

Zusammenfassung über den aktuellen Stand der Hamburger HPV-Oropharynxkarzinom-Screeningstudie (PHORECAST)

Während die weltweite Inzidenz von HPV-bedingten Oropharynxkarzinomen (HPV-OPC) weiter zunimmt, wird die Frühdiagnose durch das Fehlen nachweisbarer Vorläuferläsionen erschwert. Jedoch sind Serumantikörper gegen frühe (E=early) HPV16-Proteine bereits mehrere Jahre vor der Tumordiagnose nachweisbar. Zudem entwickelt sich der Nachweis von HPV-DNA aus Liquid-Biopsy-Proben zu einem relevanten prädiagnostischen Marker, aktuell allerdings vor allem zur Rezidiverkennung und noch nicht für primäre HPV-OPC. Ziel der PHORECAST Studie ist es, prospektiv den positiven Vorhersagewert dieser Marker im Kontext der Hamburg City Health Study (HCHS) zu definieren, der weltweit größten prospektiven epidemiologischen Kohortenstudie eines einzelnen Zentrums. Mit Beginn in 2016 sollen hier insg. 45.000 Teilnehmern im Alter von 45-74 Jahren rekrutiert werden. In einer *Proof-of-Concept*-Studie wurden 4424 geeignete Serumproben der ersten 5000 Teilnehmern mittels Multiplex-Serologie auf Antikörper gegen 4 frühe HPV16-Proteine (E1, E2, E6, E7) untersucht. Aufgrund von Positivität gegen das HPV16-E6 Protein konnten insgesamt 21 Risikoprobanden zu halbjährlich Kopf-Halsuntersuchungen zur Tumorerkennung eingeladen werden, davon 10 mit Positivität gegen mindestens ein weiteres HPV-Protein, die als Personen mit besonders hohem Risiko eingestuft wurden.

Nach bislang ca. 5 Jahren Follow-up wurde bei 5 der 10 Hochrisikoprobanden ein HPV-OPC im Stadium I diagnostiziert (4x pT2 pN1 cM0, 1x pT1 pN0 cM0) und entsprechend den internationalen Leitlinien behandelt. Longitudinale Untersuchungen der Blutproben aus den Follow-up-Untersuchungen zeigten, dass alle Tumorfälle durchgehend positiv für E6- und E2-Antikörper waren, während die Positivität für E7 und E1 weniger einheitlich war. Im Gegensatz dazu waren nur 3/5, bzw. 1/5 der tumorfreen Probanden durchgehend positiv für E6, bzw. ein zweites Antigen. Was die zellfreie HPV-DNA im Blut betrifft, so waren 4/5 der Tumorfälle zum Zeitpunkt der Diagnose positiv. Bei 3 Fällen lagen prädiagnostische Proben vor und alle zeigten eine vorerst minimale Positivität an der Nachweiskante und einen steilen Anstieg kurz vor der Diagnose. Die tumorfreen Probanden waren alle negativ, mit Ausnahme eines einzigen Teilnehmers, der über fünf Jahre hinweg kontinuierlich minimale Positivität für zellfreie HPV-DNA im Blut zeigte. Der bisher einzige Tumorfall in der Niedrigrisikogruppe zeigte sich in dem einzigen von 11 Teilnehmern dieser Kohorte, der eine Serokonversion zu einem zweiten Antikörper und HPV-DNA-Positivität in Blut-, sowie in Gurgelproben aufwies, was klar für eine Relevanz longitudinaler Biomarkertestung spricht. In der Hochrisikogruppe zeigte sich für HPV-DNA aus Gurgelproben neben den Tumorfällen auch klare Positivität in 2 bisher tumorfreen Teilnehmern, welche aktuell weiter beobachtet werden.

Insgesamt zeigen unsere Daten, dass ein serologisches Screening auf HPV-OPC durchführbar ist. Eine longitudinale Erfassung verschiedener Biomarkern kann die ursprüngliche Risikoklassifizierung dynamisch ergänzen und wahrscheinlich ein individuelles Follow-up ermöglichen. Nach der hier erfolgten Etablierung aller Arbeitsschritte und generell positiven Evaluation des Konzeptes im prospektiven Setting soll nun anhand der nächsten ca. 17.000 HCHS Teilnehmer die Methodik an einer größeren Kohorte validiert und weitere Biomarker integriert werden, um ein optimales Screeningprogramm für HPV-OPC zu etablieren.