S. Lang

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

Experimentelle Onkologie

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
liebe Freunde der HNO,

es ist mir erneut eine besondere Freude, Ihnen nach unserem Leitthemenheft „Klinische Onkologie“ im September in der heutigen Ausgabe Aktuelles sowie Innovatives zur experimentellen Onkologie zu präsentieren.

Mit den neuen immuntherapeutischen Strategien zur Behandlung von Kopf-Hals-Karzinomen rückt das Themenfeld der Immunonkologie verstärkt in den Fokus. In einer Übersichtsarbeit erläutern uns *Jadwiga Jablonska, Sven Brandau* et al. als Auftakt zum aktuellen Heft die Rolle von neutrophilen Granulozyten bei der Interaktion von Kopf-Hals-Tumoren und Immunsystem. Neutrophile Granulozyten sind als „Fresszellen“ von zentraler Bedeutung bei der Infektabwehr. In den letzten Jahren ist klargeworden, dass diese Zellen aber zusätzlich eine wesentliche Bedeutung als prognostischer immunologischer Biomarker bei Krebserkrankungen haben. Der Artikel beleuchtet die immunologischen Hintergründe sowie damit einhergehende klinische Implikationen in der HNO-Onkologie.

» Im Blut nachweisbare Biomarker könnten in Zukunft eine minimal-invasive Analyse darstellen

Ein weiterer innovativer Aspekt wird von *Maren Wallesch* et al. in ihrem Artikel untersucht: im Blut nachweisbare Biomarker („liquid biopsy“), welche in Zukunft eine minimal-invasive und im Therapieverlauf leicht durchführbare Analyse darstellen könnten. Neben zirkulieren-

den Tumorzellen, „circulating free DNA“ und microRNA werden auch zirkulierende Vesikel genau erläutert. Für den jeweiligen Biomarker wird die aktuelle Studienlage zusammengefasst. Die Autoren resümieren, dass die „liquid biopsy“ als gering invasive Diagnostik eine Möglichkeit des immunologischen Echtzeitmonitorings bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen bietet, mit entsprechenden Konsequenzen für Diagnostik und Therapie. So erscheint auch die Erstellung personalisierter Therapiekonzepte durch Bestimmung dieser Biomarker greifbarer zu werden. Eine fehlende Standardisierung der einzelnen Schritte, d. h. von der Probensammlung über die Analyse bis zur Auswertung und Festlegung der Cut-off-Werte, limitiert bisher jedoch den Einsatz in der klinischen Routine und macht weitere Studien notwendig.

Die Erfassung des humanen Mikrobioms und insbesondere die Erforschung möglicher Zusammenhänge zwischen dessen lokaler Komposition und der Entstehung von Tumoren hat in den letzten Jahren zunehmend an Dynamik gewonnen. Nach einem Überblick über die Mechanismen der mikrobiomassoziierten Karzinogenese präsentieren wir Ihnen in einem Artikel von *Stephan Lang* et al. erste Erkenntnisse aus der Essener Arbeitsgruppe zum lokalen humanen Mikrobiom bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen: Die vorläufigen Ergebnisse zeigen deutliche Unterschiede in der Komposition der bakteriellen Besiedlung zwischen Tumoren und gesunden inter- und intraindividuellen Kontrollen und geben Anlass, dieses spannende Thema weiterzuverfolgen.

In einer interessanten Übersichtsarbeit aus der Bonner HNO-Klinik berichten *Alina Franzen* et al. über etablierte und potenzielle Biomarker für Plat-

tenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs. Die Autoren legen den Fokus auf DNA-Methylierungsbiomarker und zeigen, dass sich aus diversen Materialien wie Biopsien, Blutplasma, Aspiraten usw. DNA-Methylierungsmuster bestimmen lassen, welche prognostischen und prädiktiven Charakter haben, unabhängig vom Status in Bezug auf humane Papillomaviren (HPV). Während die potenzielle klinische Anwendbarkeit dieser Daten noch Gegenstand von Studien ist, lassen Erkenntnisse zu anderen Tumorentitäten vermuten, dass die DNA-Methylierung in Zukunft auch im klinischen Alltag eine Rolle bei der Therapieplanung von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen spielen könnte.

Die Arbeitsgruppe um *Benjamin Kansy* untersuchte in Kooperation mit Kollegen aus Pittsburgh und Michigan den Effekt von freigesetzten DNA-Molekülen auf antigenpräsentierende Zellen und T-Effektor-Zellen für ein besseres Verständnis der Interaktion von nativer und adaptiver Immunantwort im Tumormilieu. Hierbei wurden essenzielle stimulatorische und inhibitorische Signalwege analysiert, die bei immunologischen Therapieansätzen berücksichtigt werden sollten. Ganz besonders zu betonen ist hierbei das zugrunde liegende Erklärungsmodell für ein verbessertes therapeutisches Ansprechen HPV-positiver Tumorpatienten durch die Freisetzung viraler DNA-Moleküle im Rahmen der Immuntherapien mit positiv regulatorischer Wirkung auf die Immunreaktion.

Michaela Plath et al. geben einen Überblick zu Mutationssignaturen bei Kopf-Hals-Tumoren. Dabei untersuchen die Kollegen, welche Auswirkungen aus dem Zusammenspiel der exogenen Umweltfaktoren mit den endogenen Zellprozessen auf die Veränderungen im Tumorgenom bestehen. Beim Kopf-Hals-Karzinom sind bisher 6 Mutationssignaturen identifiziert worden. Dabei fällt auf, dass die Mutationssignaturen eine deutliche Assoziation zu den wichtigsten ätiologischen Risikofaktoren wie Tabak, Alkohol und HPV aufweisen. Mit dem Hintergrund der zunehmenden Möglichkeiten der Big-Data-Analysen und der Perspektive der zielgerichteten, indi-

viduellen onkologischen Therapie birgt diese Arbeit noch zusätzlich Relevanz, insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung effizienterer Therapieansätze.

» Das Immunzellinfiltrat ist in den verschiedenen Tumorentitäten sehr unterschiedlich

Die heutige Ausgabe beschließen *Moritz Meyer* et al. mit ihrer Zusammenfassung des aktuellen Wissenstands hinsichtlich der Zusammensetzung des Tumormikromilieus (TME) bei Speicheldrüsenkarzinomen. Dabei zeigt sich, dass das Immunzellinfiltrat in den verschiedenen Tumorentitäten sehr unterschiedlich ist. Während beispielsweise PD-1/PD-L1 bei Adenokarzinomen NOS („not otherwise specified“) und Azinuszellkarzinomen auf Tumorzellen und tumorinfiltrierenden Lymphozyten gering exprimiert sind, lassen sie sich im Tumormilieu von Speicheldrüsenkarzinomen, adenoidzystischen Karzinomen und Mukoepidermoidkarzinomen in hoher Konzentration nachweisen. Bei etwa einem Drittel der Speicheldrüsenkarzinome wurde zudem eine Expression des Oberflächenzellrezeptors LAG3 auf tumorinfiltrierenden Lymphozyten beobachtet. LAG3 inhibiert – ähnlich wie CTLA-4 und PD-1 – die zelluläre Proliferation, Aktivierung und Homöostase von antitumoral wirksamen T-Zellen. Höhere Expressionen von LAG3 konnten dabei insbesondere bei den prognostisch ungünstigeren Entitäten wie den Speicheldrüsenkarzinomen und Adenokarzinomen NOS festgestellt werden. Diese Beobachtung könnte Grundlage für eine zukünftige Therapieoption bei selektierten Patienten sein.

Insgesamt wird in dieser Ausgabe eine Vielzahl immunonkologischer Aspekte erörtert, die meines Erachtens geeignet sind, zukünftige onkologische Therapieansätze wesentlich zu beeinflussen. Ich wünsche Ihnen daher eine spannende und informative Lektüre und verbleibe

mit den besten kollegialen Grüßen

Ihr

Prof. Dr. Stephan Lang

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. S. Lang

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen
Hufelandstraße 55, 45147 Essen, Deutschland
stephan.lang@uk-essen.de

Interessenkonflikt. S. Lang gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.