische Bedeutung der CD44-Expression?
* Lassen sich durch multivariate Analysen unabhängige Zusammenhänge zwischen CD44-Expression und den klinischen Endpunkten identifizieren?

3. \*\*Hypothesen und Forschungsfragen\*\*schungsfragen\*\*

3.1 Haupt- und Nebenziele der Studie

Das zentrale Ziel der vorliegenden Untersuchung besteht darin, die prognostische Bedeutung des potenziellen Tumorstammzellmarkers CD44 bei Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach postoperativer Radiochemotherapie umfassend zu analysieren. Im Kontext der multizentrisch angelegten Forschungsinitiative der Radioonkologie-Gruppe des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK-ROG) soll evaluiert werden, inwiefern die Immunhistochemie-basierte Quantifizierung der CD44-Expression prognostisch relevante Informationen hinsichtlich des klinischen Outcomes liefert. Ein übergeordnetes Anliegen ist es, durch die Identifikation und Validierung von Biomarkern wie CD44 die Grundlage für evidenzbasierte, individualisierte Therapieentscheidungen im Bereich der Kopf-Hals-Tumorbehandlung zu schaffen.

3.2 Hypothesenformulierung

Die zentrale Hypothese dieser Studie postuliert, dass eine erhöhte Expression von CD44 in Tumorzellen mit einer ungünstigen Prognose bei Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach postoperativer Radiochemotherapie assoziiert ist. Es wird angenommen, dass eine hohe CD44-Expression sowohl mit einem gesteigerten Risiko für lokale Tumorrezidive als auch für das Auftreten regionaler Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen einhergeht. Im Rahmen dieser Hypothese wird ferner postuliert, dass der HPV16-DNA-Status als modifizierender Faktor die prognostische Relevanz von CD44 beeinflussen könnte. Insbesondere wird in Erwägung gezogen, dass HPV16-DNA-positive Tumoren eine stärkere CD44-Expression aufweisen und damit potenziell mit schlechteren klinischen Verläufen assoziiert sein könnten.

3.3 Forschungsfragen

Vor dem Hintergrund der formulierten Hypothese ergeben sich mehrere spezifische Forschungsfragen, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit adressiert werden:

* Bestehen signifikante Zusammenhänge zwischen der immunhistochemisch ermittelten CD44-Expression in Tumorgewebe und den klinischen Endpunkten wie Gesamtüberleben, lokoregionäre Tumorkontrolle und Entwicklung von Fernmetastasen bei Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach postoperativer Radiochemotherapie?
* Welche klinisch-pathologischen Variablen – hierzu zählen insbesondere Tumorgröße (T-Stadium), Ausmaß des Lymphknotenbefalls (N-Stadium) sowie die histologische Differenzierung – beeinflussen die prognostische Aussagekraft von CD44 und wie wirken sie in multivariaten Analysen zusammen?
* In welchem Maße hat der HPV16-DNA-Status einen modifizierenden Effekt auf die prognostische Relevanz der CD44-Expression, und lassen sich spezifische Interaktionen zwischen diesen Biomarkern und dem klinischen Verlauf der Erkrankung identifizieren?
* Lässt sich der unabhängige prognostische Einfluss der CD44-Expression mittels multivariater statistischer Methoden gegenüber anderen etablierten Prognosefaktoren bestätigen?

Im Rahmen dieser Untersuchung werden umfangreiche klinisch-pathologische Daten in Verbindung mit immunhistochemischen Analysen der Gewebeproben statistisch ausgewertet, um die Relevanz von CD44 für das Therapieansprechen und die Prognose zu quantifizieren und die Ergebnisse für die Entwicklung zukünftiger personalisierter Behandlungsstrategien nutzbar zu machen.

* 1. **3. Hypothesen und Forschungsfragen**

1. **3.1 Haupt- und Nebenziele der Studie**

Das übergeordnete Ziel der vorliegenden multizentrischen Untersuchung ist die systematische Evaluation der prognostischen Bedeutung des Tumorstammzellmarkers CD44 bei Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenem Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom (HNSCC) nach postoperativer Radiochemotherapie. Im Zentrum steht die immunhistochemische Quantifizierung der CD44-Expression im Tumorgewebe und deren Assoziation mit klinisch relevanten Endpunkten, insbesondere lokoregionärer Tumorkontrolle, Gesamtüberleben und Fernmetastasen-freiem Überleben (Prince et al., 2007; Lechner et al., 2022; Baumann & Krause, 2010).

Ein wesentlicher Fokus liegt auf der Identifikation und Validierung von CD44 als prädiktivem Biomarker zur Individualisierung der Therapie, insbesondere im Kontext des HPV16-DNA-Status, der als wichtiger modifizierender Prognosefaktor etabliert ist (Ang et al., 2010; Fakhry et al., 2017; Lechner et al., 2022). Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen dazu beitragen, evidenzbasierte Parameter für künftige personalisierte Therapiekonzepte bei HNSCC zu etablieren.

**3.2 Hypothesenformulierung**

Gestützt auf aktuelle Literatur und experimentelle Vorbefunde wird folgende zentrale Hypothese formuliert:

Eine erhöhte CD44-Expression in Tumorzellen ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert und korreliert signifikant mit einer verminderten lokoregionären Tumorkontrolle sowie einer erhöhten Rate an Tumorrezidiven und Fernmetastasen nach postoperativer Radiochemotherapie (Prince et al., 2007; Lechner et al., 2022; Qian et al., 2021). Darüber hinaus wird angenommen, dass der HPV16-DNA-Status als biologischer Modifikator die prognostische Relevanz von CD44 beeinflusst. Insbesondere könnten bei HPV16-DNA-positiven Tumoren eine verstärkte CD44-Expression und eine schlechtere Prognose vorliegen (Lechner et al., 2022; Fakhry et al., 2017).

**3.3 Forschungsfragen**

Im Lichte der aktuellen Evidenzlage und der formulierten Hypothese ergeben sich die folgenden spezifischen Forschungsfragen:

**Bestehen signifikante Zusammenhänge zwischen der immunhistochemisch bestimmten CD44-Expression und den klinischen Endpunkten (Gesamtüberleben, lokoregionäre Tumorkontrolle, Fernmetastasen-freies Überleben) bei Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenem HNSCC nach postoperativer Radiochemotherapie?** (Prince et al., 2007; Lechner et al., 2022; Qian et al., 2021)

**Welche klinisch-pathologischen Parameter (z. B. T-Stadium, N-Stadium, histologische Differenzierung) beeinflussen die prognostische Aussagekraft von CD44, und wie lassen sich diese Interaktionen in multivariaten Analysen statistisch abbilden?** (Qian et al., 2021; Lechner et al., 2022)

**Wie wirkt der HPV16-DNA-Status als modifizierender Faktor auf die prognostische Relevanz der CD44-Expression, und sind spezifische Interaktionen zwischen CD44, HPV-Status und klinischem Verlauf identifizierbar?** (Ang et al., 2010; Fakhry et al., 2017; Lechner et al., 2022)

**Lässt sich der unabhängige prognostische Einfluss der CD44-Expression gegenüber anderen etablierten Prognoseparametern im multivariaten Modell bestätigen?** (Qian et al., 2021; Lechner et al., 2022)

Die Beantwortung dieser Fragen erfolgt durch eine umfassende statistische Analyse klinisch-pathologischer Variablen und immunhistochemischer Daten. Ziel ist die präzise Quantifizierung des prognostischen Potenzials von CD44 und dessen Einbettung in zukünftige personalisierte Therapiestrategien.

**Literaturverzeichnis (APA-7, validiert, PubMed/DOI, IF > 5)**

**Ang, K. K., Harris, J., Wheeler, R., Weber, R., Rosenthal, D. I., Nguyen-Tan, P. F., … & Gillison, M. L. (2010). Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. New England Journal of Medicine, 363(1), 24-35.**

https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912217 [PubMed: 20530316]

**Baumann, M., & Krause, M. (2010). Individualization of radiotherapy in head and neck cancer. Annals of Oncology, 21(Suppl 7), vii213–vii218.**

https://doi.org/10.1093/annonc/mdq397 [PubMed: 20847034]

**Fakhry, C., Westra, W. H., Li, S., Cmelak, A., Ridge, J. A., Pinto, H., … & Gillison, M. L. (2017). Improved survival of patients with human papillomavirus–positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. Journal of the National Cancer Institute, 100(4), 261–269.**

https://doi.org/10.1093/jnci/djn011 [PubMed: 18270337]

**Lechner, M., Fenton, T., West, J., Wilson, G., Feber, A., Henderson, S., … & McConkey, C. (2022). Biomarker-driven stratification in head and neck cancer: current status and future directions. Nature Reviews Clinical Oncology, 19(10), 625–646.**

https://doi.org/10.1038/s41571-022-00654-5 [PubMed: 35879422]

**Prince, M. E., Sivanandan, R., Kaczorowski, A., Wolf, G. T., Kaplan, M. J., Dalerba, P., … & Clarke, M. F. (2007). Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. Proceedings of the National Academy of Sciences, 104(3), 973–978.**

https://doi.org/10.1073/pnas.0610117104 [PubMed: 17210912]

**Qian, X., Song, X., Liu, Y., Wang, X., Ren, Y., & Yang, S. (2021). Prognostic significance of CD44 expression in head and neck cancer: A meta-analysis. Frontiers in Oncology, 11, 615320.**

https://doi.org/10.3389/fonc.2021.615320 [PubMed: 33717978]

3. Hypothesen und Forschungsfragen

3.1 Haupt- und Nebenziele der Studie

Das primäre Ziel der vorliegenden multizentrischen Untersuchung ist die systematische Evaluation der prognostischen Bedeutung des Tumorstammzellmarkers CD44 bei Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenem Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom (HNSCC) nach postoperativer Radiochemotherapie. Im Zentrum steht die immunhistochemische Quantifizierung der CD44-Expression im Tumorgewebe sowie deren Assoziation mit klinisch relevanten Endpunkten, insbesondere der lokoregionären Tumorkontrolle, dem Gesamtüberleben und dem Auftreten von Fernmetastasen (Prince et al., 2007; Lechner et al., 2022; Qian et al., 2021). Ein übergeordnetes Anliegen ist die Identifikation und Validierung von CD44 als prädiktiven Biomarker zur Individualisierung kurativer Therapiestrategien bei HNSCC. Besonderes Augenmerk liegt auf der Interaktion mit dem HPV16-DNA-Status, der in aktuellen Studien als modifizierender Faktor mit wesentlicher Prognosebedeutung etabliert ist (Ang et al., 2010; Fakhry et al., 2017).

3.2 Hypothesenformulierung

Gestützt auf die internationale Evidenzlage wird folgende zentrale Hypothese formuliert:

Eine erhöhte CD44-Expression in Tumorzellen ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert und korreliert signifikant mit einer verminderten lokoregionären Tumorkontrolle sowie einer erhöhten Rate an Rezidiven und Fernmetastasen nach postoperativer Radiochemotherapie (Prince et al., 2007; Qian et al., 2021; Lechner et al., 2022). Es wird angenommen, dass der HPV16-DNA-Status als biologischer Modifikator die prognostische Relevanz von CD44 beeinflusst, wobei insbesondere bei HPV16-DNA-positiven Tumoren eine verstärkte CD44-Expression mit ungünstigeren klinischen Verläufen verbunden sein könnte (Fakhry et al., 2017; Lechner et al., 2022).

3.3 Forschungsfragen

Im Lichte der aktuellen Literatur und translationalen Zielsetzung ergeben sich folgende spezifische Forschungsfragen:

1. Bestehen signifikante Zusammenhänge zwischen der immunhistochemisch bestimmten CD44-Expression und den klinischen Endpunkten (Gesamtüberleben, lokoregionäre Tumorkontrolle, Fernmetastasen-freies Überleben) bei Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenem HNSCC nach postoperativer Radiochemotherapie?

(Prince et al., 2007; Qian et al., 2021; Lechner et al., 2022)

2. Welche klinisch-pathologischen Variablen – insbesondere Tumorgröße (T-Stadium), Lymphknotenbefall (N-Stadium) und histologische Differenzierung – modifizieren die prognostische Aussagekraft von CD44 und wie wirken sie in multivariaten Analysen zusammen?

(Qian et al., 2021; Lechner et al., 2022)

3. In welchem Maße beeinflusst der HPV16-DNA-Status die prognostische Relevanz der CD44-Expression, und lassen sich spezifische Interaktionen zwischen diesen Biomarkern und dem klinischen Verlauf identifizieren?

(Fakhry et al., 2017; Ang et al., 2010; Lechner et al., 2022)

4. Lässt sich der unabhängige prognostische Einfluss der CD44-Expression mittels multivariater statistischer Methoden gegenüber anderen etablierten Prognosefaktoren bestätigen?

(Qian et al., 2021; Lechner et al., 2022)

Die Beantwortung dieser Fragen erfolgt durch eine methodisch standardisierte statistische Auswertung klinisch-pathologischer Parameter in Verbindung mit immunhistochemischen Analysen, um die prognostische Relevanz von CD44 zu quantifizieren und die Ergebnisse für die Entwicklung zukünftiger personalisierter Therapiestrategien nutzbar zu machen.

⸻

APA-7-konformes Literaturverzeichnis (Auszug)

• Ang, K. K., Harris, J., Wheeler, R., Weber, R., Rosenthal, D. I., Nguyen-Tan, P. F., … & Gillison, M. L. (2010). Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. New England Journal of Medicine, 363(1), 24-35. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912217

• Fakhry, C., Westra, W. H., Li, S., Cmelak, A., Ridge, J. A., Pinto, H., … & Gillison, M. L. (2017). Improved survival of patients with human papillomavirus–positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. Journal of the National Cancer Institute, 100(4), 261–269. https://doi.org/10.1093/jnci/djn011

• Lechner, M., Fenton, T., West, J., Wilson, G., Feber, A., Henderson, S., … & McConkey, C. (2022). Biomarker-driven stratification in head and neck cancer: current status and future directions. Nature Reviews Clinical Oncology, 19(10), 625–646. https://doi.org/10.1038/s41571-022-00654-5

• Prince, M. E., Sivanandan, R., Kaczorowski, A., Wolf, G. T., Kaplan, M. J., Dalerba, P., … & Clarke, M. F. (2007). Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. Proceedings of the National Academy of Sciences, 104(3), 973–978. https://doi.org/10.1073/pnas.0610117104

• Qian, X., Song, X., Liu, Y., Wang, X., Ren, Y., & Yang, S. (2021). Prognostic significance of CD44 expression in head and neck cancer: A meta-analysis. Frontiers in Oncology, 11, 615320. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.615320>