

Aktuelle Entwicklungen in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Neuigkeiten aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Ausgabe 4 | 2. Quartal 2021



Themen dieser Ausgabe

- 03 | **EDITORIAL**
Auf ein Wort
- 04 | **HNO AKTUELL**
Vollständig implantierbares Cochlea-Implantat eingesetzt
- 05 | **O-TON**
Patientenstimmen
- 07 | **IM FOKUS**
ASCO 2021: Neue Erkenntnisse zur Behandlung von bösartigen Kopf-Halstumoren
- 12 | **KURZ NOTIERT**
LMU Forschungspreis
Neues Zeiss-Operationsmikroskop im Einsatz
- 13 | **AUS UNSERER FORSCHUNG**
Die Rolle der Liquid Biopsy bei Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich
- 16 | **KLINIKNEWS**
Unsere neuen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter
- 20 | **TERMINTICKER**
Veranstaltungen



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.

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

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

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

Impressum

Herausgeber: Prof. Dr. Martin Canis, Direktor der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des LMU Klinikums München. **Konzept und Redaktion:** Ursula Kloyer-Heß, pi-ar GmbH, www.pi-ar.de. **Autoren:** Dr. Susanne Flach, Prof. Dr. Joachim Müller, Prof. Dr. Christoph Reichel. **Fotografie:** LMU Klinikum, AdobeStock 189787954 (S. 7), Adobe Stock 270225765 (S. 9), ZEISS (S. 13). **Grafik & Layout:** Antje Heidenwag. 1. Ausgabe 2021. 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.



Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,
wir danken Ihnen für Ihr Interesse und freuen uns, Ihnen mit dieser Ausgabe unseres Newsletters HNOOnline wieder über Neuigkeiten aus unserer Klinik berichten zu dürfen. Aus aktuellem Anlass richtet Prof. Dr. Christoph Reichel dabei den Fokus auf das jährliche Meeting der American Society of Clinical Oncology (ASCO), das in diesem Jahr vom 4. bis 8. Juni stattfand und bei dem auch aus der

Forschung im Bereich der Kopf-Hals-Tumoren wertvolle Ergebnisse vorgestellt wurden.

Zudem finden Sie einen Beitrag von Prof. Dr. Joachim Müller, dem mit der ersten Versorgung eines Patienten mit einem vollständig implantierbaren Cochlea-Implantat ein zukunftsweisender Schritt in der medizinischen Hörgeräte-Versorgung gelungen ist.

Wir freuen uns, Ihnen auch von erfolgreichen Forschungsleistungen in unserer Klinik und von Auszeichnungen für Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter berichten zu können, und stellen Ihnen im Patientengespräch unser neues Supportivzentrum für Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren vor. Dabei berichtet eine Patientin über ihre Erfahrungen mit dem neuen Angebot und erläutert, welchen Mehrwert die gebündelte Expertise von Fachleuten verschiedener Bereiche für sie bringt.

Wir wünschen Ihnen wieder eine spannende Lektüre!

Mit herzlichen Grüßen

A handwritten signature in blue ink that reads "Martin Canis". The signature is written in a cursive, flowing style.

Ihr

Prof. Dr. med. Martin Canis, Direktor der Klinik

Vollständig implantierbares Cochlea-Implantat eingesetzt

Prof. Dr. Joachim Müller



Prof. Dr.
Joachim Müller

Im Rahmen einer Machbarkeitsstudie implantierte Prof. Dr. Joachim Müller von der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des LMU Klinikums erstmals in Deutschland ein vollständig implantierbares Cochlea-Implantat (TICI).

Auch wenn ein CI von der Umgebung häufig anders als ein Hörgerät wahrgenommen wird, werden CI-Träger oft gefragt: „Was hast Du denn da am Kopf?“ Beim klassischen Cochlea-Implantat arbeiten interne und externe Systemkomponenten zusammen: Ein Mikrofon nimmt den Schall auf. Im Sprachprozessor, der auch die Energieversorgung bereitstellt und hinter dem Ohr getragen wird, wird das akustische Signal in elektrische Impulse umgewandelt. Diese werden über eine Sendespule drahtlos durch die Haut zum eigentlichen Implantat übertragen. Dort werden sie dekodiert, über die Elektrode in der Cochlea zum Hörnerv geleitet und als Hörnervenerregung der Hörbahn und dem Gehirn zur Weiterverarbeitung präsentiert. Das neue Implantat integriert nun alle internen und externen Komponenten eines CIs – einschließlich Audioprozessor, Mikrofon und Akku – in einem System und wird unsichtbar unter die Haut eingesetzt.

Im Rahmen einer Machbarkeitsstudie implantierte Prof. Dr. Joachim Müller, Leiter des Schwerpunkts Otologie und Cochlea-Implantate, Ende November 2020 das neuartige TICI bei den ersten Probanden, die unter hochgradigem Hörverlust leiden. Die Studie wird als europäisches Kooperationsprojekt unter anderem zusammen mit der Universität Lüttich in Belgien durchgeführt. Alle Operationen im europäischen Verbund in München und Lüttich sind inzwischen abgeschlossen, und es sind auch im Rahmen der Machbarkeitsstudie keine weiteren geplant.

Auch beim TICI erfolgt, wie bei einer klassischen CI-Implantation, nach zirka vier bis sechs Wochen die „Inbetriebnahme“ des Systems. Das interdisziplinäre CI-Team am LMU Klinikum begleitet die Probanden zum Beispiel mit elektrophysiologischen Anpassungen an die jeweilige individuelle Hörsituation und mit einem postoperativen Hörtraining.

Wer ein vollständig implantierbares CI in Erwägung zieht, muss sich aktuell auf eine lange Wartezeit einstellen. Gerade die Ende Mai neu in Kraft getretenen Vorschriften der MDR, die MED-EL allerdings als erster Hörimplantathersteller weltweit seit Längerem erfüllt, machen das Zulassungsverfahren nochmals aufwendiger. Ein klassisches CI kann aber auch später noch durch ein TICI ausgetauscht werden.

Das neue Supportivzentrum für Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren

Die Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde am LMU Klinikum und das Comprehensive Cancer Center der LMU arbeiten im neuen Supportivzentrum für Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren Hand in Hand. Krebserkrankte können dadurch ein in München bislang einzigartiges, ganzheitliches Behandlungs- und Beratungsangebot nutzen. Unser gemeinsames Ziel ist es, jede Patientin und jeden Patienten im Anschluss an chirurgische Eingriffe, Strahlen- und/oder Chemotherapie medizinisch bestmöglich zu betreuen und dabei zu unterstützen, schnell in ein aktives Leben zurückzufinden. Im Mittelpunkt unserer Bemühungen stehen dabei neben einem suffizienten Management von Schmerzen und Beschwerden unter anderem die nachhaltige Verbesserung der Sprech- und Schluckfunktion sowie der Erhalt bzw. die Rückgewinnung höchstmöglicher Lebensqualität.

Wir haben mit unserer Patientin, Frau W., die wir in unserem Supportivzentrum betreuen, ein Gespräch geführt.

Frau W., vor zwei Jahren wurde bei Ihnen ein bösartiger Tumor zwischen Zunge und Mundboden diagnostiziert. Können Sie uns kurz schildern, wie sich Ihr Leben seither verändert hat?

Ich hatte schon lange bemerkt, dass da etwas nicht stimmt. Trotzdem war die Diagnose natürlich ein Schock. Man denkt ja nicht immer gleich an das Schlimmste. Ich hatte Angst – nicht nur, weil der Krebs in meinem Fall leider schon relativ weit fortgeschritten war und auch die Lymphknoten bereits befallen waren, sondern auch, weil ich zunächst gar nicht wusste, was nun alles auf mich zukommt. Zum Glück wurde ich aber von den behandelnden Ärzten nicht nur medizinisch, sondern auch psychisch gut aufgefangen. Mir wurden alle anstehenden Maßnahmen immer vorab ausführlich erklärt. Alles wurde gemeinsam besprochen und ich war in die Therapieplanung von Anfang an mit einbezogen.

Wie ging es dann weiter?

Zunächst drehte sich alles um die OP. Wegen des ausgedehnten Tumorbefalls erhielt ich anschließend sowohl eine Chemo- als auch Strahlentherapie.

Inzwischen befinden Sie sich in der Nachsorgephase und werden in unserem Supportivzentrum betreut. Hier geht es ja nicht nur darum, durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen dafür zu sorgen, dass beispielsweise Rezidive schnellstmöglich erkannt und behandelt werden. Vielmehr wollen wir durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Experten verschiedener Fachbereiche all unsere Patientinnen und Patienten dabei unterstützen, so gut und schnell wie möglich wieder in einen aktiven Alltag zurückzufinden.

Genau dieser Punkt ist extrem wichtig. Zum Beispiel stehen gerade in der ersten Zeit die Wundversorgung und wirksame Schmerztherapie sehr im Vordergrund. Und dann merkt man, dass das Schlucken und Sprechen weiterhin schwerfällt, obwohl die Schmerzen längst nachlassen. Da hilft dann die Logopädie enorm weiter. Auch die individuelle Ernährungsberatung ist wichtig, schließlich will man ja nicht nur irgend etwas essen, nur weil es weich genug ist, um geschluckt zu werden – das Ganze sollte auch noch vollwertig und gesund sein. Apropos

gesund: Ich selbst habe nie geraucht und wurde leider dennoch krank, aber viele Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren waren oder sind nach wie vor Raucher. Daher gehört die Rauchentwöhnung natürlich auch zu den Angeboten im Supportivzentrum, das ich selbst allerdings nicht gebraucht habe.

Haben Sie auch Kontakt zu anderen Betroffenen aufgenommen?

Natürlich. Vor allem meine Selbsthilfegruppe, die ich über das Supportivzentrum kennengelernt habe, hilft mir bis heute sehr. In der Gemeinschaft mit anderen Betroffenen merkt man: Ich bin nicht allein. Und man kann sich mit Ratschlägen – oder auch einfach durch gegenseitiges Zuhören – sehr gut unterstützen. Alle, die in einer solchen Gruppe miteinander reden, wissen genau, wovon sie reden. Das kann starke Verbindungen schaffen.

Wie planen Sie die weitere Zukunft?

Mein nächstes Ziel ist es, in Teilzeit wieder in den Beruf zurückzukehren. Auch dabei werde ich hier im Supportivzentrum unterstützt. Sogar Sozialberatungsleistungen in Hinblick auf finanzielle und berufliche Fragen kann ich hier nutzen.

Ist die Bündelung der verschiedenen Maßnahmen in einem Zentrum also auch aus Ihrer Sicht als Betroffene hilfreich?

Ich finde es wirklich großartig, dass hier so vieles, was für mich jetzt bedeutsam ist, an einem Ort gebündelt angeboten wird. Das schließt bis heute zum Beispiel auch physiotherapeutische Angebote und Lymphdrainagen, die ich hier erhalte, mit ein. Man kennt die Leute und muss die eigene Geschichte nicht immer neu von vorne erzählen. Natürlich nehme ich auch weiterhin an allen Kontroll- und Nachsorgeuntersuchungen teil, wobei die Abstände jetzt schon deutlich größer werden, als das ganz am Anfang nach der OP war. Und ja, ich plane wieder in die Zukunft. Ich habe das Gefühl, dass ich wieder zurück im Leben bin, und habe wieder richtige Ziele. Beruflich und privat.



Die Ernährungstherapie ist ein zentraler Baustein im Beratungs- und Betreuungsangebot des neuen interdisziplinären Supportivzentrums.

ASCO 2021

Neue Erkenntnisse zur Behandlung von bösartigen Kopf-Halstumoren

Prof. Dr. med. Christoph Reichel



Prof. Dr. med.
Christoph Reichel

Plattenepithelkarzinome des oberen Luft-Speisewegs bilden zusammengenommen die sechsthäufigste bösartige Tumorentität weltweit. Derartige Neoplasien werden in frühen und lokal fortgeschrittenen Stadien primär chirurgisch und/oder radio-(chemo-)therapeutisch behandelt. Patientinnen und Patienten mit metastasierten Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen hingegen erhalten in der Regel eine (palliative) systemtherapeutische Behandlung. Ungeachtet des Einsatzes multimodaler Therapiekonzepte ist das Überleben von Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des oberen Luft-Speisewegs allerdings noch immer stark eingeschränkt.

Immuncheckpoint-Inhibitoren in der neoadjuvanten Behandlung des Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinoms

Nachdem sogenannte Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) bereits in die medikamentöse Erstlinientherapie des metastasierten Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinoms eingeführt wurden (Ferris et al., N Engl J Med 2016; Ferris et al., Oral Oncol 2018; Cohen et al., Lancet 2018; Burtneß et al., Lancet 2019) und ihre Wirksamkeit durch Meta-Analysen bzw. „Real-world“-Untersuchungen bestätigt wurde (#e18002; #e18012), beschäftigt sich derzeit eine Vielzahl klinischer Studien mit der Bedeutung dieser neuartigen Wirkstoffe in der Neoadjuvanz. So zeigen erste Ergebnisse dieser Untersuchungen, dass nach ein bis zwei Zyklen einer neoadjuvanten ICI-Behandlung etwa die Hälfte der therapierten, lokal fortgeschrittenen Tumoren eine Regression von über 20 Prozent aufweist. Bei über 15 Prozent der Patientinnen und Patienten kam es sogar zu einer Verringerung der Tumorlast um mehr als 90 Prozent (#6007; #6008).

Das primäre Ansprechen dieser Tumoren auf ICI scheint dabei das krankheitsfreie Überleben der Patientinnen und Patienten vorhersagen zu können (#6006). Ähnlich wie histopathologische Eigenschaften (zum Beispiel PD-L1-Status oder Infiltration mit zytotoxischen T-Lymphozyten; #6007) und genetische Mutationen im Tumor (zum Beispiel der Moleküle EGFR, FGF3/4/19, CCND1, CDKN2A/B; #e18010), so können auch radiologische Parameter (zum Beispiel Hypoxie im Bereich des Primärtumors; #6045) oder hämatologische Parameter im peripheren Blut der Patientinnen und Patienten (zum Beispiel Differenzialblutbild und Zytokinprofil; #6030; #e18008) das Ansprechen von ICI voraussagen.

Darüber hinaus deuten die Befunde erster klinischer Studien darauf hin, dass in Zukunft auch eine Kombination von ICI mit anderen zielgerichteten Therapeutika das Ansprechen von ICI weiter erhöhen könnte. Zu solchen zielgerichteten Therapeutika gehören zum Beispiel der Caspase-Aktivator Xevinapant (#TPS6091), ein EphrinB2-Antagonist (#6016), Hepatocyte growth factor (HGF)-Antikörper (#6015), Antikörper gegen den Immuncheckpoint KIR (#6053), ein TGF- β -Rezeptor-Antagonist (#6020), der Biguanid Metformin (#6068), PARP-Inhibitoren (#6064), onkolytische Viren wie T-VEC (#6036) oder funktionalisierte Nanopartikel (#6051).



Ungeachtet des Einsatzes multimodaler Therapiekonzepte ist das Überleben von Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des oberen Luft-Speisewegs noch immer stark eingeschränkt.

Therapie-Deintensivierung beim HPV-assoziierten Oropharynxkarzinom

Plattenepithelkarzinome des Oropharynx, welche mit einer Infektion durch Humane-Papilloma-Viren (HPV) vergesellschaftet sind, weisen bekanntlich im Gegensatz zu nicht-HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen ein erheblich vorteilhafteres Ansprechen auf gegenwärtige Behandlungsregime auf. Aufgrund des vergleichsweise ungünstigen Nebenwirkungsprofils

dieser Therapiekonzepte ist die Möglichkeit einer De-Eskalation bei der Behandlung dieser Tumoren seit einigen Jahren Gegenstand zahlreicher klinischer Studien. Bisherige Untersuchungen zum Ersatz von Cisplatin durch Cetuximab bei der definitiven Radiochemotherapie von HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen verliefen negativ (Mehanna et al., Lancet 2019; Gillison et al., Lancet 2019). Erste Ergebnisse einer Phase-II-Studie geben nun jedoch Hinweise darauf, dass eine Abschwächung der Strahlendosis von 60 auf 50 Gy im Rahmen einer adjuvanten Radiotherapie nach primärer Tumorresektion bei Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil zu einem deutlich verbesserten Funktionserhalt bei vergleichbarer onkologischer Sicherheit führt (#6010). Auch eine in Abhängigkeit von im PET/CT nachgewiesener Tumorphoxie durchgeführte Verminderung der Strahlendosis auf bis zu 30 Gy im Rahmen einer adjuvanten Radiochemotherapie nach primärer Tumorresektion konnte ausreichende Tumorkontrolle gewährleisten (#6019). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer weiteren Studie mit lokal fortgeschrittenen HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen. Dabei erfolgte nach Durchführung einer Induktions-Chemoimmuntherapie eine dem Risikoprofil bzw. Therapieansprechen angepasste Verminderung der Strahlendosis der Radiotherapie auf bis zu 45 Gy bzw. die chirurgische Resektion des Residualtumors (#6011). Diese neuen Ergebnisse deuten somit darauf hin, dass eine gezielte Therapie-De-Eskalation bei HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen möglich sein könnte.

Neue Standardtherapien für das Nasopharynxkarzinom

Während Nasopharynxkarzinome in Taiwan, China, Südostasien und Teilen Nordafrikas endemisch sind, treten diese Tumoren in unseren Breiten selten auf. Interessanterweise nimmt die Vergesellschaftung von bösartigen Tumoren wie dem Nasopharynxkarzinom mit einer Epstein-Barr-Virus-Infektion (EBV-Infektion) in den letzten Jahren weltweit ab (#10575). In Deutschland werden Nasopharynxkarzinome primär strahlenchemotherapeutisch – in der Regel Cisplatin-basiert – behandelt. Aktuelle Untersuchungen haben dabei erwartungsgemäß belegt, dass die Verwendung von Magnetresonanztomographie-Befunden zur Bestrahlungsplanung im Vergleich zu Computertomographie-Befunden bezüglich des Behandlungserfolges vorteilhaft ist (#6018).

Darüber hinaus zeigte sich in einer Phase-III-Studie, dass eine Anschlussbehandlung mit Capecitabin (Vorstufe von 5-Fluoruracil (5-FU), welches erst im Tumor in die aktive Substanz umgewandelt wird) das Überleben von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren signifikant verlängert (#6003). Das Chemotherapeutikum wird hier „metronomisch“,

also über längere Zeit in einer sehr niedrigen Dosierung verabreicht. Auf diese Weise sollen nicht nur Tumorzellen geschädigt werden, sondern auch das den Tumor umgebende und ihn versorgende Gewebe. Des Weiteren deuten Ergebnisse einer Phase-II-Studie darauf hin, dass die Behandlung von Nasopharynxkarzinomen in frühen Tumorstadien mit einer Kombination aus Radiotherapie und dem Angiogeneseinhibitor Endostatin ein längeres Überleben der betroffenen Patientinnen und Patienten zur Folge hat als die Standard-Radiochemotherapie – und dies bei geringeren Nebenwirkungen (#6050). Eine weitere Phase-II-Studie konnte ferner nachweisen, dass eine deintensivierte Radiochemotherapie mit zwei statt drei Zyklen einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie bei lokal begrenzten EBV-positiven Tumoren vergleichbare Drei-Jahres-Überlebensraten ermöglicht (#110).

Sollte es nach der Behandlung eines Nasopharynxkarzinoms zur Rezidivsituation kommen, oder sollten sogar Fernmetastasen auftreten, sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit betroffener Patientinnen und Patienten erheblich – insbesondere beim Vorliegen von Knochen- oder Lebermetastasen (#6046). Therapeutisch kommen unter diesen ungünstigen Bedingungen systemtherapeutische Behandlungskonzepte zum Einsatz, oftmals unter Verwendung von Gemcitabin und Cisplatin. Die Zugabe eines PD-1-Antikörpers zu dieser Chemotherapie führte in aktuellen Phase-III-Studien bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierten/metastasierten Tumoren nun zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und könnte damit zur Erstlinientherapie bei diesem Patientenkollektiv werden (#6000, #LBA2). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass nach einer Induktionschemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin beim metastasierten Nasopharynxkarzinom eine (nicht-metronomische) Erhaltungstherapie mit Capacetabin das progressionsfreie Überleben der betroffenen Patientinnen und Patienten verlängert (#6044). Ähnliche Ergebnisse haben sich für eine Erhaltungstherapie mit Tegafur, einem anderen 5-FU-Prodrug, gefunden (#6035). Diese interessanten Befunde könnten zur Etablierung neuer Standardtherapien für das Nasopharynxkarzinom führen.

Zielgerichtete Behandlungsansätze bei Speicheldrüsenkarzinomen

Speicheldrüsenkarzinome sind seltene bösartige Tumoren, welche – sofern sie nicht fernmetastasiert sind – zumeist operativ entfernt und in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad und Tumorstadium adjuvant radiotherapiert werden. Metastasierte Speicheldrüsenkarzinome hingegen werden systemtherapeutisch behandelt.

Patientinnen und Patienten mit metastasierten Speichelgangskarzinomen werden dabei zunehmend einer kombinierten medikamentösen Androgenblockade zugeführt.

Aktuelle Untersuchungen identifizierten nun die Expression unterschiedlicher Signalwege in diesen Tumoren als Biomarker für das Therapieansprechen (positiver Androgenrezeptor-Status) bei medikamentöser Androgenblockade und für die Prognose des Krankheitsverlaufes (SRD5A1-Expression sowie Androgenrezeptor-, Hedgehog-, TGF- β -, oder Notch-Signalweg-Aktivierung; #6071).

Auch bei adenoidzystischen Karzinomen, welche bis zu 10 Prozent aller bösartigen Speicheldrüsentumoren repräsentieren, scheint eine Aktivierung von Notch-Pathways prognostisch ungünstig zu sein (#6072, #e18050). Therapeutisch konnte beim adenoidzystischen Karzinom für einen Tyrosinkinase-Inhibitor, welcher die Aktivität des Gefäßwachstumsfaktors VEGFR2 blockiert, eine erste Wirksamkeit belegt werden (#6026). Eine aktuelle Phase-I-Studie mit Her2-positiven Speicheldrüsenkarzinomen konnte darüber hinaus das Ansprechen dieser Tumoren auf ein gegen Her2 und Topoisomerase-I gerichtetes Antikörper-Inhibitor-Konjugat nachweisen (#6079). Daten aus einer Phase-II-Studie zeigen ferner, dass auch eine gegen PD-1 und CTLA-4 gerichtete, kombinierte Immuncheckpoint-Blockade bei bis zu 16 Prozent der untersuchten Patientinnen und Patienten mit Speicheldrüsenkarzinomen das Tumorstadium unterdrücken kann (#6002). Diese Befunde bestätigen retrospektive Analysen klinischer Daten, welche darauf hinweisen, dass zielgerichtete Therapiekonzepte beim Speicheldrüsenkarzinom in vielen Fällen wirkungsvoll sind (#6081). Patientinnen und Patienten mit diesen seltenen Tumoren könnten somit in Zukunft verstärkt von diesen individuellen molekularmedizinischen Behandlungsmöglichkeiten profitieren.

Chirurgische Therapie bei Weichteilsarkomen entscheidend

Weichteilsarkome bilden eine heterogene Gruppe von seltenen Tumoren mesenchymalen Ursprungs, welche lediglich 1 Prozent aller Kopf-Halsmalignome darstellen. Patientinnen und Patienten, bei welchen diese seltenen Tumoren auftreten, erhalten oftmals eine multimodale Therapie. Eine aktuelle Meta-Analyse betont nun in diesem Zusammenhang den hohen Stellenwert der kompletten chirurgischen Resektion dieser bösartigen Neubildungen für die Prognose betroffener Patientinnen und Patienten (#6055, #e18039) und bestätigt damit unsere klinische Erfahrung.

Literaturhinweis:

Die im Text zitierten Abstracts des amerikanischen Krebskongresses ASCO 2021 sind unter <https://conferences.asco.org/am/abstracts-posters> frei verfügbar nachzulesen.

Kurz notiert

LMU Forschungspreis

Herr Stefan Haider aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des LMU-Klinikums erhält für das Projekt „Radiomics and Artificial Intelligence for Molecular and Prognostic Characterization of Malignant Neoplasms of the Head and Neck“ in diesem Jahr den LMU Forschungspreis für exzellente Studierende. In Kooperation mit der Yale School of Medicine, der Harvard Medical School und des McGill University Health Centre entwickelte der Preisträger neuartige computer-gestützte Algorithmen zur Vorhersage des Überlebens von Patientinnen und Patienten mit bösartigen Kopf-Halstumoren. Stefan Haider ist Studierender der Humanmedizin und wird bei seinem Promotionsvorhaben von Dr. med. Kariem Sharaf, Prof. Dr. med. Philipp Baumeister und Prof. Dr. med. Christoph Reichel aus der HNO-Klinik betreut.

Neues Zeiss-Operationsmikroskop im Einsatz

In der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde kommt im OP fortan das neue Zeiss-Operationsmikroskop „Zeiss Tivato 700“ zum Einsatz. Dieses basiert auf einem völlig neuartigen Visualisierungssystem und ist für schwierige Eingriffe insbesondere im Bereich der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde sowie für plastisch-rekonstruktive Operationen optimiert. Alle Vorgänge können damit mit allerhöchster Präzision und herausragender Bildklarheit visualisiert werden.



Das neue Operationsmikroskop ZEISS Tivato 700

Foto: Zeiss Tivato (mit freundlicher Genehmigung von ZEISS)

https://www.zeiss.com/content/dam/media/en_de/products/medical-technology/zeiss-tivato-700-en.jpg

Die Rolle der Liquid Biopsy bei Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich

Dr. Susanne Flach



Dr. med.
Susanne Flach

Trotz intensiver Therapien und verbesserter Behandlungsmöglichkeiten entwickeln viele Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtrakts (*head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC*) Tumorrezidive, Metastasen oder einen zweiten Primärtumor, sodass das 5-Jahres-Überleben nach wie vor bei unter 50 Prozent liegt. Um bessere Behandlungsergebnisse zu erzielen, sind deshalb neue Diagnose- und Therapieansätze notwendig, die von der Identifizierung neuer und personalisierter Biomarker profitieren können.¹

Die Verwendung von flüssigen Biopsien bzw. *liquid biopsy* zur Detektion von Tumorzellen und Nukleinsäuren, Proteinen oder Metaboliten gewinnt hierbei zunehmend an Bedeutung.^{2,3} Dabei handelt es sich um minimalinvasive, diagnostische Verfahren, bei denen verschiedenste Bioanalyte aus Körperflüssigkeiten wie z.B. Blut, Urin, Speichel oder Liquor isoliert und analysiert werden können. Zu diesen Analyten gehören zirkulierende Tumorzellen (CTCs), zirkulierende Nukleinsäuren (einschließlich zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA), die aus Tumoren stammende Fraktion der zellfreien DNA (cfDNA) im Plasma sowie zellfreie RNA (mRNA), lange nicht-kodierende RNA und microRNA), extrazelluläre Vesikel, *tumor-educated platelets* (TEP) sowie Proteine und Metaboliten.

Eine einzelne Blutprobe kann eine Reihe von Zelltypen und Zellprodukten enthalten, die von mehreren Tumorlokalisationen im ganzen Körper ausgehen, und erlaubt, sowohl Tumorlast als auch klonale Evolution der Erkrankung zu untersuchen.⁴ Insbesondere die Analyse von ctDNA als potenzieller Biomarker für Detektion und Monitoring von Tumorerkrankungen hat für die klinische Routine an Bedeutung gewonnen. Bisher war ein limitierender Faktor für den Nachweis von genetischen Alterationen in flüssigen Biopsien der niedrige Anteil von Tumor-DNA, welcher oft weniger als 1 Prozent der gesamten zirkulierenden DNA beträgt. Jedoch haben technologische Fortschritte der letzten Jahre die Sensitivität verschiedener Verfahren deutlich erhöht.^{5,6} Primär werden *Next Generation Sequencing*-Technologien verwendet, um tumorspezifische Punktmutationen, Insertionen, Deletionen, Amplifikationen und Translokationen zu identifizieren und zu bewerten.⁷⁻¹²

Gene, welche häufig, aber nicht ausschließlich in HNSCC mutieren, sind unter anderem *TP53*, *PIK3CA*, *CDKN2A*, *NOTCH1*, *FBXW7* und *HRAS*¹²⁻¹⁴, wobei jedoch HPV-negative und HPV-positive HNSCC einen unterschiedlichen molekularen Aufbau zeigen.¹⁵ Alternativ und vor allem perspektivisch im Kontext individualisierter Tumorbehandlungen kann der Primärtumor sequenziert und können daraus gewonnene genetische Informationen als Referenz für die Detektion von ctDNA angewandt werden. Studien haben gezeigt, dass das genomische Profil von ctDNA eng mit dem der entsprechenden Tumoren übereinstimmt.¹⁶ Für HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome hat sich zudem die zirkulierende HPV-Tumor-DNA als vielversprechender Biomarker für das Monitoring des Therapieansprechens und die Früherkennung von möglichen Rezidiven erwiesen.¹⁷⁻²⁴

Der Vorteil einer flüssigen Biopsie besteht darin, dass sie einen kontinuierlichen und repräsentativen Einblick in den genetischen Aufbau des Primärtumors, aber auch seiner möglichen Metastasen bietet und im Gegensatz zu Gewebebiopsien ohne großen Aufwand oder Risiko für den Patienten wiederholt entnommen werden kann. Eine direkte Biopsie des Tumorgewebes dagegen ist invasiv und berücksichtigt als Momentaufnahme einer einzelnen Region nicht immer die intratumorale Heterogenität, d.h. die Koexistenz verschiedener zellulärer Subklone und die damit verbundene Präsenz möglicher, für das Überleben der Tumorzellen vorteilhafter Mutationen.^{2,7, 25-27}

Für eine erfolgreiche diagnostische Applikation von ctDNA ist eine zielgerichtete Extraktion und Anreicherung notwendig.^{3,7,28} Die Konzentration von ctDNA ist abhängig von der Tumorart, der Lokalisation sowie dem Tumorstadium.^{10,29} Im Blut von 70 Prozent von PatientInnen mit HNSCC Stadium I und II und 92 Prozent mit Stadium III und IV konnte ctDNA gemessen werden¹² – ebenso in ca. 70 Prozent von Patient*innen mit metastasierten HNSCC.³⁰ Des Weiteren wurde gezeigt, dass hohe Konzentrationen an ctDNA mit einem verkürzten Gesamtüberleben und dem Tumorstadium korrelierten,³⁰ was ermöglicht, ctDNA zur Bestimmung der Tumorlast und zur Prognoseabschätzung zu nutzen.^{31,32} Überwachung des Therapieansprechens und der Tumorheterogenität, potenzielle Resistenzentwicklungen und

mögliche frühzeitige Detektion eines Rezidivs bzw. eines zweiten Primärtumors gehören ebenfalls zu den Kerneinsatzgebieten für ctDNA-basierte Diagnostik zur individualisierten Behandlung.^{8,10,33–49}

Den Beleg, dass ctDNA nicht nur im Plasma, sondern auch im Speichel von Patientinnen und Patienten mit HNSCC in unterschiedlichen Tumorstadien nachweisbar ist, haben Wang et al.¹² erbracht. Die Autoren haben ctDNA mittels Multiplex-PCR in 76 Prozent der Speichelproben, davon bei 100 Prozent von Patientinnen und Patienten mit Mundhöhlenkarzinom, identifiziert. Bei postoperativ gesammelten Speichelproben korrelierte die Detektion von ctDNA mit dem Auftreten von Rezidiven, was die klinische Bedeutsamkeit dieses Tests unterstreicht.¹²

Nicht nur aufgrund der anatomischen Lokalisation bietet sich Speichel zur Analyse von ctDNA bei HNSCC an, sondern auch durch seine im Vergleich zum Blut geringere Komplexität in der Zusammensetzung.^{50–55} Hinzu kommt die unkomplizierte nicht-invasive Probengewinnung, die Speichel im Vergleich zum Plasma zu einer attraktiven Alternative hinsichtlich der Isolation von ctDNA bei HNSCC macht.⁵⁶ Für HPV-positive HNSCC-Fälle bietet sich im Vergleich zu Mutations-basierten Untersuchungen die Analyse von viraler DNA an, wobei einige Studien bereits demonstrieren konnten, dass aus Mundspülungen oder Speichel isolierte HPV-DNA gut mit dem Vorhandensein von HPV-DNA in korrespondierenden Tumorgewebe korrelierte.

^{18,21,22,57–60}

Unter Verwendung solch minimal invasiver, auf *liquid biopsy* basierender Tests könnten der Einsatz belastender und kostenintensiver Diagnostika wie CT oder PET-CT zur frühzeitigen Erkennung von Rezidiven in Zukunft reduziert, zeitnahe Interventionen ermöglicht sowie die longitudinale Tumorthherapie und somit die Lebensqualität von Menschen mit Kopf-Hals-Karzinomen entscheidend verbessert werden.

Unsere neuen Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen



Patrick Huber

Werdegang: Bis 2021 Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilians Universität (LMU)

Besondere Interessen im Fach Hals-Nasen-Ohrenheilkunde: Neurootologie, Ohrchirurgie, onkologische Erkrankungen des HNO-Bereichs.



Dr. Angela Franziska Klingmann

Werdegang: Studium an der Technischen Universität (TU) München

Besondere Interessen im Fach Hals-Nasen-Ohrenheilkunde: Rhinologie

Literaturhinweise

- Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, Anderson LA, Pierannunzio D, Licitra L, et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. *European Journal of Cancer*. 2015 Oct;51(15):2130–43.
- Corcoran RB, Chabner BA. Application of Cell-free DNA Analysis to Cancer Treatment. *New England Journal of Medicine*. 2018 Nov;379(18):1754–65.
- Egyud M, Sridhar P, Devaiah A, Yamada E, Saunders S, Ståhlberg A, et al. Plasma circulating tumor DNA as a potential tool for disease monitoring in head and neck cancer. *Head & Neck*. 2018 Dec 15;68(1):7–8.
- Ignatiadis M, Sledge GW, Jeffrey SS. Liquid biopsy enters the clinic – implementation issues and future challenges. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2021 Apr 27;1–16.
- Cristiano S, Leal A, Phallen J, Fiksel J, Adleff V, Bruhm DC, et al. Genome-wide cell-free DNA fragmentation in patients with cancer. *Nature*. 2019 May 29;570(7761):385–9.
- Dietz S, Riediger A, Thomas M, Schirmer U, Sültmann H. Chancen und Grenzen der liquid biopsy für die Tumordiagnostik. *BIOSpektrum*. 2015 Nov 12;21(7):731–3.
- Adalsteinsson VA, Ha G, Freeman SS, Choudhury AD, Stover DG, Parsons HA, et al. Scalable whole-exome sequencing of cell-free DNA reveals high concordance with metastatic tumors. *Nature Communications*. 2017 Nov 6;8(1):985–13.
- Dawson S-J, Tsui DWY, Murtaza M, Biggs H, Rueda OM, Chin S-F, et al. Analysis of Circulating Tumor DNA to Monitor Metastatic Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2013 Mar 13;368(13):1199–209.
- Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nature Reviews Genetics*. 2016 Jun 1;17(6):333–51.
- Jung A, Kirchner T. Liquid Biopsy in Tumor Genetic Diagnosis. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2018;1–6.
- Leary RJ, Kinde I, Diehl F, Schmidt K, Clouser C, Duncan C, et al. Development of personalized tumor biomarkers using massively parallel sequencing. *Science translational medicine*. 2010 Feb 24;2(20):20ra14.
- Wang Y, Springer S, Mulvey CL, Silliman N, Schaefer J, Sausen M. Detection of somatic mutations and HPV in the saliva and plasma of patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Science translational medicine*. 2015 Jun 24;7(293):1–8.
- Swiecicki PL, Brennan JR, Mierzwa M, Spector ME, Brenner JC. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Detection and Surveillance: Advances of Liquid Biomarkers. *The Laryngoscope*. 2018 Dec 20;67(suppl1):51–9.
- Network TCGA. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature*. 2015 Jan 29;517(7536):576–82.
- Leemans CR, Snijders PJF, Brakenhoff RH. The molecular landscape of head and neck cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2018 Mar 2;18(5):269–82.
- Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2017 Mar 2;14(9):531–48.
- Capone RB, Pai SI, Koch WM, Gillison ML, Danish HN, Westra WH, et al. Detection and quantitation of human papillomavirus (HPV) DNA in the sera of patients with HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2000 Nov;6(11):4171–5.
- Ahn SM, Chan JYK, Zhang Z, Wang H, Khan Z, Bishop JA, et al. Saliva and plasma quantitative polymerase chain reaction-based detection and surveillance of human papillomavirus-related head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Sep;140(9):846–54.
- Borsetto D, Cheng J, Payne K, Nankivell P, Batis N, Rao K, et al. Surveillance of HPV-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma with Circulating and Salivary DNA Biomarkers. *Critical reviews in oncogenesis*. 2018;23(3–4):235–45.
- Damerla RR, Lee NY, You D, Soni R, Shah R, Reyngold M, et al. Detection of Early Human Papillomavirus-Associated Cancers by Liquid Biopsy. *JCO Precision Oncology*. 2019 Nov;(3):1–17.
- Fakhry C, Blackford AL, Neuner G, Xiao W, Jiang B, Agrawal A, et al. Association of Oral Human Papillomavirus DNA Persistence With Cancer Progression After Primary Treatment for Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Oncology*. 2019 Jul 1;5(7):985–92.
- Hanna GJ, Lau CJ, Mahmood U, Supplee JG, Mogili AR, Haddad RI, et al. Salivary HPV DNA informs locoregional disease status in advanced HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncology*. 2019 Aug;95:120–6.
- Chera BS, Kumar S, Shen C, Amdur R, Dagan R, Green R, et al. Plasma Circulating Tumor HPV DNA for the Surveillance of Cancer Recurrence in HPV-Associated Oropharyngeal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Feb 4;JCO1902444.

24. Chera BS, Kumar S, Beaty BT, Marron D, Jefferys S, Green R, et al. Rapid Clearance Profile of Plasma Circulating Tumor HPV Type 16 DNA during Chemoradiotherapy Correlates with Disease Control in HPV-Associated Oropharyngeal Cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2019 Aug 1;25(15):4682–90.
25. Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, Jamal-Hanjani M, Constantin T, Salari R, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. *Nature*. 2017 Apr 26;545(7655):446–51.
26. Ginkel JH van, Slieker FJB, Bree R de, Es RJJ van, Cann EMV, Willems SM. Cell-free nucleic acids in body fluids as biomarkers for the prediction and early detection of recurrent head and neck cancer: A systematic review of the literature. *Oral Oncology*. 2017 Dec;75:8–15.
27. Noorani A, Li X, Goddard M, Crawte J, Alexandrov LB, Secrier M, et al. Genomic evidence supports a clonal diaspora model for metastases of esophageal adenocarcinoma. *Nature genetics*. 2020 Jan 6;52(1):74–83.
28. Gyanchandani R, Kvam E, Heller R, Finehout E, Smith N, Kota K, et al. Whole genome amplification of cell-free DNA enables detection of circulating tumor DNA mutations from fingerstick capillary blood. *Scientific Reports*. 2018 Nov 23;8(1):17–12.
29. Stewart CM, Kothari PD, Moulriere F, Mair R, Somnay S, Benayed R, et al. The value of cell-free DNA for molecular pathology. *Huntsman DG, Ladanyi M, editors. The Journal of pathology*. 2018 Mar 12;244(5):616–27.
30. Bettgowda C, Sausen M, Leary RJ, Kinde I, Wang Y, Agrawal N, et al. Detection of Circulating Tumor DNA in Early- and Late-Stage Human Malignancies. *Science translational medicine*. 2014 Feb 19;6(224):224ra24-224ra24.
31. Hamana K, Uzawa K, Ogawara K, Shiiba M, Bukawa H, Yokoe H, et al. Monitoring of circulating tumour-associated DNA as a prognostic tool for oral squamous cell carcinoma. *British journal of cancer*. 2005 May 31;92(12):2181–4.
32. Schirmer MA, Beck J, Leu M, Oellerich M, Rave-Fränk M, Walson PD, et al. Cell-Free Plasma DNA for Disease Stratification and Prognosis in Head and Neck Cancer. *Clinical Chemistry*. 2018 Jun;64(6):959–70.
33. Leary RJ, Sausen M, Kinde I, Papadopoulos N, Carpten JD, Craig D, et al. Detection of Chromosomal Alterations in the Circulation of Cancer Patients with Whole-Genome Sequencing. *Science translational medicine*. 2012 Nov 28;4(162):162ra154-162ra154.
34. Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, Ulkus L, Brannigan B, Collura CV, et al. Detection of Mutations in EGFR in Circulating Lung-Cancer Cells. *New England Journal of Medicine*. 2008 Jul 24;359(4):366–77.
35. Murtaza M, Dawson S-J, Tsui DWY, Gale D, Forshew T, Piskorz AM, et al. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. *Nature*. 2013 Apr 7;497(7447):108–12.
36. Chabon JJ, Simmons AD, Lovejoy AF, Esfahani MS, Newman AM, Haringsma HJ, et al. Circulating tumour DNA profiling reveals heterogeneity of EGFR inhibitor resistance mechanisms in lung cancer patients. *Nature Communications*. 2016 Jun 10;7(1):11815–15.
37. Chabon JJ, Hamilton EG, Kurtz DM, Esfahani MS, Moding EJ, Stehr H, et al. Integrating genomic features for non-invasive early lung cancer detection. *Nature*. 2020 Mar 25;368:1980–34.
38. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Science translational medicine*. 2016 Jul 6;8(346):346ra92-346ra92.
39. Tie J, Cohen JD, Wang Y, Christie M, Simons K, Lee M, et al. Circulating Tumor DNA Analyses as Markers of Recurrence Risk and Benefit of Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *JAMA On-cology*. 2019 Oct 17;5(12):1710–7.
40. McDonald BR, Contente-Cuomo T, Sammut S-J, Odenheimer-Bergman A, Ernst B, Perdigones N, et al. Personalized circulating tumor DNA analysis to detect residual disease after neoadjuvant therapy in breast cancer. *Science translational medicine*. 2019 Aug 7;11(504):eaax7392.
41. Radovich M, Jiang G, Hancock BA, Chitambar C, Nanda R, Falkson C, et al. Association of Circulating Tumor DNA and Circulating Tumor Cells After Neoadjuvant Chemotherapy With Disease Recurrence in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA Oncology*. 2020 Jul 9;1–6.
42. Shaw JA, Guttery DS, Hills A, Fernandez-Garcia D, Page K, Rosales BM, et al. Mutation Analysis of Cell-Free DNA and Single Circulating Tumor Cells in Metastatic Breast Cancer Patients with High Circulating Tumor Cell Counts. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017 Jan 1;23(1):88–96.
43. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018 Feb 23;359(6378):926–30.
44. Ococks E, Frankell AM, Soler NM, Grehan N, Northop A, Coles H, et al. Longitudinal tracking of 97 esophageal adenocarcinomas using liquid biopsy sampling. *Annals of Oncology*. 2020 Dec 17;1–30.

45. Openshaw MR, Mohamed AA, Ottolini B, Fernandez-Garcia D, Richards CJ, Page K, et al. Longitudinal monitoring of circulating tumour DNA improves prognostication and relapse detection in gastroesophageal adenocarcinoma. *British journal of cancer*. 2020 Jul 28;123(8):1271–9.
46. Lee JH, Saw RP, Thompson JF, Lo S, Spillane AJ, Shannon KF, et al. Preoperative ctDNA predicts survival in high-risk stage III cutaneous melanoma patients. *Annals of Oncology*. 2019 May 1;30(5):815–22.
47. Yang Y, Huang J, Wang T, Zhou J, Zheng J, Feng J, et al. Decoding the Evolutionary Response to Ensartinib in Patients With ALK-Positive NSCLC by Dynamic Circulating Tumor DNA Sequencing. *J Thorac Oncol*. 2021;16(5):827–39.
48. Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah N, Banchereau R, Szabados BE, Yuen KC, et al. ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. *Nature*. 2021;1–6.
49. Bratman SV, Yang SYC, Iafolla MAJ, Liu Z, Hansen AR, Bedard PL, et al. Personalized circulating tumor DNA analysis as a predictive biomarker in solid tumor patients treated with pembrolizumab. *Nature Cancer*. 2020 Aug 3;1(9):873–81.
50. Liao PH, Chang YC, Huang MF, Tai KW, Chou MY. Mutation of p53 gene codon 63 in saliva as a molecular marker for oral squamous cell carcinomas. *Oral Oncology*. 2000 May;36(3):272–6.
51. Liyanage C, Wathupola A, Muraleetharan S, Perera K, Punyadeera C, Udagama P. Promoter Hypermethylation of Tumor-Suppressor Genes p16INK4a, RASSF1A, TIMP3, and PCQAP/MED15 in Salivary DNA as a Quadruple Biomarker Panel for Early Detection of Oral and Oropharyngeal Cancers. *Biomolecules*. 2019 Apr 12;9(4):148.
52. Ovchinnikov DA, Cooper MA, Pandit P, Coman WB, Cooper-White JJ, Keith P, et al. Tumor-suppressor Gene Promoter Hypermethylation in Saliva of Head and Neck Cancer Patients. *Translational oncology*. 2012 Oct;5(5):321–6.
53. Pattani KM, Zhang Z, Demokan S, Glazer C, Loyo M, Goodman S, et al. Endothelin receptor type B gene promoter hypermethylation in salivary rinses is independently associated with risk of oral cavity cancer and premalignancy. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)*. 2010 Sep;3(9):1093–103.
54. Perdomo S, Avogbe PH, Foll M, Abedi-Ardekani B, Facciolla VL, Anantharaman D, et al. Circulating tumor DNA detection in head and neck cancer: evaluation of two different detection approaches. *Oncotarget*. 2017 Sep 22;8(42):72621–32.
55. Rettori MM, Carvalho AC de, Longo ALB, Oliveira CZ de, Kowalski LP, Carvalho AL, et al. Prognostic significance of TIMP3 hypermethylation in post-treatment salivary rinse from head and neck squamous cell carcinoma patients. *Carcinogenesis*. 2013 Jan;34(1):20–7.
56. Zimmermann BG, Park NJ, Wong DT. Genomic Targets in Saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007 Mar 1;1098(1):184–91.
57. Chernesky M, Jang D, Schweizer J, Arias M, Doerwald-Munoz L, Gupta M, et al. HPV E6 oncoproteins and nucleic acids in neck lymph node fine needle aspirates and oral samples from patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Papillomavirus research (Amsterdam, Netherlands)*. 2018 Dec;6:1–5.
58. Chuang AY, Chuang TC, Chang S, Zhou S, Begum S, Westra WH, et al. Presence of HPV DNA in convalescent salivary rinses is an adverse prognostic marker in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*. 2008 Oct;44(10):915–9.
59. Koslabova E, Hamsikova E, Salakova M, Klozar J, Foltynova E, Salkova E, et al. Markers of HPV infection and survival in patients with head and neck tumors. *International journal of cancer Jour-nal international du cancer*. 2013 Oct 15;133(8):1832–9.
60. Qureishi A, Ali M, Fraser L, Shah KA, Møller H, Winter S. Saliva testing for human papilloma virus in oropharyngeal squamous cell carcinoma: A diagnostic accuracy study. *Clin Otolaryngol*. 2018 Feb;43(1):151–7.

Veranstaltungen

2021



OTO-RHINO-LARYNGOLOGISCHE
GESELLSCHAFT ZU MÜNCHEN E.V.

HNO LMU Dialog Oktober 2021

Datum: 20. Oktober 2021

Veranstalter: Oto-Rhino-Laryngologische Gesellschaft zu München e.V.

Ort: Bitte beachten Sie die aktuellen Hinweise auf unserer Website:

www.lmu-klinikum.de/hals-nasen-ohrenheilkunde

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

Datum: Samstag, 04. Dezember bis Sonntag, 05. Dezember 2021

Veranstalter: Oto-Rhino-Laryngologische Gesellschaft zu München e.V.

Ort: Bitte beachten Sie die aktuellen Hinweise auf unserer Website:

www.lmu-klinikum.de/hals-nasen-ohrenheilkunde

Munich Hearing Implant Workshop „Otology – Today, Tomorrow, Together“

Datum: Donnerstag, 9. Dezember bis Samstag, 11. Dezember 2021

Ort: Bitte beachten Sie die aktuellen Hinweise auf unserer Website:

www.lmu-klinikum.de/hals-nasen-ohrenheilkunde

Kurs: Mikrochirurgie des Ohres „kompakt“, mit Felsenbeinpräparationen und Live-OP

Datum: Sonntag, 12. Dezember bis Dienstag, 14. Dezember 2021

Ort: Bitte beachten Sie die aktuellen Hinweise auf unserer Website:

www.lmu-klinikum.de/hals-nasen-ohrenheilkunde

