Immuntherapeutischer Ansatz aussichtsreich

Seit einiger Zeit befinden sich verschiedene immuntherapeutische Ansätze für die Behandlung des Kopf-Hals-Karzinoms in klinischer Entwicklung. Um die körpereigene Abwehr gegen Kopf-Hals-Karzinome aktivieren zu können, ist eine genauere Charakterisierung der Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TIL) hilfreich.

HPV-induzierte Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches – die fast ausschließlich den Oropharynx betreffen – befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig schon in einem fortgeschrittenen Stadium; dennoch ist die Prognose hier besser als bei den mit Tabak- und Alkoholkonsum assoziierten Tumoren. Diverse Befunde bei HPV-positiven Tumoren, wie z. B. eine ausgeprägte Infiltration mit T-Zellen, deuten auf eine verstärkte lokale tumorspezifische T-Zell-Antwort hin.

In einer explorativen Studie wurde Tumorgewebe von 50 Patienten auf das Vorhandensein von HPV sowie auf Überexpression von p53 – eines der häufigsten immunhistochemischen Merkmale der

nicht-viral bedingten Kopf-Hals-Karzinome – getestet. Fast alle zwölf HPV16-positiven Tumoren befanden sich im Oropharynx.

Es gelang, T-Lymphozyten aus Tumorbiosaten von 19 Patienten zu kultivieren. Sechs von acht der HPV-positiven Tumoren wiesen HPV16-spezifische T-Zellen auf, dagegen keiner der zwölf HPV-negativen Tumoren. Funktionell aktive HPV-spezifische T-Zellen konnten im Tumor bzw. in Lymphknoten entdeckt werden. Die lokale HPV-spezifische T-Zell-Antwort umfasste eine gemischte Population von TH1-, TH2- und regulatorischen T-Zellen sowie von IFN-gamma-produzierenden CD8-positiven T-Zellen. Möglicherweise spielen die lo-

kalen adaptiven Immunzellen eine Rolle beim besseren Ansprechen auf Chemotherapie sowie dem längeren Überleben dieser Patientengruppe.

Die Autoren halten es für möglich, dass die Stimulation der lokalen Immunität helfen könnte, die Balance in Richtung einer feindlichen, tumoriziden Umgebung zu verändern, zumal der Oropharynx auch relativ gut zugänglich ist. Man könnte ähnliche Strategien wie bei HPV16-induzierten Läsionen der Vulva einsetzen, wo man bereits mit verschiedenen Formen von Immuntherapie erfolgreich experimentiert.

Fazit: Die gegen Virus-Peptide gerichtete spezifische T-Zell-Immunität verweist den Autoren zufolge auf eine Anti-Tumor-Aktivität. Dies spricht dafür, die Arbeiten an einer immuntherapeutischen Option voranzutreiben.

Waltraud Paukstadt

Heusinkveld M et al. Systemic and local human papillomavirus 16-specific T-cell immunity in patients with head and neck cancer. *Int J Cancer*. 2012;131(2):E74-85.

Schilddrüsendiagnostik – RNA-Analysen können Malignität ausschließen

Wenn die Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse verdächtige unklare Befunde liefert, könnten künftig Genanalysen der Feinnadelbiopsate weiterhelfen.

Eine Genanalyse, welche die Aktivität von fast 170 Genen berücksichtigt, könnte die Schilddrüsendiagnostik und die Entscheidung für oder gegen eine Operation erleichtern. Mit 95 % hat die Analysemethode einen hohen negativen Vorhersagewert für Atypien mit unklarer Bedeutung und fischt so gut Patienten heraus, deren Knoten mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht maligne sind.

Um eine Möglichkeit zu finden, mit der sich das verhindern ließe, haben US-Ärzte um Erik K. Alexander bei mehr als 4.800 Feinnadelbiopsaten von 3.789 Patienten eine Genanalyse vorgenommen, bei der die Aktivität von 167 Genen untersucht wurde. Damit lässt sich Gewebe als benigne oder verdächtig einstufen. 25 Gene wurden in den

Test eingebaut, um seltene Neoplasien herauszufiltern. Validiert wurde die genetische Analyse bei mehr als zwölf malignen und benignen histologischen Subtypen. Dazu wurden mehr als 247.000 Boten-RNA-Moleküle aus malignen und benignen Geweben mit dem Test analysiert.

Biopsiert wurden gutartige oder verdächtige Knoten. Von den mehr als 4.800 Biopsaten war die Histologie von 577 Proben (12 %) zunächst unklar. Wie die Forscher berichteten, wurden schließlich von 265 Knoten, die Zellen mit weiter unklarer Dignität enthielten, nach histopathologischen Untersuchungen insgesamt 85 als maligne eingestuft.

Mit dem Gentest ließen sich anschließend von den 85 Knoten insgesamt 78

Knoten korrekt als „verdächtig“ einstufen. Das entspricht einer Sensitivität von 92 %. Und von 180 nicht malignen Proben wurden 93 mit dem Gentest korrekt als benigne erkannt, was einer Spezifität von 52 % entspricht.

Die Berechnung des negativen Vorhersagewertes für „Atypien mit unklarer Bedeutung“ bzw. „follikuläre Veränderungen mit unklarer Bedeutung“ ergab einen Wert von 95 %, für „follikuläre Neoplasien“ oder „Läsionen mit Verdacht auf solche Veränderung“ einen Wert von 94 % und für „verdächtige zytologische Befunde“ von 85 %. Der letztgenannte negative Vorhersagewert ist mit 85 % zwar deutlich niedriger. Doch das sich daraus ergebende Risiko von 15 % für einen malignen Knoten sollte nach Ansicht der Ärzte bei der Entscheidung für oder gegen eine Hemithyreoidektomie oder eine Total-Op. hilfreich sein.

Peter Leiner

Alexander EK et al. Preoperative Diagnosis of Benign Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology. *N Engl J Med*. 2012;367(8):705-15.