

David Maximilian Krum
Dr. med.

Effektor-T-Zellinfiltration in Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs

Fach/Einrichtung: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Doktormutter: Prof. Dr. rer. nat. Christel Herold-Mende

Plattenepithelkarzinome aus dem Kopf-Hals-Bereich (HNSCC) umfassen Tumore aus der Mundhöhle, dem Oro- und Hypopharynx sowie dem Larynx und stehen mit über 600.000 Neuerkrankungen pro Jahr an sechster Stelle der weltweit häufigsten Krebserkrankungen. Dabei haben viele Patienten bereits bei der Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Tumorleiden und auch bei primär kurativen Therapien kommt es in etwa 30-40 % der Fälle zu lokalen Rezidiven und/oder zu Metastasierung, sodass die Prognosen insgesamt ungünstig sind. Zu den Standardtherapiemöglichkeiten gehören in Deutschland Operation, Bestrahlung und Chemotherapie sowie zur Behandlung bei rezidiviertem oder metastasiertem HNSCC Cetuximab und die Immun-*Checkpoint*-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab. Weitere neue Therapiemöglichkeiten aus dem Bereich der Immuntherapie befinden sich in Entwicklung und/oder werden derzeit in klinischen Studien validiert. Viele dieser immuntherapeutischen Verfahren basieren auf einer durch T-Zellen vermittelten Immunantwort gegen den Tumor, sodass Erkenntnisse über die prognostische Relevanz der T-Zellinfiltration in HNSCC von besonderem Interesse sind. In vorangegangenen Studien wurden unterschiedliche und zum Teil widersprüchliche Ergebnisse ermittelt. Dabei wurden in den meisten bisherigen T-Zellinfiltrationsstudien Methoden verwendet, die zu schwierig vergleichbaren und kaum reproduzierbaren Ergebnissen führten.

Deswegen wurde in der hier vorliegenden Arbeit die prognostische Relevanz der T-Zellinfiltration in p16⁺ HNSCC mithilfe einer neuartigen Evaluationsmethode untersucht. Dafür wurde zunächst ein aussagekräftiges Studienkollektiv (n = 84) zusammengestellt und eine Recherche der klinisch-pathologischen Parameter durchgeführt. Dann wurde mithilfe einer Mehrfach-Immunfluoreszenzfärbung die Infiltration von zytotoxischen T-Zellen, T-Helferzellen und regulatorischen T-Zellen der Tumorgewebe untersucht, wobei zwischen Tumorstroma und epithelialen Tumorzellnestern unterschieden wurde. Dabei wurde ermittelt, dass die epithelialen Tumorzellnester deutlich schwächer durch T-Zellen infiltriert sind als das Tumorstroma und dass innerhalb des Tumorstromas eine stärkere Infiltration der tumorzellnahen Bereiche auch mit einer stärkeren Infiltration der epithelialen Tumorzellnester selbst assoziiert ist. Darüber hinaus wurden die Zytokinprofile der Tumore mithilfe einer Luminexanalyse untersucht. Geringere Konzentrationen an Interleukin 1 β , Interleukin 15 und *Chemokine (C-C motif) ligand 3* waren mit einer stärkeren T-Zellinfiltration des tumorzellnahen Stromas assoziiert.

Anschließend wurden neben univariaten Überlebenszeitanalysen mit den erhobenen klinisch-pathologischen Parametern auch mögliche Zusammenhänge dieser Parameter mit der T-Zellinfiltration untersucht, sodass die prognostische Relevanz der T-Zellinfiltration schließlich in einer multivariaten Überlebenszeitanalyse überprüft wurde.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass der prozentuale Anteil regulatorischer T-Zellen an der gesamten T-Zellzahl im Tumorstroma als prognostischer Biomarker in HNSCC infrage kommt. Dabei war eine stärkere Infiltration durch regulatorische T-Zellen mit einem besseren

progressionsfreien Überleben und einem besseren Gesamtüberleben assoziiert. Die Infiltration durch zytotoxische T-Zellen oder T-Helferzellen hing in dem hier untersuchten Patientenkollektiv jedoch nicht mit der Prognose der Patienten zusammen. Die Rolle der regulatorischen und zytotoxischen T-Zellen sowie der T-Helferzellen sollte in weiteren Studien mit größeren und homogeneren Patientenkollektiven überprüft werden. Insgesamt könnten diese Ergebnisse dazu beitragen, das bisher etablierte TNM-Klassifikationssystem um die Dimension der T-Zellinfiltration zu erweitern und analog zum *Immunoscore*® in kolorektalen Karzinomen auch für HNSCC-Patienten eine verbesserte Prognoseabschätzung zu ermöglichen.