

Untersuchungen zur Expression von CD168 (RHAMM) bei Kopf – Hals - Karzinomen

Steffen Dommerich, Korinna Jöhrens*, Agnieszka Sczepek, Katharina Stölzel

Klinik für HNO-Heilkunde (CVK, CCM), Campus Charité Mitte (Dir.: Prof. Dr. Heidi Olze)

* Institut für Pathologie, Campus Charité Mitte (Dir.: Prof. Dr. Dr. h. c. Manfred Dietel)

Einleitung

Bislang konnte bei Kopf-Hals-Karzinomen kein Biomarker für Screening und Krankheitsverlauf identifiziert werden. CD168 (RHAMM), der „receptor of hyaluronan mediated motility“, ist im Zytoskelett und im Zentrosom lokalisiert und reguliert unter anderem Wachstumsfaktorrezeptoren, zelluläre Signalkaskaden und die Ausbildung des mitotischen Spindelapparates. Das Protein wird jedoch auch in vielen Malignomen vermehrt exprimiert und korreliert dabei sowohl mit der Tumprogression als auch mit einer schlechten Prognose. Der Einfluss erhöhter RHAMM-Expression konnte bisher bereits bei Karzinomen des Magens, der Brust, der Niere, der Blase, der Prostata, des Endometriums, des Rektums sowie bei Leukämie, Lymphomen und Myelomen nachgewiesen werden. Ziel unserer Studie ist die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Metastasierungsverhalten der untersuchten Kopf-Hals-Karzinome und der Expression von RHAMM im histologischen Präparat.

Material und Methoden

In einer retrospektiven Analyse wurde das Metastasierungsverhalten der Karzinome mit der Expression von RHAMM im histologischen Präparat korreliert. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Mundhöhlen-, Oropharynx-, Hypopharynx- oder Larynxkarzinom. Zudem musste der zeitliche Abstand zwischen Erstdiagnose und Beginn der Studie mindestens 3 Monate betragen, um eine Aussage über den Verlauf der Erkrankung treffen zu können. Nach histologischer Sichtung der Schnitte mit dem Nachweis von Karzinominfiltraten wurden Präparate gewählt, die die Invasionsfront darstellten. Es erfolgte eine immunhistologische Färbung zum Nachweis von CD168 (Abb. 1). Die Färbungen wurden maschinell mit dem Färbautomaten BOND von Leica durchgeführt.

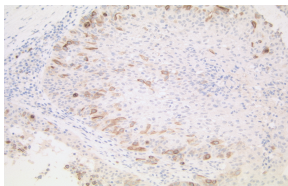


Abb.1: RHAMM-Expression im Bereich der Tumorfrente eines Plattenepithelkarzinoms

Ergebnisse

Insgesamt wurden 61 Patienten in die Studie einbezogen, von denen 6 an einem Mundhöhlenkarzinom erkrankt waren, 9 an einem Hypopharynxkarzinom und 19 an einem Oropharynxkarzinom. Am häufigsten war das Larynxkarzinom mit 27 Patienten. Bei vier Patienten wurde histologisch ein kapselüberschreitendes Wachstum nachgewiesen. Von den insgesamt 61 Patienten entwickelten 29 Patienten Metastasen. Bei 24 dieser 29 Patienten wurden cervikale Metastasen bei der Erstdiagnose festgestellt. Nur bei einem Patienten lagen zu diesem Zeitpunkt Fernmetastasen vor. Im Verlauf trat bei 11 Patienten eine cervikale Metastasierung auf. In vier Fällen zeigten sich Fernmetastasen im Verlauf der Erkrankung. Einzelne Patienten waren von cervikalen und zeitgleich von Fernmetastasen betroffen, teilweise sowohl zu Beginn als auch im Verlauf (Abb. 2).

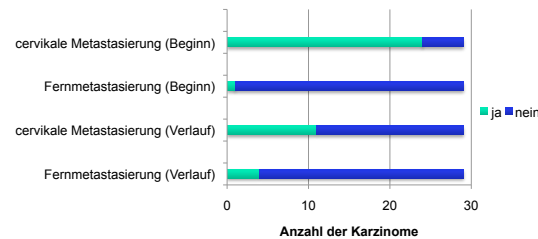


Abb.2: spezifisches Verhalten der metastasierten Karzinome (n = 29)

Bislang wurden die RHAMM-Präparate von 18 Pilotfällen ausgewertet. Alle Präparate zeigten entweder ein negativ/positives oder negatives Ergebnis. Eine Anfärbung von 100% (pos) oder mehr als 50% der Tumorzellen (pos/neg) lag in keinem Fall vor.

Betrachtet man alle Karzinome als Gesamtgruppe, zeigt sich, dass die Expression von RHAMM mit der Bewertung negativ/positiv in 9 Fällen mit der Ausbildung von Metastasen korreliert. Bei 4 Patienten war RHAMM negativ/positiv, ohne dass Metastasen vorlagen. In 4 Fällen war RHAMM negativ und es kam auch nicht zu Metastasen. Allerdings gab es auch einen Tumor mit RHAMM-Negativität, obwohl sich Metastasen entwickelten. Die Korrelation zwischen RHAMM-Expression und Metastasierung erwies sich unter Verwendung des exakten Tests nach Fischer als nicht signifikant ($p = 0,0817$) (Abb. 3).

Karzinome (gesamt)	RHAMM neg/pos	RHAMM neg	Summe
Metastasen	9	1	10
keine Metastasen	4	4	8
Summe	13	5	18

Abb. 3: Exakter Test nach Fisher für den Zusammenhang zwischen RHAMM-Expression und Metastasierung

Diskussion

Entgegen den Hinweisen aus der Literatur, konnten unsere bisherigen Untersuchungen die Eignung von CD168(RHAMM) als Biomarker für Kopf-Hals-Karzinome nicht bestätigen. Um eine repräsentativere Aussage über CD168 (RHAMM) als Biomarker in diesem Zusammenhang treffen zu können, wäre eine größere Studienpopulation von Vorteil, sowie die Berücksichtigung weiterer Faktoren, wie etwa eine HPV-Positivität, eines kapselüberschreitenden Wachstums der lokoregionalen Metastasen und des TNM-Stadiums. Sollte sich schließlich zeigen, dass die Expression im histologischen Präparat doch mit dem Metastasierungsverhalten der Kopf-Hals-Malignome in Zusammenhang steht, könnte CD168 (RHAMM) als vielversprechender Biomarker oder eventuell sogar als Angriffspunkt für eine Tumorthherapie fungieren.