

Martin Samuel Jakob

Dr. med.

Die Rolle des Humanen Papillomavirus in Ätiologie, Klinik und Prognose bei radioonkologischen Patienten mit Ösophaguskarzinom

Fach/Einrichtung: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Florian Sterzing, MBA

Das Ösophaguskarzinom stellt in Deutschland eine seltene, aber prognostisch sehr ungünstige Tumorentität dar und ist weltweit die sechsthäufigste tumorbedingte Todesursache. Therapeutisch stehen multimodale Therapiekonzepte im Vordergrund, allerdings fehlen zuverlässige prognostische und prädiktive Parameter auf biologischer und molekularer Ebene, die eine Therapiestratifizierung im Sinne eines individualisierten Behandlungskonzeptes ermöglichen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Bedeutung des Humanen Papillomavirus, seines Surrogatparameters p16^{INK4a} und des Tumorsuppressorproteins Rb in Bezug auf die Prävalenz, Ätiologie, Prognose und Prädiktion bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom sowie die Einordnung der Ergebnisse vor dem Hintergrund von bereits vorhandenen klinischen prognostischen Parametern.

Dafür wurden die klinischen, diagnostischen und therapeutischen Merkmale von 120 Patienten mit Ösophaguskarzinomen erhoben, die im Zeitraum Januar 2000 bis Dezember 2012 an der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Heidelberg behandelt wurden. Die prätherapeutischen Gewebeproben der Patienten wurden mittels Immunhistochemie auf die Expression des Surrogatparameters p16 sowie des Rb-Proteins sowie mittels PCR auf das Vorliegen von HPV-DNA untersucht.

Zwölf Patienten (11,1%) waren HPV-positiv, eine diffuse Positivität für p16 konnte in 24 Fällen (20,0%) nachgewiesen werden. Die Anzahl der gleichzeitig HPV- und p16-positiven Fälle war mit zwei Fällen (1,9%) niedrig. Das p16-Protein ist bei HPV-assoziierten Tumoren ein anerkannter und zuverlässiger Surrogatparameter für eine transformierende HPV-Infektion. Daher ist anzunehmen, dass die ätiologische Bedeutung des HPV in dem untersuchten, für Niedrigprävalenzgebiete repräsentativen Kollektiv gering einzuschätzen ist. In explorativen Subgruppenanalysen konnte in Bezug auf den HPV-Status gezeigt werden, dass HPV-positive Patienten signifikant häufiger eine Chemotherapie erhielten ($p=0,026$). Bei

der Analyse der p16-Subgruppen wurde deutlich, dass bei p16-positiven Patienten signifikant häufiger ein Adenokarzinom diagnostiziert wurde ($p < 0,001$). In der Rb-Immunhistochemie zeigte sich in 73,1% aller Fälle eine Rb-Negativität (0-25% positive Zellen) sowie in 26,9% aller Fälle eine Positivität mit $>25\%$ positiven Zellen.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit der Patienten lag bei 25,9 Monaten bei einer Spannweite von 1,4-144,9 Monaten, die geschätzten 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei 24,6% bzw. 20,0%. In univariaten Analysen wurden T- und M-Status, Alkoholmissbrauch, Chemotherapie sowie fokale Positivität für p16 als prognostisch signifikante Variablen in Bezug auf das OS identifiziert. Multivariat bestätigten sich der T-Status sowie die Chemotherapie als unabhängige prognostische Faktoren in Bezug auf das OS (T3-Status: Hazard Ratio 3,052, 95%-Konfidenzintervall 1,484-6,276; Chemotherapie: HR 0,256, 95%-Konfidenzintervall 0,151-0,435).

Im Gesamtkollektiv ergab sich bei den Überlebensanalysen kein signifikanter Einfluss des Humanen Papillomavirus auf das OS sowie auf das PFS der untersuchten Patienten. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit fokaler p16-Positivität gegenüber den p16-negativen Patienten im Sinne einer günstigeren Prognose bei fokaler p16-Expression ($p=0,040$). Es ist daher anzunehmen, dass das fokale Expressionsmuster als Zeichen einer partiellen Seneszenz des untersuchten Gewebes gewertet werden kann, sodass die entsprechenden Patienten eine vergleichsweise bessere Prognose aufweisen.

Bei denjenigen Patienten, die eine definitive Radiochemotherapie erhielten, wurde ebenfalls eine signifikant verbesserte Prognose der Patienten mit fokaler Positivität deutlich, sowohl im Hinblick auf das OS ($p=0,016$) als auch beim progressionsfreien Überleben ($p=0,038$). Auch die HPV-Positivität hat in der Gruppe der definitiv therapierten Patienten einen signifikanten Einfluss auf das Outcome, das PFS ist für HPV-positive Patienten signifikant verlängert ($p=0,044$). Trotz des fehlenden Nachweises eines kausalen Zusammenhanges zwischen dem Humanen Papillomavirus und der Entstehung eines Ösophaguskarzinoms zeigen die Ergebnisse, dass neben einer fokalen Positivität für p16 auch Patienten mit HPV-Positivität eine deutliche Tendenz zur verbesserten Prognose aufweisen, insbesondere nach einer Radio- bzw. Radiochemotherapie.

Auch wenn die vorliegenden Daten Hinweise liefern, die ein verbessertes Ansprechen HPV-positiver Ösophaguskarzinompatienten auf eine definitive Radiochemotherapie suggerieren, scheint zum jetzigen Zeitpunkt eine prätherapeutische HPV-Analyse zur Therapiestratifizierung bei Patienten in Niedrigprävalenzgebieten keine geeignete Methode

darzustellen, um das Outcome der Patienten maßgeblich zu verbessern. Weitere umfassende Studien zu den Zusammenhängen zwischen HPV, p16 und dem Ösophaguskarzinom sind daher notwendig, um die Zusammenhänge besser verstehen zu können. Auch die Evaluation anderer potenzieller prognostisch und prädiktiv wertvoller Parameter könnte in Zukunft die Grundlage für eine individuellere und wirksamere Therapie bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen schaffen. Eine verstärkt interdisziplinäre Herangehensweise an HPV-induzierte Tumoren unterschiedlicher Lokalisationen könnte außerdem das Verständnis der Erkrankungen und auch das Outcome der Patienten verbessern.