

Update zu HPV-assoziierten Kopf-Hals-Karzinomen – Highlights der ASCO-Jahrestagung 2024

S. J. Sharma^{1,2} · J. P. Klussmann^{1,2} · J. Döscher³ · T. K. Hoffmann⁴ · S. Laban⁴

¹ Medizinische Fakultät, Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinik zu Köln, Köln, Deutschland

² Center for Molecular Medicine Cologne (CMMC), Medizinische Fakultät, Universität zu Köln, Universitätsklinik zu Köln, Köln, Deutschland

³ Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinik Augsburg, Augsburg, Deutschland

⁴ Kopf-Hals-Tumorzentrum des Comprehensive Cancer Center Ulm, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Kopf-Hals-Chirurgie, Universitätsklinik Ulm, Ulm, Deutschland

Humane-Papillomavirus(HPV)-assoziierte Kopf-Hals-Karzinome („head and neck squamous cell carcinoma“, HNSCC) nehmen aufgrund ihrer steigenden Inzidenzen und deutlich differenten Tumorbio-logie einen zunehmenden Stellenwert in der Kopf-Hals-Onkologie ein. Beim diesjährigen Kongress der Amerikanischen Gesellschaft für Onkologie (American Society of Clinical Oncology, ASCO) wurden eine Vielzahl an Arbeiten zum Thema HPV präsentiert. Insbesondere im Bereich der Flüssigbiopsien („liquid biopsy“, LB), neoadjuvanten Therapieansätzen, Strahlende Eskalationsstrategien und therapeutischen Vakzinen gab es relevante Präsentationen. Auch gab es Studienergebnisse zur Behandlung der rezidivierenden respiratorischen Papillomatose (RRP). Im Folgenden wird auf die unterschiedlichen Studien eingegangen.

„Liquid biopsy“

Insgesamt wurden 7 Arbeiten zum Thema „liquid biopsy“ (LB) vorgestellt (Abb. 1). Izumchenko et al. [1] untersuchten Speichelbiopsien mittels „next generation sequencing“ (NGS) und wählten 7 häufige Genmutationen mit hoher Abdeckung in oralen Plattenepithelkarzinomen („oral squamous cell carcinoma“, OSCC; etwa 93%) für das Sequenzierungspanel aus (TP53, FAT1, CASP8, HRAS, NOTCH1, PIK3CA, CDKN2A). Diese wurden mit ei-

nem gezielten HR(High-Risk)-HPV16/18-Nachweis kombiniert, sodass dieser multifunktionale Ansatz aus Nachweis von Treibermutationen in Kombination mit HPV-Nachweis bestand. Bei allen 20 Patienten mit einem OSCC und bei 16/20 Patienten mit einem oropharyngealen Plattenepithelkarzinom („oropharyngeal squamous cell carcinoma“, OPSCC) wurde mindestens eine Treibermutation in Speichelproben nachgewiesen, während bei gesunden Kontrollpersonen ($n=19$) keine der Treibermutationen im Speichel nachgewiesen wurden. Die HPV-Nachweise im Speichel waren bei allen 20 OSCC negativ und bei 17/20 HPV-positiven OPSCC positiv. Bei gesunden Kontrollen waren 3/24 Speichelproben positiv für HPV-DNA.

» Die Kombination von Treibermutationen und HPV-DNA führte zu einer hohen Detektionsrate bei Patienten

Die Kombination von Treibermutationen und HPV-DNA führte somit zu einer hohen Detektionsrate bei Patienten und wenigen falsch-positiven Befunden bei gesunden Kontrollen. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit der aktuellen Literatur. Hier wurden ebenfalls häufige Treibermutationen in HNSCC, u. a. in Speichelbiopsien, untersucht, allerdings ohne die Subkohorte HPV-positiver OPSCC [2]. Die Kombination von 24 Treibermutationen und 2 HPV16-Genen wurde auch an einer weiteren Stu-

Zusammenfassung

die in der aktuellen Literatur am Plasma unselektierter HNSCC-Patienten untersucht, und die Kollegen kamen ebenso zu dem Schluss, dass für Tumoren hierdurch ein gutes Monitoring erfolgen kann und auch die Anwendung im klinischen Setting einfach umsetzbar ist [3]. Das Innovationspotenzial für die beim ASCO-Kongress vorgestellte Studie kann somit als ergänzend zur aktuellen Literatur gesehen werden. Es ist vorstellbar, dass derartige Speichelanalysen auf Treibermutationen und HPV-DNA nach entsprechender Validierung in Zukunft für die Diagnostik oder sogar Früherkennung von Malignomen in Mundhöhle und Pharynx eingesetzt werden könnten. Denkbar wäre auch ein diagnostischer Einsatz im Rahmen personalisierter Therapien in Zentren für personalisierte Medizin. Aktuell ist ein klinischer Einsatz dieser Assays jedoch nicht indiziert.

In einer weiteren Studie [4] wurde der Stellenwert von zirkulierender Tumor-DNA („circulating tumor DNA“, ctDNA) im Plasma von Patienten mit HPV-positiven OPSCC und geringer Tumormast (T0–2/N1–N2c) translational im Rahmen einer prospektiven Phase-II-Radiochemotherapie(RCT)-Deeskalationsstudie (NCT03323563) untersucht. Anhand des operierten Primärtumors erfolgte zu Therapiebeginn eine vollständige Exomsequenzierung („whole exome sequencing“, WES) inklusive gezielter HPV-Sequenzierung des Gewebes, um eine Übersicht der somatischen Varianten zu erhalten und den HPV-Typ zu definieren. Daraufhin wurde ein LB-Assay namens Invitae Personalized Cancer Monitoring (PCM)[™] (Fa. Invitae, San Francisco, CA, USA) entwickelt, mit dem während der RCT wöchentlich entnommene LB-Proben ($n=71$) untersucht wurden. Zusätzlich erfolgte das Monitoring durch Erfassung von ctHPVDNA. Die Nachweisrate/Sensitivität von ctDNA durch das LB-PCM-Assay lag vor Beginn der RCT bei 90,1 % und durch das HPV-Assay bei 85,9 %. Die Kombination beider Assays erhöhte die Sensitivität auf 95,7 %. Im Verlauf der Therapie war die Sensitivität bei Kombination der Assays jeweils höher als die der einzelnen Assays (Woche 1: PCM = 75 %, HPV = 79 %, Kombi = 87 %; Woche 2: PCM = 70 %, HPV = 73 %, Kombi = 83 %; Woche 3: PCM = 51 %, HPV = 51 %, Kom-

Hintergrund: Humane-Papillomavirus(HPV)-assoziierte Kopf-Hals-Karzinome („head and neck squamous cell carcinoma“, HNSCC) nehmen einen zunehmenden Stellenwert in der Kopf-Hals-Onkologie ein. Beim diesjährigen Kongress der Amerikanischen Gesellschaft für Onkologie (American Society of Clinical Oncology, ASCO) wurden eine Vielzahl an Arbeiten zum Thema HPV, insbesondere hinsichtlich neoadjuvanter Therapieansätze, Strahlendeeskalationsstrategien, therapeutischer Vakzine und Therapiemonitoring vorgestellt. In diesem Rahmen wurden auch Studienergebnisse zur Behandlung der HPV-assoziierten rezidivierenden respiratorischen Papillomatose (RRP) vorgestellt.

Ziel der Arbeit: Anhand von Beiträgen der ASCO-Jahrestagung 2024 wird ein Einblick in die neuesten Entwicklungen bei HPV-assoziierten Erkrankungen des Kopf-Hals-Bereichs gegeben.

Methoden: Die Beiträge wurden auf ihre klinische Relevanz geprüft und mit aktuellen Therapiekonzepten in Kontext gesetzt.

Ergebnisse und Schlussfolgerung: Es wurde eine Vielzahl an Studien zu Flüssigbiopsien („liquid biopsy“, LB) vorgestellt. Hierbei zeigte sich, dass die Methoden zur Analyse von LB für HPV-positiven Patienten zwar weit entwickelt sind und der Diagnostik, Risikoklassifikation, Therapiesteuerung oder Tumornachsorge dienen können, allerdings variieren die Methoden erheblich, und die klinische Anwendung ist bislang nicht ausreichend validiert. Hinsichtlich therapeutischer HPV-Impfungen wurden 3 große Studien für die Behandlung von rekurrenten/metastasierten HPV-positiven Oropharynxkarzinomen („oropharyngeal squamous cell carcinoma“, OPSCC) vorgestellt. Die einzige randomisierte Studie gab es zu dem Impfpräparat ISA101b (Peltotopepimut-S), sie erreichte ihren primären Endpunkt nicht, hatte jedoch eine hohe Effektivität bei Patienten mit einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 20 . Darüber hinaus wurden die Daten einer Phase-I-Studie zu PRGN2012 vorgestellt, einer adenovirusbasierten Immuntherapie, die therapeutisch zur Behandlung der rezidivierenden respiratorischen Papillomatose (RRP) eingesetzt wurde. PRGN2012 führte zu einer Reduktion chirurgischer Eingriffe für die RRP, und die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) bewertete PRGN2012 als „breakthrough therapy“ und „orphan drug“. Allerdings ist die Impfung derzeit noch nicht zur Behandlung der RRP zugelassen.

Schlüsselwörter

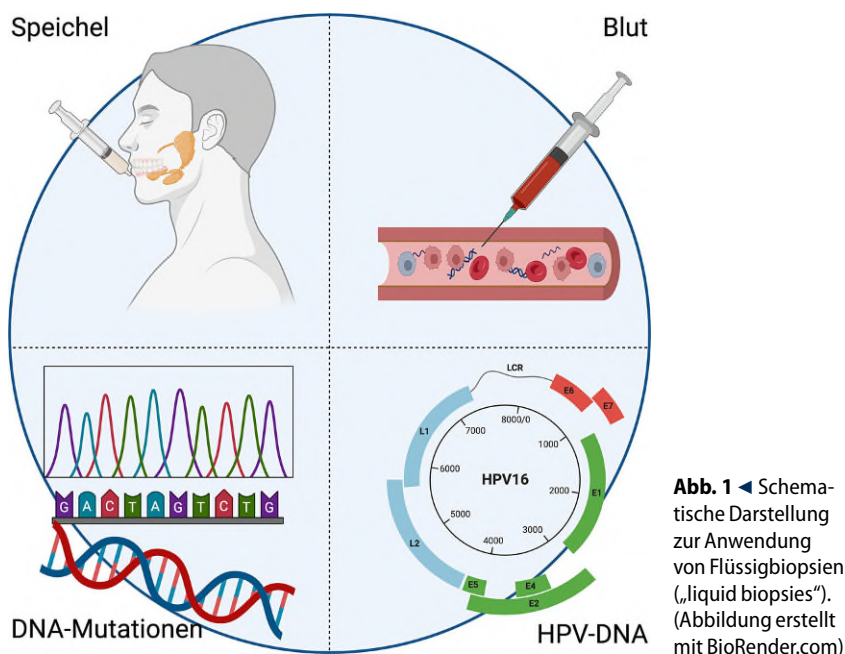
Humane Papillomaviren · Zirkulierende Tumor-DNA · Oropharynxkarzinom · Rezidivierende respiratorische Papillomatose · Therapeutische Impfung

bi = 65 %, Woche 5: PCM = 6 %, HPV = 6 %, Kombi 6 %). Insgesamt erscheint der kombinierte Nachweis von personalisierten tumorspezifischen Veränderungen und ctHPVDNA vielversprechend und könnte für ein Tumormonitoring genutzt werden, allerdings muss dieser Ansatz an einer größeren Kohorte überprüft und das LB-PCM-Assay validiert werden.

» Außerdem war das HPV-DeepSeek in der Lage, 11 verschiedene Genotypen in der Kohorte zu detektieren

Aye et al. [5] aus der Gruppe von Daniel Faden entwickelten das HPV-DeepSeek-System, eine plasmabasierte LB mit vollständiger Genomsequenzierung der HPV mittels NGS, „HPV whole-genome NGS“,

die besonders bei Proben mit niedrigem ctDNA-Gehalt eine zuverlässigere Detektion erlauben soll. Sie verglichen die Sensitivität und Spezifität von HPV-DeepSeek an zellfreier („cell-free“, cf) DNA mit der Digitale-Tröpfchen-Einzel-Polymerasekettenreaktion („singleplex digital droplet polymerase chain reaction“, Singleplex-ddPCR), Mehrfach-ddPCR (Multiplex-ddPCR) und HPV-Serologie in einer Fall-Kontroll-Studie mit 152 Fällen und ebenso vielen Kontrollen. Die Sensitivität/Spezifität konnte durch das HPV-DeepSeek-System signifikant erhöht werden (HPV-DeepSeek: 98,7 %/98,7 % vs. Singleplex-ddPCR: 94,2 %/98,6 %, Multiplex-ddPCR: 90,6 %/96,3 %, HPV-Serologie: 86,4 %/96,3 %, $p < 0,001$). Außerdem war das HPV-DeepSeek in der Lage, 11 verschiedene Genotypen in der Kohorte zu



detektieren, und es konnten zusätzliche Prognosefaktoren wie beispielsweise HR-HPV16-SNP („single nucleotide polymorphisms“, Einzelnukleotid-Polymorphismen), virale Integration und PIK3CA-Mutationen nachgewiesen werden. Die ctDNA-Level korrelierten positiv mit dem T- ($R=0,310$; $p=0,001$) und N-Status ($R=0,287$; $p=0,001$). Durch diese Methodik kann die Sensitivität und Spezifität der LB vergleichend zu anderen Studien mit ausschließlicher HPV-ctDNA-ddPCR deutlich erhöht werden, insbesondere bei kleinen, also Early-Stage-Tumoren. Diese Nachweismethode hat daher ein großes Innovationspotenzial, wenngleich sich die Frage stellt, wie zukünftige Kosten für diesen erheblichen Mehraufwand getragen werden können [6].

Die gleiche Methode des HPV-DeepSeek-Systems wurde in einer prospektiven longitudinalen Studie derselben Arbeitsgruppe im Rahmen der Nachsorge nach Tumorresektion validiert [7], um den Status der residualen Tumormasse („minimal residual disease“, MRD) und deren prognostischen Einfluss zu bestimmen. Die primäre Hypothese war, dass eine MRD, definiert als positiver ctHPVDNA-Nachweis innerhalb von 6 Wochen nach Tumorresektion, ein schlechteres 2-Jahres-Überleben vorhersagt. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug die Sensitivität von HPV-DeepSeek 99% im Vergleich

zur Sensitivität der ddPCR von 95%. Es wurden LB-Proben vor, während und nach der Tumorresektion von 98 Patienten entnommen. Patienten, die nach der Tumorresektion MRD-positiv waren, wiesen ein deutlich schlechteres 2-Jahres progressionsfreies Überleben auf („progression-free survival“, PFS; 55% vs. 97,3%; $p<0,0001$). Dies entspricht einer Hazard Ratio (HR) von 31,0 (95%-Konfidenzintervall, 95%-KI: 3,6–266,4). Auch das 2-Jahres-Gesamtüberleben („overall survival“, OS) der Patienten mit MRD war mit 70,1% vs. 96,2% in dieser Gruppe signifikant schlechter ($p<0,0001$; HR=7,4; 95%-KI: 1,2–44,1). Wurde der Entnahmepunkt nach vollständig abgeschlossener Therapie analysiert, wurden die Unterschiede noch deutlicher (DFS: 0% vs. 95,4%; $p<0,0001$; HR=102,5 [95%-KI: 11,1–950,2]; OS: 50% vs. 97,7%; $p<0,0001$; HR=43,5 [95%-KI: 3,7–518,6]). Die großen Konfidenzintervalle weisen aber auf eine unzureichende Kohortengröße für die definitive Beantwortung der Fragestellung hin. Diese Ergebnisse lassen den klinischen Einsatz der LB für die Risikoklassifikation HPV-positiver Patienten in greifbare Nähe rücken. Dennoch ist eine multizentrische Validierung in deutlich größeren Kohorten und mit einer Vereinheitlichung der LB-Protokolle erforderlich, um die Methodik für den klinischen Einsatz zu validieren [8]. Die nächste noch zu beant-

wortende Frage ist, wie man auf einen positiven MRD-Nachweis reagiert. Denkbar wäre einerseits eine risikoadaptierte Therapieintensivierung, andererseits eine engmaschigere Bildgebung und Nachsorge.

» Das CF13-Assay scheint hohe Sensitivität und Spezifität für die Detektion HPV-positiver OPSCC zu haben

In einer Arbeit aus dem MD Anderson Cancer Center [9] wurde eine ddPCR für 13 HR-HPV-Stämme (Cell-Free 13, CF13) entwickelt. Die Analyse erfolgte in einer Kohorte von 278 lokoregionär fortgeschrittenen OPSCC (HPV-positiv: $n=235$, HPV-negativ: $n=43$). Es wurden Variantensequenzen als auch Multiplexkombinationen berücksichtigt. Oligonukleotide/Plasmide, die für typspezifische E6/E7-Regionen kodieren, wurden als Positivkontrollen verwendet. Die Nachweisgrenze („limit of blank“, LoB) lag bei 5 Viruskopien ohne HPV-Typspezifische Kreuzreaktivität. Die Quantifizierungsgrenze („limit of quantification“, LoQ) betrug 16 Kopien/ml Plasma für alle 13 HPV-Typen. In Bezug zum mittels Goldstandard bestimmten HPV-Status (E6/E7-mRNA oder p16+ HPV-dann-in-situ-Hybridisierung) lag die Sensitivität und Spezifität bei 91,1% (214/235) bzw. 97,7% (42/43) für die Diagnose eines HPV-positiven OPSCC. Die Menge an cfHPV stand in Zusammenhang mit Geschlecht, Ethnie, T-/N-Klassifikation, Virusmenge und Integrationsstatus. Im Vergleich zu Werten unterhalb des Medians (≤ 230 Kopien/ml) war cfHPV oberhalb des Medians nach Korrektur für T-Klassifikation und Alter signifikant mit schlechterem PFS assoziiert (HR=1,92; 95%-KI: 1,01–3,65; $p=0,0063$). Das CF13-Assay scheint somit eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Detektion eines HPV-positiven OPSCC zu haben, jedoch ist das Überprüfen des Assays anhand einer größeren Kohorte erforderlich, bevor es zu einer klinischen Anwendung kommt.

Therapeutische HPV-Vakzine

Insgesamt befassten sich 3 Arbeiten mit therapeutischen HPV-Vakzinen [10–12]. Ei-

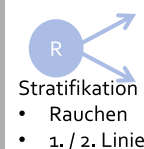
Studie	Population	Behandlung
OpCemISA (SLP) - Phase 2 2 Arme, randomisiert - doppelblind Prim. Endpunkt: - ORR	- R/M OPSCC - HPV-16+, p16+ 2. Linie (platinrefraktär) 1. Linie (CPS$\geq$1, platinnaive) $\leq$ 2 Systemtherapien - ECOG 0/1 - PD-1 Antikörper naïve	 - ISA101b* x 3 (+ Montanid) - Cemiplimab bis zu 2 Jahre - Placebo* x 3 (+ Montanid) - Cemiplimab (bis zu 2 Jahre)
CUE-101 (ImmunoSTAT) - Phase 1 2 Arme (1. / 2. Linie) - Dosiseskulation / Expansion Prim. Endpunkt: - RP2D (Dosiseskulation) - ORR (Expansion)	- R/M OPSCC - HPV-16+, p16+ - HLA-A*02:01 2. Linie (PD1-platinrefraktär) 1. Linie (CPS$\geq$1, platinnaive) $\leq$ ECOG 0/1	2. Linie: CUE101 Monotherapie (bis 35x) Ziel ORR: $\geq$20% 1. Linie: CUE101 (bis 35x) + Pembrolizumab (bis zu 2 Jahre) Ziel ORR: $\geq$35%
HB-200-004 (Viral Vektor) - Phase 2 1 Arm (1. Linie) Prim. Endpunkt: - ORR	- R/M OPSCC - HPV-16+, p16+ 1. Linie (CPS$\geq$1, platinnaive) $\leq$ ECOG 0/1	- HB200 (alternierend HB202 / HB201; 5x q3w, dann q6w) - Pembrolizumab q3w o. q6w

Abb. 2 ▲ Schematische Darstellung der Studiendesigns der Studien zur therapeutischen HPV-Vakzine für rezidierte oder metastasierte Oropharynxkarzinome. HPV humanes Papillomavirus; ORR „objective response rate“; q3w alle 3 Wochen; q6w alle 6 Wochen; R Randomisierung; R/M OPSCC rezidiertes/metastasiertes Oropharynxkarzinom; RP2D „recommended phase 2 dose“; SLP „synthetic long peptides“

ne schematische Darstellung der 3 Studien ist in **Abb. 2** dargestellt.

Die OpCemISA (NCT03669718) ist eine randomisierte Phase-II-Studie, die von Even et al. präsentiert wurde [10]. Darin wurde ISA101b (Peltopemiput-S) untersucht, ein therapeutischer Impfstoff, bestehend aus synthetischen überlappenden Peptiden von den HPV16-Onkoproteinen E6 und E7, der aufgrund von Cross-Präsentation eine Immunantwort sowohl von CD4+-T-Helferzellen als auch von zytotoxischen CD8+-T-Zellen gegen die E6/7-Onkoproteine induzieren soll. Im Rahmen der Studie wurde der Impfstoff bei R/M-HPV16+-OPSCC in Kombination von Cemiplimab, einem monoklonalen Antikörper mit Bindung an den Programmed-Cell-Death-1(PD-1)-Rezeptor bei Erst- und Zweitlinien-PD-1-naiven Patienten angewandt ($n=198$). Es gab keinen Vorteil durch die Zugabe von ISA101b zu Cemiplimab hinsichtlich der ORR in der Gesamtpopulation, und die Studie erreichte ihren primären Endpunkt nicht. Dennoch verbesserte ISA101b die ORR bei Patienten mit CPS ≥ 20 signifikant. Das mediane OS war besser bei Patienten

mit einem CPS ≥ 20 , die eine vollständige ISA101b-Behandlung, d.h. insgesamt 3 Gaben abgeschlossen hatten. Im Gegensatz dazu profitierten Patienten mit einem niedrigeren CPS nicht. Die Toxizität war in den beiden Studienarmen vergleichbar. Diese therapeutische Vakzinierung erscheint vielversprechend bei Patienten mit einem hohen CPS-Score und könnte einen klinischen Mehrwert für diese Patientengruppe bedeuten, allerdings müssen die Ergebnisse in einer Folgestudie überprüft werden.

CUE-101 ist ein „selective engager of tumor specific T cells“ (immunoSTAT), der aus HLA-A*02:01-Molekülen, die mit spezifischen Peptiden von HPV16 beladen und an affinitätsattenuiertes Interleukin-2 (IL-2) gekoppelt wurde. Es wurden Daten einer Phase-I-Studie an R/M-HPV-16-positiven OPSCC präsentiert (NCT03978689) [11]. Der Wirkstoff wurde i.v. im Rahmen einer Dosiseskulationsstudie bei HPV16-positiven R/M-HNSCC Patienten ($n=80$), bei PD-1- und platinrefraktären Patienten als Monotherapie ($n=49$) oder in Kombination mit Pembrolizumab in der Erstlinie ($n=31$) bei Patienten mit PD-L1-

CPS ≥ 1 geprüft. Die Therapie wurde alle 3 Wochen (q3w) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten unverträglicher Toxizität verabreicht. Das Medikament war insgesamt gut verträglich, und die empfohlene Phase-II-Dosis lag bei 4mg/kg. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen waren Fieber, Schüttelfrost und Anämie. Es wurde eine ORR von 47% und ein mPFS von 5,8 Monaten beobachtet. Bei Patienten, die mit einer CUE-101-Monotherapie als Post-Platin/Checkpointinhibitor-Therapie behandelt wurden, wurde ein medianes OS von 20,8 Monaten beobachtet. CUE-101 zeigt insgesamt eine gute Verträglichkeit und kann bei weiteren positiven Langzeitergebnissen einen bedeutenden klinischen Nutzen bei Patienten mit HPV16+-R/M-HNSCC haben.

» HB-200 ist ein Vakzin, welches 2 unterschiedliche Arenaviren als Vektor verwendet

HB-200 ist ein Vakzin, welches 2 unterschiedliche Arenaviren (das Lymphozytäre-Choriomeningitis-Virus und das

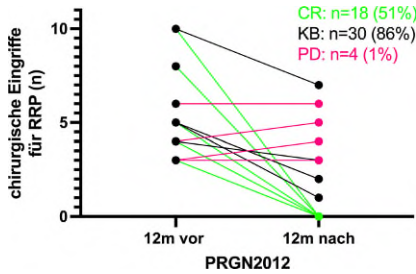


Abb. 3 ▲ Anzahl chirurgischer Eingriffe für rezidivierende respiratorische Papillomatose vor und nach Therapie. x-Achse Zeitraum von 12 Monaten vor und nach der Therapie mit PRGN2012. y-Achse Anzahl notwendiger Eingriffe für RRP. CR komplettes Ansprechen; KB klinischer Benefit; m Monate; PD Progression der Erkrankung; RRP rezidivierende respiratorische Papillomatose

Pichinde-Virus) als Vektor verwendet (NCT04180215) [12]. Ein RNA-kodiertes nichtonkogenes HPV16-E7/E6-Fusionsprotein wurde ins Virusgenom integriert. Die beiden genetisch modifizierten, replikationsfähigen Virusstämme wurden alternierend i.v. in Kombination mit Pembrolizumab verabreicht. In infizierten antigenpräsentierenden Zellen kommt es zur Expression der Proteine, sodass E6- und E7-spezifische CD8-T-Zell-Immunität induziert werden kann. Die Patientenpopulation der Phase-II-Studie umfasste HPV16-positive PD-L1-positive (CPS ≥ 1) R/M-HNSCC. Der primäre Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrates. HB-200 in Kombination mit Pembrolizumab wurde i. Allg. gut vertragen. Es wurden keine behandlungsbedingten Todesfälle gemeldet. Die Gesamtansprechrates („overall response rate“, ORR) lag bei 43 % und die Krankheitskontrollrate („disease control rate“, DCR) bei 71 %. Bei den Patienten mit PD-L1-CPS ≥ 20 ($n = 17$) betrug die ORR 59 % und die DCR 88 %. Die aktuellen Daten zeigen ein günstiges Sicherheitsprofil und eine vielversprechende klinische Aktivität als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit HPV16+-PD-L1+-R/M-HNSCC. Wie bei der CUE-101-Studie deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Untergruppe der Patienten mit PD-L1-CPS ≥ 20 stärker von dieser Behandlung profitieren könnte. Die weitere Entwicklung in einer randomisierten Zulassungsstudie wäre von Vorteil, um die Vakzinierung für die klinische Translation zu rechtfertigen.

Immuntherapie der rezidivierenden respiratorischen Papillomatose

Die RRP betrifft häufig den Larynx, aber auch andere Lokalisationen der oberen und unteren Atemwege. Außerdem betrifft sie häufig Kinder und junge Erwachsene und wird durch Low-Risk-HPV ausgelöst, wovon > 90 % den HPV-Typen HPV6 und HPV11 zuzuschreiben sind [13]. Patienten mit RRP leiden v. a. unter wiederkehrenden Einschränkungen der Atmung und Stimme, die üblicherweise auch wiederholte chirurgische Interventionen erfordern.

In der Vergangenheit gab es bereits Analysen zur Wirksamkeit einer therapeutischen Vakzinierung mit den Impfstoffen, die primär für die prophylaktische Vakzinierung zugelassen wurden, wie z. B. Gardasil-9 (9-valenter HPV-Impfstoff). Hier konnte gezeigt werden, dass durch eine entsprechende Impfung die Zeit bis zu einem Rezidiv deutlich verlängert und die Anzahl der chirurgischen Interventionen signifikant gesenkt werden konnte [14]. Auf dem ASCO-Kongress wurde nun, in der Hoffnung auf eine definitive Heilung der Erkrankung, eine Studie zu einem spezifisch therapeutisch entwickelten Vakzin vorgestellt.

» Dieses Vakzin namens PRGN2012 ist eine adenovirusbasierte Immuntherapie zur Behandlung der RRP

Dieses Vakzin namens PRGN2012 ist eine adenovirusbasierte Immuntherapie, die therapeutisch zur Behandlung der RRP in einer Phase-I-Studie geprüft wurde [15]. Es handelt sich bei PRGN2012 um ein replikationsunfähiges, genetisch verändertes Gorilla-Adenovirus als Vektor, das wiederholt s.c. injiziert werden kann. Es soll die Bildung HPV6- und HPV11-spezifischer T-Zellen induzieren und somit zu einer anhaltenden Beschwerdelinderung führen. Eingeschlossen wurden RRP-Patienten (Kinder und Erwachsene), die im Jahr vor Studieneinschluss wiederholte chirurgische Eingriffe zur Behandlung der RRP benötigten. Der primäre Endpunkt der Studie waren Sicherheit und empfohlene Phase-II-Dosis („recommended phase-2 dose“, RP2D) für PRGN2012. Ein komplet-

tes Ansprechen (CR) wurde definiert als „keine Notwendigkeit für chirurgische Eingriffe zur Behandlung der RRP innerhalb von 12 Monaten nach PRGN2012“. Als klinischer Benefit (KB) wurde eine Reduktion der Anzahl chirurgischer Eingriffe im 12-monatigen Zeitraum nach PRGN2012 im Vergleich zu den 12 Monaten vor Therapiebeginn bewertet. Insgesamt wurden 38 Patienten eingeschlossen, davon 3 in Dosislevel 1 (1×10^{11} Partikeleinheiten) und 35 in Dosislevel 2 (5×10^{11} Partikeleinheiten). Es wurden 4 konsekutive s.c.-Injektionen (Tag 0, Tag 15, Tag 43, Tag 85) durchgeführt. Insgesamt traten nur geringgradige unerwünschte Wirkungen auf ($\leq$ Grad 2). Vor Therapie lag in Dosislevel 2 die Anzahl der Eingriffe im Median bei 4,5 (3–10) und nach der Therapie bei 0 (0–7). In Dosislevel 2 erreichten 18/35 Patienten eine CR und 30/35 Patienten einen KB, während nur 4/35 Patienten (1 %) mehr chirurgische Eingriffe nach der Injektion hatten als vorher. Unter den Patienten mit CR wurde mit medianem Follow-up von 20 Monaten die mediane Ansprechdauer noch nicht erreicht. Bisher waren alle diese Patienten weiter in CR. Die Anzahl der Eingriffe vor und nach Therapie ist in Abb. 3 dargestellt. Die Ergebnisse dieser Studie sind sehr vielversprechend, und es wird auf aufbauende Studien und eine mögliche zeitnahe Zulassung in den Vereinigten Staaten von Amerika durch die FDA (Food and Drug Administration) gewartet, sodass Patienten mit einer ausgeprägten RRP möglicherweise zukünftig eine Alternative zu rezidivierenden operativen Eingriffen haben werden.

Fazit für die Praxis

- **Liquid Biopsies:** Methoden zur Analyse von „liquid biopsies“ für auf humane Papillomaviren (HPV-)positive Patienten sind weit entwickelt. Anwendungsbereiche könnten in der Diagnostik, der Risikoklassifikation, in der Therapiesteuerung oder in der Tumornachsorge liegen. Bisher ist die klinische Anwendung nicht ausreichend validiert.
- **HPV-Impfungen (rekurrente/metastasierte HPV-positive Oropharynxkarzinome, R/M-OPSCC):** Therapeutische HPV-Impfungen waren im Spotlight des Kongresses der American Society of Clinical Oncology (ASCO). Die einzige randomisierte Studie war negativ. Die höchste Effektivität lag

bei Patienten mit einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 20 .

- **HPV-Impfung (rezidivierende respiratorische Papillomatose, RRP):** PRGN2012 führte zu einer Reduktion chirurgischer Eingriffe für die RRP. Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) bewertet PRGN2012 als „breakthrough therapy“ und „orphan drug“. PRGN2012 ist noch nicht zur Behandlung der RRP zugelassen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. S. J. Sharma

Medizinische Fakultät, Klinik für Hals-, Nasen-,
Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie,
Universitätsklinik zu Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland
shachi.sharma@uk-koeln.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S.J. Sharma, J.P. Klusmann, J. Döschner, T.K. Hoffmann und S. Laban geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

- Izumchenko E, Mishra V, Wing C et al (2024) Saliva-based detection of oral HPV and oral cancer. *JCO* 42:6057–6057. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.6057
- Wang Y, Springer S, Mulvey C et al (2015) Detection of somatic mutations and HPV in the saliva and plasma of patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Sci Transl Med* 7(a104):293r. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa8507>
- Honore N, van Marcke C, Galot R et al (2023) Tumor-agnostic plasma assay for circulating tumor DNA detects minimal residual disease and predicts outcome in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 34:1175–1186. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.3102>
- Diplas B, Brown DN, Pei X et al (2024) The combination of patient-specific tumor and HPV sequencing to enable high-sensitivity detection of ctDNA in patients with HPV-associated oropharyngeal carcinoma. *JCO* 42:6058–6058. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.6058
- Aye L, Bryan ME, Das D et al (2024) Multi-feature next-generation liquid biopsy for diagnosis and prognosis in HPV-associated head and neck cancer. *JCO* 42:6064–6064. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.6064
- Damerla RR, Lee NY, You D et al (2019) Detection of Early Human Papillomavirus-Associated Cancers by Liquid Biopsy. *Jco Precis Oncol*. <https://doi.org/10.1200/PO.18.00276>
- Hirayama S, Al-Inaya Y, Aye L et al (2024) Prospective validation of ctHPVDNA for detection of minimal residual disease and prediction of recurrence in patients with HPV-associated head and neck cancer treated with surgery. *JCO* 42:6010–6010. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.6010
- Campo F, Iocca O, Paolini F et al (2024) The landscape of circulating tumor HPV DNA and TTMV-HPVDNA for surveillance of HPV-oropharyngeal carcinoma: systematic review and meta-analysis. *J Exp Clin Cancer Res* 43:215. <https://doi.org/10.1186/s13046-024-03137-1>
- Wotman M, Xiao W, Du R et al (2024) Development and validation of an assay to quantify plasma cell-free human papillomavirus DNA for 13 high-risk types that cause 98 % of HPV-positive cancers. *JCO* 42:6065–6065. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.6065
- Even C, Harrington KJ, Massarelli E et al (2024) Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study (OpceISA) of the combination of ISA101b and cemiplimab versus cemiplimab for recurrent/metastatic (R/M) HPV16-positive oropharyngeal cancer (OPC). *JCO* 42:6003–6003. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.6003
- Colevas AD, Chung CH, Adkins D et al (2024) A phase 1 dose-escalation and expansion study of CUE-101, given as monotherapy and in combination with pembrolizumab, in patients with recurrent/metastatic HPV16+ head and neck squamous cell cancer (R/M HNSCC). *JCO* 42:6004–6004. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.6004
- Ho AL, Nabell L, Neupane PC et al (2024) HB-200 arenavirus-based immunotherapy plus pembrolizumab as first-line treatment of patients with recurrent/metastatic HPV16-positive head and neck cancer: Updated results. *JCO* 42:6005–6005. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.6005
- Fortes HR, von Ranke FM, Escussato DL et al (2017) Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review. *Respir Med* 126:116–121. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.03.030>
- Schindele A, Al-Sabti S, Olofsson K (2024) Human papilloma virus (HPV) vaccination is associated with reduced number of surgical treatments, an observational study on recurrent respiratory papillomatosis in Northern Sweden. *Acta Otolaryngol* 144:71–75. <https://doi.org/10.1080/00016489.2024.2316264>
- Norberg S, Gulley JL, Schlom J et al (2024) PRGN-2012, a novel gorilla adenovirus-based

Update on HPV-associated head and neck cancers—highlights of the 2024 ASCO Annual Meeting

Background: Human papillomavirus (HPV)-associated head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is becoming increasingly important in head and neck oncology. At this year's conference of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), a large number of papers were presented on the topic of HPV-associated HNSCC, particularly with regard to neoadjuvant treatment approaches, radiation de-escalation strategies, therapeutic vaccines, and treatment monitoring. In this context, study results on the treatment of HPV-related recurrent respiratory papillomatosis (RRP) were also presented.

Objective: Based on contributions to the 2024 ASCO Annual Meeting, an insight into the latest developments in HPV-associated diseases of the head and neck is provided.

Methods: The papers were reviewed for clinical relevance and contextualized based on current therapeutic concepts.

Results and conclusion: A large number of studies on liquid biopsies (LB) were presented. It was shown that although the methods for analyzing LBs for HPV-positive patients are well developed and can be used for diagnostics, risk classification, treatment management, or tumor follow-up, the methods vary considerably, and their clinical application has not yet been sufficiently validated. With regard to therapeutic HPV vaccination, three large studies were presented for the treatment of recurrent/metastatic HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC). The only randomized study was on the vaccine ISA101b (peltopepimut-S) and did not reach its primary endpoint; however, the vaccine seemed to be highly effective in patients with a combined positive score (CPS) ≥ 20 . Furthermore, data from a phase I study on PRGN2012, an adenovirus-based immunotherapy used therapeutically for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis (RRP), were presented. PRGN2012 led to a reduction in surgical interventions for RRP, and the US Food and Drug Administration (FDA) designated PRGN2012 as a breakthrough therapy and orphan drug. However, the vaccine is not yet approved for the treatment of RRP.

Keywords

Human papillomavirus · Circulating tumor DNA · Oropharyngeal squamous cell carcinoma · Recurrent respiratory papillomatosis · Vaccine therapy

immunotherapy, provides the first treatment that leads to complete and durable responses in recurrent respiratory papillomatosis patients. JCO 42:LBA6015-LBA6015. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA6015