

ONKOLOGISCHE ERKRANKUNGEN DES HNO-BEREICHS IM FOKUS

NEUIGKEITEN AUS DER KLINIK FÜR HALS-NASEN-OHRENHEILKUNDE



THEMEN DIESER AUSGABE

- 03 | **EDITORIAL**
Auf ein Wort
- 04 | **HNO AKTUELL**
Humane Papillomaviren (HPV):
Aktuelle Entwicklungen
- 08 | **O-TON**
Patientenstimmen
- 10 | **IM FOKUS**
Neue immun-onkologische Behandlungsmöglichkeiten für fortgeschrittene Kopf-Halskarzinome
- 14 | **AUS UNSERER FORSCHUNG**
Fortschritte in der HNO-Onkologie:
Wo stehen wir?
- 16 | **KURZ NOTIERT**
Das Schädelbasiszentrum stellt sich vor
- 18 | **KLINIKNEWS**
Unsere neuen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter
- 19 | **TERMINTICKER**
Veranstaltungen

AUF EIN WORT



Sehr geehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege,
wir freuen uns, Ihnen eine neue Ausgabe unseres Klinik-Newsletters HNOOnline überreichen zu können. Auch hierin haben wir wieder verschiedene aktuelle Themen aus dem Bereich der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Neugigkeiten aus unserer Klinik zusammengestellt. Dabei richten wir den

Fokus unter anderem auf aussichtsreiche immun-onkologische Therapien im Kampf gegen Tumorerkrankungen im HNO-Bereich. Erfahren Sie zudem Neues aus unserer Forschung zu Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches und lesen Sie unseren Bericht über neueste Erkenntnisse zu Humanen Papillomaviren (HPV), welche beim European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) im Dezember 2018 in Lissabon erörtert wurden.

Wir wünschen Ihnen eine angenehme Lektüre.

Ihr Professor Dr. Martin Canis

IMPRESSUM

Herausgeber: Prof. Dr. Martin Canis, Direktor der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Klinikums der Universität München. **Konzept und Redaktion:** Ursula Kloyer-Heß, pi-ar GmbH. Autoren: PD Dr. Philipp Baumeister, Prof. Dr. Oliver Gires, PD Dr. Frank Haubner, PD Dr. Christoph Reichel. **Fotografie:** Andreas Steeger, Adobe Stock. **Grafik & Layout:** Antje Heidenwag. **Druck:** www.onlineprinters.de. 1. Ausgabe 2019. Alle Beiträge und Fotos sind urheberrechtlich geschützt. Weitere Quellenangaben und Literaturhinweise sind beim jeweiligen Autor erhältlich. Besonderer Hinweis: Zur besseren Lesbarkeit werden an einigen Stellen vereinfachte und ausdrücklich beide Geschlechter bezeichnende Pluralformen wie „Patienten“, „Ärzte“ oder „Therapeuten“ verwendet.

HUMANE PAPILOMAVIREN (HPV): AKTUELLE ENTWICKLUNGEN

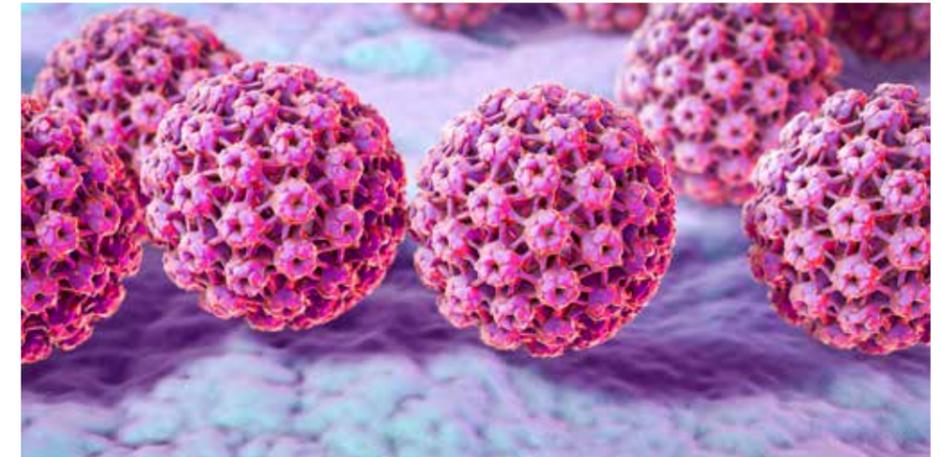


Priv.-Doz. Dr. med.
Philipp Baumeister

Priv.-Doz. Dr. med. Philipp Baumeister,
Geschäftsführender Oberarzt der Klinik

Im Dezember 2018 fand in Lissabon das Meeting der European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) statt. Im Rahmen eines dreitägigen Head & Neck Forums standen dabei orale Infektionen mit Humanen Papillomaviren (HPV) und HPV-positive oropharyngeale Karzinome besonders im Fokus. Zusammenfassend gelten folgende Erkenntnisse als gesichert:

- Orale HPV-Infektionen sind insgesamt selten:
etwa zehnmalseltener als genitale Infektionen.
- Betroffen von HPV-Infektionen und damit einhergehenden Tumorerkrankungen sind hauptsächlich Männer.
- Das Risiko für orale HPV-Infektionen steigt mit der Anzahl der Sex-, insbesondere der Oralsex-Partner. Oral-vaginaler Verkehr ist mit dem höchsten Risiko assoziiert.
- Tabak- und Marihuana-Konsum begünstigen orale HPV-Infektionen.
- Die meisten oralen HPV-Infektionen werden folgenlos überwunden (Clearance).
- Im Unterschied zur Zervix gibt es im Oropharynx keine (sichtbaren) präkanzerösen Läsionen.
- Derzeit gibt es weder Empfehlungen hinsichtlich der Testung auf orale HPV-Infektionen noch zugelassene Testverfahren.
- Mit den verfügbaren Testverfahren können bei Partnern von Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen orale HPV-Infektionen nicht häufiger festgestellt werden als in der Gesamtbevölkerung.
- Die HPV-Schutzimpfung vor dem ersten Geschlechtsverkehr ist eine wirksame Präventionsmaßnahme.



Darstellung Humaner Papillomaviren
auf der Hautoberfläche

In Deutschland wird die Schutzimpfung von der Ständigen Impfkommission (STIKO). In ihrer wissenschaftlichen Begründung hierfür kommt die STIKO zu dem Schluss, dass die HPV-Impfung von Jungen – wie die der Mädchen – zu einer deutlichen Reduktion der Krankheitslast von HPV-assoziierten Tumoren bei beiden Geschlechtern führt. Zur Frage nach der Sinnhaftigkeit einer Schutzimpfung im Erwachsenenalter oder einer therapeutischen Impfung ist die Datenlage nach wie vor sehr gering.

STAGING

Die 8. Edition des TNM-Stagings der Union for International Cancer Control (UICC) und des American Joint Committee on Cancer (AJCC) erkennt das p16-positive, HPV-assoziierte Oropharynxkarzinom als eigenständige Tumorentität an. Aufgrund der bei Diagnosestellung in der Regel vorhandenen Halslymphknotenmetastasen wurden diese Tumoren durch die Vorgängerversion meistens fortgeschrittenen Erkrankungsstadien zugeordnet. Dies widerspricht aber der exzellenten Prognose: Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen haben im Vergleich zu Patienten mit HPV-negativen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen ein nur etwa halb so großes Risiko, an der Erkrankung zu versterben. Zur Vergleichbarkeit der Prognosen durch Stadieneinteilung gibt es aktuell beispielsweise für die postoperative, pathologische Klassifikation des Lymphknotenbefalls nur noch die Klassen pN0, pN1 (≤ 4 Lymphknotenmetastasen) und pN2 (≥ 5 Metastasen). Im Gegensatz zu den p16-negativen Karzinomen spielen weder Größe und Lateralität der Metastase(n) noch extranodale Extension des Tumorwachstums eine Rolle.

Wichtig: Der Umkehrschluss, dass die Patienten aufgrund der vergleichsweise niedrigen Stadieneinteilung bei Diagnosestellung eine weniger aggressive Behandlung benötigen, ist nicht zulässig. Das TNM-Staging und die daraus resultierende Stadieneinteilung erlauben nur dann eine Einschätzung der Prognose, wenn die jeweiligen Patienten die derzeitige Standardtherapie erhalten.

THERAPIE-DEINTENSIVIERUNG

Nichtsdestotrotz legen die Überlebensdaten von Patienten mit HPV-positiven Karzinomen die Vermutung nahe, dass es möglich ist, Art und/oder Ausmaß der Behandlung so zu modifizieren, dass die Nebenwirkungen der Therapie minimiert werden, ohne das Behandlungsergebnis zu gefährden. Eine solche Therapie-Deintensivierung oder -Deeskalation kann auf verschiedenen Wegen erreicht werden, zum Beispiel durch:

- Reduzierung vergleichsweise toxischer Chemotherapeutika im Zuge einer gleichzeitigen Strahlentherapie
- Selektion besonders responsiver Karzinome durch eine Induktions-Chemotherapie bei anschließender Reduktion der Strahlendosis
- Komplettes Weglassen der Chemotherapie oder Verringerung der Strahlendosis im Rahmen einer primär nicht-chirurgischen Behandlung
- Deintensivierung der adjuvanten Maßnahmen nach chirurgischer Primärtherapie



Seit Juni 2018 wird die HPV-Impfung auch für Jungen zwischen 9 und 14 Jahren empfohlen

Im November 2018 wurden die Ergebnisse zweier prospektiver und randomisierter Phase-III-Studien publiziert (De-ESCALaTE HPV, RTOG 1016), die die erstgenannte Strategie verfolgten^{1,2}. In beiden Studien wurde die Vermutung untersucht, dass sowohl Früh- als auch Spättoxizitäten einer Cisplatin-basierten Radiochemotherapie ohne Beeinträchtigung der Prognose verringert werden können, wenn anstelle des Cisplatin der monoklonale, gegen den Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) gerichtete Antikörper Cetuximab eingesetzt wird. Beide Untersuchungen konnten diese Hypothese jedoch nicht verifizieren. Im Gegenteil: Die Patienten, die Cetuximab anstatt Cisplatin erhielten, hatten ein signifikant schlechteres Gesamt- und progressionsfreies Überleben. Weiterhin konnte keine Reduktion von Früh- und Spättoxizitäten erreicht werden.

Für den Kopf-Hals-Chirurgen von besonderer Bedeutung sind Studien, die der zuletzt genannten Deeskalationsstrategie nachgehen. Jedoch liegen derzeit leider keine Ergebnisse randomisiert-kontrollierter Studien zu den Effekten einer de-intensivierten adjuvanten Radio(chemo)therapie im Vergleich zur Standard-Adjuvanz in Patienten vor, deren HPV-positives Oropharynxkarzinom transoral reseziert wurde³. Die Ergebnisse dreier diesbezüglicher Untersuchungen (ADEPT, ECOG-3311, PATHOS) werden frühestens 2021 erwartet. Schon jetzt aber rücken Strategien der Therapie-Deintensivierung in den Vordergrund, die nur nach chirurgischer Primärtherapie möglich werden, da nur auf diesem Weg genaue Informationen über Ausmaß, Größe und Lateralität des Lymphknotenbefalls, extranodales Tumorwachstum, (Lymph-)Gefäß- und Perineuralscheideninvasion vorliegen.

NACHSORGE

Auf dem diesjährigen Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) wurde eine Untersuchung zum Stellenwert der Liquid Biopsy vorgestellt⁴. 89 Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen wurden nach Radiochemotherapie in der Nachsorge durchschnittlich 19,8 Monate mittels Bluttests, Bildgebung und klinischen Untersuchungen überwacht. Die Blutproben wurden auf das Vorhandensein zirkulierender Tumor-HPV-DNA getestet. Beeindruckend war der negative prädiktive Wert letzterer Untersuchung: Alle 70 Patienten, bei denen der Bluttest immer negativ ausfiel, blieben ohne jeden Hinweis auf ein Rezidiv. Bei acht der 19 Patienten, bei denen zirkulierende HPV-DNA im Laufe der Nachsorge detektiert wurde, wurde ein Rezidiv diagnostiziert. Die übrigen elf Patienten zeigten keinen weiteren Hinweis auf ein Rezidiv und werden engmaschig überwacht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das klinische Bild HPV-positiver Tumorerkrankungen immer detailreicher wird. Nach wie vor ungeklärt ist, was genau zwischen Infektion und klinischer Manifestation eines Oropharynxkarzinoms passiert. Der Nachweis von HPV in den meisten Lymphknotenmetastasen von unbekanntem Primärtumoren (Carcinoma of Unknown Primary, CUP) wirft die Fragen auf, ob es tatsächlich oft nicht gelingt, den Primärtumor zu



Untersuchung von Hals und Rachen in unserer Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.

lokalisieren, oder ob dieser zum Zeitpunkt der Diagnose bereits vom Immunsystem erfolgreich eliminiert worden ist. HPV-positive Karzinome zeichnen sich durch ein vergleichsweise geringes immunsuppressives Stroma, eine große Anzahl tumorinfiltrierender Lymphozyten und einen hohen Anteil CD8-positiver zytotoxischer T-Zellen aus. Die starke Expression des Programmed death-ligand 1 (PD-L1) durch HPV-positive Tumorzellen bildet die Rationale für den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Behandlung auch dieser Tumorentität. Die möglicherweise weitestgehend exklusive Präsentation viraler Antigene durch HPV-positive Tumorzellen lassen sogar an den Einsatz von CAR-T-Zellen denken⁵.

1. Mehanna H et al.: Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-labeled randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2018 Nov 15, epub ahead of print.
2. Gillisom ML et al.: Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicenter, non-inferiority trial. *Lancet*, 2018 Nov 15, epub ahead of print.
3. Howard J et al.: De-intensified adjuvant (chemo)radiotherapy versus standard adjuvant chemoradiotherapy post transoral minimally invasive surgery for resectable HPV-positive oropharyngeal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2018 Dec 14, epub ahead of print.
4. <https://www.astro.org/News-and-Publications/News-and-Media-Center/News-Releases/2018/Biomarker-blood-test-accurately-confirms-remission>.
5. T Cell Receptor Immunotherapy Targeting HPV-16 E6 for HPV-Associated Cancers (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02280811>)

PATIENTENSTIMMEN



Im Gespräch mit Priv.-Doz. Dr. med. Philipp Baumeister, Geschäftsführender Oberarzt der Klinik, Dr. med. Martin Patscheider, Oberarzt, Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Reichel, Oberarzt

Anfang 2018 wurde bei Herrn K. (62 Jahre) ein bösartiger Tumor im Bereich der rechten Mandel diagnostiziert. Dieser hatte den angrenzenden Gaumen bereits großflächig infiltriert, zudem zeigten sich Absiedelungen des Tumors im Bereich der Halslymphknoten.



Der Tumor wurde an unserer HNO-Klinik im Rahmen einer mehrstündigen Operation komplett entfernt, die Halslymphknoten wurden ausgeräumt. Damit die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme nach der Tumorentfernung wieder wie gewohnt erfolgen kann, war es notwendig, den Gaumen mit Hilfe eines freien Transplantates vom linken Unterarm zu rekonstruieren. Die Operation wurde von PD Dr. Philipp Baumeister, Dr. Martin Patscheider und PD Dr. Christoph Reichel durchgeführt. Im Anschluss folgte eine sechswöchige Strahlentherapie, um die Wahrscheinlichkeit eines Wiederauftretens des Tumors zu verringern.



Priv.-Doz. Dr. med. Philipp Baumeister
Dr. med. Martin Patscheider
Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Reichel

Patscheider: Herr K., welche Symptome bemerkten Sie als erstes und was führte Sie schließlich zum Arzt?

Herr K.: Zunächst bemerkte ich Halsschmerzen. Anfangs waren sie leicht, dann wurden sie immer stärker. Essen und Trinken war schließlich kaum mehr möglich. Auch das Sprechen fiel mir zunehmend schwer.

Reichel: Wie ging es hier in der Klinik weiter?

Herr K.: Zunächst wurde in Narkose untersucht, wie groß der Tumor ist, wo er überall hinwächst und ob noch andere Tumoren im Kopf-Halsbereich vorhanden sind. Außerdem wurde eine Gewebeprobe entnommen und von den Pathologen untersucht. Bei einer Computertomographie konnte dann zum Glück ausgeschlossen werden, dass noch weitere Organe betroffen sind. Alle Befunde wurden schließlich in einer Tumorkonferenz zusammen mit Experten aus anderen Fachbereichen besprochen. Die Diagnose wurde mir dann hier in der Poliklinik mitgeteilt, wobei mir auch ausführlich erklärt wurde, welche Behandlungsmöglichkeiten es nun für mich gibt.

Baumeister: Wie belastend war die Tumorbehandlung für Sie?

Herr K.: Als sehr belastend habe ich vor allem die Zeit vor der Operation in Erinnerung. Ich hatte wie gesagt Schmerzen sowie Schluck- und Sprechprobleme. Auch die psychische Belastung war hoch. Was mir allerdings sehr geholfen hat, war die professionelle psychonkologische Unterstützung, die ich hier auf der Station erfahren habe.

Als der Tumor dann entfernt war, war ich sehr erleichtert. Von der Operation selbst hatte ich ja auch gar nichts mitbekommen. Die ersten Tage mit all den Verbänden, Kanülen und Schläuchen waren allerdings schon ‚gewöhnungsbedürftig‘. Da haben mir die Pfleger und Schwestern auf der HNO-Tumorstation auf jeden Fall sehr geholfen. Aber selbst zu diesem frühen Zeitpunkt hatte ich sogar ohne Schmerzmittel keine Schmerzen mehr.

Patscheider: Wie ging es weiter?

Herr K.: Am dritten Tag nach der Operation konnte ich mit Hilfe einer speziellen Kanüle wieder sprechen und mit Hilfe der Physiotherapeuten auch auf der Station ein wenig hin- und herlaufen. Nach wenigen Tagen ging das dann auch schon alleine. Nach einer guten Woche wurde die Magensonde entfernt, über die ich nach der Operation ernährt worden war. Dann konnte ich mit Hilfe einer Schlucktherapeutin wieder anfangen, zu essen und zu trinken. Das klappte ziemlich zügig und ohne große Probleme.

Reichel: Seit der Therapie ist nun fast ein dreiviertel Jahr vergangen. Es gibt aktuell keine Anzeichen für ein Wiederauftreten des Tumors. Haben Sie noch Beschwerden?

Herr K.: Mein Mund ist noch etwas trocken, was wohl von der Bestrahlung kommt. Aber auch das sollte langsam besser werden. Insgesamt geht es mir wieder erstaunlich gut.

NEUE IMMUN-ONKOLOGISCHE BEHANDLMÖGLICHKEITEN FÜR FORTGESCHRITTENE KOPF-HALS-KARZINOME



Priv.-Doz. Dr. med.
Christoph Reichel

Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Reichel, Oberarzt

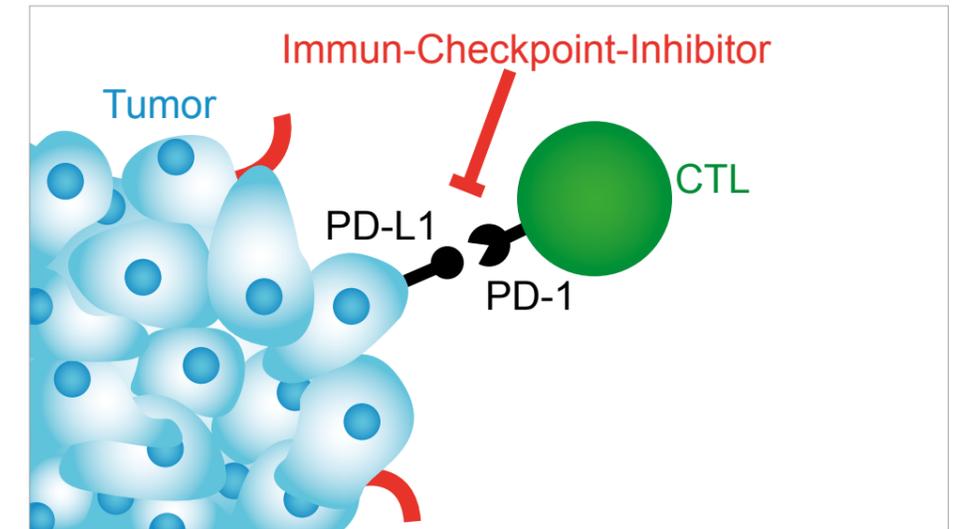
Bereits im 19. Jahrhundert hatte der New Yorker Chirurg William Coley erste erfolgreiche Versuche unternommen, Krebserkrankungen durch Anregung des körpereigenen Immunsystems zu behandeln. Zum Durchbruch der Immuntherapie bei bösartigen Tumoren kam es allerdings erst Anfang dieses Jahrtausends, unter anderem mit der klinischen Erprobung der sogenannten „Immun-Checkpoint-Inhibitoren“. Anstatt Tumorzellen wie mit Hilfe herkömmlicher Chemotherapeutika direkt zu schädigen, greifen diese neuartigen Medikamente in das hochkomplexe Wechselspiel zwischen Tumorzellen und Immunzellen ein. Zytotoxische T-Lymphozyten bekämpfen körperfremde und entartete körpereigene Zellen bekanntermaßen durch die Ausschüttung von Substanzen wie *Perforin*, welches die äußere Hülle dieser Zellen undicht macht, und *Granzymen*, welche durch die so geschaffenen Poren in die Zellen eindringen können und deren Zelltod einleiten. Daneben sezernieren zytotoxische T-Lymphozyten jedoch auch Stoffe wie Interferon-, welches in Tumorzellen die Herstellung des Proteins *Programmed cell death ligand-1* (PD-L1) anregt. Von Tumorzellen freigesetztes PD-L1 bindet in der Folge an seinen Rezeptor PD-1 auf der Oberfläche der zytotoxischen T-Lymphozyten und „bremst“ hierdurch das Immunsystem bei der Bekämpfung der bösartigen Geschwulste. Immun-Checkpoint-Inhibitoren verhindern diese Wechselwirkung zwischen PD-L1 und PD-1 und interferieren somit mit einem ausgeklügelten Schutzmechanismus des Tumors (siehe schematische Darstellung).

Beim Einsatz dieser neuartigen Substanzen in Krebspatienten zeigten sich beeindruckende Ergebnisse: Erstmals war es möglich, Patienten mit einem weit fortgeschrittenen soliden Tumorleiden (z. B. beim disseminiert metastasierten malignen Melanom) zumindest zeitweise in den Zustand von Tumorfreiheit zu bringen. Dabei fand sich im Vergleich zu herkömmlichen Chemotherapeutika eine sehr gute Verträglichkeit. Allerdings stellte man auch fest, dass nicht alle Tumorarten gleich gut auf diese Medikamente ansprechen. So zeigte sich bei Patienten mit metastasierten Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Halsbereiches, die bereits eine Platin-haltige Chemotherapie erhalten hatten, lediglich eine mäßige Ansprechrate der Immun-Checkpoint-Inhibitoren von zirka 25 Prozent. Dies bedeutet also, dass nicht

jeder Patient gleich erfolgreich mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren behandelt werden kann. In neueren Untersuchungen kristallisiert sich nun zunehmend heraus, dass Tumore, welche eine stärkere PD-L1-Expression einschließlich eines bestimmten Verteilungsmusters auf Tumorzellen und ihrer Umgebung („combined positive score“ = CPS) aufweisen, eine hohe Mutationslast in ihrem Erbgut tragen und stark entzündet sind, besser auf diese neuen Medikamente ansprechen als Tumore mit einer schwachen PD-L1-Expression, geringen Mutationslast oder wenig entzündlicher Veränderung in ihrer Umgebung. Dies kann mit Hilfe von standardisierten (immun)histologischen Untersuchungen (PD-L1-Expression, entzündliches Infiltrat) bzw. mit zum Teil sehr aufwändigen molekularen Analysen (Mutationslast) durch die Kolleginnen und Kollegen der Pathologie erkannt werden.

Für die Zukunft könnten sich aus diesen Befunden mehrere, wichtige Konsequenzen ergeben: Zunächst könnte es sinnvoll sein, Tumore, welche anhand der oben aufgeführten Biomarker gute Voraussetzungen für eine Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie mit sich bringen, möglichst frühzeitig mit solchen Substanzen zu behandeln. Hierzu laufen bereits klinische Studien, welche die Auswirkungen einer Therapie mit diesen Medikamenten vor („neoadjuvant“) oder nach („adjuvant“) chirurgischer Behandlung bzw. in Kombination mit einer Strahlentherapie untersuchen. Letzteres könnte insbesondere für Patienten mit Tumoren, welche zunächst ein geringes Ansprechen auf eine Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie erwarten lassen, von Bedeutung werden. Denn es ist bekannt, dass eine Strahlentherapie nicht nur Mutationen im Erbgut von Zellen hervorruft, sondern auch eine ausgeprägte Entzündungsreaktion im bestrahlten Gewebe verursacht. Durch solche zusätzlichen strahlentherapeutischen Maßnahmen könnte also der Kreis von Patienten mit Krebserkrankungen des Kopf-Halsbereiches, welcher von einer Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie profitiert, erheblich erweitert werden.

Die Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren wird auch an unserem Klinikum regelmäßig durchgeführt. Gegenwärtig sind diese Medikamente bei Patienten mit metastasierten Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Halsbereiches nach bereits erfolgter (Platin-haltiger) Chemotherapie zugelassen. Hier könnten sich aber in nächster Zeit Änderungen ergeben, welche eine frühere Behandlung mit diesen Medikamenten erlauben. Darüber hinaus ist der Einsatz dieser Therapeutika auch im Rahmen von Studien möglich.



Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Auf Tumorzellen exprimiertes PD-L1 bindet an PD-1 auf zytotoxischen T-Lymphozyten (CTLs) und beeinträchtigt diese Immunzellen dadurch bei der Elimination entarteter Zellen. Immun-Checkpoint-Inhibitoren verhindern diese Interaktionen und fördern somit eine bessere Bekämpfung des Tumors durch das körpereigene Immunsystem.

Weiterführende Literatur

1. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Monga M, Lynch M, Geese WJ, Kopit J, Shaw JW, Gillison ML. (2016) Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 375(19):1856-1867.
2. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington KJ, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Docampo LCI, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Lynch M, Jayaprakash V, Li L, Gillison ML. (2018) Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol.* 2018 Jun; 81:45-51
3. Clemens E, van den Heuvel-Eibrink MM, Mulder RL, Kremer LCM, Hudson MM, Skinner R, Constine LS, Bass JK, Kuehni CE, Langer T, van Dalen EC, Bardi E, Bonne NX, Brock PR, Brooks B, Carleton B, Caron E, Chang KW, Johnston K, Knight K, Nathan PC, Orgel E, Prasad PK, Rottenberg J, Scheinemann K, de Vries ACH, Walwyn T, Weiss A, Am Zehnhoff-Dinnesen A, Cohn RJ, Landier W; International Guideline Harmonization Group ototoxicity group. (2019) Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 20(1): e29-e41

FORTSCHRITTE IN DER HNO-ONKOLOGIE: WO STEHEN WIR?



Prof. Dr. rer. nat.
Oliver Gires

Prof. Dr. rer. nat. Oliver Gires,
Leiter der HNO-Forschung am Campus Großhadern

Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches, auch „Head and Neck Squamous Cell Carcinomas“ (HNSCC) genannt, sind die sechshäufigsten Tumoren weltweit. Trotz intensiver, multimodaler Behandlung unter Verwendung moderner chirurgischer Techniken und adjuvanter Therapien – bestehend aus Strahlen-, Chemo- und Immuntherapien – bleibt das Gesamtüberleben von HNSCC Patienten unter 45 Prozent nach fünf Jahren¹.

Die schlechte Prognose für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches ist im Wesentlichen mit dem Vorhandensein von Lymphknoten- oder Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und mit einer hohen Resistenz gegenüber Standardtherapien verbunden. Zudem kommt es in den ersten zwei Jahren nach Erstdiagnose häufig zu lokalen, therapieresistenten Rezidiven mit letalem Ausgang. Ein zentrales Ziel in der onkologischen Forschung ist es daher, die Mechanismen der Metastasierung und der Therapieresistenz bei HNSCC zu verstehen und somit die Grundlage für neue Therapien zu schaffen. Hierbei ist es essentiell, Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung in den klinischen Kontext zu übertragen.

Es werden heute zwei Hauptätiologien bei der Entstehung von HNSCC differenziert: Klassische HNSCC, welche durch Alkohol- und Tabakabusus induziert werden, und Humanes Papillomavirus (HPV)-induzierte HNSCC. Beide Entstehungsmechanismen haben ihren Weg in die UICC Klassifizierung gefunden² und werden als separate HNSCC-Entitäten mit unterschiedlichem klinischen Verlauf betrachtet.

Im Vergleich zu klassischen HNSCC weisen HPV-assoziierte Tumoren ein signifikant besseres Gesamtüberleben auf³. Aus genetischen Analysen klassischer HNSCC ging hervor, dass diese Tumoren durch eine sehr hohe Mutationslast mit zirka 130 Mutationen in Gen-kodierenden Bereichen gekennzeichnet sind^{4,5}. Diese hohe Mutationslast trägt zu einer außerordentlich starken inter- und intratumoralen Heterogenität von HNSCC bei. Dies bedeutet, dass Karzinomzellen von HNSCC nicht nur zwischen Patienten sehr unterschiedlich sein können, sondern dass Zellen innerhalb eines Tumors durch unterschiedliche Genexpressi-

onsmuster und, damit verbunden, verschiedene Ansprechverhalten auf Standardtherapien gekennzeichnet sind. Einzelzellanalysen mittels hochmoderner „Single cell RNA-Sequencing“ Technologie haben zur Definition von Gensignaturen in HNSCC geführt, welche die Differenzierung von Karzinomzellen in fünf Hauptkategorien erlaubt. Besonders hervorzuheben ist der Differenzierungsgrad der Zellen entlang der epithelialen Differenzierung versus der epithelialen-zu-mesenchymalen Transition (EMT)⁶. Die EMT ist ein wesentlicher phänotypischer Wechsel in der Embryonalentwicklung, welcher durch Tumorzellen usurpiert wird und mit einem Zuwachs der Migration, Invasion, Metastasierungsfähigkeit und Therapieresistenz einhergeht (7). Entsprechend korrelierte eine EMT-Signatur in HNSCC mit dem Entstehen von Metastasen und mit einem verschlechterten Überleben⁶. Die lange akzeptierte Sicht, dass „Tumor nicht gleich Tumor ist“, spricht dass jedes HNSCC individuell zu betrachten ist, wird somit auf molekularer Ebene bestätigt und gar erweitert. Man muss heute klar differenzieren: „Tumorzelle ist nicht gleich Tumorzelle“.

Die Aufschlüsselung dieses hohen Maßes an Tumorheterogenität und der Regulation der EMT sind daher zentrale Aspekte der translationalen Forschung in der HNO-Forschungsabteilung unserer Klinik. Die HNO-Forschung der LMU konnte in den vergangenen Jahren entscheidend zur Aufklärung der Funktion(en) zentraler Moleküle bei der Regulation der EMT in HNSCC beitragen. So konnte unter anderem die molekulare Funktionsweise des epithelialen Markers EpCAM (Epithelial Cell Adhesion Molecule) bei der Regulation der Proliferation und der EMT in Karzinomzellen definiert werden. Dieses membranständige Protein wirkt als signalvermittelnder Rezeptor, welcher direkt die Zellteilung anregt^{8,9}, die Pluripotenz und Differenzierung von Stammzellen reguliert¹⁰ und, durch eine neu identifizierte Wechselwirkung mit dem EGF-Rezeptor (EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor), die EMT in HNSCC hemmt¹¹. Entsprechend ist die hohe Expression von EpCAM in HNSCC ein Maß für die epitheliale Differenzierung⁶ und korreliert mit einem verbesserten klinischen Verlauf^{11,12}.

Welche Aussichten lässt diese Vielfalt an neuen Erkenntnissen zu den molekularen Grundlagen von HNSCC für unsere Patienten zu?

Diese innovativen molekularen Grundlagen haben das Potenzial, zukünftig eine verbesserte Stratifizierung von Patienten zu ermöglichen. Somit könnten Patienten mit einem verstärkten Risiko, Rezidive und/oder Metastasen zu entwickeln, identifiziert werden und Therapie-maßnahmen und –dauer angepasst werden. Zudem sind Oberflächenproteine wie EGFR und EpCAM therapeutische Zielmoleküle, die aufgrund ihrer neu identifizierten Funktionen in HNSCC im Rahmen von Kombinationstherapien adressiert werden können.

Wo stehen wir nun bei den Fortschritten in der HNO-Onkologie?

Bei aller gebührenden Vorsicht kann festgestellt werden, dass wir an einem Wendepunkt stehen, der zu einer molekularen Diagnostik von HNSCC führen und potenziell neue Kombinationstherapien identifizieren wird.

Referenzen

1. J. Ferlay et al.: Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136, E359 – 386 (2015).
2. B. O'Sullivan et al.: Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 17, 440 – 451 (2016).
3. R. H. Brakenhoff, S. Wagner, J. P. Klussmann: Molecular Patterns and Biology of HPV-Associated HNSCC. *Recent Results Cancer Res* 206, 37 – 56 (2017).
4. N. Cancer Genome Atlas: Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 517, 576 – 582 (2015).
5. N. Stransky et al.: The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science* 333, 1157 – 1160 (2011).
6. S. V. Puram et al.: Single-Cell Transcriptomic Analysis of Primary and Metastatic Tumor Ecosystems in Head and Neck Cancer. *Cell* 171, 1611 – 1624 e1624 (2017).
7. A. W. Lambert, D. R. Pattabiraman, R. A. Weinberg: Emerging Biological Principles of Metastasis. *Cell* 168, 670 – 691 (2017).
8. A. Chaves-Perez et al.: EpCAM regulates cell cycle progression via control of cyclin D1 expression. *Oncogene* 32, 641 – 650 (2013).
9. D. Maetzel et al.: Nuclear signalling by tumour-associated antigen EpCAM. *Nat Cell Biol* 11, 162 – 171 (2009).
10. S. Sarrach et al.: Spatiotemporal patterning of EpCAM is important for murine embryonic endo- and mesodermal differentiation. *Sci Rep* 8, 1801 (2018).
11. M. Pan et al.: EpCAM ectodomain EpEX is a ligand of EGFR that counteracts EGF-mediated epithelial-mesenchymal transition through modulation of phospho-ERK1/2 in head and neck cancers. *PLoS Biol* 16, e2006624 (2018).
12. P. Baumeister et al.: High Expression of EpCAM and Sox2 is a Positive Prognosticator of Clinical Outcome for Head and Neck Carcinoma. *Sci Rep* 8, 14582 (2018).

DAS SCHÄDELBASISZENTRUM STELLT SICH VOR



Priv.-Doz. Dr. med.
Frank Haubner

Priv.-Doz. Dr. med. Frank Haubner, Oberarzt

Das Klinikum der Universität München verfügt über ein interdisziplinäres Schädelbasiszentrum. Dieses wurde aktuell erneut von der Deutschen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie zertifiziert.

Im Schädelbasiszentrum des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) arbeiten Experten aus verschiedensten Disziplinen zum Wohle der Patientinnen und Patienten Hand in Hand. In wöchentlichen interdisziplinären Fallkonferenzen werden alle aktuellen Befunde von einschlägigen Spezialisten aller relevanten Fächer gemeinsam besprochen und individuell auf den jeweiligen Einzelfall abgestimmte Therapiepläne erarbeitet.

Folgende Disziplinen nehmen an den Besprechungen teil:

- Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
- Neurochirurgie
- Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
- Strahlentherapie
- Neuroradiologie
- Onkologie

Auch im Operationssaal berücksichtigen wir den erheblichen Patientennutzen einer konsequenten interdisziplinären Zusammenarbeit: Am Klinikum der Universität München werden komplexe Verletzungen und Tumoren der Schädelbasis stets von HNO-Ärzten im Verbund mit Neurochirurgen operativ versorgt. Dabei stehen uns modernste Technologien inklusive der Neuronavigation und Fluoreszenzendoskopie zur Verfügung. Ein besonderer Schwerpunkt liegt in der minimal-invasiven endoskopischen Chirurgie über die Nase beziehungsweise das Oberlid. Dadurch können unter anderem die Zugangstraumata zum Operationsbereich erheblich reduziert werden, zugleich profitieren die Patientinnen und Patienten von einer schnelleren Genesung nach dem chirurgischen Eingriff.

UNSERE NEUEN MITARBEITERINNEN UND MITARBEITER



Clemens Stihl

Studium der Humanmedizin in Mainz.

Besondere Interessen im Fach HNO: Tumorchirurgie und onkologische Forschung.



Magdalena Widmann

Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München mit Auslandsaufenthalten in Äthiopien und Nepal.

Besonderes Interesse im Fach HNO: Onkologie.



Robert Wiebringhaus

Studium an der Medizinischen Universität Wien.

Besondere Interessen im Fach HNO: Tumorchirurgie und rekonstruktiv-plastische Operationen im Kopf-/Halsbereich.



Dr. med. Angela Klingmann

Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Besonderes Interesse im Fach HNO: Rhinologie



Ivo Grüninger

Studium der Physik in Bayreuth und Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München.

Besondere Interessen im Fach HNO: Chirurgie sowie Forschung zur Mechanik und Physik des Mittelohres im Felsenbeinlabor.



Susanne Flach PhD

Studium der Molekularen Biotechnologie in Heidelberg, Masterstudium der Molekularen Medizin am Imperial College London, Studium der Humanmedizin in Oxford, Doctor of Philosophy (PhD) in Cambridge (Bereich Cancer Genomics).

Besonderes Interesse im Fach HNO: Head-and-Neck-Chirurgie, insbesondere die Behandlung von Tumorerkrankungen.



Axelle Felicio

Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Besondere Interessen im Fach HNO: Speicheldrüsen- und Nasennebenhöhlenchirurgie.



Manuel Lasch

Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München mit klinischen Aufenthalten an den Universitäten Basel und Verona sowie der University of Malta.

Besondere Interessen im Fach HNO: Kopf-Hals-Onkologie, plastische Operationen, Ohrchirurgie



Fatemeh Kashani

Studium der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Praktisches Jahr an der Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Besondere Interessen im Fach HNO: Dynamik der Physiologie des Ohres, Otologie, rekonstruktive Chirurgie in der HNO.



VERANSTALTUNGEN



HNO LMU Dialog 07/2019

24.07.2019

HNO-Klinik | Klinikum München – Campus Großhadern

Prof. Dr. med. M. Canis

HNO LMU Dialog 09/2019

18.09.2019

HNO-Klinik | Klinikum München – Campus Großhadern

Prof. Dr. med. M. Canis

19. Münchner Nasennebenhöhlenkurs

09. – 11.10.2019

Kurs zur funktionellen Nasen- und Nebenhöhlenchirurgie

Institut für Physiologie, München

PD Dr. med. F. Haubner

Münchner Speicheldrüsenpräparationskurs

12. – 13.10.2019

Institut für Rechtsmedizin, München

Dr. med. F. Schrötzlmair

Dr. med. V. Volgger



Allergologie in der HNO-Heilkunde – Aufbaukurs

07.12.2019

Paracelsus Medizinische Universität, Salzburg

Prof. Dr. med. G. Rasp

PD Dr. med. M. Gröger



70. Dezembertagung

07.12.2019

70. Tagung der Oto-Rhino-Laryngologischen Gesellschaft zu München e.V.

Klinikum Großhadern

Prof. Dr. med. Martin Canis



Das Wohl jeder Patientin und jedes Patienten steht stets im Mittelpunkt all unseres medizinischen Handelns. Wir sind für Sie da: Kompetent, verantwortungsbewusst und rund um die Uhr mit vollem Engagement.

KONTAKT

Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
des Klinikums der Universität München
Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. Martin Canis

Campus Großhadern
Marchioninistraße 15
D-81377 München
Tel. +49 (0)89 4400-73889
Fax +49 (0)89 4400-76869

Campus Innenstadt
Pettenkoferstraße 4a, 1. Stock
D-80336 München
Tel. +49 (0)89 4400-53643
Fax +49 (0)89 4400-54560