OPEN ACCESS
OPUS AUGSBURG

Universität Augsburg
Universitätsbibliothek

Immuntherapie von Kopf-Hals-Tumoren: Neuigkeiten von der ASCO-Jahresversammlung 2024

Adrian von Witzleben, Johannes Doescher, Thomas K. Hoffmann, Simon Laban

Angaben zur Veröffentlichung / Publication details:

Witzleben, Adrian von, Johannes Doescher, Thomas K. Hoffmann, and Simon Laban. 2024. "Immuntherapie von Kopf-Hals-Tumoren: Neuigkeiten von der ASCO-Jahresversammlung 2024." HNO 72 (12): 850–56. https://doi.org/10.1007/s00106-024-01524-w.

Nutzungsbedingungen / Terms of use: **licgercopyright**

Dieses Dokument wird unter folgenden Bedingungen zur Verfügung gestellt: / This document is made available under these conditions:
Deutsches Urheberrecht
Weitere Informationen finden Sie unter: / For more information see:
https://www.uni-augsburg.de/de/organisation/bibliothek/publizieren-zitieren-archivieren/publiz/

Immuntherapie von Kopf-Hals-Tumoren

Neuigkeiten von der ASCO-Jahresversammlung 2024

Adrian von Witzleben[1] · Johannes Doescher[2] · Thomas K. Hoffmann[1] · Simon Laban[1]

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

[2] Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland

Zusammenfassung

Immuntherapeutische Ansätze haben mittlerweile einen festen Platz in der Behandlung verschiedenster Tumorentitäten, einschließlich der Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich („head and neck squamous cell carcinoma"; HNSCC), eingenommen. Zugelassen sind PD-1-Antikörper für HNSCC nur in palliativer Intention, finden aber in Studien zunehmend auch Anwendung in kurativer Absicht, beispielsweise als neoadjuvante Therapie. Beim Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2024 standen insbesondere Kombinationen der Immuntherapie mit therapeutischen Impfungen bei durch humane Papillomaviren (HPV-)induzierten Tumoren im Fokus. Darüber hinaus stellt sich weiterhin die Frage, welche Patienten von der Immuntherapie profitieren. Es zeichnet sich insbesondere erneut die Bedeutung der PD-L1-Expression, gemessen als CPS (Combined Positive Score), ab. Im vorliegenden Artikel werden die neuen relevanten Erkenntnisse des größten internationalen Krebskongresses, der Jahresversammlung der ASCO 2024, zusammengefasst.

Schlüsselwörter
Immunmodulation · Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich · Therapeutische Vakzine · Neoadjuvante Therapie · Immuncheckpointinhibitoren

Dass vor 10 Jahren die Publikationszahlen im Hinblick auf die Immuntherapie bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich („head and neck squamous cell carcinoma", HNSCC) in einem zweistelligen Bereich waren, scheint aktuell kaum noch vorstellbar. Diese haben sich in den letzten Jahren vervielfacht und sind auch im neoadjuvanten Einsatz ansteigend (**Abb. 1**).

» Quantifiziert wird die PD-L1-Expression überwiegend als CPS auf Tumor- und Immunzellen

Trotz einer Vielzahl neuer sowohl immuninhibitorischer als auch -aktivierender Checkpointmoleküle bleibt die Blockade des Programmed-Death-1(PD-1)-Rezeptors der aktuell wichtigste Angriffspunkt zur Rekonstitution der Anti-Tumor Immunantwort [3, 11]. Quantifiziert wird die PD-L1-Expression überwiegend als Combined Positive Score (CPS) auf Tumor- und Immunzellen. Um durch die Immunmodulation aus einem „kalten", mit wenig tumorinfiltrierenden Zellen (TIL), einen „heißen" Tumor, mit ausgeprägter Immunzellinfiltration, zu machen [9], spielt jedoch neben dem CPS-Wert vermutlich auch die Immunkompetenz des Patienten eine größere Rolle als bisher angenommen.

Auf der ASCO-Jahrestagung 2024 widmeten sich verschiedene Studien dem Forschungsgebiet der Immuntherapie sowie der Kombination mit für humane Papillomaviren (HPV-)spezifischen therapeutischen Impfungen. Die entsprechenden Neuigkeiten bezüglich HNSCC des ASCO-Kongresses werden im vorliegenden Artikel zusammengefasst.

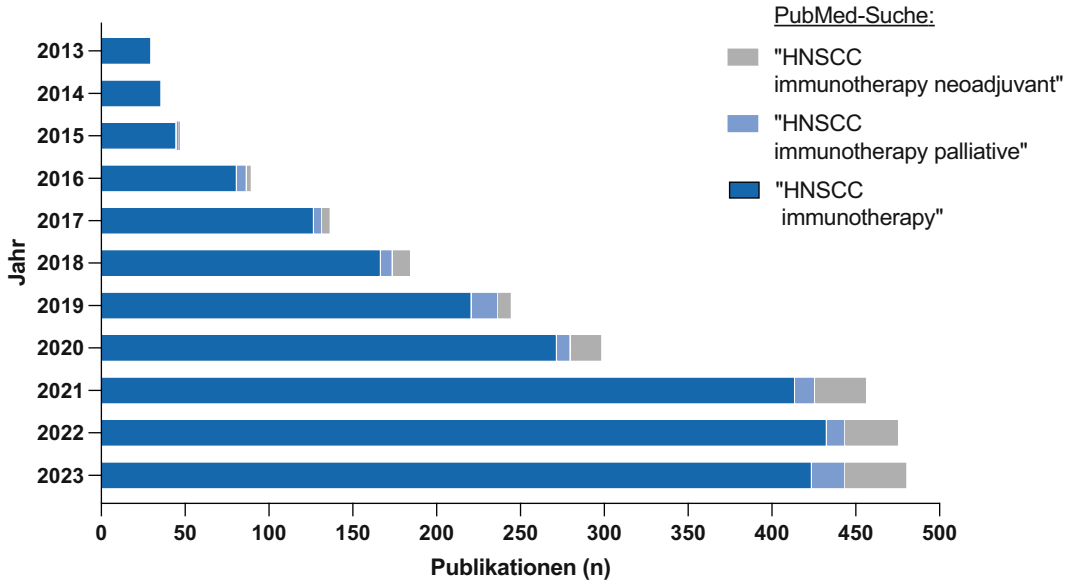

Abb. 1 ◄ Übersicht der Anzahl der Publikationen zu Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich („head and neck squamous cell carcinoma", HNSCC) mit Immuntherapie

Immuntherapie in Kombination mit neuem EGFR-Antikörper bei R/M-HNSCC

Petosemtamab mit Pembrolizumab

Petosemtamab mit Pembrolizumab wurde in der palliativen Erstlinientherapie von PD-L1-positiven HNSCC (NCT02841748) [6] eingesetzt.

» Cetuximab war die erste zielgerichtete Therapie, die bei HNSCC einen therapeutischen Nutzen ergab

Cetuximab war die erste zielgerichtete Therapie, die durch die hohe Expressionsrate des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) bei HNSCC einen therapeutischen Nutzen gezeigt hat [14, 18]. Daher erhielt sie auch 2006 die Zulassung der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) und der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für die definitive Behandlung von HNSCC in Kombination mit Radiotherapie [1] und 2007 (FDA) bzw. 2008 (EMA) für die palliative Systemtherapie in Kombination mit Cis-/Carboplatin und 5-Fluoruracil [25]. Die zugrunde liegenden antitumoralen Effekte von Cetuximab werden nicht nur der direkten zellulären Wachstumsinhibition, sondern auch immunogenen Mechanismen zugeschrieben, wie der antikörperabhängigen zellulären Zytotoxizität („antibody-dependent cellular cytotoxicity", ADCC). Hierbei können an die Fc-Komponente des Cetuximab-IgG-1-Backbones die Fc-Rezeptoren von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), Makrophagen und Granulozyten binden und ein direktes Abtöten der Zelle bewirken [23]. Insbesondere NK-Zellen haben sich bei diesem Mechanismus als die wirksamsten Effektoren erwiesen.

Petosemtamab, auch bekannt als MCLA-158, ist ein neuer humaner bispezifischer IgG 1-Antikörper, der neben EGFR auch den Stammzellmarker LGR5 („leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5") bindet und dadurch den EGFR-Signalweg blockiert, über LGR5 zur Degradation von EGFR führt und über ADCC Immunzellen aktiviert. In der hier genannten einarmigen Phase-II-Studie wurde Petosemtamab (1500 mg i.v., alle 2 Wochen [q2w]) zusammen mit Pembrolizumab (400 mg i.v., alle 6 Wochen [q6w]) zur Erstlinientherapie von rezidivierten und/oder metastasierten HNSCC (R/M-HNSCC) angewendet, um als primäre Endpunkte die Ansprechrate („overall response rate", ORR) und die Verträglichkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie zu prüfen. In die Studie wurden $n = 45$ Patienten einbezogen. Es zeigte sich eine ORR von 67 %. Interessant sind die Untergruppenanalysen, die für p16-positive Tumoren eine ORR von 75 % und für CPS ≥20 eine ORR von 71 % zeigten. Die vielversprechenden Ergebnisse führten nun zu einer Phase-III-Studie für die Erstlinientherapie von R/M-HNSCC mit Start am 01.08.2024 (NCT06525220).

Adjuvante Immuntherapie beim HNSCC

PATHWay-Studie

Pembrolizumab wurde im adjuvanten Setting bei hohem Rezidivrisiko in der PATHWay-Studie (NCT02841748) [20] untersucht.

Im kurativen Setting wurden Checkpointinhibitoren insbesondere als simultane Therapie oder erhaltend nach chirurgischer oder radiotherapeutischer Behandlung in verschiedenen Studien untersucht (u. a. KEYNOTE-412: NCT03040999 [15], JAVELIN HN 100: NCT02952586 [13]). Diese Studien konnten ihren primären Endpunkt (u. a. krankheitsfreies bzw. ereignisfreies Überleben) nicht erreichen und gelten daher als negativ. Als rein adjuvante Studie ist die IMvoke010-Studie von Wong et al. zu erwähnen (NCT03452137), welche ebenso abgebrochen wurde, da ihr primärer Endpunkt (ereignisfreies Überleben) nicht erreicht wurde. Die HCC 15-132 von Zandberg et al. [29] erbrachte als eine der wenigen Studien ein positives Signal für die adjuvante Checkpointinhibition nach definitiver Radiochemotherapie (NCT02777385). Im Rahmen der genannten randomisierten Phase-III-Studien (KEYNOTE-412, JAVELIN HN 100 usw.) wur-

den Patienten ausgeschlossen, die eine Salvage-Operation benötigten oder einen zweiten Primärtumor aufwiesen.

Pearson et al. führten daher eine randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Phase-II-Studie durch, in welche HNSCC-Patienten mit einem hohem Rezidivrisiko eingeschlossen wurden. Es wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) nach kurativer Therapie untersucht, die eine adjuvante Immuncheckpointblockade mit Pembrolizumab über 12 Monate erhalten hatten. Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren (Stadium IVa/b, Stadium III mit zusätzlichen Risikofaktoren) wurden in die Studie eingeschlossen und post hoc in 5 Risikogruppen klassifiziert. Zudem erfolgte eine statistische Fallzahlberechnung (Rezidivrisiko im Standardarm: ≥ 40–50 %, Hazard Ratio: 0,45; Power: > 90 %, α-Fehler: 0,1). In die Studie wurden 100 Patienten eingeschlossen und davon 49 in den Studienarm randomisiert. Der experimentelle Arm bestand aus adjuvanter Pembrolizumab-Gabe (200 mg i.v. q3w) für 12 Monate. Im Kontrollarm wurde in analoger Weise Placebo verabreicht. Im Fall einer Progression war ein Crossover in den experimentellen Arm erlaubt. Etwa 95 % der eingeschlossenen Patienten hatten bereits eine chirurgische Therapie erhalten.

» Die Studie ergab ein signifikant verbessertes PFS für Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo

Die Studie ergab für den primären Endpunkt ein signifikant verbessertes PFS (p = 0,021) für Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo. Insbesondere Patienten nach Salvage-Operationen wie auch mit multiplen Rezidiven oder Primärtumoren profitierten von der adjuvanten Immuntherapie. Ein verbessertes Gesamtüberleben (OS) war nicht nachweisbar. Bei der Bewertung der Aussagekraft der Studie ist die Heterogenität der HNSCC-Patientenkohorte zu beachten, die von ausgeprägter lymphogener Metastasierung, abgebrochener Bestrahlung über die kurativ behandelte oligometastatische Erkrankung bis hin zu der Situation mit mehreren Rezidiven reichte.

Vakzinstudien für HPV-positive OPSCC

OpcemISA-Studie

Ein HPV16-E6/E7-Peptid-Impfstoff bei Oropharynxkarzinomen (OPSCC) wurde in der OpcemISA-Studie (NCT03669718) [5] untersucht.

Das Medikament ISA101b (Peltopepimut-S) ist ein therapeutischer Impfstoff, bestehend aus dem synthetischen langen Peptid der HPV16-Onkoproteine E6 und E7. ISA101b wurde bereits in verschiedenen klinischen Studien und bei HPV-assoziierten Malignomen eingesetzt und induziert sowohl spezifische CD4+-T-Helferzellen als auch zytotoxische CD8+-T-Zellen gegen die E6/E7-Onkogene [12, 16, 24, 27]. Die Kombination von ISA101b mit Nivolumab, einem Anti-PD-1-Antikörper, zeigte in einer einarmigen Phase-II-Studie für platinrefraktäre, rezidivierte/metastasierte, HPV16-assoziierte Oropharynxkarzinome (R/M-OPSCC) Hinweise für eine synergistische Anti-Tumor-Wirkung [16]. In der OpcemISA, einer randomisierten doppelblinden Phase-IIb-Studie wurden anti-PD-1-naive Patienten in der Erst- und Zweitlinientherapie mit bestätigtem HPV16-positivem R/M-OPSCC randomisiert und entweder mit ISA101b (s.c. 100 mg/Peptid an den Tagen 1, 29 und 50) mit Montanid als Adjuvans oder Placebo mit Montanid jeweils kombiniert mit Cemiplimab (i.v. 350 mg ab Tag 8 alle 21 Tage) für bis zu 24 Monate behandelt. Initial wurde die Studie in der Zweitlinie für platinrefraktäre R/M-OPSCC begonnen. Nach Zulassung von Pembrolizumab in der palliativen Erstlinientherapie [2], wurden im Rahmen eines substanziellen Amendments die Einschlusskriterien für Patienten in der Erstlinientherapie mit CPS ≥1 erweitert. Die Therapielinie wurde zum Raucherstatus als Stratifizierungskriterium ergänzt.

Insgesamt wurden 198 Patienten (durchschnittliches Alter 62,8 ± 9,6 Jahre) randomisiert. Davon waren 173 (87,4 %) Männer und 25 (12,6 %) Frauen. In der Erstlinie wurden 104 (53 %) und in der Zweitlinie 57 (29 %) Patienten behandelt, während 37 Patienten nicht nach Therapielinie stratifiziert werden konnten. Der primäre Endpunkt war die ORR nach 6 Monaten Nachbeobachtung durch unabhängige Überprüfung gemäß RECIST-1.1-Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). In der Intention-to-treat-Analyse der ISA101b-Gruppe betrug die ORR 25,3 % im Vergleich zu 22,9 % in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Es wurden auch geplanten Subgruppenanalysen (CPS ≥20 vs. CPS <20; protokollgemäße Therapie = alle 3 geplanten ISA101b/Placebogaben erhalten) durchgeführt. Hier zeigte sich, dass Patienten mit einem CPS ≥20, die mit Cemiplimab und 3 Dosen ISA101b (CPS ≥20, per Protokoll) behandelt wurden, signifikant bessere Werte für ORR und OS im Vergleich zu Patienten in der Kontrollgruppe hatten: OS nicht erreicht vs. 23,3 Monate und ORR 51,9 vs. 26,7 %. Patienten mit einem CPS <20 hatten jedoch im Durchschnitt ein kürzeres OS in der ISA101b-Gruppe.

» Bei Patienten mit CPS ≥20 verbesserte sich durch ISA101b die ORR signifikant

Es zeigte sich in der Subgruppenanalyse bezüglich des Performance Status gemäß Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), dass insbesondere die ECOG-1-Patienten deutlich schlechter in der ISA101b-Gruppe abschnitten als die ECOG-0-Patienten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Zugabe von ISA101b zu Cemiplimab in der Gesamtpopulation keinen Vorteil hinsichtlich der ORR zeigte, aber insbesondere bei Patienten mit CPS ≥20 verbesserte sich durch ISA101b die ORR signifikant, und auch das mediane OS war bei Patienten mit CPS ≥20, die eine vollständige Vakzinierung mit ISA101b abschlossen, signifikant besser. Im Gegensatz dazu profitierten Patienten mit niedrigerem CPS nicht. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 33,0 % der Patienten in der ISA101b-Gruppe im Vergleich zu 31,6 % in der Kontrollgruppe auf. Die Toxizität war in beiden Gruppen vergleichbar.

Somit wäre der Einsatz von ISA101b in einer randomisierten Phase-III-Studie für Patienten mit einem CPS ≥20 („immunologisch heißer Tumor") in Kombination mit Anti-PD-1-Antikörpern anzudenken.

Tab. 1 Übersicht der HPV16-Vakzin-Studien			
Vakzin	**OpcemISA [5]**	**HB-200 [10]**	**CUE-101 [4]**
Typ	Synthetisches langes Peptid von HPV16-E6/E7	Replizierendes Arenavirus (GMO)	STAT („selective engager of tumor specific T cells“)
		HPV16-E6/7-RNA-Fusionsprotein	HLA-A*02:01 Peptide + IL-2-Komplex
Dosis	3× (q3w), Beginn Tag 7	5×q3w, dann q6w ∞	q3w bis zu 35×
Studienphase	Phase II	Phase I/II	Phase I
Randomisation	Ja	Nein	Nein
Behandlungslinie	1. und 2. Linie: Vakzin + Cemiplimab vs. Placebo + Cemiplimab	1. Linie Vakzin + Pembrolizumab	2. Linie: Monotherapie
			1. Linie: Vakzin + Pembrolizumab
PD-L1	CPS ≥1 (für 1. Linie)	CPS≥1	CPS≥1
	à 30 % platinrefraktär		(für 1. Linie)
Patientenzahl	198	46	2. Linie: 49, 1. Linie: 31
Primärer Endpunkt	ORR	ORR	Verträglichkeit und ORR
Ergebnis	ORR nicht erreicht;	ORR in Gruppe mit CPS ≥20 bei 53 % und komplettem Ansprechen bei 18 %	Vakzin (±Pembrolizumab) ist sicher und verträglich;
	Untergruppenanalyse: HPV+-OPSCC mit CPS ≥20 profitieren (ORR 51,7 %)		ORR bei Vakzin + Pembrolizumab: 46 %
CPS Combined Positive Score, *GMO* genetisch modifizierter Organismus, *ORR* objektive Ansprechrate, *q3w* alle 3 Wochen, *q6w* alle 6 Wochen			

HB200-Arenavirus-basierte Immuntherapie mit Pembrolizumab

Eine HB200-Arenavirus-basierte Immuntherapie mit Pembrolizumab wurde zur Therapie von HPV16-positiven R/M-OPSSCC untersucht [10]. HB200 ist ein replikationsfähiger Arenavirus-Vektor, der eine RNA-Sequenz für ein nichtonkogenes HPV16-E6/E7-Fusionsprotein trägt. HB201 (Lymphozytäre-Choriomeningitis-Virus; LCMV) und HB-202 (Pichinde-Virus) wurden im Wechsel verabreicht. Durch die Verwendung verschiedener Vektortypen soll die direkte Immunantwort auf den Vektor selbst so gering wie möglich gehalten werden. Im Rahmen der einarmigen Phase-II-Kohorte der Phase-I/II-H-200-004-Studie für R/M-OPSCC mit einem CPS ≥1 wurde der Impfstoff HB-200 (i.v., q3w erste 5 Gaben, dann q6w) zusammen mit Pembrolizumab (i.v., q3w oder q6w) verabreicht. Als primärer Endpunkt wurde die ORR festgelegt. Von den in die Studie eingeschlossenen 46 Patienten mussten 24 (52,2 %) die Therapie abbrechen. Die Rate schwerer therapieassoziierter unerwünschter Arzneimittelwirkungen (uAE) ≥ Grad 3 war mit 15,2 % niedrig. Tödliche uAE wurden nicht beobachtet. Weiter unter Therapie sind 22 Patienten (47,8 %). In der translationalen EliSpot-Analyse („enzyme-linked immunospot assay“) der vorliegenden 31 Patienten zeigten sich bei 71 % erhöhte HPV16-spezifische CD8+-T-Zellen sowie eine Zunahme der Polyfunktionalität dieser Zellpopulation, definiert durch zeitgleich sezernierte Zytokine. Von 35 Patienten mit auswertbaren Daten zeigten 13 (37,1 %) ein radiologisches Ansprechen. Die Ansprechrate von Patienten mit CPS 1–19 betrug 4/18 (22,2 %) und bei Patienten mit CPS ≥20 betrug sie 9/17 (52,9 %). Mit einem mittleren Follow-up von 8,4 Monaten lag das mediane PFS bei 16,3 Monaten, während das OS nicht erreicht war. Die Überlebensanalysen sind aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit noch nicht abschließend bewertbar.

HPV-16-E7-T-Zell-Aktivator bei OPSCC

In einer Phase-I-Studie wurde der HPV-16-E7-T-Zell-Aktivator (CUE-101) bei OPSCC [4] untersucht. Das Medikament CUE-101 setzt sich als „selective engager of tumor-specific T cells“ aus HLA-A02:01-Molekülen mit 2 HPV16-E7-Peptiden, die mit 4 affinitätsgeschwächten Interleukin(IL)-2-Molekülen gekoppelt wurden. Diese Kombination soll einerseits zur zielgerichteten Interaktion mit E7-reaktiven T-Zellen und anderseits, nach Bindung, zur selektiven Aktivierung und Expansion der HPV16-E7-spezifischen T-Zellen führen.

Als primärer Endpunkt war von den Autoren die Dosisfindung, Toxizitätsanalyse sowie die biologische Aktivität festgelegt worden. In 2 Armen wurde einerseits CUE-101 als Monotherapie für PD-1- und platinrefraktäre R/M-OPSCC und andererseits für R/M-OPSCC mit CPS ≥1 in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie angewendet. Zunächst erfolgte eine Dosissteigerungsphase und nachfolgend eine Dosisexpansionsphase.

Eingeschlossen wurden HPV16- und p16-positive OPSCC-Patienten in der rezidivierten/metastasierten Situation mit zentral geprüftem HLA-A02:01-Genotyp. In den Monotherapiearm wurden 49 Patienten und in den Kombinationsarm 31 Patienten eingeschlossen. Im Kombinationsarm hatten 58 % der Patienten einen CPS-PD-L1-Status von 1–19 und 42 % einen CPS-PD-L1-Status von ≥20.

In der Monotherapie mit CUE-101 als Zweitlinientherapie ergab sich eine ORR von 5 %, während die Erstlinientherapie mit der Immuncheckpointinhibition zu einer ORR von 46 % und einem 12-Monats-Überleben von 95,5 % führte. Die Therapie in beiden Armen zeigte sich sicher und gut verträglich.

Einordnung der Studienergebnisse

Dass dieses Jahr auf dem ASCO-Kongress gleich 3 Studien mit HPV-spezifischen therapeutischen Impfungen in der „oral abstract session“ vorgestellt wurden, zeigt die hohe Aufmerksamkeit für Patienten mit HPV-positiven Tumoren, die aufgrund der weltweit steigenden Inzidenz in dieser Patientengruppe auch in zunehmendem

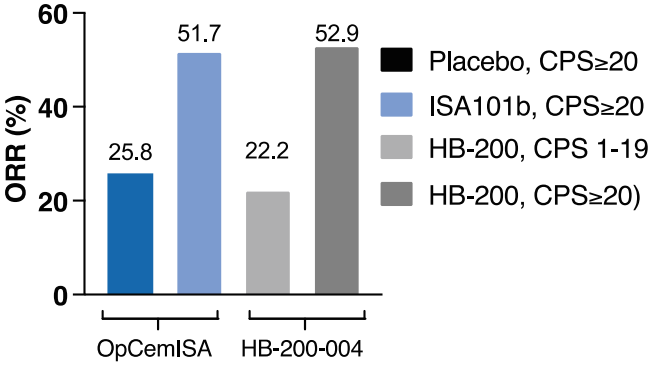

Abb. 2 ◄ Objektive Ansprechraten (*ORR*) in der OpcemISA-Studie und der HB200-004-Studie für verschiedene Patientensubgruppen nach Combined Positive Score (*CPS*) und Behandlungsarm

Maße in der rezidivierten und metastasierten Situation behandelt werden müssen. Die viralen Onkogene stellen aus immunologischer Sicht besonders attraktive Antigene für therapeutische Vakzinierung dar [26]. In **Tab. 1** sind die 3 Studien mit therapeutischen HPV-Impfungen gegenübergestellt.

Auf den ersten Blick wirken die negativen Ergebnisse der randomisierten, placebokontrollierten OpcemISA-Studie ernüchternd. Die beiden anderen Studien hatten keinen Kontrollarm.

» Ein Einsatz von HPV-spezifischen Impfungen möglichst früh hat eine höhere Erfolgsaussicht

Bei genauerer Betrachtung zeigen sich jedoch sehr wichtige, studienübergreifende Ergebnisse. Sowohl die geringe Ansprechrate der CUE101-Studie als Monotherapie bei platin- und PD-1-refraktären Patienten als auch die geringe Effektivität in der Gesamtkohorte der OpcemISA-Studie mit hohem Anteil von Patienten in der Zweitlinie weist darauf hin, dass ein Einsatz von HPV-spezifischen Impfungen möglichst früh eine höhere Erfolgsaussicht hat. Ein besonderer Stellenwert scheint in der PD-L1-Expression zu liegen. In den Erstlinien-Kohorten der HB200-004-Studie und der CUE-101-Studie mit CPS ≥1 lag die ORR bei etwa 40 %, während die Ansprechrate in der Gesamtkohorte der OpcemISA-Studie mit einem hohen Anteil von Patienten mit CPS <1 nicht durch ISA101b gesteigert werden konnte. Im Gegensatz dazu wurde in beiden Kohorten mit CPS ≥20 in den Studien HB200-004 und OpcemISA eine ORR >50 % beobachtet. Vergleicht man die Ansprechrate der Kohorte mit CPS = 1–19 der HB200-004-Studie mit der Ansprechrate von Patienten mit CPS ≥20 des Placeboarms aus der OpcemISA-Studie, scheint in der Patientengruppe mit CPS = 1–19 keine relevante Wirksamkeit der Vakzine zu bestehen. Diese Ansprechraten haben wir in **Abb. 2** zusammengefasst.

Vor diesem Hintergrund erscheint es nachvollziehbar, dass die FDA für Phase-III-Studien mit HPV-spezifischen Impfungen bei R/M-OPSCC eine PD-L1-Expression mit CPS ≥20 als Einschlusskriterium empfiehlt. Angesichts der Vielzahl an Studien zur therapeutischen HPV-Vakzinierung bietet eine 2023 veröffentlichte Übersichtsarbeit einen guten Überblick [22, #7344]. Zeitnah werden zudem Ergebnisse weiterer relevanter Studien erwartet, wie etwa der VERSATILE-002-Studie (NCT04260126).

Weitere Studien der ASCO-Jahresversammlung 2024 zum HPV-positiven OPSCC werden in einem Beitrag von Sharma et al. in dieser Leitthema-Ausgabe vorgestellt.

Neoadjuvante Therapien bei HPV-positiven OPSCC

HB200-Arenavirus mit Chemotherapie

Das HB200-Arenavirus wurde im neoadjuvanten Setting mit Chemotherapie bei HPV16-positiven OPSCC [21] untersucht. In der TARGET-HPV-Studie (NCT03944815) wurde die beschriebene Vakzine HB200 im kurativen Setting eingesetzt. Es wurden 21 Patienten in eine einarmige Phase-I-Studie eingeschlossen. Es erfolgten 3 neoadjuvante Zyklen HB-200 (Tag 15) in Kombination mit einer Induktionschemotherapie mit Carboplatin („area under the curve", AUC5 am Tag 1) und Paclitaxel (100 mg/m^2 an Tag 1, 8 und 15). Danach erfolgte eine risikoadaptierte weitere Therapie: transorale robotergestützte Chirurgie („transoral robotic surgery", TORS; $n = 3$) oder 50 Gy Radiotherapie ($n = 5$) im „Single-Modality-Arm" („low risk" und ≥50 % Größenreduktion). In dem „intermediären" Arm („high risk" und ≥50 % Größenreduktion oder „low risk" und 30–50 % Größenreduktion) wurden die Patienten einer CRT mit Cisplatin und 50 Gy zugeführt ($n = 10$). Bei dem Arm der „regulären Dosis" wurden Patienten mit einem hohen Risiko aufgrund von weniger als 50 % Größenreduktion und stabiler bzw. größenprogredienter Tumorerkrankung der Radiochemotherapie (70 Gy mit wöchentlich Cisplatin) eingeschlossen ($n = 3$). Der primäre Endpunkt war die Sicherheit und Verträglichkeit des HPV-Impfstoffs. Es zeigte sich in der Studie ein gutes Sicherheitsprofil mit gut behandelbaren Nebenwirkungen der Klasse 1–3. Am häufigsten traten geringgradige Fatigue, Fieber und Übelkeit auf. Die Ansprechrate der in die Studie eingeschlossenen Patienten lag bei 81 % (17/21), wobei sich bei höheren Dosen geringeres Ansprechen zeigte. Alle 3 Patienten in der TORS-Gruppe zeigten ein komplettes pathologisches Ansprechen und erhielten keine adjuvante Radiotherapie.

» Die HPV16-spezifische Immuntherapie HB200 zeigt sich als gut verträgliche neoadjuvante Therapie

Zusammenfassend zeigt sich die HPV16-spezifische Immuntherapie HB200 als gut verträgliche neoadjuvante Therapie mit Nachweis von HPV16-spezifischer T-Zell-Reaktion und Reduktion der zirkulierenden Tumor-HPV-DNA (ctHPV-DNA). Eine aktuell bereits rekrutierende Anschlussstudie nutzt die ctHPV-DNA und das radiologische Ansprechen, um Patienten für eine Deeskalationstherapie auszuwählen (NCT05108870).

Langzeitergebnisse der CIAO-Studie

In Bezug auf neoadjuvante Immuntherapie bei Oropharynxkarzinomen wurden die Langzeitergebnisse der CIAO-Studie [17] vorgestellt. Die CIAO-Studie (Checkpointinhibitors Assessment in Oropharynx Cancer) wurde bereits in der Vergangenheit beim ASCO-Kongress 2019 präsentiert

[8] und ist bereits veröffentlicht worden [7]. Untersucht wurde die Wirkung des Anti-PD-L1-Antikörpers Durvalumab mit oder ohne den Anti-CTLA4-Antikörper Tremelimumab vor definitiver chirurgischer Therapie von OPSCC. Während des ASCO-Kongresses 2024 wurden die Langzeitergebnisse im Rahmen einer Posterpräsentation vorgestellt [17]. In die Studie wurden 28 Patienten inkludiert und 50:50 auf die beiden Studienarme aufgeteilt. In der korrelativen Auswertung fiel ein besseres Ansprechen bei jüngeren Patienten auf. Zudem wurde gezeigt, dass die HPV-dann-Serumspiegel bei Respondern nach der Therapie abfielen. In der translationalen Forschung konnten die Autoren nachweisen, dass ein niedriges Neutrophilen-Leukozyten-Verhältnis im Tumor mit einem besseren Ansprechen einhergeht. Zudem war die Reduktion der T-Zell-Rezeptor-Diversität („TCR richness") nach Immuntherapie im Vergleich zur Baseline assoziiert mit einem besseren Ansprechen, und 8 T-Zell-Rezeptor-Motive waren der Gruppe der Responder auffällig gesteigert. Diese Ergebnisse deuten auf eine gesteigerte Anzahl tumorspezifischer T-Zellen mit gemeinsamem Zielantigen nach erfolgreicher Immuntherapie hin. Das krankheitsfreie Überleben war in der Patientenkohorte mit 100 % exzellent nach durchschnittlich 5 Jahren Follow-up.

Neue Wege

Intraläsional appliziertes Nivolumab

In einer Phase-I-Studie wurde intraläsional appliziertes Nivolumab bei potenziell malignen oralen Schleimhautveränderungen [19] untersucht. Es gibt bisher uneinheitliche klinische Managementstrategien von oralen Krebsvorstufen, obwohl diese gerade in der Mundhöhle gut zugänglich sind. Hier stellten Naara et al. sich die Frage, ob eine topische Immuntherapie zur lokalisierten Immunaktivierung führen kann und damit präkanzeröse Läsionen seltener entarten. Die Wichtigkeit weiterer Therapieoptionen zeigt eindrücklich der unklare Anstieg von oralen Zungenkarzinomen seit den 1980er-Jahren in der USA. Im Rahmen der Phase-I-Pilotstudie sollte die Sicherheit und Verträglichkeit als primärer Endpunkt und sekundär die Wirksamkeit betrachtet werden. In die Studie wurden 24 Patienten eingeschlossen. Nach erfolgter Biopsie wurden 4 Dosen Nivolumab alle 3 Wochen in die Läsion injiziert. Nach 3 Wochen erfolgte eine abschließende Biopsie. Die Pharmakokinetik zeigte eine sich aufsättigende Serumkonzentration in der Dosisgruppe mit 20 mg Nivolumab, während dies für 10 mg nicht der Fall war. Die Administration war sicher durchführbar, und die Verträglichkeit war gut mit 88 % Ereignissen vom Grad 1–2 und einem Ereignis vom Grad 4 (Hyperglykämie). Die klinische Ansprechrate in Bezug auf die Größe der Läsion lag bei 40,7 %, während es 61,5 % für das pathologische Ansprechen war. Die translationalen Forschungsdaten zeigten Immunantworten mit deutlicher Aktivierung des Th2-Signalwegs nach durchgeführter Therapie in den jeweiligen Schleimhautbiopsien.

Fazit für die Praxis

- **Die Kombination aus dem bispezifischen EGFR/LGR5-Antikörper Petosemtamab mit Pembrolizumab zeigt bei PD-L1-positiven rezidivierten und/oder metastasierten Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich (R/M-HNSCC) in der Erstlinie hohe Ansprechraten (Phase-II-Studie).**
- **Viel hohe Studienaktivität (Phase I und II) gibt es in Bezug auf für humane Papillomaviren (HPV16-)spezifische therapeutische Impfstoffe in der Palliativsituation und neoadjuvanten Kuration.**
- **Die randomisierte placebokontrollierte Phase-II-Studie mit der HPV-spezifischen Substanz ISA101b erreichte keine verbesserte „overall response rate" (ORR).**
- **Die Ansprechraten und Subgruppenanalysen aus 3 Studien bei R/M-HNSCC weisen auf erhöhte Ansprechraten mit HPV-Impfungen in der Population mit einem Combined Positive Score (CPS) von PD-L1≥20 hin.**
- **Neoadjuvante therapeutische Vakzinierungen sind ein aussichtsreicher Ansatz in der kurativen Behandlung von HPV-positiven Oropharynxkarzinomen.**
- **Intraläsionale Injektionen von PD-1-Antikörpern wurden zur Behandlung präkanzeröser oraler Läsionen in frühen Studien eingesetzt.**

Korrespondenzadresse

PD Dr. Adrian von Witzleben
Kopf-Hals-Tumorzentrum des Comprehensive Cancer Center Ulm, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Kopf-Hals-Chirurgie, Universitätsklinik Ulm
Frauensteige 12, 89070 Ulm, Deutschland
adrian.vonwitzleben@uniklinik-ulm.de

Author Contribution. Literaturrecherche: A. von Witzleben, J. Doescher, S. Laban; Schreiben des Manuskripts: A. von Witzleben, J. Doescher, S. Laban, T.K. Hoffmann; Abbildungen: A. von Witzleben, S. Laban.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Doescher: Advisory Board MSD, Merck Serono. T.K. Hoffmann: Advisory Board BMS, MSD, Sanofi. S. Laban: Advisory Board BMS, MSD, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Glaxo Smith Kline. A. von Witzleben gibt 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

1. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al (2006) Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 354:567–578
2. Burtness B, Harrington KJ, Greil R et al (2019) Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 394:1915–1928
3. Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB et al (2007) Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. Immunity 27:111–122
4. 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
5. Even C, Harrington KJ, Massarelli E et al (2024) Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study (OpcemISA) of the combination of ISA101b and cemiplimab versus cemiplimab for recurrent/metastatic (R/M) HPV16-positive oropharyngeal cancer (OPC). JCO 42:6003–6003
6. Fayette J, Clatot F, Brana I et al (2024) Petosemtamab (MCLA-158) with pembrolizumab as first-line (1L) treatment of recurrent/metastatic (r/m) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): Phase 2 study. JCO 42:6014–6014

7. Ferrarotto R, Bell D, Rubin ML et al (2020) Impact of Neoadjuvant Durvalumab with or without Tremelimumab on CD8(+) Tumor Lymphocyte Density, Safety, and Efficacy in Patients with Oropharynx Cancer: CIAO Trial Results. Clin Cancer Res 26:3211–3219
8. Ferrarotto R, Bell D, Rubin ML et al (2019) Checkpoint inhibitors assessment in oropharynx cancer (CIAO): Safety and interim results. JCO 37:6008–6008
9. Galon J, Bruni D (2019) Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. Nat Rev Drug Discov 18:197–218
10. 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
11. Karwacz K, Bricogne C, Macdonald D et al (2011) PD-L1 co-stimulation contributes to ligand-induced T cell receptor down-modulation on CD8+ T cells. EMBO Mol Med 3:581–592
12. Kenter GG, Welters MJP, Valentijn ARPM et al (2009) Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. N Engl J Med 361:1838–1847
13. Lee NY, Ferris RL, Psyrri A et al (2021) Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 22:450–462
14. Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH (2011) The molecular biology of head and neck cancer. Nat Rev Cancer 11:9–22
15. Machiels JP, Tao Y, Licitra L et al (2024) Pembrolizumab plus concurrent chemoradiotherapy versus placebo plus concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-412): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 25:572–587
16. Massarelli E, William W, Johnson F et al (2019) Combining Immune Checkpoint Blockade and Tumor-Specific Vaccine for Patients With Incurable Human Papillomavirus 16-Related Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. JAMA Oncol 5:67–73
17. Mcgrail D, Li K, Nipper A et al (2024) Neoadjuvant immunotherapy for oropharynx cancer: Correlative studies and long-term outcomes from the CIAO trial. JCO 42:6059–6059
18. Mehra R, Cohen RB, Burtness BA (2008) The role of cetuximab for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. Clin Adv Hematol Oncol 6:742–750
19. Naara S, Yaniv D, Andrews C et al (2024) Intralesional nivolumab in oral potentially malignant disorders: A phase 1 pilot study on safety, tolerability, and preliminary efficacy. JCO 42:6016–6016
20. Pearson AT, Seiwert TY, Cohen RB et al (2024) A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of adjuvant pembrolizumab versus placebo in patients with head and neck squamous cell cancers at high risk for recurrence: The PATHWay study. JCO 42:6008–6008
21. Rosenberg AJ, Juloori A, Izumchenko E et al (2024) Neoadjuvant HPV16-specific arenavirus-based immunotherapy HB-200 plus chemotherapy followed by response-stratified de-intensification in HPV16+ oropharyngeal cancer: TARGET-HPV. JCO 42:6017–6017

Abstract

Immunotherapy for head and neck tumors. Updates from the 2024 ASCO Annual Meeting

Immunotherapeutic approaches are now established in the treatment of various tumor entities, including head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). PD-1 antibodies are currently approved for HNSCC with palliative intent but are increasingly being investigated in studies with curative objectives, e.g., as neoadjuvant therapy. At ASCO 2024, particular focus was placed on combinations of immunotherapy with therapeutic vaccines for human papillomavirus (HPV)-induced tumors. Moreover, the question of which patients benefit most from immunotherapy remains unresolved. The growing significance of PD-L1 expression, measured by the combined positive score (CPS), is becoming increasingly evident. This article summarizes the latest relevant findings from the largest international cancer congress, the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2024 Annual Meeting.

Keywords
Immunomodulation · Head and neck squamous cell carcinoma · Vaccine therapy · Neoadjuvant therapy · Immune checkpoint inhibitors

22. Saba NF, Pamulapati S, Patel B, Mody M, Strojan P, Takes R, Mäkitie AA, Cohen O, Pace-Asciak P, Vermorken JB, Bradford C, Forastiere A, Teng Y, Wieland A, Ferlito A (2023) Novel Immunotherapeutic Approaches to Treating HPV-Related Head and Neck Cancer. Cancers (Basel). 15(7):1959. https://doi.org/10.3390/cancers15071959. PMID: 37046621; PMCID: PMC10092986
23. Trivedi S, Srivastava RM, Concha-Benavente F et al (2016) Anti-EGFR Targeted Monoclonal Antibody Isotype Influences Antitumor Cellular Immunity in Head and Neck Cancer Patients. Clin Cancer Res 22:5229–5237
24. Van Poelgeest MI, Welters MJ, Van Esch EM et al (2013) HPV16 synthetic long peptide (HPV16-SLP) vaccination therapy of patients with advanced or recurrent HPV16-induced gynecological carcinoma, a phase II trial. J Transl Med 11:88
25. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al (2008) Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 359:1116–1127
26. Von Witzleben A, Wang C, Laban S et al (2020) HNSCC: Tumour Antigens and Their Targeting by Immunotherapy. Cells 9:
27. Welters MJ, Van Der Sluis TC, Van Meir H et al (2016) Vaccination during myeloid cell depletion by cancer chemotherapy fosters robust T cell responses. Sci Transl Med 8:334r
28. Yan S, Chen S, Zhang X et al (2024) Neoadjuvant sintilimab and platinum-doublet chemotherapy followed by transoral robotic surgery for HPV-associated resectable oropharyngeal cancer: Single-arm, phase II trial. JCO 42:6011–6011
29. Zandberg DP et al 856MO A randomized phase II study of concurrent vs. sequential pembrolizumab with chemoradiation (CRT) in locally advanced head and neck cancer (LA HNSCC): 4-year results and tumor-immune microenvironment analysis. Annals Oncol 34:S557–S558