

Clara Lydia Schoneweg

Dr. med.

## **Die prognostische Bedeutung des Humanen Papillomavirus für das Therapieansprechen bei Patienten mit Analkarzinom.**

Fach/Einrichtung: Radiologie

Doktorvater: Apl. Prof. Dr. med. Florian Sterzing

Seit der Entdeckung des Humanen Papillomavirus (HPV) als Hauptverursacher des Zervixkarzinoms wurde für einige weitere Tumorentitäten ein Zusammenhang mit bestimmten „high-risk“-Typen des Virus nachgewiesen oder vermutet. Ein mittlerweile intensiv erforschtes Beispiel für durch HPV verursachte Malignome sind Oropharyngeale Plattenepithelkarzinome, die sich überdies klar von nicht-HPV-assoziierten Entitäten derselben Region abzugrenzen scheinen. Letztere haben laut zahlreicher Studien eine deutlich schlechtere Prognose, weshalb hier bereits verschiedene Wege der Therapieoptimierung je nach HPV-Status untersucht werden. Auch für das Analkarzinom ergeben sich aus der Literatur Hinweise auf eine mögliche Differenzierung zwischen HPV-induzierten und nicht-HPV-induzierten Entitäten. Hier drängt sich gerade in Anbetracht der bisher unzureichenden Erklärungen für schlecht ansprechende bzw. schnell rezidivierende Tumoren die Frage auf, ob die Differenzierung anhand des HPV-Status der Schlüssel zur Identifizierung dieser Fälle sein könnte. Die Literatur beantwortet die Frage nach der prognostischen Bedeutung von HPV beim Analkarzinom bisher nur spärlich und mit teils widersprüchlichen Ergebnissen, sodass dringend Klarheit gewonnen werden muss, um Versuche zu ermöglichen, die Behandlung zu verbessern. Ziel dieser Dissertation ist die retrospektive Analyse der prognostischen Bedeutung des Humanen Papillomavirus für das Therapieansprechen bei Patienten mit Analkarzinom. Zu diesem Zweck wurde von einem Kollektiv aus 90 Patienten, die zwischen 2000 und 2012 aufgrund eines histologisch gesicherten Analkarzinoms in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie am Universitätsklinikum Heidelberg mit einer Radiochemotherapie behandelt wurden, der HPV-Status der in Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Tumorpräparate mittels PCR-basierter HPV-DNA-Detektion und p16<sup>INK4a</sup>-Immunhistochemie ermittelt. Die Ergebnisse wurden mit den klinischen Daten korreliert, um eine Gegenüberstellung der HPV-positiven und HPV-negativen Fälle im Hinblick auf Patienten- und Tumorcharakteristika sowie Therapieerfolg in Form von progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben zu erarbeiten.

Für Patienten mit konkordant HPV-DNA- und p16-positiven Tumoren ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber allen anderen Gruppen sowohl für das Gesamtüberleben (77,1% vs. 51,4%;  $p = 0,005$ ) als auch für das progressionsfreie Überleben (64% vs. 35%;  $p < 0,001$ ). Auch in multivariaten Analysen, die außerdem T-Stadium und Alter mit einbezogen, blieb der kombinierte HPV-DNA/p16-Status ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben ( $p = 0,015$ ) und das progressionsfreie Überleben ( $p = 0,002$ ). Überdies zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang der gleichzeitigen HPV-DNA- und p16-Positivität mit der Lokalrezidiv-freien Überlebenschance ( $p = 0,023$ ), nicht jedoch mit der Fernmetastasen-freien Überlebenschance ( $p = 0,051$ ). Vergleichende Analysen aller 4 Subgruppen, die

sich aus der Kombination beider Parameter ergeben, lieferten aufgrund der sehr geringen Fallzahlen in einigen der Gruppen zwar keine statistisch signifikanten Ergebnisse, offenbarten jedoch für beide diskordanten Gruppen, analog zu konkordant negativen Tumoren, Tendenzen für ein schlechteres Gesamtüberleben bzw. progressionsfreies Überleben gegenüber der HPV-DNA(+)/p16(+) Gruppe.

Mit einem langen medianen Follow-up, einer vergleichsweise großen Patientenzahl, der Anwendung der HPV-DNA/p16-Kombinationsanalyse zur Detektion karzinogener HPV-Infektionen sowie der zusätzlichen Betrachtung der diskordanten Gruppen vereint die vorliegende Studie Qualitäten, die in dieser Kombination in der Literatur bisher nicht vertreten sind, und liefert somit einen entscheidenden Beitrag zur Erkenntnisgewinnung im Bereich der prognostischen Bedeutung des HPV-Status beim Analkarzinom. Andere Studien mit teils gegenteiligen Ergebnissen weisen im Vergleich deutliche Schwächen auf. Mit dieser Arbeit verdichten sich also die Hinweise auf ein besseres Therapieansprechen HPV-induzierter Analkarzinome. Wegweisend ist überdies die Erkenntnis, dass der Verlust der lokalen Kontrolle ein wesentlicher Grund für die Therapieresistenz nicht-HPV-induzierter Analkarzinome zu sein scheint, weshalb sich hier Therapiestrategien zur Verbesserung der lokalen Kontrolle lohnen könnten. Außerdem sprechen die Daten dieser Untersuchung dafür, dass der kombinierte HPV-DNA/p16-Status die spezifischste Methode für die Detektion der kausalen HPV-Assoziation in archiviertem Tumormaterial darstellt.

Wichtige Ansatzpunkte für weiterführende Studien, die aus den Erkenntnissen der vorliegenden Arbeit hervorgehen, sind die Notwendigkeit der genannten Kombinationsanalyse als Grundlage für Subgruppenbildungen, die intensivere Erforschung der diskordanten Gruppen, die Frage nach weiteren prognostischen Faktoren innerhalb der HPV-DNA(+)/p16(+) Gruppe und schließlich verschiedene Strategien, die Therapie je nach HPV-Status zu intensivieren bzw. zu deeskalieren. Dafür sind klinische, möglichst multizentrische und prospektive Settings sowie genetische und tumorbiologische Untersuchungen notwendig.