

Katharina Sophia Sommer
Dr. med.

Die prädiktive Bedeutung der p16INK4a-Expression in der Therapie lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome mit Cetuximab-basierter Radioimmuntherapie

Fach/ Einrichtung: Pathologie

Doktorvater: Professor Dr. med. Wilko Weichert

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 39 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom (KHPEK), welche eine Radiotherapie mit Cetuximab erhielten, hinsichtlich der prädiktiven sowie prognostischen Bedeutung der p16-Expression ihres Karzinoms untersucht. Bezüglich der Bestimmung der immunhistochemischen p16-Expression wurden drei verschiedene Scoring-Algorithmen angewendet (Rischi-, Lassen-, sowie Ang-Score). Dabei lag der Anteil der p16-positiven KHPEK bei 38,5 % nach dem Rischi-, 25,6 % nach dem Lassen- sowie 15,4 % nach dem Ang-Score. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen klinisch-pathologischer Charakteristika und p16-Expression gefunden werden. Tendenziell waren die Patienten mit p16-positiven KHPEK eher älter als 65 Jahre, eher männlichen Geschlechts und wiesen häufiger ein oropharyngeales Plattenepithelkarzinom auf. Der über PCR und HPV-Subtypisierung ermittelte HPV-Status korrelierte mit dem p16-Status für alle Scoring-Algorithmen. Diese Korrelationen waren jedoch nicht statistisch signifikant. Vier von fünf HPV-positiven KHPEK wiesen den Typ 16 und ein KHPEK den Typ 68 auf. Patienten mit einem p16-positiven KHPEK charakterisierten sich durch ein signifikant günstigeres Gesamt- sowie lokales Progressionsfreies Überleben. Das Gesamtüberleben war bei p16-Positivität ebenfalls günstiger, dieser Vorteil war jedoch nur bei Anwendung des Rischi- sowie Lassen-Scoring-Algorithmus statistisch signifikant. Das Fern-Progressionsfreie Überleben wurde durch einen p16-positiven Status ebenfalls günstig beeinflusst, dieser Zusammenhang erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Da jeder der angewendeten Scoring-Algorithmen eine Hochrisiko-HPV-Infektion (ermittelt über PCR) anzeigen konnte, bleibt die Frage nach dem Grad der p16-Expression bzw. dem Scoring-Algorithmus zu klären, welcher eine klinisch relevante Hochrisiko-HPV-Infektion anzeigen und demnach eine prognostische Aussagekraft mit möglicherweise therapeutischer Konsequenz treffen könnte.

Auffallend waren die günstigen Überlebensraten für p16-positive, aber HPV-negative KHPEK, sodass sich die Frage nach der prognostischen sowie prädiktiven Aussagekraft einer HPV-unabhängigen p16-Expression für KHPEK allgemein sowie für die einzelnen anatomischen Untergruppen stellte, welche nach wie vor noch nicht abschließend geklärt ist.

Zudem wurden vier KHPEK-Zelllinien (Cal27, FaDu, UM-SCC-17B und UD-SCC-2) bezüglich ihres Ansprechens auf eine alleinige Cetuximab- sowie Radiotherapie, als auch auf eine kombinierte Behandlung im Rahmen eines Kolonie-Formationsassays hin untersucht. Dabei zeigten lediglich die HPV-negativen und p53-mutierten Zelllinien Cal27 und FaDu einen Abfall der Kolonien nach Cetuximab-Behandlung. Dahingegen zeigten alle Zelllinien ein Ansprechen auf eine Behandlung mittels Radiotherapie. Ein radiosensibilisierender Effekt durch Cetuximab konnte lediglich bei der Zelllinie FaDu gesehen werden. Mittels Ion Torrent Sequenzierung konnte bei den Cetuximab-resistenten Zelllinien eine homozygote *PTEN*-Deletion (UD-SCC-2) sowie eine *RAS*- und *PIK3CA*-Mutation (UM-SCC-17B) gefunden werden, welche die Resistenz erklären könnten. Das Mutationsprofil der Zelllinien ergab weiterhin, dass alle HPV-negativen Zelllinien Mutationen entscheidender Komponenten des Zellzyklus aufwiesen, während die HPV-positive Zelllinie diese nicht aufwies. Bezüglich des *TP53*-Status der Zelllinien kann im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine prädiktive Bedeutung nur hinsichtlich einer alleiniger Cetuximabtherapie angenommen werden, in dem

sich die p53-mutierten- im Vergleich zu den p53wt-Zelllinien als Cetuximab-sensibel erwiesen. Demnach können die Mutationsprofile der untersuchten Zelllinien Hinweise auf Mediatoren geben, welche eine Cetuximab-Resistenz bedingen und demnach eine prädiktive Bedeutung innehaben könnten. Ein Beweis für den Zusammenhang lässt sich jedoch aus den vorliegenden Untersuchungen nicht ableiten.

Um das klinische Verhalten von KHPEK nach Cetuximab-basierter Radioimmuntherapie weiter untersuchen zu können, sollten demnach neben der p16-Expression auch Veränderungen von Zellzyklus-Genen (wie *CDKN2A* und *CCND1*), von Genen des TGF- β -Signalwegs (wie *SMAD4*), des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs (wie der katalytischen Untereinheit *PIK3CA* und des inhibitorischen Bestandteils *PTEN*) sowie der Ras-vermittelten Signalübertragung in Betracht gezogen werden.