

HNO 2023 · 71:425–430
<https://doi.org/10.1007/s00106-023-01303-z>
 Angenommen: 30. März 2023
 Online publiziert: 19. Mai 2023
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2023



Aktueller Stand zu „liquid biopsy“ und Diagnostik – Beiträge vom ASCO und ESMO 2022

Markus Blaurock · Chia-Jung Busch

Klinik für HNO, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland

In diesem Beitrag

- Definition von „liquid biopsy“
- „Minimal residual disease“
- Aktuelle Kongressbeiträge zu ctDNA und zirkulierenden Tumorzellen
- Innovative diagnostische Verfahren
NLM-Wert • Lipidomics • „Peripheral blood mononuclear cells“
- Ausblick

Zusammenfassung

Hintergrund: „Liquid biopsy“ ist ein diagnostisches Hilfsmittel, das bereits in einigen Tumorentitäten klinisch eingesetzt wird und großes Potenzial auch im Kopf-Hals-Bereich zeigt. Die Autoren stellen hierfür eine Auswahl von Artikeln der Kongresse der ASCO (American Society of Clinical Oncology) und der ESMO (European Society of Medical Oncology) aus dem Kongressjahr 2022 vor.

Ziel der Arbeit: Relevante Publikationen werden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

Methoden: Über eine Datenbankabfrage wurden Abstracts der ASCO- und ESMO-Tagungen 2022 recherchiert, die sich mit „liquid biopsy“ und verwandter Diagnostik bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen beschäftigten. Forschungsankündigungen ohne Ergebnisse sowie Publikationen mit Überschneidung mit den weiteren Artikeln des Sonderhefts wurden aussortiert. Es wurden 523 Arbeiten gescreent, davon wurden 50 weiterführend bewertet und 9 für diese Veröffentlichung ausgewählt.

Ergebnisse: Es werden 6 Artikel vorgestellt, die sich mit DNA und zellbasierter „liquid biopsy“ beschäftigen sowie 3 Artikel zu weiteren Themen in der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren. Die Ergebnisse werden diskutiert und im Kontext der Gesamtliteratur bewertet.

Schlussfolgerung: Multiple Studien zeigen übereinstimmend vielversprechende Ergebnisse für den Einsatz von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) in der Therapieüberwachung von Kopf-Hals-Tumoren. Der Einzug in die Praxis ist abhängig von größeren Studienkollektiven und sinkenden Untersuchungskosten.

Schlüsselwörter

Plattenepithelkarzinome · Kopf-Hals-Tumoren · Rezidiv · Zirkulierende Tumor-DNA · Zirkulierende Tumorzellen

Zirkulierende Metabolite, Tumorzellen und -anteile nehmen eine immer wichtigere Rolle in der Verlaufsbeobachtung und Rezidiverkennung von Tumoren ein und werden zusammengefasst als flüssige Biopsie bezeichnet oder als „liquid biopsy“. In der folgenden Zusammenfassung wird eine Übersicht der aktuellen Studien gegeben, die zuletzt beim Jahreskongress der ASCO (American Society of Clinical Oncology) und der ESMO (European Society of Medical Oncology) vorgestellt wurden. Neben dem dominierenden Thema der zirkulierenden Tu-

mor DNA und -zellen werden weitere Arbeiten zu diversen Themen der Diagnostik einschließlich des Wirts- und Tumorstoffwechsels dargestellt.

Definition von „liquid biopsy“

Als flüssige Biopsie werden aus Körperflüssigkeiten gewonnene Zellbestandteile bezeichnet, die einen Rückschluss auf Veränderungen wie Mutationen bei Tumorzellen erlauben. Aktuell am weitesten verbreitet ist die zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA). Auch zirkulierende Tumorzellen



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Studien zu zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) und zirkulierenden Tumorzellen. Wichtigste Parameter der Studien sowie kurze Zusammenfassung des Ergebnisses

Setting	Autor	Studientitel	Patienten-einschluss	Analyt	HPV	Probanden	Ergebnis
Kurativ	Cao et al.	Dynamic cell free HPV DNA is an early measure of treatment responsiveness in patients receiving induction chemotherapy for HPV-related head and neck cancer	Vor und während Induktions- und Radiochemotherapie bei Hochrisikopatienten	ctDNA im Plasma	Positiv	11	Abnahme von ctDNA sagt frühzeitig das Ansprechen auf die Induktionstherapie voraus
	Flach et al.	Liquid biopsy for minimal residual disease detection in head and neck squamous cell carcinoma (LIONESS): A personalized cell-free tumor DNA analysis for patients with HNSCC	Prä- und postoperativ bei Patienten in Stadium III–IVb	ctDNA im Plasma	Negativ	17	Der Nachweis von ctDNA postoperativ sagt Rezidive voraus
	Shafi et al.	Machine learning (ML)-enabled, circulating tumor cell-based classification of patients for non-prerequisite adjuvant therapy	Prä- und postoperativ, schließt adjuvant bestrahlte und chemotherapierte Patienten ein	Zirkulierende Tumorzellen im Plasma	Keine Angabe	380	Abnahme von ctDNA nach erster Chemo-/Immuntherapiegabe ist mit verbessertem PFS assoziiert
Kurativ und palliativ	Onyshchenko et al.	Clinical utility of circulating tumor DNA in patients with head and neck cancers	Vor und während Radiochemotherapie sowie alleiniger Systemtherapie fortgeschrittener Tumoren	ctDNA im Plasma	Keine Angabe	15	Abnahme von ctDNA in beiden Modalitäten ist mit besserer Prognose verknüpft und umgekehrt
Palliativ	Taylor et al.	Personalized circulating tumor DNA (ctDNA) analysis in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell cancer (R/M HNSCC)	Patienten mit rezidierten oder metastasierten Tumoren vor und während Chemo- und/oder Immuntherapie	ctDNA im Plasma	Gemischt	35	Keine genauen Angaben zur Kopf-Hals-Kohorte, aber 85 % der untersuchten Kopf-Hals-Patienten weisen messbare ctDNA auf
	Kasi et al.	Liquid biopsy detection of tumor shed in cancers for which molecular profiling is best practice	Prospektive Querschnittstudie über mehrere Entitäten über 6 Monate	ctDNA im Plasma	Keine Angabe	40.000	Häufiger Nachweis von ctDNA. Der Nachweis unter Therapie sagt ein Rezidiv voraus

HPV humane Papillomaviren, PFS progressionsfreies Überleben

werden erforscht sowie Tumorexosomen und RNA-Bestandteile, Proteine oder Metabolite. Im Folgenden wird etwas genauer auf die ctDNA, zirkulierende Tumorzellen und Tumorexosomen eingegangen.

» Aus der Menge der nachweisbaren ctDNA lässt sich i. d. R. eine Korrelation zur Tumormasse ableiten

Zirkulierende zellfreie DNA (cfDNA) ist ein normaler Bestandteil im Blutplasma und besteht aus stark fragmentierten DNA-Anteilen. Diese entstehen zumeist aus apoptotischen Zellen und insbesondere apoptotischen Leukozyten. Eine Subgrup-

pe dieser zirkulierenden zellfreien DNA stellt die zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) dar, die oft in Fragmenten von weniger als 100 Basenpaaren vorliegt. Aus der Menge der nachweisbaren ctDNA lässt sich i. d. R. eine Korrelation zur Tumormasse ableiten [1]. Auch in anderen Körperflüssigkeiten lässt sich ctDNA isolieren. Konkret für den HNO-Bereich relevant ist zudem die Isolation aus Speichel, die aber in der aktuellen Studienauswahl nicht weiterführend untersucht wird [2].

International wird ctDNA bereits routinemäßig zur Therapiekontrolle von gastrointestinalen, urologischen, gynäkologischen, dermatologischen und Lungentumoren eingesetzt [3]. In Deutschland wird

der Einsatz von ctDNA in der aktuellen S1-Leitlinie für Tumorgenetik und Diagnostik maligner Erkrankungen diskutiert, eine konkrete Zulassung außerhalb des Einzelfalls gibt es bislang aber nur für die Diagnose von EGFR-Mutationen bei geplanter Tyrosinkinaseinhibitorthherapie nichtkleinzelliger Lungenkarzinome [4].

Zirkulierende Tumorzellen dienen am ehesten als der Ursprung von Tumorzellausbreitung und Metastasierung. Sie sind ausgesprochen selten. Die Zellen zeichnen sich durch eine ausgeprägte Plastizität durch ihre Umdifferenzierung von epithelialen zu mesenchymalen Zellen („epithelial to mesenchymal transition“, EMT) aus und weisen ähnliche Mutatio-

Tab. 2 Übersicht der ctDNA-Systeme in den ausgewählten Studien vom Kongress der ASCO (American Society of Clinical Oncology) und ESMO (European Society of Medical Oncology) mit deren jeweiligen Fallzahlen und der Nachweisrate

Name	RaDaR	Guardant360 (CDx)	Signatera	SafeSeq HPV
Hersteller	Inivata, Cambridge, MA, USA	Guardant, Redwood City, CA, USA	Natera, San Carlos, CA, USA	Novartis, Basel, Schweiz
Targets	48	48	^a	HPV 16/18
Fallzahl im Artikel	35, 17	Unklarer Teil von 40.000	10	11
ctDNA-Nachweis	35/38 (92 %) 17/17 (100%)	85 %	9/10 (90 %)	11/11 (100 %)
ctDNA zirkulierende Tumor-DNA ^a keine Angabe durch die Autoren				

nen des Erbguts auf wie der ursprüngliche Tumor. Im Review von Aktar et al. wurden bereits mehrere Studien im Kopf-Hals-Bereich diesbezüglich zusammengefasst [5]. Mit stetig verbesserter Isolation dieser Zellen steigt der potenzielle klinische Stellenwert.

Exosomen werden von vielen Zellen im Körper gebildet, was auch Tumorzellen einschließen kann. Sie enthalten verschiedene Proteine, aber auch genetische Informationen von der Ursprungszelle und sind von einer Plasmamembran umgeben. Im gesunden Organismus dient dieser Mechanismus der Weitergabe von genetischer Information. Tumorzellen erzeugen Exosomen, die eine Vielzahl von Botenstoffen einschließlich DNA und RNA enthalten können und somit zur Erkennung von Tumorzellen dienen können. Die Schwierigkeit beim Einsatz von Exosomen besteht in der hohen Menge von gesunden Exosomen gegenüber einer vergleichsweise geringen Zahl von veränderten Exosomen. Dafür sind die Exosomen aber gegenüber ctDNA biologisch stabiler [6].

Hofmann et al. haben kürzlich in einem Kollektiv von 22 Patienten gezeigt, dass Operationen und/oder Radiochemotherapie unterschiedliche Veränderungen der Tumorexosomen bedingen [7]. Die Induktion von epithelialer zu mesenchymaler Differenzierung bei Applikation von Tumorexosomen an Zellen ist ein mögliches Maß für das Tumorsprechen.

„Minimal residual disease“

Übereinstimmend in fast allen hier vorgestellten ctDNA-Studien ist die Betrachtung der „minimal residual disease“ (MRD). Hier-

mit werden kleinste verbliebene Tumoranteile bezeichnet, die sich nicht klinisch oder bildmorphologisch nachweisen lassen, aber als potenzieller Ursprung eines Residuums oder Rezidivs dienen.

» In der Prognose von Rezidiven ist der ctDNA-Nachweis nach Therapie aussagekräftiger als sonstige Werte

Eine hervorragende Übersicht, die weiterführend die Nachweismethoden und Datenlage darstellt, ist das Review von Masfarré et al. zum kolorektalen Karzinom [8]. Die Autoren stellen mehrere bereits abgeschlossene Phase-II- und -III-Studien vor, die einen Mehrwert durch die postoperative ctDNA-Analyse beschreiben. In der Prognose von Rezidiven ist der Nachweis von ctDNA nach abgeschlossener Therapie in den vorliegenden Studien deutlich aussagekräftiger als die Tumordifferenzierung, das T-Stadium, N-Stadium, die Lymphinvasion und der postoperative Wert für CEA (karzinoembryonales Antigen).

Für den Kopf-Hals-Bereich zeigt u. a. die Subgruppenanalyse der IMSTAR-HN-Studie durch Jonas et al. ähnlich wie bei den vorbeschriebenen gastrointestinalen Tumoren eine hohe Korrelation zwischen der Abwesenheit oder Persistenz von ctDNA nach kurativ intendierter Therapie und der Wahrscheinlichkeit von Residuen oder Rezidiven [9].

Aktuelle Kongressbeiträge zu ctDNA und zirkulierenden Tumorzellen

Die hier vorgestellten Studien zeigen übereinstimmend eine hohe Rate von nach-

weisbarer ctDNA in Kopf-Hals-Tumoren im Plasma. Ähnliches gilt für zirkulierende Tumorzellen, die aber nur in einer Studie übergreifend betrachtet wurden. In dieser großen Kohorte von Shafi et al. konnte aber eine gute Übereinstimmung mit klinischen Parametern unter Zuhilfenahme eines „Machine-Learning-Algorithmus“ gezeigt werden [10].

Alle Studien sind zusammengefasst in **Tab. 1** aufgeführt.

Insgesamt 5 Studien beschäftigen sich hierbei mit der Detektion von ctDNA [3, 11–14]. Nach Hochdurchsatzsequenzierung wurden unterschiedliche kommerzielle ctDNA-Systeme angewandt. In 2 Studien wurde das RaDaR (Residual-Disease-and-Recurrence)-System eingesetzt (Fa. Inivata, Cambridge, MA, USA), alternativ kamen Guardant360 CDx (Fa. Guardant, Redwood City, CA, USA), ein nicht genauer bezeichnetes Signatera-System (Fa. Natera, San Carlos, CA, USA) sowie SafeSeq HPV (Fa. Novartis, Basel, Schweiz) zur Quantifizierung von ctDNA aus humanen Papillomaviren (HPV) zum Einsatz. Eine Übersicht findet sich in **Tab. 2**.

Übereinstimmend konnte ctDNA häufig nachgewiesen werden und war bei Wiederauftreten oder Persistenz mit dem Auftreten von Progress oder Rezidiven verbunden. Umgekehrt war es ein positives prognostisches Zeichen, wenn die Menge an ctDNA abnahm oder ctDNA gar nicht mehr nachweisbar war.

» Keiner der Patienten ohne postoperativ nachweisbare ctDNA entwickelte ein Rezidiv

Das Untersuchungsmaterial wurde nicht durchgehend beschrieben. Von Interesse ist, dass die mittlerweile im *British Journal of Cancer* publizierte Studie von Flach et al. eine formalinfixierte Gewebeprobe für die initiale Sequenzierung zur Typisierung vor ctDNA-Nachweis einsetzen konnte, was logistisch eine Erleichterung gegenüber frisch gefrorenen Proben darstellt [12]. In dieser Studie wurden postoperative Rezidive mittels ctDNA um 108–253 Tage früher festgestellt, als diese klinisch erkennbar waren. Keiner der Patienten ohne postoperativ nachweisbare ctDNA entwickelte ein Rezidiv.

Tab. 3 Auswahl geplanter und laufender Studien mit Schwerpunkt ctDNA laut Datenbankabfrage mit den Begriffen „ctDNA“ und „HNSCC“ von clinicaltrials.gov am 20.01.2023

Therapie-setting	Leitung	Studientitel	Studiendesign	Fragestellung	HPV	Probanden (geplant)	Status
Kurativ	Von Buchwaldt	Cell-free tumor DNA in head and neck cancer patients	Prospektive Beobachtungsstudie	Sensitivität und Spezifität von ctDNA zur Erstdiagnose und Erkennung von Rezidivtumoren	Gemischt	500	Rekrutiert seit Februar 2017
	Chen	A study on using cell-free tumor DNA (ctDNA) testing to decide when to start routine treatment in people with human papilloma virus (HPV)-associated oropharynx cancer (OPC)	Phase-II-Intervention	Operativ versorgte Patienten werden adjuvant bestrahlt, abhängig von steigender HPV-ctDNA	HPV-positiv	45	Rekrutiert seit März 2022
	Tay, Douglas, Crosbie, Manickavasagam, Ah-see	Sensitivität und Spezifität von ctDNA bei Erstdiagnose von Kopf-Hals-Tumoren	Prospektive Beobachtungsstudie	Prädiktiver Wert von ctDNA in der klinischen Verlaufsbeobachtung von Oropharynxkarzinomen	HPV-bezogene Gruppen	220	Rekrutiert seit August 2022
	Ofo, Zi-Wei	Liquid biopsy for early diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck region (ENHANCE)	Prospektive Beobachtungsstudie	Sensitivität und Spezifität von ctDNA bei Erstdiagnose von Kopf-Hals-Tumoren	Gemischt	170	Beginn 2023

ctDNA zirkulierende Tumor-DANN, HPV humane Papillomaviren

Die Kohorte von Kasi et al. über mehrere Entitäten bietet den zahlenmäßig größten Überblick. In diese Studie wurden 40.000 Patienten, die eine Guardant360 und Guardant360 CDx-Liquid-Biopsy-Untersuchung erhielten, eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um ein breit angelegtes Panel, das für alle soliden Tumoren von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zugelassen ist und 73 Mutationen untersucht. Die Kohorte bezieht sich auf einen Untersuchungszeitraum von 6 Monaten. Unklar bleibt die genaue Größe der Kopf-Hals-Kohorte. Letztlich kann man der Studie nur entnehmen, dass bei unklarer Gruppengröße die Nachweisrate mit 85% erneut hoch ist [3].

Innovative diagnostische Verfahren

NLM-Wert

Das Verhältnis von Neutrophilen zu Lymphozyten („neutrophile to lymphocyte ratio“, NLM) ist ein bereits seit einigen Jahren vielfach diskutiertes Hilfsmittel zur Darstellung der immunologischen Homöostase. Ein erhöhter NLM-Wert ist mit einer erhöhten Mortalität verbunden – sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch bei ver-

schiedene Erkrankungen wie Pneumonie, Sepsis, COVID-19 oder Tumorerkrankungen [15]. Die erhöhte Mortalität ist am ehesten im proinflammatorischen Zustand begründet, der sich in einer Erhöhung der neutrophilen Granulozyten äußert. Die Arbeitsgruppe von Kao et al. betrachtet diesen Wert bei Kopf-Hals-Patienten in einer sehr großen Kohorte der amerikanischen Veteranenkrankenhäuser. Hierbei wurden 2084 Patienten mit Stadium III–IVb retrospektiv ausgewertet. Patienten in einer Subgruppe mit erhöhtem NLM hatten ein höheres allgemeines Sterberisiko. Dies traf sowohl für die Gesamtkohorte als auch bei einer anhand multipler Parameter gematchten Gruppe zu. Hiermit kann der NLM-Wert möglicherweise ein Hilfsmittel in der allgemeinen Risikostratifizierung im Rahmen der Behandlungsplanung sein [16].

Lipidomics

Lipidomics sind bereits seit 20 Jahren ein wachsendes Thema in verschiedenen Krankheitsbildern. Die Analyse von Fettsäuren im Plasma erlaubt einen Blick auf den Zustand des Stoffwechsels, und die Analyse mittels direkter Massenspektrometrie ist vergleichsweise einfach umsetzbar [17]. Castro et al. betrach-

ten das Lipidprofil von 61 Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen gegenüber einer Kontrollgruppe von 60 gesunden Probanden.

» Das metabolische Profil war bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom charakteristisch verändert

Neben der Analyse der Fettsäuren mittels Massenspektrometrie erfolgte eine Analyse der auf den Fettstoffwechsel bezogenen Genexpression. In der Analyse zeigte sich eine charakteristische Veränderung des metabolischen Profils bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom, was eine weitere Untersuchung nahelegt [18].

„Peripheral blood mononuclear cells“

„Peripheral blood mononuclear cells“ (PBMC) setzen sich v. a. aus Lymphozyten zusammen und können Rückschlüsse auf die Immunaktivität geben. In der Studie von Economopoulou et al. werden PBMC von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren analysiert in Bezug auf deren Aussagekraft bezüglich des Ansprechens von PD-L1-Inhibitoren [19]. Untersucht wurden hierbei Hinweise für oxidativen Stress und damit verbundene DNA-Schäden,

die in der Aktivität des DNA-Damage-Response(DDR)-Signalwegs gemessen wurden. Es wurde eine Kohorte von 50 Patienten mit rezidierten oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren, die eine Immuntherapie im Rahmen einer Phase-II-Studie erhielten, untersucht. Hierbei war eine erhöhte Aktivität der DDR-Pathways mit einer schlechteren Prognose sowie einem schlechteren Ansprechen der Immuntherapie verbunden.

Ausblick

Insbesondere im Bereich der ctDNA zeigten sich in mehreren hier vorgestellten Studien vielversprechende Daten unter Einsatz von praxistauglichen Assays. Was für den Kopf-Hals-Bereich bislang fehlt, sind Fallzahlen, die eine Einführung in die Praxis bedingen können. Aktuell laufende und geplante Studien werden diese Frage wahrscheinlich absehbar klären können. Eine Auswahl ist in **Tab. 3** aufgeführt.

Die Kosteneffektivität der ctDNA-Detektion muss je Anwendungsfall geklärt werden. Kowalchuk et al. rechnen für HPV-positive Oropharynxkarzinome mit Kosten von 500 US-Dollar pro Test und Gesamtkosten von 8500–9000 US-Dollar innerhalb von 2 Jahren bei Testung alle 3 Monate [20]. Dies wird verglichen mit einer Nachsorge entsprechend NCCN-Empfehlung (National Comprehensive Cancer Network) mit mindestens einer Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT) sowie Endoskopie alle 3 Monate für 2 Jahre. Anhand amerikanischer Preise für die entsprechenden Untersuchungen wäre die ctDNA-basierte Nachsorge ökonomisch wesentlich günstiger in der Erkennung von Rezidiven als die konventionelle Nachsorge und mit weniger invasiven Untersuchungen verbunden.

Sánchez-Calderón et al. kommen in ihrer Kostenanalyse zum Einsatz von ctDNA-basierter „liquid biopsy“ bei der Erstlinientherapie von HER2-positivem Brustkrebs auf Mehrkosten von 7333 US-Dollar gegenüber konventioneller Surveillance [21]. Eingesetzt würde die ctDNA-Diagnostik zur früheren Vorhersage von Behandlungsresistenz. Anhand der Modellrechnung, basierend auf vorhandenen Effektivitätsdaten, wurde keine signifikante Verbesserung der qualitätsadjustierten Lebensjahre

für die hypothetische Intervention gefunden.

» Neue Methoden werden möglicherweise auch soziale und psychoonkologische Herausforderungen bereiten

Abschließend erscheinen die Daten insbesondere für ctDNA bereits sehr vielversprechend. Sollten sich die Ergebnisse auf große Kohorten übertragen lassen, erlauben flüssige Biopsien potenziell eine deutlich bessere Risikostratifizierung von Patienten. Personalisierte Behandlungspfade erlauben eine Verringerung der Toxizität für Niedrigrisikopatienten und bestmögliche Reaktion auf hochmaligne Tumoren. Abseits der rein technischen Umsetzung werden neue Methoden aber möglicherweise auch soziale und psychoonkologische Herausforderungen bereiten: Wie geht man mit einer persistierenden ctDNA-Erhöhung ohne nachweisbaren Tumor um – als Behandler, aber v. a. auch als Patient? Bei aller Euphorie um die „objektive“ Diagnostik darf die multidisziplinäre multimodale klinische Betreuung von Patienten nicht in den Hintergrund treten.

Fazit für die Praxis

- Die große Zahl an Studien zur zirkulierenden Tumor-DNA lässt vermuten, dass ein Einsatz in der Zukunft wahrscheinlich ist.
- Studien an größeren Patientenkohorten sind notwendig für eine etwaige Kassenzulassung.
- Neben der Bestätigung der Wirksamkeit der Methode müssen die Kosten in den Kontext der bisherigen Behandlungs- und Nachsorgestrategien gesetzt werden.
- Sinkenden Kosten, beispielsweise von „next-generation sequencing“ sind förderlich für den Einsatz in der Routine.
- Weitere Assays, wie Lipidomics, erweitern in Zukunft möglicherweise das Portfolio an vorhandenen Tests, die eine bessere Stratifizierung von Risikogruppen zu erlauben.

Korrespondenzadresse



Dr. Markus Blaurock

Klinik für HNO, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsmedizin Greifswald
Ferdinand Sauerbruch Str., 17475 Greifswald, Deutschland
markus.blaurock@med.uni-greifswald.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Blaurock gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. C.-J. Busch gibt folgende Interessenkonflikte an: Honorar für Vortragstätigkeiten und Advisory Board von Bristol Myers Squibb (BMS), Merck, MSD und GlaxoSmithKline (GSK); Fördergelder von BMS.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Moulire F, Robert B, Peyrotte EA et al (2011) High fragmentation characterizes tumour-derived circulating DNA. PLoS ONE 6:e23418. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023418>
2. Tivey A, Church M, Rothwell D, Dive C, Cook N (2022) Circulating tumour DNA—looking beyond the blood. Nat Rev Clin Oncol 19:600–612
3. Kasi PM, Weipert C, Kaylor J (2022) Liquid biopsy detection of tumor shed in cancers for which molecular profiling is best practice. J Clin Oncol 40:412–412. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.28_suppl.412
4. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH), Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) (2022) S1-Leitlinie: Tumorgenetik – Diagnostik im Kontext maligner Erkrankungen. Med Genet 34:53–68. <https://doi.org/10.1515/medgen-2022-2112>
5. Aktar S, Baghaie H, Islam F et al (2023) Current status of circulating tumor cells in head and neck squamous cell carcinoma: a review. Otolaryngol Head Neck Surg. <https://doi.org/10.1002/ohn.186>
6. Yu D, Li Y, Wang M et al (2022) Exosomes as a new frontier of cancer liquid biopsy. Mol Cancer 21:56. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01509-9>
7. Hofmann L et al (2023) Treatment dependent impact of plasma-derived exosomes from head and neck cancer patients on the epithelial-to-mesenchymal transition. Front Oncol 12:1043199
8. Masfarré L, Vidal J, Fernández-Rodríguez C, Montagut C (2021) ctDNA to guide adjuvant therapy in

- localized colorectal cancer (CRC). *Cancers* 13:2869. <https://doi.org/10.3390/cancers13122869>
9. Jonas H et al (2022) Early relapse detection by monitoring of circulating cell-free DNA in patients with localized head and neck squamous cell carcinoma: A subgroup analysis of the multicenter randomized clinical trial IMSTAR-HN. *Oral Oncol* 126:105733
 10. Shafi G, Ramesh A, Srinivasan K et al (2022) Machine learning (ML)-enabled, circulating tumor cell-based classification of patients for non-prerequisite adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 40:1547–1547. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.1547
 11. Cao L, Kiess AP, Hwang M et al (2022) Dynamic cell free HPV DNA is an early measure of treatment responsiveness in patients receiving induction chemotherapy for HPV-related head and neck cancer. *J Clin Oncol* 40:6062–6062. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.6062
 12. Flach S, Howarth K, Hacking S et al (2022) Liquid BiOpsy for MiNimal REsidual DiSease Detection in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LIONESS)—a personalised circulating tumour DNA analysis in head and neck squamous cell carcinoma. *Brit J Cancer* 126:1186–1195. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01716-7>
 13. Onyshchenko M, Rock A, Sila C et al (2022) Clinical utility of circulating tumor DNA in patients with head and neck cancers. *J Clin Oncol* 40:e18003–e18003. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.e18003
 14. Taylor K, Zou J, Filho MAFM et al (2022) Personalized circulating tumor DNA (ctDNA) analysis in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell cancer (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 40:6052–6052. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.6052
 15. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L (2022) Neutrophil to lymphocyte ratio: An emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *Int J Mol Sci* 23:3636. <https://doi.org/10.3390/ijms23073636>
 16. Kao D, Ferrandino R, Roof S, Sigel KM (2022) Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of survival in head and neck squamous cell carcinoma patients treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 40:e18004–e18004. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.e18004
 17. Wenk MR (2005) The emerging field of lipidomics. *Nat Rev Drug Discov* 4:594–610. <https://doi.org/10.1038/nrd1776>
 18. Castro TBD, Polachini GM, Smarra LFS et al (2022) 697P Lipid profile as a new diagnostic marker in head and neck cancer. *Ann Oncol* 33:S861. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.821>
 19. Economopoulou P et al (2022) 661MO Evaluation of the DNA damage response (DDR) network as predictor of nivolumab efficacy in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Ann Oncol* 33:845
 20. Kowalchuk RO, Talom BCK, Abel KMV et al (2022) Estimated cost of circulating tumor DNA for posttreatment surveillance of human Papillomavirus-associated Oropharyngeal cancer. *JAMA Netw Open* 5:e2144783. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.44783>
 21. Sánchez-Calderón D, Pedraza A, Urrego CM et al (2020) Analysis of the cost-effectiveness of liquid biopsy to determine treatment change in patients with her2-positive advanced breast cancer in Colombia. *Clinicoecon Outcomes Res* 12:115–122. <https://doi.org/10.2147/ceor.s220726>

Current trends in liquid biopsy and diagnostics—contributions from ASCO and ESMO 2022

Background: Liquid biopsy is a promising new diagnostic tool that is already used in clinical practice for multiple tumor entities and which also has great potential for head and neck cancer. Herein, the authors discuss a selection of publications from the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and European Society of Medical Oncology (ESMO) meetings in 2022.

Objective: Relevant publications are evaluated and summarized.

Methods: Using a databank inquiry, abstracts from the 2022 ASCO and ESMO conferences regarding liquid biopsy and related diagnostics for head and neck squamous cell carcinoma were collected. Work without relevant data and statements of intent were not included. Duplicate articles across conferences were only quoted once. A total of 532 articles were screened, 50 articles were selected for further review, and 9 articles were selected for presentation.

Results: Six articles on cell- and RNA-based liquid biopsy and three articles on more general diagnostic tools in the treatment of head and neck cancer are presented. The results are discussed in relation to current treatment standards.

Conclusion: Multiple studies show promising results for the use of circulating tumor DNA (ctDNA) for treatment surveillance in head and neck cancer. Integration into clinical practice will depend on larger study cohorts and sinking costs.

Keywords

Squamous cell carcinoma · Head and neck neoplasms · Recurrence · Circulating tumor DNA · Circulating tumor cells