**Studienprotokoll zur Promotion**

**Arbeitstitel der Dissertation:**

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

**1. Bezeichnung der Studie**

Radiobiologisches Profiling für eine biologisch stratifizierte Radiochemotherapie bei Kopf-Hals Plattenepithelkarzinomen: eine multizentrische retrospektive Studie des Deutschen Konsortiums für ranslationale Krebsforschung (DKTK).

**3. Fragestellung und Ziel der Studi**

Es handelt sich um eine multizentrische Biomarker-Studie für die biologische Individualisierung in der Radioonkologie. Ziel ist die Evaluierung potenzieller biologischer und klinischer Biomarker und deren Korrelation mit dem klinischen Ergebnis der Strahlentherapie.

**4. Leiter der Studie**

* Gesamt: Prof. Dr. M. Baumann
* Standort Dresden: Prof. Dr. Mechthild Krause (Doktormutter)

**5. Ausführende Ärzte**

* PD Dr. Mechthild Krause
* Fabian Lohaus
* Frau Dr. Linge (PAT)
* Martin Jütz (Doktorrand)

**6. Art der Studie**

Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung. Eine Fallzahlplanung ist aufgrund der retrospektiven Natur der Auswertung nicht möglich und sinnvoll.

**7. Untersuchung an**

* gesunden Probanden: nein
* symptomtragenden Probanden: nein
* Patienten (nur retrospektiv, kein erneuter Patientenkontakt): JA - Sind die Personen voll geschäftsfähig?: ja

**8. Wissenschaftliches Ziel**

Dient die Studie einem reinen wissenschaftlichen Ziel ohne unmittelbaren diagnostischen oder therapeutischen Wert für den Probanden/Patienten?

**9. Bewertung des ärztlichen Leiters**

Ein Risiko für Patienten besteht durch die hier eingereichte Studie nicht. Ein Risiko für Patienten besteht durch die hier eingereichte Studie nicht. Am Patienten werden keine Untersuchungen zusätzlich zu den üblichen Nachsorgen durchgeführt. Die Evaluation prognoserelevanter Faktoren anhand des Biopsiematerials und der bereits vorliegenden bildgebenden Untersuchungen und Bestrahlungsplanungsdaten dient wissenschaftlichen Zwecken. Die vielversprechendsten Biomarker sollen anschließend in eine prospektive Validierungsstudie eingebracht werden mit dem Ziel, sie mittelfristig in Therapieentscheidungen für Patienten einzubeziehen.

**10. Vorhandene Daten**

* Literatur? (keine klinischen Daten bisher)
* Labor-(in vitro-) Versuche?: Ja
* Tierversuche? JA
* Untersuchungen am Menschen: entfällt

**11. Versicherungsschutz**

Bestehender Versicherungsschutz: für den Patienten/Probanden ja Versicherungsträger (Nr. der Police): Allianz GHA 30/0410/5302224/490

**12. Geplante Versuchsanordnung**

In dieser multlzentrischen Studie (Dresden, Berlin, Essen, Frankfurt, Freiburg, Heidelberg, München LMU und Rechts der Isar, Tübingen) sollen retrospektiv klinische und biologische Biomarker für das Ergebnis der Radio(chemo)therapie bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen evaluiert werden. Dazu werden die Daten von Patienten erfasst, die folgende Kriterien erfüllen:

a) Primäre Radiochemotherapie: Stadium III-IV inoperable lokal fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, des Oropharynx oder Hypopharynx; Cisplatin-basierte Radiochemotherapie mit mindestens 70 Gy (ca. 40 Patienten pro Zentrum)

b) Postoperative Radiochemotherapie: Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, des Oropharynx oder Hypopharynx, mit lokoregional hohem Rezidivrisiko (T2-3 Rl; T4; >3 befallene Lymphknoten, Jeder Lymphknotenbefall mit extrakapsulärem Wachstum der Lymphknotenmetastase, Cisplatln-basierteRadiochemotherapie mit mindestens 60 Gy (ca. 40 Patienten pro Zentrum)

***Obligat:*** Behandlung zwischen 2004 und 2009 (evtl. 2010, mindestens 3 Jahre follow-up zum Zeitpunkt der Auswertung), komplette klinische und Labor- Basisuntersuchungen, qualitative hochwertige blldgebende Diagnostik (Kontrastmittel-verstärkte CT oder MRT) vor Therapie und in der Nachsorge, elektronischer Bestrahlungsplan Im DICOM-RT-Format, komplette Behandlungsdaten, lokale und regionaleTumorkontrolldaten, Daten zu Fernmetastasierung, Überll:!bensdaten, Paraffinblock der Tumorblopsie oder des Op.-Präparates, Op.-Bericht und histologischer Befund. Zusätzlich erwünscht, aber nicht obligat: FOG-PET (andere Tracer wie F-MISO falls vorhanden), Blutproben (DNA, RNA, Proteine), gefrorenes Tumormaterial

**Folgende Daten sollen erfasst und evaluiert werden:**.

* bildegebende Untersuchungen (CT, MRT, PET-CT) vor Therapie und während Nachsorge zur Erfassung von Tumorparametern wie Größe, Lokalisation des Rezidiv
* klinische Daten der Patienten (Alter, Begleiterkrankungen, Tumorstadium etc.) -Bestrahlungsplan (ortsaufgelöste dosimetrlsche Information)-hier sind Korrelationen mit der Lage des Rezidivs geplant
* Sammlung von in Paraffin eingebettetem Tumormaterial zur Evaluierung der Biomarker (DNA-, RNA-Extraktion, immunhistiochemische Färbungen an Microarrays).
* falls vorhanden, asservierte Blutproben

Die Sammlung der Gewebeproben erfolgt in pseudonymisierter Form zentral in Dresden. Rückschlüsse auf den jeweiligen Patienten sind nur an dem Zentrum möglich, das den Patienten wegen seiner Erkrankung betreut. Das heisst für uns am Standort Dresden sind die externen Daten anonym. Nach zentraler DNA-, RNA-Extraktion und Erstellung von tissue mlcroarrays werden die Proben weiterhin pseudonymisiert zwischen den Zentren für die Evaluierung der Biomarker ausgetauscht.  
Die Auswertung der klinischen Patientendaten erfolgt zunächst an jedem Zentrum individuell, die pseudonymisierten Datensätze werden dann zusammengefasst für die Korrelation des klinischen Ergebnisses mit den Biomarkern. Bestrahlungsplan- und Bilddaten (MRT, CT, PET-CT) werden ebenfalls pseudonymisiert zentral in Dresden gesammelt und stehen den Zentren für die Evaluierung zur Verfügung.

Für die Auswertung klinischer Daten von Patienten aus unserer Klinik liegen bereits Ethikvoten vor (EK255082010, EK77032012). Für die retrospektive Untersuchung von Biomarkern an eingelagertem Biomaterial liegt ein Ethikvotum im Institut für Pathologie vor. Weitere Biomarker-Untersuchungen an vorhandener diagnostischer Bildgebung und Bestrahlungsplänen sollen innerhalb dieses Projektes zusätzlich durchgeführt werden.

**Angaben zur Biometrie:** Es erfolgt eine Auswertung der Prognosedaten mit Hilfe der Kaplan-Meier- Methode und der multivariablen Cox-Methode.

**13. Aufklärung der Patienten/Probanden**

Die Studie ist retrospektiv. In unserer Klinik wird seit 2005 von jedem Patienten vor Beginn seiner Behandlung ein schriftliches Einverständnis zur Auswertung seiner Krankheitsdaten eingeholt.

**14. Einverständnis des Patienten/Probanden**

Die geplante Studie wird an Patientengewebe retrospektiv durchgeführt. Zum Teil wird dabei auf Daten zurückgegriffen, für deren Auswertung bereits ein positives Ethik-Votum vorliegt.

Dresden, den 28.08.201

\*) Alternative Titel:

**Der prognostische Einfluss der CD44-Proteinexpression als Tumorstammzellmarker von**

**lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen auf das klinische Ergebnis (Korrelation der CD44 Expression mit den klinischen Endunkten: loko-regionäre Kontrolle, Fernmetastasenfreies Überleben, Gesamtüberleben) nach postoperativer Radiochemotherapie und deren Auswirkungen auf die individuelle Therapieentscheidung (Therapieeskalation, Therapiedeskalation): Eine multizentrische retrospektive Biomarker Studie für die biologische Individualisierung in der Radioonkologie des Deutschen Konsortiums für translationale Krebsforschung (DKTK).**

CD44-Proteinexpression als prognostischer Biomarker bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen: Einfluss auf Therapieentscheidungen und klinischen Verlauf nach postoperativer Radiochemotherapie - Eine multizentrische, retrospektive Biomarker Studie für die biologische Individualisierung in der Radioonkologie des Deutschen Konsortiums für translationale Krebsforschung (DKTK).

CD44-Proteinexpression als prognostischer Biomarker bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen: Einfluss auf Therapieentscheidungen und klinischen Verlauf nach postoperativer Radiochemotherapie - Eine multizentrische, retrospektive Biomarker Studie für die biologische Individualisierung in der Radioonkologie des Deutschen Konsortiums für translationale Krebsforschung (DKTK).

Der prognostische Einfluss der CD44-Proteinexpression bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach postoperativer Radiochemotherapie: Zusammenhänge mit klinischen Endpunkten, individueller Therapieoptimierung und potenziellem prognostischem Marker.

Die Auswirkung der CD44-Proteinexpression auf das klinische Ergebnis bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen post-Radiochemotherapie

Die prognostische Relevanz von CD44 als Tumorstammzellmarker für das klinische Ergebnis und Therapieentscheidungen bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach post-Radiochemotherapie:

" "Der Einfluss von CD44 als Tumorstammzellmarker auf das Therapieansprechen und die Prognose bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach Radiochemotherapie.: - Eine multizentrische, retrospektive Biomarker Studie für die biologische Individualisierung in der Radioonkologie des Deutschen Konsortiums für translationale Krebsforschung (DKTK).

Die fünf präzisesten Titel basierend auf den angegebenen Kriterien sind:

"Rolle von CD44 in der Vorhersage von Ergebnissen der Radiochemotherapie bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom: Eine multizentrische Studie"

"Prognostische Aussagekraft von CD44 in der postoperativen Radiochemotherapie bei fortgeschrittenem Kopf-Hals-Karzinom"

"Implikationen der CD44-Überexpression in der postoperativen Radiochemotherapie beim Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom"

"CD44 als Leitfaden für die individualisierte Therapie bei Kopf-, Hals- und Plattenepithelkarzinomen nach Radiochemotherapie"

"Bedeutung von CD44 in der Prognose und therapeutischen Strategien beim fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom"

"Evaluation von CD44 als Biomarker in der biologisch stratifizierten Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen"

"Die Auswirkung der CD44-Proteinexpression auf das klinische Ergebnis bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen post-Radiochemotherapie

"Bedeutung von CD44 in Therapieentscheidungen für lokal fortgeschrittene Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome nach postoperativer Radiochemotherapie"

"Tumorstammzellen und Therapieeffizienz: Eine retrospektive Korrelationsstudie von CD44-Expression und klinischem Verlauf bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach Radiochemotherapie"

1. "Rolle von CD44 bei der Vorhersage von Ergebnissen in der Radiochemotherapie bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom: Eine multizentrische Studie"

2. "Entlarvung der prognostischen Aussagekraft von CD44 in der postoperativen Radiochemotherapie bei fortgeschrittenem Kopf-Hals-Karzinom"

3. "Die Implikationen der CD44-Überexpression in der postoperativen Radiochemotherapie beim Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom"

4. "CD44: Ein potenzieller Leitfaden für die individualisierte Therapie bei Kopf-, Hals- und Plattenepithelkarzinomen nach Radiochemotherapie"

5. "Entschlüsselung von CD44: Prognose und therapeutische Strategien beim fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom überdenken"

1. "CD44 als vielversprechender Tumorstammzellmarker für die Radiochemotherapie bei fortgeschrittenem Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom"

2. "Die Zukunft der Radiochemotherapie bei Kopf-Hals-Krebs: Die Rolle von CD44 als Tumorstammzellmarker"

3. "CD44: Ein Schlüssel zur Prognose des lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinoms nach Radiochemotherapie"

4. "Die Bedeutung von CD44 in der individualisierten Therapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom"

5. "CD44: Ein vielversprechender Ansatz zur Optimierung der Radiochemotherapie bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen" 1. "Rolle von CD44 als potenzieller Tumorstammzellenmarker bei lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom nach postoperativer Radiochemotherapie"

2. "Enthüllen der prognostistischen Wirkung von CD44 bei lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom, das mit postoperativer Radiochemotherapie behandelt wird"

3. "CD44-Überexpression: Ein Prädiktor für eine schlechte lokoregionale Kontrolle bei lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf und Hals nach postoperativer Radiochemotherapie"

4. "CD44 als prognostistischer Biomarker für die individualisierte Therapie bei lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom nach postoperativer Radiochemotherapie"

5. "Untersuchung der prognostistischen Relevanz von CD44 bei lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf und Hals nach postoperativer Strahlenchemotherapie"

1. "Rolle von CD44 bei der Vorhersage von Ergebnissen in der Radiochemotherapie bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich: Eine multizentrische Studie"

2. "Das prognostische Potenzial von CD44 in der postoperativen Radiochemotherapie bei fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs aufdecken"

3. "Die Auswirkungen der Überexpression von CD44 bei postoperativer Radiochemotherapie bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich"

4. "CD44: Ein potenzieller Leitfaden für individualisierte Therapie bei Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs nach Radiochemotherapie"

5. "CD44 entschlüsseln: Prognose und therapeutische Strategien bei fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs neu überdenken". 1. "Die Rolle von CD44: Prognostische Relevanz bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach Radiochemotherapie"

2. "CD44-Überexpression und ihre Auswirkungen auf das klinische Management von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen"

3. "Bewertung von CD44 als Biomarker für Therapieansprechen und Prognose bei postoperativer Radiochemotherapie"

4. "CD44: Ein Schlüssel zur Verbesserung der Prognose nach Radiochemotherapie für fortgeschrittene Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome"

5. "Nutzung von CD44 als Prognoseinstrument für Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome: Analyse und Ergebnisse" 1. "Die Auswirkungen von CD44 auf die Prognose von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach Radiochemotherapie"

2. "CD44 als Tumorstammzellmarker: Ein Schlüssel zur Prognose von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen"

3. "Analyse der CD44-Expression als Einflussfaktor auf die Prognose von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen"

4. "CD44-Überexpression und ihr Einfluss auf die Behandlung von fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen"

5. "Die Rolle von CD44 bei der Prognose und Behandlung von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen"

1. "Role of CD44 in Predicting Outcomes in Radiochemotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Multicenter Study"

2. "Unmasking the Prognostic Power of CD44 in Postoperative Chemoradiotherapy for Advanced Head and Neck Carcinoma"

3. "The Implications of CD44 Overexpression in Postoperative Chemoradiotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma"

4. "CD44: A Potential Guide to Individualized Therapy in Head, Neck and Squamous Cell Carcinoma Post-Chemoradiotherapy"

5. "Decoding CD44: Rethinking Prognosis and Therapeutic Strategies in Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma" 1. "Role of CD44 in Predicting Outcomes in Radiochemotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Multicenter Study"

2. "Unmasking the Prognostic Power of CD44 in Postoperative Chemoradiotherapy for Advanced Head and Neck Carcinoma"

3. "The Implications of CD44 Overexpression in Postoperative Chemoradiotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma"

4. "CD44: A Potential Guide to Individualized Therapy in Head, Neck and Squamous Cell Carcinoma Post-Chemoradiotherapy"

5. "Decoding CD44: Rethinking Prognosis and Therapeutic Strategies in Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma"

1. "CD44: Ein prognostisches Werkzeug für fortgeschrittene Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome?"

2. "Die Bedeutung von CD44 in der Prognose und Behandlung von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen"

3. "CD44-Expression: Ein potenzieller Wegweiser in der Behandlung von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen"

4. "CD44: Ein möglicher Schlüssel zur individualisierten Therapie bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen"

5. "Auf dem Weg zu personalisierter Therapie: Die Rolle von CD44 bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen" 1. "CD44-Überexpression und ihre Auswirkungen auf die Prognose von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen"

2. "Analyse der CD44-Expression: Neuer Ansatz zur Prognose von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen"

3. "Die Rolle des CD44 als Tumorstammzellmarker bei der Therapieoptimierung von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen"

4. "Die prognostische Relevanz von CD44 als Tumorstammzellmarker bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen"

5. "CD44: Eine potentielle Lösung für die Prognoseschätzung und Therapieoptimierung von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen"